



**quaderni**  
di Monitor  
06>12

# Gli effetti degli inceneritori sulla salute

## Studi epidemiologici sulla popolazione in Emilia-Romagna

inceneritori  
**salute**

  
monitor

Monitoraggio degli inceneritori nel territorio dell'Emilia-Romagna

moniter

9

quaderni



Monitoraggio degli inceneritori nel territorio dell'Emilia-Romagna

“Quaderni di Monitor”

Collana di documentazione a cura di

Regione Emilia-Romagna

Servizio Comunicazione, Educazione alla sostenibilità

Responsabile: Paolo Tamburini

Arpa Emilia-Romagna. Area Comunicazione

Responsabile: Mauro Bompani

Ha collaborato: Stefano Folli, Barbara Murtas

Creatività

Pablo Comunicazione – Bologna

Realizzazione tipografica a cura di:

Centro stampa Regione Emilia-Romagna



## **Gli effetti degli inceneritori sulla salute Studi epidemiologici sulla popolazione in Emilia-Romagna**

Responsabile linea progettuale: Silvia Candela

Bologna, aprile 2012



# indice

## **Gli effetti degli inceneritori sulla salute Studi epidemiologici sulla popolazione in Emilia-Romagna**

Il progetto Monitor *Benedetto Terracini* | p.5

Un nuovo approccio per il rapporto tra ambiente e salute *Alba Carola Finarelli* | p.7

**Premessa** | p.11

- 1** | p.13 **Esiti della gravidanza**
- 2** | p.53 **Rischio di aborto spontaneo**
- 3** | p.73 **Malformazioni congenite**
- 4** | p.117 **Mortalità e incidenza dei tumori**

**Appendice** | p.207

Esiti della gravidanza per i nati nel periodo 2007-2010

**Glossario dei termini statistici ed epidemiologici** | p.244

**Elenco abbreviazioni** | p.248



## Il progetto Monitor

Nel 2007 la Regione Emilia-Romagna decise di investire oltre tre milioni di Euro in una serie di indagini intese a chiarire - nei limiti degli strumenti di ricerca disponibili - gli effetti ambientali e sanitari degli inceneritori di rifiuti urbani presenti in regione (otto attivi in quel momento e uno dismesso da qualche tempo).

La complessa serie di indagini ha preso il nome di Monitor (Monitoraggio degli inceneritori nel territorio dell'Emilia-Romagna) ed è stata condotta da decine di tecnici e specialisti qualificati, prevalentemente di Arpa Emilia-Romagna e della Regione, affiancati da apporti provenienti da altri centri di ricerca e università.

Il progetto si svolge su una vasta ampiezza di temi. Sono cinque le linee di intervento tecnico scientifico esperite: indagine sulle emissioni in atmosfera degli impianti, indagine sulle ricadute e sugli effetti ambientali, individuazione della popolazione esposta nel corso degli scorsi decenni agli inceneritori e indagine epidemiologica sulla loro salute (230.000 persone, circa il 5% della popolazione regionale), ricerche di laboratorio sugli effetti tossici delle emissioni dagli impianti.

Ad esse si affiancano una linea di intervento volta a definire un protocollo per la Valutazione di Impatto Sanitario (VIS) della realizzazione di infrastrutture e una linea di comunicazione del progetto e dei suoi risultati. Infatti, parte della motivazione a realizzare questo impegnativo progetto nasce dalle sollecitazioni che settori della cittadinanza avanzano verso la Pubblica Amministrazione e le autorità sanitarie e ambientali, spinti da ansie e timori per gli effetti che questa forma di smaltimento dei rifiuti genera. La definizione partecipata di strategie di contenimento dei rischi e di tutela della salute sottintende una continua e trasparente comunicazione tra ricercatori e pubblico, in merito tanto a risultati scientifici validati quanto alle incertezze



che i risultati stessi lasciano. A garanzia della qualità dei vari protocolli di indagine elaborati, della fattibilità del progetto e delle sue fasi e dell'adeguatezza delle risorse e delle tecnologie impegnate, è stato chiamato un "nucleo di saggi", che ho avuto l'onore e l'onere di presiedere: scienziati e specialisti estranei a progettazione e svolgimento della ricerca e privi di alcun interesse confliggente con il ruolo di garanti loro attribuito. La separatezza è stata totale, al punto che il Comitato scientifico (questo il nome formale del nucleo di saggi) ha richiesto e ottenuto di operare a titolo gratuito. Nel corso dei tre anni di svolgimento delle attività di Monitor il rapporto con i responsabili del progetto è stato costante e proficuo: numerosi elementi di approfondimento sono stati introdotti, varie volte ci si è confrontati in modo schietto e senza nascondere dubbi e divergenze: i risultati delle attività presentati in questa collana editoriale di tipo semi-divulgativo (e più approfonditamente in pubblicazioni destinate alla stampa specializzata) sono dunque da intendersi condivisi nella metodologia, nelle procedure e negli esiti dal Comitato scientifico. In caso diverso, sono esposte e pubblicate le eventuali differenze di valutazione riguardanti questo o quell'aspetto delle singole ricerche.



# Un nuovo approccio per il rapporto tra ambiente e salute

L'approccio deterministico ai problemi di salute, basato su una relazione lineare causa-effetto, che per lungo tempo è stato alla base degli interventi classici dell'igiene, non è più applicabile ai temi più semplici oggetto di valutazione da parte della sanità, e lo è ancor meno se ci riferiamo al rapporto tra ambiente e salute, caratterizzato da una grande complessità e da una molteplicità di relazioni e interessi.

D'altra parte il nesso tra ambiente e salute è stato posto da tempo all'attenzione del dibattito politico e scientifico internazionale per l'impatto che esso ha sulla qualità della vita e sullo sviluppo economico e sociale; la sanità deve quindi necessariamente contribuire ad approfondire questa relazione, a capirne i determinanti e a contribuire alla definizione di possibili soluzioni.

La salute è un bene prezioso ed è fortemente collegata all'ambiente in cui viviamo e alle nostre scelte quotidiane. Il nostro stile di vita si riflette sulla nostra salute attraverso comportamenti che incidono direttamente sul nostro benessere – non fumare, svolgere regolarmente attività fisica, alimentarsi in modo vario ed equilibrato – ma anche altre attività che svolgiamo ogni giorno hanno un riflesso indiretto sulla nostra salute se le leggiamo in riferimento al loro impatto ambientale; scegliere forme di mobilità sostenibile, praticare la raccolta differenziata dei rifiuti sono esempi di azioni che sottendono consapevolezza e responsabilità sulla protezione dell'ambiente in cui viviamo.

Da un punto di vista collettivo, invece, si può sottolineare come le prospettive della produzione industriale, i processi di globalizzazione, le strategie nei settori dell'energia, dei trasporti, dello sviluppo urbano e della gestione dei rifiuti siano solo alcuni esempi di situazioni che determinano rilevanti impatti sull'ambiente e sulla salute.



Uno sviluppo positivo della società, sostenibile e equo, richiede necessariamente strategie e politiche efficaci in molteplici settori dell'attività umana, e a questo fine occorre saper riconoscere le diverse dimensioni dei problemi, mobilitare l'impegno e le risorse delle comunità e delle istituzioni in modo intersettoriale, e investire nelle conoscenze, sia attraverso la ricerca e la sorveglianza, sia in azioni di comunicazione, formazione e informazione.

Quando si affronta il tema dell'impatto delle diverse politiche sulla salute (e sull'ambiente), si entra in una condizione di incertezza, anche perché le conoscenze disponibili non sono sistematiche e lasciano ampi gradi di indeterminazione. Esistono poi problemi di definizione e nomenclatura degli oggetti da analizzare, tenendo conto che sono almeno tre gli assi di potenziale interesse: i fattori di rischio da valutare e le popolazioni esposte; le politiche che influiscono sui determinanti; i contesti (luogo di lavoro, scuola, comunità locale...) in cui si verificano le esposizioni e i determinanti esplicano la propria influenza.

Per affrontare queste tematiche si stanno sviluppando competenze, normative, metodi scientifici e strumenti tecnici nuovi, tra cui quelli per la valutazione di impatto sull'ambiente e sulla salute, il principio di precauzione, le normative per il controllo dei prodotti chimici, per la sicurezza alimentare ecc. Sono strategie che si basano su prove scientifiche ma che hanno bisogno, tuttavia, di essere sostenute da sforzi sistematici rivolti da un lato alla integrazione dei diversi saperi e dall'altro al coinvolgimento dei responsabili istituzionali e dei portatori di interesse fin dall'inizio dei processi.

In Emilia-Romagna sono cresciute negli anni elevate competenze tecnico-scientifiche su questi temi, tra cui quelle riferite all'epidemiologia, alla tossicologia e alle metodologie di analisi chimico-fisica dei determinanti ambientali; sono stati realizzati importanti progetti in modo coordinato tra Servizio sanitario regionale e Arpa.

Un'esperienza di grande rilevanza è il progetto Monitor "Sorveglianza ambientale e sanitaria in aree prossime ad inceneritori" che, nell'analizzare con un rigoroso metodo scientifico gli effetti sulla salute e sull'ambiente di questi impianti, mira a creare una relazione tra chi propone e gestisce gli inceneritori, tra chi autorizza e controlla e tra chi potrebbe soffrirne le conseguenze. In altre parole attraverso progetti come questi, basati sulla conoscenza e sulla trasparenza, si vogliono creare le condizioni per una reale condivisione del problema in una cornice di *extended*

*peer community.*

Questo tipo di strategia, per avere successo, richiede peraltro sia l'integrazione dei diversi saperi che possono valutare l'impatto atteso di specifiche politiche, sia il coinvolgimento dei responsabili istituzionali e dei portatori di interesse fin dall'inizio del processo, ivi inclusa l'analisi delle prove scientifiche disponibili circa il peso sulla salute che hanno le politiche e circa l'efficacia delle azioni specifiche.

Occorre poi considerare che, in un'ottica di sanità pubblica, è fondamentale, nel mettere a confronto benefici e ricadute negative, tenere conto del contesto complessivo al fine di valutare in una scala di priorità le diverse problematiche emerse e quindi i risultati derivanti dagli studi e dai progetti attuati.

Questo nuovo approccio in tema di "Ambiente e salute" è stato incardinato nell'importante sforzo di sistematizzazione degli interventi di prevenzione, costituito dal Piano regionale della Prevenzione, deliberato dalla Giunta regionale in data 27 dicembre 2010.

La strategia è quella di un Sistema regionale che deve mettere in gioco se stesso in modo pro-attivo e non re-attivo, sistematico, trasparente ed autorevole, capace di utilizzare al meglio le conoscenze disponibili, a livello locale ed internazionale. Per fare questo occorre perciò "azzardare", discutere, definire e perseguire proposte che devono poi essere sostenute anche e soprattutto a fronte delle difficoltà che spesso si incontrano nella integrazione tra discipline, competenze ed istituzioni diverse.

Questo descrive sinteticamente la visione che ha guidato gli operatori nell'attuazione delle linee progettuali che in Monitor hanno lavorato in modo integrato e sinergico nello sforzo di collegare le crescenti conoscenze in termini di analisi ambientali e stime modellistiche delle ricadute emmissive, con una più compiuta valutazione degli effetti sulla salute attraverso le metodologie classiche dell'epidemiologia e quelle più innovative della tossicogenomica e di stima del danno genetico e epigenetico. Il lavoro sviluppato nell'ambito di Monitor ha richiesto impegno, studio, capacità di affrontare percorsi innovativi e di collaborare tra professionisti portatori di competenze assai diverse; a tutti loro va un ringraziamento per l'importante contributo fornito allo sviluppo delle conoscenze in questo campo.



# Premessa

Lo studio degli effetti sanitari ha riguardato la popolazione residente nell'area di 4 km di raggio intorno a ogni inceneritore per Rifiuti Solidi Urbani (RSU) e ha valutato l'occorrenza di effetti associabili a:

1. esposizioni di breve durata (effetti a breve termine)
2. esposizioni di lunga durata (effetti a lungo termine).

Gli effetti a breve termine presi in considerazione sono stati quelli riproduttivi, per i quali in letteratura sono riportati pochi studi, con risultati non conclusivi. Sono quindi stati studiati, nei nati nel periodo 2003-2006, la gemellarità, il rapporto tra i sessi alla nascita, la prematurità, i piccoli per età gestazionale, il basso peso nei nati a termine. E' stata inoltre indagata l'abortività spontanea nelle gravidanze occorse nello stesso periodo.

Sono state anche considerate le malformazioni congenite, che possono essere ascritte tra gli effetti a breve termine per la possibile azione teratogena di alcuni inquinanti direttamente sull'embrione, ma per la genesi delle quali non è possibile escludere che abbiano un ruolo fattori di rischio genetico o epigenetico, agendo sui gameti dei genitori in tempi antecedenti il concepimento. Per questa ragione, e per le peculiarità metodologiche dello studio di questo esito, le malformazioni sono trattate separatamente dagli altri effetti riproduttivi.

Per quanto riguarda gli effetti a lungo termine, sono state valutate sia la mortalità per cause non traumatiche, tumorali o non tumorali, che l'incidenza di tumori, su tre coorti di differenti dimensioni e diversa accuratezza di ricostruzione della storia residenziale.

Lo studio intendeva anche indagare eventuali effetti sulla salute dei lavoratori degli impianti di incenerimento, in relazione all'esposizione professionale. Non è stato tuttavia possibile ricostruire con affidabilità e completezza la coorte dei lavoratori, se non a partire da anni recenti e si è quindi dovuto rinunciare a questa parte dello studio.

Le pagine che seguono presentano quindi quattro rapporti (esiti riproduttivi, aborti spontanei, malformazioni congenite ed effetti a lungo termine), predisposti dai Gruppi tecnici indicati in apertura di ciascuno di essi e approvati dal Comitato Scientifico di Monitor, che ne ha vagliato la correttezza metodologica.

# 11 Esiti della gravidanza

**Responsabile: Silvia Candela** (Azienda USL di Reggio Emilia - Dipartimento di sanità pubblica - Servizio di Epidemiologia)

## Gruppo di lavoro:

Paola Angelini (Regione Emilia-Romagna - Servizio di sanità pubblica)  
Laura Bonvicini (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Serena Broccoli (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Gianfranco De Girolamo (AUSL MO - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Andrea Evangelista (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Anna Freni Sterrantino (Arpa Emilia-Romagna - CTR Ambiente e Salute)  
Carlo Alberto Goldoni (AUSL MO - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Ferdinando Luberto (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Paolo Marzaroli (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Andrea Ranzi (Arpa Emilia-Romagna - CTR Ambiente e Salute)

## Esperti esterni:

Carla Ancona (SSR del Lazio - Dipartimento di Epidemiologia)  
Francesco Forastiere (SSR del Lazio - Dipartimento di Epidemiologia)

## Si ringraziano:

- il Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali e il Servizio Sviluppo Amministrazione digitale e Sistemi informativi geografici della Regione Emilia-Romagna per il prezioso lavoro, rispettivamente, di record linkage con i Data Base regionali e di identificazione e georeferenziazione dei civici residenziali usati per la costruzione della popolazione in studio;
- l'Agenzia Sanitaria e Sociale della Regione Emilia-Romagna per aver fornito i tassi annuali degli eventi occorsi nella popolazione dell'Emilia-Romagna nello stesso periodo dello studio;
- le Anagrafi comunali dei Comuni nei siti di interesse<sup>1</sup> per la costruzione dell'elenco dei nati e i numerosi operatori dei Dipartimenti di Sanità Pubblica delle Aziende USL della regione per il lavoro svolto di integrazione e raccordo.

---

1. Piacenza (PC), Cadelbosco di Sopra e Reggio Emilia (RE), Modena (MO), Bologna, Castenaso e Granarolo Emilia (BO), Ferrara e Vigarano Mainarda (FE), Ravenna (RA), Forlì (FC), Coriano, Misano Adriatico, Riccione, Rimini e San Clemente (RN)

## Introduzione

Solo pochi studi hanno analizzato la relazione tra esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori di rifiuti solidi urbani (RSU) e gli esiti della gravidanza, con risultati non univoci. In Emilia-Romagna, nell'ambito del Progetto Monitor, che ha interessato gli otto inceneritori di RSU attivi sul territorio nel periodo 2003-2006, la valutazione degli effetti sulla salute dell'esposizione a inceneritori ha riguardato gli esiti riproduttivi, come possibile espressione di effetti a breve termine.

## Obiettivo

Valutare la possibile associazione tra l'esposizione a inquinanti emessi dagli inceneritori di RSU e i seguenti eventi della gravidanza: rapporto tra sessi alla nascita (sex ratio - SexR), nascite gemellari (multiple births - MB), nascite pretermine (preterm births - PTB), piccoli per età gestazionale (small for gestational age - SGA) e basso peso alla nascita nei nati a termine (low birth weight - LBW).

## Materiali e metodi

Lo studio ha considerato tutti i nati (11.937) registrati in anagrafe da madri residenti nelle aree di 4 km di raggio intorno agli otto inceneritori di RSU presenti in Regione nel periodo 2003-2006. Di questi sono entrati nello studio i 9.950 nati per i quali è stato possibile ottenere informazioni sia sugli esiti della gravidanza che su alcune caratteristiche materne, attraverso record linkage con il data base CedAP (Certificato di Assistenza al Parto). L'indirizzo di ogni bambino è stato georeferenziato e caratterizzato da uno specifico livello di esposizione alle emissioni dell'inceneritore, categorizzate in cinque livelli, e ad altre fonti di inquinamento (quattro livelli), valutate attraverso l'applicazione di modelli di dispersione al suolo. Gli esiti della gravidanza sono stati analizzati sia attraverso il confronto con i tassi regionali per ciascun livello di esposizione (Rapporti Standardizzati di Prevalenza - RS) che, entro le aree in studio, con l'applicazione di modelli di regressione logistica per valutare la relazione tra diversi livelli di esposizione e occorrenza di ciascun esito. L'analisi ha tenuto conto sia dell'esposizione ad altre fonti di inquinamento che delle caratteristiche materne (età, ordine di gravidanza, titolo di studio, nazionalità) e i risultati sono espressi come Odds Ratio, con i rispettivi Intervalli di Confidenza al 95% (OR, IC 95%).



## Risultati

Per nessun esito e nessun livello di esposizione si rileva una differenza significativa rispetto ai tassi regionali del periodo in esame. Per quanto riguarda il confronto interno alle aree in studio SexR, MB e LBW non sono associati con l'esposizione a inceneritore, mentre i nati pretermine (PTB) e, in misura minore, SGA mostrano un trend significativo con i livelli di esposizione. Per questi due esiti gli OR (IC 95%) del livello di esposizione maggiore verso il minore sono rispettivamente 1,75 (1,25-2,46) e 1,21 (0,93-1,56). Per PTB si rileva anche un potenziale effetto sinergico dell'esposizione a inceneritore con quella delle altre fonti di inquinamento e si osserva un trend significativo anche tra i nati molto pretermine (< 32 settimane). Diverse analisi di sensibilità hanno confermato questi risultati.

## Conclusioni

Per nessuno degli esiti considerati si rilevano differenze significative tra le aree in studio e le medie regionali. Tuttavia, considerando l'occorrenza di ogni esito all'interno delle aree in relazione ai livelli di esposizione, si manifestano risultati diversificati. L'esposizione a inceneritore non mostra alcun effetto sul rapporto tra sessi, sulle nascite gemellari, sul basso peso alla nascita. L'esito piccoli per età gestazionale, non esplorato in alcun studio precedente, mostra un trend debolmente significativo per livelli crescenti di esposizione, senza tuttavia che i livelli più elevati presentino un'occorrenza dell'esito significativamente più alta del livello di riferimento. Lo studio ha invece rilevato una associazione coerente e statisticamente significativa tra livelli di esposizione ad emissioni da inceneritore e nascite pretermine.

I risultati di questo lavoro devono essere inseriti nel complesso di conoscenze preesistenti e contribuiscono al complessivo processo di riconoscimento delle potenzialità nocive di un agente/esposizione, ovvero alla costruzione di un livello di evidenza progressivamente meno incerto. I risultati dello studio contribuiscono alla valutazione della componente salute nella visione complessiva delle politiche di gestione dei rifiuti. Un ulteriore contributo al miglioramento delle conoscenze verrà dalla continuazione dello studio su un periodo più recente, che consentirà anche di valutare se i cambiamenti impiantistici nel frattempo intercorsi abbiano comportato una modifica nelle stime modellistiche dell'esposizione e negli esiti qui segnalati.

## 1. Introduzione

Gli studi condotti per valutare lo stato di salute dei residenti nelle vicinanze di impianti di incenerimento di rifiuti solidi urbani (RSU) hanno considerato la mortalità e l'incidenza di tumori maligni, soprattutto dell'apparato digerente (stomaco, colon-retto, fegato), respiratorio (laringe, polmone), del sistema linfopoietico e dei tessuti molli, ma anche esiti non neoplastici come le malattie dell'apparato respiratorio e della cute. Le conoscenze scientifiche riguardano prevalentemente impianti di incenerimento di RSU attivi nel passato, molto diversi tecnologicamente da quelli attuali. I risultati complessivi, soprattutto per le patologie tumorali, sono contrastanti e il livello di evidenza per una relazione tra la residenza in prossimità degli impianti ed effetti sulla salute è spesso limitato o inadeguato (1,2).

Gli esiti della gravidanza sono considerati importanti negli studi epidemiologici perché possibile espressione di un effetto a breve termine delle esposizioni ambientali. Negli ultimi due decenni, numerosi studi hanno indagato la salute riproduttiva valutando esiti diversi in relazione alla esposizione a discariche (1,2), all'inquinamento atmosferico in genere o all'inquinamento atmosferico da traffico (3): rapporto tra i sessi (maschi/femmine) alla nascita, gemellarità, basso peso, nati piccoli per l'età gestazionale, nati pretermine, aborti spontanei, natimortalità e mortalità neonatale. I risultati più coerenti riguardano i nati pretermine ed evidenziano associazioni positive con stime di effetto relativamente modeste (rischi relativi compresi tra 1,10 e 1,27). L'esposizione durante l'ultima fase della gravidanza, tra la fine del secondo e l'inizio del terzo trimestre, sembra maggiormente associata all'esito in studio (4,5). Le stesse revisioni della letteratura riportano studi negativi in relazione ai diversi parametri di inquinamento ambientale considerati (3-5).

Numerosi studi hanno valutato l'associazione tra esposizione residenziale alle emissioni da inceneritore e malformazioni congenite, mentre pochi studi hanno preso in considerazione altri eventi avversi della gravidanza (1,2). L'esito più studiato, sebbene con risultati non conclusivi, risulta la gemellarità. Uno studio geografico condotto in Scozia (6) ha indagato le nascite gemellari dal 1975 al 1983 in una regione con un inceneritore di rifiuti solidi urbani ed uno di rifiuti chimici. Nelle due aree a maggior concentrazione di Idrocarburi Policiclici Aromatici nel terreno, sono stati rilevati nel

periodo 1976-1979 rispettivamente tassi di gemellarità di 7,3‰ e 12,4‰ rispetto al 7,1 osservato nell'area di riferimento, mentre nel periodo successivo i tassi erano più che raddoppiati (16,0 e 19,9 rispetto a 7,6‰ delle altre aree). Nelle stesse aree e nello stesso periodo si osservava inoltre un aumento molto evidente della frequenza di gemellarità nei bovini.

Per quanto concerne il rapporto tra i sessi, nella stessa regione e per gli stessi periodi temporali, Williams et al. (7) hanno rilevato, nell'area a maggiore esposizione agli inquinanti emessi dall'inceneritore, una riduzione significativa delle nascite di sesso maschile, con una proporzione dell'89% nel 1976-1979 e del 90% nel 1980-1983. I risultati degli studi scozzesi non sono stati successivamente replicati.

I risultati di uno studio svedese (8), effettuato utilizzando dati correnti dal 1973 al 1990, non hanno evidenziato eccessi di nascite gemellari nelle 14 municipalità sede di impianti di inceneritori di rifiuti; anche il confronto tra i periodi precedenti e successivi alla costruzione degli impianti non ha prodotto risultati indicativi.

Uno studio giapponese (9) condotto su 63 inceneritori con livelli di emissione di diossine molto elevati ha analizzato gli eventi riproduttivi in un raggio di 10 km dalla sorgente. Nessuno degli esiti studiati (rapporto tra sessi, basso peso alla nascita, mortalità infantile, neonatale e neonatale precoce nel loro complesso e da malformazioni congenite, aborto spontaneo totale e associato a malformazioni congenite) è risultato significativamente aumentato nei primi due km di raggio. A 10 km di distanza dall'inceneritore è stata tuttavia rilevata una diminuzione della mortalità infantile e delle malformazioni congenite ( $p < 0,05$ ).

Lin et al. (10) hanno studiato gli eventi avversi della gravidanza nel 1991 e nel 1997 in un'area caratterizzata da elevata esposizione ambientale a diossine e furani generati dalle emissioni di un inceneritore di RSU a Taipei, con inizio attività nel 1992. Lo studio paragonava gli esiti tra popolazione esposta e controlli prima (1991) e cinque anni dopo (1997) l'avvio dell'inceneritore. L'esposizione a diossine, riferita al 1997, è stata stimata tramite un modello di dispersione realizzato dall'EPA statunitense. I soggetti, la cui esposizione è stata definita in base alle concentrazioni medie annuali, sono stati georeferenziati e divisi in due livelli di esposizione crescenti (0,03-0,05 pg/

TEQ  $\text{m}^3$  e  $> 0,05 \text{ pg/TEQ m}^3$ ); il confronto è stato effettuato con una popolazione definita ad esposizione assente. Sono definiti “esposti” anche i soggetti che al 1991 risiedevano nelle aree successivamente individuate come tali. Per quanto riguarda il rapporto tra i sessi, gli Odds Ratios (OR) aggiustati per genere, ordine di nascita, età e titolo di studio materni sono risultati uguali o inferiori all’unità in entrambi i periodi considerati. Il rischio di basso peso alla nascita negli esposti è risultato inferiore rispetto al gruppo di riferimento nel 1991 e lievemente superiore all’unità nel 1997, tuttavia l’associazione non raggiungeva la significatività statistica. La durata della gestazione, con cut-off a 37 settimane, nel periodo precedente all’avvio dell’impianto non ha evidenziato un aumento di frequenza tra gli esposti, mentre nel periodo successivo l’OR aggiustato è risultato di 1,12 negli esposti a meno di  $0,05 \text{ pg/m}^3$  di diossine e di 1,22 (IC 95% 0,97-1,52) negli esposti a più di  $0,05 \text{ pg/m}^3$ . Il confronto tra esposti nel loro complesso e gruppo di riferimento, corretto per i confondenti già elencati, ha rilevato una riduzione statisticamente significativa di 5,87 gr. per il peso alla nascita e di 0,09 settimane di gestazione a carico dei nati esposti.

L’obiettivo di questo lavoro è quello di studiare l’associazione tra eventi avversi della gravidanza (rapporto tra i sessi, gemellarità, peso alla nascita, nati piccoli per l’età gestazionale, parto pretermine) ed esposizione alle emissioni degli inceneritori in una coorte di nati nel periodo 2003-2006 da madri residenti in un raggio di 4 km dagli otto inceneritori di RSU della regione Emilia-Romagna.

## 2. Materiali e metodi

### 2.1 Area in studio

La popolazione oggetto del presente studio è costituita dai neonati di madri che al momento del parto risiedevano in un raggio di 4 km dagli 8 inceneritori di RSU attivi nella regione. Lo studio comprende i comuni di Piacenza (PC), Cadelbosco di Sopra e Reggio Emilia (RE), Modena (MO), Bologna, Castenaso e Granarolo Emilia (BO), Ferrara e Vigarano Mainarda (FE), Ravenna (RA), Forlì (FC), Coriano, Misano Adriatico, Riccione, Rimini e San Clemente (RN). Le anagrafi dei comuni interessati hanno fornito l’elenco, la data di nascita e l’indirizzo (via e numero civico) dei nati nel periodo 2003-2006 nelle aree in studio; tutti gli indirizzi sono stati georeferenziati tramite Sistemi Informativi Geografici (GIS) o Google Maps.



## 2.2 Popolazione in studio

Sono stati considerati tutti i nati nel periodo 01.01.2003 - 31.12.2006 residenti nell'area in studio. Sono stati esclusi a priori i bambini in affido, riconoscibili in quanto residenti presso la sede municipale del comune di residenza. Sono stati registrati 11.937 neonati. Le informazioni relative alla madre, alla gravidanza e al parto, sono state ricavate con una procedura di record-linkage dall'archivio dei certificati di assistenza al parto (CedAP) che registra tutte le nascite avvenute in Emilia-Romagna. L'archivio non dispone della mobilità extra-regionale, per cui lo studio non comprende i nati fuori regione. I soggetti linkati sono risultati 10.072 (84,4%). Per tutti gli eventi avversi della gravidanza studiati sono stati esclusi i nati da fecondazione assistita (122; 1,02%), per cui il data set definitivo è composto da 9.950 nati.

Il data set completo (9.950 nati) è stato utilizzato solo per studiare la gemellarità e il rapporto tra sessi, mentre per gli altri eventi avversi della gravidanza in studio sono stati applicati ulteriori criteri di esclusione, che sono elencati nella tabella 1, nella quale sono anche riportati i numeri finali di soggetti analizzati per ciascun evento in studio.

**Tab. 1** Criteri di esclusione, numero di esclusi e numero di soggetti in studio in relazione ai diversi eventi avversi della gravidanza.

		Parti gemellari	Rapporto tra sessi	Nati pretermine	Piccoli per l'età gestazionale	Basso peso alla nascita
criteri di esclusione e numero di esclusi	Fecondazione assistita	122	122	122	122	122
	Gemelli			257	257	257
	Madri di nazionalità indiana				64	
	Nati pretermine					606
	Dati mancanti			26	27	26
Numero soggetti in studio		9.950	9.950	9.667	9.602	9.061

## 2.3 Definizione degli esiti

Sono stati analizzati i seguenti eventi avversi della gravidanza:

- Gemellarità (Multiple Births - MB): numero di parti gemellari.
- Rapporto tra sessi (Sex Ratio - SexR): rapporto tra il numero di nati maschi e il numero totale di nati.
- Nati pretermine (11) (Preterm Births - PTB): nati con età gestazionale < 37 settimane - ws. Sono state poi condotte analisi ulteriori disaggregando i nati pretermine in nati “quasi” a termine (34-36 ws), nati con prematurità moderata (32-33 ws), nati con prematurità severa (< 32 ws). Da questa analisi sono stati esclusi anche i gemelli (257; 2,58%).
- Basso peso alla nascita a termine (Low Birth Weight - LBW): nati a termine con peso < 2.500 gr. Da questa analisi sono dunque stati esclusi, oltre ai gemelli, i PTB (606; 6,27%).
- “Piccoli per l’età gestazionale” (Small for Gestational Age - SGA): definiti come neonati di peso in grammi inferiore o uguale al 10° percentile previsto per la settimana di gravidanza alla nascita e per il sesso del neonato. Non sono disponibili curve di accrescimento italiane o europee affidabili, per cui come riferimento sono state utilizzate le curve canadesi (12), ritenute applicabili alla popolazione in studio. Dall’analisi sono stati esclusi, oltre ai gemelli, anche i nati da madri provenienti dalla regione indiana (n. 64), costituzionalmente “piccoli”(13).

## 2.4 Caratteristiche materne

Sono state considerate le variabili socio-demografiche della madre disponibili nel data base CedAP, se potenzialmente correlate agli eventi in studio. In particolare sono state considerate: età, nazione di origine e titolo di studio della madre, ordine di gravidanza e sesso del neonato. Non è stato possibile utilizzare le informazioni sullo stato civile e sull’occupazione materna, pur presenti nel Cedap, a causa dell’elevato numero di dati mancanti.

L’informazione sull’abitudine al fumo, notoriamente associato con alcuni degli eventi considerati (basso peso e prematurità), non è presente nelle schede CedAP negli anni coperti da questo studio, ma solo a partire dal 2007. Sulla base dei dati 2007 e utilizzando la metodologia proposta da Axelson e Steenland (14), si è valutato in

maniera indiretta il potenziale contributo di confondimento del fumo materno al rischio di gravidanza pretermine negli anni considerati. Il metodo, partendo dalle stime di Rischio Relativo (RR) reperibili in letteratura sulla relazione tra il fattore di rischio in esame e l'evento in studio, permette di calcolare la proporzione di "esposti" al fattore di rischio stesso che sarebbe necessario assumere nella popolazione in studio per giustificare il rischio relativo per il fattore ambientale effettivamente riscontrato.

## 2.5 Esposizione

Gli inceneritori in studio hanno caratteristiche molto diverse tra loro per quel che riguarda il periodo di attivazione (dal 1968 al 2003), la localizzazione (urbana, rurale, area industriale), il tipo di forno (a griglia mobile, a tamburo rotante o a letto fluido), il numero di linee (da 1 a 3), l'altezza dei camini (da 40 a 80 metri), le quantità di RSU autorizzate (da 50.000 a 153.000 ton/anno) e i sistemi di abbattimento delle emissioni. Tutti questi fattori influiscono sulla stima dell'esposizione della popolazione. Le caratteristiche dettagliate di ogni impianto sono riportati nella relazione conclusiva dell'azione 3 della Linea progettuale 2, mentre i dati di attribuzione dell'esposizione, a partire dalle stime modellistiche, sono pubblicati a cura della Linea progettuale 3, Azione 2.

I nati arruolati sono stati georeferenziati attraverso il linkage della residenza alla nascita con la banca dati di coordinate geografiche di tutti i civici residenziali che cadono nelle 8 aree di indagine. Per il solo comune di Coriano di Rimini si è ricorsi ad una georeferenziazione basata sull'utilizzo dello strumento di pubblico dominio (*Google Maps*). Ogni residenza così individuata è stata caratterizzata per l'esposizione agli inquinanti emessi dall'inceneritore e a quelli emessi dalle altre fonti, applicando alle rispettive emissioni il modello di ricaduta al suolo ADMS-Urban del CERC (Cambridge Environmental Research Consultants) (15).

L'ADMS (Atmospheric Dispersion Modeling System) è un modello matematico deterministico gaussiano usato per predire la concentrazione e la deposizione degli inquinanti atmosferici. Il modello integra gli inventari delle emissioni, puntiformi o diffuse, i dati meteorologici (vento, temperatura e nuvolosità) e le misurazioni dell'inquinamento di fondo. Il modello è collegato a un sistema GIS (Geographical Information System) e genera mappe di dispersione degli inquinanti di interesse.

Ad ogni nato è stato quindi attribuito il valore stimato di esposizione caratteristico

della residenza alla nascita, assumendo che tale residenza abbia effettivamente costituito l'abitazione materna durante tutta la gravidanza.

Per la caratterizzazione dell'esposizione tramite attribuzione di un valore di concentrazione derivante dalle simulazioni modellistiche, sono stati valutati diversi aspetti che brevemente vengono riportati.

### *Esposizione ad inceneritore*

Come traccianti dell'esposizione a inceneritore sono state scelte le polveri, in base alla considerazione che esiste un'ampia disponibilità di dati misurati provenienti dai sistemi di misurazione automatica al camino (SME), obbligatoriamente presenti in ogni inceneritore.

Il valore stimato dalle mappe di simulazione riguarda le polveri primarie emesse dall'inceneritore.

Sono state effettuate cinque simulazioni modellistiche, una per ogni anno di interesse (2002-2006), modulando le emissioni per ogni mese entro l'anno.

Per tenere conto poi di eventuali fermi impianto "significativi" (in termini di numero di giorni), il valore medio della mappa è stato pesato sui giorni di funzionamento del periodo considerato.

Quindi per ogni mese è stato valutato il seguente contributo:

$$C_{mese} = \text{contributo\_mese} * \text{valore concentrazione mappa} / 12$$

In questo modo è stato anche possibile considerare valori di esposizione attribuibili a periodi temporali differenti (es. 1° trimestre o tutta la gravidanza) semplicemente considerando i contributi "Cmese" per i mesi di interesse. Sono stati calcolati i valori per l'intera gravidanza, i tre trimestri separatamente e il trimestre precedente il concepimento.

### *Esposizione a tutte le altre fonti*

Premesso che le caratteristiche del modello di simulazione usato non permettono di evidenziare differenze sostanziali nella morfologia delle mappe di ricaduta delle polveri e degli ossidi di azoto, la scelta è ricaduta sugli Ossidi di azoto (NOx).

Ad ogni residenza è stato quindi attribuito un valore medio di periodo, a partire dalle



simulazioni sulla situazione “attuale”.

Sono state fornite le mappe per ogni macrosettore (traffico, industria, allevamenti, agricoltura, riscaldamento), per cui sono stati assegnati a ciascun nato i valori sia di concentrazione cumulata per tutte le fonti di concentrazione dovuta a ciascuno di questi settori.

### *Assegnazione livelli di esposizione*

In sintesi sono state calcolate le seguenti classi di esposizione:

- in riferimento al solo inceneritore, utilizzando come tracciante le polveri, 5 livelli di esposizione, così categorizzate (valori espressi in nanogrammi/m<sup>3</sup> [ng/m<sup>3</sup>], 1 microgrammo = 1.000 nanogrammi):

**1:** PM<sub>10</sub> = 0; **2:** PM<sub>10</sub> > 0 - ≤ 0,2; **3:** PM<sub>10</sub> > 0,2 - ≤ 1; **4:** PM<sub>10</sub> > 1 - ≤ 2; **5:** PM<sub>10</sub> > 2

- per l'esposizione a tutte le altre sorgenti delle aree in studio (traffico, inquinamento industriale, agricolo e domestico), utilizzando come tracciante gli NOx, 4 livelli di esposizione (manca l'esposizione “zero”), così categorizzate (valori espressi in microgrammi/m<sup>3</sup> (µg/m<sup>3</sup>):

**1:** NOx < 25; **2:** NOx ≥ 25 - < 40; **3:** NOx ≥ 40 - < 65; **4:** NOx ≥ 65

Sono stati considerati nello studio, in particolare nella categoria di riferimento (esposizione a inceneritore nulla), i 1.603 bambini nati da madri residenti a Reggio Emilia che hanno condotto la gravidanza durante un periodo di sospensione dell'attività dell'impianto (gennaio 2003-giugno 2005) e i 138 neonati residenti a Coriano (RN) georeferenziati con Google Maps al livello inferiore di esposizione ma che, ad un esame più attento, sono risultati risiedere fuori dall'area in studio.

## **2.6 Metodi statistici**

Sono state eseguite analisi univariate dell'occorrenza degli esiti in studio in relazione all'esposizione alle emissioni degli inceneritori, alle emissioni da altre fonti, alle caratteristiche materne e alle diverse aree in studio (siti). La significatività delle differenze rilevate è stata testata con il test del chi quadrato o con il test di Cochran-Armitage per il trend, in caso di variabili ordinali.

Per tutti gli eventi indagati, ad eccezione di SGA<sup>2</sup>, sono stati calcolati i Rapporti Standardizzati di Prevalenza alla Nascita (RS) per età e nazionalità della madre, e i relativi limiti di confidenza al 95% (IC 95%), utilizzando come riferimento per il calcolo dei valori attesi i tassi annuali degli eventi occorsi nella popolazione dell'Emilia-Romagna nello stesso periodo dello studio.

Sono stati applicati modelli di regressione logistica multivariata per stimare gli OR, e i relativi IC 95%, della relazione tra esposizione alle emissioni dagli inceneritori ed effetti sanitari, correggendo per l'esposizione ad altre fonti e per le covariate materne. Per le analisi sulle componenti delle nascite pretermine sono stati utilizzati modelli di regressione logistica politomica.

Al fine di indagare eventuali relazioni non lineari tra i livelli di emissione e gli eventi SGA e PTB, nei modelli di regressione logistica il livello di PM<sub>10</sub> è stato incluso anche come variabile continua, dopo opportuna trasformazione mediante spline cubica ristretta a quattro nodi.

Sono state condotte diverse analisi di sensibilità dei modelli di regressione. In particolare, sono state condotte analisi solo su nati di nazionalità italiana, eliminando la categoria a esposizione nulla, considerando le esposizioni ad altre fonti limitatamente al traffico e all'industria. Inoltre, per valutare l'importanza di ogni sito nel determinare i risultati ottenuti, sono stati prodotti i modelli di regressione con l'esclusione di un singolo sito alla volta.

L'analisi dei dati è stata eseguita con Stata IC 11 e con la versione 2.11.1 di R.

---

2 SGA non è un esito valutato da CedAP Emilia-Romagna. Non sono quindi disponibili i tassi regionali per la standardizzazione indiretta.



### 3. Risultati

#### 3.1 Confronto tra soggetti inclusi ed esclusi dallo studio

##### Siti

La distribuzione per sito dei 9.950 neonati entrati nello studio è illustrata nella Tab. 2. Le province maggiormente rappresentate sono quelle di Reggio Emilia e Modena, seguite da Piacenza, Ferrara e Ravenna. Ferrara e Piacenza sono i siti nei quali l'efficienza del record linkage è minore, o, come nel caso di Piacenza, a causa della vicinanza con ospedali extraregionali, in cui le donne frequentemente partoriscono e dai quali non è recuperabile il certificato di assistenza al parto, oppure a causa di una non ottimale qualità dei dati anagrafici forniti allo studio (Ferrara).

**Tab. 2** Distribuzione dei neonati per sito e per inclusione nello studio.

Siti	Inclusi		Esclusi		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
Bologna	799	86,38	126	13,62	925	100,00
Ferrara	263	76,23	82	23,77	345	100,00
Forlì	1.299	83,70	253	16,30	1.552	100,00
Modena	2.033	89,09	249	10,91	2.282	100,00
Piacenza	1.515	72,91	563	27,09	2.078	100,00
Ravenna	1	33,33	2	66,67	3	100,00
Reggio Emilia	2.787	85,00	492	15,00	3.279	100,00
Rimini	1.253	85,12	220	14,88	1.473	100,00
Totale	9.950	83,36	1.987	16,64	11.937	100,00

##### Esposizione

Il contributo medio degli inceneritori alla esposizione media a  $PM_{10}$  per i soggetti nello studio, stimata attraverso i modelli di dispersione, è di  $0,81 \text{ ng/m}^3$ . Nei soggetti inclusi l'esposizione è di  $0,86$  mentre nei soggetti esclusi è di  $0,61$  (Tab. 3). I soggetti inclusi non esposti sono descritti nel cap. "Materiale e metodi".

**Tab. 3** Distribuzione dei neonati per inclusione nello studio e per livello di esposizione a  $PM_{10}$ .

	n.	$PM_{10}$ Media ( $\text{ng/m}^3$ )	Deviazione standard
Inclusi	9.950		
Inclusi non esposti	1.741	-	-
Inclusi esposti	8.209	0,861	1,264
Esclusi esposti	1.987	0,607	1,185
Totale esposti	10.196	0,807	1,244

### Area di provenienza

La distribuzione per area di provenienza tra soggetti inclusi ed esclusi non è omogenea. In particolare, tra gli esclusi sono di gran lunga più frequenti i figli di cittadini stranieri, per i quali possibili errori nella registrazione del nome rendono meno agevole il record linkage (Tab. 4).

**Tab. 4** distribuzione dei neonati per Area geografica di provenienza e per inclusione nello studio.

Area di origine	Inclusi		Esclusi		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
Italia	7.476	75,14	1.050	52,84	8.526	71,42
Europa dell'Est	737	7,41	161	8,10	898	7,52
Altre nazioni europee	179	1,80	76	3,82	255	2,14
Nord Africa	594	5,97	292	14,70	886	7,42
Altre nazioni africane	324	3,26	185	9,31	509	4,26
Regione indiana	65	0,65	31	1,56	96	0,80
Altre nazioni asiatiche	272	2,73	139	7,00	411	3,44
Nord America	152	1,53	50	2,52	202	1,69
Centro e Sud America	7	0,07	0	0,00	7	0,06
Oceania	1	0,01	2	0,10	3	0,03
Dato mancante	143	1,44	1	0,05	144	1,21
Totale	9.950	100,00	1.987	100,00	11.937	100,00

### 3.2 Descrizione dei siti in relazione alle variabili di esposizione e alle variabili materne

Nella Tab. 5 sono descritte le frequenze dei soggetti inclusi nello studio a seconda del sito e delle diverse classi di esposizione alle emissioni da inceneritore, da altre fonti. In relazione all'esposizione a inceneritore la distribuzione del pool dei dati non appare omogenea nei diversi livelli poiché circa l'80% dei bambini si colloca nelle esposizioni 1- 3. Meno del 10% è esposto al livello più elevato. La disomogeneità di esposizione si rileva anche tra siti: il livello 1, come già dichiarato nel Cap. "Materiali e metodi", è costituito in massima parte dai nati di Reggio Emilia e in piccola parte da quelli di Rimini, mentre al livello 5 sono prevalentemente collocati i nati di Bologna e, in proporzione minore, quelli di Forlì e Rimini.

Per le esposizioni ad altre fonti (Tab. 5) la distribuzione tra livelli è più omogenea: circa un quarto dei nati è collocato in ciascuno dei quattro livelli individuati, ma la disomogeneità tra siti permane. Infatti mentre i bambini nati a Rimini sono esposti nella quasi totalità al livello di inquinamento più basso, a Modena e a Reggio Emilia meno del 10% è attribuito a quella classe di esposizione. Di converso in quei due siti intorno al 40% dei nati è collocato nel livello di esposizione più alto.

**Tab. 5** distribuzione percentuale dei nati in studio per sito e per livelli di esposizione a inceneritore o ad altre fonti di inquinamento.

Site									
	Bologna	Ferrara	Forlì	Modena	Piacenza	Ravenna	Reggio Emilia	Rimini	Totale
n. casi	799	263	1.299	2.033	1.515	1	2.787	1.253	9.950
Esposizione a inceneritore									
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	57,52	11,01	17,50
2	0,50	9,13	0,00	19,18	93,33	100,00	36,89	0,16	28,77
3	16,02	81,37	48,34	72,95	6,67	0,00	5,10	43,26	32,54
4	27,78	8,75	23,56	6,39	0,00	0,00	0,36	38,07	11,74
5	55,69	0,76	28,10	1,48	0,00	0,00	0,14	7,50	9,45
Totale	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Esposizione ad altre fonti									
1	25,91	19,77	19,86	5,80	23,37	0,00	9,72	99,20	25,16
2	37,42	20,53	29,79	7,03	52,94	0,00	18,80	0,32	22,24
3	23,65	34,98	36,49	42,79	23,63	0,00	33,87	0,00	29,42
4	13,02	24,71	13,86	44,37	0,07	0,00	37,60	0,00	23,12
Dati mancanti	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00	0,00	0,48	0,07
Totale	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

### 3.3 Esiti in studio: confronto tra i risultati dei Siti e quelli regionali, Rapporti Standardizzati di Prevalenza alla Nascita

Per confrontare i risultati osservati nei siti e quelli medi regionali, al netto delle differenze di età materna e del paese di origine della madre, è stato calcolato il Rapporto Standardizzato di Prevalenza alla Nascita (RS, standardizzazione indiretta, Tab. 6).<sup>3</sup> Nelle aree in studio, complessivamente considerate, non si apprezzano differenze statisticamente significative rispetto ai dati regionali ad eccezione dei parti gemellari (1,21; 1,01-1,44). Lo stesso si osserva per le singole classi di esposizione alle emissioni degli inceneritori, con l'unica eccezione del livello di esposizione 3 che mostra un aumento di MB (1,43; 1,06-1,89). È da notare che il Rapporto Standardizzato di Prevalenza per i PTB presenta un trend in aumento dal livello 1 al livello 5.

3. Per SGA v. nota 2 nel paragrafo "Materiali e Metodi", pag. 24.

**Tab. 6** Rapporti standardizzati (RS) per età e nazionalità (italiana/non italiana) della madre, per esiti in studio e per livelli di esposizione a inceneritore. Popolazione di riferimento: Emilia-Romagna 2003-2006. Basso peso alla nascita (< 2.500 gr), nati pretermine (< 37ws), rapporto tra sessi (è stato considerato il numero di maschi). Sono stati esclusi i dati mancanti delle variabili di standardizzazione (nazionalità mancante per evento: 2 MB, 78 SR, 1 LBW, 7 PTB).

Esposizione a inceneritore		Nati pretermine	Parti gemellari	Rapporto tra sessi	Basso peso alla nascita
1	Osservati	87	20	864	35
	Attesi	105	18	862	33
	RS (IC95%)	0,83 (0,67;1,03)	1,13 (0,69;1,75)	1,00 (0,94;1,07)	1,06 (0,74;1,48)
2	Osservati	159	38	1.400	52
	Attesi	178	30	1.435	54
	RS (IC95%)	0,90 (0,76;1,05)	1,28 (0,90;1,75)	0,98 (0,93;1,03)	0,96 (0,71;1,25)
3	Osservati	208	49	1.598	59
	Attesi	201	34	1.648	62
	RS (IC95%)	1,03 (0,90;1,18)	1,43 (1,06;1,89)	0,97 (0,92;1,02)	0,96 (0,73;1,23)
4	Osservati	74	7	614	21
	Attesi	73	13	597	23
	RS (IC95%)	1,01 (0,79;1,27)	0,56 (0,22;1,15)	1,03 (0,95;1,11)	0,92 (0,57;1,40)
5	Osservati	71	12	482	12
	Attesi	58	10	481	18
	RS (IC95%)	1,23 (0,96;1,55)	1,21 (0,62;2,11)	1,00 (0,91;1,09)	0,67 (0,35;1,17)
Totale	Osservati	599	126	4.958	179
	Attesi	615	104	5.023	190
	RS (IC95%)	0,97 (0,90;1,06)	1,21 (1,01;1,44)	0,99 (0,96;1,02)	0,94 (0,81;1,09)

### 3.4 Esiti in studio: analisi univariata

Nelle Tab. 7 e 8 sono analizzati gli esiti in studio in relazione alle variabili di esposizione, alle caratteristiche materne e al sito.

Gli esiti parti gemellari (MB) e rapporto tra i sessi (SexR) sono analizzati in relazione all'esposizione nel trimestre precedente il concepimento (Tab. 7). SexR non risulta associato con alcuna variabile considerata, né di esposizione né materna, mentre per MB si osserva una associazione, statisticamente significativa con il titolo di studio materno (la proporzione di nascite gemellari è maggiore nei livelli più elevati), con l'età materna (aumenta con l'età materna,  $p < 0,10$ ) e con il sito (Ferrara ha la proporzione maggiore).

Gli esiti parto pretermine (PTB), nati piccoli per età gestazionale (SGA) e basso peso alla nascita (LBW) sono esaminati in Tab. 8. L'esposizione ad emissioni da inceneritore (si è considerata l'esposizione media relativa a tutto il periodo di gravidanza) risulta associata significativamente con PTB e la frequenza di nati pretermine aumenta all'aumentare dell'esposizione (test del trend:  $p < 0,01$ ). L'esposizione ad emissioni da inceneritore non è associata con SGA e LBW. L'esposizione ad altre fonti non è associata con alcuno degli esiti indagati.

Per quanto riguarda le variabili materne, l'età a minor rischio per tutti gli eventi considerati è quella 20-34 anni (35-40 per SGA) mentre, come atteso, l'età superiore a 40 anni presenta il rischio più elevato. Anche per l'ordine di gravidanza sono confermati i dati noti in letteratura: le nullipare sono a maggior rischio per LBW e SGA, per PTB non si rileva un'associazione significativa, ma la proporzione di pretermine è lievemente maggiore tra le nullipare. Il genere del neonato non appare associato ad alcun esito, benché le femmine presentino un rischio maggiore dei maschi per SGA e LBW, al limite della significatività statistica.

Il Paese di origine materno è significativamente associato con tutti gli esiti indagati, con risultati differenti secondo la nazionalità e l'esito. In particolare i neonati indiani hanno frequenze di LBW molto superiori ai bambini italiani ed è per questa ragione che si è ritenuto inappropriata l'applicazione a questo sottogruppo delle carte di accrescimento canadesi utilizzate per l'individuazione di SGA.

Il titolo di studio, utilizzato come indicatore surrogato di posizione socioeconomica, è risultato associato agli eventi LBW, SGA e PTB evidenziando un incremento di rischio significativo per i livelli di istruzione materna meno elevati.

Il sito infine non appare significativamente associato con alcuno degli esiti in studio.

**Tab. 7a** Analisi univariata degli esiti rapporto tra sessi e gemellarità per esposizione ambientale, caratteristiche materne e sito.

Variabile	Maschi			Parti gemellari		
	n.	%	p	n.	%	p
<b>Esposizione a inceneritore (3 mesi prima della gravidanza)</b>			<b>*0,982</b>			<b>*0,961</b>
1	1.193	51,53		27	1,18	
2	1.074	50,02		27	1,27	
3	1.421	49,27		45	1,59	
4	719	52,71		14	1,04	
5	629	50,73		15	1,22	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
<b>Esposizione ad altre fonti</b>			<b>*0,777</b>			<b>*0,448</b>
1	1.262	50,42		27	1,09	
2	1.132	51,15		31	1,43	
3	1.490	50,91		39	1,35	
4	1.150	50,00		31	1,37	
Dati mancanti	2	28,57		0	0,00	
<b>Età materna</b>			<b>**0,935</b>			<b>**0,249</b>
< 20	129	52,44		1	0,41	
20-34	3.499	50,52		83	1,21	
35-40	1.259	50,79		40	1,64	
> 40	149	50,00		4	1,36	
Dati mancanti	0	00,00		0	0,00	
<b>Prima gravidanza</b>			<b>**0,172</b>			<b>**0,860</b>
Sì	2.406	49,91		63	1,32	
No	2.630	51,28		65	1,28	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
<b>Area di provenienza</b>			<b>**0,422</b>			<b>**0,737</b>
Italia	3.766	50,37		102	1,38	
Europa dell'Est	370	50,20		5	0,68	
Altre nazioni europee	92	51,40		4	2,29	
Nord Africa	314	52,86		5	0,85	
Altre nazioni africane	176	54,32		5	1,57	
Regione indiana	36	55,38		0	0,00	
Altre nazioni asiatiche	121	44,49		3	1,12	
Nord America	4	57,14		0	0,00	
Centro e Sud America	79	51,97		2	1,33	
Oceania	0	0,00		0	0,00	
Dati mancanti	78	54,55		2	1,41	

\* Test del trend di Cochran-Armitage; \*\* Test del Chi-quadrato.



**Tab. 7b** Analisi univariata degli esiti rapporto tra sessi e gemellarità per esposizione ambientale, caratteristiche materne e sito.

Variabile	Maschi			Parti gemellari		
	n.	%	p	n.	%	p
Sesso						**0,068
Maschi				75	1,51	
Femmine				53	1,09	
Dati mancanti				0	0,00	
Titolo di studio			*0,279			*0,023
Licenza elementare	150	52,45		3	1,06	
Media inferiore	1.444	51,33		20	0,72	
Media superiore	2.247	50,34		72	1,64	
Laurea	1.193	50,10		33	1,41	
Dati mancanti	2	33,33		0	0,00	
Sito			**0,696			**0,885
Bologna	413	51,69		11	1,40	
Ferrara	141	53,61		6	2,33	
Forlì	655	50,42		19	1,48	
Modena	1.017	50,02		25	1,25	
Piacenza	743	49,04		18	1,20	
Ravenna	0	0,00		0	0,00	
Reggio Emilia	1.430	51,31		35	1,27	
Rimini	637	50,84		14	1,13	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
Totale	5.036	50,61		128	1,30	

\* Test del trend di Cochran-Armitage; \*\* Test del Chi-quadrato.

**Tab. 8a** Analisi univariata degli esiti nati pretermine, piccoli per l'età gestazionale e basso peso alla nascita per esposizione ambientale, caratteristiche materne e sito.

Variabile	Nati pretermine (< 37 ws)			Piccoli per l'età gestazionale			Basso peso alla nascita (< 2.500 g)		
	n.	%	p	n.	%	p	n.	%	p
<b>Esposizione a inceneritore</b>			<b>* &lt; 0,01</b>			<b>* 0,126</b>			<b>* 0,253</b>
1	91	5,36		185	10,97		36	2,24	
2	161	5,78		276	9,98		52	1,98	
3	209	6,68		344	11,09		59	2,02	
4	74	6,43		129	11,29		21	1,95	
5	71	7,83		112	12,42		12	1,44	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<b>Esposizione ad altre fonti</b>			<b>* 0,537</b>			<b>* 0,149</b>			<b>* 0,318</b>
1	159	6,50		244	10,01		38	1,66	
2	112	5,25		235	11,13		45	2,23	
3	188	6,59		315	11,10		51	1,92	
4	146	6,54		251	11,37		46	2,21	
Dati mancanti	1	16,67		1	16,67		0	0,00	
<b>Età materna</b>			<b>** &lt; 0,01</b>			<b>** 0,133</b>			<b>** 0,069</b>
< 20	19	7,79		31	12,76		5	2,22	
20-34	386	5,73		737	11,02		119	1,87	
35-40	174	7,27		238	10,00		45	2,03	
> 40	27	9,34		40	13,89		11	4,20	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<b>Prima gravidanza</b>			<b>** 0,255</b>			<b>** &lt; 0,001</b>			<b>** &lt; 0,01</b>
Sì	307	6,56		642	13,79		104	2,38	
No	299	6,00		404	8,17		76	1,62	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<b>Area di provenienza</b>			<b>** &lt; 0,05</b>			<b>** &lt; 0,01</b>			<b>** &lt; 0,01</b>
Italia	441	6,08		838	11,56		139	2,04	
Europa dell'Est	36	4,96		66	9,09		10	1,45	
Altre nazioni europee	14	8,19		9	5,26		1	0,64	
Nord Africa	36	6,20		49	8,43		10	1,83	
Altre nazioni africane	35	11,22		37	11,86		10	3,61	
Regione indiana	7	10,94		-	-		5	8,77	
Altre nazioni asiatiche	20	7,55		20	7,55		1	0,41	
Nord America	1	14,29		0	0,00		0	0,00	
Centro e Sud America	9	6,12		17	11,56		3	2,17	
Oceania	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
Dati mancanti	7	5,00		10	7,19		1	0,75	
<b>Sesso</b>			<b>** 0,403</b>			<b>** 0,058</b>			<b>** 0,078</b>
Maschi	316	6,47		499	10,30		79	1,73	
Femmine	290	6,06		547	11,51		101	2,25	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	

\* Test del trend di Cochran-Armitage; \*\* Test del Chi-quadrato.

**Tab. 8b** Analisi univariata degli esiti nati pretermine, piccoli per l'età gestazionale e basso peso alla nascita per esposizione ambientale, caratteristiche materne e sito.

Variabile	Nati pretermine (< 37 ws)			Piccoli per l'età gestazionale			Basso peso alla nascita (< 2.500 g)		
	n.	%	p	n.	%	p	n.	%	p
<b>Titolo di studio</b>			* < 0,001			* 0,107			* < 0,05
Licenza elementare	25	8,99		33	12,13		12	4,74	
Media inferiore	192	6,94		318	11,65		56	2,18	
Media superiore	280	6,50		455	10,61		72	1,79	
Laurea	109	4,72		239	10,39		40	1,82	
Dati mancanti	0	0,00		1	16,67		0	0,00	
<b>Sito</b>			**0,272			**0,761			**0,360
Bologna	55	7,20		78	10,39		12	1,69	
Ferrara	23	9,16		26	10,36		3	1,32	
Forlì	79	6,26		145	11,54		21	1,78	
Modena	126	6,38		232	11,89		47	2,54	
Piacenza	77	5,22		152	10,35		29	2,07	
Ravenna	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
Reggio Emilia	162	5,96		289	10,72		54	2,12	
Rimini	84	6,86		124	10,15		14	1,23	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<b>Totale</b>	<b>606</b>	<b>6,27</b>		<b>1.046</b>	<b>10,90</b>		<b>180</b>	<b>1,99</b>	

\* Test del trend di Cochran-Armitage; \*\* Test del Chi-quadrato.

### 3.5 Analisi multivariata

È stata effettuata un'analisi multivariata applicando modelli di regressione logistica per tutti gli esiti in studio per valutare l'associazione con i livelli di esposizione alle emissioni degli inceneritori. Sono state utilizzate come covariate nei modelli di regressione i livelli di esposizione ad altre fonti inquinanti, le caratteristiche materne (età, ordine di gravidanza, paese di origine, titolo di studio) e il sesso del neonato. Non è stato considerato come variabile di aggiustamento il sito, non associato con gli esiti in esame nell'analisi univariata e con un contributo modesto alla bontà del modello nella analisi multivariata. Nel modello relativo al basso peso alla nascita l'analisi statistica ha tenuto conto anche dell'età gestazionale oltre la 37a settimana di gravidanza. I risultati sono illustrati nelle Tabb. 9 e 10.

L'esposizione alle emissioni da inceneritore non risulta associata con il rapporto tra i sessi e con la frequenza di parti gemellari. Si osserva una associazione con le nascite pretermine (PTB), con un aumento degli OR significativo per i livelli di esposizione 3 e 5.

**Tab. 9** Regressione logistica degli esiti in studio sull'esposizione a inceneritore. Rapporto tra sessi: è stata considerata la proporzione di maschi sul totale dei nati. Livello di riferimento: esposizione = 1. Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, esposizione ad altre fonti. Il trend è stato valutato introducendo nei modelli le variabili categoriche come variabili continue.

Esposizione a inceneritore	Rapporto tra sessi n. = 9.795			Parti gemellari n. = 9.603		
	OR	p	IC (95%)	OR	p	IC (95%)
1	1 (RIF.)			1 (RIF.)		
2	0,94	0,325	(0,831; 1,063)	1,06	0,841	(0,59; 1,883)
3	0,92	0,151	(0,823; 1,030)	1,31	0,277	(0,804; 2,144)
4	1,07	0,354	(0,929; 1,226)	0,88	0,698	(0,450; 1,708)
5	0,98	0,827	(0,854; 1,135)	1,02	0,957	(0,527; 1,969)
<i>trend</i> *	1,00	0,727	(0,975; 1,037)	1,00	0,998	(0,874; 1,144)

\* esprime l'incremento medio di rischio rispetto al livello precedente.

**Tab. 10** Regressione logistica degli esiti in studio sull'esposizione a inceneritore. PTB: nascite pretermine (< 37 ws), SGA: piccoli per l'età gestazionale, LBW: basso peso alla nascita a termine (< 2.500 gr). Livello di riferimento: esposizione = 1. Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, esposizione ad altre fonti. LBW è corretto anche per settimana di gestazione oltre le 37. Il trend è stato valutato introducendo nei modelli le variabili categoriche come variabili continue.

Esposizione a inceneritore	PTB n. = 9.516			SGA n. = 9.449			LBW n. = 8.918		
	OR	p	IC (95%)	OR	p	IC (95%)	OR	p	IC (95%)
1	1 (RIF.)			1 (RIF.)			1 (RIF.)		
2	1,19	0,216	(0,903; 1,571)	0,95	0,609	(0,773; 1,163)	0,85	0,473	(0,538; 1,333)
3	1,32	<0,05	(1,020; 1,719)	1,10	0,333	(0,907; 1,334)	0,91	0,659	(0,588; 1,399)
4	1,35	0,081	(0,964; 1,875)	1,17	0,221	(0,911; 1,495)	0,93	0,811	(0,516; 1,679)
5	1,75	<0,001	(1,250; 2,458)	1,21	0,154	(0,932; 1,563)	0,68	0,268	(0,341; 1,349)
<i>trend</i> *	1,13	<0,001	(1,049; 1,217)	1,06	<0,05	(1,005; 1,127)	0,95	0,472	(0,825; 1,093)

\* esprime l'incremento medio di rischio rispetto al livello precedente.

Sia per PTB che per SGA è osservabile un incremento costante dell'OR all'aumentare del livello di esposizione (test del trend significativo). Per LBW non sono osservabili associazioni significative per alcun livello di esposizione né è apprezzabile alcun trend.

### 3.6 Stratificazione per esposizione ad altre fonti

Al fine di valutare un possibile effetto sinergico della esposizione alle emissioni da inceneritore e dell'esposizione ad altre fonti inquinanti, sono state calcolate le regressioni logistiche di PTB, SGA, LBW per l'esposizione ad inceneritore, stratificando per livelli di esposizione ad altre fonti (distinta in due classi: bassa, livelli 1-2, e alta, livelli 3-4). Per le nascite pretermine l'aumento dell'OR risulta più elevato in presenza di emissioni elevate da altre fonti ad indicare un potenziale effetto sinergico, sebbene il test per l'interazione non sia risultato statisticamente significativo (Wald test,  $p = 0,423$ ). Per SGA e LBW l'effetto dell'esposizione a inceneritore non appare influenzato dai differenti livelli di esposizione ad altre fonti.

**Tab. 11** Regressione logistica degli esiti in studio sull'esposizione a inceneritore stratificando per esposizione ad altre fonti (bassa, alta). Nascite pretermine (< 37 ws), basso peso alla nascita (< 2.500 gr). Livello di riferimento: esposizione = 1. Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato. Il basso peso alla nascita è corretto anche per settimana di gestazione oltre le 37.

Esposizione a inceneritore	Nascite pretermine				Piccoli per l'età gestazionale				Basso peso alla nascita			
	Esposizione ad altre fonti				Esposizione ad altre fonti				Esposizione ad altre fonti			
	bassa		alta		bassa		alta		bassa		alta	
	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p
1	1 (RIF)		1 (RIF)		1 (RIF)		1 (RIF)		1 (RIF)		1 (RIF)	
2	1,15	0,545	1,15	0,448	1,14	0,458	0,85	0,218	0,66	0,202	1,11	0,753
3	1,34	0,199	1,32	0,094	1,14	0,445	1,06	0,619	0,60	0,126	1,22	0,501
4	1,27	0,341	1,48	0,097	1,12	0,536	1,23	0,240	0,60	0,185	1,36	0,490
5	1,40	0,183	2,37	<0,001	1,30	0,167	1,15	0,500	0,47	0,083	1,00	0,995
<i>trend*</i>	<i>1,08</i>	<i>0,151</i>	<i>1,20</i>	<i>&lt;0,001</i>	<i>1,05</i>	<i>0,251</i>	<i>1,07</i>	<i>0,114</i>	<i>0,85</i>	<i>0,103</i>	<i>1,06</i>	<i>0,571</i>

\* esprime l'incremento medio di rischio rispetto al livello precedente.

### 3.7 Nati pretermine, piccoli per l'età gestazionale, basso peso alla nascita: nati con esiti di maggiore gravità

Per ciascuno degli esiti indagati è stato individuato il gruppo di nati a maggior rischio neonatale, per i quali è proposta nuovamente l'analisi descrittiva e il modello di regressione logistica. Non è infatti possibile escludere, come riportato in studi recenti su inquinamento atmosferico e eventi avversi della gravidanza (16), che un'eventuale associazione tra esposizione ed esito si manifesti maggiormente per le condizioni più gravi di ciascun esito.

*Nati pretermine: prematurità grave*

Abbiamo verificato l'associazione tra esposizione a inceneritore e i nati pretermine distinguendo i nati "quasi" a termine ("near term": 34-36 settimane) o con prematurità moderata (32-33 settimane) e i nati con prematurità grave ("very preterm": < 32 settimane). Mentre i nati "quasi" a termine possono essere dovuti anche alla precoce induzione al parto in caso di patologie materne o di sofferenza fetale, la nascita di very preterm non è in alcun modo indotta da manovre ostetriche ed è unicamente espressione di alterazione dell'unità feto-placentare, da qualunque causa provocata. La distribuzione dei neonati per età gestazionale e per livelli di esposizione a inceneritore, presentata in Tab.12, mostra un progressivo aumento della frequenza dell'esito con i livelli di esposizione sia per i nati "quasi" a termine o moderatamente pretermine che per i nati con prematurità grave.

**Tab. 12** Neonati per età gestazionale e per livelli di esposizione a inceneritore. Numeri assoluti e percentuali

Esposizione a inceneritore	≥37 ws		32-36 ws		<32 ws		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
1	1.610	94,65	81	4,76	10	0,59	1.701	100,00
2	2.622	94,21	142	5,10	19	0,68	2.783	100,00
3	2.916	93,31	180	5,76	29	0,93	3.125	100,00
4	1.077	93,57	63	5,47	11	0,96	1.151	100,00
5	836	92,17	61	6,73	10	1,10	907	100,00
<b>Totale</b>	<b>9.061</b>	<b>93,73</b>	<b>527</b>	<b>5,45</b>	<b>79</b>	<b>0,82</b>	<b>9.667</b>	<b>100,00</b>

Per valutare l'associazione tra esposizione a inceneritore e nascite pretermine, considerando sia la frequenza che la gravità dell'evento, è stato applicato un modello di regressione politomica i cui risultati indicano le associazioni tra i potenziali fattori di rischio considerati e ciascuna modalità della variabile di esito (età gestazionale 32-36 settimane e età gestazionale inferiore alle 32 settimane) rispetto alla categoria di riferimento (bambini a termine: età gestazionale ≥ 37 settimane) (Tab.13).

I risultati evidenziano un incremento significativo di rischio per il parto pretermine (32-36 settimane) in corrispondenza del livello più elevato di esposizione. Seppur in modo non significativo, questo incremento di rischio si evidenzia in maniera più accentuata considerando i nati pretermine più gravi (< 32 settimane). È necessario tenere presente che, data la bassa frequenza di bambini con meno di 32 settimane (79), le stime di rischio che si riferiscono a questo esito sono inevitabilmente meno precise.



**Tab. 13** Regressione logistica politomica dei nati per età gestazionale. Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, esposizione ad altre fonti.

Esposizione a inceneritore	32-36 ws (vs ≥ 37 ws)		< 32 ws (vs ≥ 37 ws)	
	OR	p	OR	p
1	1 (RIF)		1 (RIF)	
2	1,18	0,272	1,29	0,524
3	1,30	0,065	1,52	0,263
4	1,30	0,143	1,67	0,256
5	1,69	<0,01	2,29	0,073

*Piccoli per l'età gestazionale: nati con peso inferiore o uguale al 5° percentile*

Sono stati individuati i nati SGA con peso inferiore o uguale al 5° percentile previsto per la settimana di gravidanza alla nascita e per il sesso del neonato. Si tratta di 514 bambini, nati sia pretermine che a termine. Né l'analisi univariata (Tab. 14) né la regressione logistica (Tab.15) mostrano una associazione tra questo sottogruppo di nati a maggior gravità e l'esposizione a inceneritore.

**Tab. 14** Distribuzione dei nati SGA di peso ≤ 5° percentile per settimana di gestazione e sesso del neonato per livelli di esposizione a inceneritore.

Esposizione a inceneritore	n.	%	p
1	101	5,97	0,368 *
2	133	4,81	
3	165	5,33	
4	59	5,16	
5	56	6,21	
Totale	514	5,35	

\* Test del trend

**Tab. 15** Regressione logistica di SGA con peso ≤ 5° percentile per settimana di gravidanza e sesso del neonato sull'esposizione a inceneritore. Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso, esposizione ad altre fonti.

Esposizione a inceneritore	OR	IC 95%	p
1	1 (RIF)		
2	0,88	0,66; 1,16	0,347
3	1,00	0,77; 1,30	0,989
4	1,02	0,73; 1,44	0,896
5	1,16	0,81; 1,65	0,419

*Basso peso alla nascita: quartile di peso inferiore*

Sono stati considerati i bambini LBW i cui pesi appartengono al quartile inferiore della distribuzione. Si tratta di 41 bambini con range di peso 1.800-2.240 gr, la cui distribuzione per i livelli di esposizione è illustrata in Tab.16. Come già per la totalità dei bambini LBW, non si apprezza alcuna associazione con l'esposizione ad inceneritore.

**Tab. 16** Distribuzione del quartile inferiore dei nati LBW (range: 1.800-2.240 gr) per livelli di esposizione a inceneritore. LBW: basso peso alla nascita.

Esposizione a inceneritore	n.	%	p
1	6	0,37	0,351*
2	9	0,34	
3	15	0,51	
4	8	0,74	
5	3	0,36	
Totale	41	0,45	

\* Test del trend

### 3.8 Valutazione su scala continua dell'esposizione a inceneritore

La scelta degli intervalli di esposizione è relativamente arbitraria, così come illustrato nel capitolo “Materiali e metodi”. Per verificare se i risultati ottenuti sono riproducibili utilizzando i dati di esposizione come variabili continue, si è proceduto a un’analisi dell’associazione tra esiti pretermine e piccoli per età gestazionale e esposizione a inceneritore sfruttando le proprietà matematiche delle Spline Cubiche Ristrette (RCS) (17).

Nelle analisi principali l’associazione tra gli esiti riproduttivi e l’esposizione a inceneritore è stata valutata mediante una classificazione dei livelli di esposizione a inceneritore, ordinati in 5 categorie specificate a priori. Questo tipo di approccio, se da un lato comporta una perdita di informazione derivante dall’accorpamento di un’ampia varietà di livelli di esposizione in poche categorie, dall’altra permette di valutare eventuali relazioni non lineari tra l’esito di interesse e il fattore di rischio in studio, aspetto altrimenti non apprezzabile se si introducesse in un modello lineare una variabile continua. Tuttavia, anche a causa della relativa arbitrarietà che caratterizza la scelta dei cut-point, l’impiego di variabili categoriche per la valutazione di una esposizione espressa su scala continua è frequentemente oggetto di critiche.

Per superare i limiti di questa dicotomia (variabile continua vs. variabile categorica), in letteratura sono state proposte diverse metodologie. Tra queste, anche per la disponibilità di pacchetti statistici in grado di realizzare i calcoli necessari, ha trovato particolare diffusione l’impiego delle spline cubiche ristrette (RCS), funzioni flessibili





che consentono di rappresentare, nei modelli, relazioni non lineari. A fronte di una maggiore flessibilità nella valutazione della relazione tra esito e fattore di rischio, si evidenzia tuttavia una maggiore difficoltà nella sintesi dei risultati. Se nel caso di una variabile continua, infatti, la variazione di rischio associata all'incremento unitario del fattore in studio rimane costante ad ogni livello, nel caso delle RCS l'entità e il verso della variazione si modifica al superamento dei nodi sui quali la RCS è stata specificata. Pertanto, la sintesi della relazione tra l'esito e il fattore di rischio è spesso rappresentata in forma grafica riportando in ascissa i livelli della variabile continua e in ordinata la misura di rischio relativo derivante dal confronto tra il livello considerato e un altro assunto come "basale".

Alla luce dei risultati emersi nell'analisi principale, per gli esiti PTB e SGA, la valutazione degli effetti dell'esposizione a inceneritore è stata condotta mediante l'impiego delle RCS, adottando 2 diverse strategie di posizionamento dei nodi:

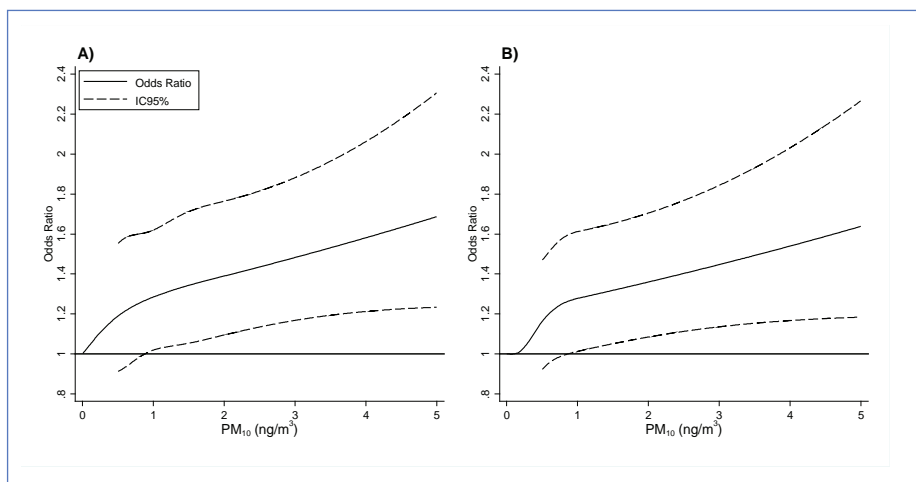
1. fissati sui 4 cut-point adottati nell'analisi principale (0; 0,2; 1; 2)
2. fissati sui quintili della distribuzione (4 nodi)

I polinomi così determinati sono stati quindi introdotti nei modelli di regressione logistica, aggiustando per le covariate materne e per l'esposizione ad altre fonti.

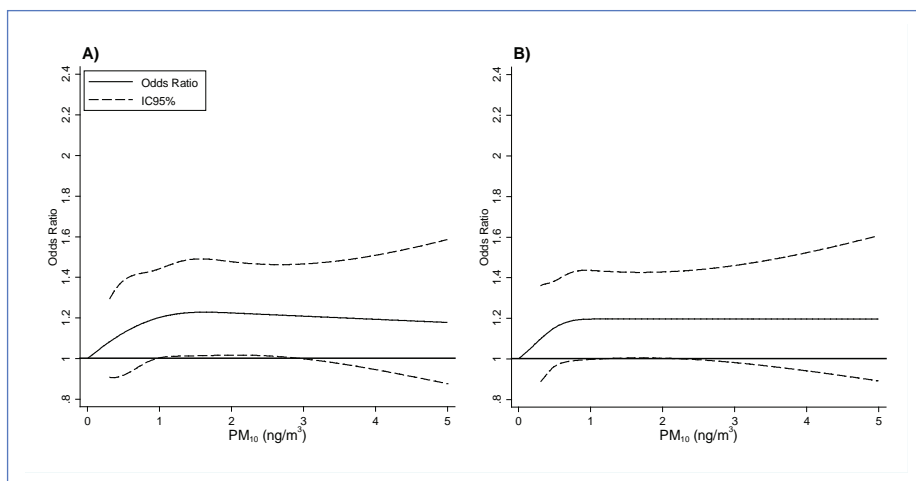
I risultati sono espressi mediante rappresentazione grafica degli OR derivanti dal confronto tra ciascun livello di esposizione a inceneritore e il livello di riferimento ( $PM_{10} = 0 \text{ ng/m}^3$ ). Nella figura 1 sono riportati gli Odds Ratio derivanti dai modelli che impiegano la trasformazione mediante RCS dei livelli di esposizione. La diversa specificazione dei nodi adottati per la trasformazione non sembra modificare in maniera sostanziale la forma della relazione. In entrambi i casi (A e B) è apprezzabile un aumento del rischio di PTB all'aumentare dei livelli di esposizione con una tendenza all'aumento lineare quando si supera la soglia di  $1 \text{ ng/m}^3$ .

Analogamente a quanto visto per i PTB, la figura 2 mostra gli incrementi di rischio per l'esito SGA. Per gli esiti SGA sono sostanzialmente confermati i risultati dell'analisi principale, con una debole evidenza di incremento di rischio a partire dalle concentrazioni di  $PM_{10}$  superiori alla soglia di  $1 \text{ ng/m}^3$ .

**Fig. 1** Odds Ratio e Intervalli di confidenza al 95% per l'esito PTB rispetto ai livelli di  $PM_{10}$ . L'esposizione al  $PM_{10}$  è modellata usando una RCS con nodi fissati sui 4 cut-point adottati nell'analisi principale (A) e sui quintili della distribuzione (B). Gli Odds Ratio sono derivati dal confronto tra ciascun livello di  $PM_{10}$  e il livello basale ( $PM_{10} = 0 \text{ ng/m}^3$ ). I modelli sono aggiustati per le covariate materne e l'esposizione ad altre fonti.



**Fig. 2** Odds Ratio e Intervalli di confidenza al 95% per l'esito SGA rispetto ai livelli di  $PM_{10}$ . L'esposizione al  $PM_{10}$  è modellata usando una RCS con nodi fissati sui 4 cut-point adottati nell'analisi principale (A) e sui quintili della distribuzione (B). Gli Odds Ratio sono derivati dal confronto tra ciascun livello di  $PM_{10}$  e il livello basale ( $PM_{10} = 0 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ ). I modelli sono aggiustati per le covariate materne e l'esposizione ad altre fonti.



In conclusione, anche quando la valutazione degli effetti dell'esposizione a inceneritore viene effettuata in maniera più flessibile, sembra confermata un'evidenza di rischio per i PTB in corrispondenza dei livelli più elevati di esposizione.

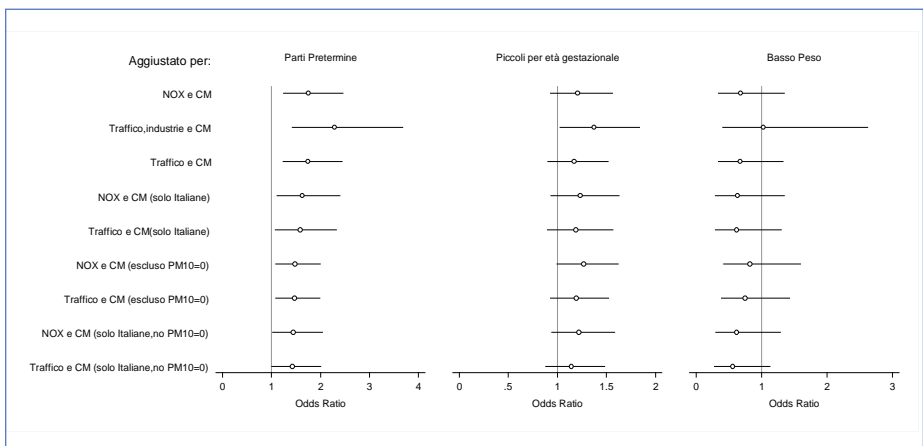


### 3.9 Analisi di sensibilità

Per testare la robustezza dei modelli proposti, abbiamo modificato la variabile di esposizione ad altre fonti (invece di esposizioni totali: solo da traffico e industria o da solo traffico) e la base di soggetti a cui il modello si applica (solo i nati italiani, esclusione dei nati con esposizione a inceneritore uguale a zero), considerando anche le diverse combinazioni tra le nuove variabili identificate. I risultati dell'analisi di sensibilità così effettuata per PTB, SGA e LBW sono riportati nella Fig. 3, in cui si mostrano gli OR della più elevata esposizione a inceneritore confrontata con quella minore, per ciascuno dei modelli proposti.

Le analisi effettuate confermano i risultati. In particolare: per PTB la stima puntuale dell'OR della esposizione maggiore vs la minore è sempre maggiore di 1 e risulta significativa o al limite della significatività per tutti i modelli proposti; in particolare si segnala la significatività del risultato anche quando si elimina il livello di esposizione uguale a zero, quello cioè per il quale si registra la frequenza di PTB inferiore, anche se in modo non significativo, alla media regionale. Per SGA la stima puntuale è sempre maggiore di uno e appare significativa in un solo caso; per LBW l'OR è sempre negativo o intorno a uno, mai statisticamente significativo. Per tutti gli esiti considerati, ad eccezione dell'analisi corretta per traffico e industria, le stime puntuali risultano inoltre molto vicine.

**Fig. 3** OR del livello più elevato di esposizione a inceneritore vs il livello minore entrato nel modello, per diverse combinazioni di covariate, per esito considerato. NOX = esposizione ad altre fonti; CM = covariate materne (età, ordine di gravidanza, Paese di origine [se nel modello], titolo di studio) e sesso del neonato.



Per i nati pretermine sono stati inoltre calcolati i modelli di regressione logistica, escludendo dal modello un sito alla volta (Tab. 17). L'OR del livello di esposizione più elevata è significativamente maggiore del livello di riferimento in tutti i modelli, con l'eccezione di quello con l'eliminazione di Reggio Emilia, a causa della perdita di potenza connessa alla cospicua riduzione dei soggetti con esposizione uguale a zero, di cui ben il 92% è rappresentato dai nati di quella città. Anche con l'esclusione di Reggio Emilia tuttavia, così come per ciascun altro sito, il trend è sempre significativo.

**Tab. 17** Regressione logistica dell'esito nascite pretermine sull'esposizione a inceneritore. In ogni modello viene escluso un sito. Livello di riferimento: esposizione = 1. Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, esposizione ad altre fonti. Il trend è stato valutato introducendo nei modelli le variabili categoriche come continue.

Esposizione a inceneritore	Sito escluso															
	RA (n=9.516)		MO (n=7.542)		RE (n=6.934)		RN (n=8.300)		PC (n=8.041)		FC (n=8.257)		FE (n=9.265)		BO (n=8.757)	
	OR	p	OR	p	OR	p	OR	P	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p
1 (RIF)	1,00		1,00		1,00		1,00		1,00		1,00		1,00		1,00	
2	1,19	0,22	1,22	0,17	1,04	0,93	1,19	0,23	1,28	0,12	1,16	0,29	1,18	0,24	1,22	0,16
3	1,32	<0,05	1,43	<0,05	1,28	0,55	1,28	0,08	1,33	<0,05	1,34	<0,05	1,29	0,06	1,31	<0,05
4	1,34	0,08	1,21	0,30	1,30	0,52	1,36	0,12	1,39	0,06	1,46	<0,05	1,33	0,09	1,32	0,13
5	1,75	<0,01	1,74	<0,01	1,67	0,21	1,82	<0,01	1,77	<0,01	1,56	<0,05	1,77	<0,01	1,87	<0,01
<i>Trend*</i>	1,13	<0,01	1,12	<0,01	1,15	<0,01	1,14	<0,01	1,13	<0,01	1,13	<0,01	1,13	<0,01	1,13	<0,01

\* esprime l'incremento medio di rischio rispetto al livello precedente.

### 3.10 Fumo di tabacco e nascite pretermine

L'abitudine al fumo di sigaretta è notoriamente un importante fattore di rischio per molti eventi riproduttivi (18), tra i quali principalmente il basso peso alla nascita e, sia pure documentato da un numero minore di studi, la prematurità e i piccoli per età gestazionale.

La carenza di informazioni sul fumo nelle madri dei neonati in studio non consente di tenere conto nel modello di regressione di questo fattore di rischio. A questa mancanza di informazioni, particolarmente critica per i nati pretermine nei quali si è osservata un'associazione con l'esposizione a inceneritore, si è ovviato applicando il metodo "indiretto" proposto da Axelson e Steenland (14), al fine di stimare la proporzione di madri fumatrici che dovremmo riscontrare nella categoria di esposizione alle emissioni da inceneritore più elevata qualora l'incremento di rischio di parto pretermine fosse attribuibile al solo fumo di sigaretta.

La stima è stata effettuata assumendo una proporzione di donne fumatrici nella cate-

goria delle non esposte all'inceneritore pari al 10% (fonte CedAP, Reggio Emilia anno 2007)<sup>4</sup>, un Rischio Relativo (RR) di parto pretermine di 2,3 per le donne fumatrici rispetto alle non fumatrici, derivato dall'estremo superiore della stima del RR più elevato tra quelli riportati dai lavori che indagavano l'associazione tra il fumo di sigaretta e il parto pretermine (19).

Sotto queste assunzioni, si è stimato che per ottenere un RR di partorire pretermine pari a 1,75, così come rilevato nel gruppo ad alta esposizione all'inceneritore rispetto ai non esposti (v. Tab.10) per il solo effetto confondente del fumo di sigaretta, la proporzione di donne fumatrici nel gruppo ad alta esposizione dovrebbe essere pari al 75%. Tale proporzione non appare plausibile. Si fa inoltre notare che le assunzioni di partenza sono assai conservative poiché gli studi più robusti sull'associazione tra fumo e PTB rilevano RR compresi tra 1,2 e 1,4, cioè più bassi di quello che noi abbiamo considerato.

## 4. Discussione

Lo studio ha riguardato gli eventi avversi della gravidanza riferiti a 9.950 nati negli anni 2003-2006 da madri residenti nelle aree di 4 km di raggio intorno gli otto inceneritori per RSU attivi nella regione Emilia-Romagna. I risultati non evidenziano differenze tra le aree in studio e i dati medi regionali di periodo per tutti gli esiti considerati (Tab. 6) ad eccezione dei parti gemellari. Tuttavia, l'analisi statistica della associazione tra emissioni da inceneritori e salute riproduttiva condotta entro le aree di interesse mostra un aumento statisticamente significativo della frequenza dei nati pretermine all'aumentare dei livelli di esposizione. L'esito piccoli per età gestazionale non fa rilevare eccessi statisticamente significativi per alcun livello di esposizione alle emissioni da inceneritore, pur mostrando un trend significativo di incremento. Non è stata invece evidenziata alcuna associazione tra l'esposizione alle emissioni da inceneritore e gli altri eventi in studio (gemellarità, rapporto tra sessi, basso peso alla nascita) (Tabb. 9-10). I risultati suggeriscono inoltre per le nascite pretermine una interazione positiva tra esposizione a inceneritore e quella ad altre fonti di inquinamento, più evidente per i livelli elevati di esposizione ad altre fonti (Tab. 11).

4. L'informazione sull'abitudine al fumo della madre è registrata in CedAP a partire dal 2007.

L'analisi di sensibilità conferma la consistenza dei risultati ottenuti: essa è stata effettuata sia modificando il parametro di esposizione ad altre fonti che considerando solo sottoinsiemi di soggetti, ovvero sottraendo al modello generale di volta in volta i nati di ciascun sito (Fig. 3, Tab.17).

Nell'analisi multivariata i risultati sono corretti per le caratteristiche materne di cui si ha informazione. Lo studio conferma dati già noti di associazione tra i diversi esiti in studio e l'età materna o l'ordine di gravidanza e documenta la differente proporzione di eventi avversi nelle diverse nazionalità. Per alcune di queste (segnatamente la regione indiana) i parametri di peso alla nascita, e quindi di accrescimento fetale, appaiono fisiologicamente diversi da quelli tradizionalmente utilizzati, come già risulta dai dati OMS (20) e da studi locali recenti (13).

Lo studio conferma anche la rilevanza della condizione socio-economica materna, qui approssimata dal titolo di studio, nel determinare eccessi di rischio per parto pretermine, piccoli per l'età gestazionale e basso peso alla nascita. L'esistenza e l'importanza dell'associazione tra condizione socio-economica, variamente esplorata, ed eventi riproduttivi è documentata da una cospicua letteratura (21-23). Nel nostro studio l'utilizzo del titolo di studio come indicatore di condizione socio-economica appare giustificato dalla rilevante importanza che la scolarizzazione materna assume nell'adozione di stili di vita adeguati e nella fruizione di livelli appropriati di assistenza sanitaria durante la gravidanza.

I risultati ottenuti nello studio sono coerenti con quelli riportati dai pochi lavori che hanno esplorato l'associazione tra esposizione ad emissioni da inceneritore ed eventi riproduttivi avversi. Infatti per gli eventi più frequentemente indagati (rapporto tra sessi e gemellarità) i risultati non rilevano alcuna associazione, come accade per quelli da noi rilevati. Il basso peso, considerato nello studio giapponese e in quello di Taiwan (9,10) non appare associato con l'esposizione in esame, al pari di quanto è qui documentato. L'esito "piccoli per l'età gestazionale" non è indagato in alcun studio. Le nascite pretermine sono uno degli esiti considerati unicamente nello studio di Taiwan (10), nel quale appaiono associate con l'esposizione a inceneritore nel gruppo ad alta esposizione, con un OR di 1,22, ai limiti della significatività statistica. I risultati, anche tenendo conto della differenza degli impianti e dell'attribuzione dell'esposizione, sono coerenti e confermano questa osservazione.

L'analisi dei gruppi di nati con esiti di maggiore gravità conferma l'associazione tra esposizione ad emissioni da inceneritore e nascita pretermine (Tab. 13). Per i piccoli per l'età gestazionale invece, in cui sui dati complessivi si rileva un trend significativo di incremento all'aumentare dei livelli di esposizione (Tab. 10), la selezione dei nati più gravi non evidenzia più alcuna connessione con l'esposizione (Tab. 15). Questo differente comportamento degli esiti in esame circoscrive l'attenzione ai nati pretermine come esito rilevante.

L'associazione da noi apprezzata è statisticamente significativa, l'aumento del rischio è in progressiva relazione con i livelli di esposizione e l'OR dei soggetti maggiormente esposti vs i non esposti è elevato (OR = 1,75;  $p < 0,001$ ; Tab. 10). Questo a fronte di valori di esposizione estremamente contenuti, tanto che l'esposizione nelle aree in studio, stimata attraverso il  $PM_{10}$ , mostra un range compreso tra  $< 0,2$  e  $> 2$  ng/m<sup>3</sup>. Questi valori appaiono di tre quattro ordini di grandezza inferiori ai valori di concentrazione comunemente rilevati nelle aree urbane e inferiori al valore di rilevanza strumentale. È quindi legittima la domanda: *“È possibile che livelli di esposizione così bassi determinino effetti statisticamente significativi relativamente a un esito riproduttivo importante come la prematurità?”*. A questo proposito occorre tuttavia ricordare che il  $PM_{10}$  è stato utilizzato come tracciante del complesso degli inquinanti emessi: quindi tali valori sono stati utilizzati in questo studio per individuare aree a esposizione crescente, cioè non tanto come valori validi in sé quanto piuttosto per la loro capacità di scandire l'ordine delle esposizioni, che sono infatti definite non dai valori di  $PM_{10}$  ma dal loro rango (1, 2, 3 ecc.).

Pur con questa precisazione, il lavoro qui presentato non è in grado di offrire una spiegazione esaustiva per tutti i quesiti che possono essere sollevati. Seguono, tuttavia, alcune considerazioni relative alla qualità dei dati considerati nell'analisi e alla robustezza dell'associazione rilevata che possono essere utili per la valutazione dei risultati.

Le osservazioni critiche ai risultati prodotti sono di seguito sinteticamente riassunte. Ciascuna di esse propone una diversa spiegazione alternativa all'associazione osservata:

- *è possibile che l'attribuzione dei livelli di esposizione a inceneritore non sia stata valutata in modo accurato*. Se per esposizione a inceneritore si intende, così come è stato inteso in questo lavoro, l'attribuzione di un rango di esposizione all'abitazione

in cui il nato è stato registrato come residente alla nascita, la metodologia sommariamente esposta nel Capitolo “Materiali e Metodi” appare accurata, poiché tiene conto delle emissioni effettivamente misurate nel periodo in esame e di eventuali fermi prolungati dell’impianto. L’individuazione dei livelli di esposizione attraverso stime modellistiche di dispersione al suolo è comunemente adottata in epidemiologia ambientale e il modello impiegato (ADMS Urban), in particolare, è largamente utilizzato per la costruzione di mappe di dispersione in aree pianeggianti o con orografia non troppo complessa, come quelle in cui sono ubicati gli inceneritori in Emilia-Romagna. I modelli matematici eseguono una approssimazione della realtà e dunque la stima della diffusione di inquinanti in atmosfera risulta affetta da un certo grado di incertezza, che dipende sia dalle ipotesi semplificative del modello utilizzato, sia dalla accuratezza dei dati di input. È altresì ragionevole pensare che l’utilizzo di un modello appartenente a una diversa classe, l’uso di differenti ipotesi limitanti e di input diversamente accurati, possa influenzare più o meno leggermente la morfologia della mappa di dispersione, cambiando eventualmente l’attribuzione dei livelli di esposizione in alcune zone.

Risulta inoltre evidente che l’esposizione “vera” della madre potrebbe essere diversa da quella attribuita poiché lo studio non prevede la raccolta di alcuna informazione su eventuali spostamenti di domicilio nel corso della gravidanza né sul pattern di attività giornaliera, verosimilmente variamente costituito. Tuttavia l’inaccuratezza nella ricostruzione dell’esposizione individuale, che viene chiamata “misclassificazione non differenziale”, tenderebbe a mascherare l’associazione eventualmente presente, riducendo il valore di OR verso l’unità. La possibile inaccuratezza nella ricostruzione della esposizione individuale non costituisce quindi una valida spiegazione alternativa all’associazione che questo lavoro ha messo in evidenza.

- *è possibile che i dati di età gestazionale non siano registrati in modo accurato.* Anche questa ipotesi appare poco verosimile, poiché non ci sono motivi che giustifichino un errore sistematico differenziale all’interno delle aree a diversa esposizione e tra queste e il resto della regione. Né i dati relativi alle aree considerate nel loro complesso né quelli riferiti a ogni specifico livello di esposizione si discostano significativamente da quelli medi regionali (tabella 6).



- *è possibile che l'associazione evidenziata tra esposizione ad emissioni da inceneritore e nascita pretermine sia dovuta al caso.* La probabilità che ciò sia vero non appare alta poiché la significatività statistica delle differenze osservate è elevata ed è presente una relazione dose-risposta, con incremento dell'occorrenza dell'evento all'aumentare dell'esposizione (test per il trend statisticamente significativo). I risultati sono robusti nella analisi di sensibilità (Figura 3), in particolare essi sono confermati anche quando si esclude il livello di esposizione più basso, così come appaiono riprodotti pure nella classe dei nati con prematurità severa (Tab. 12,13). Conferma dei risultati deriva anche dal calcolo delle spline cubiche ristrette, che utilizzano il contenuto informativo dell'esposizione espressa come variabile continua. In particolare i risultati sono analoghi se si fissano i nodi della regressione sui 4 cut-point adottati nell'analisi principale (0, 0.2, 1, 2 ng/m<sup>3</sup>) ovvero sui quintili della distribuzione (4 nodi) (Figura 1).
- *è possibile che l'associazione sia spiegata da un altro fattore di rischio materno non considerato nello studio.* Per il fumo di sigaretta, importante e noto fattore di rischio non entrato nel modello, sono state presentate considerazioni quantitative, basate sull'applicazione di un metodo robusto e consolidato (14), che tendono a escludere questa possibilità. Nell'analisi multivariata sono stati utilizzati tutti i possibili fattori di confondimento disponibili, ad eccezione dello stato civile, per il quale il numero di valori mancanti era molto elevato. Tuttavia non è stato possibile valutare un eventuale confondimento residuo da fattori socioeconomici diversi dal titolo di studio e dalla nazionalità, o inerenti lo stato di salute della madre: questa osservazione resta quindi valida, benché la eventuale presenza di un robusto confondente qui non considerato, connesso alla posizione sociale, agli stili di vita o alle condizioni di salute avrebbe forse potuto condizionare anche gli altri esiti considerati, in particolare il basso peso e i piccoli per età gestazionale, il che non è avvenuto.
- *è possibile che l'associazione, non casuale, sia spiegata in realtà dall'esposizione ad altre fonti, assai più rilevante di quella a inceneritore.* L'esposizione ad altre fonti è stata considerata, sia nell'analisi univariata che nei modelli multivariati e non è risultata significativamente associata con alcuno degli esiti indagati, mentre è stato rilevato un potenziale effetto sinergico sulla prematurità tra esposizione a incenerito-

re ed alta esposizione ad altre fonti (Tabella 11). Tuttavia la stima modellistica dell'esposizione ad altre fonti risulta meno accurata di quella relativa all'esposizione alle emissioni degli inceneritori: le fonti che insistono sulle aree in studio sono conosciute con minor accuratezza degli inceneritori e quindi il livello di incertezza connesso alla stima delle loro emissioni è più elevato. In particolare la valutazione del traffico di servizio agli inceneritori, causato da essi, non è stata adeguatamente effettuata. Non si può escludere che una più accurata classificazione di quelle esposizioni potrebbe evidenziare una loro associazione con gli esiti in studio ed eventualmente modificare almeno parzialmente i risultati dei modelli multivariati per quanto concerne l'associazione tra esito ed esposizione a inceneritore. Allo stato attuale, tuttavia, non abbiamo nessuna evidenza di confondimento da altre fonti inquinanti.

- *è possibile che l'associazione sia sostenuta da un sito specifico, in cui potrebbe essere presente una relazione esposizione-eventi avversi particolarmente forte.* Di fatto l'esposizione è stata valutata sul pool dei dati e, come è stato evidenziato, la distribuzione dei nati nei livelli di esposizione è diversa tra siti. L'analisi pooled consente di valutare un numero elevato di nati e diversi livelli di esposizioni, tuttavia il trend viene preservato escludendo dal modello di analisi un sito alla volta, e l'OR relativo al livello di esposizione più elevato rispetto al livello di riferimento è significativamente in eccesso in tutti i modelli. L'unica eccezione è il modello con la sottrazione di Reggio Emilia, per le ragioni già illustrate e connesse al venir meno della maggior parte dei soggetti nel livello di riferimento, residenti proprio in quel sito. Anche escludendo Reggio Emilia si osserva comunque un netto trend (v. Tab. 17 e Par. 3.9).
- *è possibile che i risultati siano condizionati dall'impossibilità di analizzare tutti i nati.* I 1.987 soggetti non linkati con CedAP, e quindi non entrati in analisi, presentano in media una minore esposizione alle emissioni da inceneritore, una maggiore proporzione di stranieri, e non sono omogeneamente distribuiti tra i siti (cfr. par 3.1). Il motivo del non avvenuto record linkage sta in grande misura nella difficoltà di riconoscere in modo automatico molti nomi stranieri, riportati spesso in forma diversa nelle diverse registrazioni. Inoltre i due siti di Ferrara e Piacenza, per motivi tra loro differenti, hanno contribuito particolarmente ad abbassare la quota di linkage. Nessuna di queste motivazioni appare a priori connessa con l'esito in esame:

questa considerazione fa ritenere molto improbabile una sostanziale modifica dei risultati se si fossero potuti considerare anche i soggetti non linkati. A sostegno di questa affermazione stanno anche i risultati di alcune analisi di sensibilità, là dove si considerano solo i nati italiani e dove si escludono, uno alla volta, i siti in studio: né l'esclusione degli stranieri né quella di Ferrara o di Piacenza determina alcun cambiamento nel pattern dei risultati.

I risultati dello studio appaiono quindi difficilmente interpretabili se non attraverso l'associazione con l'esposizione alle emissioni dell'inceneritore. Lo studio tuttavia presenta dei limiti, di cui si è reso conto nel corso della discussione e che qui si riassumono: l'esclusione dall'analisi di circa il 16% dei nati, le imperfezioni della standardizzazione per ceti sociale e la mancanza di informazioni su altri fattori di rischio individuali come il fumo di sigaretta o la storia ostetrica, attuale o pregressa, delle madri, in cui sarebbe eventualmente possibile individuare fattori di rischio specifici per gli esiti considerati, sono le principali carenze informative relative ai soggetti in studio. Per quanto riguarda la caratterizzazione dell'esposizione, il limite principale è costituito dalla minor accuratezza nella stima del contributo delle fonti di inquinamento ambientale diverse dall'inceneritore. Vale la pena rammentare infine che le stime modellistiche dell'esposizione sono affette da un certo livello di incertezza, insito nel modello.

La carenza di informazioni individuali, non colmabile per le modalità con cui lo studio è stato disegnato (ricerca degli esiti attraverso i sistemi informativi correnti), non costituisce a nostro parere un limite rilevante dei risultati osservati ma, insieme con le considerazioni relative alla valutazione dell'esposizione, pone la necessità di ottenere conferme in altri studi.

Lo studio pone in evidenza un differente comportamento di tre esiti indagati (nascite pretermine, piccoli per l'età gestazionale, basso peso alla nascita), espressione di fenomeni diversi ma tra loro verosimilmente connessi. A questa osservazione lo studio non è ovviamente in grado di fornire un'interpretazione, benché sia possibile ipotizzare che l'effetto dell'esposizione si esprima non tanto sull'accrescimento fetale (i risultati per il basso peso alla nascita sono negativi) ma piuttosto su quei fattori che sono responsabili del parto pretermine.

## 5. Conclusioni

Lo studio ha preso in considerazione eventi riproduttivi sulla cui associazione con l'esposizione ad emissioni da inceneritore sono disponibili pochi dati di letteratura. Si tratta del rapporto tra sessi alla nascita e dei parti gemellari, per i quali questo studio ha confermato i risultati dei lavori più recenti, che non rilevano alcuna associazione. Nemmeno per i nati a termine sottopeso è stata rilevata un'associazione con l'esposizione esaminata, conformemente a quanto emerge nei due lavori che considerano questo evento (9,10). L'esito piccoli per età gestazionale, non esplorato in alcun studio precedente, mostra un trend debolmente significativo per livelli crescenti di esposizione, senza tuttavia che i livelli più elevati di esposizione presentino un'occorrenza dell'esito significativamente più elevata del livello di riferimento.

Lo studio ha invece rilevato una associazione coerente e statisticamente significativa tra livelli di esposizione ad emissioni da inceneritore e nascite pretermine. Questi risultati confermano quelli ottenuti dall'unico studio che ha preso in considerazione l'evento nascita pretermine (10).

I risultati di questo lavoro devono essere inseriti nel complesso di conoscenze preesistenti e contribuiscono al complessivo processo di riconoscimento delle potenzialità nocive di un agente/esposizione, ovvero alla costruzione di un livello di evidenza progressivamente meno incerto. I risultati dello studio contribuiscono alla valutazione della componente salute nella visione complessiva delle politiche di gestione dei rifiuti.

Un ulteriore contributo al miglioramento delle conoscenze verrà dalla continuazione dello studio su un periodo più recente, che consentirà anche di valutare se i cambiamenti impiantistici nel frattempo intercorsi abbiano comportato una modifica nelle stime modellistiche dell'esposizione e negli esiti qui segnalati.

## Bibliografia

1. **Porta D, Milani S, Lazzarino AI, Perucci CA, Forastiere F.** *Systematic review of epidemiological studies on health effects associated with management of solid waste.* Environ Health 2009; 8: 60.
2. **Staines A, Crowley D.** *Overview of health effects - incinerators.* In: Mitis F, Martuzzi M. (eds). *Population health and waste management: scientific data and policy options. Report of a WHO workshop.* Rome, Italy, 29-30 march 2007. Copenhagen, WHO - Regional Office for Europe, 2007: 28-33.
3. **Slama R, Darrow L, Parker J, et al.** *Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction.* Environ Health Perspect 2008; 116: 791-798.
4. **Maisonet M, Correa A, Misra D, Jaakkola JJK.** *A review of the literature on the effects of ambient air pollution on fetal growth.* Environ Res 2004; 95: 106-115.
5. **Srám RJ, Binková B, Dejmek J, Bobak M.** *Ambient air pollution and pregnancy outcomes: a review of the literature.* Environ Health Perspect 2005; 113: 375-382.
6. **Lloyd OL, Lloyd MM, Williams FLR, Lawson A.** *Twinning in human populations and in cattle exposed to air pollution from incinerators.* Brit J Ind Med 1988; 45: 556-560.
7. **Williams FLR, Lawson AB, Lloyd OL.** *Low sex ratios of births in areas at risk from air pollution from incinerators, as shown by geographical analysis and 3-dimensional mapping.* Int J Epidemiol 1992; 21: 311-319.
8. **Rydhstroem H.** *No obvious spatial clustering of twin births in Sweden between 1973 and 1990.* Environ Res 1998; 76: 27-31.
9. **Tango T, Fujita T, Tanihata T, et al.** *Risk of adverse reproductive outcomes associated with proximity to municipal solid waste incinerators with high dioxin emission levels in Japan.* J Epidemiol 2004; 14: 83-93.
10. **Lin C-H, Li C-Y, Mao I-F.** *Birth outcomes of infants born in areas with elevated ambient exposure to incinerators generated PCDD/F.* Environ Int 2006; 32: 624-629.
11. **Goldenberg RL, Culhane JF, Iam JD, Romero R.** *Preterm birth 1. Epidemiology and causes of preterm birth.* Lancet 2008; 371: 75-84.
12. **Kramer MS, Platt RW, Wen SW, et al.** *A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age.* Pediatrics 2001; 108: e35. <http://www.phac-aspc.gc.ca/rhs-ssg/bwga-pnag/index-eng.php>
13. **Ramachandran P.** *Nutrition and child survival in India.* Indian J Pediatr 2010; 77: 301-305.
14. **Axelsson O, Steenland K.** *Indirect methods of assessing the effects of tobacco use in occupational studies.* Am J Ind Med 1988; 13: 105-118.
15. <http://www.cerc.co.uk/environmental-software/ADMS-Urban-model.html>
16. **Wu J, Ren C, Delfino RJ, et al.** *Association between local traffic-generated air pollution and preeclampsia and preterm delivery in the South Coast Air Basin of California.* Environ Health Perspect 2009; 117: 1773-1779.
17. **Harrell FE.** *Regression modeling strategies with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis.* Springer-Verlag, New York, 2001.
18. **Jauniaux E, Burton GJ.** *Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the fetoplacental unit.* Early Hum Develop 2007; 83: 699-706.
19. **Suzuki K, Tanaka T, Kondo N, et al.** *Is maternal smoking during early pregnancy a risk factor for all low birth weight infants?* J Epidemiol 2008; 18: 89-96.
20. **United Nations Children's Fund and World Health Organisation.** *Low birth weight: Country, regional and global estimates.* UNICEF, New York, 2004.
21. **National Academy of Science.** *Preterm birth: Causes, Consequences, and Prevention.* Chapter 4 - Sociodemographic and community factors contributing to preterm birth. Behrman RE, Stith Butler A. (eds). The National Academy Press, Washington DC, 2007.
22. **Gissler M, Rahkonen O, Arntzen A, et al.** *Trends in socioeconomic differences in Finnish perinatal health 1991-2006.* J Epidemiol Community Health 2009; 63: 420-425.
23. **Mortensen LH, Diderichsen F, Davey Smith G, Nybo Andersen AM.** *Time is on whose side? Time trends in the associations between maternal social disadvantage and offspring fetal growth. A study of 1 409 339 births in Denmark, 1981-2004.* J Epidemiol Community Health 2009; 63: 281-285.



## 2| Rischio di aborto spontaneo

**Responsabile: Silvia Candela** (Azienda USL di Reggio Emilia - Dipartimento di sanità pubblica - Servizio di Epidemiologia)

### Gruppo di lavoro:

Laura Bonvicini (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Elisa Carretta (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Serena Broccoli (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Paolo Marzaroli (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Paola Angelini (Regione Emilia-Romagna - Servizio di sanità pubblica)  
Andrea Ranzi (Arpa Emilia-Romagna - CTR Ambiente e Salute)  
Ferdinando Luberto (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)

### Si ringraziano:

- Regione Emilia-Romagna, Sistema informativo politiche per la salute e politiche sociali.
- Regione Emilia-Romagna, Agenzia Sanitaria e Socialre Regionale.
- Operatori Dipartimenti di Sanità Pubblica delle Aziende USL di Bologna, Ferrara, Forlì, Modena, Piacenza, Ravenna, Reggio Emilia, Rimini.
- Anagrafi comunali di Bologna, Castenaso e Granarolo Emilia (BO), Ferrara e Vigarano Mainarda (FE), Forlì (FC), Modena (MO), Cadelbosco di Sopra e Reggio Emilia (RE), Ravenna (RA), Coriano, Misano Adriatico, Riccione, Rimini e San Clemente (RN).

Si ringraziano in particolare:

Stefano Sforza - Regione Emilia-Romagna, Sistema informativo politiche per la salute e politiche sociali.

Eleonora Verdini - Regione Emilia-Romagna, Sistema informativo politiche per la salute e politiche sociali.

Nicola Caranci - Regione Emilia-Romagna, Agenzia Sanitaria e Sociale.

## Introduzione

L'aborto spontaneo è un indicatore di salute riproduttiva poco indagato in relazione all'esposizione alle emissioni da inceneritori. La letteratura seppur limitata e disomogenea non ha evidenziato una associazione tra inquinanti e abortività spontanea. È importante tuttavia osservare che, l'occorrenza di aborto spontaneo è spesso misurata attraverso il tasso di abortività riferito alla popolazione femminile in età fertile e non alla reale popolazione a rischio di aborto costituita dalle donne gravide. Questo studio completa le analisi del progetto Monitor (Monitoraggio degli Inceneritori sul Territorio dell'Emilia-Romagna) sulle possibili associazioni tra esposizione a inceneritore di rifiuti solidi urbani (RSU) ed eventi avversi della gravidanza.

## Obiettivo

Analizzare l'occorrenza di aborto spontaneo nelle donne di età 15-49 anni residenti in un'area di 4 km di raggio da 7 inceneritori di RSU presenti in Emilia-Romagna nel periodo 2002-2006, utilizzando indicatori appropriati.

## Metodi

La popolazione considerata è costituita dalle donne in età fertile residenti nelle aree in studio al 30/06 di ogni anno (in media 59.568 donne per anno). Le anagrafi comunali hanno fornito la data di nascita e gli indirizzi dei soggetti che sono stati georeferenziati tramite Sistemi Informativi Geografici.

Ad ogni donna è stata attribuita l'esposizione annuale agli inquinanti, calcolata utilizzando come tracciante il PM10, a partire dalla modellizzazione ADMS-Urban della dispersione al suolo delle emissioni. La variabile esposizione è stata categorizzata in quartili sulla base dell'esposizione osservata nell'intero periodo.

Le informazioni sull'aborto spontaneo sono state ricavate dalle schede di dimissione ospedaliera, attraverso la procedura di record-linkage, che ha preso in considerazione i codici ICD9CM 630, 632, 634 in diagnosi principale.

Sono stati calcolati i tassi x 1.000 donne in età fertile e la proporzione x 100 gravidanze stimate. Le gravidanze stimate sono state calcolate sommando il numero totale di parti, di aborti spontanei e un terzo delle interruzioni volontarie di gravidanza.



Un modello di regressione logistica multivariata è stato implementato per stimare il rischio di aborto spontaneo nelle diverse classi di esposizione alle emissioni dagli inceneritori considerando come variabili indipendenti l'esposizione ad altre fonti, il livello socio-economico stimato attraverso l'Indice di Deprivazione per sezione di censimento, la nazionalità e l'età. Per testare la robustezza del modello sono state eseguite due analisi di sensibilità considerando le sole donne italiane ed escludendo gli aborti ripetuti.

### **Risultati**

Nella popolazione studiata, gli aborti spontanei sono complessivamente 1.786 con un tasso di abortività totale pari a 6 per mille e una proporzione di abortività dell'11,73%. Dall'analisi univariata emerge che il tasso non riesce a considerare la diversa propensione alla maternità di età e di culture diverse mentre la proporzione tiene conto di questo aspetto e mostra un rischio più elevato per le donne anziane (35,34%) e un rischio di abortività simile tra donne straniere e donne italiane (rispettivamente 11,77% e 11,56%). In relazione all'esposizione a inceneritore, l'analisi multivariata non ha evidenziato un eccesso di rischio rispetto alla classe di riferimento ma il rischio aumenta significativamente all'aumentare dell'esposizione ( $p = 0,003$ ).

Le analisi di sensibilità hanno confermato la significatività del trend.

### **Conclusioni**

Lo studio suggerisce una associazione tra esposizione a inceneritore e abortività spontanea. I risultati appaiono coerenti con l'osservazione di un incremento di nascite pretermine associate all'esposizione a inceneritore, già osservata nell'ambito del Progetto Monitor. È plausibile infatti l'ipotesi che aborti spontanei e nascite pretermine condividano alcuni fattori causali in grado di determinare l'interruzione in tempestiva della gravidanza, precocemente (aborto spontaneo) o più tardivamente (nascite pretermine).

## 1. Introduzione

L'aborto spontaneo rappresenta un indicatore di salute riproduttiva poco indagato in relazione all'esposizione alle emissioni da inceneritori o all'inquinamento atmosferico da traffico (1). Appena più frequenti risultano gli studi su esposizioni chimiche, su episodi di inquinamento delle acque o successivi a incidenti industriali con forti emissioni di sostanze in atmosfera (2).

Uno studio giapponese condotto su 63 inceneritori (3) con livelli di emissione di diossine molto elevati, ha analizzato gli eventi riproduttivi avversi in un raggio di 10 km, con passo di 1 km, dalla sorgente. Nessuno degli eventi studiati (basso peso alla nascita, mortalità infantile, neonatale e neonatale precoce nel loro complesso e da malformazioni congenite) ha mostrato eccessi statisticamente significativi nei primi due km di raggio. L'aborto spontaneo totale e l'aborto spontaneo associato a malformazioni congenite, entrambi studiati dopo la dodicesima settimana di gestazione, non sono risultati aumentati e i rapporti osservati/attesi più elevati sono stati riscontrati nel nono e decimo km dell'area in studio.

In uno studio su donne residenti nel comune di Modena negli anni 2003-2006 (4), di età compresa tra 16 e 49 anni, suddivise in base alla residenza o al luogo di lavoro in tre livelli di esposizione a inceneritore, non è stato ritrovato alcun eccesso significativo nel tasso di aborto spontaneo nelle aree con livello di esposizione alto e/o intermedio rispetto a quelle con basso livello di esposizione. Nelle donne lavoratrici in aziende operanti nelle aree esposte non è stato rilevato complessivamente un eccesso di rischio, ma in quelle a esposizione intermedia si osservava un lieve eccesso (RR: 1,81; IC 95%: 0,66-4,02). L'esposizione a inceneritore era stimata tramite modelli matematici di ricaduta di metalli pesanti e diossine.

Nell'ambito del Progetto "Enhance Health" (5) è stata analizzata, tramite le schede di dimissioni ospedaliere, l'abortività spontanea nelle donne di età 15-49 anni residenti in un raggio di 3 km dall'inceneritore di Forlì nel periodo 1998-2003. L'esposizione a inceneritore è stata stimata tramite modelli di dispersione utilizzando come traccianti i metalli pesanti, mentre l'esposizione da traffico e altre fonti è stata stimata tramite l'NO<sub>2</sub>. I rapporti standardizzati di ospedalizzazione nell'area erano sostanzialmente sovrapponibili a quelli dell'AUSL di Forlì. I rischi relativi aggiustati per età e condizione socioeconomica crescevano rispetto al livello di riferimento

ed erano rispettivamente 1,10 nel secondo, 1,40, significativo, nel terzo e 1,01 nel quarto livello, di esposizione a inceneritore. Nelle donne residenti per almeno 5 anni nell'area solo il terzo livello risultava aumentato. Un eccesso, di minore entità, era presente anche in relazione all'esposizione da traffico.

Scopo di questo lavoro è analizzare l'occorrenza di aborto spontaneo nelle donne di età 15-49 anni residenti in prossimità di ciascuno degli inceneritori attivi in Emilia-Romagna.

## 2. Materiali e metodi

### 2.1 Area in studio

L'area geografica dello studio è compresa nei 4 km di raggio attorno a 7 degli otto inceneritori di rifiuti solidi urbani (RSU) attivi nella regione nel periodo 2002-2006: Reggio Emilia, Modena, Bologna, Ferrara, Ravenna, Forlì, Rimini. Lo studio comprende quindi i comuni di Cadelbosco di Sopra e Reggio Emilia (RE), Modena (MO), Bologna, Castenaso e Granarolo Emilia (BO), Ferrara e Vigarano Mainarda (FE), Ravenna (RA), Forlì (FC), Coriano, Misano Adriatico, Riccione, Rimini e San Clemente (RN). Nell'indagine non è considerato il sito di Piacenza, perché la popolazione in studio è stata individuata a partire dai soggetti che costituiscono la coorte dei residenti dello studio di mortalità e incidenza tumori, nel quale la popolazione di Piacenza non è entrata a causa della breve durata di funzionamento dell'impianto, operante solo dal 2003.

### 2.2 Popolazione in studio

La popolazione considerata è costituita dalle donne in età fertile (15-49 anni) residenti al 30.06 di ogni anno del periodo 2002-2006 nelle aree in studio, individuate a partire dalla coorte dei residenti, di cui le anagrafi dei comuni interessati hanno fornito l'elenco, la data di nascita e l'indirizzo (via e numero civico) per il periodo considerato. Tutti gli indirizzi sono stati georeferenziati tramite Sistemi Informativi Geografici (GIS). Il periodo considerato è in gran parte sovrapponibile a quello relativo allo studio sugli effetti riproduttivi, riportato nel capitolo 1.

Ogni anno, nelle aree in studio, sono state osservate  $59.568 \pm 893$  donne in età fertile (media  $\pm$  DS) e per queste per ogni singolo anno e per l'intero periodo sono stati calcolati i tassi di abortività, che tuttavia sono fortemente condizionati dalla fecondità delle donne in esame. Il numero di gravidanze è stato stimato secondo il metodo proposto da Cattaruzza e Spinelli sommando il numero totale di parti, di aborti spontanei e un terzo delle interruzioni volontarie di gravidanza (6), rilevate attraverso i ricoveri ospedalieri corrispondenti. È stato così possibile calcolare la proporzione di abortività su cui è stata effettuata l'analisi.

### 2.3 Esposizione a inceneritori

La valutazione dell'esposizione per le donne in età fertile nel periodo 2002-2006 è la stessa già effettuata per tutta la popolazione residente nelle aree in studio nell'ambito dell'indagine sugli eventi riproduttivi nei nati, di cui qui si riportano sinteticamente le caratteristiche principali.

Per misurare l'esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori è stato utilizzato come tracciante il  $PM_{10}$ , a partire dalla modellizzazione della dispersione al suolo delle emissioni, misurate in continuo, di ogni inceneritore in studio, effettuata utilizzando il modello di tipo gaussiano ADMS-Urban del Cambridge Environmental Research Consultants (CERC).

Ad ogni donna in età fertile è stata attribuita l'esposizione annuale a  $PM_{10}$ , per ogni anno di permanenza nell'area oggetto dello studio. L'esposizione relativa all'evento aborto è quella dell'anno solare in cui è avvenuto l'aborto.

La variabile esposizione è stata categorizzata in quartili sulla base dell'esposizione osservata nell'intero periodo (2002-2006). Inoltre è stata considerata uguale a zero l'esposizione delle donne residenti a Reggio Emilia nel periodo gennaio 2003-giugno 2005, in quanto in quel periodo l'attività dell'impianto era sospesa. Sono quindi state analizzate cinque classi di esposizione (valori espressi in nanogrammi/metro cubo -  $ng/m^3$ ):

**1:**  $PM_{10} = 0$ ; **2:**  $PM_{10} > 0 - \leq 0,3$ ; **3:**  $PM_{10} > 0,3 - \leq 0,7$ ; **4:**  $PM_{10} > 0,7 - \leq 1,3$ ; **5:**  $PM_{10} > 1,3$

## 2.4 Esposizione ad altre fonti

Anche l'esposizione ad altre fonti di inquinamento ha seguito le modalità già sperimentate nello studio sugli effetti riproduttivi. Il tracciante utilizzato è costituito quindi dagli ossidi di azoto (NOx), la cui dispersione al suolo è stata modellizzata con ADMS-Urban. I valori di inquinamento relativi al traffico, agli insediamenti industriali, al riscaldamento civile e all'agricoltura sono desunti dalla documentazione concernente la situazione attuale. Sono state quindi calcolati i quartili di esposizione cumulata ad altri inquinanti, i cui valori di cut-off sono (valori espressi in microgrammi/metro cubo -  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ):

**1:** NOx < 35,17; **2:** NOx > 35,17 -  $\leq$  51,78; **3:** NOx > 51,78 -  $\leq$  71,56; **4:** NOx > 71,56

## 2.5 Esito

Le informazioni sull'aborto spontaneo sono state ricavate dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO) relative al periodo 2002-2006, attraverso la procedura di record-linkage, che ha preso in considerazione i codici ICD9CM 630, 632, 634, in diagnosi principale.

Per il calcolo della proporzione di abortività sono stati individuati anche i parti e le interruzioni volontarie di gravidanza (IVG) avvenuti in ogni anno considerato, con le seguenti modalità:

Parti: ICD9CM 650 Parto normale, V27 Esito del parto, in qualunque posizione.

IVG : ICD9CM 635 Aborto indotto legalmente, in qualunque posizione.

I dati così ottenuti sono stati sottoposti a un controllo di qualità, con le seguenti regole:

- un evento di aborto o di di IVG avvenuto dopo almeno 3 mesi da un primo evento di aborto o di IVG è stato definito come un 2° aborto o IVG;
- un evento di parto avvenuto dopo almeno 9 mesi da un primo evento di parto è stato definito come un 2° parto;
- è stato considerato valido un evento di aborto o di IVG avvenuto dopo un parto solo se questo si è verificato dopo almeno 3 mesi dal parto;
- è stato considerato valido un parto avvenuto dopo un aborto o dalla IVG solo se questo si è verificato dopo almeno 9 mesi dall'aborto o dalla IVG.

## 2.6 Caratteristiche delle donne in studio

Le caratteristiche delle donne in studio derivano dalle informazioni desumibili dal tracciato record delle SDO, che riguardano solamente l'età e la nazionalità (italiane, non italiane). Inoltre, per caratterizzarne lo stato socio-economico, ad ogni donna, è stato attribuito il valore dell'Indice di Deprivazione, relativo alla sezione di censimento di residenza. Infine, per ogni donna che presentava un aborto, sono stati individuati gli aborti occorsi nei tre anni precedenti a ogni anno in studio, al fine di rilevare gli aborti pregressi, importante fattore di rischio di abortività successiva. Sono stati quindi considerati gli aborti occorsi nei trienni 1999-2001, 2000-2002, 2001-2003, 2002-2004, 2003-2005.

## 2.7 Caratteristiche socio-economiche

In assenza di indicatori di condizione socio-economica a livello individuale, è stato utilizzato un indicatore di area geografica, che misura la deprivazione a livello di sezione di censimento, mutuando il metodo dall'Indice nazionale (7). Si sono così selezionate le 3.563 sezioni di censimento (3.206 con almeno un residente al censimento 2001) che ricadevano in un raggio di 4 km dagli inceneritori. È stato calcolato un nuovo indice di deprivazione, con la stessa composizione di quello nazionale e regionale (combinazione di alcune variabili, scelte in modo da rappresentare le diverse dimensioni della condizione sociale: basso livello di istruzione, disoccupazione, mancato possesso dell'abitazione, famiglia monogenitoriale e alta densità abitativa), ma con addendi standardizzati in riferimento all'area in studio: riduzione in punteggi Z tramite medie e deviazione standard della popolazione nell'area; categorizzazione tramite i quintili della stessa popolazione. Questo indice, più specifico di quello nazionale o regionale, discende tuttavia ancora da considerazioni sociologiche e di pertinenza generali, e offre buona coerenza e confrontabilità con altri indici su larga scala.

## 2.8 Metodi statistici

Sono stati calcolati i tassi x 1.000 donne in età fertile (15-49 anni) e la proporzione x 100 gravidanze stimate per ogni anno del periodo 2002-2006 e per livelli di esposizione a inceneritore. Un modello di regressione logistica multivariato è stato

implementato per stimare il rischio di aborto spontaneo nelle diverse classi di esposizione alle emissioni dagli inceneritori considerando come potenziali confondenti l'esposizione ad altre fonti, il livello socio-economico, l'età e la nazionalità. Nel modello è stato inserito il sito come effetto casuale.

### 3. Risultati

#### 3.1 Descrizione delle donne in studio

Le donne in età fertile (15-49 anni) residenti nelle aree in studio sono circa 60000 per anno nel periodo considerato (da 58113 nel 2002 a 60023 nel 2006). La loro età media cresce lievemente ma costantemente (da 33,56 a 34,14 anni), conformemente al graduale invecchiamento della popolazione generale, mentre la proporzione di donne di nazionalità italiana decresce rapidamente (da 87,6% a 80,1) per la progressiva immigrazione di donne giovani, in età lavorativa. Le condizioni socio-economiche sono costantemente equilibrate, con una lieve maggiore rappresentazione delle donne meno deprivate. Gli aborti spontanei, 1786 nel periodo considerato, aumentano nel corso degli anni, parallelamente alle donne in età feconda, mentre i tassi restano relativamente costanti (Tab. 1).

**Tab. 1** Descrizione delle donne in età fertile residenti nelle aree in studio, n. aborti spontanei e tasso di abortività, per anno.

	Anno					
	2002	2003	2004	2005	2006	totale
n. donne 15-49anni	58.113	59.314	60.127	60.265	60.023	297.842
età media ± DS	33,56 ± 8,99	33,69 ± 8,99	33,88 ± 9,99	34,05 ± 9,01	34,14 ± 9,09	33,87 ± 9,02
nazionalità italiana * %	87,61	85,31	83,23	81,49	80,08	83,51
ID ** %						
1	22,42	22,35	22,31	22,24	22,26	22,32
2	19,37	19,41	19,40	19,32	19,23	19,35
3	20,89	20,83	20,72	20,72	20,71	20,77
4	18,28	18,21	18,31	18,31	18,43	18,31
5	19,03	19,19	19,26	19,41	19,36	19,51
n. aborti spontanei	342	348	366	343	387	1.786
Tasso x 1.000	5,89	5,87	6,09	5,69	6,45	6,00

\* dati mancanti: n=65 (2002), n=62 (2003), n=63 (2004), n=61 (2005) e n=60 (2006)

\*\* dati mancanti: n=3 (2003), n=4 (2004); 1= meno deprivate, 5= più deprivate.

Per il calcolo della proporzione di abortività<sup>1</sup> sono stati individuati i parti e le Interruzioni Volontarie di Gravidanza (IVG) avvenuti nel periodo in esame, utili al fine del calcolo delle “gravidanze stimate”. I parti aumentano negli anni considerati, come pure le IVG, seppure con minore costanza: conseguentemente la proporzione di abortività, come già il tasso, appare relativamente stabile (Tab. 2).

**Tab. 2** Parametri utili al calcolo della proporzione di abortività e proporzione di abortività, per anno.

	Anno					
	2002	2003	2004	2005	2006	Totale
n. aborti	342	348	366	343	387	1.786
n. IVG	664	695	715	679	710	3.463
n. 1/3 IVG	221	232	238	226	237	1.154
n. parti	2.305	2.386	2.504	2.533	2.552	12.280
Totale gravidanze	3.311	3.429	3.585	3.555	3.649	17.529
Totale gravidanze "stimate"	2.868	2.966	3.108	3.102	3.176	15.220
Proporzione di abortività x100	11,94	11,73	11,77	11,08	12,15	11,73

### 3.2 Confronto con dati medi regionali

I dati ufficiali di abortività spontanea sono pubblicati da ISTAT, che analizza i dati raccolti dagli Istituti di cura a mezzo del modello Istat D.11. L'Istituto calcola sia il tasso di abortività che il rapporto aborti/nati vivi, che tiene conto, sia pure in modo approssimato, della fertilità delle donne in studio. In Tab. 3 sono presentati i dati regionali del periodo considerato. Rispetto ai dati in Tab.1 i tassi appaiono con costanza lievemente inferiori. Ciò dipende dalla diversa fonte dei dati: nel caso di questo studio si tratta dei dati (le SDO) del Sistema Informativo Ospedaliero, flusso obbligatorio, che nasce con la finalità di rimborsare le strutture che erogano l'assistenza e quindi presumibilmente completo; nel caso del flusso ISTAT si tratta invece di un flusso informativo obbligatorio ma non connesso ad alcun esito

$$1 \text{ Proporzione di abortività spontanea } P_{AS} = \frac{N_{AS}}{N_P + N_{AS} + \frac{1}{3} N_{IVG}} \cdot 100$$

ove:  $N_{AS}$  = numero aborti spontanei;

$N_P$  = numero parti;  $N_{IVG}$  = numero di Interruzioni Volontarie di Gravidanza

Le IVG entrano al denominatore solo per 1/3 perché si stima che circa 2/3 siano eseguite prima che si possa manifestare l'aborto spontaneo, sottraendo quindi al rischio quella quota di gravidanze.



amministrativo/economico, con possibile effetto sulla completezza del flusso stesso. I rapporti appaiono invece costantemente superiori a quelli calcolati nel nostro studio (Tab. 2) perché, benché i numeratori siano inferiori per le ragioni appena elencate, i denominatori, considerano solo i nati vivi e sono quindi, di conseguenza, minori di quelli usati in questo studio. Con queste precisazioni, i dati relativi alle aree in studio paiono non dissimili da quelli regionali e, in particolare, sembrano seguire un andamento analogo negli anni considerati.

**Tab. 3** Abortività spontanea in Regione Emilia-Romagna, per anno. Fonte: "Dimissioni dagli istituti di cura per aborto spontaneo in Italia", ISTAT, 2009.

Indicatore	Anno				
	2002	2003	2004	2005	2006
Numero di aborti spontanei (tutte le donne)	5.028	4.920	5.027	4.731	5.303
Tassi per 1.000 donne in età feconda (15-49 anni)	5,54	5,38	5,42	5,03	5,61
Rapporti per 1.000 nati vivi da donne in età feconda (15-49 anni)	141,23	137,38	132,01	123,16	135,12

### 3.3 Analisi univariata

Sono stati analizzati sia i tassi che le proporzioni in relazione ai livelli di esposizione, alle caratteristiche materne e ai siti (Tab. 4). L'inadeguatezza del tasso nel descrivere l'esito in esame si evidenzia chiaramente quando si studia la relazione esistente con l'età materna e con la nazionalità. L'età avanzata (40-49 anni) appare infatti a basso rischio di abortività (2,59 x 1.000) mentre le donne straniere presentano un tasso di abortività quasi doppio di quello osservato tra le donne italiane. Di fatto, ciò che il tasso non può considerare è la diversa propensione alla maternità di età e di culture diverse. La proporzione invece coglie bene questo aspetto e mostra un rischio molto elevato per le donne più anziane (35,3%), come risulta dalla letteratura (8), mentre le donne straniere sperimentano l'aborto spontaneo in modo non dissimile dalle donne italiane, come documentato da studi locali sulla salute degli immigrati (9). Per questo motivo si è deciso di utilizzare come indicatore la proporzione di abortività, per la quale si osserva un trend significativo per esposizione crescente a inceneritore, mentre nessuna associazione si coglie con l'esposizione ad altre fonti. Il fattore di rischio maggiore risulta, come atteso, l'età materna mentre non si apprezzano differenze né per la nazionalità né per le condizioni socio-economiche materne (Indice di Deprivazione). I siti infine non sono omogenei: la proporzione

minima è a Reggio Emilia (10,7%), massima a Ravenna (15,0%), dove tuttavia si sono registrati solo 9 casi.

**Tab.4** Numero di aborti spontanei, tasso e proporzione di abortività nelle aree in studio per livello di esposizione a inceneritore, ad altre fonti, classe di età, nazionalità, Indice di deprivazione e sito, negli anni 2002-2006.

	n. aborti spontanei	Tasso x 1.000	Proporzione x 100	p
<b>Esposizione a inceneritore</b>				
1	238	6,13	10,66	
2	397	6,07	10,69	
3	389	6,05	11,89	
4	376	5,81	12,79	
5	386	5,97	12,60	0,001*
<b>Esposizione ad altre fonti</b>				
1	431	5,79	11,75	
2	450	6,05	11,83	
3	466	6,26	12,37	
4	436	5,86	10,98	0,424*
Dati mancanti	3	-	-	
<b>Età</b>				
≤ 20	34	1,24	6,95	
21-34	967	7,75	9,24	
35-40	574	8,93	15,65	
40-49	211	2,59	35,34	<0,0001*
<b>Nazionalità</b>				
Italiana	1.324	5,33	11,77	
Straniera	458	9,34	11,56	0,726**
Dati mancanti	4	-	-	
<b>Indice Deprivazione***</b>				
1	390	5,87	11,66	
2	336	5,83	11,67	
3	374	6,04	12,00	
4	338	6,20	12,08	
5	348	6,07	11,28	0,839*
<b>Sito</b>				
Bologna	188	6,78	14,04	
Ferrara	32	4,42	11,59	
Forlì	325	6,03	12,81	
Modena	437	6,13	11,70	
Ravenna	9	6,50	15,00	
Reggio Emilia	601	6,18	10,69	
Rimini	194	4,97	11,73	0,013**

\* Test del Trend di Cochran-Armitage calcolato sulle proporzioni di abortività \*\* Test del Chi-Quadrato calcolato sulle proporzioni di abortività \*\*\* Indice di Deprivazione: 1= poco deprivato; 5= molto deprivato

### 3.4 Analisi multivariata

È stato quindi implementato un modello di regressione logistica per valutare l'associazione tra abortività spontanea ed esposizione a inceneritore, tenendo conto del potenziale effetto confondente dell'esposizione ad altre fonti di pressione ambientale, dell'età, della nazionalità e dell'Indice di Deprivazione delle donne studiate. Il sito è entrato nel modello come effetto casuale (Tab. 5). Rispetto al riferimento (esposizione assente), si osserva un incremento di rischio con un trend statisticamente significativo. Per quanto riguarda le covariate, sono confermati i risultati dell'analisi univariata, benché la nazionalità mostri ora una differenza tra donne di nazionalità italiana e straniere al limite della significatività statistica.

**Tab.5** Proporzioni di abortività: Modello logistico multivariato. La variabile sito è stata considerata come effetto casuale.

	OR	IC 95%		p
<b>Esposizione a inceneritore</b>				
1	1 (RIF.)			
2	0,95	0,80	1,13	0,54
3	1,08	0,91	1,28	0,41
4	1,16	0,98	1,39	0,11
5	1,18	0,99	1,41	0,09
<i>Trend</i>				<i>0,003</i>
<b>Esposizione ad altre fonti</b>				
1	1 (RIF.)			
2	0,99	0,86	1,15	0,94
3	1,05	0,91	1,22	0,52
4	0,95	0,82	1,11	0,54
<i>Trend</i>				<i>0,695</i>
<b>Età in classi</b>				
≤ 20	1 (RIF.)			
21-34	1,41	0,98	2,02	0,08
35-40	2,60	1,80	3,76	0,00
40-49	7,69	5,19	11,40	0,00
<i>Trend</i>				<i>&lt; 0,001</i>
<b>Indice di deprivazione</b>				
1	1 (RIF.)			
2	1,02	0,87	1,19	0,84
3	1,06	0,91	1,24	0,46
4	1,09	0,93	1,28	0,28
5	1,00	0,85	1,17	0,97
<i>Trend</i>				<i>0,710</i>
<b>Nazionalità</b>				
Non italiana	1 (RIF.)			
Italiana	0,87	0,77	0,98	0,06

### 3.4.1 Analisi di sensibilità

#### Nazionalità

Per testare la robustezza del modello presentato, è stata condotta un'analisi di sensibilità considerando solo le donne italiane; i risultati sono sovrapponibili a quelli ottenuti con il modello generale: infatti benché l'associazione tra abortività ed esposizione a inceneritore non sia mai significativa, per ciascun livello di esposizione, è tuttavia presente un trend significativo (Tab. 6).

**Tab. 6** Proporzioni di abortività: modello logistico multivariato applicato sul gruppo di donne italiane residenti nel periodo 2002-2006.

Esposizione a inceneritore	OR *	IC 95%		p
1	1 (RIF.)			
2	0,91	0,74	1,28	0,417
3	1,13	0,92	1,39	0,264
4	1,20	0,97	1,45	0,107
5	1,19	0,97	1,46	0,114
<i>Trend</i>				<i>0,004</i>

\* OR aggiustati per esposizione ad altre fonti, età e indice di deprivazione. La variabile sito è stata considerata come effetto casuale.

#### Aborti ripetuti

Il manifestarsi di un aborto spontaneo costituisce un importante fattore di rischio per le gravidanze successive. Per questa ragione sono stati individuati quegli aborti che, nei tre anni precedenti all'anno in studio, sono stati preceduti da un altro aborto, e ad essi è stata attribuita l'etichetta di "aborti ripetuti". Essi sono complessivamente 164 (9,2% del totale degli aborti considerati) e la loro distribuzione non è associata con l'esposizione a inceneritore (Tab. 7).

**Tab. 7** Distribuzione degli aborti ripetuti per livello di esposizione a inceneritore.

Esposizione a inceneritore	n. aborti ripetuti	Proporzioni x 100 aborti	p*
1	30	12,61	
2	39	9,82	
3	22	5,66	
4	38	10,11	
5	35	9,07	
Totale	164	9,18	0,322

\* Test del Trend di Cochran-Armitage

È stata quindi ripetuta l'analisi multivariata al netto degli aborti ripetuti (Tab. 8). I risultati sono simili a quelli complessivi (Tab. 5), con maggiore accentuazione del trend e significatività del rischio associato al livello più elevato di esposizione a inceneritore.

**Tab. 8** Modello logistico multivariato applicato sulla coorte di donne residenti nel periodo 2002-2006 con esclusione delle donne che hanno avuto un aborto nei tre anni precedenti.

Esposizione a inceneritore	OR *	IC 95%		p
1	1 (RIF.)			
2	0,98	0,82	1,18	0,849
3	1,17	0,97	1,40	0,114
4	1,20	1,00	1,45	0,067
5	1,23	1,02	1,48	0,044
<i>Trend</i>				<i>0,002</i>

\* OR aggiustati per esposizione ad altre fonti, età, nazionalità e indice di deprivazione. La variabile sito è stata considerata come

## 4. Discussione

Lo studio ha considerato l'abortività spontanea delle donne in età fertile residenti nelle aree prossime a sette inceneritori in funzione in Emilia-Romagna negli anni 2002-2006, periodo in gran parte sovrapponibile a quello preso in considerazione nello studio Monitor sugli eventi riproduttivi nei nati.

Per l'analisi del fenomeno sono stati calcolati sia il tasso di abortività, sulla popolazione femminile in età feconda, sia la proporzione di abortività calcolata sulle gravidanze stimate, che individua con buona approssimazione la vera popolazione a rischio di aborto, costituita dalle sole donne gravide. Il tasso è risultato essere un indicatore poco adeguato per evidenziare il principale fattore di rischio di abortività spontanea, costituito dall'età materna (Tab. 4). Da qui dunque la decisione di utilizzare esclusivamente la proporzione come misura più affidabile per la stima della frequenza dell'evento in studio.

Lo studio non rileva eccessi significativi di rischio per alcun livello di esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori, tuttavia ha mostrato un aumento statisticamente significativo della frequenza di abortività spontanea all'aumentare dei livelli di

esposizione (Tab. 5). Il risultato è confermato dall'analisi condotta solo sulle donne di nazionalità italiana (Tab. 6), escludendo le donne straniere, che rappresentano circa il 17% delle donne in età fertile (Tab. 1), ma che contribuiscono per circa il 25% all'abortività totale del gruppo esaminato (458 aborti su 1786, Tab. 4). Nemmeno la eliminazione degli aborti preceduti da un altro aborto nei tre anni pregressi ("aborti ripetuti") (Tab. 8) modifica i risultati, ma anzi si osserva un'accentuazione del trend e il rischio connesso al livello più elevato di esposizione a inceneritore diventa statisticamente significativo.

Lo studio ha confermato la grande importanza dell'età materna avanzata quale principale fattore di rischio di abortività, mentre non ha rilevato differenze significative né in relazione alle condizioni socio-economiche, qui descritte dall'indice di deprivazione calcolato a livello di sezione di censimento, né in relazione alla nazionalità materna (Tab. 4). L'importanza delle condizioni socio-economiche nel determinare il rischio di abortività spontanea non è largamente studiata, né in anni recenti, a differenza di quanto accade per specifiche condizioni professionali. Risulta tuttavia, negli anni '80-'90, un modesto incremento di occorrenza del fenomeno in modo inversamente proporzionale al titolo di studio materno (10). La mancata rilevazione dell'associazione nel nostro studio può essere imputata al complessivo mutamento del quadro sociale italiano negli anni 2000, ma anche alle differenti modalità di misura della posizione sociale: non a livello individuale, attraverso il titolo di studio, ma a livello di piccola area, attraverso un Indice integrato di deprivazione.

Per quanto concerne la nazionalità materna, i dati rilevati in questo studio confermano, come già si è fatto cenno, le osservazioni locali pur ripetute che non evidenziano nelle collettività immigrate un maggiore rischio di abortività spontanea, anche in relazione alla minor frequenza, tra queste, di gravidanze in età avanzata (9).

Lo studio suggerisce dunque una associazione tra esposizione a inceneritore e abortività spontanea, a differenza dei pochi precedenti studi che hanno indagato lo stesso fenomeno, ricordati in introduzione. Per quanto riguarda tuttavia i due studi italiani citati (4,5), le principali differenze con questo studio stanno nella dimensione della popolazione considerata, relativa in entrambi i casi a un solo inceneritore, e nella misura del fenomeno, che ha utilizzato il tasso di abortività calcolato sulle donne in età feconda. Questo, come già affermato, è un indicatore inadeguato a

rappresentare il rischio, soprattutto in popolazioni piccole, nelle quali l'utilizzo del tasso può indurre rilevanti distorsioni. Lo studio giapponese (3) considera solo gli aborti successive a 12 settimane di gestazione e, anch'esso, fa uso del tasso valutato sulla popolazione femminile nel suo complesso.

I risultati di questo studio appaiono coerenti con i risultati del precedente rapporto sugli effetti riproduttivi, che evidenziava un'associazione tra frequenza di nati pretermine ed esposizione a inceneritore, relativamente allo stesso periodo qui considerato. È possibile infatti che i fattori connessi con l'esposizione a inceneritori siano associati con diversi eventi della gravidanza; in particolare è plausibile l'ipotesi che aborti spontanei e nascite pretermine condividano alcuni fattori causali in grado di determinare l'interruzione intempestiva della gravidanza, precocemente (aborto spontaneo) o più tardivamente (nascite pretermine) (11-13). L'individuazione dei fattori in grado di determinare ciò, e dei loro meccanismi d'azione, esula dagli obiettivi di questo studio.

I limiti del lavoro qui presentato sono sovrapponibili a quelli già esposti nel rapporto più volte citato: il mancato controllo dei fattori materni di rischio di abortività spontanea connessi agli stili di vita e alle condizioni di salute, tra cui le malformazioni uterine, le patologie autoimmuni e i disordini endocrini appaiono particolarmente importanti (14); la minore accuratezza nella descrizione dell'esposizione ad altre fonti di inquinamento.

Per quanto concerne il primo aspetto, un rilevante fattore di rischio, oltre all'età materna, è costituito da una storia ostetrica di aborti precedenti, che verosimilmente è correlata anche con la presenza di alcune patologie ginecologiche o sistemiche. In questo studio la distribuzione degli aborti ripetuti non è associata ai livelli di esposizione e l'analisi multivariata, ripetuta sui soli aborti non ripetuti, conferma i risultati complessivi (Tabb. 7-8). Questo dato, che considera indirettamente possibili fattori di rischio materni connessi alle condizioni di salute, non azzerava tuttavia la possibilità che altri fattori di rischio, non espressi dalla ripetizione dell'aborto, possano essere almeno parzialmente responsabili dei risultati ottenuti. Parimenti non è possibile escludere che le condizioni socio-economiche, benché non chiaramente correlate nella letteratura con l'abortività spontanea, abbiano un ruolo che lo studio non è in grado di controllare.

Relativamente all'esposizione ad altre fonti di inquinamento, la loro rilevazione non è altrettanto accurata quanto l'esposizione a inceneritore: mentre infatti quest'ultima è basata sulla modellizzazione della dispersione al suolo delle misure degli inquinanti emessi rilevate in continuo, la prima è il risultato della modellizzazione di dati documentali, il più possibile accurati e recenti, ma con differente livello di affidabilità rispetto a misure in continuo. Non è quindi possibile escludere che almeno in parte l'effetto associabile all'esposizione a inceneritore sia in realtà ascrivibile all'esposizione all'inquinamento generale.

## 5. Conclusioni

Lo studio ha rilevato una debole associazione tra la frequenza relativa di abortività spontanea e l'esposizione agli inquinanti emessi da sette inceneritori presenti in Emilia-Romagna. Il risultato integra l'osservazione di un'associazione delle stesse emissioni con la frequenza di nascite pretermine, riportata nel capitolo 1.

Gli studi precedenti devono considerarsi riferiti a popolazioni di piccole dimensioni e con misure di effetto meno accurate. Nel nostro caso, la dimensione della popolazione indagata e l'utilizzo di una misura di effetto (la proporzione di abortività) in grado di meglio stimare il rischio delle donne gravide rendono i risultati interessanti ed innovativi ed in grado di arricchire il quadro complessivo delle conoscenze sugli effetti riproduttivi dell'esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori.



## Bibliografia

1. **Green RS, Malig B, Windham GC, et al.** *Residential exposure to traffic and spontaneous abortion.* Environ Health Perspect 2009; 117: 1939-1944.
2. **Wigle DT, Arbuckle TE, Turner M, et al.** *Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants.* J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2008; 11: 373-517.
3. **Tango T, Fujita T, Tanihata T, et al.** *Risk of adverse reproductive outcomes associated with proximity to municipal solid waste incinerators with high dioxin emission levels in Japan.* J Epidemiol 2004; 14: 83-93.
4. **Vinceti M, Malagoli C, Teggi S, et al.** *Adverse pregnancy outcomes in a population exposed to the emissions of a municipal waste incinerator.* Sci Total Environ 2008; 407: 116-121.
5. **Enhance Health** - *Valutazione dello stato di salute della popolazione residente nell'area di Coriano (Forlì).* Marzo 2007. [http://www.arpa.emr.it/dettaglio\\_documento.asp?id=959&idlivello=216](http://www.arpa.emr.it/dettaglio_documento.asp?id=959&idlivello=216)
6. **Cattaruzza MS, Spinelli A.** *Indicatori di aborto spontaneo.* Epidemiol Prev 2000; 24: 184-185.
7. **Caranci N, Biggeri A, Grisotto L, et al.** *L'indice di deprivazione italiano a livello di sezione di censimento: definizione, descrizione e associazione con la mortalità.* 2010; 34:167-176.
8. **Osborn JF, Cattaruzza MS, Spinelli A.** *Risk of spontaneous abortion in Italy, 1978–1995, and the effect of maternal age, gravidity, marital status, and education.* Am J Epidemiol, 200; 151: 98-105.
9. **Candela S., Greci M., Pergolizzi S., Ventura C., Luberto F.** *La salute della popolazione straniera a Reggio Emilia.* Montecchio Emilia (RE), Coop Sociale l'Olmo, Collana Progetto Salute n° 10, 2007, 1-100.
10. **Cattaruzza MS, Spinelli A.** *Abortività spontanea in Italia: differenze sociali e andamenti tempo-rali.* Epidemiol Prev 2000; 24: 166-171.
11. **Buchmayer SM, Sparén P, Cnattingius S.** *Previous pregnancy loss: risks related to severity of preterm delivery.* Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 1225-1231.
12. **Mulik V, Bethel J, Bhal K.** *A retrospective population-based study of primigravid women on the potential effect of threatened miscarriage on obstetric outcome.* J Obstet Gynaecol 2004; 24: 249-253.
13. **Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, Bhattacharya S.** *Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review.* BJOG 2010;117: 245-257.
14. **Brown S.** *Miscarriage and its associations.* Semin Reprod Med 2008; 26: 391-400.



# 3| Malformazioni congenite

**Responsabile: Silvia Candela** (Azienda USL di Reggio Emilia - Dipartimento di sanità pubblica - Servizio di Epidemiologia)

## Gruppo di lavoro:

Gianfranco De Girolamo (AUSL MO - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Carlo Alberto Goldoni (AUSL MO - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Elisa Calzolari (IMER - Registro Malformazioni Regione Emilia-Romagna)  
Ferdinando Luberto (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Paolo Marzaroli (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Andrea Ranzi (Arpa Emilia-Romagna - CTR Salute e Ambiente)  
Paola Angelini (Regione Emilia-Romagna- Servizio di Sanità Pubblica)  
Gianni Astolfi (IMER - Registro Malformazioni Regione Emilia-Romagna)  
Fabrizio Bianchi (CNR Pisa - Ist. di fisiologia - Unità di epidemiologia ambientale)

## Si ringraziano:

- Il Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali e il Servizio Sviluppo Amministrazione digitale e Sistemi informativi geografici della Regione Emilia-Romagna per il prezioso lavoro, rispettivamente, di record linkage con i Data Base regionali e di identificazione e georeferenziazione dei civici residenziali usati per la costruzione della popolazione in studio;
- Le Anagrafi comunali dei Comuni nei siti di interesse<sup>1</sup> per la costruzione dell'elenco dei nati e i numerosi operatori dei Dipartimenti di Sanità Pubblica delle Aziende USL della regione per il lavoro svolto di integrazione e raccordo;
- Sebastiano Bianca, Responsabile Servizio di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera G. Garibaldi-Nesima di Catania, per la revisione di alcune cartelle cliniche.

1. Piacenza (PC), Cadelbosco di Sopra e Reggio Emilia (RE), Modena (MO), Bologna, Castenaso e Granarolo Emilia (BO), Ferrara e Vigarano Mainarda (FE), Ravenna (RA), Forlì (FC), Coriano, Misano Adriatico, Riccione, Rimini e San Clemente (RN).

## Introduzione

L'associazione tra esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori e malformazioni congenite è stata oggetto di diversi studi, con risultati non coerenti tra loro. Tra i lavori più recenti, due studi francesi successivi rilevano un modesto incremento di rischio di malformazioni ostruttive dell'apparato urinario nella popolazione residente in prossimità di inceneritori, che gli autori ascrivono verosimilmente all'esposizione alle diossine emesse dagli inceneritori di più antica costruzione.

## Obiettivo

Valutare se la prevalenza di nati malformati, diagnosticati nel primo anno di vita, è significativamente associata con l'esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori.

## Materiali e metodi

Sono stati considerati i nati con malformazioni congenite nella popolazione residente nelle aree di 4 km di raggio intorno a ciascuno degli otto inceneritori per Rifiuti Solidi Urbani (RSU) presenti attualmente in Emilia-Romagna. L'indirizzo di ogni nato è stato georeferenziato e caratterizzato da un livello di esposizione a inceneritore, categorizzato in cinque livelli, e dall'esposizione ad altre fonti di inquinamento, categorizzate in quattro livelli. Le malformazioni considerate provengono dal Registro regionale delle malformazioni congenite (IMER), che registra i casi segnalati dagli ospedali su base volontaria, diagnosticati nella prima settimana di vita. A questi sono stati aggiunti i casi di malformazione ricavati dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO) nel primo anno di vita, che sono state sottoposte al vaglio degli esperti IMER. La verifica delle SDO è stata effettuata in cieco rispetto all'informazione sull'esposizione, utilizzando in parte procedure automatiche in parte revisionando direttamente le cartelle cliniche. L'integrazione tra le due fonti non è scevra di difficoltà e necessita di ulteriori verifiche per la sua messa a punto. Alla luce di ciò, per le malformazioni urinarie, segnalate in letteratura come associabili all'esposizione a inceneritori, è stata effettuata la revisione di tutte le cartelle cliniche corrispondenti ai casi segnalati dalle SDO. In questo studio non è stato possibile analizzare anche

i casi di interruzione volontaria di gravidanza (IVG) connessi alla diagnosi di malformazioni fetali, perché le informazioni disponibili risultano mancanti dei dati necessari per la georeferenziazione. L'analisi dei dati, mirata a valutare la relazione tra livelli crescenti di esposizione e prevalenza di nati malformati, è stata effettuata entro le aree in studio con l'applicazione di modelli di regressione logistica, che hanno considerato anche l'esposizione ad altre fonti di inquinamento, alcune caratteristiche materne (età, parità, titolo di studio, Paese di origine) e il genere del nato.

### Risultati

Su 9.598 nati entrati in analisi sono stati rilevati 273 malformati, pari al 2,84%, per un totale di 340 malformazioni. La proporzione osservata non è differente da quella rilevata nella popolazione residente al di fuori delle aree in studio. Tuttavia, considerando la prevalenza di malformati all'interno delle aree, si rileva un andamento crescente con l'esposizione a carico della totalità delle malformazioni ( $p$  del trend = 0,052), per le quali l'OR del livello maggiore di esposizione vs il minore è 1,77 (IC95%: 1,10-2,86). Le malformazioni del sistema osteomuscolare e degli arti (68 casi) mostrano una prevalenza significativamente aumentata in corrispondenza del livello più elevato di esposizione (OR = 3,66; IC 95%: 1,49-8,97), pur in assenza di un trend significativo ( $p$  del trend = 0,073). Le malformazioni urinarie (riferite a soli 24 casi), oggetto di un'accurata revisione della documentazione clinica, non mostrano un'associazione significativa con i livelli di esposizione all'interno dell'area (OR del livello maggiore di esposizione vs il minore = 1,33; IC 95%: 0,36-4,91), benché si rilevi tra i soli maschi (17 casi) un maggiore addensamento di casi nei livelli a maggior esposizione. I risultati ottenuti dallo studio, con l'eccezione di quelli relativi all'apparato urinario, presentano incertezze connesse ai limiti degli strumenti di rilevazione, non precedentemente integrati per studi ambientali e non specificamente costruiti per tali studi, come brevemente accennato nel paragrafo "Materiali e metodi". Inoltre occorre valutare con cautela l'eccesso di malformazioni complessive e di malformazioni dell'apparato osteomuscolare nel livello di esposizione maggiore. Le prime sono il risultato di malformazioni di apparati diversi, a diversa eziopatogenesi, le seconde, pur limitate a un unico apparato, sono prevalentemente costituite

da patologie per le quali non sono riportate in letteratura segnalazioni di associazione con esposizioni ambientali (piede torto, polidattilia, sindattilia).

## Conclusioni

I deboli segnali emersi non forniscono elementi probanti per l'attribuzione di un nesso causale tra malformazioni ed esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori e suggerisce analisi su casistiche più numerose. Lo studio ha fornito importanti indicazioni dei percorsi da attivare per migliorare l'efficacia degli strumenti di rilevazione delle malformazioni, requisito fondamentale per consentire una sorveglianza e studi epidemiologici più avanzati.

## 1. Introduzione

Gli esiti sfavorevoli della gravidanza sono considerati importanti negli studi di epidemiologia ambientale come possibile target di un effetto a breve termine di esposizioni dannose.

Fra gli esiti della gravidanza, le malformazioni congenite costituiscono un raggruppamento di condizioni fra loro molto disomogenee, sia dal punto di vista patologico ma anche da quello eziologico, riconoscendosi per alcune di esse una origine genetica, infettiva o legata alla esposizione a specifiche sostanze, anche di origine ambientale.

Gli studi che hanno indagato l'associazione tra esposizione residenziale alle emissioni da inceneritore e malformazioni congenite sono stati fino ad oggi numericamente ridotti e non esenti da effetti di distorsione e di confondimento o da disegni di studio poco informativi ai fini di una inferenza di tipo eziologico (1, 2).

Di recente, una revisione sistematica della letteratura (3), realizzata nell'ambito del progetto europeo INTARESE (Integrated Assessment of Health Risks of Environmental Stressors in Europe), ha rilevato una evidenza limitata per i difetti orofacciali e per le malformazioni genitourinarie, in particolare la displasia renale, nelle comunità esposte. È stato inoltre osservato un aumento di rischio di uropatie ostruttive in relazione ai livelli di esposizione, configurando una relazione dose-risposta.

Da studi epidemiologici su inceneritori di rifiuti urbani sono stati riportati sia risultati negativi (4, 5, 6), sia positivi per presenza di un eccesso di rischio di malformazioni del tratto urinario, prima da uno studio con disegno ecologico e poi da uno studio caso-controllo (7, 8).

Una breve sintesi dei risultati conseguiti è di seguito presentata.

In una review del 2003 Vrijheid et al. (9), sui pochi studi effettuati sino ad allora e riferiti solo ad alcune specifiche malformazioni, avevano riportato risultati negativi o dubbi per microftalmia e schisi orofacciale.

Nel 2003 Cresswell e collaboratori (10) avevano riportato un moderato eccesso di rischio di nati malformati, non significativo (RR 1,11; IC95%: 0,96-1,28;  $p = 0,16$ ), tra i residenti entro 3 km da un grande impianto di incenerimento nel nord dell'Inghilterra.

In uno studio del 2003 su una coorte retrospettiva di nascite nel periodo 1956-1993 da madri residenti in vicinanze di inceneritori e crematori in Cumbria (Inghilterra) Dummer et al. (4) avevano trovato un aumentato rischio di malformazioni letali, in particolare spina bifida (OR 1,17; IC95%: 1,07-1,28) e difetti cardiaci (OR 1,12; IC95%: 1,03-1,22) e un rischio ai limiti della significatività statistica di anencefalia (OR 1,05; IC95%: 1,00-1,10) e di natimortalità (OR 1,04; IC95%: 1,01-1,07).

In uno studio giapponese pubblicato nel 2004 da Tango et al. (11) su eventi riproduttivi avversi occorsi nel raggio di 10 km intorno a 63 inceneritori con livelli di emissione di diossine molto elevati nessuno degli eventi studiati (basso peso alla nascita, mortalità infantile, neonatale e neonatale precoce nel loro complesso e da malformazioni congenite, aborto spontaneo totale e associato a malformazioni congenite) ha mostrato eccessi statisticamente significativi nei primi due km di raggio. Tuttavia è stato evidenziato un piccolo ma statisticamente significativo andamento di tipo "picco-declino", con il picco posizionato tra 1 e 2 km per mortalità infantile complessiva e da malformazioni congenite.

Nell'ambito di un complesso sistema di sorveglianza attorno a due inceneritori in Portogallo, Reis e collaboratori nel 2007 (12-16) comunicavano di non aver rilevato alcuna correlazione tra distanza dagli inceneritori e livelli ematici di vari inquinanti, comprese le diossine, né con una serie di possibili effetti sanitari indagati, tra cui le malformazioni congenite.

In uno studio francese su 94.239 nati esposti (residenti in 70 municipalità con inceneritori di rifiuti) e 470.369 non esposti, nel 2004 Cordier et al. (7) avevano riportato un lieve eccesso, non statisticamente significativo, di malformazioni totali (RR 1,04; IC 95%: 0,97-1,11). Alcuni sottogruppi di malformazioni, schisi facciali e displasie renali, erano significativamente più frequenti negli esposti. Tra gli esposti inoltre si rilevava una relazione dose-risposta per le uropatie congenite ostruttive. Il rischio di malformazioni cardiache, di uropatie ostruttive e di malformazioni della pelle aumentava linearmente anche con l'inquinamento da traffico.

In uno studio del 2008 su una coorte di donne di 16-49 anni residenti nel comune di Modena negli anni 2003-2006, suddivise in base alla residenza o al luogo di lavoro in tre livelli di esposizione a inceneritore, stimata tramite modelli matematici di ricaduta di metalli pesanti e diossine, Vinceti et al. (5) non hanno riportato alcun eccesso di malformazioni a carico dei nati da donne residenti nelle aree con livello di esposizione alto e/o intermedio rispetto alle residenti in area con basso livello di esposizione. Un eccesso, non significativo, è stato rilevato a carico dei nati da donne lavoratrici in aziende insistenti nelle aree ad alta/intermedia esposizione. Lo studio era basato sulle malformazioni congenite diagnosticate entro 28 giorni dalla nascita e identificate tramite il Registro Regionale Malformazioni (IMER) e gli archivi SDO.

In uno studio caso-controllo pubblicato nel 2009 da Vinceti (6) è stata confrontata la residenza delle madri di 228 casi di malformati del comune di Reggio Emilia (nati vivi o morti o aborti nel periodo 1998-2006) con la residenza delle madri di 228 controlli (nati vivi) appaiati per ospedale di ricovero, anno di residenza e ricovero. La prevalenza di malformazioni tra i figli delle donne residenti in zone a media ed ad alta esposizione a inceneritore era risultata comparabile a quella delle donne residenti in zone a bassa esposizione.

Cordier e colleghi (8) nel 2010 hanno pubblicato i risultati di uno studio caso-controllo condotto nella stessa zona del sud della Francia rispetto a quello pubblicato nel 2004. Lo studio prevedeva il confronto tra 304 nati con diagnosi di malformazione del tratto urinario (periodo 2001-2003) con 226 controlli estratti casualmente dalla popolazione, appaiati per sesso, anno di nascita e distretto. Sono stati stimati, tramite modelli matematici di dispersione, i livelli di diossina sia in atmosfera che depositata nel suolo, legati alle emissioni di 21 inceneritori e sono state considerate



altre fonti industriali di esposizione a diossine. Informazioni su molti fattori di rischio individuali erano state raccolte tramite intervista telefonica o questionario inviato per posta. Lo studio ha distinto donne esposte e non esposte in base al livello di diossine della loro residenza all'epoca dell'inizio della gravidanza (da un mese prima a tre mesi dopo). Il livello di esposizione soglia scelto come riferimento corrispondeva a quello stimato a 10 km dall'inceneritore con maggiori emissioni. Le donne esposte sono poi state divise in due categorie in base all'esposizione mediana. Lo studio ha confermato le precedenti osservazioni e ha trovato un maggior rischio di malformazioni del tratto urinario tra le donne esposte a diossine oltre il valore mediano: OR: 2,84 (IC95%: 1,32-6,09) per la diossina atmosferica; OR: 2,95 (IC95%: 1,47-5,92) per i depositi di diossina. Lo studio è riuscito ad intervistare solo il 62% di tutti i casi e dal momento che i casi non intervistati risiedevano più frequentemente a livelli di esposizione più alti, quando si considerano solo gli intervistati si abbassava il valore centrale della stima di rischio e si ampliava la sua incertezza (OR: 2,05; IC95%: 0,92-4,57 per i depositi di diossine). Gli autori suggerivano anche la possibile modificazione del rischio legata al consumo di cibo locale, con aumento del rischio nelle aree con alte esposizioni e diminuzione nelle aree non esposte.

Obiettivo di questo studio è verificare, all'interno delle aree, la presenza o meno di associazione tra i differenti livelli stimati di esposizione a inceneritore e prevalenza di nati malformati.

## 2. Materiali e metodi

### 2.1 Area in studio

Oggetto dello studio sono le aree incluse nel raggio di 4 km dagli 8 inceneritori di RSU attivi nella regione, che interessano i comuni di Piacenza (PC), Cadelbosco di Sopra e Reggio Emilia (RE), Modena (MO), Bologna, Castenaso e Granarolo Emilia (BO), Ferrara e Vigarano Mainarda (FE), Ravenna (RA), Forlì (FC), Coriano, Misano Adriatico, Riccione, Rimini e San Clemente (RN).

## 2.2 Popolazione in studio e fonte dei dati

La popolazione su cui è basato lo studio Monitor è rappresentata da tutti i nati nel periodo 01.01.2003 - 31.12.2006 residenti nelle aree in studio, escludendo a priori i bambini non riconosciuti dalla madre e quindi affidati all'ente pubblico, riconoscibili in quanto residenti presso la sede municipale.

Sono stati registrati 11.937 neonati. Per questi nati sono stati effettuati dei record linkage con gli archivi delle schede di dimissione ospedaliera (SDO), dei certificati di assistenza al parto (CedAP) e del registro delle malformazioni congenite in Emilia-Romagna (IMER).

Per 10.927 nati è stato possibile trovare almeno una SDO (91,5%), per 10.022 è stato trovato il CedAP (84%) e 129 nati con anomalie congenite sono stati trovati nell'archivio IMER (1,1%).

Dall'archivio SDO sono state reperite le informazioni sulle diagnosi e sulle date di ricovero, dal CedAP sono state reperite le informazioni sulle variabili socio-demografiche della madre.

Lo studio delle malformazioni ha riguardato i nati per i quali ha avuto esito positivo sia il record-linkage con le SDO che con il CedAP e/o con IMER e che non risultassero nati da fecondazione assistita (informazione presente in CedAP e rilevata in 122 nati, fra cui 1 di origine IMER).

Non è stato possibile utilizzare le malformazioni che hanno portato a interruzione volontaria di gravidanza (IVG) poiché tali dati sono anonimi e non è stato possibile georeferenziare i casi.

Il database definitivo è quindi costituito da 9.598 nati (80,4% di 11.937).

Tutti gli indirizzi delle madri che al momento del parto risiedevano all'interno delle aree ottenuti dalle anagrafi dei comuni interessati, che hanno fornito l'elenco, la data di nascita e l'indirizzo (via e numero civico), sono stati georeferenziati tramite Sistemi Informativi Geografici (GIS) o Google Maps.

## 2.3 Definizione degli esiti

Sono state integrate le informazioni provenienti dal flusso SDO con quelle provenienti dall'archivio IMER, raccolte su base volontaria da una rete di medici ospedalieri segnalatori, che raccoglie dati sulle diagnosi fatte entro una settimana di vita ([www.registroimer.it](http://www.registroimer.it)).

È stato definito come malformato ogni bambino presente nell'archivio IMER o ammesso in ospedale entro il primo anno di vita con una diagnosi di dimissione di malformazione congenita. La classificazione delle patologie adottata nei due flussi sono versioni modificate della 9a revisione della Classificazione Internazionale delle malattie (ICD-9) in cui le malformazioni hanno i codici 740-759. Nel flusso SDO si usa la versione modificata per la clinica (ICD-9-CM), nel flusso IMER si usa una versione modificata in accordo alla British Pediatric Association (ICD-9-BPA). Le due classificazioni sono confrontabili utilizzando i codici sino alla quarta cifra. Per i neonati segnalati tramite IMER non sono state prese in considerazioni eventuali malformazioni segnalate da SDO. Per la specificazione del tipo di malformazione presente si è utilizzato il codice ICD-9 fino alla quarta cifra.

Le malformazioni rilevate solo tramite SDO sono state successivamente valutate dagli esperti IMER. Una prima analisi delle SDO grezze (eliminati i 102 casi già registrati da IMER) ha mostrato comportamenti di codifica non omogenei e inserimento di codifiche non incluse tra le condizioni malformative considerate dai registri italiani (Coordinamento ISS) e europei (EUROCAT) (Vedi allegato 1 "malformazioni minori"). Un esempio emblematico è rappresentato dalle numerose segnalazioni di lingua legata (codice 7500).

Il passo successivo è stata la valutazione della storia clinica derivata dalle SDO di ricovero anche successive alla nascita, per considerare i casi ad alto rischio di inappropriata (es. dotto arterioso pervio in neonato con età gestazionale inferiore alle 37 settimane di gestazione) (vedi allegato 2).

Questa procedura è stata tradotta in un algoritmo informatizzato che ha prodotto il data set da analizzare successivamente.

L'algoritmo di selezione delle SDO considera i seguenti punti:

1. Esclusione delle malformazioni definite minori (Allegato 1).
2. Esclusione in accordo col protocollo di registrazione del network Eurocat (<http://www.eurocat-network.eu/>) di alcune condizioni malformative all'interno dell'intervallo considerato in condizioni cliniche definite (Difetti Inter-Atriali, DIA, e Dotto Arterioso Pervio, DAP, con durata di gestazione inferiori a 37 settimane solo se in casi isolati).

3. Valutazione delle restanti malformazioni sulla base della presenza/assenza di alcune caratteristiche (Allegato 2):

- a) presenza di altre malformazioni maggiori;
- b) più ricoveri con la stessa malformazione/gruppo malformativo;
- c) malformazioni maggiori non identificate/identificabili alla nascita ma segnalate in un ricovero successivo;
- d) per alcune condizioni clinicamente non ben definite si è ritenuto che la durata del ricovero alla nascita (giorni) debba essere superiore ad un numero definito di giorni diverso in relazione alla tipologia della malformazione (Allegato 2).

L'applicazione di questo algoritmo conduce a tre categorie di malformazioni:

- escluse;
- accettate;
- potenzialmente includibili nella casistica ma che necessitano di una ulteriore verifica o attraverso l'utilizzo di altre informazioni o attraverso la visione della cartella clinica.

In questo studio, data la prevalenza in alcune aree in studio di difetti interventricolari significativamente superiore alla media italiana ed europea, si è provveduto alla revisione della cartella clinica. La revisione ha mostrato criteri di inclusione e di codifica nelle SDO molto diverse tra punti nascita. Variabilità nelle codifiche è stata documentata anche per altre condizioni malformative (organi genitali).

Per le malformazioni urinarie, visto l'esiguo numero e le segnalazioni di un'associazione con l'esposizione ad inceneritori recentemente riportate in letteratura, si è provveduto alla revisione di tutte le cartelle cliniche dei 19 casi documentati solo in SDO. La revisione delle cartelle cliniche è stata condotta prima da personale IMER e poi da un genetista indipendente con esperienza pluriennale nel campo delle malformazioni congenite, che ha analizzato in cieco i dati clinici individuali.

## 2.4 Caratteristiche materne

Sono state considerate le variabili socio-demografiche della madre disponibili nel database CedAP. In particolare sono state considerate: età, Paese di origine e titolo di studio della madre, ordine di gravidanza. Non è stato possibile utilizzare le informazioni sullo stato civile e sull'occupazione materna, pur presenti nel CedAP,



a causa dell'elevato numero di dati mancanti. Manca anche l'informazione sull'abitudine materna al fumo, rilevata dal CedAP solo a partire dal 2007. Altre importanti informazioni non presenti in CedAP e quindi non utilizzate nelle analisi sono: peso e altezza della madre, che permetterebbero di calcolare il Body Mass Index (BMI), la presenza o meno di diabete e il consumo di alcool.

## 2.5 Esposizione

Gli inceneritori in studio hanno caratteristiche molto diverse tra loro per quel che riguarda il periodo di attivazione (dal 1968 al 2003), la localizzazione (urbana, rurale, area industriale), il tipo di forno (a griglia mobile, a tamburo rotante o a letto fluido), il numero di linee (da 1 a 3), l'altezza dei camini (da 40 a 80 metri), le quantità di RSU autorizzate (da 50.000 a 153.000 ton/anno) e i sistemi di abbattimento delle emissioni. Tutti questi fattori influiscono sulla stima dell'esposizione della popolazione.

Le caratteristiche dettagliate di ogni impianto sono riportati nella relazione conclusiva dell'azione 3 della Linea progettuale 2, mentre i dati di attribuzione dell'esposizione, a partire dalle stime modellistiche, sono pubblicati a cura della Linea progettuale 3, Azione 2.

I nati arruolati sono stati georeferenziati attraverso il linkage della residenza alla nascita con la banca dati delle coordinate geografiche dei numeri civici residenziali ricadenti nelle 8 aree di indagine. Per il solo comune di Coriano di Rimini si è ricorsi ad una georeferenziazione basata sull'utilizzo dello strumento di pubblico dominio (Google Maps).

Ogni residenza così individuata è stata caratterizzata per l'esposizione agli inquinanti emessi dall'inceneritore e a quelli emessi dalle altre fonti, applicando alle rispettive emissioni il modello di ricaduta al suolo ADMS-Urban del CERC (Cambridge Environmental Research Consultants) (17).

L'ADMS (Atmospheric Dispersion Modeling System) è un modello matematico deterministico Gaussiano usato per predire la concentrazione e la deposizione degli inquinanti atmosferici. Il modello integra gli inventari delle emissioni, puntiformi o diffuse, i dati meteorologici (vento, temperatura e nuvolosità) e le misurazioni dell'inquinamento di fondo. Il modello è collegato a un sistema GIS (Geographical Information System) e genera mappe di dispersione degli inquinanti di interesse.

Ad ogni nato è stato quindi attribuito il valore stimato di esposizione caratteristico

della residenza alla nascita, assumendo che tale residenza abbia effettivamente costituito l'abitazione materna durante tutta la gravidanza.

Per la caratterizzazione dell'esposizione tramite attribuzione di un valore di concentrazione derivante dalle simulazioni modellistiche, sono stati valutati diversi aspetti che brevemente vengono riportati.

### *Esposizione ad inceneritore*

Come traccianti dell'esposizione a inceneritore sono state scelte le polveri, in base alla considerazione che esiste un'ampia disponibilità di dati misurati provenienti dai sistemi di misurazione automatica al camino (SME), obbligatoriamente presenti in ogni inceneritore. Il valore stimato dalle mappe di simulazione riguarda le polveri primarie emesse dall'inceneritore.

Sono state effettuate cinque simulazioni modellistiche, una per ogni anno di interesse (2002-2006), modulando le emissioni per ogni mese entro l'anno. Per tenere conto poi di eventuali fermi impianto "significativi" (in termini di numero di giorni), il valore medio della mappa è stato pesato sui giorni di funzionamento del periodo considerato.

Quindi per ogni mese è stato valutato il seguente contributo:

$$C_{\text{mese}} = \text{contributo\_mese} * \text{valore concentrazione mappa} / 12$$

In questo modo è stato anche possibile considerare valori di esposizione attribuibili a periodi temporali differenti (es. I trimestre o tutta la gravidanza) semplicemente considerando i contributi " $C_{\text{mese}}$ " per i mesi di interesse. Sono stati calcolati i valori per l'intera gravidanza, i tre trimestri separatamente e il trimestre precedente il concepimento.

### *Esposizione a tutte le altre fonti*

Premesso che le caratteristiche del modello di simulazione usato non permettono di evidenziare differenze sostanziali nella morfologia delle mappe di ricaduta delle polveri e degli ossidi di azoto, la scelta è ricaduta sugli Ossidi di azoto (NOx).

Ad ogni residenza è stato quindi attribuito un valore medio di periodo, a partire dalle simulazioni sulla situazione "attuale". Sono state fornite le mappe per ogni macro-

settore (traffico, industria, allevamenti, agricoltura, riscaldamento), per cui sono stati assegnati a ciascun nato i valori sia di concentrazione cumulata per tutte le fonti di concentrazione sia dovuta a ciascuno di questi settori.

#### *Assegnazione livelli di esposizione*

In sintesi sono state calcolate le seguenti classi di esposizione:

- in riferimento al solo inceneritore, utilizzando come tracciante le polveri, 5 livelli di esposizione, così categorizzate (valori espressi in nanogrammi/m<sup>3</sup> [ng/m<sup>3</sup>], 1 microgrammo = 1.000 nanogrammi):

**1:** PM<sub>10</sub> = 0; **2:** PM<sub>10</sub> > 0 - ≤ 0,2; **3:** PM<sub>10</sub> > 0,2 - ≤ 1; **4:** PM<sub>10</sub> > 1 - ≤ 2; **5:** PM<sub>10</sub> > 2

- per l'esposizione a tutte le altre sorgenti delle aree in studio (traffico, inquinamento industriale, agricolo e domestico), utilizzando come tracciante gli NOx. 4 livelli di esposizione (manca l'esposizione "zero"), così categorizzate (valori espressi in microgrammi/m<sup>3</sup> (µg/m<sup>3</sup>):

**1:** NOx < 25; **2:** NOx ≥ 25 - < 40; **3:** NOx ≥ 40 - < 65; **4:** NOx ≥ 65

Sono stati inoltre considerati nello studio, in particolare nella categoria di riferimento (esposizione a inceneritore nulla), i bambini nati da madri residenti a Reggio Emilia che hanno condotto la gravidanza durante un periodo di sospensione dell'attività dell'impianto (gennaio 2003-giugno 2005) e quei neonati residenti a Coriano (RN) georeferenziati con Google Maps al livello inferiore di esposizione che, ad un esame più attento, sono risultati risiedere fuori dall'area in studio.

## **2.6 Metodi statistici**

Sono state eseguite analisi univariate della prevalenza di neonati malformati in relazione all'esposizione alle emissioni degli inceneritori, alle emissioni da altre fonti, alle caratteristiche materne, al sesso del bambino e alle diverse aree in studio (siti). La significatività delle differenze rilevate è stata testata con il test del chi-quadrato o con il test per il trend lineare, in caso di variabili ordinali.

Per ottenere stime di effetto delle emissioni dagli inceneritori corrette per l'esposizione ad altre fonti e per le covariate relative alla madre e al bambino sono stati applicati modelli di regressione logistica multivariata.

Ciascuna area considerata ha contribuito in modo diverso alla potenza dell'analisi pooled per effetto della diversa dimensione numerica delle nascite e della loro diversa distribuzione nelle subaree a diverso gradiente di esposizione.

Per effettuare il confronto tra la frequenza di nati malformati all'interno delle aree interessate dallo studio rispetto a quanto osservato nell'intero territorio delle relative province, sono stati calcolati i Rapporti tra casi osservati e attesi (O/A) con i relativi limiti di confidenza al 95% (IC 95%), per ogni livello di esposizione alle emissioni degli inceneritori e per il complesso delle aree. Come riferimento per il calcolo del numero di malformati attesi sono stati utilizzati i rapporti di prevalenza osservati nell'intero territorio delle province su cui insistono gli inceneritori indagati, nello stesso periodo dello studio e utilizzando la stessa banca dati (SDO o IMER).

L'analisi dei dati è stata eseguita con Stata SE 11.

### 3. Risultati

#### 3.1 Confronto tra soggetti inclusi ed esclusi dallo studio

I 9.598 nati inclusi nello studio e i 2.339 nati esclusi in base ai criteri di selezione indicati (record linkage con SDO, CedAP e/o IMER e assenza di riproduzione assistita) sono stati confrontati per le tre variabili disponibili per entrambi i gruppi: sito dell'inceneritore, esposizione a inceneritore e Paese di origine della madre.

##### *Siti*

La distribuzione per sito è risultata differente tra inclusi ed esclusi, come atteso sulla base della conosciuta eterogeneità del record linkage tra i siti. La quota di nati di Piacenza è notevolmente più alta tra gli esclusi, verosimilmente a causa del maggior numero di parti effettuati in ospedali fuori regione per i quali, in assenza di uno scambio dati interregionale, non è possibile recuperare il CedAP. Quote maggiori di esclusi si hanno anche per Ferrara e Forlì, situazioni per le quali è conosciuta una qualità non ottimale dei dati anagrafici.



**Tab. 1** Distribuzione dei nati per sito e inclusione/esclusione dallo studio.

SITO	inclusi		esclusi		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
Bologna	787	8,20	138	5,90	925	7,75
Ferrara	255	2,66	90	3,85	345	2,89
Forlì	1.198	12,48	354	15,13	1.552	13,00
Modena	1.998	20,82	284	12,14	2.282	19,12
Piacenza	1.473	15,35	605	25,87	2.078	17,41
Ravenna	1	0,01	2	0,09	3	0,03
Reggio Emilia	2.648	27,59	631	26,98	3.279	27,47
Rimini	1.238	12,90	235	10,05	1.473	12,34
Totale	9.598	100,00	2.339	100,00	11.937	100,00

### Esposizione

La quota di nati non esposti (soggetti nel livello di esposizione 1) è simile tra inclusi ed esclusi nello studio (tab. 2).

**Tab. 2** Distribuzione dei nati per esposizione a inceneritore e inclusione/esclusione dallo studio.

SITO	inclusi		esclusi		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
esposti	7.939	82,72	1.859	79,48	9.798	82,08
non esposti	1.659	17,28	428	18,30	2.087	17,48
dato mancante	0	0,00	52	2,22	52	0,44
Totale	9.598	100,00	2.339	100,00	11.937	100,00

La concentrazione media di  $PM_{10}$  è leggermente più bassa nel gruppo di nati esclusi rispetto a quelli inclusi (tab. 3).

**Tab. 3** Livello di esposizione a inceneritore in inclusi ed esclusi dallo studio.

Esposti	$PM_{10}$ media (ng/m <sup>3</sup> )	Deviazione standard
inclusi	0,848	1,247
esclusi	0,758	1,307

### Origine della madre

Tra gli esclusi la quota di nati con madre non italiana è doppia rispetto agli inclusi. Su questo risultato è plausibile che abbia inciso in modo rilevante un maggior numero di errori nella compilazione delle informazioni anagrafiche nei diversi archivi coinvolti, con una peggiore efficienza del record linkage.

**Tab. 4** Distribuzione dei nati per Area geografica di provenienza e per inclusione nello studio.

Origine	Inclusi		Esclusi		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
italiane	7.439	77,51	1.244	53,19	8.683	72,74
straniere	2.090	21,78	1.026	43,86	3.116	26,10
dato mancante	69	0,72	69	2,95	138	1,16
Totale	9.598	100,00	2.339	100,00	11.937	100,00

### 3.2 Distribuzione dei nati per le variabili in studio

In tabella 5 sono riportati i valori assoluti e percentuali della distribuzione dei nati secondo le variabili prese in considerazione nello studio.

La distribuzione dei neonati per livelli di esposizione a inceneritore è disomogenea, con il 78,6% dei neonati raggruppati entro i primi 3 livelli di esposizione e meno del 10% nel maggior livello.

La distribuzione dei nati per livelli di esposizione ad altre fonti è nel complesso omogenea.

Oltre i due terzi delle madri avevano fra i 20 e i 34 anni (69,5%), solo il 5,5% avevano meno di 20 o più di 40 anni (2,5% e 3% rispettivamente).

Le madri sono distribuite quasi equamente tra primipare (51,6%) e multipare (48,4%). Nel 21,8% dei casi la madre è di origine straniera.

Il 24% delle madri è laureata, il 45% ha la licenza di scuola media superiore, il 2,7% ha la licenza elementare.

Il 49,3% dei nati è femmina.

I siti che forniscono il maggior numero di nati sono quelli di Reggio Emilia e Modena, seguiti da Piacenza, Rimini, Forlì, Bologna e Ferrara. Ravenna ha contribuito con un solo neonato.

Tab. 5 Distribuzione dei neonati per le variabili in studio.

variabile	N	%
<b>Esposizione a inceneritore</b>		
1	1.659	17,30
2	2.757	28,70
3	3.132	32,60
4	1.144	11,90
5	906	9,40
<b>Esposizione ad altre fonti</b>		
1	2.454	25,60
2	2.138	22,30
3	2.811	29,30
4	2.188	22,80
dati mancanti	7	0,10
<b>Età materna</b>		
< 20	236	2,50
20-34	6.669	69,50
35-40	2.406	25,10
> 40	287	3,00
<b>Prima gravidanza</b>		
Sì	4.948	51,60
No	4.649	48,40
dati mancanti	1	0,00
<b>Origine</b>		
Italiane	7.439	77,50
Straniere	2.090	21,80
dati mancanti	69	0,70
<b>Genere</b>		
Femmine	4.734	49,30
Maschi	4.864	50,70
<b>Titolo di studio</b>		
Laurea	2.308	24,10
Media superiore	4.315	45,00
Media inferiore	2.707	28,20
Licenza elementare	260	2,70
dati mancanti	8	0,10
<b>Sito</b>		
Bologna	787	8,20
Ferrara	255	2,70
Forlì	1.198	12,50
Modena	1.998	20,80
Piacenza	1.473	15,40
Ravenna	1	0,00
Reggio Emilia	2.648	27,60
Rimini	1.238	12,90
<b>Totale</b>	<b>9.598</b>	<b>100,00</b>

### 3.3 Distribuzione delle altre variabili rispetto ai livelli di esposizione

La disomogeneità della distribuzione dei nati per livelli di esposizione a inceneritore aumenta considerando contemporaneamente anche i siti (Tab. 6). Gli esposti al primo livello sono rappresentati quasi esclusivamente da bambini di Reggio Emilia ed in minor misura di Rimini. Il secondo livello è costituito principalmente da bambini di Piacenza e Reggio Emilia. Nel terzo livello il 46,6% degli esposti è di Modena. Ai livelli 4 e 5 contribuiscono solo Bologna, Forlì, Rimini e, in minor misura, Modena. Quasi la metà dei nati esposti al quinto livello è di Bologna (48%), il 38% è di Forlì, mentre Piacenza, Ferrara e Reggio Emilia non sono o sono marginalmente rappresentati nelle classi 4 e 5.

**Tab. 6** Distribuzione dei nati per livelli di esposizione a inceneritore e secondo il sito.

Sito	Livelli di esposizione a inceneritore					Totale
	1	2	3	4	5	
	N=1.659	N=2.757	N=3.132	N=1.144	N=906	N=9.598
Bologna	0,0%	0,2%	4,1%	19,3%	48,0%	8,2%
Ferrara	0,0%	0,8%	6,7%	2,0%	0,2%	2,7%
Forlì	0,0%	0,0%	18,1%	25,1%	37,9%	12,5%
Modena	0,0%	13,8%	46,6%	11,2%	3,3%	20,8%
Piacenza	0,0%	49,9%	3,1%	0,0%	0,0%	15,4%
Ravenna	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Reggio Emilia	91,9%	35,3%	4,3%	0,9%	0,4%	27,6%
Rimini	8,1%	0,1%	17,1%	41,5%	10,2%	12,9%
Totale	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Le distribuzioni della esposizione a inceneritore e quella ad altre fonti sono associate inversamente. Nel dettaglio, ad alti livelli di esposizione a inceneritore sono prevalenti bassi livelli di esposizione ad altre fonti e viceversa; il 65% dei nati ai quali è assegnato il primo livello di esposizione all'inceneritore è esposto al terzo e al quarto livello di esposizione ad altre fonti; tra i nati del quinto livello di esposizione all'inceneritore quasi il 70% è tra il primo e secondo livello di esposizione ad altre fonti (Tab. 7).

**Tab. 7** Distribuzione dei nati per livelli di esposizione ad altre fonti e a inceneritore.

Livello di esposizione ad altre fonti	Livelli di esposizione a inceneritore					Totale
	1	2	3	4	5	
	N=1.659	N=2.757	N=3.132	N=1.144	N=906	9.598
1	17,5%	15,3%	27,6%	49,3%	34,7%	25,6%
2	17,3%	34,0%	13,3%	15,9%	34,9%	22,3%
3	31,9%	32,4%	30,6%	19,6%	22,9%	29,3%
4	33,0%	18,4%	28,5%	15,1%	7,6%	22,8%
dati mancanti	0,3%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%	0,1%
Totale	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

La quota di madri di origine straniera decresce al crescere del livello di esposizione ad inceneritore (Tab. 8).

**Tab. 8** Distribuzione dei nati per Paese di origine della madre e per livelli di esposizione a inceneritore.

Origine	Livelli di esposizione a inceneritore					Totale
	1	2	3	4	5	
	N=1.659	N=2.757	N=3.132	N=1.144	N=906	N=9.598
Italiane	73,5%	71,2%	78,3%	87,3%	88,9%	77,5%
Straniere	24,8%	27,8%	21,4%	12,4%	11,2%	21,8%
dati mancanti	1,7%	1,1%	0,3%	0,3%	0,0%	0,7%
Totale	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

La quota di madri con livelli di istruzione più bassa (licenza elementare e media inferiore) decresce al crescere del livello di esposizione a inceneritore, mentre aumenta la quota delle madri con livelli di istruzione più alta (Tab. 9).

**Tab. 9** Distribuzione dei nati per scolarità materna e per livelli di esposizione a inceneritore.

Livelli di esposizione a inceneritore	Livelli di esposizione a inceneritore					Totale
	1	2	3	4	5	
	N=1.659	N=2.757	N=3.132	N=1.144	N=906	N=9.598
Laurea	18,8%	26,2%	24,2%	25,4%	24,9%	24,1%
Media superiore	43,5%	40,7%	45,8%	51,9%	49,0%	45,0%
Media inferiore	33,5%	30,1%	27,3%	21,3%	24,5%	28,2%
Licenza elementare	4,2%	3,1%	2,6%	1,3%	1,0%	2,7%
dati mancanti	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,6%	0,1%
Totale	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

L'età materna, l'ordine di gravidanza e il sesso del nato non mostrano differenze particolari rispetto all'esposizione ad inceneritore. Da notare che nelle tabelle 7-9 i dati mancanti sono sporadici.

### 3.4 Malformati e malformazioni

Tra i 9.598 nati considerati, 128 bambini malformati sono stati identificati attraverso l'archivio IMER. Dalle SDO sono stati identificati 477 bambini con diagnosi di malformazione congenita, 102 dei quali (21,3%) già identificati tramite IMER. Per questi ultimi sono state considerate solo le malformazioni registrate da IMER. Le SDO dei restanti 375 neonati sono state sottoposte al vaglio degli esperti IMER che, applicando le procedure indicate nel paragrafo materiali e metodi e operando in cieco rispetto al livello di esposizione dei nati, hanno convalidato le diagnosi relative a 145 bambini (38,7% rispetto ai 375 nati potenzialmente malformati identificati solo tramite SDO).

I nati con una o più malformazioni considerati per lo studio sono quindi 273, con una prevalenza del 28,4 per 1.000 sui 9.598 nati.

Le malformazioni identificate nei 273 malformati sono state 339, i malformati con una sola malformazione (casi isolati) sono 226, pari all'82,8%.

I gruppi di malformazioni più frequentemente rilevati (Tab. 10), interessanti ciascuno 20 o più bambini, sono le malformazioni del bulbo cardiaco e dei setti intracardiaci (28,7%), le malformazioni del sistema osteomuscolare (8,5%), le altre malformazioni degli arti (8,5%), le malformazioni dell'apparato urinario (7,4%), delle quali 18 (72%) di tipo ostruttivo (codice 753.2), le altre malformazioni del sistema circolatorio (7,1%) e le malformazioni degli organi genitali (6,8%). Tra le malformazioni dell'apparato urinario e degli organi genitali prevalgono nettamente i maschi.

Le 5 malformazioni specifiche più frequenti (codice a 4 cifre, vedi allegato) sono il difetto del setto ventricolare (16,2%), il difetto del setto atriale (9,1%), l'ipo/epispiadia maschile (6,2%), le ostruzioni della pelvi renale e degli ureteri (5,3%) e il dotto arterioso pervio (con età gestazionale  $\geq$  37 settimane; 5%).

**Tab. 10** Malformazioni congenite rilevate e prevalenza nati malformati per tipologia di malformazione (codice ICD-9 a 3 cifre).

codice ICD-9	malformazione	Numero malformazioni	% malformazioni	Numero Malformati (maschi)	Prevalenza malformati x ‰o Nati
745	Anomalie del bulbo cardiaco e anomalie della chiusura del setto cardiaco	97	28,66	88 (47)	9,17
754	Alcune malformazioni congenite del sistema muscoloscheletrico	29	8,55	27 (9)	2,81
755	Altre anomalie congenite degli arti	29	8,55	25 (13)	2,60
753	Anomalie congenite del sistema urinario	25	7,37	24 (17)	2,50
747	Altre anomalie congenite del sistema circolatorio	24	7,08	23 (9)	2,40
752	Anomalie congenite degli organi genitali	23	6,78	22 (20)	2,29
744	Anomalie congenite dell'orecchio, della faccia e del collo	17	5,01	16 (11)	1,67
756	Altre anomalie muscoloscheletriche congenite	17	5,01	17 (9)	1,77
742	Altre anomalie congenite del sistema nervoso	15	4,42	14 (3)	1,46
746	Altre anomalie congenite del cuore	12	3,54	12 (4)	1,25
751	Altre anomalie congenite del sistema digestivo	9	2,65	9 (5)	0,94
758	Anomalie cromosomiche	9	2,65	8 (4)	0,83
743	Anomalie congenite dell'occhio	7	2,06	6 (4)	0,63
749	Palatoschisi e labioschisi	6	1,77	6 (4)	0,63
757	Anomalie congenite del tegumento	6	1,77	6 (5)	0,63
759	Altre anomalie congenite non specificate	6	1,77	6 (4)	0,63
748	Anomalie congenite dell'apparato respiratorio	5	1,47	5 (4)	0,52
750	Altre anomalie congenite del tratto alimentare superiore	3	0,88	3 (3)	0,31
<b>740-759</b>	<b>Malformazioni congenite</b>	<b>339</b>	<b>100,00</b>	<b>273 (149)</b>	<b>28,44</b>

### 3.5 Prevalenza malformati nelle aree in studio rispetto alle province interessate

Sono state messe a confronto le prevalenze di malformati entro l'insieme delle aree in studio con quelle rilevate nell'insieme delle province interessate. Tale confronto è stato effettuato per il totale malformati.

A tal scopo non era possibile utilizzare i medesimi criteri di identificazione dei nati malformati utilizzati per i confronti interni (entro i 4 km), in quanto si sarebbe dovuto ripetere tutta la procedura di incrocio tra dati SDO, CedAP e IMER e poi sottoporre a revisione le diagnosi SDO di malformazione secondo l'algoritmo per tutti i nati delle province interessate.

Si è quindi proceduto ad un doppio confronto, distinguendo le due fonti informative utilizzate, SDO e IMER, e utilizzando per le SDO tutte le malformazioni segnalate, a prescindere dal risultato della validazione effettuata da IMER. La provincia di Ravenna è stata esclusa poiché contribuiva alla coorte di esposti a inceneritore con solo un neonato.

Sono stati calcolati i rapporti tra valori osservati e valori attesi (O/A) sulla base delle prevalenze delle aree di riferimento (pool dei dati delle province su cui insistono gli inceneritori). Si sottolinea che le prevalenze di malformati SDO così calcolate, con valori molto elevati rispetto a quanto riportato dalle letteratura internazionale consolidata (es. Eurocat), sono funzionali solo al confronto tra aree interne e totale province e non devono essere intese come stime attendibili delle vere prevalenze di malformati.

La prevalenza complessiva di nati malformati nelle aree degli inceneritori (Tab. 11), sia di fonte SDO che IMER, è in linea con quanto registrato nell'intero territorio (SDO-RSP: 97,1 [IC 95%: 88,6-106,3]; IMER-RSP: 103,2 [IC 95%: 86,1-122,7]).



**Tab. 11** Rapporti di prevalenza Osservati/Attesi entro le aree per malformazione totali, distinti per fonte informativa.

Totale malformazioni		Malformati				
Fonte informativa	Prevalenza di riferimento x 1000*	Osservati (O)	Attesi (A)	Rapporto O/A (%)	IC 95%	
SDO "grezze"	51,1	477	491	97,1	88,6	106,3
solo IMER	12,9	128	124	103,2	86,1	122,7

\*Prevalenza di riferimento: prevalenza di malformati nei nati residenti nelle province interessate, nel periodo 2003-2006.

### 3.6 Analisi univariata

In Tab. 12 si riportano i risultati dell'analisi univariata della prevalenza di bambini malformati rispetto all'esposizione a inceneritore, altre fonti ambientali, alle caratteristiche materne e ai siti.

La prevalenza di malformati aumenta al crescere del livello di esposizione a inceneritore, con un flesso al livello 4. Il test per il trend lineare non è significativo.

Anche per l'esposizione ad altre fonti la prevalenza aumenta con l'esposizione, con una lieve flessione nell'ultimo livello di esposizione. Il test per il trend lineare è in questo caso ai limiti della significatività.

Le donne che al momento del parto si trovano nelle classi di età estreme, meno di 20 anni e più di 40, hanno una maggior prevalenza di figli malformati.

La prevalenza di malformati tra donne primipare e multipare è simile.

Tra le donne straniere si registra una prevalenza leggermente maggiore rispetto alle donne italiane.

La prevalenza di malformati tra i maschi è lievemente maggiore rispetto alle femmine.

L'analisi per titolo di studio non evidenzia una eterogeneità significativa tra malformati e nati, tuttavia si osservano prevalenze crescenti al decrescere del titolo di studio con l'eccezione delle donne con licenza elementare, che mostrano il tasso più basso ma sono di numerosità ridotta.

Per quanto riguarda il sito, si osserva una notevole eterogeneità, con valori sopra la media generale a Ferrara, Modena e Forlì, valori vicino alla media per Bologna, Piacenza e Reggio Emilia e valori decisamente più bassi per Rimini.

**Tab. 12** Analisi univariata: prevalenza nati malformati per livello di esposizione ambientale, caratteristiche materne e sito.

variabile		nati	malformati	%	p
Esposizione a inceneritore	1	1.659	39	2,35	0,1320 <sup>1</sup>
	2	2.757	76	2,76	
	3	3.132	98	3,13	
	4	1.144	26	2,27	
	5	906	34	3,75	
Esposizione ad altre fonti	1	2.454	56	2,28	0,0565 <sup>1</sup>
	2	2.138	59	2,76	
	3	2.811	91	3,24	
	4	2.188	67	3,06	
	dati mancanti	7	0		
Età materna	< 20	236	9	3,81	0,0286 <sup>1</sup>
	20-34	6.669	172	2,58	
	35-40	2.406	77	3,20	
	> 40	287	15	5,23	
Prima gravidanza	Sì	4.948	148	2,99	0,3393 <sup>2</sup>
	No	4.649	124	2,67	
	dati mancanti	1	1		
Origine	Italiane	7.439	204	2,74	0,3117 <sup>2</sup>
	Straniere	2.090	66	3,16	
	Dati mancanti	69	3		
Genere	Femmine	4.734	124	2,62	0,1908 <sup>2</sup>
	Maschi	4.864	149	3,06	
Titolo di studio	Laurea	2.308	53	2,30	0,2105 <sup>1</sup>
	Media superiore	4.315	127	2,94	
	Media inferiore	2.707	87	3,21	
	Elementare	260	4	1,54	
	dati mancanti	8	2		
Sito	Bologna	787	19	2,41	0,0140 <sup>1</sup>
	Ferrara	255	10	3,92	
	Forlì	1.198	42	3,51	
	Modena	1.998	73	3,65	
	Piacenza	1.473	40	2,72	
	Ravenna	1	0	0,00	
	Reggio Emilia	2.648	69	2,61	
	Rimini	1.238	20	1,62	
Totale		9.598	273	2,84	

<sup>1</sup> Test del trend lineare; <sup>2</sup> Test del chi quadrato

Per i singoli gruppi di malformazioni è riportata in Tab. 13 la distribuzione di frequenza dei malformati per livello di esposizione a inceneritore. Alcuni gruppi di patologia sono risultati numericamente poco rappresentati, in particolare quelli che hanno meno di 20 casi in totale e/o hanno uno o nessun caso in uno o più livelli di esposizione. In allegato si riporta la lista di tutte le malformazioni rilevate, alla quarta cifra della codifica utilizzata, distinte per apparato e con specifica del numero di casi osservati.

**Tab. 13** Distribuzione del numero di malformati per causa e livelli di esposizione a inceneritore.

codice ICD-9	Malformazione	Frequenza di malformati per livello di esposizione a inceneritore					
		1	2	3	4	5	Totale
742	Altre anomalie congenite del sistema nervoso	4	1	7	2	0	14
743	Anomalie congenite dell'occhio	2	3	1	0	0	6
744	Anomalie congenite dell'orecchio, della faccia e del collo	4	2	7	2	1	16
745-747	Anomalie congenite cardiache e del sistema circolatorio	14	30	42	13	11	110
745	Anomalie del bulbo cardiaco e anomalie della chiusura del setto cardiaco	12	23	36	9	8	88
746	Altre anomalie congenite del cuore	3	5	1	0	3	12
747	Altre anomalie congenite del sistema circolatorio	1	7	10	5	0	23
748	Anomalie congenite dell'apparato respiratorio	1	1	2	1	0	5
749-751	Anomalie congenite dell'apparato digerente	0	5	7	4	1	17
749	Palatoschisi e labioschisi	0	1	1	3	1	6
750	Altre anomalie congenite del tratto alimentare superiore	0	1	2	0	0	3
751	Altre anomalie congenite del sistema digestivo	0	3	4	1	0	8
752	Anomalie congenite degli organi genitali	2	9	7	1	3	22
753	Anomalie congenite del sistema urinario	4	4	10	1	5	24
754-756	Anomalie congenite sistema osteomuscolare e arti	8	24	19	4	14	69
754	Alcune malformazioni congenite del sistema muscoloscheletrico	3	11	4	2	7	27
755	Altre anomalie congenite degli arti	2	8	9	2	4	25
756	Altre anomalie muscoloscheletriche congenite	3	5	6	0	3	17
757	Anomalie congenite del tegumento	1	4	1	0	0	6
758	Anomalie cromosomiche	2	4	3	0	0	9
759	Altre anomalie congenite non specificate	2	0	3	0	1	6
740-759	Tutte le malformazioni	36	76	99	28	34	273
<b>Totale nati</b>		<b>1.659</b>	<b>2.757</b>	<b>3.132</b>	<b>1.144</b>	<b>906</b>	<b>9.598</b>

L'analisi del rapporto tra prevalenze nei livelli di esposizione a inceneritore rispetto a quello di riferimento è presentata in Tab. 14. Per le malformazioni che non hanno nessun caso o un solo caso nel primo livello si è posto come riferimento l'insieme del primo e del secondo livello. Per le malformazioni non rappresentate in almeno tre livelli di esposizione non è stato calcolato il test per il trend.

Nessun gruppo di malformazioni mostra un trend lineare statisticamente significativo. Eccessi significativi si riportano nel quinto livello di esposizione per il totale delle malformazioni e le malformazioni del sistema osteomuscolare, anche quando considerate insieme a quelle degli arti.

Per le labiopalatoschisi, anche utilizzando congiuntamente il primo ed il secondo livello come riferimento, permangono problemi di numerosità (6 casi in tutto, un solo caso nel livello di riferimento) tali da non permettere un'analisi di tipo multivariato, benché sia emerso un eccesso significativo nel quarto livello di esposizione sostenuto da soli tre casi. Per l'esiguità dei numeri osservati, questo tipo di malformazione non è stata ulteriormente indagata.

**Tab. 14a** Prevalenza di bambini malformati per causa (per 1.000 nati) e rapporti tra prevalenze rispetto al primo livello di esposizione a inceneritore (come livello base si assume il primo più il secondo quando la prevalenza nel primo livello è zero o 1).

codice ICD-9	Malformazioni	N	Prev.	Rapporti tra prevalenze per livelli di esposizione a inceneritore (IC 95%)					p <sup>1</sup>
				1	2	3	4	5	
742	Altre anomalie congenite del sistema nervoso	14	1,46	1	0,15 (0,02-1,34)	0,93 (0,27-3,16)	0,73 (0,13-3,95)	-	0,576
743	Anomalie congenite dell'occhio	6	0,63	1	0,90 (0,15-5,40)	0,26 (0,02-2,92)	-	-	0,090
744	Anomalie congenite dell'orecchio, della faccia e del collo	16	1,67	1	0,30 (0,06-1,64)	0,93 (0,27-3,16)	0,73 (0,13-3,95)	0,46 (0,05-4,09)	0,864
745-747	Anomalie congenite cuore e sistema circolatorio	110	11,46	1	1,29 (0,69-2,42)	1,59 (0,87-2,90)	1,35 (0,64-2,85)	1,44 (0,66-3,16)	0,297
745	Anomalie del bulbo cardiaco e anomalie della chiusura del setto cardiaco	88	9,17	1	1,15 (0,58-2,31)	1,59 (0,83-3,05)	1,09 (0,46-2,57)	1,22 (0,50-2,98)	0,547
746	Altre anomalie congenite del cuore	12	1,25	1	1,00 (0,24-4,19)	0,18 (0,02-1,70)	-	1,83 (0,37-9,05)	0,786
747	Altre anomalie congenite del sistema circolatorio	23	2,40	-	1	1,76 (0,70-4,46)	2,41 (0,79-7,36)	-	0,914

<sup>1</sup> Test del trend lineare; na = non applicabile

**Tab. 14b** Prevalenza di bambini malformati per causa (per 1.000 nati) e rapporti tra prevalenze rispetto al primo livello di esposizione a inceneritore (come livello base si assume il primo più il secondo quando la prevalenza nel primo livello è zero o 1).

				Rapporti tra prevalenze per livelli di esposizione a inceneritore (IC 95%)					
codice ICD-9	Malformazioni	N	Prev.	1	2	3	4	5	p <sup>1</sup>
748	Anomalie congenite dell'apparato respiratorio	5	0,52	-	1	1,41 (0,20-10,00)	1,93 (0,18-21,27)	-	0,912
749-751	Anomalie congenite dell'apparato digerente	17	1,77	-	1	1,97 (0,63-6,21)	3,09 (0,83-11,48)	0,97 (0,11-8,33)	0,370
749	Palatoschisi e labioschisi	6	0,63	-	1	1,41 (0,09-22,53)	11,58 (1,21-111,2)	4,87 (0,31-77,85)	0,052
750	Altre anomalie congenite del tratto alimentare superiore	3	0,31	-	1	2,82 (0,26-31,09)	-	-	na
751	Altre anomalie congenite del sistema digestivo	8	0,83	-	1	1,88 (0,42-8,39)	1,29 (0,13-12,36)	-	0,775
752	Anomalie congenite degli organi genitali	22	2,29	1	2,71 (0,59-12,52)	1,85 (0,39-8,91)	0,73 (0,07-7,99)	2,75 (0,46-16,41)	0,834
753	Anomalie congenite del sistema urinario	24	2,50	1	0,60 (0,15-2,40)	1,32 (0,42-4,22)	0,36 (0,04-3,24)	2,29 (0,62-16,80)	0,237
754-756	Anomalie congenite sistema osteomuscolare e arti	69	7,19	1	1,81 (0,81-4,01)	1,26 (0,55-2,87)	0,73 (0,22-2,40)	3,20 (1,35-7,61)	0,137
754	Alcune malformazioni congenite del sistema muscoloscheletrico	27	2,81	1	2,21 (0,62-7,90)	0,71 (0,16-3,15)	0,97 (0,16-5,78)	4,27 (1,11-16,48)	0,202
755	Altre anomalie congenite degli arti	25	2,60	1	2,41 (0,51-11,32)	2,38 (0,52-11,02)	1,45 (0,20-10,28)	3,66 (0,67-8,50)	0,296
756	Altre anomalie muscoloscheletriche congenite	17	1,77	1	1 (0,24-4,19)	1,06 (0,27-4,23)	-	1,83 (0,37-9,05)	0,913
757	Anomalie congenite del tegumento	6	0,63	-	1	0,28 (0,03-2,41)	-	-	na
758	Anomalie cromosomiche	9	0,94	1	1,20 (0,22-6,56)	0,79 (0,13-4,75)	-	-	0,155
759	Altre anomalie congenite non specificate	6	0,63	1	-	0,79 (0,13-4,75)	-	0,92 (0,08-10,08)	0,986

<sup>1</sup> Test del trend lineare; na = non applicabile

### 3.7 Analisi multivariata

Per l'analisi multivariata sono stati utilizzati modelli di regressione logistica in cui l'occorrenza di nato malformato è messa in relazione con il livello di esposizione a inceneritore, correggendo per le altre covariate considerate nello studio tranne che per il sito. Il numero esiguo di casi (vedi Tab. 13) comporta evidenti problemi nella produzione delle stime di associazione. Tali problemi si manifestano sotto forma di assenza di stima di associazione per alcune categorie di esposizione, oppure di stime puntuali elevate e/o intervalli di confidenza delle stime molto ampi per le altre categorie. Per ridurre gli effetti di tali limitazioni intrinseche è stata adottata la seguente strategia analitica:

- analisi dei soli gruppi di malformazione con almeno venti casi;
- solo nei modelli per singoli gruppi di malformazioni è stata utilizzata l'età materna come covariata lineare e sono stati accorpati gli ultimi due livelli del titolo di studio materno (licenza media ed elementare).

Il sito di residenza non è stato inserito nel modello per evitare un possibile sovraggiustamento, legato alla differente rappresentazione di ogni sito nei vari livelli di esposizione ad inceneritore. Infatti, l'aggiustamento per sito potrebbe introdurre una correzione, almeno parziale, per il livello di esposizione ad inceneritore, appiattendolo le stime di associazione.

Il numero di malformati considerati nell'analisi multivariata differisce di qualche unità da quello dell'analisi univariata perché, come noto, nei modelli multivariati possono entrare soltanto i casi che presentano informazioni per tutte le variabili indipendenti prese in considerazione (nessun missing in alcun campo).

I risultati dei modelli (Tab. 15), pur con qualche differenza, confermano in sostanza quanto emerso nell'analisi univariata.

Per i malformati complessivi si conferma l'andamento al crescere del livello di esposizione e l'eccesso significativo nel quinto livello. Il test per il trend lineare è in questo caso ai limiti della significatività statistica.

Per i gruppi di malformazioni, si osserva un eccesso significativo nel quinto livello di esposizione per le "malformazioni del sistema osteomuscolare e arti", che presenta 68 casi (OR = 3,66; IC 95%: 1,49-8,97), con trend al limite della significatività ( $p = 0,073$ ). L'eccesso segnalato è confermato sia analizzando il sottogruppo delle malformazioni osteomuscolari (27 casi; OR del livello di esposizione più elevato =

4,73; IC 95%: 1,18-19,04), sia il sottogruppo delle “altre malformazioni degli arti”, che tuttavia non presenta eccessi significativi (24 casi, OR livello più elevato = 4,46; IC 95%: 0,78-25,46).

Si segnala inoltre un eccesso significativo per il gruppo “altre malformazioni del sistema circolatorio” (22 casi) in corrispondenza del quarto livello di esposizione, mentre nel livello più elevato non si osserva alcun caso. Per questa malformazione l’analisi è stata effettuata anche su quattro livelli di esposizione, accorpando il quarto e il quinto livello, ottenendo risultati non significativi (OR del livello più elevato di esposizione = 6,07; IC 95%: 0,69-53,52).

Non si rilevano associazioni degne di nota a carico delle altre malformazioni indagate. In particolare per le malformazioni dell’apparato urinario, la cui casistica è stata sottoposta a revisione clinica, come descritto nei “Materiali e Metodi”, non si osservano eccessi di rischio per alcun livello né incremento di rischio per esposizioni crescenti. La stessa analisi condotta per i maschi, che rappresentano la maggioranza dei malformati (17 casi su 24), mostra una maggiore distribuzione di casi osservati rispetto a quelli attesi nelle classi di esposizione elevata (3 casi nel primo e secondo livello di esposizione, 9 nel terzo, 5 nel quarto e quinto).

**Tab. 15** Modelli di analisi multivariata per totale malformati e per principali gruppi di malformazione.

codice ICD-9	Malformazioni	M <sup>1</sup>	N <sup>2</sup>	OR per livelli di esposizione a inceneritore (IC 95%)					p <sup>3</sup>
				1	2	3	4	5	
745-747	Anomalie congenite cuore e sistema circolatorio	106	9.516	1	1,34 (0,70-2,57)	1,56 (0,84-2,88)	1,46 (0,66-3,22)	1,75 (0,77-3,93)	0,157
745	Anomalie del bulbo cardiaco e della chiusura del	84	9.516	1	1,18 (0,58-2,42)	1,55 (0,79-3,02)	1,13 (0,45-2,81)	1,44 (0,57-3,61)	0,372
747	Altre anomalie congenite del sistema circolatorio	22	9.516	1	4,10 (0,49-34,40)	5,60 (0,71-44,02)	10,61 (1,21-93,47)	0,00 (0,00-0,00)	0,209
752	Anomalie congenite degli organi genitali	22	9.516	1	2,07 (0,44-9,77)	1,63 (0,33-7,92)	0,52 (0,05-5,87)	1,92 (0,31-11,70)	0,912
753	Anomalie congenite del sistema urinario	24	9.516	1	0,63 (0,16-2,57)	1,33 (0,41-4,31)	0,40 (0,04-3,70)	2,74 (0,70-10,72)	0,168
754-756	Anomalie congenite sistema osteomuscolare e arti	68	9.516	1	1,85 (0,82-4,17)	1,21 (0,52-2,80)	0,84 (0,25-2,85)	3,66 (1,49-8,97)	0,073
754	Alcune malformazioni congenite del sistema muscoloscheletrico	27	9.516	1	2,32 (0,64-8,44)	0,71 (0,16-3,19)	1,14 (0,18-7,04)	4,73 (1,18-19,04)	0,158
755	Altre anomalie congenite degli arti	24	9.516	1	2,24 (0,47-10,71)	2,16 (0,45-10,23)	1,80 (0,25-13,18)	4,46 (0,78-25,46)	0,165
740-759	Totale malformati	269	9.516	1	1,16 (0,80-1,73)	1,32 (0,90-1,93)	1,03 (0,61-1,72)	1,77 (1,10-2,86)	0,052

<sup>1</sup> n° malformati; <sup>2</sup> n° nati in analisi; <sup>3</sup> test del trend lineare.

Risultati aggiustati per esposizione ad altre fonti, età materna (continua per singoli gruppi), parità, paese di origine della madre, genere e titolo di studio materno (media ed elementare insieme per singoli gruppi).

Il modello completo per il totale malformati è riportato in Tab. 16. Oltre a quanto già riportato in riferimento all'esposizione ad inceneritore è da osservare la significativa associazione con l'esposizione ad altre fonti (stime significative per terzo e quarto livello di esposizione e significatività del trend lineare  $p = 0,033$ ) e con l'età materna (significativo solo il test per il trend lineare  $p = 0,017$ ).



**Tab. 16** Risultati del modello di analisi multivariata per il totale dei nati malformati.

	OR	p	IC 95%		p del trend lineare
<b>Esposizione a inceneritore</b>					<b>0,052</b>
1	1				
2	1,159	0,467	0,779	1,726	
3	1,317	0,156	0,900	1,926	
4	1,025	0,925	0,610	1,723	
5	1,769	0,020	1,096	2,858	
<b>Esposizione ad altre fonti</b>					<b>0,033</b>
1	1				
2	1,258	0,244	0,856	1,849	
3	1,460	0,036	1,025	2,079	
4	1,456	0,050	0,999	2,121	
<b>Età materna</b>					<b>0,017</b>
<20	1				
20-34	0,827	0,614	0,395	1,732	
35-40	1,071	0,862	0,493	2,329	
>40	1,649	0,288	0,656	4,143	
<b>Prima gravidanza</b>					
Sì	1				
No	0,949	0,690	0,735	1,227	
<b>Origine</b>					
Italiane	1				
Straniere	1,136	0,420	0,834	1,548	
<b>Genere</b>					
Femmine	1				
Maschi	1,158	0,238	0,907	1,478	
<b>Titolo studio</b>					<b>0,255</b>
Laurea	1				
Media superiore	1,331	0,088	0,958	1,849	
Media inferiore	1,450	0,046	1,007	2,087	
Licenza elementare	0,483	0,229	0,148	1,582	

## 4. Discussione

Lo studio sull'associazione tra esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori e malformazioni congenite trova il primo principale ostacolo nell'individuazione certa di tutti i bambini malformati. La presenza di un Registro regionale (IMER) ovvia solo in parte a questo problema, poiché se è vero che i dati prodotti sono di ottima qualità, è anche vero che essi sono riferiti unicamente alle diagnosi effettuate in ospedale durante il ricovero alla nascita e che le segnalazioni al Registro, su base volontaria, possono risentire delle differenti sensibilità e volontà dei medici segnalatori. D'altra parte le SDO, anche se usualmente utilizzate per studi epidemiologici, sono uno strumento nato con finalità amministrative, sono codificate in maniera eterogenea da personale amministrativo e medico e non sono adeguate a riportare con sufficiente attendibilità diagnosi complesse come quelle riguardanti le diverse malformazioni. Per questa ragione in questo studio è stata sperimentata una procedura ad hoc per eliminare i casi relativi a codifiche verosimilmente scorrette, nell'ambito delle differenti tipologie di malformazione. L'algoritmo messo a punto dagli esperti del Registro IMER è utile a escludere casi considerati "minori" dalla letteratura internazionale e casi inappropriati (lingua legata). L'algoritmo è stato utilizzato anche per selezionare i casi "potenzialmente malformati" e individuare quelli da sottoporre a ulteriore verifica attraverso la revisione della cartella clinica.

L'esperienza dell'utilizzo delle SDO come fonte di integrazione all'informazione dei Registri si è rivelata utile ma indaginosa per la necessità di verifica della congruità tra descrizione della patologia e codice attribuito e per la disomogeneità di comportamenti. Questa esperienza ha messo in evidenza la necessità di un lavoro multidisciplinare di esperti in informatica, in statistica sanitaria e professionisti con esperienza di diagnosi e codifica delle malformazioni congenite.

Inoltre, nella selezione dei casi, l'algoritmo è fortemente influenzato dalla verosimile inaccuratezza nella compilazione delle SDO, eterogenea tra ospedali, e dalla differente diagnosticabilità secondo il tipo di difetto (maggiore difficoltà per malformazioni interne non identificabile con ecografia, difetti del metabolismo non coperti da screening).

Di fatto la proporzione di SDO complessivamente eliminate dall'applicazione dell'al-

goritmo è molto diversa tra i siti e tra i tipi di malformazioni, con range compreso tra il 38,0% di Forlì e il 76,5% di Piacenza (media regionale = 59,7% per il totale malformazioni, 40,4% per l'apparato osteomuscolare, 60,3% per il cardiovascolare).

I gruppi di patologie considerati (es. 754-756 Anomalie congenite sistema osteomuscolare e arti), necessariamente larghi per motivi di ridotta numerosità della casistica, includono condizioni malformative eterogenee dal punto di vista clinico ed eziologico e quindi difficilmente considerabili come un'entità unica rispetto a possibili effetti ascrivibili all'esposizione, che oltretutto si presenta complessa come tipologia, sia riferita all'inquinamento da inceneritori sia a quello di altre fonti.

Ciò vale in modo anche più stringente in relazione alla totalità delle malformazioni.

I dati analizzati in questo studio risentono di queste difficoltà e della sperimentaltà del metodo adottato che integra fonti diverse, a diversa copertura del territorio e a differente livello di accuratezza. L'incertezza che caratterizza i dati non è quindi solo quella associata alla stima statistica, indicata dall'ampiezza dell'intervallo di confidenza e dal valore di  $p$ , ma origina anche dalla qualità dei dati analizzati, che necessita, per essere ottimale, di un serrato lavoro di formazione per la corretta compilazione delle SDO, ancora da fare su questo tema così specifico, e di un'azione mirata a ottenere per il Registro regionale una maggiore omogeneità di segnalazione da parte delle fonti.

In questo studio, in base alla principale segnalazione emersa da precedenti risultati di letteratura (7, 8), è stata effettuata la completa revisione delle cartelle cliniche per le patologie urinarie. Per questa condizione i risultati presentano perciò un superiore livello di affidabilità, grazie ad una maggiore completezza di accertamento dei casi e di riproducibilità di codifica della diagnosi.

L'analisi dei dati ha riguardato inizialmente il confronto tra la prevalenza di malformazioni totali nelle aree in studio e quella nell'intero territorio delle province su cui insistono gli inceneritori, effettuato utilizzando i dati originali, prima dell'integrazione tra il Registro regionale e le SDO. Come già affermato nel par. 3.5 questa è infatti l'unica possibilità per effettuare un confronto interno-esterno. Non si osserva alcuna differenza significativa per entrambe le fonti utilizzate, a indicare una sostanziale

omogeneità tra aree in studio e resto del territorio regionale.

L'analisi interna alle aree in studio sulla casistica (IMER-SDO sottoposte all'algoritmo) ha evidenziato un eccesso significativo delle **malformazioni totali** (269 casi) nel livello di esposizione più elevato (OR = 1,77; IC95%: 1,10-2,86), con trend al limite della significatività ( $p = 0,052$ ). Le malformazioni totali rappresentano la somma delle malformazioni a carico di apparati diversi, a diversa eziopatogenesi.

Le **malformazioni dell'apparato osteomuscolare e degli arti** (68 casi) presentano un eccesso significativo nel livello più elevato di esposizione (OR = 3,66, IC 95%: 1,49-8,97), con  $p$  del trend al limite della significatività (0,073).

Le malformazioni che costituiscono questo grande gruppo sono costituite per più di un quarto da "piede torto" (20 casi), in varismo o in valgismo, e per un altro quarto (15 casi) da polidattilia o da sindattilia. Si tratta di un gruppo eterogeneo di condizioni, raramente messe in relazione con esposizione ambientale (18,19), a genesi idiopatica e multifattoriale, spesso associate ad altre condizioni patologiche, e in cui giocano un ruolo evidente fattori genetici o familiari.

Per quanto riguarda l'**apparato cardiovascolare** (106 casi), non si osservano eccessi significativi nel livello più elevato (OR = 1,75; IC95%: 0,77-3,93), né aumenti significativamente associati con i livelli di esposizione ( $p$  del trend = 0,157), pur in presenza di eccessi non significativi in tutti i livelli di esposizione superiori al primo. Questo dato potrebbe essere interpretato come espressione di un modesto incremento di rischio per qualsiasi esposizione superiore a quella minima, ma potrebbe essere ascritto anche alla minore propensione alla notifica o a una minore correttezza compilatoria del sito (Reggio Emilia) che da solo costituisce la maggior parte del primo livello, assunto come riferimento.

Inoltre le malformazioni dell'apparato cardiovascolare rilevate sono costituite per la maggior parte da difetti del setto interventricolare (55 casi), del setto atriale (31 casi) e da pervietà del dotto arterioso oltre la 37ma settimana (17 casi). Anche per queste patologie esiste eterogeneità eziologica con documentata eziologia genetica per alcune (es. alcuni DIV) e concorso di fattori genetici e ambientali per molte di queste.

**L'apparato urinario**, rappresentato da soli 24 casi ed approfondito nel presente lavoro perché segnalato in letteratura come possibilmente associato con l'esposizione a inceneritori, ha fornito risultati non significativi, sia in termini di stima puntuale sia di trend ( $p = 0,168$ ), ma presenta tuttavia nei maschi un addensamento di casi nei livelli più elevati di esposizione degno di segnalazione.

In questo studio non è stato possibile analizzare anche i casi di interruzione volontaria di gravidanza (IVG) connessi alla diagnosi di malformazioni fetali. Le uniche segnalazioni sono quelle disponibili presso il Registro regionale IMER tuttavia non utilizzabili per lo studio in quanto mancanti dei dati necessari per la georeferenziazione. L'esclusione delle IVG può avere un impatto notevole sul numero totale di malformazioni rilevate, soprattutto per le malformazioni gravi, maggiormente diagnosticate in epoca prenatale (del sistema nervoso, cromosomiche, degli organi interni e degli arti). Si stima che le malformazioni che portano ad una IVG rappresentano in media il 20-25% del totale dei malformati (20). Tale mancanza pesa sicuramente meno per le malformazioni dell'apparato urinario poiché difficilmente sono diagnosticate in epoca prenatale.

Date le fonti informative disponibili non è stato infine possibile correggere per alcuni fattori di rischio, legati alla madre, indicati dalla letteratura scientifica internazionale (21), quali abitudine al fumo, presenza di malattie come epilessia e diabete, assunzione o meno di supplementi vitaminici o farmaci in gravidanza, assunzione di alcool, sovrappeso o obesità, e familiarità.

## 5. Conclusioni

Lo studio ha indagato la relazione tra le malformazioni congenite e la residenza della madre categorizzata in differenti livelli di esposizione ad inceneritore. La letteratura scientifica a tale proposito ha prodotto ad oggi un numero limitato di studi con risultati non concordi tra loro.

Lo studio qui presentato ha sperimentato, per l'individuazione dei nati malformati, l'integrazione tra due fonti: il Registro regionale IMER e le SDO, al fine di ottenere informazioni complete su tutti i nati con malformazioni diagnosticate nel primo anno di vita. Il metodo, basato sull'applicazione di un algoritmo sviluppato ad hoc e sulla verifica della documentazione clinica nei casi dubbi, è innovativo e necessita, per la sua ulteriore messa a punto, della verifica dei filtri utilizzati in base all'esperienza acquisita, dell'integrazione con informazioni derivanti da un eventuale intervento chirurgico e della formazione del personale responsabile della codifica per la corretta identificazione e definizione della malformazione nelle SDO.

I risultati ottenuti dallo studio presentano incertezze connesse ai limiti degli strumenti di rilevazione, non precedentemente integrati per studi ambientali e non specificamente costruiti per tali studi (SDO).

Con queste premesse occorre valutare con cautela i risultati dello studio, che hanno rilevato un eccesso di malformazioni complessive e di malformazioni dell'apparato osteomuscolare nel livello di esposizione maggiore, non accompagnato da un andamento crescente con i livelli di esposizione.

Le prime sono il risultato di malformazioni di apparati diversi, a diversa eziopatogenesi, le seconde, pur limitate a un unico apparato, sono prevalentemente costituite da patologie per le quali non sono riportate in letteratura segnalazioni di associazione con esposizioni ambientali.

Le malformazioni dell'apparato urinario, già segnalate in letteratura come possibilmente associate all'esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori, sono invece state oggetto di una revisione della documentazione clinica e, come tali, forniscono risultati dotati di maggiore solidità, benché connessi a una casistica limitata. I risultati dello studio evidenziano unicamente nei maschi, in cui tali malformazioni

sono più frequenti, una prevalenza maggiore di casi nei livelli più alti di esposizione, mentre sulla totalità dei nati di entrambi i generi non si osservano eccessi significativi di rischio né andamenti crescenti con l'esposizione.

Lo studio non ha fornito elementi probanti per l'attribuzione di un nesso causale tra malformazioni ed esposizione a inceneritori e suggerisce analisi su casistiche più numerose per verificare i deboli segnali emersi.

Lo studio ha fornito preziose indicazioni dei percorsi da attivare per migliorare l'efficacia degli strumenti di rilevazione delle malformazioni, requisito fondamentale per consentire una sorveglianza e studi epidemiologici più avanzati.

# 3| Allegato 1

## Malformazioni congenite



**Tab. 1** Malformazioni minori escluse

ICD9 CM 2002	Patologia
7428	Altre anomalie specificate del sistema nervoso
7436	Anomalie congenite delle palpebre, del sistema lacrimale e dell'orbita
74361	Ptosi congenita
74362	Deformità congenite delle palpebre
74363	Altre anomalie congenite specificate della palpebra
74364	Anomalie congenite specificate della ghiandola lacrimale
74365	Anomalie congenite specificate dell'apparato lacrimale
74366	Anomalie congenite specificate dell'orbita
74369	Altre anomalie congenite delle palpebre, del sistema lacrimale e dell'orbita
7439	Anomalie non specificate dell'occhio
74421	Assenza del lobo dell'orecchio, congenita
74422	Macrotia
74429	Altro
7443	Anomalie non specificate dell'orecchio
74447	Cisti preauricolare
7448	Altre anomalie specificate della faccia e del collo
74481	Macrocheilia
74482	Microcheilia
74483	Macrostomia
74484	Microstomia
74489	Altre anomalie specificate della faccia e del collo
7449	Anomalie non specificate della faccia e del collo
7455	Difetto del setto atriale tipo ostium secundum *
74686	Blocco cardiaco congenito
7470	Dotto arterioso pervio*
7475	Assenza o ipoplasia dell'arteria ombelicale
7482	Membrana laringea
74860	Anomalie non specificate del polmone
74861	Bronchiectasie congenite
74869	Altro
7488	Altre anomalie specificate dell'apparato respiratorio
7489	Anomalie non specificate dell'apparato respiratorio
7500	Lingua legata
7501	Altre anomalie della lingua
75010	Anomalie non specificate della lingua
75012	Aderenze congenite della lingua
75013	Fessura della lingua
75015	Macroglossia
75016	Microglossia
75019	Altre anomalie congenite della lingua
7505	Stenosi ipertrofica congenita del piloro
7506	Ernia iatale congenita
7509	Anomalie non specificate del tratto alimentare superiore
7510	Diverticolo di Meckel
7525	Testicolo non disceso e retrattile
75251	Testicolo non disceso
75252	Testicolo retrattile
75323	Ureterocele congenito
7541	Malformazione congenita del muscolo sternocleidomastoideo
75432	Sublussazione congenita dell'anca, unilaterale
75433	Sublussazione congenita dell'anca, bilaterale
75563	Altre malformazioni congenite dell'anca (articolazione)
75566	Altre anomalie delle dita del piede
7570	Edema ereditario delle gambe
7572	Anomalie dermatologiche
7576	Anomalie specificate della mammella
7578	Altre anomalie specificate del tegumento
7579	Anomalie non specificate del tegumento

\* <37 S.G.; Isolata

**Tab. 2** Malformazioni da valutare.

ICD9 CM 2002	Malformazione	Presenza altra malf.	Più SDO	SDO success	Giorni ricovero
7424	Altre anomalie cerebrali specificate	Si	Si		
74349	Altre anomalie congenite del segmento anteriore	No	Si		
74359	Altre anomalie congenite del segmento posteriore	No	Si		
7438	Anomalie specificate dell'occhio	No	Si		
7441	Padiglioni auricolari accessori	Si	No		
7458	Altre anomalie del bulbo cardiaco e della chiusura del setto cardiaco	Si	No		
74689	Altre anomalie congenite del cuore	No	No		10
7469	Anomalia non specificata del cuore	No	No	1	10
74769	Anomalie di altre sedi specificate del sistema vascolare periferico	No	Si		
74789	Altre anomalie circolatorie	No	Si		
7483	Altre anomalie della laringe, trachea e bronchi	No	No		10
7504	Altre anomalie specificate dell'esofago	Si	Si		
7507	Altre anomalie specificate dello stomaco	Si	No		
7519	Anomalie non specificate del sistema digestivo	No	Si		
75249	Altre anomalie della cervice, della vagina e dei genitali esterni femminili	No	Si		
75263	Curvatura anomala, congenita del pene	Si	No		
7529	Anomalie non specificate degli organi genitali	Si	No		
7539	Anomalie non specificate del sistema urinario	Si	Si	1	
7540	Malformazioni congenite del cranio, della faccia e della mascella	Si	No		
75489	Altre anomalie non teratogeniche	No	Si		
75550	Anomalie non specificate dell'arto superiore	Si	Si		
75560	Anomalie non specificate dell'arto inferiore	Si	Si		
7558	Altre anomalie specificate di arto non specificato	Si	Si		
7559	Anomalie non specificate di arto non specificato	Si	Si		
75610	Anomalie non specificate della colonna	Si	Si		
7569	Altre e non specificate anomalie del sistema muscoloscheletrico	No	Si		
75732	Amartomi vascolari	Si	Si		
75733	Anomalie cutanee congenite del pigmento	Si	Si		
75739	Altre anomalie della cute	Si	Si		
7574	Anomalie specificate dei capelli	Si	Si		
7575	Anomalie specificate delle unghie	Si	Si		
7589	Condizioni dovute ad anomalie di cromosomi non specificati	Si	Si		5
7597	Anomalie congenite multiple, così descritte	Si	Si		5
7599	Anomalie congenite non specificate	No	Si		8

**Tab. 3** Malformazioni a 4 cifre per ordine decrescente di frequenza.

ICD9 CM 2002	Malformazione	numero	% malformazioni	% nati
745.4	Difetto del setto interventricolare	55	16,22	0,57
745.5	Difetto del setto atriale tipo ostium secundum	31	9,14	0,32
752.6	Ipospadi ed epispadi e altre anomalie del pene	21	6,19	0,22
753.2	Difetti ostruttivi della pelvi renale e dell'uretere	18	5,31	0,19
747.0	Dotto arterioso pervio	17	5,01	0,18
744.1	Padiglioni auricolari accessori	11	3,24	0,11
755.0	Polidattilia	11	3,24	0,11
754.5	Malformazioni del piede in varismo	10	2,95	0,10
754.6	Malformazioni del piede in valgismo	10	2,95	0,10
754.3	Lussazione congenita dell'anca	8	2,36	0,08
756.0	Anomalie del cranio e delle ossa della faccia	8	2,36	0,08
742.4	Altre anomalie cerebrali specificate	5	1,47	0,05
744.2	Altre anomalie specificate dell'orecchio	5	1,47	0,05
746.0	Anomalie della valvola polmonare	5	1,47	0,05
755.2	Difetto in riduzione dell'arto superiore	5	1,47	0,05
742.2	Deformità congenite con riduzione del cervello	4	1,18	0,04
742.3	Idrocefalo congenito	4	1,18	0,04
745.1	Trasposizione dei grossi vasi	4	1,18	0,04
751.1	Atresia e stenosi dell'intestino tenue	4	1,18	0,04
755.1	Sindattilia	4	1,18	0,04
756.7	Anomalie della parete addominale	4	1,18	0,04
759.8	Altre anomalie specificate	4	1,18	0,04
743.3	Cataratta congenita e anomalie del cristallino	3	0,88	0,03
745.2	Tetralogia di Fallot	3	0,88	0,03
747.1	Coartazione dell'aorta	3	0,88	0,03
753.3	Altre anomalie specificate del rene	3	0,88	0,03
755.3	Difetto in riduzione di malformazioni	3	0,88	0,03
755.5	Altre anomalie dell'arto superiore, comprendenti il cingolo scapolare	3	0,88	0,03
756.6	Anomalie del diaframma	3	0,88	0,03
757.3	Altre anomalie specificate della cute	3	0,88	0,03
758.0	Sindrome di Down	3	0,88	0,03
758.8	Altre condizioni dovute ad anomalie cromosomiche	3	0,88	0,03
743.5	Anomalie congenite del segmento	2	0,59	0,02
745.6	Difetti dei cuscinetti endocardici	2	0,59	0,02
746.4	Insufficienza congenita della valvola aortica	2	0,59	0,02
746.9	Anomalia del cuore non specificata	2	0,59	0,02
747.4	Anomalie dei grandi vasi venosi	2	0,59	0,02
748.0	Atresia delle coane	2	0,59	0,02
748.5	Agenesia, ipoplasia e displasia del polmone	2	0,59	0,02
749.0	Palatoschisi	2	0,59	0,02
749.1	Labioschisi	2	0,59	0,02
749.2	Palatoschisi con labioschisi	2	0,59	0,02
750.3	Fistola tracheoesofagea, atresia esofagea e stenosi	2	0,59	0,02
751.3	Malattia di Hirschsprung ed altri disturbi funzionali congeniti del colon	2	0,59	0,02
751.5	Altre anomalie dell'intestino	2	0,59	0,02
753.0	Agenesia e disgenesia del rene	2	0,59	0,02
755.6	Altre anomalie dell'arto inferiore, comprendenti il cingolo pelvico	2	0,59	0,02
757.5	Anomalie specificate delle unghie	2	0,59	0,02
742.0	Encefalocele	1	0,29	0,01
742.1	Microcefalia	1	0,29	0,01

(Continua)

ICD9 CM 2002	Malformazione	numero	% malformazioni	% nati
743.1	Microftalmia	1	0,29	0,01
743.2	Buftalmo	1	0,29	0,01
744.0	Anomalie dell'orecchio che causano deficit dell'udito	1	0,29	0,01
745.0	Tronco comune	1	0,29	0,01
745.3	Ventricolo unico	1	0,29	0,01
746.1	Atresia e stenosi della tricuspide, congenita	1	0,29	0,01
746.6	Insufficienza mitralica congenita	1	0,29	0,01
746.8	Altre anomalie specificate del cuore	1	0,29	0,01
747.2	Altre anomalie dell'aorta	1	0,29	0,01
747.8	Altre anomalie specificate del sistema circolatorio	1	0,29	0,01
748.3	Altre anomalie della laringe, trachea e bronchi	1	0,29	0,01
750.1	Altre anomalie della lingua	1	0,29	0,01
751.2	Atresia e stenosi dell'intestino crasso, del retto e del canale anale	1	0,29	0,01
752.0	Anomalie ovariche	1	0,29	0,01
752.8	Altre anomalie specificate degli organi genitali	1	0,29	0,01
753.1	Malattia cistica del rene	1	0,29	0,01
753.6	Atresia e stenosi dell'uretra e del collo vescicale	1	0,29	0,01
754.0	Malformazioni congenite del cranio, della faccia e della mascella	1	0,29	0,01
755.4	Difetto in riduzione, arto non specificato	1	0,29	0,01
756.1	Anomalie della colonna	1	0,29	0,01
756.4	Condrodistrofia	1	0,29	0,01
757.1	Irtiosi congenita	1	0,29	0,01
758.6	Disgenesia gonadica	1	0,29	0,01
758.7	Sindrome di Klinefelter	1	0,29	0,01
758.9	Condizioni dovute ad anomalie di cromosomi non specificati	1	0,29	0,01
759.6	Altri amartomi non classificati altrove	1	0,29	0,01
759.7	Anomalie congenite multiple, così descritte	1	0,29	0,01
Totale		339	100,00	3,53

**Tab.4** Malformazioni a 4 cifre per apparato e ordine decrescente di frequenza.

ICD9 CM 2002	Sistema nervoso	N	% malformazioni	% nati
742.4	Altre anomalie cerebrali specificate	5	1,47	0,05
742.2	Deformità congenite con riduzione del cervello	4	1,18	0,04
742.3	Idrocefalo congenito	4	1,18	0,04
742.0	Encefalocele	1	0,29	0,01
742.1	Microcefalia	1	0,29	0,01
Totale		15	4,41	0,15

ICD9 CM 2002	Occhio	N	% malformazioni	% nati
743.3	Cataratta congenita e anomalie del cristallino	3	0,88	0,03
743.5	Anomalie congenite del segmento oculare posteriore	2	0,59	0,02
743.1	Microftalmia	1	0,29	0,01
Totale		7	2,05	0,07

(Continua)

ICD9 CM 2002		N	% malformazioni	% nati
744.1	Padiglioni auricolari accessori	11	3,24	0,11
744.2	Altre anomalie specificate dell'orecchio	5	1,47	0,05
744.0	Anomalie dell'orecchio che causano deficit dell'udito	1	0,29	0,01
Totale		17	5,00	0,17

ICD9 CM 2002	Bulbo cardiaco e setti intercardiaci	N	% malformazioni	% nati
745.4	Difetto del setto interventricolare	55	16,22	0,57
745.5	Difetto del setto atriale tipo ostium secundum	31	9,14	0,32
745.1	Trasposizione dei grossi vasi	4	1,18	0,04
745.2	Tetralogia di Fallot	3	0,88	0,03
745.6	Difetti dei cuscinetti endocardici	2	0,59	0,02
745.0	Tronco comune	1	0,29	0,01
745.3	Ventricolo unico	1	0,29	0,01
Totale		97	28,59	3,53

ICD9 CM 2002	Altre anomalie congenite del cuore	N	% malformazioni	% nati
746.0	Anomalie della valvola polmonare	5	1,47	0,05
746.4	Insufficienza congenita della valvola aortica	2	0,59	0,02
746.9	Anomalia del cuore non specificata	2	0,59	0,02
746.1	Atresia e stenosi della tricuspide, congenita	1	0,29	0,01
746.6	Insufficienza mitralica congenita	1	0,29	0,01
746.8	Altre anomalie specificate del cuore	1	0,29	0,01
Totale		12	3,52	0,12

ICD9 CM 2002	Altre anomalie congenite del sistema circolatorio	N	% malformazioni	% nati
747.0	Dotto arterioso pervio	17	5,01	0,18
747.1	Coartazione dell'aorta	3	0,88	0,03
747.4	Anomalie dei grandi vasi venosi	2	0,59	0,02
747.2	Altre anomalie dell'aorta	1	0,29	0,01
747.8	Altre anomalie specificate del sistema circolatorio	1	0,29	0,01
Totale		24	7,06	0,25

ICD9 CM 2002	Anomalie congenite dell'apparato respiratorio	N	% malformazioni	% nati
748.0	Atresia delle coane	2	0,59	0,02
748.5	Agenesia, ipoplasia e displasia del polmone	2	0,59	0,02
748.3	Altre anomalie della laringe, trachea e bronchi	1	0,29	0,01
Totale		5	1,47	0,05

ICD9 CM 2002	Palatoschisi e labioschisi	N	% malformazioni	% nati
749.0	Palatoschisi	2	0,59	0,02
749.1	Labioschisi	2	0,59	0,02
749.2	Palatoschisi con labioschisi	2	0,59	0,02
Totale		6	1,77	0,06

ICD9 CM 2002	Altre anomalie congenite del tratto alimentare superiore	N	% malformazioni	% nati
750.3	Fistola tracheoesofagea, atresia esofagea e stenosi	2	0,59	0,02
750.1	Altre anomalie della lingua	1	0,29	0,01
Totale		3	0,88	0,03

ICD9 CM 2002	Altre anomalie congenite del sistema digestivo	N	% malformazioni	% nati
751.1	Atresia e stenosi dell'intestino tenue	4	1,18	0,04
751.3	Malattia di Hirschsprung ed altri disturbi funzionali congeniti del colon	2	0,59	0,02
751.5	Altre anomalie dell'intestino	2	0,59	0,02
751.2	Atresia e stenosi dell'intestino crasso, del retto e del canale anale	1	0,29	0,01
Totale		9	2,65	0,09

(Continua)

ICD9 CM 2002		N	% malformazioni	% nati
752.6	Anomalie congenite degli organi genitali	21	6,19	0,22
752.0	Ipospadi ed epispadi e altre anomalie del pene	1	0,29	0,01
752.8	Anomalie ovariche	1	0,29	0,01
Totale	Altre anomalie specificate degli organi genitali	23	6,77	0,24
ICD9 CM 2002	Anomalie congenite del sistema urinario	N	% malformazioni	% nati
753.2	Difetti ostruttivi della pelvi renale e dell'uretere	18	5,31	0,19
753.3	Altre anomalie specificate del rene	3	0,88	0,03
753.0	Agenesia e disgenesia del rene	2	0,59	0,02
753.1	Malattia cistica del rene	1	0,29	0,01
753.6	Atresia e stenosi dell'uretra e del collo vescicale	1	0,29	0,01
Totale		25	7,36	0,26
ICD9 CM 2002	Alcune malformazioni congenite del sistema muscoloscheletrico	N	% malformazioni	% nati
754.5	Malformazioni del piede in varismo	10	2,95	0,10
754.6	Malformazioni del piede in valgismo	10	2,95	0,10
754.3	Lussazione congenita dell'anca	8	2,36	0,08
754.0	Malformazioni congenite di cranio, faccia e mascella	1	0,29	0,01
Totale		29	8,54	0,29
ICD9 CM 2002	Altre anomalie congenite degli arti	N	% malformazioni	% nati
755.0	Polidattilia	11	3,24	0,11
755.2	Difetto in riduzione dell'arto superiore	5	1,47	0,05
755.1	Sindattilia	4	1,18	0,04
755.3	Difetto in riduzione di malformazioni dell'arto inferiore	3	0,88	0,03
755.5	Altre anomalie dell'arto superiore, comprendenti il cingolo scapolare	3	0,88	0,03
755.6	Altre anomalie dell'arto inferiore, comprendenti il cingolo pelvico	2	0,59	0,02
755.4	Difetto in riduzione, arto non specificato	1	0,29	0,01
Totale		29	8,54	0,29
ICD9 CM 2002	Altre anomalie muscoloscheletriche congenite	N	% malformazioni	% nati
756.0	Anomalie del cranio e delle ossa della faccia	8	2,36	0,08
756.7	Anomalie della parete addominale	4	1,18	0,04
756.6	Anomalie del diaframma	3	0,88	0,03
756.1	Anomalie della colonna	1	0,29	0,01
756.4	Condrodistrofia	1	0,29	0,01
Totale		17	5,00	0,17
ICD9 CM 2002	Anomalie congenite del tegumento	N	%	% nati
757.3	Altre anomalie specificate della cute	3	0,88	0,03
757.5	Anomalie specificate delle unghie	2	0,59	0,02
757.1	Ittiosi congenita	1	0,29	0,01
Totale		6	1,76	0,06
ICD9 CM 2002	Anomalie cromosomiche	N	% malformazioni	% nati
758.0	Sindrome di Down	3	0,88	0,03
758.8	Altre condizioni dovute ad anomalie cromosomiche	3	0,88	0,03
758.6	Disgenesia gonadica	1	0,29	0,01
758.7	Sindrome di Klinefelter	1	0,29	0,01
758.9	Condizioni dovute ad anomalie di cromosomi non specificati	1	0,29	0,01
Totale		9	2,63	0,09
ICD9 CM 2002	Altre anomalie congenite	N	% malformazioni	% nati
759.8	Altre anomalie specificate	4	1,18	0,04
759.6	Altri amartomi non classificati altrove	1	0,29	0,01
759.7	Anomalie congenite multiple, così descritte	1	0,29	0,01
Totale		6	1,76	0,06

## 4| Mortalità e incidenza dei tumori

**Responsabile: Silvia Candela** (Azienda USL di Reggio Emilia - Dipartimento di sanità pubblica - Servizio di Epidemiologia)

### Gruppo di lavoro:

Ferdinando Luberto (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Andrea Ranzi (Arpa Emilia-Romagna - CTR Ambiente e Salute)  
Andrea Evangelista (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Paolo Marzaroli (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Laura Bonvicini (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Serena Broccoli (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Elisa Carretta (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Massimo Vicentini (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Michele Cordioli (Arpa Emilia-Romagna - CTR Ambiente e Salute)  
Anna Freni Sterrantino (Arpa Emilia-Romagna - CTR Ambiente e Salute)  
Paola Angelini (Regione Emilia-Romagna - Servizio di Sanità Pubblica)

### Esperti esterni

Carla Ancona (SSR del Lazio - Dipartimento di Epidemiologia)  
Francesco Forastiere (SSR del Lazio - Dipartimento di Epidemiologia)

### Si ringraziano:

- Registri Tumore di Ferrara, Forlì, Modena, Ravenna, Reggio Emilia, Rimini.
- Regione Emilia-Romagna, Sistema informativo politiche per la salute e politiche sociali.
- Operatori Dipartimenti di Sanità Pubblica delle Aziende USL di Bologna, Ferrara, Forlì, Modena, Piacenza, Ravenna, Reggio Emilia, Rimini.
- Anagrafi comunali di Bologna, Castenaso e Granarolo Emilia (BO), Ferrara e Vigarano Mainarda (FE), Forlì (FC), Modena (MO), Cadelbosco di Sopra e Reggio Emilia (RE), Ravenna (RA), Coriano, Misano Adriatico, Riccione, Rimini e San Clemente (RN), Piacenza (PC).

Si ringraziano in particolare:

Stefano Sforza - Regione Emilia-Romagna, Sistema informativo politiche per la salute e politiche sociali.  
Stefano Ferretti - Registro Tumori della provincia di Ferrara  
Eleonora Verdini - Regione Emilia-Romagna, Sistema informativo politiche per la salute e politiche sociali.  
Nicola Caranci - Regione Emilia-Romagna, Agenzia Sanitaria e Sociale.  
Marta Benedetti - Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento ambiente e connessa prevenzione primaria.

## Introduzione

Gli effetti a lungo termine dell'esposizione alle emissioni di inceneritori per rifiuti solidi urbani sono oggetto di numerosi studi, i cui risultati sono stati recentemente analizzati da due revisioni, che hanno considerato rispettivamente gli studi relativi a ogni esito (INTARESE) ovvero solo a esiti di mortalità (SENTIERI). Per nessun esito considerato sono state prodotte evidenze certe di rapporto causale con l'esposizione a inceneritori per rifiuti solidi urbani, ma esistono evidenze limitate di associazione per i sarcomi dei tessuti molli, i linfomi non Hodgkin, e, tra i tumori solidi, quelli di stomaco, colon-retto, fegato e polmone. Per le cause non tumorali, nessuna di esse presenta nemmeno evidenze limitate, ma vi sono solo isolate segnalazioni di eccessi per le malattie respiratorie, acute e croniche. Lo studio Monitor intende valutare la mortalità naturale e per alcune cause di morte nonché l'incidenza dei tumori maligni in relazione alla esposizione alle emissioni degli inceneritori per rifiuti solidi urbani presenti in Emilia-Romagna da più tempo.

## Materiali e metodi

L'area geografica coinvolta nello studio è quella di 4 km di raggio intorno ai 6 inceneritori per rifiuti solidi urbani attivi nella regione nel periodo in studio: Bologna, Ferrara, Forlì, Modena, Reggio Emilia, Rimini. Sono stati esclusi i siti di Piacenza e Ravenna perché i relativi inceneritori, attualmente in funzione, sono stati avviati in anni recenti (Piacenza nel 2003, Ravenna nel 1999). La popolazione indagata è quella residente nelle aree in studio, arruolata in tre studi epidemiologici di coorte chiusa che hanno utilizzato diversi criteri di arruolamento. È stato infatti effettuato uno studio principale con reclutamento dei soggetti al 01.01.1995 (coorte '95) e due studi secondari che hanno individuato sottogruppi di popolazione. La popolazione oggetto dello studio principale di mortalità ed incidenza è costituita dai residenti nelle aree in studio al 01.01.1995, con l'eccezione di Rimini, in cui le informazioni sui residenti sono disponibili a partire dal 01.01.1996, ed è composta per l'analisi della mortalità da 219.615 soggetti, che si riducono a 195.421 per l'incidenza tumori, tema per il quale non è possibile considerare l'area di Bologna, priva di un Registro Tumori. Il follow-up della coorte è esteso fino al 31.12.2006, o al verificarsi dell'evento in



studio, se antecedente.

Sono state anche studiate due sottocoorti di residenti, al fine di analizzare persone per le quali fosse possibile avere maggiori informazioni circa la durata dell'esposizione e la latenza:

- sottocoorte di 102.843 soggetti presenti dal 01.01.1991 al 31.12.1999 nella residenza identificata al 1995 (durata di esposizione e latenza pari almeno a 9 anni); l'esposizione attribuita è quella al 1995. Il follow-up di questi soggetti ha quindi riguardato il periodo 01.01.2000-31.12.2006 (coorte '91);
- sottocoorte di soggetti residenti nello stesso indirizzo dall'inizio dell'attività dell'inceneritore, o da una data molto prossima, fino al 31.12.1995. Solo per Modena è stato possibile reperire soggetti con questa caratteristica: si tratta di 24.132 persone residenti allo stesso indirizzo dal 01.01.1982 al 31.12.1995 (coorte di Modena), dove l'inceneritore è entrato in funzione nel 1980. L'esposizione attribuita è quella al 1995. Durata e periodo di follow-up sono analoghi a quello dello studio principale.

Per ciascuna coorte indagata è stata quindi assegnata ad ogni soggetto l'esposizione puntuale stimata relativa all'anno 1995 (1996 per il sito di Rimini). Ai fini dell'analisi l'esposizione è stata categorizzata in quintili per le coorti '95 e '91, in quartili per la coorte di Modena.

Per caratterizzare ogni soggetto dal punto di vista socio-economico è stato utilizzato l'Indice di Deprivazione calcolato per ogni sezione di censimento nelle aree in studio.

Per confrontare le aree in studio con la regione sono stati calcolati i Rapporti Standardizzati di Mortalità o di Incidenza dei Tumori.

## Risultati

Le cause di morte non tumorali non sono risultate associate all'esposizione a inceneritore in alcuna coorte, con l'eccezione della mortalità per malattie cardiocircolatorie nelle femmine nel livello più elevato, nella coorte principale.

I tumori sono stati considerati sia in mortalità che in incidenza. Dopo aver verificato la buona corrispondenza tra le due analisi, le considerazioni riguardano prevalentemente i risultati rilevati in incidenza. Dall'analisi risulta un'associazione significativa

per il tumore del pancreas nei maschi della coorte principale e del colon nelle femmine della coorte di Modena, con aumento di incidenza all'aumentare dell'esposizione. Tra i tumori segnalati in letteratura per la loro possibile associazione con l'esposizione a inceneritori, sono osservati rischi significativamente in eccesso per livelli di esposizione diversi dal maggiore, senza trend, per il linfoma non Hodgkin nelle femmine della coorte di Modena, per il tumore del fegato nei maschi della coorte principale e del polmone nei maschi della coorte di Modena e nelle femmine della coorte '91. Tra i tumori non esplorati da studi precedenti, il tumore dell'ovaio presenta rischi in eccesso per livelli di esposizione intermedi nella coorte '95 e in quella '91, il tumore del corpo dell'utero presenta invece un trend al limite della significatività nella coorte di Modena.

Il tumore dello stomaco e il sarcoma dei tessuti molli, per i quali esiste in letteratura un'evidenza limitata di associazione con l'esposizione a inceneritori, non presentano in questo studio alcun eccesso di rischio.

### **Discussione**

Per consentire un'interpretazione razionale dei molteplici e differenti risultati ottenuti, sono stati considerati differenti aspetti, tra cui principalmente i problemi connessi con l'effettuazione di test multipli e la coerenza interna dei risultati ottenuti dallo studio.

In questo studio sono stati eseguiti numerosi test statistici e ciò comporta la probabilità di ottenere risultati significativi per effetto del caso, con probabilità tanto maggiore quanto più numerosi sono i test effettuati. È quindi indispensabile, per ponderare il significato delle associazioni individuate, valutare la coerenza interna dei risultati, tra livelli di esposizione, coorti esaminate, generi.

La presenza di risultati significativi per livelli di esposizione diversi da quello più elevato, in assenza di un trend significativo o almeno ai limiti della significatività, è di difficile interpretazione e poco verosimilmente associabile all'esposizione in studio, soprattutto se relativa a risultati non replicati tra coorti. Così il tumore dell'ovaio e quello del polmone in entrambi i generi forniscono risultati non coerenti tra livelli di esposizione in tutte le coorti considerate, in nessuna delle quali l'incidenza maggiore è associata al livello più elevato di esposizione, né si osserva alcun trend signifi-

ficativo. Non dissimile è il comportamento del tumore del fegato nei maschi, ma a differenza dei tumori di polmone e ovaio, la sua incidenza è sempre in eccesso per ogni livello di esposizione in ciascuna coorte, non significativo se non per il secondo livello della coorte '95.

Per quanto riguarda le coorti in studio, la coorte '95 è la più ampia ma anche la meno definita per quanto riguarda la durata dell'esposizione e la latenza, potendo comprendere soggetti presenti nelle aree in studio per periodi molto differenti, senza alcuna possibilità di precisare l'inizio dell'esposizione. Per questa ragione è considerata "esplorativa". La coorte '91 è meno ampia della prima ma meglio definita per quanto concerne la durata minima di esposizione, poiché comprende solo soggetti residenti nelle aree in studio, allo stesso indirizzo, per almeno nove anni, benché nessuna informazione sia disponibile circa la durata reale dell'esposizione. La coorte di Modena comprende pochi soggetti, che tuttavia presentano durata dell'esposizione e latenza certe. Come tale fornisce risultati di particolare interesse. È quindi importante che eventuali risultati delle coorti '95 o '91 siano confermati, o almeno non contraddetti, dalla coorte di Modena, mentre eventuali risultati di quest'ultima, anche se non confermati dalle due coorti più numerose, sono tuttavia da tenere in considerazione.

Di fatto nella coorte di Modena l'unica sede tumorale che appare significativamente associata con l'esposizione è il colon nelle femmine. Il risultato non è replicato nelle due coorti più ampie. Sempre nella coorte di Modena occorre segnalare il trend al limite della significatività per il tumore del corpo dell'utero, non replicato nelle due coorti maggiori e, con incertezza maggiore, l'aumentare dell'incidenza di linfomi non Hodgkin all'aumentare del livello di esposizione nei due sessi considerati congiuntamente. Considerando le due coorti più numerose, occorre valutare il tumore del pancreas e quello del fegato nei maschi.

Venendo alla coerenza tra generi, il tumore del pancreas e quello del colon forniscono risultati non coerenti: il tumore del pancreas nelle femmine non presenta mai eccessi di rischio, così come il tumore del colon nei maschi della coorte di Modena. Per quanto riguarda il tumore del fegato, altra sede di qualche interesse, nelle femmine il livello maggiore di esposizione presenta rischi relativi minori di uno in ciascuna coorte considerata. Questa diversità di risultato tra generi potrebbe

essere interpretata come espressione di fattori di rischio differenti da quelli ambientali in studio, che agiscono in modo selettivo nell'uno o nell'altro sesso: stili di vita, esposizioni professionali. Non si può tuttavia escludere un diverso effetto dei fattori ambientali nei due generi, connesso alle caratteristiche biologiche tipiche di ciascuno di essi, ma questa interpretazione parrebbe più appropriata per tumori a componente endocrina, nei quali cioè il diverso assetto ormonale potrebbe modificare l'effetto dell'esposizione.

### **Conclusioni**

Nel complesso, lo studio non ha messo in evidenza una coerente associazione tra livelli di esposizione e mortalità o incidenza di tumori. Alcune sedi tumorali, colon nelle donne e linfoma non Hodgkin, per le quali esisteva già una debole evidenza a priori, sono risultate associate con l'esposizione in studio nella coorte di Modena, pur con diversa forza dell'associazione. Il tumore del fegato, anch'esso già segnalato in letteratura, è risultato variamente associato con l'esposizione nelle diverse coorti indagate. Infine per il tumore del pancreas, non esplorato in altri studi, è stata osservata nei maschi un'associazione con l'esposizione nella coorte maggiore. Queste associazioni, di cui non è possibile valutare il rapporto di causalità con l'esposizione a inceneritori per rifiuti solidi urbani, rappresentano gli unici indizi sulla possibile cancerogenicità delle emissioni da inceneritori.

## 1. Introduzione

Tra i fattori di rischio ambientale in senso lato, responsabili del 19% dei tumori che si verificano nei paesi occidentali (1-3), un particolare interesse riveste l'esposizione alle emissioni da inceneritori di rifiuti soliti urbani. Per la popolazione l'attenzione deriva soprattutto dalla localizzazione degli impianti, che spesso sono situati in prossimità di aree densamente abitate, e alla possibilità di alternative alla combustione dei rifiuti nell'ambito del ciclo produzione-raccolta-riciclo-smaltimento (4). Molte sostanze presenti nelle emissioni degli inceneritori, con livelli diversi a seconda di caratteristiche costruttive degli impianti, periodo di costruzione, tecniche di incenerimento, sistemi di abbattimento, quantità di rifiuti bruciati, sono infatti considerate come cancerogeni certi (classe 1) o probabili (classe 2a) dalle monografie dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) di Lione, agenzia dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. È in corso di pubblicazione la monografia n. 100 (A Review of Human Carcinogens), che aggiorna le valutazioni contenute nelle precedenti singole monografie (5,6). Tra queste sostanze ricordiamo gli Idrocarburi policiclici aromatici, il Benzene, le Diossine e i Furani, vari metalli (Berillio, Cadmio, Cromo, Mercurio, Nickel, Piombo).

Numerosi documenti e rapporti sono stati prodotti negli ultimi due decenni, sia in relazione alle esposizioni derivanti dagli inceneritori sia ai possibili effetti sulla salute legati alle emissioni (7-13). Di recente, una revisione sistematica della letteratura (14), realizzata nell'ambito del progetto europeo INTARESE (Integrated Assessment of Health Risks of Environmental Stressors in Europe) (15), ha analizzato la letteratura scientifica (pubblicata tra il 01.01.1983 e il 31.12.2008 e indicizzata su PubMed) relativa a inceneritori, discariche, compostaggio e attività di raccolta e riciclo dei rifiuti, con criteri di inclusione molto rigidi, soprattutto in relazione alla identificabilità della popolazione esposta e alla possibilità di valutare la misclassificazione dell'esposizione. Gli studi analizzati riguardavano i tumori maligni, gli eventi avversi della gravidanza, le patologie non neoplastiche cutanee e dell'apparato respiratorio e digerente. Per ogni studio sono riportati il disegno, le caratteristiche della popolazione, la misura dell'esposizione, i principali risultati, i principali fattori di confondimento. Sono state analizzate le potenziali fonti di incertezza dei risultati legati a

errori sistematici secondo una scala che indica una possibile sovrastima o sottostima del rischio. È stata quindi effettuata una valutazione complessiva dell'evidenza epidemiologica, utilizzando i criteri di valutazione in uso presso la IARC di Lione (16). In questa revisione, nessun esito indagato è stato classificato con evidenza sufficiente di un nesso con le esposizioni da inceneritori. Sono state utilizzate due categorie per classificare i risultati:

*Evidenza limitata:* è stata osservata una associazione tra esposizione e malattia per la quale si considera credibile una interpretazione causale, ma non può essere escluso con sufficiente attendibilità un effetto del caso, di bias o la presenza di fattori di confondimento.

*Evidenza inadeguata:* gli studi disponibili sono di qualità, consistenza o potenza statistica inadeguata a determinare la presenza o assenza di una associazione causale.

La valutazione per la maggior parte delle sedi tumorali si basa principalmente sui lavori di Elliot et al. (17,18). Per i sarcomi dei tessuti molli e i linfomi non Hodgkin sono stati considerati anche alcuni studi specifici francesi (19-21) e italiani (22,23). La tabella 1 allegato 1 riporta la valutazione delle evidenze per le patologie neoplastiche. Per le sedi tumorali per le quali l'evidenza era risultata almeno limitata sono state calcolate le stime del rischio relativo per le comunità esposte a inceneritore, con il relativo intervallo di confidenza al 95%. Il livello di confidenza scientifica della stima è basato su una scala ordinale a 5 livelli (tabella 2 allegato 1).

L'evidenza complessiva per quanto riguarda le malattie respiratorie deve essere considerata inadeguata a causa delle incertezze legate alla valutazione degli esiti e al confondimento residuo, sebbene ci siano indicazioni di eccessi di rischio soprattutto nei bambini.

Anche il progetto nazionale S.E.N.T.I.E.R.I. (24), i cui risultati sono stati recentemente pubblicati (25), ha preso in considerazione gli inceneritori. Il progetto studia l'impatto sanitario associato alla residenza nei siti di interesse nazionale per le bonifiche individuati in varie leggi dello stato. In particolare, viene analizzata la mortalità per 63 cause di morte nel periodo 1995/2002 nei siti inquinati, nei territori interessati da impianti di smaltimento/incenerimento di rifiuti e relativa all'inquinamento atmosferico in aree urbane. Alcuni siti sono caratterizzati dalla presenza di più fonti di esposizio-

ne. Sono state effettuate ipotesi a priori sulle cause di morte da studiare per ogni tipologia tramite l'analisi della letteratura e la valutazione delle evidenze scientifiche (sufficiente/limitata/inadeguata) a livello di gruppo. La tabella 3 allegato 1 riporta l'elenco delle cause di morte analizzate in relazione alla presenza di inceneritori e il relativo livello di evidenza epidemiologica.

Successivamente alle rassegne citate sono stati pubblicati altri tre studi relativi all'occorrenza di tumori maligni in relazione alla esposizione a inceneritori.

Federico e coll. (26) hanno effettuato uno studio geografico sull'incidenza dei tumori maligni in un raggio di 5 km intorno all'inceneritore di Modena nel periodo 1991-2005. Come surrogato dell'esposizione è stata utilizzata la residenza in tre bande concentriche di raggio 0-2, 2-3,5 e 3,5-5 km rispettivamente. L'analisi spaziale non ha mostrato eccessi di rischio, aggiustati per età e condizione socioeconomica, statisticamente significativi nell'area più vicina all'impianto. Si è osservato un lieve eccesso non significativo dei SIR per i tumori del colon retto in entrambi i sessi (1,07 femmine e 1,09 maschi), i sarcomi dei tessuti molli nei maschi (1,62; IC 95%: 0,19-5,74) e le leucemie (1,15 maschi; 1,12 femmine). Si è rilevato un eccesso significativo di leucemie nella seconda fascia di esposizione in entrambi i sessi (1,28; IC95%: 1,03-1,57) e nelle donne (1,35; IC 95%: 1,01-1,79).

Viel et al. (27) hanno condotto uno studio caso-controllo nei residenti nei dintorni di un inceneritore per rifiuti solidi urbani a Besançon in Francia. 34 casi incidenti eleggibili di linfoma non Hodgkin nel periodo 2003-2005 sono stati appaiati a 34 controlli selezionati in maniera casuale dal registro dei donatori di sangue. L'esposizione è stata valutata tramite dosaggio ematico di 10 pesticidi, diossine, furani e policlorobifenili. I fattori di rischio individuali sono stati raccolti tramite questionario. È stato rilevato un eccesso di rischio associato alla esposizione cumulativa a diossine (OR: 1,12; IC 95%: 1,03-1,26), furani (OR: 1,16; IC 95%: 1,03-1,35), policlorobifenili dioxin-like (OR: 1,04; IC 95%: 1,00-1,07) e totali (OR: 1,04; IC 95%: 1,01-1,05). I risultati sono coerenti con quanto riportato in precedenti studi del gruppo di ricerca e fornisce una evidenza più solida della associazione tra esposizione a inceneritore e linfoma non Hodgkin.

Ranzi et al. (28) hanno analizzato l'incidenza dei tumori maligni, la mortalità e la morbosità in una coorte di 31.347 residenti in un raggio di 3 km intorno a un ince-

neritore di rifiuti solidi urbani e uno di rifiuti speciali nel comune di Forlì seguiti dal 1990 al 2003. L'esposizione a inceneritore, attribuita a livello individuale tramite sistemi di georeferenziazione, è stata stimata tramite modelli matematici di ricaduta dei metalli pesanti, successivamente categorizzata in 4 livelli di esposizione, mentre le altre fonti di inquinamento atmosferico erano caratterizzate tramite modelli di ricaduta del biossido di azoto. I confondenti considerati erano l'età e la condizione socioeconomica. L'analisi della morbosità, effettuata tramite le schede di dimissione ospedaliera, non ha rilevato associazioni statisticamente significative in entrambi i sessi. L'analisi della mortalità generale e per cause non neoplastiche non ha mostrato alcun aumento con i livelli di esposizione in entrambi i sessi. Tuttavia la mortalità per tutte le cause e del sistema cardiocircolatorio era significativamente superiore a quella di riferimento in tutti i livelli a maggiore esposizione, con RR più elevato in entrambi i casi nel II livello. I tumori maligni sono stati indagati valutando sia l'incidenza che la mortalità. Nei maschi non si evidenziano chiari trend in crescita delle singole sedi tumorali né in incidenza, né in mortalità. Si osserva invece un lieve eccesso di incidenza dei tumori dello stomaco. La mortalità dei tumori del colon-retto era doppia nei livelli III e IV, eccesso che non si rileva in incidenza. L'eccesso di mortalità per tumore nelle femmine era sostenuto da un aumentato rischio per i tumori di stomaco, colon, fegato, mammella, vescica e dell'apparato linfemopoietico, non confermati in incidenza, dove peraltro non si rilevano trend particolari, ad eccezione di un lieve eccesso di tumori del colon presente anche in incidenza significativo nel III livello (RR: 2,00), non significativo nel IV (RR: 1,33). Per i tumori dei tessuti molli non si rileva una associazione con l'esposizione in incidenza, mentre l'analisi di mortalità congiunta per maschi e femmine rileva un eccesso significativo, basato su 5 decessi, nelle categorie a maggiore esposizione.

A fronte delle evidenze molto controverse della letteratura, scopo di questo studio è valutare la mortalità naturale e per alcune cause di morte e l'incidenza dei tumori maligni in relazione alla esposizione alle emissioni degli inceneritori presenti in Emilia-Romagna da più tempo. Infatti gli eventi in questione sono ascrivibili agli effetti a lungo termine, per la manifestazione dei quali occorrono lunghi tempi di latenza.



## 2. Materiali e metodi

### 2.1 Area in studio

L'area geografica coinvolta nello studio è quella di 4 km di raggio intorno ai 6 inceneritori di rifiuti solidi urbani attivi nella regione nel periodo in studio: Bologna, Ferrara, Forlì, Modena, Reggio Emilia, Rimini. Sono stati esclusi i siti di Piacenza e Ravenna perché i relativi inceneritori, attualmente in funzione, sono stati avviati in anni recenti (Piacenza nel 2003, Ravenna nel 1999). Sono quindi compresi i comuni di Bologna, Castenaso e Granarolo Emilia (BO), Ferrara e Vigarano Mainarda (FE), Forlì e Forlimpopoli (FC), Modena (MO), Cadelbosco di Sopra e Reggio Emilia (RE), Coriano, Misano Adriatico, Riccione, Rimini e San Clemente (RN). Le anagrafi dei comuni interessati hanno fornito l'elenco, la data di nascita e l'indirizzo (via e numero civico) all'inizio dello studio dei residenti nel periodo 1991-2006 nelle aree in studio. Tutti gli indirizzi sono stati georeferenziati tramite Sistemi Informativi Geografici (GIS).

### 2.2 Disegno dello studio

Si tratta di uno studio epidemiologico di coorte chiusa con follow-up di mortalità e di incidenza di tumori. È stato effettuato uno studio principale con reclutamento dei soggetti al 01.01.1995 e due studi secondari che individuano sottogruppi di popolazione per cui era disponibile l'intera storia residenziale e per cui è stato possibile definire tempi minimi di esposizione e di latenza (v. par. successivo).

### 2.3 Popolazione in studio

La popolazione oggetto dello studio principale di mortalità ed incidenza è costituita dai residenti nelle aree in studio al 01.01.1995, con l'eccezione di Rimini, in cui le informazioni sui residenti sono disponibili a partire dal 01.01.1996. Sono così stati individuati 237.995 soggetti per i quali è stato effettuato un record linkage con tutti i sistemi informativi regionali (anagrafe assistiti, ospedalizzazioni, prescrizioni farmaceutiche, assistenza specialistica ambulatoriale, mortalità), al fine di attribuire loro un codice identificativo unico, che consentisse tutte le ulteriori elaborazioni di dati sensibili in modo anonimo. I soggetti linkati sono risultati 227.654 (95,6%). Dalla coorte sono stati ulteriormente esclusi 3.831 soggetti con movimenti negativi (data

di ingresso nel sito successiva alla data di uscita) e 4.118 soggetti per mancata coerenza temporale tra i movimenti (contemporanea presenza in due indirizzi) o non georeferenziazione, per mancanza dell'indirizzo o per indirizzo inesistente. Complessivamente la coorte dei soggetti analizzata per l'esito mortalità è composta da 219.615 soggetti (Fig. 1).

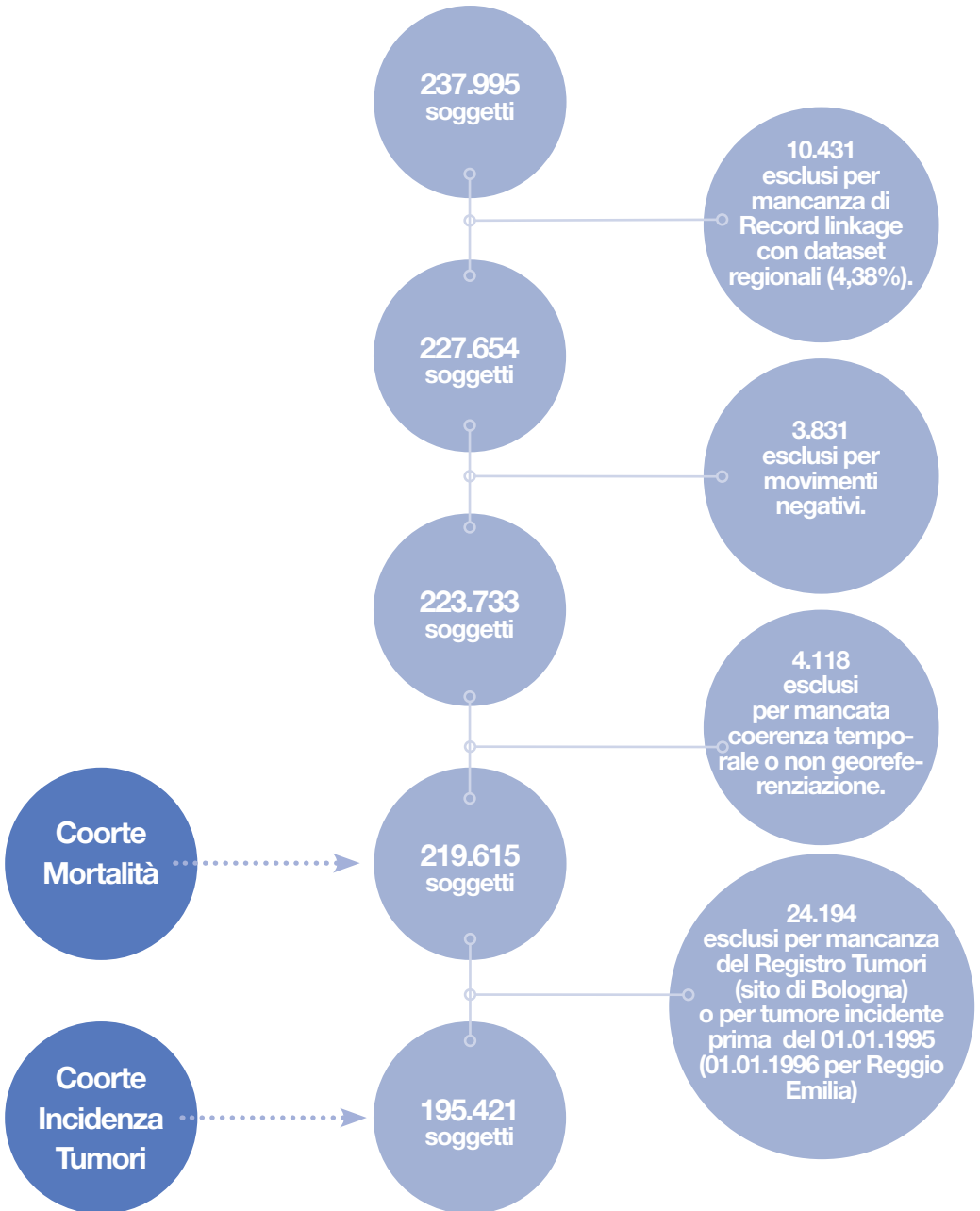
Per l'analisi dell'incidenza tumori sono stati esclusi dalla coorte i soggetti con un tumore incidente in data antecedente al 01.01.1995 (al 01.01.1996 per i residenti di Reggio Emilia, poiché è da quella data che inizia la registrazione) e i residenti nel sito di Bologna, perché in questa provincia non è disponibile un Registro Tumori. La coorte analizzata per l'esito incidenza tumori è costituita quindi complessivamente da 195.421 soggetti (Fig. 1).

Il follow-up della coorte è esteso fino al 31.12.2006, o al verificarsi dell'evento in studio, se antecedente.

Sono state studiate anche due sottocoorti di residenti, al fine di analizzare persone per le quali fosse possibile avere maggiori informazioni circa la durata dell'esposizione e la latenza:

- sottocoorte di 102.843 soggetti presenti dal 01.01.1991 al 31.12.1999 nella residenza identificata al 1995 (durata di esposizione e latenza pari almeno a 9 anni); l'esposizione attribuita è quella al 1995. Il follow-up di questi soggetti ha quindi riguardato il periodo 01.01.2000-31.12.2006 (coorte '91)
- sottocoorte di soggetti residenti nello stesso indirizzo dall'inizio dell'attività dell'inceneritore, o da una data molto prossima, fino al 31.12.1995. Solo per Modena è stato possibile reperire soggetti con questa caratteristica: si tratta di 24.132 persone residenti allo stesso indirizzo dal 01.01.1982 al 31.12.1995 (coorte di Modena), dove l'inceneritore è entrato in funzione nel 1980. L'esposizione attribuita è quella al 1995. Durata e periodo di follow-up sono analoghi a quelli dello studio principale.

**Fig. 1** Flow-chart della costruzione della coorte per gli esiti mortalità e incidenza tumori.



## 2.4 Definizione degli esiti

Per la mortalità sono state analizzate in tutte le coorti la mortalità generale, escluse le cause traumatiche, e alcune cause non tumorali, mentre nelle coorti '95 e '91, nelle quali è presente anche il sito di Bologna, sprovvisto di Registro Tumori, anche quelle tumorali. Nella coorte di Modena, per la quale era invece possibile usufruire dei dati del locale Registro, i tumori sono stati considerati solo in incidenza. Le cause esplorate sono quelle più frequenti o per le quali esisteva in letteratura una segnalazione di possibile associazione con l'esposizione a inceneritori (14,24). Sono quindi state indagate: tutte le cause naturali, cardiocircolatorie, di cui quelle ischemiche, respiratorie acute, respiratorie croniche e asma, cause renali, diabete mellito, tutti i tumori, tumore di: stomaco, colon-retto, fegato, pancreas, laringe, polmone, mammella (donne), prostata, vescica, corpo dell'utero, ovaio, tiroide, linfoma non Hodgkin, malattia di Hodgkin, mieloma multiplo, leucemie. È stata considerata la causa iniziale di morte. In allegato 1 (Tab. 4) è riportato l'elenco delle cause considerate insieme con i Codici ICD-9 corrispondenti.

Per l'analisi dell'incidenza dei tumori maligni sono stati esclusi i carcinomi in situ, ad eccezione della vescica, i tumori a comportamento incerto, le sindromi mielodisplastiche e i tumori cutanei non melanomi. In caso di tumori multipli è stata considerato solo il primo tumore incidente al fine di evitare un possibile effetto legato alle terapie radiologiche e/o chemioterapiche eseguite per il primo tumore. I casi sono stati individuati utilizzando la terza revisione della Classificazione Internazionale delle Malattie per l'Oncologia (ICD-O-3) utilizzando i codici per sede e morfologia, secondo la metodologia in uso presso l'AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumore) (29) e quella utilizzata nel progetto EURO CARE-4 (30). I tumori del colon e del retto sono stati analizzati separatamente. Nei tumori della vescica sono inclusi i carcinomi in situ. I tumori linfatici e ematopoietici non sono stati classificati in relazione alla sede ma esclusivamente in base alla morfologia. Questa tipologia di neoplasie pertanto non è stata considerata nell'incidenza dei tumori solidi. L'allegato 1 (Tab. 5) riporta le sedi indagate e i criteri di inclusione e esclusione.

La classificazione utilizzata prende in considerazione i tumori dei tessuti molli nel loro complesso. Tuttavia, poiché in alcuni studi di epidemiologia ambientale è stata



evidenziata una relazione tra esposizione a inceneritori e sarcomi dei tessuti molli (19,22,23) è stato anche effettuato un approfondimento su questa specifica patologia, individuata e classificata con criteri di cui si rende conto in un apposito paragrafo del Capitolo “Risultati”.

## 2.5 Esposizione a inceneritore e ad altre fonti

Le residenze di tutti i soggetti sono state georeferenziate e sovrapposte alle mappe di dispersione di inquinanti in atmosfera elaborate nell’ambito della Linea Progettuale 2. Per ogni inceneritore sono state fornite mappe di ricaduta relative a periodi di attività impiantistica considerati “omogenei” per tipologia dell’impianto e normativa vigente. Per quanto riguarda l’esposizione ad altre fonti, è stata utilizzata la mappa di ricaduta degli inquinanti nella situazione attuale, unica informazione disponibile.

Per caratterizzare l’esposizione alle ricadute degli inceneritori sono state utilizzate le simulazioni di dispersione per l’inquinante  $PM_{10}$ . Per quanto riguarda l’esposizione alle altre fonti (traffico, attività industriali, riscaldamento urbano ed agricoltura) si è scelto di utilizzare gli  $NO_x$  come indicatori di esposizione.

Per ciascuna coorte indagata è stata quindi assegnata ad ogni soggetto l’esposizione puntuale derivante dalla mappa relativa all’anno 1995 (1996 per il sito di Rimini). Ai fini dell’analisi l’esposizione è stata categorizzata in quintili per le coorti ‘95 e ‘91, in quartili per la coorte di Modena.

## 2.6 Condizioni socio-economiche

Poiché non è disponibile nei dati in studio alcun indicatore individuale di condizione socio-economica, è stato utilizzato un indicatore di area geografica, che misurasse la deprivazione a livello di sezione di censimento, mutuando il metodo dall’Indice nazionale (31). Si sono così selezionate le 3.563 sezioni di censimento (3.206 con almeno un residente al censimento 2001) che ricadevano in un raggio di 4 km dagli inceneritori. È stato calcolato un nuovo indice di deprivazione, con la stessa composizione di quello nazionale e regionale (combinazione di: basso livello di istruzione, disoccupazione, mancato possesso dell’abitazione, famiglia monogenitoriale e alta densità abitativa), ma con addendi standardizzati in riferimento

all'area in studio: riduzione in punteggi Z tramite medie e deviazione standard della popolazione nell'area; categorizzazione tramite i quintili della stessa popolazione. Questo indice, più specifico di quello nazionale o regionale, offre buona coerenza e confrontabilità con altri indici su larga scala. Sono stati considerati i quintili della distribuzione dell'indicatore composito nelle sezioni ed è stato costruito un indicatore di posizione socioeconomica a 5 livelli. Ogni sezione di censimento delle aree in studio risulta quindi caratterizzata da un valore di ID compreso tra 1 (meno deprivato) e 5 (molto deprivato). L'ID caratteristico della sezione è quindi attribuito a tutti i soggetti ivi residenti.

## 2.7 Metodi statistici

Al fine di confrontare la frequenza relativa degli esiti nelle aree in studio rispetto alla frequenza media regionale, relativamente alla coorte '95 e di Modena sono stati calcolati i Rapporti Standardizzati (RS) di Mortalità e di Incidenza tumori per età e calendario, stratificati per genere. I decessi attesi sono stati ottenuti utilizzando i tassi annuali degli eventi occorsi nella popolazione dell'Emilia-Romagna nel periodo in esame, età-causa specifici, mentre i casi attesi di tumore sono stati calcolati a partire dai tassi annuali di incidenza età-tumore specifici forniti dai Registri Tumore regionali di Parma, Modena, Ferrara, della Romagna per il periodo 1995-2006, di Reggio Emilia per il periodo 1996-2006.

Per l'analisi univariata degli esiti in studio relativamente ai livelli di esposizione alle emissioni degli inceneritori sono stati calcolati i tassi standardizzati di mortalità e di incidenza tumori riferiti agli anni/persona relativi a ogni variabile esaminata (standardizzazione diretta), calcolati a partire dal 01.01.1995 fino alla fine del follow-up o al verificarsi dell'evento in studio, se precedente (morte, diagnosi del primo tumore). La popolazione di riferimento utilizzata per ponderare i tassi è la popolazione dell'Emilia-Romagna del Censimento ISTAT 2001. Tale analisi è stata effettuata solo per la coorte '95.

Per l'analisi multivariata sono stati utilizzati modelli di regressione di Poisson al fine di stimare i Rate Ratios (RR), e i relativi Intervalli di Confidenza al 95% (IC 95%), della relazione tra esposizione alle emissioni da inceneritori ed esito, correggendo



per esposizione ad altre fonti, condizioni socio-economiche, età e periodo di calendario. Nel modello è stato inserito il sito come effetto casuale. La variabile nazionalità (italiani/stranieri) non è entrata nel modello per l'esigua proporzione di stranieri presenti il 01.01.1995 nelle aree in studio. I risultati ottenuti sono stati rappresentati anche graficamente con Forest plots.

L'analisi dei dati è stata eseguita con Stata IC 11 e con la versione 9.1 di SAS.



### 3. Risultati

#### 3.1 Risultati della Coorte '95

##### 3.1.1 Confronto tra soggetti inclusi ed esclusi dallo studio

I soggetti esclusi dallo studio per le ragioni esposte nel Cap. “Materiali e Metodi” (non linkati con i Sistemi informativi regionali o esclusi per errori anagrafici) sono stati confrontati con gli inclusi nello studio per le variabili note: sito, livelli di esposizione a inceneritore, nazionalità, età.

##### Siti

La distribuzione degli esclusi nei siti non è omogenea, in particolare il sito di Ferrara presenta una quota molto elevata di non linkati e di esclusi, in assoluto e in proporzione, dovuta alla scarsa qualità dei dati anagrafici forniti da quel comune, che solo recentemente ha acquisito software in grado di monitorare la storia residenziale degli abitanti (Tab. 1).

**Tab. 1** Distribuzione dei residenti per sito e per inclusione /esclusione nello studio.

SITO	Non linkati		Altri esclusi		Inclusi		Totale
	n.	%	n.	%	n.	%	
Bologna	207	0,89	223	0,96	22.719	98,14	23.149
Ferrara	4.525	29,84	3.265	21,53	7.375	48,63	15.165
Forlì	2.574	5,70	262	0,58	42.296	93,72	45.132
Modena	1.809	3,37	22	0,04	51.849	96,59	53.680
Reggio Emilia	1.013	1,54	203	0,31	64.692	98,16	65.908
Rimini	303	0,87	3.974	11,37	30.684	87,77	34.961
<b>Totale</b>	<b>10.431</b>	<b>4,38</b>	<b>7.949</b>	<b>3,34</b>	<b>219.615</b>	<b>92,28</b>	<b>237.995</b>

##### Esposizione

I livelli di esposizione dei soggetti esclusi dallo studio perché non linkati con alcun Sistema informativo regionale sono uniformemente distribuiti nei diversi livelli di esposizione, pur con lieve maggior frequenza nei livelli 3 e 4. Inoltre, a una quota elevata di soggetti (circa 5.000) non è stato possibile attribuire alcun livello di esposizione per mancanza dell'indirizzo esatto. Identica motivazione (mancanza di



indirizzo corretto) per gli altri soggetti esclusi, a nessuno dei quali è stato associato un livello di esposizione.

**Tab. 2** Distribuzione dei residenti per livello di esposizione a inceneritore e per inclusione /esclusione nello studio.

Livelli di PM <sub>10</sub>	Non linkati		Altri esclusi		Inclusi		Totale
	n.	%	n.	%	n.	%	
1	743	1,69	0	0,00	43.162	98,31	43.905
2	873	2,21	0	0,00	38.552	97,79	39.425
3	1.602	3,16	0	0,00	49.116	96,84	50.718
4	1.641	3,49	0	0,00	45.391	96,51	47.032
5	610	1,39	0	0,00	43.394	98,61	44.004
Missing	4.962	38,43	7.949	61,57	0	0,00	12.911
Totale	10.431	4,38	7.949	3,34	219.615	92,28	237.995

### Nazionalità

Gli italiani costituiscono di gran lunga la maggior parte dei soggetti in studio (211.896 su 219.615 = 96,5%), così come dei soggetti esclusi per errori di anagrafe. Tra i non linkati ai Sistemi informativi la nazionalità è invece in gran parte ignota (4.790) e gli stranieri vi costituiscono una porzione rilevante.

**Tab. 3** Distribuzione dei residenti per nazionalità e per inclusione /esclusione nello studio.

Nazionalità	Non linkati		Altri esclusi		Inclusi		Totale
	n.	%	n.	%	n.	%	
Italiani	3.961	1,77	7.640	3,42	211.896	94,81	223.497
Stranieri	1.680	17,58	309	3,23	7.570	79,19	9.559
Missing	4.790	96,98	0	0,00	149	3,02	4.939
Totale	10.431	4,38	7.949	3,34	219.615	92,28	237.995

### Età

La classe di età più rappresentata è quella di giovani e adulti  $\leq 49$  anni. Tuttavia in questa classe di età vi è anche una quota elevata di soggetti non linkati o esclusi, tra i quali sono compresi gli stranieri. Più elevata la proporzione di inclusi nelle altre classi di età, con l'eccezione dei grandi anziani, per i quali è alta la quota di non linkati ai sistemi informativi.

**Tab. 4** Distribuzione dei residenti per classi di età e per inclusione /esclusione nello studio.

Classi di età	Non linkati		Altri esclusi		Inclusi		Totale
	n.	%	n.	%	n.	%	
≤ 49	7.347	5,08	5.724	3,96	131.646	90,97	144.717
50-59	679	2,20	782	2,54	29.365	95,26	30.826
60-69	695	2,43	708	2,47	27.233	95,10	28.636
70-79	632	2,99	472	2,23	20.025	94,77	21.129
≥ 80	1.026	8,13	263	2,08	11.326	89,78	12.615
Missing	52	72,22	0	0,00	20	27,78	72
Totale	10.431	4,38	7.949	3,34	219.615	92,28	237.995

### 3.1.2 Descrizione dei siti in relazione alle variabili di esposizione e alle caratteristiche osservate nella coorte

I siti considerati nello studio presentano differenze per numerosità dei residenti, distribuzione dei livelli di condizione socio-economica (Indice di Deprivazione: ID), di esposizione a inceneritore e alle altre fonti di inquinamento, mentre sono simili per proporzione di stranieri (bassa in tutti i siti) e rapporto tra generi (% maschi). I siti più numerosi sono Reggio Emilia e Modena, seguiti da Forlì, mentre Bologna e, soprattutto, Ferrara hanno un numero di soggetti inclusi nelle coorte nettamente inferiore. Le condizioni socio-economiche sono alquanto differenti tra siti. In particolare: solo Bologna e Modena presentano un lieve eccesso di “molto deprivati” nelle aree in studio, mentre a Ferrara, Forlì e Reggio Emilia è maggiore la quota di soggetti con ID basso (“molto ricchi”) e Rimini presenta una situazione intermedia (Tab. 5a).

Vi sono differenze rilevanti anche per i livelli di esposizione a inceneritore e ad altre fonti di inquinamento. Il livello minimo di esposizione a inceneritore è rappresentato pressoché esclusivamente dai siti di Reggio Emilia e Modena che, da soli, rendono conto anche di circa l'80% dei residenti nel livello di esposizione immediatamente successivo. Il livello più elevato di esposizione è rappresentato prevalentemente dai siti di Bologna e Forlì, ma vi concorrono pure, in minor misura, gli altri siti.

Per l'esposizione ad altre fonti la polarizzazione dei siti è meno netta, ma in generale si può affermare che la distribuzione dei livelli di esposizione è inversamente proporzionale a quella a inceneritore: così Bologna e Forlì presentano prevalentemente basse esposizioni, Modena e Reggio Emilia prevalentemente alte (Tab. 5b).



**Tab. 5a** Coorte '95: Caratteristiche dei soggetti in studio: età mediana (Me) e range interquartile (IQR), proporzione di maschi, distribuzione percentuale per nazionalità e Indice di Deprivazione (ID), per sito. ID: 1= molto ricco, 5=molto deprivato.

	Bologna		Ferrara		Forlì		Modena		Reggio Emilia		Rimini		Totale	
N.	22.719		7.375		42.296		51.849		64.692		30.684		219.615	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
Età ingresso	44	29-59	46	29-62	44	28-62	43	27-62	45	28-64	40	25-59	44	27-62
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Maschi	11.017	48,5	3.580	48,5	20.014	47,3	24.533	47,3	30.476	47,1	14.781	48,2	104.401	47,5
Nazionalità														
Italiani	22.095	97,3	7.275	98,6	41.011	97,0	49.409	95,3	62.493	96,6	29.613	96,5	211.896	96,5
Stranieri	620	2,7	51	0,7	1.284	3,0	2.345	4,5	2.199	3,4	1.071	3,5	7.570	3,4
Missing	4	0,0	49	0,7	1	0,0	95	0,2	0	0,0	0	0,0	149	0,1
Indice di deprivazione														
1	5.046	22,2	2.120	28,7	13.019	30,8	11.548	22,3	13.280	20,5	925	3,0	45.938	20,9
2	6.024	26,5	1.604	21,7	9.561	22,6	7.479	14,4	11.913	18,4	5.053	16,5	41.634	19,0
3	2.651	11,7	1.981	26,9	5.064	12,0	10.351	20,0	12.777	29,8	13.331	43,4	46.155	21,0
4	2.714	11,9	796	10,8	7.548	17,8	9.136	17,6	13.871	21,4	7.958	25,9	42.050	19,1
5	6.284	27,7	874	11,9	7.104	16,8	13.308	25,7	12.851	19,9	3.417	11,1	43.838	20,0

**Tab. 5b** Coorte '95: Distribuzione dei soggetti in studio per sito e per livelli di esposizione a inceneritore o ad altre fonti.

	Bologna		Ferrara		Forlì		Modena		Reggio Emilia		Rimini		Totale	
N.	22.719		7.375		42.296		51.849		64.692		30.684		219.615	
Esposizione a inceneritore	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
1	2	0,0	519	7,0	0	0,0	10.891	21,0	31.750	49,1	0	0,0	43.162	19,7
2	557	2,5	391	5,3	4.489	10,6	20.201	39,0	10.872	16,8	2.042	6,7	38.552	17,6
3	357	1,6	1.201	16,3	13.294	31,4	11.167	21,5	8.789	13,6	14.308	46,6	49.116	22,4
4	3.992	17,6	2.990	40,5	12.463	29,5	7.411	14,3	5.099	7,9	13.436	43,8	45.391	20,7
5	17.811	78,4	2.274	30,8	12.050	28,5	2.179	4,2	8.180	12,7	898	2,9	43.394	19,7
Esposizione ad altre fonti														
1	7.246	31,9	2.159	29,3	13.902	32,9	5.237	10,1	8.352	12,9	1.022	3,3	37.918	17,3
2	9.729	42,8	2.278	30,9	12.681	30,0	7.833	15,1	9.725	15,0	5.207	17,0	47.453	21,6
3	3.081	13,6	860	11,7	9.502	22,5	12.500	24,1	14.761	22,8	8.401	27,4	49.105	22,4
4	1.782	7,8	1.027	13,9	4.502	10,6	13.150	25,4	14.920	23,1	8.981	29,3	44.362	20,2
5	875	3,9	1.051	14,3	1.373	3,2	13.129	25,3	16.934	26,2	7.073	23,1	40.435	18,4
Non attribuibile	6	0,0	0	0,0	336	0,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	342	0,2

### 3.1.3 Mortalità

#### 3.1.3.1 Descrizione della coorte

Le principali caratteristiche dei soggetti considerati nello studio di mortalità della coorte '95 in relazione ai livelli di esposizione sono descritte in Tab. 6. Non si apprezzano differenze sostanziali per età tra livelli, benché in quelli più elevati i soggetti siano lievemente più giovani. La nazionalità è pressoché esclusivamente italiana per qualsiasi livello e la distribuzione per condizione socio-economica sembra essere indipendente dall'esposizione.

**Tab. 6** Coorte '95: Caratteristiche dei residenti coinvolti nello studio della mortalità per livello di esposizione a inceneritore.

		Livelli di esposizione					Totale
		1	2	3	4	5	
		N = 43.162 (19,7%)	N = 38.552 (17,5%)	N = 49.116 (22,4%)	N = 45.391 (20,7%)	N = 43.394 (19,8%)	N = 219.615 (100%)
Maschi %		47,0	46,6	47,5	48,0	48,6	47,5
Età							
	≤ 49	57,6	56,6	58,7	61,1	59,3	58,7
	50-59	12,4	12,6	13,5	13,2	14,7	13,3
	60-69	12,4	12,7	12,7	12,0	12,6	12,5
	70-79	11,0	11,1	9,5	8,6	8,3	9,6
	≥ 80	6,6	7,0	5,7	5,2	5,0	5,9
	missing	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Nazionalità							
	Italiani	96,1	96,1	96,5	96,5	97,3	96,5
	Stranieri	3,8	3,8	3,5	3,4	2,7	3,4
	missing	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Indice di deprivazione							
	1	21,3	22,2	19,8	18,7	23,0	20,9
	2	17,0	17,0	15,2	19,5	26,2	19,0
	3	19,1	22,8	23,2	26,6	13,1	21,0
	4	20,6	20,6	19,3	19,0	16,4	19,1
	5	21,9	17,4	22,5	16,3	21,3	20,0
Anni persona		416.232	372.724	483.051	450.062	435.321	2.157.389

#### 3.1.3.2 Confronto tra le aree in studio e i tassi regionali: Rapporti Standardizzati di Mortalità (SMR)

Per confrontare i risultati osservati nei siti e quelli medi regionali, al netto delle differenze di età, sono stati calcolati i Rapporti Standardizzati di Mortalità (Standardized

Mortality Ratios - SMRs), utilizzando i tassi regionali annuali età-sesso specifici (v. Cap. "Materiali e Metodi"). Rispetto alla media regionale, la mortalità nei siti risulta significativamente inferiore per malattie cardiovascolari, tumore dello stomaco e del fegato in entrambi i generi, diabete, malattie renali e tumore del colon-retto nelle femmine, "tutti i tumori" nei maschi. È invece significativamente superiore per malattie ischemiche cardiache e per tumore del polmone nelle femmine.

**Tab. 7** Coorte '95: Rapporti standardizzati di mortalità (SMR) per genere. Popolazione di riferimento: Emilia-Romagna 1995-2006.

CAUSA	Maschi				Femmine			
	OSS.	ATT.	SMR	IC 95%	OSS.	ATT.	SMR	IC 95%
Tutte le cause	13.313	13.281,64	1,002	0,99-1,02	14.260	14.484,35	0,985	0,97-1,01
Malattie cardiovascolari	4.985	5.345,00	0,933*	0,91-0,96	6.335	6.848,54	0,925*	0,90-0,95
Malattie ischemiche cardiache	2.177	2.205,71	0,987	0,95-1,03	2.265	2.143,47	1,057*	1,01-1,10
Malattie respiratorie acute	333	333,44	0,999	0,89-1,11	366	365,85	1,000	0,90-1,11
Malattie respiratorie croniche	527	567,11	0,929	0,85-1,01	370	380,6	0,972	0,88-1,08
Asma	9	12,58	0,716	0,33-1,36	15	19,23	0,780	0,44-1,29
Diabete	239	252,71	0,946	0,83-1,07	331	382,9	0,864*	0,77-0,96
Malattie renali	126	144,13	0,874	0,73-1,04	130	161,83	0,803*	0,67-0,95
Tutti i tumori	4.664	4.890,85	0,954*	0,93-0,98	3.901	3950	0,988	0,96-1,02
Stomaco	375	444,27	0,844*	0,76-0,93	294	345,81	0,850*	0,76-0,95
Colon - Retto	498	505,78	0,985	0,90-1,08	414	464,11	0,892*	0,81-0,98
Fegato	191	253,15	0,755*	0,65-0,87	140	168,22	0,832*	0,70-0,98
Pancreas	249	236,26	1,054	0,93-1,19	244	261,81	0,932	0,82-1,06
Laringe	75	66,29	1,131	0,89-1,42	12	8,54	1,405	0,73-2,45
Polmone	1.327	1.361,16	0,975	0,92-1,03	451	394,44	1,143*	1,04-1,25
Mammella					629	622,67	1,010	0,93-1,09
Utero, corpo					32	35,66	0,897	0,61-1,27
Ovaio					181	187,33	0,966	0,83-1,12
Prostata	399	410,00	0,973	0,88-1,07				
Vescica	240	235,64	1,019	0,89-1,16	79	71,91	1,099	0,87-1,37
Tiroide	7	10,93	0,640	0,26-1,32	28	21,54	1,300	0,86-1,88
Linfoma non Hodgkin	127	134,70	0,943	0,79-1,12	144	136,17	1,057	0,89-1,25
Mieloma multiplo	70	72,09	0,971	0,76-1,23	81	79,85	1,014	0,81-1,26
Leucemia	169	147,29	1,147	0,98-1,33	150	127,69	1,175	0,99-1,38

\* p < 0,05

### 3.1.3.3 Analisi univariata

La mortalità in relazione all'esposizione a inceneritore è stata analizzata calcolando i tassi standardizzati per età riferiti agli anni/persona per le cause non tumorali (Tab. 8a, 8c) e tumorali (Tab. 8b, 8d).

In relazione alle cause non tumorali, il livello più elevato di esposizione a inceneritore presenta i tassi più elevati di mortalità per "tutte le cause" in entrambi i generi, nonché per le malattie cardiocircolatorie nel loro complesso e per le malattie ischemiche cardiache nel sesso femminile.

Anche per quanto concerne le cause tumorali, la mortalità maggiore per "tutti i tumori" è associata con il livello più elevato di esposizione in entrambi i sessi.

Relativamente ai tumori dei tessuti solidi, nelle femmine la mortalità per tumori dello stomaco e della tiroide sono associate al livello più elevato di esposizione a inceneritore, mentre nei maschi lo sono i tumori del fegato, del pancreas e della prostata. Per quanto riguarda i tumori del tessuto emolinfopoietico, i tassi di mortalità più elevati in relazione al livello massimo di esposizione si osservano nel linfoma non Hodgkin nelle femmine e nelle leucemie per i maschi.

**Tab. 8a** Coorte '95: Tassi standardizzati di mortalità (x 100.000 anni/persona) per livelli di esposizione a inceneritore. Femmine, Cause non tumorali.

Cause non tumorali	Livelli di esposizione				
	1	2	3	4	5
Tutte le cause n=14.260	1.445,9 (1.392,6-1.501,4)	1.446,0 (1.390,8-1.503,5)	1.413,5 (1.361,3-1.467,8)	1.391,8 (1.334,6-1.451,5)	1.517,2 (1.453,6-1.583,5)
Malattie cardiocircolatorie n=6.335	674,1 (636,9-713,4)	653,0 (615,5-692,7)	668,6 (631,6-707,7)	660,5 (620,6-702,9)	720,2 (675,4-768,0)
Malattie ischemiche cardiache n=2.265	258,2 (236,0-282,6)	206,2 (185,9-228,7)	219,8 (199,5-242,1)	239,3 (216,1-265,0)	267,4 (240,7-297,0)
Malattie respiratorie acute n=366	45,0 (36,4-55,5)	47,6 (37,7-60,1)	38,5 (30,5-48,5)	32,4 (24,1-43,7)	34,0 (24,9-46,6)
Malattie respiratorie croniche n=370	36,3 (28,9-45,7)	45,3 (36,0-57,1)	30,5 (23,8-39,1)	38,1 (29,2-49,8)	42,3 (32,6-55,0)
Asma n=15	0,9 (0,2-3,7)	2,0 (0,6-7,1)	1,7 (0,6-4,5)	1,9 (0,6-5,8)	2,5 (0,7-8,7)
Diabete n=331	32,6 (25,2-42,0)	38,5 (29,9-49,4)	29,8 (23,2-38,3)	31,6 (24,2-41,5)	33,4 (25,3-44,1)
Malattie renali n=130	11,9 (7,8-18,2)	15,6 (10,6-23,0)	15,7 (10,9-22,8)	13,3 (8,4-21,1)	10,9 (6,9-17,2)

**Tab. 8b** Coorte '95: Tassi standardizzati di mortalità (x 100.000 anni/persona) per livelli di esposizione a inceneritore. Femmine, Cause tumorali.

Cause tumorali	Livelli di esposizione				
	1	2	3	4	5
Tutti i tumori n=3.901	356,6 (332,6-382,5)	336,7 (312,4-363,0)	351,6 (328,2-376,8)	336,3 (311,1-363,5)	361,6 (334,3-391,2)
Stomaco n=294	26,3 (20,2-34,2)	25,6 (18,9-34,6)	30,0 (23,3-38,6)	25,2 (18,9-33,7)	39,8 (30,6-51,7)
Colon-Retto n=414	32,8 (26,1-41,1)	38,2 (30,5-47,9)	35,1 (28,4-43,5)	41,5 (33,5-51,5)	36,6 (28,5-46,8)
Fegato n=140	11,5 (8,1-16,5)	13,6 (9,1-20,2)	14,1 (9,9-19,9)	13,1 (8,8-19,5)	9,3 (5,9-14,9)
Pancreas n=244	24,3 (18,8-31,4)	19,2 (14,1-26,2)	18,6 (13,9-24,9)	26,0 (19,6-34,6)	19,8 (14,3-27,4)
Laringe n=12	1,1 (0,4-3,6)	1,6 (0,6-4,3)	1,1 (0,4-3,6)	0,4 (0,1-3,0)	0,5 (0,1-3,4)
Polmone n=451	38,5 (31,3-47,2)	42,6 (34,6-52,5)	38,1 (31,2-46,6)	34,1 (27,1-42,9)	39,5 (31,5-49,5)
Mammella n=629	68,9 (58,4-81,3)	54,4 (45,2-65,5)	58,7 (49,4-69,7)	47,9 (39,2-58,5)	45,5 (37,1-55,9)
Utero, corpo n=32	3,8 (1,8-8,2)	4,0 (2,1-7,4)	1,2 (0,4-3,8)	1,8 (0,7-4,9)	2,9 (1,4-6,0)
Ovaio n=181	9,6 (6,4-14,4)	13,4 (9,5-19,1)	20,0 (15,2-26,3)	13,3 (9,3-18,8)	19,6 (14,0-27,3)
Vescica n=79	7,6 (4,8-12,1)	9,7 (6,3-15,0)	4,6 (2,6-8,1)	6,9 (4,1-11,9)	7,3 (4,1-12,9)
Tiroide n=28	2,7 (1,2-5,7)	1,9 (0,7-5,2)	2,0 (0,8-4,9)	3,6 (1,5-8,8)	3,6 (1,6-8,3)
Linfoma non Hodgkin n=144	9,9 (6,7-14,7)	14,3 (9,8-20,7)	13,5 (9,5-19,1)	9,7 (6,0-15,5)	14,5 (10,1-20,7)
Mieloma multiplo n=81	9,0 (5,9-13,6)	5,6 (3,3-9,5)	6,8 (4,1-11,4)	8,8 (5,3-14,5)	4,7 (2,3-9,9)
Leucemie n=150	16,9 (11,9-24,0)	10,1 (6,7-15,2)	14,2 (10,0-20,1)	13,3 (9,0-19,8)	13,7 (9,2-20,2)

**Tab. 8c** Coorte '95: Tassi standardizzati di mortalità (x 100.000 anni/persona) per livelli di esposizione a inceneritore. Maschi, Cause non tumorali.

Cause non tumorali	Livelli di esposizione				
	1	2	3	4	5
Tutte le cause n=13.313	2.244,3 (2145,0-2348,3)	2.214,2 (2106,0-2328)	2.139,8 (2041,3-2243,1)	2.085,9 (1986,2-2190,5)	2.235,6 (2129,7-2346,9)
Malattie cardiocircolatorie n=4.985	974,4 (906,8-1047,0)	949,7 (875,8-1029,7)	909,6 (841,9-982,7)	859,4 (793,8-930,4)	878,6 (807,8-955,6)
Malattie ischemiche cardiache n=2.177	429,3 (386,4-477,0)	414,6 (366,8-468,5)	348,4 (309,0-392,8)	352,2 (313,3-395,8)	335,8 (295,4-381,7)
Malattie respiratorie acute n=333	87,3 (66,5-114,6)	68,2 (49,6-93,8)	69,7 (51,6-94,2)	49,6 (36,2-67,9)	79,7 (58,6-108,5)
Malattie respiratorie croniche n=527	102,3 (82,7-126,7)	110,9 (88,6-138,9)	76,2 (59,1-98,3)	100,1 (77,2-129,8)	110,7 (87,7-139,7)
Asma n=9	3,6 (1,2-11,1)	1,4 (0,3-5,6)	-	-	1,9 (0,6-6,4)
Diabete n=239	41,5 (30,1-57,3)	33,5 (24,0-46,7)	36,3 (25,7-51,2)	36,6 (24,3-55,2)	39,7 (28,3-55,8)
Malattie renali n=126	20,0 (11,5-34,7)	23,3 (13,6-39,9)	29,2 (18,2-46,8)	29,5 (19,3-45,2)	19,6 (12,3-31,1)



**Tab. 8d** Coorte '95: Tassi standardizzati di mortalità (x 100.000 anni/persona) per livelli di esposizione a inceneritore. Maschi, Cause tumorali.

Cause tumorali	Livelli di esposizione				
	1	2	3	4	5
Tutti i tumori n=4.664	656,3 (608,5-707,8)	640,7 (588,8-697,1)	655,6 (608,9-705,9)	604,3 (559,3-653,0)	671,5 (623,2-723,6)
Stomaco n=375	63,9 (48,3-84,5)	48,5 (36,6-64,3)	59,8 (45,2-79,3)	56,1 (43,0-73,3)	52,8 (39,5-70,5)
Colon-Retto n=498	70,6 (54,9-90,9)	74,4 (58,6-94,4)	80,7 (65,1-100,1)	58,5 (46,5-73,8)	61,6 (49,4-76,9)
Fegato n=191	12,5 (8,2-19,3)	28,3 (20,1-39,7)	22,2 (15,9-31,1)	26,8 (19,2-37,5)	30,2 (22,3-41,0)
Pancreas n=249	21,8 (15,5-30,7)	39,1 (27,6-55,5)	31,5 (23,6-42,1)	28,3 (20,5-39,0)	39,4 (29,9-52,0)
Laringe n=75	8,9 (4,5-17,7)	12,4 (5,6-27,5)	16,6 (9,5-29,3)	13,3 (8,1-21,9)	5,4 (2,5-11,3)
Polmone n=1.327	181,3 (159,9-205,5)	149,4 (129,8-171,9)	159,0 (138,9-182,0)	162,6 (141,8-186,5)	175,5 (151,8-202,9)
Prostata n=399	78,9 (61,2-101,9)	71,9 (51,6-100,0)	75,0 (57,0-98,6)	65,2 (48,5-87,7)	79,9 (63,8-100,0)
Vescica n=240	34,6 (24,4-49,2)	31,3 (20,7-47,2)	39,9 (29,3-54,4)	40,4 (28,0-58,2)	38,1 (26,8-54,3)
Tiroide n=7	0,7 (0,1-5,2)	-	1,7 (0,5-5,8)	0,9 (0,2-3,6)	0,6 (0,1-4,2)
Linfoma non Hodgkin n=127	10,2 (5,8-18,0)	15,5 (10,3-23,3)	17,4 (12,4-24,7)	17,2 (11,5-25,8)	17,1 (10,9-26,6)
Mieloma multiplo n=70	8,4 (4,9-14,4)	13,9 (5,6-35,0)	9,2 (5,2-16,2)	16,8 (9,4-30,1)	8,0 (4,3-15,0)
Leucemie n=169	26,6 (16,4-43,2)	25,8 (16,1-41,4)	19,7 (13,7-28,2)	22,5 (15,7-32,4)	29,7 (19,7-44,8)

### 3.1.3.4 Analisi multivariata

Per ciascuna causa di morte considerata sono stati calcolati i valori del Rapporto dei tassi mortalità (Rate Ratio - RR) di ogni livello di esposizione a inceneritore confrontato con il livello minore, assunto come riferimento, attraverso un modello di Regressione di Poisson. È stata effettuata la correzione per esposizione ad altre fonti, età, periodo di calendario e Indice di deprivazione, mentre il sito è entrato nel modello come effetto casuale. È stato anche calcolato il valore di p del trend dell'associazione in studio, per valutare la significatività statistica del gradiente (Tab. 9a, 9b).

Per le cause non tumorali non si osservano associazioni tra mortalità e alcun livello di esposizione, né trend significativi, ad eccezione delle malattie del sistema circolatorio nelle femmine in cui risulta significativo il quinto livello e il trend è ai limiti della significatività. Nei maschi, al contrario, si rileva un effetto "protettivo", una diminuzione del rischio di morte, per gli alti livelli di esposizione.

Per le cause tumorali, nei maschi la mortalità per tumori del fegato è più elevata in tutti i livelli di esposizione, significativamente nei livelli 2, 4 e 5, con trend significativo ( $p < 0,05$ ). Anche i tumori del pancreas presentano costantemente una mortalità più elevata, significativamente nei livelli 2 e 5, in assenza di trend. Nelle femmine il comportamento è opposto e nel fegato la mortalità più bassa si rileva nel livello di esposizione più elevato. La mortalità per tumori dell'ovaio è più elevata in tutti i livelli di esposizione, significativamente nel terzo e nel quinto, in assenza di un trend significativo.

I Forest plots in Fig. 2 e 3 sintetizzano i risultati delle analisi multivariate, rappresentando graficamente i risultati dei RR del maggior livello di esposizione vs il minore.

**Tab. 9a** Coorte '95: Regressione di Poisson delle cause di morte non tumorali in relazione ai livelli di esposizione a inceneritore, per genere. Aggiustato per: esposizione ad altre fonti, Indice di Deprivazione, età, periodo di calendario. Il sito è inserito come effetto casuale.

CAUSE	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi					Femmine				
		N° di casi	RR	IC 95%		p	N° di casi	RR	IC 95%		p
Tutte le cause	1	2.781	1,00				3.153	1,00			
	2	2.461	1,02	0,96	1,08		2.943	1,05	0,99	1,10	
	3	2.877	0,98	0,93	1,04		3.100	1,05	1,00	1,11	
	4	2.502	0,99	0,93	1,06		2.560	1,01	0,95	1,08	
	5	2.692	1,01	0,95	1,08		2.504	1,05	0,99	1,12	
	trend										
Malattie cardiocircolatorie	1	1.108	1,00				1.408	1,00			
	2	962	1,02	0,93	1,12		1.303	1,05	0,97	1,14	
	3	1.076	0,96	0,87	1,06		1.373	1,07	0,99	1,16	
	4	925	0,97	0,88	1,08		1.155	1,06	0,97	1,16	
	5	914	0,89	0,80	0,99	*	1.096	1,10	1,01	1,21	*
	trend										
Malattie ischemiche cardiache	1	515	1,00				552	1,00			
	2	423	1,06	0,93	1,22		422	0,95	0,83	1,08	
	3	449	0,98	0,85	1,13		467	1,02	0,89	1,17	
	4	408	1,05	0,90	1,23		423	1,09	0,94	1,27	
	5	382	0,87	0,74	1,02		401	1,11	0,95	1,29	
	trend										
Malattie respiratorie acute	1	81	1,00				99	1,00			
	2	61	0,98	0,69	1,40		95	0,92	0,68	1,25	
	3	71	1,09	0,76	1,57		81	0,93	0,65	1,33	
	4	52	1,00	0,67	1,49		53	0,73	0,47	1,12	
	5	68	1,15	0,79	1,66		48	0,75	0,48	1,17	
	trend										
Malattie respiratorie croniche	1	116	1,00				83	1,00			
	2	116	1,24	0,94	1,64		88	1,33	0,97	1,82	
	3	93	0,93	0,69	1,26		70	1,13	0,79	1,61	
	4	95	1,18	0,86	1,63		63	1,22	0,84	1,79	
	5	107	1,27	0,93	1,74		66	1,21	0,83	1,75	
	trend										
Asma	1	4					2				
	2	2					3				
	3	0					4				
	4	0					3				
	5	3					3				
	trend										
Diabete	1	56	1,00				69	1,00			
	2	42	0,92	0,59	1,43		74	1,15	0,83	1,60	
	3	51	0,89	0,57	1,39		68	0,98	0,69	1,37	
	4	38	0,79	0,49	1,28		60	1,05	0,74	1,49	
	5	52	1,02	0,66	1,58		60	1,11	0,78	1,60	
	trend										
Malattie renali	1	22	1,00				25	1,00			
	2	21	0,99	0,54	1,82		30	1,26	0,74	2,16	
	3	28	1,13	0,65	1,99		33	1,30	0,77	2,20	
	4	32	1,55	0,90	2,68		22	1,03	0,58	1,83	
	5	23	1,10	0,60	2,01		20	1,07	0,58	1,96	
	trend										

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01

**Tab. 9b** Coorte '95: Regressione di Poisson delle cause di morte per tumore in relazione ai livelli di esposizione a inceneritore, per genere. Aggiustato per: esposizione ad altre fonti, Indice di Deprivazione, età, periodo di calendario. Il sito è inserito come effetto casuale.

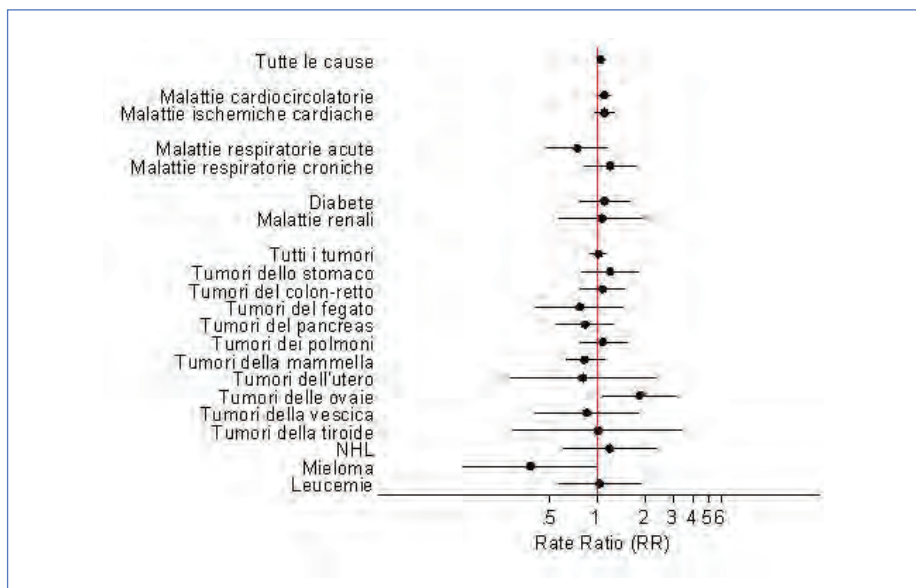
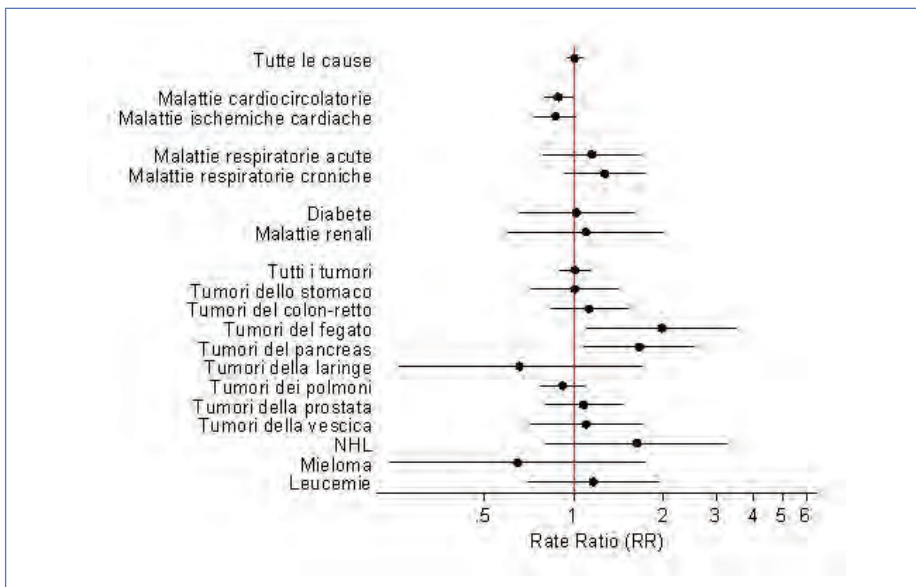
CAUSE	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi					Femmine				
		N° di Casi	RR	IC 95%		p	N° di Casi	RR	IC 95%		p
Tutti i tumori	1	927	1,00				860	1,00			
	2	811	0,98	0,87	1,08		742	0,99	0,90	1,10	
	3	1.058	1,01	0,91	1,11		874	1,04	0,93	1,16	
	4	885	0,95	0,86	1,06		711	0,98	0,87	1,10	
	5	983	1,01	0,91	1,13		714	1,02	0,90	1,14	
	trend					0,944					
Stomaco	1	75	1,00				61	1,00			
	2	60	0,87	0,60	1,27		49	0,81	0,54	1,21	
	3	88	1,03	0,75	1,41		68	0,82	0,54	1,24	
	4	77	1,03	0,74	1,42		50	0,70	0,44	1,10	
	5	75	1,01	0,72	1,42		66	1,21	0,79	1,83	
	trend					0,682					
Colon-Retto	1	92	1,00				79	1,00			
	2	94	1,15	0,86	1,54		83	1,14	0,84	1,56	
	3	128	1,23	0,94	1,61		90	1,10	0,81	1,49	
	4	86	0,96	0,71	1,29		80	1,25	0,92	1,70	
	5	98	1,13	0,84	1,52		72	1,08	0,78	1,50	
	trend					0,840					
Fegato	1	22	1,00				31	1,00			
	2	39	1,77	1,02	3,07	*	28	1,09	0,63	1,89	
	3	40	1,74	0,99	3,04		35	1,14	0,65	1,99	
	4	41	2,06	1,17	3,63	*	27	1,06	0,59	1,88	
	5	49	1,97	1,11	3,50	*	19	0,78	0,41	1,46	
	trend					0,031					
Pancreas	1	36	1,00				60	1,00			
	2	49	1,55	1,00	2,39	*	43	0,80	0,54	1,19	
	3	57	1,40	0,92	2,14		47	0,78	0,53	1,15	
	4	46	1,27	0,82	1,96		54	1,05	0,73	1,52	
	5	61	1,66	1,08	2,53	*	40	0,84	0,55	1,27	
	trend					0,100					
Laringe	1	11	1,00				3	1,00			
	2	13	1,28	0,57	2,87		4	1,20	0,26	5,46	
	3	24	1,86	0,91	3,82		3	0,83	0,16	4,19	
	4	19	1,71	0,81	3,60		1	0,35	0,04	3,37	
	5	8	0,66	0,26	1,69		1	0,47	0,05	4,79	
	trend					0,830					
Polmone	1	288	1,00				97	1,00			
	2	220	0,85	0,71	1,02		93	1,10	0,82	1,49	
	3	284	0,87	0,74	1,02		99	1,02	0,74	1,40	
	4	262	0,92	0,78	1,09		78	0,94	0,67	1,32	
	5	273	0,92	0,77	1,09		84	1,09	0,78	1,53	
	trend					0,691					
Mammella	1						160	1,00			
	2						120	0,93	0,72	1,20	
	3						143	0,96	0,75	1,24	
	4						105	0,82	0,62	1,09	
	5						101	0,83	0,62	1,11	
	trend										

\* p &lt; 0,05; \*\* p &lt; 0,01

**Tab. 9c** Coorte '95: Regressione di Poisson delle cause di morte per tumore in relazione ai livelli di esposizione a inceneritore, per genere. Aggiustato per: esposizione ad altre fonti, Indice di Deprivazione, età, periodo di calendario. Il sito è inserito come effetto casuale.

CAUSE	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi				Femmine				
		N° di Casi	RR	IC 95%	p	N° di Casi	RR	IC 95%	p	
Utero, corpo	1					8	1,00			
	2					10	1,23	0,48	3,14	
	3					3	0,32	0,08	1,21	
	4					4	0,49	0,15	1,65	
	5					7	0,81	0,28	2,32	
	trend									
Ovaio	1					24	1,00			
	2					32	1,58	0,89	2,80	
	3					53	2,18	1,27	3,73	**
	4					32	1,50	0,83	2,69	
	5					40	1,85	1,08	3,16	*
	trend									
Prostata	1	88	1,00							
	2	67	0,84	0,61	1,15					
	3	82	0,85	0,63	1,15					
	4	70	0,86	0,63	1,18					
	5	92	1,08	0,80	1,47					
	trend					0,633				
Vescica	1	43	1,00			19	1,00			
	2	37	0,91	0,57	1,46	21	1,32	0,70	2,47	
	3	61	1,19	0,79	1,80	12	0,69	0,33	1,43	
	4	48	1,14	0,74	1,75	14	0,92	0,46	1,84	
	5	51	1,10	0,72	1,70	13	0,86	0,41	1,79	
	trend					0,172				
Tiroide	1	1				7	1,00			
	2	0				4	0,76	0,20	2,83	
	3	3				5	0,79	0,23	2,71	
	4	2				6	1,11	0,34	3,61	
	5	1				6	1,01	0,29	3,44	
	trend									
Linfoma non Hodgkin	1	15	1,00			26	1,00			
	2	24	1,66	0,84	3,28	31	1,25	0,72	2,16	
	3	34	1,90	0,99	3,65	35	1,16	0,66	2,04	
	4	28	1,73	0,88	3,44	20	0,75	0,39	1,47	
	5	26	1,63	0,81	3,27	32	1,20	0,61	2,38	
	trend					0,282				
Mieloma multiplo	1	14	1,00			23	1,00			
	2	10	0,73	0,31	1,73	14	0,69	0,34	1,41	
	3	15	0,76	0,32	1,80	17	0,83	0,41	1,67	
	4	20	1,13	0,46	2,78	18	0,95	0,47	1,95	
	5	11	0,65	0,24	1,74	9	0,38	0,14	0,99	*
	trend					0,691				
Leucemie	1	31	1,00			36	1,00			
	2	30	1,08	0,63	1,84	24	0,75	0,43	1,29	
	3	35	1,00	0,60	1,66	35	1,08	0,61	1,92	
	4	34	1,07	0,64	1,78	28	1,06	0,56	1,98	
	5	39	1,16	0,70	1,92	27	1,04	0,58	1,88	
	trend					0,613				

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01

**Fig.2** Coorte '95: Sintesi dei risultati di mortalità nelle femmine (5 vs 1 livello di esposizione a inceneritore).**Fig.3** Coorte '95: Sintesi dei risultati di mortalità nei maschi (5 vs 1 livello di esposizione a inceneritore).

### 3.1.4 Incidenza tumori

#### 3.1.4.1 Descrizione dei siti in relazione alle variabili di esposizione e alle caratteristiche osservate nella coorte

L'incidenza dei tumori è stata analizzata per i siti di Ferrara, Forlì, Modena, Reggio Emilia e Rimini, nelle cui province è disponibile un Registro Tumori. Il sito di Bologna quindi non è entrato in analisi perché privo della fonte di dati. La coorte analizzata è costituita da 195.421 soggetti la cui distribuzione per sito e livelli di esposizione a inceneritore e altre fonti è riportata nella tabella successiva.

**Tab. 10** Coorte '95: Distribuzione dei soggetti in studio per sito e per livelli di esposizione a inceneritore o ad altre fonti nell'analisi dell'incidenza dei tumori.

	Ferrara		Forlì		Modena		Reggio Emilia		Rimini		Totale	
N.	7.280		41.748		51.249		64.690		30.454		195.421	
Esposizione a inceneritore	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
1	507	7,0	0	0,0	8.188	16,0	30.195	46,7	0	0,0	38.890	19,9
2	393	5,4	4.424	10,6	22.506	43,9	12.425	19,2	2.026	6,7	41.774	21,4
3	1.005	13,8	9.409	22,5	8.504	16,6	6.652	10,2	10.203	33,5	35.773	18,3
4	1.943	26,7	12.826	30,7	7.180	14,0	4.234	6,6	13.747	45,1	39.930	20,4
5	3.432	47,1	15.089	36,1	4.871	9,5	11.184	17,3	4.478	14,7	39.054	20,0
Esposizione ad altre fonti												
1	2.134	29,3	13.737	32,9	5.184	10,1	8.351	12,9	1.020	3,4	30.426	15,6
2	2.250	30,9	12.508	30,0	7.736	15,1	9.725	15,0	5.165	17,0	37.384	19,1
3	847	11,6	9.386	22,5	12.365	24,1	14.760	22,8	8.334	27,4	45.692	23,4
4	1.015	13,9	4.437	10,6	12.990	25,4	14.920	23,1	8.921	29,3	42.283	21,6
5	1.034	14,2	1.354	3,2	12.974	25,3	16.934	26,2	7.014	23,0	39.310	20,1
missing	0	0,0	326	0,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	326	0,2

L'eliminazione dell'inceneritore di Bologna, caratterizzato da una elevata proporzione di soggetti ad alta esposizione a inceneritore associata a una bassa esposizione ad altre fonti, ha comportato una redistribuzione del numero di soggetti per livello di esposizione. Reggio Emilia e Modena continuano a rappresentare in maniera quasi esclusiva il primo livello, ma a fronte di una proporzione molto elevata di soggetti maggiormente esposti a Ferrara e Forlì, aumenta notevolmente la rappresentatività

di Modena, Reggio e Rimini nel 5 livello.

In relazione ai livelli di esposizione non vi sono differenze sostanziali, anche se i soggetti considerati sono lievemente più giovani nei livelli più elevati, non si apprezzano differenze significative nella nazionalità, pressoché esclusivamente italiana per qualsiasi livello, i soggetti meno deprivati sono maggiormente rappresentati nel 5 livello di esposizione (Tab. 11).

**Tab. 11** Coorte '95: Caratteristiche dei residenti arruolati nello studio dell'incidenza tumori per livello di esposizione a inceneritore.

		Livelli di esposizione					Totale
		1	2	3	4	5	
		N = 38.890 (19,9%)	N = 41.774 (21,4%)	N = 35.773 (18,3%)	N = 39.930 (20,4%)	N = 39.054 (20,0%)	
Maschi %		47,1	46,6	47,5	47,4	48,9	47,4
Età	≤ 39	44,0	43,7	44,6	45,9	47,2	45,1
	40-49	13,3	13,7	14,1	14,1	14,8	14,0
	50-59	12,5	12,4	13,5	13,3	13,2	13,0
	60-69	12,5	12,4	12,7	12,3	11,5	12,3
	70-79	11,1	11,0	9,6	8,9	8,1	9,7
	≥ 80	6,6	6,9	5,5	5,6	5,2	6,0
	missing	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Nazionalità	Italiani	96,5	95,7	96,7	96,1	97,1	96,4
	Stranieri	3,5	4,2	3,3	3,8	2,9	3,6
	missing	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Indice di deprivazione	1	20,8	22,0	20,3	17,0	23,6	20,8
	2	16,7	17,3	16,3	16,3	23,8	18,1
	3	20,0	21,8	22,8	27,1	18,9	22,1
	4	20,4	21,1	19,9	20,1	18,3	20,0
	5	22,2	17,9	20,6	19,5	15,4	19,1
Anni persona		370.152	392.614	346.189	385.276	390.409	1.884.640



### 3.1.4.2 Confronto tra le aree in studio e la media regionale: Rapporti Standardizzati di Incidenza (SIR)

I Rapporti Standardizzati di Incidenza (SIR), calcolati a partire dai tassi di incidenza specifici per sesso, età e periodo di calendario forniti dai Registri Tumori della Regione Emilia-Romagna (v. Par. “Metodi statistici” nel Cap. “Materiali e Metodi”) mostrano un allineamento con i tassi medi regionali del periodo per: “tutti i tumori”, colon, pancreas, laringe, tessuti molli, vescica, rene, mieloma, malattia di Hodgkin in entrambi i generi, leucemie e linfoma non Hodgkin nei maschi, retto e fegato nelle femmine, mentre sono in difetto il tumore dello stomaco in entrambi i generi, retto, fegato e polmone nei maschi; in eccesso appaiono invece il tumore della prostata nei maschi, polmone, mammella, leucemie e linfoma non Hodgkin nelle femmine (Tab. 12).

**Tab. 12** Coorte '95: Rapporti Standardizzati di Incidenza di tumori (SIR) per genere. Popolazione di riferimento: pool dei Registri Tumori dell'Emilia-Romagna, per gli anni 1995-2006 (Reggio Emilia: 1996-2006).

CAUSA	Maschi				Femmine			
	OSS.	ATT.	SIR	IC 95%	OSS.	ATT.	SIR	IC 95%
Tutti i tumori	7.306	7.381,09	0,99	0,97-1,01	6.981	6.940,23	1,01	0,98-1,03
Stomaco	419	509,71	0,82*	0,75-0,90	359	412,17	0,87*	0,78-0,97
Colon	762	714,45	1,07	0,99-1,15	689	675,55	1,02	0,95-1,10
Retto	258	306,93	0,84*	0,74-0,95	220	250,98	0,88	0,76-1,00
Fegato	179	237,37	0,75*	0,65-0,87	132	147,95	0,89	0,75-1,06
Pancreas	191	201,43	0,95	0,82-1,09	231	237,97	0,97	0,85-1,10
Laringe	174	159,96	1,09	0,93-1,26	18	18,82	0,96	0,57-1,51
Polmone	1.175	1.256,16	0,93*	0,88-0,99	443	386,33	1,15*	1,04-1,26
Tessuti molli	24	32,10	0,75	0,48-1,11	33	32,20	1,02	0,71-1,44
Mammella					2.073	1.907,96	1,09*	1,04-1,13
Utero, corpo					324	323,75	1,00	0,89-1,12
Ovaio					221	232,88	0,95	0,83-1,08
Prostata	1.604	1.340,63	1,20*	1,14-1,26				
Vescica	732	750,57	0,97	0,91-1,05	237	209,20	1,13	0,99-1,29
Rene	271	287,01	0,94	0,84-1,06	166	175,59	0,94	0,81-1,10
Tiroide	84	78,13	1,07	0,86-1,33	283	257,14	1,10	0,98-1,24
Linfoma non Hodgkin	233	204,89	1,14	1,00-1,29	239	198,56	1,20*	1,06-1,37
Malattia di Hodgkin	42	34,55	1,22	0,88-1,64	144	136,14	1,06	0,89-1,25
Mieloma multiplo	101	110,68	0,91	0,74-1,11	103	120,84	0,85	0,70-1,03
Leucemie	222	193,99	1,14	1,00-1,31	201	166,15	1,21*	1,05-1,39

\* p < 0,05

## 3.1.4.3 Analisi univariata

L'analisi, come per la mortalità, è stata effettuata in relazione all'esposizione a inceneritore calcolando i tassi standardizzati per età dell'incidenza dei tumori maligni (Tab. 13a, 13b). I tassi di incidenza per "tutti i tumori" sono più elevati in entrambi i generi nei tre livelli a maggiore esposizione, in particolare 3 e 4. Nella classe a esposizione maggiore sono più elevate le incidenze dei tumori del colon e del polmone nelle femmine, e nei maschi del retto, della vescica e delle leucemie. In entrambi i generi sono più elevati i tassi dei tumori dello stomaco e della malattia di Hodgkin.

**Tab. 13a** Coorte '95: Tassi standardizzati di incidenza x 100.000 anni/persona per livelli di esposizione a inceneritore nelle femmine.

SEDE	Livelli di esposizione				
	1	2	3	4	5
Tutti i tumori n=6.981	677,3 (642,2-714,4)	675,8 (642,3-710,9)	700,4 (662,3-740,7)	716,6 (679,7-755,4)	687,4 (649,3-727,8)
Stomaco n=359	32,2 (25,1-41,4)	28,7 (22,2-37,0)	37,4 (29,1-47,9)	40,9 (32,7-51,3)	48,6 (38,7-61,1)
Colon n=689	61,2 (51,6-72,7)	65,8 (55,9-77,5)	68,0 (57,0-81,0)	71,0 (59,8-84,2)	75,4 (63,2-89,9)
Retto n=220	21,0 (15,3-28,7)	17,2 (12,6-23,5)	23,0 (16,9-31,1)	25,7 (19,3-34,1)	23,1 (16,9-31,6)
Fegato n=132	10,3 (6,8-15,6)	16,2 (11,4-22,9)	15,7 (10,9-22,6)	12,6 (8,5-18,8)	10,1 (6,3-16,3)
Pancreas n=231	27,2 (20,8-35,6)	20,7 (15,6-27,4)	22,9 (16,5-31,8)	26,7 (19,9-35,7)	21,2 (15,0-29,9)
Laringe n=18	1,3 (0,4-4,3)	1,3 (0,4-4,3)	2,1 (0,8-5,5)	2,3 (1,0-5,6)	1,5 (0,5-4,7)
Polmone n=443	39,8 (32,2-49,3)	45,0 (37,1-54,6)	43,2 (34,6-53,9)	36,9 (29,3-46,6)	50,7 (41,1-62,4)
Tessuti molli n=33	3,4 (1,7-6,9)	3,9 (2,0-7,6)	3,5 (1,7-7,4)	1,5 (0,5-4,7)	3,7 (1,6-8,5)
Mammella n=2.073	220,1 (200,4-241,9)	202,4 (184,5-222,0)	188,3 (169,3-209,4)	221,5 (201,8-243,2)	181,7 (163,2-202,2)
Utero, corpo n=324	30,9 (24,0-39,8)	30,1 (23,7-38,2)	40,4 (32,0-51,0)	29,0 (22,6-37,3)	28,5 (21,7-37,5)
Ovaio n=221	16,5 (11,8-23,0)	25,8 (19,8-33,5)	29,1 (22,1-38,2)	21,3 (15,7-29,0)	16,6 (11,5-24,0)
Vescica n=237	20,2 (14,8-27,4)	29,0 (22,7-36,9)	23,5 (17,5-31,6)	22,0 (16,4-29,8)	20,5 (14,6-28,8)
Rene n=166	16,3 (11,7-22,7)	12,2 (8,3-18,0)	14,0 (9,6-20,5)	20,8 (15,1-28,6)	19,0 (13,5-26,9)
Tiroide n=283	23,9 (18,0-31,8)	30,7 (24,1-39,2)	26,1 (19,7-34,5)	26,5 (20,4-34,4)	30,6 (23,7-39,7)
Linfoma non Hodgkin n=244	20,7 (15,5-27,7)	23,5 (18,1-30,7)	24,8 (18,6-33,0)	25,6 (19,4-33,9)	22,1 (16,2-30,1)
Malattia di Hodgkin n=36	3,0 (1,3-6,6)	4,6 (2,5-8,6)	0,5 (0,1-3,5)	3,2 (1,5-6,7)	6,1 (3,4-10,9)
Mieloma multiplo n=103	10,6 (7,1-15,9)	12,7 (8,8-18,1)	10,9 (7,0-17,0)	5,0 (2,8-9,1)	10,0 (6,0-16,6)
Leucemie n=201	22,1 (16,3-30,0)	19,6 (14,6-26,2)	22,1 (15,4-31,6)	19,5 (14,3-26,7)	20,9 (14,8-29,5)

**Tab. 13b** Coorte '95: Tassi standardizzati di incidenza x 100.000 anni/persona per livelli di esposizione a inceneritore nei maschi.

SEDE	Livelli di esposizione				
	1	2	3	4	5
Tutti i tumori n=7.306	1.011,7 (955,9-1.070,8)	1.026,3 (968,9-1.087,2)	1.113,2 (1.047,7-1.182,8)	1.094,0 (1.033,1-1.158,4)	1.086,6 (1.022,4-1.154,9)
Stomaco n=419	67,7 (52,7-87,0)	65,5 (49,6-86,4)	63,3 (47,7-84,1)	78,5 (62,1-99,1)	83,6 (64,3-108,6)
Colon n=762	105,1 (88,8-124,5)	113,7 (94,4-136,9)	123,0 (101,6-149,0)	122,4 (102,7-145,8)	94,8 (79,4-113,2)
Retto n=258	33,4 (23,8-46,8)	38,6 (29,2-51,1)	34,6 (25,7-46,6)	40,5 (30,8-53,3)	41,7 (28,8-60,4)
Fegato n=179	17,9 (12,4-25,9)	33,1 (24,5-44,6)	23,7 (16,0-35,1)	24,1 (16,4-35,4)	29,5 (21,1-41,2)
Pancreas n=191	15,0 (9,8-22,8)	31,7 (21,3-47,3)	28,4 (19,9-40,4)	36,8 (27,0-50,3)	34,3 (24,5-47,9)
Laringe n=174	30,2 (21,7-42,2)	21,5 (15,4-30,0)	22,7 (16,0-32,1)	26,4 (18,7-37,3)	15,4 (10,0-23,8)
Polmone n=1.175	178,2 (156,1-203,4)	154,6 (135,1-177,0)	183,5 (158,2-213,0)	162,8 (140,5-188,7)	170,7 (147,6-197,4)
Tessuti molli n=24	5,1 (2,5-10,6)	-	6,1 (3,0-12,2)	2,7 (0,8-9,0)	2,8 (1,0-8,2)
Prostata n=1.604	209,3 (184,9-236,8)	225,9 (199,6-255,6)	270,4 (238,2-307,1)	247,3 (217,6-280,9)	244,6 (214,8-278,4)
Vescica n=732	104,3 (88,2-123,5)	93,4 (78,4-111,3)	115,2 (93,5-142,1)	102,2 (85,4-122,5)	117,6 (97,1-142,4)
Rene n=271	34,7 (25,1-48,1)	40,1 (31,2-51,6)	40,5 (30,0-54,7)	33,6 (24,9-45,4)	36,5 (27,2-48,9)
Tiroide n=84	9,3 (5,7-14,9)	10,9 (7,1-16,8)	11,6 (7,0-19,2)	7,1 (4,1-12,2)	7,6 (4,5-12,6)
Linfoma non Hodgkin n=237	29,5 (21,4-40,7)	31,0 (23,3-41,2)	37,8 (28,8-49,5)	29,1 (21,5-39,3)	29,7 (21,1-41,9)
Malattia di Hodgkin n=42	4,1 (2,0-8,2)	4,5 (2,3-8,7)	3,0 (1,4-6,9)	4,1 (2,0-8,2)	5,8 (3,0-11,2)
Mieloma multiplo n=101	9,5 (5,6-16,2)	20,6 (11,9-35,4)	10,6 (6,1-18,6)	20,7 (13,5-31,7)	18,5 (11,9-29,0)
Leucemie n=222	28,2 (19,1-41,7)	28,0 (18,7-42,1)	32,1 (23,7-43,6)	38,9 (29,0-52,1)	40,5 (26,7-61,6)

### 3.1.4.4 Analisi multivariata

In analogia con l'analisi effettuata per i dati di mortalità, per ciascuna sede tumorale considerata sono stati calcolati i valori del Rapporto dei tassi di incidenza (Rate Ratio - RR) di ogni livello di esposizione a inceneritore confrontato con il livello minore, assunto come riferimento, attraverso un modello di Regressione di Poisson. I risultati sono aggiustati per esposizione ad altre fonti, età, periodo di calendario, Indice di deprivazione, mentre il sito è entrato nel modello come effetto casuale. È stato anche calcolato il valore di p del trend dell'associazione in studio, per valutare la significatività statistica del gradiente (Tab. 14).

I risultati appaiono alquanto differenti nei due generi. Nei maschi si registra un eccesso di rischio per i tumori del pancreas in tutti i livelli di esposizione, significativo in quelli più elevati, con trend in crescita pure significativo ( $p < 0,05$ ), mentre nelle femmine il rischio è costantemente inferiore a quello del livello di riferimento. Un'altra sede in cui sono presenti rischi significativamente superiori al livello di riferimento è il fegato nei maschi, dove al secondo livello si rileva un rischio significativo, in assenza di trend. Nella femmine il fegato non fa registrare significative differenze di rischio tra livelli di esposizione, mentre per il tumore dell'ovaio si osserva un eccesso di rischio nel secondo e nel terzo livello di esposizione, senza trend significativo.

I risultati relativi ai tumori dei tessuti emolinfopoietici non presentano rischi significativi associati con i livelli di esposizione.

Il tumore della laringe nei maschi presenta un trend negativo, con rischio significativamente inferiore a quello del livello di riferimento nel livello massimo di esposizione. Rischi significativamente inferiori si registrano anche nel tumore della mammella (quinto livello) e nel mieloma multiplo (quarto livello) nelle femmine.

Come per la mortalità, anche per l'incidenza tumori la sintesi dei risultati è rappresentata graficamente con Forest plots (Fig. 4, 5).

**Tab. 14a** Coorte '95: Regressione di Poisson di Incidenza tumori in relazione ai livelli di esposizione a in-ceneritore, per genere. Aggiustato per: esposizione ad altre fonti, Indice di Deprivazione, età, periodo di calendario. Il sito è inserito come effetto casuale.

SEDE	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi					Femmine				
		N° di Casi	RR	IC 95%		p	N° di Casi	RR	IC 95%		p
Tutti i tumori	1	1.446	1,00				1.428	1,00			
	2	1.509	0,96	0,89	1,04		1.549	1,01	0,94	1,09	
	3	1.401	0,97	0,89	1,05		1.291	1,03	0,95	1,12	
	4	1.497	0,96	0,88	1,05		1.443	1,05	0,96	1,14	
	5	1.453	0,94	0,86	1,02		1.270	1,00	0,92	1,08	
	<i>trend</i>										
Stomaco	1	78	1,00				67	1,00			
	2	81	1,02	0,73	1,42		64	0,91	0,63	1,30	
	3	74	0,94	0,65	1,35		67	1,00	0,68	1,47	
	4	94	1,07	0,75	1,54		79	1,08	0,73	1,60	
	5	92	1,10	0,78	1,55		82	1,33	0,93	1,91	
	<i>trend</i>										
Colon	1	155	1,00				134	1,00			
	2	156	0,96	0,77	1,20		152	1,05	0,83	1,33	
	3	148	1,03	0,82	1,29		128	1,13	0,88	1,44	
	4	161	1,05	0,84	1,32		140	1,13	0,89	1,43	
	5	142	0,94	0,75	1,18		135	1,21	0,95	1,55	
	<i>trend</i>										
Retto	1	46	1,00				44	1,00			
	2	56	1,07	0,69	1,67		40	0,84	0,55	1,30	
	3	49	1,02	0,62	1,67		43	1,08	0,70	1,65	
	4	60	1,16	0,70	1,93		51	1,16	0,77	1,75	
	5	47	0,94	0,58	1,52		42	1,08	0,70	1,66	
	<i>trend</i>										
Fegato	1	29	1,00				23	1,00			
	2	49	1,71	1,05	2,79	*	36	1,46	0,86	2,48	
	3	30	1,32	0,76	2,29		30	1,42	0,81	2,47	
	4	32	1,27	0,72	2,23		25	1,15	0,65	2,03	
	5	39	1,44	0,96	2,42		18	0,95	0,51	1,78	
	<i>trend</i>										
Pancreas	1	23	1,00				57	1,00			
	2	39	1,64	0,98	2,75		50	0,84	0,57	1,23	
	3	37	1,74	1,03	2,95	*	39	0,88	0,58	1,32	
	4	50	2,18	1,33	3,58	**	49	0,98	0,66	1,43	
	5	42	1,93	1,15	3,22	*	36	0,83	0,54	1,27	
	<i>trend</i>										
Laringe	1	43	1,00				3				
	2	36	0,80	0,51	1,25		3				
	3	34	0,85	0,54	1,33		4				
	4	38	0,88	0,57	1,37		5				
	5	23	0,52	0,31	0,87	*	3				
	<i>trend</i>										

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01

**Tab. 14b** Coorte '95: Regressione di Poisson di Incidenza tumori in relazione ai livelli di esposizione a in-ceneritore, per genere. Aggiustato per: esposizione ad altre fonti, Indice di Deprivazione, età, periodo di calendario. Il sito è inserito come effetto casuale.

SEDE	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi					Femmine				
		N° di Casi	RR	IC 95%		p	N° di Casi	RR	IC 95%		p
Polmone	1	256	1,00				87	1,00			
	2	234	0,88	0,74	1,05		106	1,18	0,86	1,62	
	3	226	0,97	0,81	1,16		81	1,09	0,74	1,61	
	4	222	0,89	0,75	1,07		75	0,93	0,62	1,40	
	5	237	0,97	0,81	1,16		94	1,35	0,98	1,86	
	trend					0,796					
Tessuti molli	1	8	1,00				8	1,00			
	2	0	-				9	1,36	0,49	3,79	
	3	9	1,13	0,43	2,98		7	1,33	0,44	4,05	
	4	3	0,36	0,10	1,38		3	0,52	0,13	2,19	
	5	4	0,52	0,15	1,77		6	0,87	0,28	2,69	
	trend					0,552					
Mammella	1						454	1,00			
	2						459	0,92	0,80	1,06	
	3						353	0,87	0,75	1,01	
	4						454	1,02	0,88	1,18	
	5						353	0,84	0,72	0,98	*
	trend										
Utero, corpo	1						64	1,00			
	2						68	0,88	0,61	1,27	
	3						75	1,25	0,87	1,80	
	4						62	0,99	0,67	1,46	
	5						55	0,85	0,58	1,25	
	trend										
Ovaio	1						35	1,00			
	2						58	1,56	1,02	2,37	*
	3						53	1,69	1,10	2,60	*
	4						44	1,27	0,81	1,99	
	5						31	1,00	0,61	1,64	
	trend										
Prostata	1	300	1,00								
	2	336	0,96	0,81	1,13						
	3	326	1,03	0,86	1,23						
	4	328	0,98	0,81	1,18						
	5	314	0,93	0,78	1,11						
	trend					0,491					
Vescica	1	152	1,00				44	1,00			
	2	143	0,91	0,71	1,16		67	1,47	1,00	2,15	*
	3	136	0,89	0,69	1,16		45	1,29	0,85	1,97	
	4	140	0,86	0,66	1,12		45	1,17	0,77	1,78	
	5	161	1,00	0,78	1,29		36	1,00	0,64	1,57	
	trend					0,973					

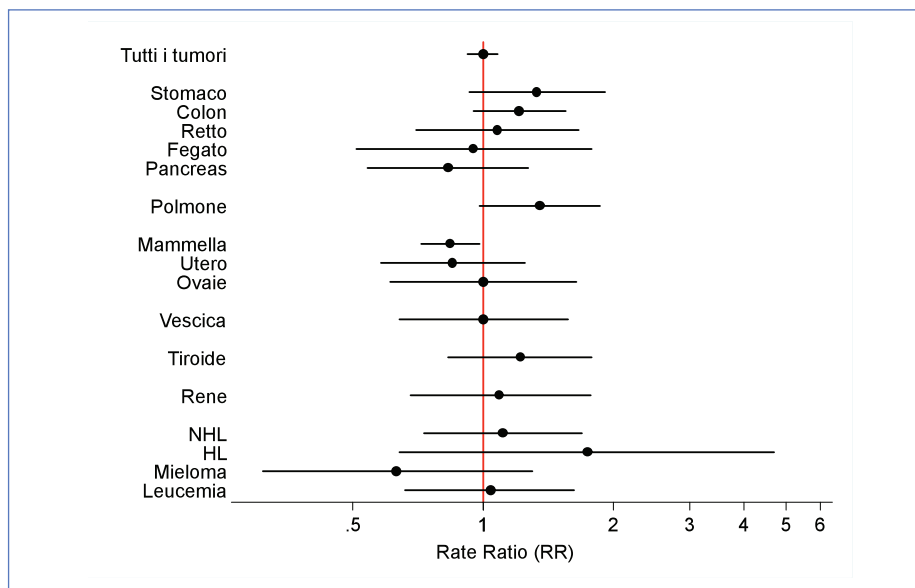
\* p < 0,05; \*\* p < 0,01

**Tab. 14c** Coorte '95: Regressione di Poisson di Incidenza tumori in relazione ai livelli di esposizione a inceneritore, per genere. Aggiustato per: esposizione ad altre fonti, Indice di Deprivazione, età, periodo di calendario. Il sito è inserito come effetto casuale.

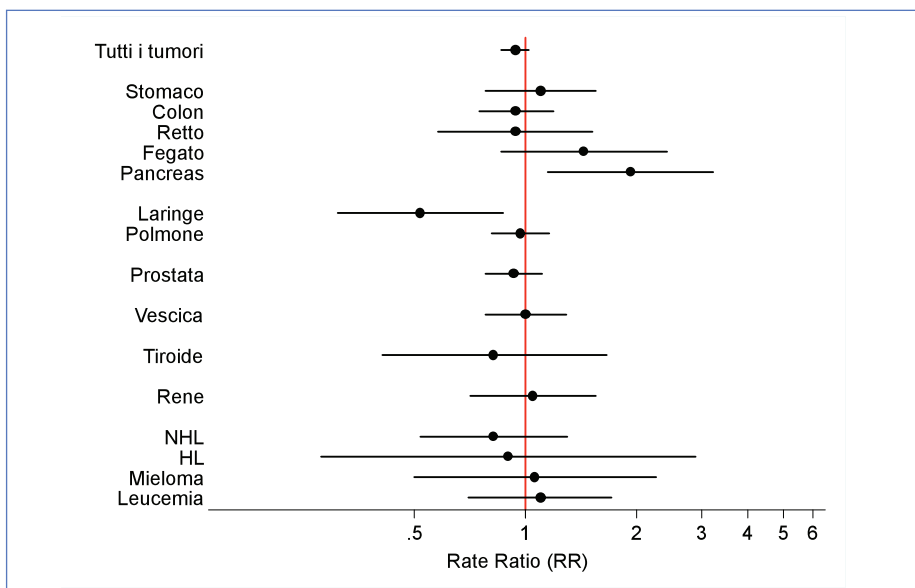
SEDE	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi					Femmine				
		N° di Casi	RR	IC 95%		p	N° di Casi	RR	IC 95%		p
Rene	1	50	1,00				36	1,00			
	2	64	1,23	0,85	1,79		28	0,73	0,44	1,19	
	3	52	1,13	0,76	1,67		27	0,86	0,52	1,43	
	4	50	1,02	0,68	1,51		41	1,20	0,76	1,88	
	5	55	1,05	0,71	1,55		34	1,09	0,68	1,78	
	trend						0,793				
Tiroide	1	17	1,00				49	1,00			
	2	21	1,15	0,61	2,19		66	1,28	0,88	1,86	
	3	18	1,09	0,56	2,13		50	1,07	0,72	1,59	
	4	13	0,69	0,34	1,43		57	1,12	0,76	1,64	
	5	15	0,82	0,41	1,66		61	1,22	0,83	1,78	
	trend						0,253				
Linfoma non Hodgkin	1	44	1,00				47	1,00			
	2	50	1,03	0,66	1,61		56	1,13	0,76	1,67	
	3	56	1,35	0,89	2,05		48	1,23	0,82	1,85	
	4	48	1,08	0,70	1,68		51	1,14	0,77	1,71	
	5	39	0,82	0,52	1,30		42	1,11	0,73	1,70	
	trend						0,473				
Malattia di Hodgkin	1	8	1,00				6	1,00			
	2	9	0,98	0,36	2,67		10	1,49	0,54	4,14	
	3	6	0,63	0,17	2,25		1	0,17	0,02	1,46	
	4	8	0,78	0,21	2,87		7	1,05	0,35	3,15	
	5	11	0,90	0,28	2,89		12	1,74	0,64	4,69	
	trend						0,983				
Mieloma multiplo	1	15	1,00				24	1,00			
	2	24	1,36	0,68	2,74		31	1,05	0,59	1,90	
	3	14	0,78	0,35	1,77		20	0,81	0,41	1,61	
	4	25	1,22	0,57	2,65		11	0,38	0,17	0,87	*
	5	23	1,06	0,50	2,26		17	0,63	0,31	1,30	
	trend						0,998				
Leucemie	1	38	1,00				44	1,00			
	2	41	1,01	0,65	1,57		46	0,96	0,63	1,46	
	3	45	1,19	0,77	1,85		35	0,97	0,62	1,52	
	4	54	1,40	0,92	2,12		40	1,01	0,65	1,55	
	5	44	1,10	0,70	1,71		36	1,04	0,66	1,62	
	trend						0,279				

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01

**Fig.4** Sommario dei risultati di Incidenza tumori nelle femmine (5 vs 1 livello di esposizione a inceneritore).



**Fig.5** Sommario dei risultati di Incidenza tumori nei maschi (5 vs 1 livello di esposizione a inceneritore).





### 3.1.4.5 Sarcomi dei tessuti molli (STM)

L'analisi dell'incidenza dei tumori, in relazione alla classificazione utilizzata (30), ha preso in considerazione i tumori maligni dei tessuti molli nel loro complesso (vedi Tab. 5, allegato 1). In relazione alla letteratura specifica sulla associazione di questi tumori con l'esposizione a inceneritori (19,22,23) si è ritenuto opportuno effettuare un approfondimento focalizzando l'attenzione sui STM.

Questi sono tumori rari, eterogenei, di difficile diagnosi, inquadramento nosologico e codifica, con diverse metodologie di classificazione. Risulta dunque essenziale una corretta caratterizzazione.

I STM sono stati individuati utilizzando esclusivamente i codici morfologici della ICD-O-3-M relativi ai sarcomi maligni. I sarcomi sono stati quindi classificati secondo la metodologia proposta da Comba e Benedetti (25,35,36). Il metodo utilizza come fonte primaria la classificazione istologica di Enzinger e Weiss (34), che è molto simile alla classificazione WHO-IARC del 2002 e successiva integrazione (35,36). Sono stati inclusi i sarcomi non altrimenti specificati, i sarcomi a cellule fusate, a cellule giganti, a piccole cellule, indifferenziati e il mixosarcoma. In accordo con Toro et al. (37), sono stati inclusi sia i sarcomi viscerali che extraviscerali.

I criteri di esclusione utilizzati, in accordo con la letteratura, sono stati i seguenti:

- mesoteliomi (ICD-O-3-M: 9050-9053)
- sarcoma di Kaposi (ICD-O-3-M: 9140)
- tumore dell'osso, dei tendini e delle cartilagini (ICD-O-3-S: C40-C41)
- sono stati infine esclusi il neuroblastoma, il ganglioneuroblastoma e l'ependimoma extraspinale.

La tabella 1- allegato 2 riporta l'esito della nostra selezione. Sono stati individuati 102 casi di STM in entrambi i sessi. Il 29,4% dei casi (n = 30) sono sarcomi non specificati (ICDO-3-M: 8800-8803), mentre le morfologie specificate più frequenti sono i leiomiomasarcomi (n = 23) e i liposarcomi (n = 21).

I STM individuati sono stati successivamente stratificati in relazione alla sede di insorgenza. Le sedi topografiche più frequenti (Tab. 2 - allegato 2) sono i tessuti molli propriamente detti (ICDO-3-T: C49.0-C49.9) con il 48% dei casi (n = 49), il retroperitoneo (ICDO-3-T: C48.0) con l'11% (n = 11) ed il corpo dell'utero con l'8% (n = 8, 7 leiomiomasarcomi e 1 sarcoma n.a.s.).

La distribuzione per classi di età (Tab. 3 - allegato 2) mostra che il 50% dei casi sono

soggetti di età  $\geq 70$  anni, mentre è stato registrato 1 solo caso incidente di tumore infantile (0-14 anni).

La tabella seguente riporta l'analisi multivariata complessiva e per sesso. Non è stato rilevato alcun trend né alcun risultato statisticamente significativo nei diversi livelli di esposizione. Nell'analisi complessiva è stato rilevato un lieve deficit di rischio nelle due classi di esposizione più elevata. L'analisi per genere mostra un'incidenza sovrapponibile nei maschi e una lieve riduzione nel sesso femminile nelle classi di esposizione più elevate rispetto al livello di riferimento.

	Livelli di PM <sub>10</sub>	N° di Casi	RR	IC 95%	p
Femmine	1	15	1,00		
	2	16	1,27	0,59-2,71	
	3	13	1,23	0,54-2,71	
	4	9	0,78	0,31-1,95	
	5	10	0,79	0,34-1,85	
	<i>trend</i>				
Maschi	1	8	1,00		
	2	4	0,46	0,14-1,54	
	3	11	1,47	0,59-3,67	
	4	8	1,00	0,37-2,68	
	5	8	1,02	0,38-2,68	
	<i>trend</i>				
Totale	1	23	1,00		
	2	20	0,88	0,47-1,65	
	3	24	1,22	0,66-2,25	
	4	17	0,78	0,40-1,53	
	5	18	0,81	0,42-1,56	
	<i>trend</i>				

**Tab. 15** Coorte '95: Regressione di Poisson dell'incidenza dei STM, in relazione ai livelli di esposizione a in-ceneritore, totale e per genere. RR aggiustati per esposizione ad altre fonti, periodo di calendario, indice di deprivazione, età. L'analisi complessiva è aggiustata anche per il sesso. Il sito è inserito nel modello come effetto casuale.

### 3.2 Risultati della Coorte dei soggetti presenti nei siti almeno dal 1991 al 1999 (Coorte '91)

#### 3.2.1 Descrizione dei siti in relazione alle variabili di esposizione e alle caratteristiche osservate nella coorte

I soggetti presenti almeno dal 01.01.1991 al 31.12.1999 all'indirizzo 1995 sono complessivamente 102.843 e risiedono nei siti di Bologna, Forlì, Modena, Reggio Emilia. Sono stati esclusi dall'analisi i siti di più recente costruzione (Ferrara: 1993, Rimini: 1992) e i soggetti entrati nelle aree in studio tra il 1991 e il 1995. Di seguito

è fornita la descrizione dei siti considerati, in relazione alle caratteristiche dei soggetti in studio e ai livelli di esposizione. I soggetti all'arruolamento sono mediamente più anziani di quelli considerati nello studio principale già presentato ma, come la coorte generale, quasi esclusivamente italiani, con una lieve maggior rappresentazione di soggetti non deprivati, con modeste differenze tra siti (Tab. 16a). La distribuzione dei livelli di esposizione tra siti è quella già descritta per lo studio esplorativo: Bologna e, in minor misura, Forlì rappresentano i livelli di esposizione a inceneritore più elevati, Reggio Emilia e Modena i livelli più elevati di esposizione ad altre fonti (Tab. 16b).

**Tab. 16a** Coorte '91: Caratteristiche dei soggetti in studio, per sito.

N.	Ferrara		Forlì		Modena		Reggio Emilia		Totale	
	14.689		26.339		24.869		36.946		102.843	
Età (al 2000)	Me*	IQR°	Me*	IQR°	Me*	IQR°	Me*	IQR°	Me*	IQR°
	53	39-66	53	36-69	59	44-72	56	38-71	55	39-70
Maschi	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
	6.944	47,3	12.196	46,3	11.113	44,7	16.860	45,6	47.113	45,8
Nazionalità										
Italiani	14.379	97,9	25.596	97,2	24.452	98,3	36.330	98,3	100.757	98,0
Stranieri	310	2,1	742	2,8	401	1,6	616	1,7	2.069	2,0
Missing	0	0,0	1	0,0	16	0,1	0	0,0	17	0,0
Indice di Deprivazione**										
1	2.840	19,3	8.068	30,6	5.807	23,4	7.744	20,9	24.459	23,8
2	3.888	26,5	6.022	22,9	3.865	15,5	6.861	18,6	20.636	20,1
3	1.890	12,9	3.160	12,0	5.199	20,9	7.364	19,9	17.613	17,1
4	1.838	12,5	4.894	18,6	4.527	18,2	8.039	21,8	19.298	18,8
5	4.233	28,8	4.195	15,9	5.471	22,0	6.938	18,8	20.837	20,2

\* Età mediana (Me); ° Range interquartile (IQR). \*\* Indice di Deprivazione: 1= molto ricco, 5= molto deprivato

**Tab. 16b** Coorte '91: Distribuzione dei soggetti in studio per sito e per livelli di esposizione a inceneritore o ad altre fonti.

	Ferrara		Forlì		Modena		Reggio Emilia		Totale	
N.	14.689		26.339		24.869		36.946		102.843	
Esposizione a inceneritore	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
1	1	0,0	0	0,0	4.253	17,1	18.489	50,0	22.743	22,1
2	385	2,6	3.061	11,6	9.980	40,1	6.119	16,6	19.545	19,0
3	236	1,6	8.173	31,0	5.631	22,6	4.878	13,2	18.918	18,4
4	2.010	13,7	7.734	29,4	3.750	15,1	2.663	7,2	16.157	15,7
5	12.057	82,1	7.371	28,0	1.255	5,1	4.797	13,0	25.480	24,8
Esposizione ad altre fonti										
1	4.574	31,1	8.943	34,0	2.779	11,2	5.080	13,7	21.376	20,8
2	6.708	45,7	7.813	29,7	3.874	15,6	5.472	14,8	23.867	23,2
3	1.938	13,2	5.788	22,0	5.585	22,4	8.237	22,3	21.548	20,9
4	965	6,6	2.745	10,4	6.531	26,3	8.345	22,6	18.586	18,1
5	498	3,4	828	3,1	6.100	24,5	9.812	26,6	17.238	16,8
Missing	6	0,0	222	0,8	0	0,0	0	0,0	228	0,2

## 3.2.2 Mortalità

### 3.2.2.1 Descrizione della coorte

In relazione ai livelli di esposizione, i soggetti considerati sono lievemente più giovani nei livelli più elevati, non si apprezzano differenze significative nella nazionalità, pressoché esclusivamente italiana per qualsiasi livello, non vi sono differenze sostanziali nelle condizioni socio-economiche, benché nei livelli di esposizione più elevati vi sia una maggiore rappresentazione della classe più deprivata, compensata tuttavia dalla maggior frequenza di soggetti in classe 2, poco deprivata (Tab. 17).

**Tab. 17** Coorte '91: caratteristiche dei residenti coinvolti nello studio della mortalità per livello di esposizione a inceneritore.

	Livelli di esposizione					Totale	
	1	2	3	4	5		
	N = 22.743 (22,1%)	N = 19.545 (19,0%)	N = 18.918 (18,4%)	N = 16.157 (15,7%)	N = 25.480 (24,8%)	N = 102.843 (100%)	
Maschi %	45,0	44,3	45,8	46,3	47,4	45,8	
Età (al 2000)	≤ 49	38,0	35,3	38,6	41,7	43,7	39,6
	50-59	16,1	17,0	17,5	17,5	18,3	17,3
	60-69	17,1	17,3	17,4	16,8	17,8	17,3
	70-79	17,8	18,7	16,8	15,2	13,4	16,3
	≥ 80	10,8	11,6	9,7	8,8	6,9	9,5
Nazionalità	Italiani	98,3	98,3	97,9	97,0	98,0	98,0
	Stranieri	1,7	1,6	2,1	2,9	2,0	2,0
	missing	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Indice di deprivazione	1	21,9	24,6	26,9	24,4	22,1	23,8
	2	17,4	17,9	19,1	19,6	25,1	20,1
	3	19,8	19,2	18,1	15,9	13,3	17,1
	4	21,5	22,7	14,9	17,9	16,7	18,8
	5	19,4	15,5	21,2	22,2	22,8	20,3
Anni persona	254.342	219.982	214.588	183.967	287.741	1.160.620	

### 3.2.2.2 Analisi multivariata

La mortalità della coorte '91 per cause diverse dal tumore, così come quella della coorte '95, non appare associata all'esposizione a inceneritore (Tab.18a).

Per quanto riguarda le cause tumorali (Tab.18b), il quadro è simile a quello della coorte '95 per la quasi totalità delle cause, ad eccezione del tumore della vescica, per il quale si osserva un trend significativo nei maschi. In particolare: le due sedi nelle quali si rilevano eccessi di rischio associati all'esposizione sono, conformemente ai rilievi della coorte '95, fegato e pancreas nei maschi. Inoltre si osserva, nelle femmine, un eccesso di mortalità per tumore del polmone nelle classi di esposizione 2, 3, 5, senza tuttavia significatività del trend. Nei maschi il tumore della prostata presenta un trend significativo, ma protettivo, come pure il mieloma multiplo nelle femmine.

**Tab. 18a** Coorte '91: Regressione di Poisson delle cause di morte non tumorali in relazione ai livelli di esposizione a inceneritore, per genere. Aggiustato per: esposizione ad altre fonti, Indice di Deprivazione, età, periodo di calendario. Il sito è inserito come effetto casuale.

CAUSE	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi					Femmine				
		N° di Casi	RR	IC 95%		p	N° di Casi	RR	IC 95%		p
Tutte le cause	1	1.229	1,00				1.446	1,00			
	2	1.129	1,07	0,98	1,17		1.282	0,98	0,90	1,07	
	3	1.025	1,03	0,94	1,13		1.119	1,05	0,96	1,14	
	4	785	1,00	0,90	1,10		826	0,94	0,86	1,03	
	5	1.207	1,02	0,93	1,12		1.087	1,00	0,92	1,09	
	<i>trend</i>						<i>0,940</i>				
Malattie cardiocircolatorie	1	494	1,00				631	1,00			
	2	450	1,08	0,94	1,24		559	1,00	0,88	1,14	
	3	403	1,03	0,89	1,19		459	1,02	0,90	1,16	
	4	280	0,92	0,78	1,08		364	0,97	0,85	1,12	
	5	406	0,91	0,78	1,06		464	1,03	0,90	1,17	
	<i>trend</i>						<i>0,089</i>				
Malattie ischemiche cardiache	1	220	1,00				248	1,00			
	2	207	1,18	0,96	1,46		176	0,84	0,68	1,03	
	3	170	1,00	0,81	1,25		178	1,05	0,85	1,28	
	4	128	0,97	0,76	1,24		143	1,03	0,82	1,28	
	5	179	0,89	0,71	1,13		172	1,04	0,84	1,29	
	<i>trend</i>						<i>0,162</i>				
Malattie respiratorie acute	1	42	1,00				46	1,00			
	2	33	1,03	0,63	1,70		32	0,75	0,47	1,18	
	3	32	1,20	0,72	1,98		37	1,13	0,73	1,75	
	4	22	1,13	0,63	2,01		25	0,93	0,57	1,52	
	5	32	1,04	0,62	1,77		29	0,94	0,58	1,53	
	<i>trend</i>						<i>0,777</i>				
Malattie respiratorie croniche	1	55	1,00				38	1,00			
	2	45	1,07	0,70	1,65		36	1,17	0,71	1,92	
	3	32	0,88	0,55	1,42		28	1,15	0,68	1,94	
	4	26	0,91	0,54	1,55		16	0,81	0,43	1,52	
	5	50	1,13	0,71	1,78		32	1,19	0,70	2,01	
	<i>trend</i>						<i>0,801</i>				
Asma	1	1					1				
	2	0					0				
	3	0					1				
	4	0					0				
	5	1					0				
	<i>trend</i>										
Diabete	1	31	1,00				37	1,00			
	2	18	0,68	0,38	1,23		31	0,84	0,50	1,41	
	3	25	1,01	0,59	1,72		26	0,79	0,42	1,47	
	4	10	0,51	0,25	1,04		26	0,93	0,45	1,95	
	5	22	0,75	0,42	1,34		23	0,64	0,29	1,39	
	<i>trend</i>						<i>0,248</i>				
Malattie renali	1	8	1,00				9	1,00			
	2	9	1,26	0,48	3,28		11	1,35	0,55	3,28	
	3	7	1,06	0,38	2,95		7	1,02	0,38	2,76	
	4	12	2,39	0,97	5,92		10	1,82	0,73	4,53	
	5	12	1,74	0,68	4,44		11	1,74	0,70	4,37	
	<i>trend</i>						<i>0,103</i>				

\* p &lt; 0,05; \*\* p &lt; 0,01

**Tab. 18b** Coorte '91: Regressione di Poisson delle cause di morte per tumore in relazione ai livelli di esposizione a inceneritore, per genere. Aggiustato per: esposizione ad altre fonti, Indice di Deprivazione, età, periodo di calendario. Il sito è inserito come effetto casuale. (Segue)

CAUSE	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi					Femmine				
		N° di Casi	RR	IC 95%		p	N° di Casi	RR	IC 95%		p
Tutti i tumori	1	410	1,00				413	1,00			
	2	378	1,03	0,89	1,19		336	0,90	0,78	1,04	
	3	363	1,03	0,89	1,19		340	1,05	0,91	1,21	
	4	276	0,99	0,84	1,17		224	0,86	0,73	1,01	
	5	436	1,02	0,87	1,19		332	0,97	0,83	1,13	
	trend						0,903				
Stomaco	1	36	1,00				29	1,00			
	2	26	0,92	0,53	1,62		23	0,89	0,50	1,59	
	3	22	0,79	0,44	1,41		17	0,60	0,30	1,20	
	4	18	0,85	0,46	1,57		16	0,72	0,34	1,52	
	5	34	1,05	0,61	1,79		22	0,86	0,44	1,70	
	trend						0,943				
Colon-Retto	1	49	1,00				34	1,00			
	2	46	1,07	0,71	1,60		39	1,25	0,79	1,99	
	3	45	1,09	0,72	1,65		42	1,60	1,01	2,54	*
	4	32	1,03	0,66	1,62		35	1,57	0,97	2,55	
	5	48	1,06	0,70	1,61		37	1,35	0,83	2,19	
	trend						0,830				
Fegato	1	8	1,00				14	1,00			
	2	14	2,11	0,88	5,08		10	0,85	0,37	1,94	
	3	12	1,82	0,74	4,47		12	1,15	0,53	2,50	
	4	16	2,93	1,25	6,87	*	6	0,68	0,26	1,76	
	5	19	2,23	0,95	5,24		5	0,42	0,15	1,21	
	trend						0,056				
Pancreas	1	12	1,00				35	1,00			
	2	20	1,88	0,91	3,87		19	0,60	0,34	1,06	
	3	16	1,58	0,75	3,36		21	0,80	0,46	1,38	
	4	16	1,97	0,93	4,17		19	0,88	0,50	1,54	
	5	29	2,40	1,19	4,81	*	20	0,70	0,39	1,24	
	trend						0,023				
Laringe	1	3					2				
	2	8					1				
	3	8					1				
	4	6					1				
	5	3					1				
	trend										
Polmone	1	115	1,00				35	1,00			
	2	101	0,99	0,76	1,30		49	1,67	1,08	2,60	*
	3	95	0,95	0,73	1,26		44	1,62	1,03	2,54	*
	4	79	0,98	0,73	1,31		22	1,02	0,59	1,74	
	5	129	1,04	0,80	1,35		45	1,63	1,03	2,58	*
	trend						0,823				
Mammella	1						74	1,00			
	2						53	0,79	0,55	1,13	
	3						53	0,93	0,65	1,33	
	4						31	0,67	0,44	1,02	
	5						47	0,76	0,52	1,12	
	trend										

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01

**Tab. 18c** Coorte '91: Regressione di Poisson delle cause di morte per tumore in relazione ai livelli di esposizione a inceneritore, per genere. Aggiustato per: esposizione ad altre fonti, Indice di Deprivazione, età, periodo di calendario. Il sito è inserito come effetto casuale.

CAUSE	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi				Femmine					
		N° di Casi	RR	IC 95%	p	N° di Casi	RR	IC 95%	p		
Utero, corpo	1					5	1,00				
	2					5	0,86	0,25	2,99		
	3					0	0,00	0,00	0,00		
	4					1	0,23	0,03	2,00		
	5					3	0,34	0,76	1,48		
	trend										0,061
Ovaio	1					16					
	2					11	1,04	0,46	2,36		
	3					23	2,40	1,18	4,88	*	
	4					8	1,00	0,40	2,50		
	5					16	1,07	0,48	2,36		
	trend										0,886
Prostata	1	50	1,00								
	2	37	0,80	0,52	1,22						
	3	26	0,58	0,36	0,94	*					
	4	19	0,57	0,33	0,97	*					
	5	37	0,70	0,45	1,09						
	trend										0,051
Vescica	1	14	1,00			10	1,00				
	2	17	1,25	0,61	2,54	8	0,94	0,36	2,42		
	3	24	1,90	0,98	3,69	3	0,41	0,11	1,51		
	4	19	1,99	0,99	3,99	2	0,32	0,07	1,46		
	5	28	1,86	0,95	3,63	5	0,56	0,18	1,75		
	trend										0,034
Tiroide	1	1				3					
	2	0				1					
	3	1				0					
	4	0				0					
	5	1				1					
	trend										
Linfoma non Hodgkin	1	5	1,00			13	1,00				
	2	10	1,38	0,42	4,52	10	0,86	0,37	1,98		
	3	14	1,83	0,56	5,96	17	1,51	0,72	3,17		
	4	8	1,24	0,34	4,57	7	0,82	0,33	2,07		
	5	6	0,70	0,18	2,72	16	1,36	0,63	2,94		
	trend										0,409
Mieloma multiplo	1	6	1,00			17	1,00				
	2	4	0,59	0,15	2,29	8	0,52	0,22	1,21		
	3	5	0,72	0,17	3,12	8	0,61	0,26	1,42		
	4	5	0,97	0,21	4,55	6	0,56	0,22	1,43		
	5	6	0,75	0,19	2,98	5	0,33	0,12	0,93	*	
	trend										0,920
Leucemie	1	16	1,00								
	2	12	0,91	0,41	1,99		15	1,00			
	3	20	1,36	0,66	2,78	8	0,57	0,24	1,34		
	4	14	1,15	0,52	2,54	13	1,09	0,51	2,30		
	5	14	0,73	0,33	1,63	14	1,47	0,71	3,08		
	trend										0,555
						16	1,36	0,65	2,87		0,116

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01



### 3.2.3 Incidenza tumori

#### 3.2.3.1 Descrizione della coorte

Nell'analisi dell'incidenza dei tumori non entra l'area di Bologna per mancanza del Registro Tumori in quella provincia. I soggetti sono quindi 85.333, non sostanzialmente diversi dalla coorte considerata per la mortalità, tranne per una minore presenza di soggetti molto deprivati (Tab. 19).

**Tab. 19** Coorte '91: Caratteristiche dei soggetti considerati nello studio dell'incidenza tumori, per livello di esposizione a inceneritore.

		Livelli di esposizione					Totale
		1	2	3	4	5	
		N = 20.413 (23,9%)	N = 20.232 (23,7%)	N = 13.532 (15,9%)	N = 13.537 (15,9%)	N = 17.619 (20,6%)	N = 85.333 (100%)
Maschi %		45,2	44,0	45,8	45,6	47,6	45,6
Età (al 2000)	≤ 39	26,1	23,6	25,6	26,9	31,1	26,6
	40-49	13,2	12,5	14,0	14,4	15,4	13,8
	50-59	16,0	17,2	17,7	17,3	17,2	17,0
	60-69	17,2	16,9	17,3	17,0	15,7	16,8
	70-79	17,2	18,2	16,0	15,7	13,0	16,1
	≥ 80	10,3	11,5	9,5	8,8	7,6	9,7
	missing	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Nazionalità	Italiani	98,4	98,3	98,1	96,8	98,0	98,0
	Stranieri	1,6	1,7	1,9	3,2	2,0	2,0
	missing	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Indice di deprivazione	1	21,6	23,9	27,3	26,3	25,3	24,6
	2	17,2	18,3	19,7	14,4	25,1	19,0
	3	20,7	18,4	17,8	18,7	13,2	17,8
	4	21,3	23,2	15,1	17,6	19,4	19,8
	5	19,2	16,1	20,2	23,1	17,0	18,8
Anni persona		124.176	123.992	84.619	85.418	111.844	530.049

#### 3.2.3.2 Analisi multivariata

I risultati generali sono abbastanza coerenti con quelli della coorte principale, ma né per il tumore del pancreas, né per quello del fegato nei maschi si apprezzano eccessi significativi di rischio per alcun livello di esposizione, benché i rischi siano superiori a 1 per tutti i livelli di esposizione maggiori di quelli di riferimento. Nelle femmine si osserva un eccesso significativo di rischio per il tumore dell'ovaio nel livello di esposizione 3, per il tumore del polmone nel livello di esposizione 2.

Rischi significativamente inferiori a quello del livello di riferimento si osservano nella

mammella (terzo e quinto livello), in cui è pure presente un trend negativo significativo, e nel tumore del retto nei maschi (secondo livello).

**Tab. 20a** Coorte '91: Regressione di Poisson di Incidenza tumori in relazione ai livelli di esposizione a incesnente, per genere. Aggiustato per: esposizione ad altre fonti, Indice di Deprivazione, età, periodo di calendario. Il sito è inserito come effetto casuale.

CAUSE	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi					Femmine				
		N° di Casi	RR	IC 95%		p	N° di Casi	RR	IC 95%		p
Tutti i tumori	1	677	1,00				697	1,00			
	2	693	0,95	0,86	1,06		688	0,97	0,87	1,08	
	3	442	0,98	0,87	1,10		462	1,00	0,88	1,13	
	4	402	0,94	0,83	1,06		434	0,92	0,81	1,04	
	5	470	0,98	0,87	1,10		560	0,96	0,85	1,08	
	trend					0,645					0,298
Stomaco	1	35	1,00				33	1,00			
	2	31	0,90	0,53	1,52		25	0,74	0,43	1,29	
	3	16	0,72	0,38	1,33		18	0,69	0,36	1,31	
	4	23	1,00	0,57	1,76		24	0,98	0,53	1,84	
	5	32	1,09	0,65	1,83		29	1,21	0,68	2,15	
	trend					0,645					0,370
Colon	1	75	1,00				76	1,00			
	2	71	0,90	0,65	1,25		76	0,93	0,67	1,28	
	3	59	1,13	0,80	1,60		42	0,86	0,59	1,26	
	4	46	0,93	0,64	1,35		39	0,80	0,54	1,18	
	5	54	0,88	0,62	1,26		56	1,05	0,73	1,50	
	trend					0,752					0,853
Retto	1	26	1,00				20	1,00			
	2	16	0,43	0,21	0,87	*	19	0,90	0,48	1,70	
	3	15	0,58	0,28	1,21		13	0,94	0,46	1,91	
	4	19	0,69	0,33	1,45		11	0,78	0,37	1,65	
	5	22	0,71	0,35	1,43		17	1,03	0,52	2,05	
	trend					0,973					0,922
Fegato	1	14	1,00				9	1,00			
	2	22	1,67	0,85	3,28		18	1,92	0,86	4,32	
	3	9	1,13	0,49	2,63		12	2,17	0,90	5,19	
	4	11	1,29	0,58	2,85		6	1,05	0,37	2,97	
	5	14	1,44	0,68	3,06		6	0,98	0,34	2,80	
	trend					0,599					0,672
Pancreas	1	11	1,00				33	1,00			
	2	18	1,56	0,74	3,33		20	0,57	0,33	1,01	
	3	13	1,74	0,78	3,92		17	0,83	0,46	1,50	
	4	15	1,97	0,90	4,32		16	0,74	0,40	1,34	
	5	14	1,66	0,74	3,71		15	0,68	0,36	1,27	
	trend					0,173					0,370
Laringe	1	19					1				
	2	10					1				
	3	7					3				
	4	10					1				
	5	8					1				
	trend										

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01

**Tab. 20b** Coorte '91: Regressione di Poisson di Incidenza tumori in relazione ai livelli di esposizione a in-ceneritore, per genere. Aggiustato per: esposizione ad altre fonti, Indice di Deprivazione, età, periodo di calendario. Il sito è inserito come effetto casuale.

CAUSE	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi				Femmine					
		N° di Casi	RR	IC 95%		p	N° di Casi	RR	IC 95%		p
Polmone	1	111	1,00				37	1,00			
	2	112	0,99	0,76	1,29		59	1,56	1,03	2,37	*
	3	70	0,94	0,70	1,28		33	1,35	0,83	2,18	
	4	61	0,83	0,60	1,13		20	0,84	0,49	1,46	
	5	91	1,00	0,75	1,33		31	1,28	0,79	2,08	
	trend					0,629					
Tessuti molli	1	3					2				
	2	0					4				
	3	3					3				
	4	1					0				
	5	1					2				
	trend										
Mammella	1						209	1,00			
	2						216	0,99	0,82	1,20	
	3						106	0,76	0,60	0,96	*
	4						132	0,95	0,76	1,18	
	5						126	0,77	0,62	0,97	*
	trend										
Utero, corpo	1						25	1,00			
	2						30	1,03	0,57	1,85	
	3						28	1,55	0,87	2,76	
	4						19	1,11	0,59	2,11	
	5						20	0,96	0,52	1,78	
	trend										
Ovaio	1						20	1,00			
	2						25	1,40	0,75	2,62	
	3						21	2,04	1,05	3,98	*
	4						11	1,22	0,53	2,79	
	5						10	0,85	0,38	1,90	
	trend										
Prostata	1	157	1,00								
	2	179	1,02	0,80	1,31						
	3	129	1,16	0,89	1,50						
	4	115	1,05	0,80	1,40						
	5	137	1,01	0,78	1,30						
	trend					0,923					
Vescica	1	70	1,00				20	1,00			
	2	69	1,07	0,74	1,54		28	1,33	0,74	2,37	
	3	46	1,03	0,69	1,54		20	1,66	0,88	3,10	
	4	37	0,86	0,56	1,33		11	0,95	0,45	2,00	
	5	62	1,14	0,79	1,65		15	1,10	0,56	2,19	
	trend					0,778					

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01

**Tab. 20c** Coorte '91: Regressione di Poisson di Incidenza tumori in relazione ai livelli di esposizione a in-ceneritore, per genere. Aggiustato per: esposizione ad altre fonti, Indice di Deprivazione, età, periodo di calendario. Il sito è inserito come effetto casuale.

CAUSE	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi				Femmine					
		N° di Casi	RR	IC 95%		p	N° di Casi	RR	IC 95%		p
Rene	1	27	1,00				15	1,00			
	2	28	1,00	0,59	1,70		12	0,82	0,38	1,76	
	3	15	0,83	0,44	1,57		13	1,42	0,67	3,01	
	4	18	0,99	0,55	1,81		12	1,26	0,59	2,70	
	5	22	0,97	0,54	1,72		16	1,42	0,69	2,93	
	<i>trend</i>						<i>0,893</i>				
Tiroide	1	10	1,00				24	1,00			
	2	9	0,96	0,39	2,38		25	1,02	0,58	1,79	
	3	7	1,08	0,41	2,87		11	0,62	0,30	1,28	
	4	2	0,29	0,06	1,34		15	0,85	0,44	1,62	
	5	5	0,56	0,19	1,66		17	0,77	0,41	1,46	
	<i>trend</i>						<i>0,121</i>				
Linfoma non Hodgkin	1	20	1,00				24	1,00			
	2	23	1,08	0,58	2,00		18	0,72	0,39	1,34	
	3	18	1,36	0,70	2,65		18	1,27	0,69	2,36	
	4	17	1,36	0,68	2,69		17	1,16	0,62	2,17	
	5	14	0,78	0,38	1,59		12	0,78	0,39	1,58	
	<i>trend</i>						<i>0,531</i>				
Malattia di Hodgkin	1	4	1,00				2	1,00			
	2	5	1,34	0,35	5,07		5	2,18	0,42	11,47	
	3	2	0,74	0,13	4,13		0	0,00	0,00	0,00	
	4	1	0,38	0,04	3,49		3	2,15	0,35	13,16	
	5	4	0,94	0,23	3,91		3	1,21	0,19	7,54	
	<i>trend</i>						<i>0,570</i>				
Mieloma multiplo	1	10	1,00				13	1,00			
	2	10	0,97	0,40	2,34		14	0,95	0,44	2,07	
	3	2	0,28	0,06	1,28		6	0,77	0,29	2,06	
	4	5	0,80	0,27	2,36		4	0,50	0,16	1,55	
	5	11	1,25	0,52	3,01		8	0,88	0,35	2,17	
	<i>trend</i>						<i>0,776</i>				
Leucemie	1	18	1,00				21	1,00			
	2	15	0,79	0,40	1,59		19	0,84	0,45	1,56	
	3	18	1,28	0,66	2,48		14	1,09	0,55	2,16	
	4	14	0,99	0,49	2,00		13	1,04	0,52	2,08	
	5	17	1,05	0,53	2,07		18	1,39	0,73	2,66	
	<i>trend</i>						<i>0,698</i>				

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01

### 3.2.3.3 Sarcomi dei tessuti molli (STM)

I criteri di individuazione e classificazione dei sarcomi sono riportati nel paragrafo 3.1.4.5 della coorte '95. Sono stati individuati 74 casi di STM nei due sessi. Il 24,3% dei casi (n = 18) sono sarcomi non specificati (ICDO-3-M: 8800-8803), mentre le morfologie specificate più frequenti sono i leiomiomi (n = 16) e i liposarcomi (n = 11).

Le sedi topografiche più frequenti sono i tessuti molli propriamente detti (ICDO-3-T: C49.0-C49.9) con il 46% dei casi (n = 34), il retroperitoneo (ICDO-3-T: C48.0) con l'8,1% (n = 6) ed il corpo dell'utero con l'8,1% (n = 6, 5 leiomiomi e 1 sarcoma n.a.s.). La distribuzione per classi di età mostra che il 58% dei casi sono soggetti di età  $\geq 70$  anni, mentre è stato registrato 1 solo caso incidente di tumore infantile (0-14 anni).

La tabella seguente riporta l'analisi multivariata complessiva e per sesso. Non è stato rilevato alcun trend né alcun risultato statisticamente significativo nei diversi livelli di esposizione nei due generi e nell'analisi complessiva.

	Livelli di PM <sub>10</sub>	N° di Casi	RR	IC 95%	p
Femmine	1	10	1,00		
	2	12	1,26	0,49-3,26	
	3	13	2,16	0,89-5,23	
	4	6	0,95	0,34-2,71	
	5	8	1,03	0,40-2,67	
	<i>trend</i>				0,952
Maschi	1	5	1,00		
	2	4	0,62	0,15-2,58	
	3	6	1,39	0,33-5,81	
	4	5	1,00	0,19-5,14	
	5	5	0,95	0,20-4,49	
	<i>trend</i>				0,863
Totale	1	15	1,00		
	2	16	1,06	0,51-2,20	
	3	19	1,98	0,97-4,04	
	4	11	1,07	0,45-2,51	
	5	13	1,06	0,47-2,37	
	<i>trend</i>				0,892

**Tab. 21** Coorte '91: Regressione di Poisson dell'incidenza dei STM, in relazione ai livelli di esposizione a inceneritore, totale e per genere. RR aggiustati per esposizione ad altre fonti, periodo di calendario, indice di deprivazione, età. L'analisi complessiva è aggiustata anche per il sesso. Il sito è inserito nel modello come effetto casuale.

### 3.3 Risultati della Coorte di Modena

Nell'area di Modena, dove l'inceneritore è attivo dal 1980, è stato possibile individuare una coorte di soggetti presenti ininterrottamente dal 1982, anno di espansione residenziale dell'area, al 1995.

Questa coorte, costituita da 24.132 soggetti, presenta certezza di durata di esposizione e di latenza rispetto alle altre due coorti considerate ed è quindi di particolare interesse, pur essendo numericamente ridotta. L'esposizione attribuita è quella stimata per il 1995, analogamente alle coorti '95 e '91. Il range di esposizioni di Modena al 1995 è stato suddiviso in quartili e ogni soggetto è stato classificato in uno dei quattro livelli individuati. Trattandosi di un'unica area, poiché i livelli di esposizione sono categorizzati e i soggetti arruolati hanno abitato costantemente nello stesso indirizzo, l'esposizione '95, così come quella di qualsiasi altro anno nel periodo considerato, consente di classificare correttamente i soggetti relativamente al loro livello di esposizione. La durata del follow-up è quella della coorte '95 (01.01.1995-31.12.2006).

#### 3.3.1 Descrizione della coorte

I soggetti della coorte di Modena hanno un'età più avanzata della coorte generale all'inizio del follow-up, come atteso; la loro nazionalità è pressoché esclusivamente italiana, la condizione socio-economica vede una maggior frequenza di soggetti poco deprivati nel livello di esposizione più elevato (Tab. 22).

**Tab. 22** Coorte Modena: caratteristiche dei soggetti considerati nello studio, per livello di esposizione a inceneritore.

	Livelli di esposizione				Totale	
	1	2	3	4		
	N = 5.389 (22,3%)	N = 6.344 (26,3%)	N = 6.015 (24,9%)	N = 6.384 (26,5%)	N = 24.132 (100%)	
Maschi %	42,7	43,0	45,4	46,9	44,6	
Età (al 1995)	≤ 49	33,5	33,8	37,2	43,1	37,1
	50-59	16,0	16,1	16,7	21,1	17,5
	60-69	18,8	20,2	21,0	18,5	19,6
	70-79	19,3	18,6	16,8	11,2	16,3
	≥ 80	12,4	11,4	8,2	6,1	9,4
Nazionalità	Italiani	98,5	98,7	99,0	98,8	98,7
	Stranieri	1,5	1,3	0,9	1,1	1,2
	missing	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1
Indice di deprivazione	1	23,5	19,4	19,0	26,1	22,0
	2	16,5	20,7	12,5	13,1	15,7
	3	14,3	24,9	15,3	27,7	20,9
	4	17,3	19,9	24,4	14,7	19,1
	5	28,4	15,1	28,8	18,4	22,4
Anni persona	50.488	61.349	59.110	65.047	235.994	

### 3.3.2 Mortalità

#### 3.3.2.1 Confronto tra l'area in studio e i tassi regionali: Rapporti Standardizzati di Mortalità (SMR)

La popolazione in studio presenta una mortalità per “tutte le cause” sovrapponibile a quella regionale, da cui si differenzia per le malattie cardiovascolari, tra cui le ischemiche cardiache, i cui tassi sono significativamente inferiori alla media regionale in entrambi i generi. Nei maschi nessuna causa di morte risulta maggiormente rappresentata nell'area in studio rispetto alla regione, nelle femmine le malattie respiratorie acute presentano tassi significativamente superiori alla media regionale.

**Tab. 23** Coorte Modena: Rapporti Standardizzati di Mortalità (SMR) per genere. Popolazione di riferimento: Emilia-Romagna 1995-2006.

CAUSA	Maschi				Femmine			
	OSS.	ATT.	SMR	IC 95%	OSS.	ATT.	SMR	IC 95%
Tutte le cause	2.219	2.247,04	0,99	0,95-1,03	2.583	2.586,74	1,00	0,96-1,04
Malattie cardiocircolatorie	847	922,95	0,92*	0,86-0,98	1.101	1.242,11	0,89*	0,83-0,94
Malattie ischemiche cardiache	336	377,82	0,89*	0,80-0,99	326	390,21	0,83*	0,75-0,93
Malattie respiratorie acute	54	58,64	0,92	0,69-1,20	83	66,00	1,26*	1,00-1,56
Malattie respiratorie croniche	88	100,69	0,87	0,70-1,08	58	69,18	0,84	0,64-1,08
Asma	2	2,10	0,95	0,12-3,44	2	3,43	0,58	0,07-2,11
Diabete	35	43,02	0,81	0,57-1,13	60	69,46	0,86	0,66-1,11
Malattie renali	21	25,27	0,83	0,51-1,27	25	29,31	0,85	0,55-1,26

\*  $p < 0,05$

#### 3.3.2.2 Analisi multivariata

Come già ricordato nel Cap. Materiali e Metodi, per questa coorte la mortalità è stata analizzata unicamente per le cause non tumorali. I tumori infatti sono stati considerati solo in incidenza, avendo a disposizione i dati del Registro Tumori. Come per le coorti '95 e '91, le cause di morte non tumorali non presentano alcuna associazione con l'esposizione a inceneritori. Per “tutte le cause” nel livello più elevato di esposizione si osserva il rischio più basso di mortalità in entrambi i generi, con trend in diminuzione significativa per le femmine, per le quali pure le malattie respiratorie croniche presentano analogo risultato. Le malattie respiratorie acute, significativamente più elevate della media regionale nelle femmine (cfr. par. precedente) non sono associate con l'esposizione a inceneritore.

**Tab. 24** Coorte Modena: Regressione di Poisson delle cause di morte non tumorali in relazione ai livelli di esposizione a inceneritore, per genere. Aggiustato per: esposizione ad altre fonti, Indice di Deprivazione, età, periodo di calendario. Il sito è inserito come effetto casuale (coorte 1982-1995).

CAUSE	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi				Femmine					
		N° di Casi	RR	IC 95%		p	N° di Casi	RR	IC 95%		p
Tutte le cause	1	542	1,00				728	1,00			
	2	631	0,96	0,85	1,08		797	0,97	0,87	1,07	
	3	557	0,93	0,83	1,05		632	0,98	0,88	1,10	
	4	489	0,89	0,78	1,00		426	0,85	0,75	0,96	*
	trend					0,051					
Malattie Cardiocircolatorie	1	206	1,00				305	1,00			
	2	260	1,03	0,85	1,25		342	1,03	0,88	1,21	
	3	194	0,86	0,71	1,05		279	1,09	0,93	1,29	
	4	187	0,95	0,77	1,16		175	0,91	0,75	1,10	
	trend					0,262					
Malattie Ischemiche Cardiache	1	81	1,00				94	1,00			
	2	95	0,96	0,70	1,31		89	0,88	0,65	1,19	
	3	89	1,00	0,73	1,35		89	1,12	0,83	1,50	
	4	71	0,89	0,64	1,23		54	0,88	0,62	1,23	
	trend					0,569					
Malattie respiratorie acute	1	11	1,00				26	1,00			
	2	14	1,06	0,47	2,42		22	0,68	0,37	1,22	
	3	18	1,52	0,71	3,27		23	1,06	0,60	1,88	
	4	11	1,08	0,46	2,52		12	0,63	0,31	1,27	
	trend					0,602					
Malattie respiratorie croniche	1	24	1,00				23	1,00			
	2	22	0,79	0,43	1,44		19	0,71	0,37	1,36	
	3	23	0,91	0,51	1,63		10	0,48	0,22	1,02	
	4	19	0,87	0,47	1,60		6	0,40	0,16	1,00	
	trend					0,770					
Diabete	1	11	1,00				12	1,00			
	2	14	1,43	0,62	3,30		22	1,64	0,79	3,41	
	3	6	0,60	0,22	1,66		17	1,80	0,84	3,86	
	4	4	0,44	0,14	1,42		9	1,25	0,52	3,02	
	trend					0,078					
Malattie renali	1	7	1,00				3	1,00			
	2	4	0,50	0,14	1,80		7	2,25	0,56	9,05	
	3	5	0,87	0,26	2,87		8	3,38	0,88	12,92	
	4	5	0,89	0,27	2,92		7	3,14	0,80	12,28	
	trend					0,983					

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01



### 3.3.3 Incidenza tumori

#### 3.3.3.1 Confronto tra l'area in studio e i tassi regionali: Rapporti Standardizzati di Incidenza (SIR)

L'incidenza complessiva di tumori nella popolazione in studio in entrambi i generi non è dissimile da quella media regionale. Significativamente inferiore è invece l'incidenza del tumore dello stomaco, sia nei maschi che nelle femmine, mentre tassi superiori all'atteso si osservano nel tumore del colon e della prostata nei maschi, in quello della mammella nelle femmine.

**Tab. 25** Coorte Modena: Rapporti Standardizzati di Incidenza di tumori (SIR) per genere. Popolazione di riferimento: pool dei Registri Tumori dell'Emilia-Romagna, per gli anni 1995-2006 (Reggio Emilia: 1996-2006).

SEDE	Maschi				Femmine			
	OSS.	ATT.	SIR	IC 95%	OSS.	ATT.	SIR	IC 95%
Tutti i tumori	1.298	1.291,58	1,01	0,95-1,06	1.251	1.214,26	1,03	0,97-1,09
Stomaco	54	92,11	0,59	0,44-0,77	53	77,72	0,68	0,51-0,89
Colon	163	126,87	1,29	1,10-1,50	134	125,78	1,07	0,89-1,26
Retto	51	53,92	0,95	0,70-1,24	37	46,19	0,80	0,56-1,10
Fegato	42	41,96	1,00	0,72-1,35	29	28,44	1,02	0,68-1,46
Pancreas	42	35,88	1,17	0,84-1,58	47	45,31	1,04	0,76-1,38
Laringe	27	26,10	1,04	0,68-1,51	2	2,20	0,91	0,11-3,28
Polmone	225	224,82	1,00	0,87-1,14	86	71,15	1,21	0,97-1,49
Tessuti molli	5	4,87	1,03	0,33-2,40	2	5,27	0,38	0,05-1,37
Mammella					380	315,67	1,20	1,09-1,33
Utero, corpo					69	57,45	1,20	0,93-1,52
Ovaio					43	40,20	1,07	0,77-1,44
Prostata	309	246,23	1,26	1,12-1,40				
Vescica	103	133,47	0,77	0,63-0,94	49	39,07	1,25	0,93-1,66
Rene	46	48,78	0,94	0,69-1,26	24	31,78	0,76	0,48-1,12
Tiroide	12	10,56	1,14	0,59-1,98	36	35,38	1,02	0,71-1,41
Linfoma non Hodgkin	45	33,14	1,36	0,99-1,82	36	35,09	1,03	0,72-1,42
Malattia di Hodgkin	3	3,85	0,78	0,16-2,28	6	3,73	1,61	0,59-3,50
Mieloma multiplo	16	19,58	0,82	0,47-1,33	21	22,59	0,93	0,58-1,42
Leucemie	25	32,39	0,77	0,50-1,14	37	29,66	1,25	0,88-1,72

#### 3.3.3.2 Analisi multivariata

Come per la coorte '95 e quella '91, per "tutti i tumori" non si rileva un'associazione significativa con l'esposizione a inceneritore. Venendo alle sedi specifiche, si osserva un rischio significativamente in eccesso al quinto livello di esposizione rispetto al livello di riferimento per il tumore del colon nelle femmine, dove è pure presente un trend significativo. Nei maschi per la stessa sede non si rileva alcuna associazione

con l'esposizione. Rischi significativi in eccesso si osservano anche per il pancreas e il polmone nei maschi (terzo livello), per il linfoma non Hodgkin nelle femmine (terzo livello). Rischi significativamente in difetto si osservano invece per i tumori della vescica e del laringe (quarto livello) nei maschi e per il mieloma multiplo (quarto livello) nelle femmine, dove è anche presente un trend negativo significativo. Occorre inoltre segnalare un trend al limite della significatività per il tumore del corpo dell'utero.

**Tab. 26a** Coorte Modena: Regressione di Poisson di Incidenza tumori in relazione ai livelli di esposizione a inceneritore, per genere. Aggiustato per: esposizione ad altre fonti, Indice di Deprivazione, età, periodo di calendario. Il sito è inserito come effetto casuale.

SEDE	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi					Femmine				
		N° di Casi	RR	IC 95%		p	N° di Casi	RR	IC 95%		p
Tutti i tumori	1	277	1,00				299	1,00			
	2	348	1,01	0,85	1,19		343	0,96	0,81	1,12	
	3	333	0,99	0,85	1,17		308	1,00	0,85	1,18	
	4	340	1,00	0,85	1,18		301	1,04	0,88	1,22	
	trend					0,958					0,525
Stomaco	1	10	1,00				18	1,00			
	2	16	1,20	0,53	2,74		15	0,78	0,38	1,61	
	3	11	0,90	0,34	2,14		13	0,74	0,35	1,53	
	4	17	1,52	0,68	3,37		7	0,51	0,21	1,25	
	trend					0,417					0,143
Colon	1	43	1,00				27	1,00			
	2	51	1,02	0,67	1,57		35	1,04	0,62	1,75	
	3	31	0,64	0,40	1,03		30	1,15	0,68	1,96	
	4	38	0,76	0,49	1,19		42	1,84	1,12	3,01	*
	trend					0,078					0,012
Retto	1	10	1,00				12	1,00			
	2	10	0,73	0,29	1,80		9	0,65	0,26	1,62	
	3	10	0,87	0,36	2,12		11	0,85	0,37	1,97	
	4	21	1,59	0,73	3,44		5	0,42	0,15	1,23	
	trend					0,117					0,188
Fegato	1	7	1,00				5	1,00			
	2	15	1,91	0,75	4,84		7	1,10	0,33	3,60	
	3	9	1,10	0,40	3,00		13	2,71	0,95	7,76	
	4	11	1,26	0,48	3,31		4	0,86	0,23	3,25	
	trend					0,919					0,583
Pancreas	1	6	1,00				13	1,00			
	2	9	1,29	0,44	3,73		12	0,82	0,36	1,86	
	3	16	2,64	1,01	6,90	*	12	1,02	0,46	2,29	
	4	11	1,57	0,57	4,35		10	0,99	0,42	2,29	
	trend					0,211					0,904
Laringe	1	11	1,00				1				
	2	7	0,57	0,21	1,56		1				
	3	6	0,43	0,16	1,20		0				
	4	3	0,21	0,06	0,78	*	0				
	trend					0,011					

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01

**Tab. 26b** Coorte Modena: Regressione di Poisson di Incidenza tumori in relazione ai livelli di esposizione a inceneritore, per genere. Aggiustato per: esposizione ad altre fonti, Indice di Deprivazione, età, periodo di calendario. Il sito è inserito come effetto casuale.

SEDE	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi					Femmine				
		N° di Casi	RR	IC 95%		p	N° di Casi	RR	IC 95%		p
Polmone	1	42	1,00				23	1,00			
	2	51	0,94	0,62	1,44		25	0,80	0,44	1,45	
	3	80	1,55	1,06	2,27	*	23	0,88	0,50	1,59	
	4	52	1,07	0,70	1,61		15	0,64	0,33	1,24	
	trend										
Tessuti molli	1	3					0				
	2	0					0				
	3	1					2				
	4	1					0				
	trend										
Mammella	1						87	1,00			
	2						96	0,96	0,71	1,29	
	3						86	0,95	0,70	1,28	
	4						111	1,17	0,87	1,56	
	trend										
Utero, corpo	1						11	1,00			
	2						17	1,31	0,60	2,87	
	3						18	1,56	0,73	3,36	
	4						23	1,97	0,94	4,10	
	trend										
Ovaio	1						7	1,00			
	2						13	1,88	0,73	4,85	
	3						16	2,22	0,90	5,50	
	4						7	1,11	0,38	3,23	
	trend										
Prostata	1	55	1,00								
	2	88	1,23	0,87	1,75						
	3	78	1,12	0,79	1,58						
	4	88	1,23	0,87	1,73						
	trend										
Vescica	1	26	1,00				15	1,00			
	2	23	0,62	0,35	1,11		16	0,78	0,37	1,65	
	3	35	1,05	0,63	1,76		11	0,68	0,31	1,51	
	4	19	0,51	0,28	0,93	*	7	0,52	0,21	1,30	
	trend										
Rene	1	12	1,00				12	1,00			
	2	11	0,80	0,34	1,88		2	0,16	0,03	0,75	
	3	8	0,60	0,24	1,50		5	0,34	0,12	0,98	
	4	15	1,14	0,52	2,50		5	0,45	0,15	1,30	
	trend										

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01

**Tab. 26c** Coorte Modena: Regressione di Poisson di Incidenza tumori in relazione ai livelli di esposizione a inceneritore, per genere. Aggiustato per: esposizione ad altre fonti, Indice di Deprivazione, età, periodo di calendario. Il sito è inserito come effetto casuale.

SEDE	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi					Femmine				
		N° di Casi	RR	IC 95%		p	N° di Casi	RR	IC 95%		p
Tiroide	1	2	1,00				5	1,00			
	2	4	1,41	0,25	8,17		11	1,74	0,58	5,21	
	3	2	0,71	0,10	5,11		10	1,69	0,57	5,07	
	4	4	1,27	0,23	7,10		10	1,37	0,46	4,09	
	trend					0,977					
Linfoma non Hodgkin	1	8	1,00				4	1,00			
	2	11	1,13	0,44	2,89		11	2,53	0,78	8,17	
	3	9	0,88	0,33	2,29		12	3,56	1,12	11,34	*
	4	17	1,63	0,69	3,84		9	2,17	0,65	7,24	
	trend					0,287					
Malattia di Hodgkin	1	1					2				
	2	1					2				
	3	1					0				
	4	0					2				
	trend										
Mieloma multiplo	1	3	1,00				8	1,00			
	2	8	1,66	0,41	6,68		8	0,71	0,25	2,00	
	3	3	0,79	0,16	3,94		4	0,53	0,16	1,80	
	4	2	0,51	0,08	3,16		1	0,12	0,01	0,96	*
	trend					0,267					
Leucemie	1	4	1,00				5	1,00			
	2	8	1,60	0,46	5,53		15	2,04	0,71	5,88	
	3	5	0,93	0,25	3,50		10	1,96	0,65	5,89	
	4	8	1,45	0,43	4,92		7	1,82	0,56	5,87	
	trend					0,783					

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01

### 3.3.3.3 Sarcomi dei tessuti molli (STM)

Sono stati rilevati 12 casi incidenti di sarcomi dei tessuti molli nella coorte di Modena: 7 nelle femmine e 5 nei maschi. La tabella successiva riporta la distribuzione dei casi nelle classi di esposizione a inceneritore. L'incidenza più elevata si registra nel livello di riferimento, mentre la classe di esposizione più elevata ha il tasso più basso.

**Tab. 27** Coorte Modena: sarcomi dei tessuti molli per livelli di esposizione a inceneritore (maschi + femmine).

Livelli di PM <sub>10</sub>	N° soggetti	N° casi	Anni persona	Tasso di incidenza x 100.000	IC 95%
1	5.261	4	48.086	8,32	2,27-21,30
2	6.218	2	58.276	3,43	0,42-12,40
3	5.909	4	56.492	7,08	1,93-18,13
4	6.285	2	62.140	3,22	0,39-11,63
Totale	23.673	12	224.994	5,33	2,76-9,32

### 3.4 Confronto tra i risultati delle coorti

Si propongono di seguito alcune tabelle relative ai tumori incidenti per i quali sono stati osservati rischi in eccesso, significativi o al limite della significatività statistica, in almeno una delle analisi effettuate (pancreas, fegato, colon, polmone, utero, ovaio), ovvero a tumori per i quali sono state prodotte in letteratura evidenze, ancorché limitate, di eccesso di rischio in associazione con l'esposizione a inceneritori (stomaco, polmone, linfomi non Hodgkin, sarcomi dei tessuti molli) (14,24). Per ciascun tumore considerato si riportano i risultati dei due generi nelle tre coorti analizzate e, per linfoma non Hodgkin e sarcoma dei tessuti molli, anche i risultati congiunti dei due sessi, per calcolare i quali è stata introdotta nel modello di Poisson la covariata "genere". Per i sarcomi dei tessuti molli non si riportano i risultati della coorte di Modena, per la quale è solo stato possibile calcolare il tasso di incidenza nei quattro livelli di esposizione individuati (v. par. 3.3.3.3).

Tra i tumori considerati, quello del pancreas nei maschi presenta costanza di segno positivo per tutti i livelli di esposizione nelle tre coorti, pur con significatività del trend solo per la coorte più numerosa. Nelle femmine non si rileva alcuna associazione con l'esposizione (Tab. 28). Il tumore del fegato nei maschi, con tassi significativamente elevati solo in un livello di esposizione nella coorte '95, fornisce risultati analoghi a quelli del pancreas per la costanza del segno, ma con stime puntuali di rischio meno elevate e nessun trend significativo. Nelle femmine non si rileva alcuna associazione con l'esposizione (Tab. 29). Il tumore dello stomaco, nei due generi e nelle tre coorti, non presenta alcuna associazione con l'esposizione (Tab. 30). Il tumore del colon nelle femmine presenta trend significativo ed eccesso significativo di rischio nel livello più elevato di esposizione nella coorte di Modena, non replicato nelle altre due coorti. Nessuna associazione con l'esposizione nei maschi (Tab. 31). Il tumore del polmone presenta due risultati significativi: nei maschi della coorte di Modena al terzo livello, nelle femmine della coorte '91 al secondo livello di esposizione, senza alcun trend significativo (Tab. 32). Il tumore del corpo dell'utero nella coorte di Modena presenta un trend al limite della significatività. Il risultato non è replicato nelle altre due coorti (Tab. 33). Il tumore dell'ovaio dà alcuni risultati significativi nella coorte '95 (secondo e terzo livello di esposizione) e nella coorte '91 (terzo livello), in mancanza di trend (Tab. 34). Il linfoma non Hodgkin presenta un eccesso significativo di rischio nelle femmine della coorte di Modena, al terzo livello di esposizione. Sempre in quella coorte nei due generi il rischio pare aumentare progressivamente con i livelli di esposizione, benché in modo non significativo, cioè in relazione anche

al basso numero di casi di questa patologia. I risultati non sono replicati nelle due coorti più numerose (Tab. 35). Per i sarcomi dei tessuti molli non si osserva alcuna associazione con l'esposizione in alcuna delle coorti indagate (Tab. 36).

**Tab. 28** Incidenza di tumore del pancreas: tavola sinottica dei risultati delle analisi multivariate delle coorti in studio.

	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi					Femmine				
		N° di Casi	RR	IC 95%		p	N° di Casi	RR	IC 95%		p
Coorte 95	1	23	1,00				57	1,00			
	2	39	1,64	0,98	2,75		50	0,84	0,57	1,23	
	3	37	1,74	1,03	2,95	*	39	0,88	0,58	1,32	
	4	50	2,18	1,33	3,58	**	49	0,98	0,66	1,43	
	5	42	1,93	1,15	3,22	*	36	0,83	0,54	1,27	
	trend										
Coorte 91	1	11	1,00				33	1,00			
	2	18	1,56	0,74	3,33		20	0,57	0,33	1,01	
	3	13	1,74	0,78	3,92		17	0,83	0,46	1,50	
	4	15	1,97	0,90	4,32		16	0,74	0,40	1,34	
	5	14	1,66	0,74	3,71		15	0,68	0,36	1,27	
	trend										
Coorte MO	1	6	1,00				13	1,00			
	2	9	1,29	0,44	3,73		12	0,82	0,36	1,86	
	3	16	2,64	1,01	6,90	*	12	1,02	0,46	2,29	
	4	11	1,57	0,57	4,35		10	0,99	0,42	2,29	
	trend										

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01

**Tab. 29** Incidenza di tumore del fegato: tavola sinottica dei risultati delle analisi multivariate delle coorti in studio.

	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi					Femmine				
		N° di Casi	RR	IC 95%		p	N° di Casi	RR	IC 95%		p
Coorte 95	1	29	1,00				23	1,00			
	2	49	1,71	1,05	2,79	*	36	1,46	0,86	2,48	
	3	30	1,32	0,76	2,29		30	1,42	0,81	2,47	
	4	32	1,27	0,72	2,23		25	1,15	0,65	2,03	
	5	39	1,44	0,96	2,42		18	0,95	0,51	1,78	
	trend										
Coorte 91	1	14	1,00				9	1,00			
	2	22	1,67	0,85	3,28		18	1,92	0,86	4,32	
	3	9	1,13	0,49	2,63		12	2,17	0,90	5,19	
	4	11	1,29	0,58	2,85		6	1,05	0,37	2,97	
	5	14	1,44	0,68	3,06		6	0,98	0,34	2,80	
	trend										
Coorte MO	1	7	1,00				5	1,00			
	2	15	1,91	0,75	4,84		7	1,10	0,33	3,60	
	3	9	1,10	0,40	3,00		13	2,71	0,95	7,76	
	4	11	1,26	0,48	3,31		4	0,86	0,23	3,25	
	trend										

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01

**Tab. 30** Incidenza di tumore dello stomaco: tavola sinottica dei risultati delle analisi multivariate delle coorti in studio.

	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi				Femmine					
		N° di Casi	RR	IC 95%		p	N° di Casi	RR	IC 95%		p
Coorte 95	1	78	1,00				67	1,00			
	2	81	1,02	0,73	1,42		64	0,91	0,63	1,30	
	3	74	0,94	0,65	1,35		67	1,00	0,68	1,47	
	4	94	1,07	0,75	1,54		79	1,08	0,73	1,60	
	5	92	1,10	0,78	1,55		82	1,33	0,93	1,91	
	trend					0,469					
Coorte 91	1	35	1,00				33	1,00			
	2	31	0,90	0,53	1,52		25	0,74	0,43	1,29	
	3	16	0,72	0,38	1,33		18	0,69	0,36	1,31	
	4	23	1,00	0,57	1,76		24	0,98	0,53	1,84	
	5	32	1,09	0,65	1,83		29	1,21	0,68	2,15	
	trend					0,645					
Coorte MO	1	10	1,00				18	1,00			
	2	16	1,20	0,53	2,74		15	0,78	0,38	1,61	
	3	11	0,90	0,38	2,14		13	0,74	0,35	1,53	
	4	17	1,52	0,68	3,37		7	0,51	0,21	1,25	
	trend					0,417					

\* p &lt; 0,05; \*\* p &lt; 0,01

**Tab. 31** Incidenza di tumore del colon: tavola sinottica dei risultati delle analisi multivariate delle coorti in studio.

	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi				Femmine					
		N° di Casi	RR	IC 95%		p	N° di Casi	RR	IC 95%		p
Coorte 95	1	155	1,00				134	1,00			
	2	156	0,96	0,77	1,20		152	1,05	0,83	1,33	
	3	148	1,03	0,82	1,29		128	1,13	0,88	1,44	
	4	161	1,05	0,84	1,32		140	1,13	0,89	1,43	
	5	142	0,94	0,75	1,18		135	1,21	0,95	1,55	
	trend					0,964					
Coorte 91	1	75	1,00				76	1,00			
	2	71	0,90	0,65	1,25		76	0,93	0,67	1,28	
	3	59	1,13	0,80	1,60		42	0,86	0,59	1,26	
	4	46	0,93	0,64	1,35		39	0,80	0,54	1,18	
	5	54	0,88	0,62	1,26		56	1,05	0,73	1,50	
	trend					0,752					
Coorte MO	1	43	1,00				27	1,00			
	2	51	1,02	0,67	1,57		35	1,04	0,62	1,75	
	3	31	0,64	0,40	1,03		30	1,15	0,68	1,96	
	4	38	0,76	0,49	1,19		42	1,84	1,12	3,01	*
	trend					0,078					

\* p &lt; 0,05; \*\* p &lt; 0,01

**Tab. 32** Incidenza di tumore del polmone: tavola sinottica dei risultati delle analisi multivariate delle coorti in studio.

	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi				Femmine					
		N° di Casi	RR	IC 95%		p	N° di Casi	RR	IC 95%		p
Coorte 95	1	256	1,00				87	1,00			
	2	234	0,88	0,74	1,05		106	1,18	0,86	1,62	
	3	226	0,97	0,81	1,16		81	1,09	0,74	1,61	
	4	222	0,89	0,75	1,07		75	0,93	0,62	1,40	
	5	237	0,97	0,81	1,16		94	1,35	0,98	1,86	
	trend										
Coorte 91	1	111	1,00				37	1,00			
	2	112	0,99	0,76	1,29		59	1,56	1,03	2,37	*
	3	70	0,94	0,70	1,28		33	1,35	0,83	2,18	
	4	61	0,83	0,60	1,13		20	0,84	0,49	1,46	
	5	91	1,00	0,75	1,33		31	1,28	0,79	2,08	
	trend										
Coorte MO	1	42	1,00				23	1,00			
	2	51	0,94	0,62	1,44		25	0,80	0,44	1,45	
	3	80	1,55	1,06	2,27	*	23	0,88	0,50	1,59	
	4	52	1,07	0,70	1,61		15	0,64	0,33	1,24	
	trend										

\* p &lt; 0,05; \*\* p &lt; 0,01

	Livelli di PM <sub>10</sub>	Femmine				
		N° di Casi	RR	IC 95%		p
Coorte 95	1	64	1,00			
	2	68	0,88	0,61	1,27	
	3	75	1,25	0,87	1,80	
	4	62	0,99	0,67	1,46	
	5	55	0,85	0,58	1,25	
	trend					
Coorte 91	1	25	1,00			
	2	30	1,03	0,57	1,85	
	3	28	1,55	0,87	2,76	
	4	19	1,11	0,59	2,11	
	5	20	0,96	0,52	1,78	
	trend					
Coorte MO	1	11	1,00			
	2	17	1,31	0,60	2,87	
	3	18	1,56	0,73	3,36	
	4	23	1,97	0,94	4,10	
	trend					

\* p &lt; 0,05; \*\* p &lt; 0,01

**Tab. 33** Incidenza di tumore dell'utero: tavola sinottica dei risultati delle analisi multivariate delle coorti in studio.



	Livelli di PM <sub>10</sub>	Femmine				
		N° di Casi	RR	IC 95%		p
Coorte 95	1	35	1,00			
	2	58	1,56	1,02	2,37	*
	3	53	1,69	1,10	2,60	*
	4	44	1,27	0,81	1,99	
	5	31	1,00	0,61	1,64	
	trend					
Coorte 91	1	20	1,00			
	2	25	1,40	0,75	2,62	
	3	21	2,04	1,05	3,98	*
	4	11	1,22	0,53	2,79	
	5	10	0,85	0,38	1,90	
	trend					
Coorte MO	1	7	1,00			
	2	13	1,88	0,73	4,85	
	3	16	2,22	0,90	5,50	
	4	7	1,11	0,38	3,23	
	trend					

**Tab. 34** Incidenza di tumore dell'ovaio: tavola sinottica dei risultati delle analisi multivariate delle coorti in studio.

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01

**Tab. 35** Incidenza di linfoma non Hodgkin: tavola sinottica dei risultati delle analisi multivariate delle coorti in studio.

	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi					Femmine					Totale				
		N° di Casi	RR	IC 95%		p	N° di Casi	RR	IC 95%		p	N° di Casi	RR	IC 95%		p
Coorte 95	1	44	1,00				47	1,00				91	1,00			
	2	50	1,03	0,66	1,61		56	1,13	0,76	1,67		106	1,10	0,83	1,46	
	3	56	1,35	0,89	2,05		48	1,23	0,82	1,85		104	1,31	0,98	1,74	
	4	48	1,08	0,70	1,68		51	1,14	0,77	1,71		99	1,13	0,85	1,50	
	5	39	0,82	0,52	1,30		42	1,11	0,73	1,70		81	0,96	0,71	1,30	
	trend					0,473					0,624					
Coorte 91	1	20	1,00				24	1,00				44	1,00			
	2	23	1,08	0,58	2,00		18	0,72	0,39	1,34		41	0,89	0,58	1,36	
	3	18	1,36	0,70	2,65		18	1,27	0,69	2,36		36	1,32	0,84	2,05	
	4	17	1,36	0,68	2,69		17	1,16	0,62	2,17		34	1,23	0,79	1,94	
	5	14	0,78	0,38	1,59		12	0,78	0,39	1,58		26	0,76	0,46	1,24	
	trend					0,531					0,934					
Coorte MO	1	8	1,00				4	1,00				12	1,00			
	2	11	1,13	0,44	2,89		11	2,53	0,78	8,17		22	1,59	0,77	3,28	
	3	9	0,88	0,33	2,29		12	3,56	1,12	11,34	*	21	1,62	0,79	3,32	
	4	17	1,63	0,69	3,84		9	2,17	0,65	7,24		26	1,86	0,92	3,74	
	trend					0,287					0,218					

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01

**Tab. 36** Incidenza di sarcoma dei tessuti molli: tavola sinottica dei risultati delle analisi multivariate delle coorti in studio.

	Livelli di PM <sub>10</sub>	Maschi				Femmine				Totale						
		N° di Casi	RR	IC 95%		p	N° di Casi	RR	IC 95%		p	N° di Casi	RR	IC 95%		p
Coorte 95	1	8	1,00				15	1,00				23	1,00			
	2	4	0,46	0,14	1,54		16	1,27	0,59	2,71		20	0,88	0,47	1,65	
	3	11	1,47	0,59	3,67		13	1,23	0,54	2,71		24	1,22	0,66	2,25	
	4	8	1,00	0,37	2,68		9	0,78	0,31	1,95		17	0,78	0,40	1,53	
	5	8	1,02	0,38	2,68		10	0,79	0,34	1,85		18	0,81	0,42	1,56	
	trend					0,582					0,338					
Coorte 91	1	5	1,00				10	1,00				15	1,00			
	2	4	0,62	0,15	2,58		12	1,26	0,49	3,26		16	1,06	0,51	2,20	
	3	6	1,39	0,33	5,81		13	2,16	0,89	5,23		19	1,98	0,97	4,04	
	4	5	1,00	0,19	5,14		6	0,95	0,34	2,71		11	1,07	0,45	2,51	
	5	5	0,95	0,20	4,19		8	1,03	0,40	2,67		13	1,06	0,47	2,37	
	trend					0,863					0,952					

\* p &lt; 0,05; \*\* p &lt; 0,01

## 4. Discussione

Lo studio di mortalità e incidenza tumori ha considerato una coorte generale (coorte '95), composta da tutti i soggetti presenti al 1995 nelle aree in studio, osservati da quella data al 2006, e due sottocoorti, da questa derivate introducendo criteri restrittivi, prese in considerazione per accrescere la durata certa di esposizione e il tempo di latenza dall'inizio dell'esposizione nota all'inizio dell'osservazione: la coorte dei soggetti presenti nelle aree in studio dal 1991 al 1999, indagate dal 2000 al 2006 (coorte '91), e quella dei soggetti residenti a Modena, per i quali era possibile tracciare la storia residenziale quasi dall'inizio del funzionamento dell'inceneritore (1982 vs 1980) fino al 1995, data in cui incomincia il loro follow-up (coorte di Modena). Per ciascuna di queste coorti l'esposizione attribuita è quella del 1995, stimata a partire dai dati storici presenti negli archivi di ARPA.

### Confronto con la popolazione regionale

In relazione agli esiti considerati, per la coorte '95 e quella di Modena sono stati confrontati i tassi delle aree in studio con quelli della popolazione regionale nel periodo di follow-up. Per la mortalità da cause non tumorali, in generale, in entrambe le coorti i tassi osservati sono uguali o inferiori a quelli medi regionali di periodo, in modo significativo per le malattie cardiocircolatorie. Le eccezioni a questa osserva-

zione sono costituite dalle malattie ischemiche cardiache, i cui tassi sono significativamente inferiori alla media regionale nella coorte di Modena, significativamente superiori nelle femmine della coorte '95, e dalle malattie respiratorie acute, significativamente superiori nelle femmine della coorte di Modena.

Per quanto concerne i tumori, l'incidenza complessiva è analoga a quella regionale in entrambe le coorti e i generi, ma nelle singole sedi i risultati sono maggiormente differenziati. Si osserva un andamento analogo per l'incidenza del tumore dello stomaco, significativamente più bassa della media regionale in entrambe le coorti e i generi, e per quella di mammella e prostata, significativamente più alta. Il polmone presenta risultati differenti nei due generi (più basso della media regionale o uguale nei maschi, più alto nelle femmine), i tassi di incidenza del fegato sono inferiori alla media regionale nella coorte '95, simili in quella di Modena. L'incidenza dei linfomi non Hodgkin è in generale superiore alla media, significativamente nelle femmine della coorte '95. Risultati simili per il tumore del colon, i cui tassi sono sempre superiori alla media, in modo significativo nei maschi della coorte di Modena.

Il quadro generale che emerge da questa rapida sintesi è in generale quello di una popolazione in buone condizioni di salute, con un pattern di tumori incidenti tipico delle classi sociali di condizione media o alta, comunque poco deprivata. Per quanto concerne la valutazione dell'associazione con l'esposizione a inceneritore, non è possibile trarre alcuna indicazione da un confronto così generale ma occorre considerare i confronti interni alle aree in studio, che sono stati eseguiti applicando i modelli di regressione di Poisson.

## **Mortalità**

Nelle aree in studio non è stato osservato alcun incremento di mortalità da cause non tumorali associabile all'esposizione a inceneritore nelle coorti indagate, ad eccezione della mortalità per malattie cardiocircolatorie nelle femmine nel livello più elevato, nella coorte principale.

Per quanto riguarda i tumori, essi sono stati indagati sia per la mortalità che per l'incidenza per le coorti '95 e '91, nelle quali è compresa l'area di Bologna, priva di



Registro Tumori, solo in incidenza per la coorte di Modena. La mortalità per tumori appare in eccesso nei maschi per: fegato, per diversi livelli di esposizione e trend significativo (coorte '95), nel quarto livello di esposizione, con trend al limite della significatività (coorte '91); pancreas nel secondo e quarto livello di esposizione senza trend (coorte '95), nel quinto livello di esposizione con trend significativo (coorte '91); nelle femmine per tumore del polmone per diversi livelli di esposizione, senza trend (coorte '91). Inoltre si osserva un eccesso di rischio non significativo per il tumore della vescica nei maschi in tutti i livelli di esposizione, con trend significativo (coorte '91).

Rischi significativamente ridotti sono osservati nei maschi per prostata nei livelli 3 e 4 di esposizione, con trend al limite di significatività (coorte '91); nelle femmine per mieloma multiplo nel livello massimo di esposizione (coorte '95).

Relativamente a questi risultati, è opportuno verificare se gli eccessi di rischio riscontrati in mortalità sono confermati da analoghi risultati in incidenza. Questo aspetto è particolarmente rilevante per i tumori a cattiva prognosi (sopravvivenza a 5 anni < 30%) o intermedia (30%-70%), per la maggioranza dei quali cioè il decesso segue da vicino l'incidenza del tumore e per i quali sono quindi attese buone corrispondenze tra le due registrazioni. Per i tumori a buona prognosi invece la mancata corrispondenza può essere espressione della differente tempistica dei due eventi indagati, ovvero della differente efficacia terapeutica di interventi effettuati in sedi e periodi diversi. I tumori di fegato, pancreas e polmone sono tumori a bassa sopravvivenza e, di fatto, nel nostro studio presentano buone corrispondenze tra mortalità e incidenza, benché per il fegato la mortalità presenti rischi relativi più elevati dell'incidenza per i livelli di esposizione maggiori e trend significativo o ai limiti della significatività, a differenza dell'incidenza (coorte '95 e '91). Questo dato potrebbe essere dovuto alla possibile misclassificazione delle metastasi epatiche nelle cause di decesso, dove possono erroneamente essere registrate come tumore epatico primitivo. Buona corrispondenza tra mortalità e incidenza anche per il tumore dell'ovaio, la cui sopravvivenza a 5 anni è intorno al 40%. Per i tumori a buona prognosi (sopravvivenza a 5 anni > 70%) si osserva una discrepanza tra mortalità e incidenza solo per il tumore della vescica nei maschi della coorte '91, in

cui è presente un trend significativo in mortalità, nessuna associazione in incidenza. Constatata la sovrapposizione accettabile tra i dati di mortalità e di incidenza, si ritiene che le valutazioni su possibili associazioni tra patologia ed esposizione debbano essere fondate soprattutto sulle analisi di incidenza.

### **Incidenza dei tumori**

I tumori incidenti che presentano eccessi di rischio in almeno una coorte esaminata, per almeno un livello di esposizione appaiono essere nei maschi: fegato nel secondo livello (coorte '95); pancreas in diversi livelli di esposizione e trend significativo (coorte '95); polmone nel terzo livello (coorte di Modena); nelle femmine: polmone nel secondo livello (coorte '91), colon per l'esposizione più elevata e trend significativo (coorte di Modena), ovaio nel secondo e terzo livello (coorte '95) e terzo livello (coorte '91), linfoma non Hodgkin nel terzo livello (coorte di Modena). Il tumore del corpo dell'utero nella coorte di Modena presenta un trend al limite della significatività.

Rischi significativamente ridotti sono osservati nei maschi per: retto nel secondo livello (coorte '91); laringe nel livello massimo (coorte di Modena e coorte '95); nelle femmine per: mammella nel quinto livello (coorte '95), nel terzo e quinto livello, con trend significativo in riduzione (coorte '91); rene nel terzo livello (coorte di Modena), mieloma multiplo nel quarto livello (coorte '95).

Inoltre: il sarcoma dei tessuti molli (STM), indagato in modo accurato, non è mai risultato significativamente associato all'esposizione in alcuna delle coorti considerate.

Per consentire un'interpretazione razionale dei molteplici e differenti risultati ottenuti, si presentano di seguito alcune considerazioni relative a:

- *problemi di metodo connessi all'effettuazione di test multipli*
- *coerenza interna dei risultati ottenuti dallo studio*
- *fattori di rischio noti dei tumori per i quali si evidenzia un'associazione con l'esposizione*
- *confronto con i dati della letteratura.*



## Test multipli

In questo studio sono state considerate per ciascuna coorte, in ciascun genere, per quattro livelli di esposizione (tre nella coorte di Modena) 17 sedi tumorali indipendenti, per le quali sono stati calcolati i modelli di regressione di Poisson al fine di individuare i risultati statisticamente “significativi”, cioè le incidenze di quei livelli di esposizione che, con probabilità di errore nota ( $p < 0,05$ ), sono da considerare diverse dall’incidenza del livello di riferimento. Sono stati cioè eseguiti test multipli e ciò comporta la probabilità di ottenere risultati significativi per effetto del caso, con probabilità tanto maggiore quanto più numerosi sono i test effettuati. Una trattazione formale del tema dei test multipli e della opportunità o meno di inserire una correzione per ridurre la probabilità di risultati significativi casuali, va al di là degli obiettivi di questo rapporto. In questo studio non è stato utilizzato alcun fattore di correzione ma, per ponderare il significato delle associazioni individuate, si è scelto di privilegiare la valutazione della coerenza interna dei risultati, della plausibilità biologica degli stessi, attraverso una breve sintesi dei fattori di rischio noti per ciascun tumore evidenziato, del confronto con i risultati di altri studi.

## Coerenza interna dei risultati

In particolare si considera la coerenza tra:

- a. livelli di esposizione
- b. coorti
- c. generi.

### **a. Coerenza tra livelli di esposizione**

La presenza di risultati significativi per livelli di esposizione diversi da quello più elevato, in assenza di un trend significativo o almeno ai limiti della significatività, è di difficile interpretazione e poco verosimilmente associabile all’esposizione in studio, soprattutto se relativa a risultati non replicati tra coorti. Così il tumore dell’ovaio e quello del polmone in entrambi i generi forniscono risultati non coerenti tra livelli di esposizione in tutte le coorti considerate, in nessuna delle quali l’incidenza maggiore è associata al livello più elevato di esposizione, né si osserva alcun trend significativo.

Non dissimile è il comportamento del tumore del fegato nei maschi, ma a differenza

dei tumori di polmone e ovaio, nei quali l'incidenza appare distribuita in modo casuale tra livelli di esposizione, a volte maggiore a volte minore del livello di riferimento, la sua incidenza è sempre in eccesso per ogni livello di esposizione in ciascuna coorte, non significativo se non per il secondo livello della coorte '95. Per questi motivi e in considerazione delle evidenze, sebbene limitate, presenti in letteratura si ritiene di dovere considerare questo tumore anche nelle successive valutazioni sulla coerenza dei risultati.

### ***b. Coerenza tra risultati delle diverse coorti***

La coorte '95 è la più ampia (195.421 soggetti per un totale di 1.884.640 anni-persona) ma anche la meno definita per quanto riguarda la durata dell'esposizione e la latenza, potendo comprendere soggetti presenti nelle aree in studio per periodi molto differenti, senza alcuna possibilità di precisare l'inizio dell'esposizione. Per questa ragione è considerata "esplorativa". La coorte '91 è meno ampia della prima (85.333 soggetti per un totale di 530.049 anni-persona) ma meglio definita per quanto concerne la durata minima di esposizione, poiché comprende solo soggetti residenti nelle aree in studio, allo stesso indirizzo, per almeno nove anni. Nessuna informazione è disponibile tuttavia circa la durata reale dell'esposizione. La coorte di Modena comprende pochi soggetti (24.132 per un totale di 235.994 anni-persona), che tuttavia presentano durata dell'esposizione e latenza certe. Come tale fornisce risultati di particolare interesse. È quindi importante che eventuali risultati delle coorti '95 o '91 siano confermati, o almeno non contraddetti, dalla coorte di Modena, mentre eventuali risultati di quest'ultima, anche se non confermati dalle due coorti più numerose, sono tuttavia da tenere in considerazione. Altro aspetto importante è l'aumento di frequenza della patologia con l'aumentare del livello di esposizione, perché tale condizione suggerisce la presenza di una relazione dose-risposta, criterio rilevante nella valutazione del significato di un'associazione.

Di fatto nella coorte di Modena l'unica sede tumorale che appare significativamente associata con l'esposizione è il colon nelle femmine (significativo sia il livello più elevato di esposizione che il trend). Il risultato non è replicato nelle due coorti più ampie, benché in quella del '95 sia rilevabile un aumento dell'incidenza con i livelli di esposizione, non significativo. Sempre nella coorte di Modena occorre segnalare

il trend al limite della significatività per il tumore del corpo dell'utero, non replicato nelle due coorti maggiori e, con incertezza maggiore, l'aumentare dell'incidenza di linfomi non Hodgkin all'aumentare del livello di esposizione nei due sessi considerati congiuntamente.

Considerando le due coorti più numerose, occorre valutare il tumore del pancreas e quello del fegato nei maschi. Il primo mostra un trend significativamente associato con l'esposizione nella coorte '95 e presenta risultati non significativi ma comunque sempre in eccesso nelle altre due coorti, in assenza di trend. Per il secondo si rinvia a quanto rilevato nel paragrafo precedente "Coerenza tra livelli di esposizione".

### **c. Coerenza tra generi**

Il tumore del pancreas e quello del colon forniscono risultati non coerenti tra generi: il tumore del pancreas nelle femmine non presenta mai eccessi di rischio, così come il tumore del colon nei maschi della coorte di Modena. Per quanto riguarda il tumore del fegato, altra sede di qualche interesse per le osservazioni svolte in precedenza, nelle femmine il livello maggiore di esposizione presenta rischi relativi minori di uno in ciascuna coorte considerata. Questa diversità di risultato tra generi potrebbe essere interpretata come espressione di fattori di rischio differenti da quelli ambientali in studio, che agiscono in modo selettivo nell'uno o nell'altro sesso: stili di vita, esposizioni professionali. Questa interpretazione risulta particolarmente suggestiva nel caso di tumori come quelli qui considerati, per i quali questi fattori possono giocare ruoli eziologici importanti. Non si può tuttavia escludere un diverso effetto dei fattori ambientali nei due generi, connesso alle caratteristiche biologiche tipiche di ciascuno di essi, ma questa interpretazione parrebbe più appropriata per tumori a componente endocrina, nei quali cioè il diverso assetto ormonale potrebbe modificare l'effetto dell'esposizione.

Per i linfomi non Hodgkin e i sarcomi dei tessuti molli, infine, si è scelto di produrre i risultati anche per i due generi considerati insieme, in relazione alla bassa numerosità dei casi osservati e per la non palese disomogeneità di risultati tra generi. Questa operazione ha confermato la mancanza di associazione tra sarcomi ed esposizione, mentre per i linfomi ha evidenziato un modesto incremento di rischio all'aumentare dell'esposizione nella coorte di Modena.



## **Fattori di rischio noti per i tumori di: colon, pancreas, fegato, corpo dell'utero, linfomi non Hodgkin.**

Si riportano di seguito, in maniera estremamente sintetica, i fattori di rischio noti o sospetti per le neoplasie in eccesso nel nostro studio.

### **Pancreas (38-41)**

Fumo (20%) e storia familiare di tumore pancreatico (7-10%) sono i fattori di rischio più rilevanti. Altri fattori: Sindromi ereditarie pancreatiche e non, età avanzata, sesso maschile, discendenza afro-americana, discendenza ebraica, gruppo sanguigno non O, pancreatite cronica, diabete mellito, obesità, dieta ricca di grassi e carni e povera di vegetali e folati, esposizioni professionali (solventi organo clorurati, nichel). Più controverso appare il ruolo di caffè e alcool.

### **Colon (42-43)**

Oltre alle sindromi cancerose colon-rettali ereditarie, che rappresentano il 5% circa dei casi, i principali fattori di rischio sono l'età, il sesso maschile, la familiarità, la presenza di polipi o adenomi, la sindrome metabolica, il diabete mellito, la malattia coronarica, l'obesità, una dieta povera di fibre e ricca di grassi, la sedentarietà, il fumo e l'alcool. Dubbio è un rapporto con la diverticolosi.

### **Fegato (44-46)**

I principali fattori di rischio dell'epatocarcinoma sono rappresentati dalla infezione da virus dell'epatite B e C e dalla cirrosi epatica. Altri fattori di rischio noti sono le aflatossine, l'alcool e il fumo.

Fattori di rischio sospetti sono l'obesità, il diabete e l'insulino-resistenza, l'elevato consumo di caffè, una dieta povera di vegetali, l'uso di contraccettivi orali e il sovraccarico di ferro.

Il colangiocarcinoma, oltre ad alcool, virus dell'epatite e cirrosi, è legato ad infestazioni da parassiti, calcolosi biliare, malattia infiammatoria intestinale, deficit di  $\alpha$ -1 antitripsina, colangite sclerosante primaria e somministrazione di thorotrast.

L'angiosarcoma è legato in maniera quasi esclusiva alla esposizione professionale a cloruro di vinile monomero e, secondariamente, al thorotrast.

### **Corpo dell'utero (47-48)**

I tumori dell'endometrio di tipo 1 (estrogeno correlati) rappresentano l'80% dei casi e, oltre a fattori ormonali, riconoscono come fattori di rischio un eccessivo consumo di grassi, il sovrappeso/obesità, la sindrome metabolica, la nulliparità, il menarca precoce, l'età avanzata, una storia di tumore della mammella, l'uso prolungato di tamoxifene, la familiarità, il cancro ereditario non poliposico del colon-retto (HNPCC), l'ovaio policistico. I tumori di tipo 2, 10% circa, non sono estrogeno dipendenti e riconoscono come fattori di rischio il tamoxifene, l'atrofia endometriale, la radioterapia pelvica.

### **Linfoma non Hodgkin (49-50)**

Il LNH è molto più frequente nei paesi a sviluppo avanzato, nei maschi e in età avanzata. Riconosce fattori di rischio infettivi (infezione da HIV/AIDS, HTLV-1, epatite C, virus di Epstein e Barr, herpes virus 8, *Helicobacter pylori*), malattie autoimmuni croniche (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, ecc.), ambientali e occupazionali (pesticidi, diossine, altre sostanze chimiche), attività lavorative (saldatori, vigili del fuoco, parrucchiere, insegnanti, ecc.). I risultati per altri fattori di rischio sono controversi (peso, diabete) o inconsistenti (fumo, alcool, radiazioni ionizzanti e non ionizzanti).

### **Confronto con i dati di letteratura**

Come riportato nell'Introduzione di questo rapporto, la letteratura fornisce risultati contrastanti e comunque non conclusivi circa l'associazione tra esposizione a inceneritori e mortalità o incidenza di tumori. In particolare sono state segnalate associazioni con l'esposizione, benché con evidenza limitata, per i tumori di stomaco, polmone, fegato, colon-retto, linfomi non Hodgkin, sarcomi dei tessuti molli. Relativamente ai tumori già segnalati, questo studio suggerisce una possibile associazione per il tumore del fegato nei maschi e quello del colon nelle femmine. Lo studio inoltre introduce l'osservazione sul tumore del pancreas nei maschi e su quello del corpo dell'utero, non indagati da altri studi. Per i linfomi non Hodgkin osserva solo un modesto incremento di rischio all'aumentare dell'esposizione nella coorte di Modena. Gli studi precedenti utilizzavano in gran parte diversi disegni di studio: geografico (17, 18, 26) o caso-controllo (19, 20, 22, 23, 27) ed esploravano



esposizioni di diversa entità, mentre uno studio francese (21) ha rilevato un eccesso di rischio di linfoma non Hodgkin in relazione alla residenza vicino a 13 inceneritori per rifiuti solidi urbani stimando l'esposizione tramite modelli di dispersione al suolo delle diossine. È chiaro che eventuali evidenze certe emergerebbero con buona costanza attraverso tutti i disegni di studio ma, come spesso accade in epidemiologia ambientale, è difficile ottenere evidenze certe in assenza di esposizioni marcate, con i limiti intrinseci alla maggior parte di quel tipo di studi, limiti che sono condivisi anche da questa indagine, come descrive il paragrafo successivo. Rispetto allo studio dell'inceneritore di Coriano di Forlì (28), relativo a un sito considerato anche in questo studio e che pure utilizzava un approccio di coorte, i risultati positivi, di mortalità prevalentemente nelle donne (tutti i tumori, stomaco, colon-retto, fegato, mammella), trovano poche conferme in questa indagine, nella quale si confrontano siti diversi, con più ampio range dei livelli di esposizione. Tuttavia le osservazioni relative ai tumori di colon e fegato, pur con le rilevanti incertezze già descritte nei paragrafi precedenti, riprendono alcune segnalazioni di quello studio.

### **Limiti dello studio**

Occorre interpretare i risultati incerti o negativi di questo studio alla luce delle sue caratteristiche, alcune delle quali ne costituiscono pure i *limiti principali*, già enunciate nei capitoli precedenti e qui riassunte per comodità di comprensione:

### **Valutazione dell'esposizione**

L'esposizione è stata attribuita applicando modelli di dispersione a dati storici di emissione dagli inceneritori, relativi a un periodo non recente, nel quale non è possibile escludere che il numero, le modalità di campionamento e di analisi dei dati non fossero perfettamente omogenei tra siti.

### **Attribuzione dell'esposizione al 1995**

La scelta di utilizzare esclusivamente l'esposizione al 1995 per le tre coorti discende da una motivazione principale e un'osservazione secondaria, relativa esclusivamente alla coorte di Modena. La prima considera l'impossibilità di avere informazioni circa la storia residenziale antecedente tale data per la coorte generale e antecedente al 1991 per la coorte arruolata in quell'anno: per entrambe le coorti quindi mancano

informazioni rilevanti circa le possibili esposizioni prima dell'arruolamento. Non era quindi possibile calcolare l'esposizione cumulata nel corso della storia residenziale e si è scelto di attribuire a ogni soggetto l'esposizione all'arruolamento (coorte '95) o centrale rispetto al periodo di esposizione certa (coorte '91). L'osservazione relativa alla coorte di Modena attiene al fatto che, pur essendo possibile in questo caso calcolare l'esposizione cumulata, quanto meno dal 1982 al 1995, tuttavia per le caratteristiche di coorte chiusa della popolazione in studio, presente allo stesso indirizzo per tutto il periodo considerato, l'attribuzione di un'esposizione puntuale in un anno qualunque del periodo era comunque ben adeguata a classificare la popolazione in livelli crescenti di esposizione.

### ***Durata dell'esposizione e latenza***

L'affidabilità dell'attribuzione dell'esposizione cresce dalla coorte '95 a quella '91 alla coorte di Modena, nella quale i livelli di esposizione in cui la popolazione è stata categorizzata appaiono sufficientemente rappresentativi dell'esposizione "vera" dei primi 14 anni di esposizione (1982-1995). La coorte di Modena appare anche quella per la quale durata di esposizione e latenza sono adeguati a osservare gli eventi in studio, mentre la coorte '95 comprende anche siti nei quali l'esposizione inizia tardivamente (Rimini, '92; Ferrara, '93) e non è comunque nota l'esposizione antecedente all'arruolamento nello studio. La coorte '91 assicura almeno una durata di esposizione e di latenza di nove anni, ma non è in grado di attribuire correttamente l'esposizione antecedente al 1991; presenta inoltre un periodo breve di follow-up.

### ***Esposizione ad altri fattori di rischio***

Come nella maggior parte degli studi di epidemiologia ambientale, non è stato possibile avere informazioni sulle condizioni socio-economiche a livello individuale dei soggetti residenti, sulla loro storia occupazionale o sulle loro abitudini di vita. L'unica informazione disponibile è quella relativa al valore assunto dall'Indice di Deprivazione calcolato per sezione di censimento, che rende conto delle condizioni socio-economiche caratteristiche della piccola area in cui risiede ogni soggetto entrato nello studio. È quindi possibile che sia presente un confondimento residuo in grado di spiegare in parte le associazioni osservate.

## 5. Conclusioni

Lo studio ha considerato mortalità per diverse cause e incidenza di tumori in tre coorti di soggetti residenti nelle aree circostanti gli inceneritori per rifiuti solidi urbani attivi in Emilia-Romagna, attribuendo a ciascuno di essi l'esposizione stimata al 1995. Delle tre coorti considerate la minore per numero di soggetti (24.132), relativa unicamente ai residenti intorno all'inceneritore di Modena, è quella che fornisce maggiori certezze per quanto riguarda la durata dell'esposizione e un ragionevole periodo di latenza tra l'inizio dell'esposizione e l'osservazione dei possibili effetti. Le altre due coorti, di maggiori proporzioni, comprendono rispettivamente tutta la popolazione presente al 1995 (195.421) e tutti i soggetti presenti almeno dal 1991 al 1999 (85.333). Per quanto riguarda le cause di morte non tumorali, in nessuna coorte è stata rilevata alcuna associazione con l'esposizione a inceneritori, ad eccezione di un eccesso per le malattie cardiocircolatorie nelle femmine nel livello più elevato nella coorte principale. Relativamente alle cause tumorali, dopo una verifica di corrispondenza tra i risultati della mortalità e quelli relativi all'incidenza dei tumori, desumibili dai Registri tumori attivi in regione, si è scelto di utilizzare questi ultimi per le valutazioni di associazione con l'esposizione.

È stato osservato un incremento significativo di rischio di tumore del colon nelle donne della coorte di Modena, non rilevabile nelle altre due coorti, né negli uomini. La coorte di Modena presenta anche un'associazione con l'esposizione ai limiti della significatività per il tumore del corpo dell'utero e un modesto incremento di rischio per il linfoma non Hodgkin, nei due sessi congiunti.

Nelle due coorti più ampie si osserva nei maschi un'associazione per il tumore del pancreas e un rischio costantemente in eccesso, benché non significativo, per il tumore del fegato. Il dato non è replicato nelle femmine.

Linfomi non Hodgkin, tumori del fegato e del colon sono tra i tumori per i quali in letteratura sono segnalate evidenze limitate di associazione con l'esposizione a inceneritori, mentre il tumore del pancreas e quello del corpo dell'utero non sembra siano stati studiati in precedenza in associazione con l'esposizione qui indagata.



Lo studio Monitor rappresenta lo studio più grande e completo sugli effetti sanitari a lungo termine della esposizione ad emissioni da inceneritori. La stima della esposizione è stata effettuata sulla base di sofisticati modelli di dispersione, si è tenuto conto, nei limiti del possibile, di diversi fattori di confondimento, lo studio ha considerato tutti gli impianti della regione per un periodo di follow-up adeguato. A fronte di tali punti di forza, esistono limiti dello studio legati alla mancanza della storia residenziale per gran parte della coorte. Nel complesso, lo studio non ha messo in evidenza una coerente associazione tra livelli di esposizione e mortalità o incidenza di tumori. Alcune sedi tumorali, colon nelle donne e linfoma non Hodgkin, per le quali esisteva già una debole evidenza a priori, sono risultate associate con l'esposizione in studio nella coorte di Modena, pur con diversa forza dell'associazione. Il tumore del fegato, anch'esso già segnalato in letteratura, è risultato variamente associato con l'esposizione nelle diverse coorti indagate. Infine per il tumore del pancreas, non esplorato in altri studi, è stata osservata nei maschi un'associazione con l'esposizione nella coorte maggiore.

Queste associazioni, di cui non è possibile valutare il rapporto di causalità con l'esposizione a inceneritori per rifiuti solidi urbani, rappresentano gli unici indizi sulla possibile cancerogenicità delle emissioni da inceneritori.

## Bibliografia

1. **Prüss-Üstün A, Corvalán C.** *Preventing disease through healthy environments. Towards an estimate of the environmental burden of disease.* Geneva, WHO, 2006.
2. **WHO.** *Global health risk. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks.* Geneva, WHO, 2009.
3. **WHO.** *An overview of the evidence on environmental and occupational determinants of cancer. Conference documents "International conference on environmental and occupational determinants of cancer: interventions for primary prevention".* Asturias, Spain, march 2011.  
[http://www.who.int/phe/news/events/international\\_conference/en/index.html](http://www.who.int/phe/news/events/international_conference/en/index.html)
4. **European Environment Agency.** *Diverting waste from landfill. Effectiveness of waste-management policies in the European Union.* EEA, Copenhagen, 2009.  
<http://www.eea.europa.eu/publications/diverting-waste-from-landfill-effectiveness-of-waste-management-policies-in-the-european-union>
5. **Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, et al.** *A review of human carcinogens - Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres.* *Lancet Oncol* 2009; 5: 453-454.
6. **Baan R, Grosse Y, Straif K, et al.** *A review of human carcinogens - Part F: chemical agents and related occupations.* *Lancet Oncol* 2009; 12: 1143-1144.
7. **IEH.** *Report on health effects of waste combustion products.* Medical Research Council, Institution for Environment and Health, Leicester UK, 1997.
8. **Waste Incineration & Public Health.** *National Research Council - Committee on health effects of waste incineration.* National Academy Press, Washington DC, 2000.
9. **DEFRA.** *Department for environment, food and rural affairs. Review of environmental and health effects of waste management: municipal solid waste and similar wastes.* DEFRA publications, London, 2004.
10. **Franchini M, Rial M, Buiatti E, Bianchi F.** *Health effects of exposure to waste incinerator emissions: a review of epidemiological studies.* *Ann Ist Super Sanità* 2004; 40: 101-115.
11. **NRC.** *National Research Council Health risks from dioxin and related compounds. Evaluation of the EPA reassessment.* The National Academy Press, Washington DC, 2006.
12. **Cormier SA, Lomnicki S, Backes W, Dellinger B.** *Origin and health impacts of emissions of toxic by-products and fine particles from combustion and thermal treatment of hazardous wastes and materials.* *Environ Health Perspect* 2006; 114: 810-817.
13. **WHO.** *Population health and waste management: scientific data and policy options. Report of a WHO workshop.* Mitis F, Martuzzi M. eds. WHO, Roma, 29-30 marzo 2007. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2007.  
[http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0012/91101/E91021.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0012/91101/E91021.pdf)
14. **Porta D, Milani S, Lazzarino AI, Perucci CA, Forastiere F.** *Systematic review of epidemiological studies on health effects associated with management of solid waste.* *Environ Health* 2009; 8: 60.
15. **www.intarese.org**
16. **<http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/previous.php> <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/index.php>**
17. **Elliott P, Shaddick G, Kleinschmidt I, et al.** *Cancer incidence near municipal solid waste incinerators in Great Britain.* *Br J Cancer* 1996; 73: 702-710.
18. **Elliott P, Eaton N, Shaddick G, Carter R.** *Cancer incidence near municipal solid waste incinerators in Great Britain. Part 2: histopathological and case-note review of primary liver cancer cases.* *Br J Cancer* 2000; 82: 1103-1106.
19. **Viel JF, Arveux P, Baverel J, Cahn JY.** *Soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma clusters around a municipal solid waste incinerator with high dioxin emission levels.* *Am J Epidemiol* 2000; 152: 13-19.
20. **Floret N, Mauny F, Challier B, et al.** *Dioxin emissions from a solid waste incinerator and risk of*

*non-Hodgkin lymphoma*. *Epidemiology* 2003; 14: 392-398.

**21. Viel JF, Daniau C, Gorja S, et al.** *Risk for non-Hodgkin's lymphoma in the vicinity of French municipal solid waste incinerators*. *Environ Health* 2008; 7: 51.

**22. Comba P, Ascoli V, Belli S, et al.** *Risk of soft tissue sarcomas and residence in the neighbourhood of an incinerator of industrial wastes*. *Occup Environ Med* 2003; 60: 680-683.

**23. Zambon P, Ricci P, Bovo E, et al.** *Sarcoma risk and dioxin emissions from incinerators and industrial plants: a population-based case-control study (Italy)*. *Environ Health* 2007; 6: 19.

**24. Pirastu R, Ancona C, Iavarone I, Mitis F, Zona A, Comba P,** Gruppo di lavoro SENTIERI. *Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Inseguimenti Esposti a Rischio da Inquinamento (SENTIERI)*. *Valutazione dell'evidenza epidemiologica*. *Epidemiol Prev* 2010; 34 (suppl. 3): 1-96.

**25. Pirastu R, Iavarone I, Pasetto I, Zona A, Comba P, Gruppo di lavoro SENTIERI.** *Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Inseguimenti Esposti a Rischio da Inquinamento (SENTIERI)*. *Risultati*. *Epidemiol Prev* 2011; 35 (suppl. 4): 1-204.

**26. Federico M, Pirani M, Rashid I, Caranci N, Cirilli C.** *Cancer incidence in people with residential exposure to a municipal waste incinerator: an ecological study in Modena (Italy), 1991-2005*. *Waste Manag* 2010; 30: 1362-1370.

**27. Viel J-F, Floret N, Deconinck E, et al.** *Increased risk of non-Hodgkin lymphoma and serum organo-chlorine concentrations among neighbors of a municipal solid waste incinerator*. *Environ Int* 2011; 37: 449-453.

**28. Ranzi A, Fano V, Erspamer L, et al.** *Mortality and morbidity among people living close to incinerators: a cohort study based on dispersion modeling for exposure assessment*. *Environ Health* 2011; 10: 22.

**29. [www.registri-tumori.it](http://www.registri-tumori.it)**

**30. De Angelis R, Francisci S, Baili P, et al.** *The EURO CARE-4 database on cancer survival in Europe. Data standardisation, quality control and methods of statistical analysis*. *Eur J Cancer* 2009; 45: 909-930.

**31. Caranci N, Biggeri A, Grisotto L, et al.** *L'indice di deprivazione italiano a livello di sezione di censimento: definizione, descrizione e associazione con la mortalità*. *Epidemiol Prev* 2010; 34: 167-176.

**32. Benedetti M, Miniero R, Comba P.** *Proposta di criteri per la sorveglianza dei sarcomi dei tessuti molli in prossimità di siti inquinati da sostanze chimiche ad azione diossino-simile*. Roma, ISS, Istituzioni congressi 06/c2, 2006, p. 70.

**33. Benedetti M, Cristini G, Gallo S, et al.** *No evidence of increased risk of soft tissue sarcomas in the neighborhood of a steel foundry in Verona*. *Ann Ist Super Sanità* 2010; 46: 360-365.

**34. Weiss SW, Goldblum JR (eds)** *Enzinger and Weiss's Soft tissue tumors. V<sup>th</sup> edition*. Elsevier-Mosby, St. Louis, 2008.

**35. WHO classification of tumours.** *Pathology and genetics of tumours of soft tissues and bone*. Fletcher C, Unni KK, Mertens F (eds) IARC press, Lyon, 2002.

**36. Fletcher CDM.** *The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification*. *Histopathology* 2006; 48: 3-12.

**37. Toro JR, Travis LB, Hongyu JW, et al.** *Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: an analysis of 26,758 cases*. *Int J Cancer* 2006; 19: 2922-2930.

**38. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M.** *Pancreatic cancer*. *Lancet* 2011; 378: 607-620.

**39. Hidalgo M.** *Pancreatic cancer*. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605-1617.

**40. Chu D, Kohlmann W, Adler DG.** *Identification and screening of individuals at increased risk for pancreatic cancer with emphasis on known environmental and genetic factors and hereditary syndromes*. *JOP* 2010; 11: 203-212.

**41. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB.** *Epidemiology of pancreatic cancer: an overview*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 12: 699-708.

**42. Kwak EL, Chung DC.** *Hereditary colorectal cancer syndromes: an overview*. *Clin Colorectal Can-*



cer 2007; 5: 340-344.

**43. Khai CJ, Rex DK, Imperiale TF.** *Screening, surveillance, and primary prevention of colorectal cancer: a review of the recent literature.* Gastroenterology 2008; 135: 380-399.

**44. Jang JD, Roberts LR.** *Hepatocellular carcinoma: a global view.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 8: 448-458.

**45. Sherman M.** *Epidemiology of hepatocellular carcinoma.* Oncology 2010; 78 (suppl. 1): 7-10.

**46. Chuang SC, La Vecchia C, Boffetta P.** *Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection.* Cancer Lett 2009; 286: 9-14.

**47. Amant F, Moeman P, Neven P, et al.** *Endometrial cancer.* Lancet 2005; 366: 491-505.

**48. Arafa M, Somja J, Dehan P, et al.** *Current concepts in the pathology and epigenetics of endometrial carcinoma.* Pathology 2010; 7: 613-617.

**49. Alexander DD, Mink PJ, Adami H-O, et al.** *The non-Hodgkin lymphoma: a review of epidemiologic literature.* Int J Cancer 2007; 120: 1-39.

**50. Roman E, Smith AG.** *Epidemiology of lymphoma.* Histopathology 2011; 58: 4-14.



©



# 4| Allegato 1

## Note metodologiche

**Tab. 1** Sommario dell'evidenza epidemiologica complessiva sulla eliminazione dei rifiuti solidi urbani - inceneritori.

Effetto sulla salute	Livello di evidenza
Tutti i tumori	Limitato
Stomaco	Limitato
Colon-Retto	Limitato
Fegato	Limitato
Laringe	Inadeguato
Polmone	Limitato
Sarcomi dei tessuti molli	Limitato
Rene	Inadeguato
Vescica	Inadeguato
Linfoma non Hodgkin	Limitato
Tumori infantili	Inadeguato

Fonte: Porta D, et al. (cit.) - modificata.

**Tab. 2** Stima del rischio relativo per l'esposizione della popolazione a inceneritori.

Effetto sulla salute	Distanza dalla fonte	Rischio Relativo (IC 95%)	Livello di confidenza*
Tutti i tumori	Entro 3 km	1,035 (1,03-1,04)	Moderato
Stomaco	"	1,07 (1,02-1,13)	Moderato
Colon-Retto	"	1,11 (1,07-1,15)	Moderato
Fegato	"	1,29 (1,10-1,51)	Alto
Polmone	"	1,14 (1,11-1,17)	Moderato
Sarcomi dei tessuti molli	"	1,16 (0,96-1,41)	Alto
Linfoma non Hodgkin	"	1,11 (1,04-1,19)	Alto

\* Per il livello di confidenza è stata adottata la seguente scala: molto alto, alto, moderato, basso, molto basso).  
Fonte: Porta D, et al. (cit.) - modificata.

**Tab. 3** Sommario dell'evidenza epidemiologica sulla eliminazione dei rifiuti solidi urbani - inceneritori.

ICD-9	Cause di morte - tutte le età	Evidenza epidemiologica
140-239	Tutti i tumori	Inadeguata
151	Tumore dello stomaco	Limitata
153-154	Tumore del colon-retto	Inadeguata
155.0-155.1	Tumore primitivo del fegato e dei dotti biliari intraepatici	Limitata
161	Tumore della laringe	Inadeguata
162	Tumore della trachea, dei bronchi e del polmone	Limitata
171	Tumori maligni del connettivo e di altri tessuti molli	Limitata
174	Tumore della mammella	Inadeguata
188	Tumore della vescica	Inadeguata
189	Tumore del rene e di altri organi urinari non specificati	Inadeguata
200-208	Tumori maligni del tessuto linfoemopoietico	Limitata
200-202	Linfomi non Hodgkin	Limitata
201	Malattia di Hodgkin	Inadeguata
460-519	Malattie dell'apparato respiratorio	Inadeguata
460-466, 480-487	Malattie respiratorie acute	Inadeguata
491-492, 494-496	Malattie polmonari croniche	Inadeguata
493	Asma	Inadeguata
740-759	Malformazioni congenite	Inadeguata
ICD-9	Cause di morte - < 1 anno	Evidenza epidemiologica
001-999	Tutte le cause	Inadeguata
760-779	Alcune condizioni morbose di origine perinatale	Inadeguata
ICD-9	Cause di morte - < 14 anni	Evidenza epidemiologica
140-239	Tutti i tumori	Inadeguata
200-208	Tumori maligni del tessuto linfoemopoietico	Limitata
204-208	Leucemia	Inadeguata
460-466, 480-487	Malattie respiratorie acute	Inadeguata
493	Asma	Inadeguata

Fonte: Pirastu R, et al. (cit.) - modificata.

**Tab. 4** Cause di morte indagate.

Cause di morte	ICD-9	
Tutte le cause	001-799	Escluso cause traumatiche
Tutti i tumori	140-239	
Tumori maligni dello stomaco	151	
Tumori maligni del colon, del retto, della giunzione retto sigmoidea e dell'ano	153-154	
Tumori maligni del fegato, dei dotti biliari intraepatici e non specificato se primitivo o secondario	155	
Tumori maligni del pancreas	157	
Tumori maligni della laringe	161	
Tumori maligni della trachea, dei bronchi e dei polmoni	162	
Tumori maligni della mammella nella donna	174	
Tumori maligni del corpo dell'utero	182	
Tumori maligni dell'ovaio e degli altri annessi uterini	183	
Tumori maligni della prostata	185	
Tumori maligni della vescica	188	
Tumori maligni della tiroide	193	
Linfoma non Hodgkin (Linfosarcoma, reticolosarcoma e altri tumori maligni del tessuto linfatico e istiocitario)	200, 202	
Mieloma multiplo e tumori immunoproliferativi	203	
Leucemie	204-208	
Diabete mellito	250	
Malattie del sistema cardiocircolatorio	390-459	
Malattie ischemiche cardiache	410-414	
Infezioni respiratorie acute, Polmonite e Influenza	460-466, 480-487	
Malattie polmonari croniche ostruttive	490-492, 494, 496	Escluso asma e alveolite allergica estrinseca
Asma	493	
Nefriti, sindrome nefrosica, e altre nefrosi	580-589	

**Tab. 5** Definizione dei tumori maligni indagati.

Sede	Dettagli	ICD-O-3 Sede	ICD-O-3 morfologia
Stomaco		C16	Escluso 9590-9989
Colon	Colon, escluso giunzione retto sigmoidea	C18	Escluso 9590-9989
Retto	Retto, giunzione rettosigmoidea, canale anale e ano	C19-C21	Escluso 9590-9989
Fegato, primitivo	Fegato e dotti biliari intraepatici	C22	Escluso 9590-9989
Pancreas		C25	Escluso 9590-9989
Laringe		C32	Escluso 9590-9989
Polmone	Trachea, bronchi e polmone	C33-C34	Escluso 9590-9989, 9050-9055
Tessuti molli	Tessuto connettivo sottocutaneo e altri tessuti molli	C380, C47, C49	Escluso 9590-9989
Mammella		C500-C509	Escluso 9590-9989
Corpo dell'utero	Corpo, istmo, altro	C53	Escluso 9590-9989
Ovaio e annessi uterini		C569, C577 C570-C574	Escluso 9590-9989
Prostata		C619	Escluso 9590-9989
Vescica	Incluso carcinomi in situ	C67	Escluso 9590-9989
Rene	Rene e altri organi urinari non specificati (escluso vescica)	C64-C66, C68	Escluso 9590-9989
Ghiandola tiroidea		C739	Escluso 9590-9989
Malattia di Hodgkin	Nessuna selezione in base alla sede		9650-9667
Linfomi non Hodgkin	Nessuna selezione in base alla sede		9590-9596, 9670- 9671, 9673, 9675, 9678-9680, 9684, 9687, 9689-9691, 9695, 9698-9702, 9705, 9708-9709, 9714-9719, 9727-9729, 9827
Mieloma multiplo	Nessuna selezione in base alla sede		9731-9732, 9734
Leucemie	Nessuna selezione in base alla sede		9733, 9742, 9800-9946
Tumori maligni	Escluso tumori della pelle non melanoma e non sarcoma. Escluso carcinomi in situ ad eccezione della vescica		

Fonte: De Angelis R, et al. (cit.) - modificata.

## 4 | Allegato 2

### Sarcomi dei tessuti molli

**Tab. 1** Sarcomi dei tessuti molli per codice morfologico.

	ICD-O-3-M	Femmine		Maschi		Totale	
		N.	%	N.	%	N.	%
Sarcoma n.a.s.	8800/3	17	27,0	8	20,5	25	24,5
Sarcoma a cellule fusate	8801/3	3	4,8	-	-	3	2,9
Sarcoma a cellule giganti	8802/3	1	1,6	-	-	1	1,0
Sarcoma a piccole cellule	8803/3	1	1,6	-	-	1	1,0
Fibrosarcoma n.a.s.	8810/3	1	1,6	2	5,1	3	2,9
Fibromixosarcoma	8811/3	3	4,8	-	-	3	2,9
Sarcoma indifferenziato pleiomorfo / Istiocitoma fibroso maligno	8830/3	6	9,5	4	10,3	10	9,8
Liposarcoma n.a.s.	8850/3	5	7,9	6	15,4	11	10,8
Liposarcoma ben differenziato	8851/3	2	3,2	4	10,3	6	5,9
Liposarcoma mixoide	8852/3	2	3,2	1	2,6	3	2,9
Liposarcoma pleiomorfo	8854/3	1	1,6	-	-	1	1,0
Leiomiomasarcoma n.a.s.	8890/3	15	23,8	7	17,9	22	21,6
Leiomiomasarcoma mixoide	8891/3	1	1,6	-	-	1	1,0
Raabdomyosarcoma embrionale	8910/3	-	-	1	2,6	1	1,0
Sarcoma sinoviale n.a.s.	9040/3	-	-	1	2,6	1	1,0
Sarcoma sinoviale a cellule fusate	9041/3	1	1,6	-	-	1	1,0
Sarcoma sinoviale bifasico	9043/3	-	-	1	2,6	1	1,0
Angiosarcoma	9120/3	4	6,3	2	5,1	6	5,9
Condrosarcoma extrascheletrico	9220/3	-	-	2	5,1	2	2,0
<b>Totale</b>		<b>63</b>	<b>100,0</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>	<b>102</b>	<b>100,0</b>

n.a.s.: non altrimenti specificato.



Tab. 2 Sarcomi dei tessuti molli per sede topografica.

ICD-0-3-S	Descrizione	Femmine		Maschi		Totale	
		N.	%	N.	%	N.	%
C160-C169	Stomaco	3	4,8	1	2,6	4	3,9
C170-C179	Intestino tenue	2	3,2	2	5,1	4	3,9
C210-C218	Ano e canale anale	-	-	1	2,6	1	1,0
C250-C259	Pancreas	-	-	1	2,6	1	1,0
C260-C269	Altri e non specificati organi digestivi	1	1,6	-	-	1	1,0
C300-301, C310-319	Cavità nasali, seni accessori, orecchio medio e interno	1	1,6	-	-	1	1,0
C320-C329	Laringe	-	-	2	5,1	2	2,0
C339, C340-349	Trachea, bronchi e polmone	1	1,6	-	-	1	1,0
C381-C383	Mediastino	1	1,6	-	-	1	1,0
C384	Pleura	2	3,2	1	2,6	3	2,9
C422	Milza	1	1,6	-	-	1	1,0
C480	Retroperitoneo	6	9,5	5	12,8	11	10,8
C490-C499	Connettivo, sottocutaneo e altri tessuti molli	29	46,0	20	51,3	49	48,0
C500-C509	Mammella	4	6,3	-	-	4	3,9
C510-C519	Vulva	1	1,6	-	-	1	1,0
C540-C549	Corpo dell' utero	8	12,7	-	-	8	7,8
C620-C629	Testicolo	-	-	2	5,1	2	2,0
C630-639	Altri e non specificati organi genitali maschili	-	-	2	5,1	2	2,0
C649	Rene	-	-	1	1,6	1	1,0
C670-C679	Vescica urinaria	1	1,6	-	-	1	1,0
C710-C719	Cervello	1	1,6	-	-	1	1,0
C809	Sede sconosciuta	1	1,6	-	-	1	1,0
	<b>Totale</b>	<b>63</b>	<b>100,0</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>	<b>102</b>	<b>100,0</b>

Tab. 3 Sarcomi dei tessuti molli per classi di età.

Classi di età	Femmine		Maschi		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%
0-9	-	-	-	-	-	-
10-19	1	1,6	2	5,1	3	2,9
20-29	1	1,6	1	2,6	2	2,0
30-39	2	3,2	1	2,6	3	2,9
40-49	7	11,1	2	5,1	9	8,8
50-59	8	12,7	8	20,5	16	15,7
60-69	9	14,3	9	23,1	18	17,6
70-79	23	36,5	10	25,6	33	32,4
80+	12	19,0	6	15,4	18	17,6
<b>Totale</b>	<b>63</b>	<b>100,0</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>	<b>102</b>	<b>100,0</b>





# Appendice I

## Esiti della gravidanza per i nati nel periodo 2007-2010

**Responsabile: Silvia Candela** (Azienda USL di Reggio Emilia - Dipartimento di sanità pubblica - Servizio di Epidemiologia)

### Gruppo di lavoro:

Elisa Carretta (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Flavia Baldacchini (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Laura Bonvicini (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Ferdinando Luberto (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Paolo Marzaroli (AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia)  
Andrea Ranzi (Arpa Emilia-Romagna - CTR Ambiente e Salute)  
Michele Cordioli (Arpa Emilia-Romagna - CTR Ambiente e Salute)  
Anna Freni Sterrantino (Arpa Emilia-Romagna - CTR Ambiente e Salute)  
Paola Angelini (Regione Emilia-Romagna - Servizio di sanità Pubblica)

### Esperti esterni

Carla Ancona (SSR del Lazio - Dipartimento di Epidemiologia)  
Francesco Forastiere (SSR del Lazio - Dipartimento di Epidemiologia)

### Si ringraziano:

- il Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali e il Servizio Sviluppo Amministrazione digitale e Sistemi informativi geografici della Regione Emilia-Romagna per il prezioso lavoro, rispettivamente, di record linkage con i Data Base regionali e di identificazione e georeferenziazione dei civici residenziali usati per la costruzione della popolazione in studio;
- l'Agenzia Sanitaria e Sociale della Regione Emilia-Romagna per il prezioso lavoro nella costruzione dell'indice di deprivazione ricalibrato sulle aree in studio e per aver fornito i tassi annuali degli eventi occorsi nella popolazione dell'Emilia-Romagna nello stesso periodo dello studio;
- le Anagrafi dei Comuni nei siti di interesse<sup>1</sup> per la costruzione dell'elenco dei nati e i numerosi operatori dei Dipartimenti di Sanità Pubblica delle Aziende USL della regione per il lavoro svolto di integrazione e ricordo.

<sup>1</sup> Piacenza (PC), Cadelbosco di Sopra e Reggio Emilia (RE), Modena (MO), Bologna, Castenaso e Granarolo Emilia (BO), Ferrara e Vigarano Mainarda (FE), Forlì (FC), Coriano, Misano Adriatico, Riccione, Rimini e San Clemente (RN).

## **Introduzione**

Il lavoro qui presentato è la prosecuzione dello studio Monitor sugli eventi avversi della gravidanza occorsi nel periodo 2003-2006 (Cap.1 di questo volume). Lo studio analizza i nati nel quadriennio immediatamente successivo (2007-2010) e presenta anche l'analisi pooled dei dati relativi ai nati dei due periodi considerati (2003-2010).

## **Obiettivo dello studio**

Qui presentata è la verifica dei risultati rilevati precedentemente utilizzando la stessa metodica e introducendo nelle analisi ulteriori fattori di confondimento materni che non era stato possibile rilevare (fumo di sigaretta, comorbidità).

## **Materiali e metodi**

La popolazione in studio è costituita da tutti i nati da madri residenti nelle aree di 4 km di raggio intorno a sette inceneritori di RSU presenti in Regione nel periodo 01.01.2007 - 31.12.2010 residenti nell'area in studio (12.843 nati). Rispetto allo studio precedente il sito di Ravenna è stato escluso per l'esiguità dei nati in quell'area. Dopo record linkage con il DataBase Cedap sono entrati nello studio 11.214 nati, per i quali è stato georeferenziato l'indirizzo e attribuito un valore di esposizione alle emissioni dell'inceneritore, categorizzato in cinque livelli, e di altre fonti di inquinamento (quattro livelli). Le caratteristiche materne considerate sono l'età, la parità, il titolo di studio, la cittadinanza (italiana/straniera), l'abitudine al fumo, la comorbidità nei tre anni precedenti il concepimento, l'Indice di Deprivazione della sezione censuaria di residenza. Sono stati inoltre valutati i ricoveri durante la gravidanza con diagnosi di ipertensione. Gli esiti della gravidanza sono stati analizzati sia attraverso il confronto con i tassi regionali per ciascun livello di esposizione (Rapporti Standardizzati di Prevalenza - SRs) che, entro le aree in studio, con l'applicazione di modelli di regressione logistica per valutare la relazione tra diversi livelli di esposizione e occorrenza di ciascun esito. I risultati sono pertanto espressi come Odds Ratio, con i rispettivi Intervalli di Confidenza al 95% (OR, IC 95%).

## Risultati

Rispetto ai tassi regionali del periodo in esame l'esito nascite pretermine evidenzia un eccesso significativo nei due livelli di esposizione a inceneritore più elevati, mentre non si rileva alcuna differenza per gli altri esiti. Per quanto riguarda il confronto interno alle aree in studio solo le nascite pretermine mostrano un trend significativo con i livelli di esposizione. Per questo esito gli OR (IC 95%) dei due livelli di esposizione maggiore verso il minore sono rispettivamente 1,51 (1,18-1,93) per il quarto livello e 1,44 (1,12-1,86) per il livello maggiore. Si osserva un trend significativo anche tra i nati molto pretermine (< 32 settimane).

## Conclusioni

Lo studio qui presentato ha confermato la presenza di un'associazione statisticamente significativa tra esposizione ad emissioni da inceneritore e nascite pretermine in un periodo assai recente (2007-2010), caratterizzato da bassi livelli di esposizione.



## Introduzione

Lo studio Monitor ha considerato gli eventi avversi della gravidanza occorsi nel periodo 2003-2006, i cui risultati sono presentati nel Cap.1 di questo volume. Nelle conclusioni si accenna alla opportunità di una replica dello studio su un periodo più recente, al fine di “valutare se i cambiamenti impiantistici nel frattempo intercorsi abbiano comportato una modifica nelle stime modellistiche dell’esposizione e negli esiti segnalati”. Il lavoro qui presentato rappresenta quindi la realizzazione di quell’impegno: esso infatti analizza i nati nel quadriennio immediatamente successivo al periodo già considerato (2007-2010) e condivide con lo studio precedente gli obiettivi e, in larga misura, i metodi di elaborazione e analisi, pur introducendo nello studio ulteriori fattori di confondimento materni che non era stato possibile rilevare (fumo di sigaretta, comorbidità).

Per la buona analogia dei metodi utilizzati nei due studi successivi, si è scelto di effettuare anche l’analisi pooled dei dati relativi ai nati dei due periodi considerati (2003-2010).

## Materiali e metodi

### 2.1 Area in studio

È stata considerata la popolazione costituita dai neonati di madri che al momento del parto risiedevano in un raggio di 4 km da 7 inceneritori di RSU attivi nella regione. Lo studio comprende i comuni di Piacenza (PC), Cadelbosco di Sopra e Reggio Emilia (RE), Modena (MO), Bologna, Castenaso e Granarolo Emilia (BO), Ferrara e Vigarano Mainarda (FE), Forlì (FC), Coriano, Misano Adriatico, Riccione, Rimini e San Clemente (RN). Il sito di Ravenna non è stato incluso nello studio data la bassa numerosità dei nati nel periodo 2007-2010. Le anagrafi dei comuni interessati hanno fornito l’elenco, la data di nascita e l’indirizzo (via e numero civico) dei nati nel periodo 2007-2010 nelle aree in studio; tutti gli indirizzi sono stati georeferenziati tramite Sistemi Informativi Geografici (GIS) o Google Maps.

### 2.2 Popolazione in studio

Sono stati considerati tutti i nati nel periodo 01.01.2007 - 31.12.2010 residenti nell’area in studio. Sono stati esclusi a priori i bambini in affido, riconoscibili in quan-

to residenti presso la sede municipale del comune di residenza. Sono stati registrati 12.843 neonati. Le informazioni relative alla madre, alla gravidanza e al parto, sono state ricavate con una procedura di record-linkage dall'archivio dei Certificati di Assistenza al Parto (CedAP) che registra tutte le nascite avvenute in Emilia-Romagna. L'archivio non dispone della mobilità extra-regionale, per cui lo studio non comprende i nati fuori regione. I soggetti linkati sono risultati 11.445 (89,11%). Per tutti gli eventi avversi studiati sono stati esclusi i nati da fecondazione assistita (231; 2,02%), per cui il data set definitivo è composto da 11.214 nati.

Il data set completo (11.214 nati) è stato utilizzato solo per studiare il rapporto tra sessi, mentre per gli altri eventi avversi della gravidanza in studio sono stati applicati ulteriori criteri di esclusione, che sono elencati nella tabella 1, nella quale sono anche riportati i numeri finali di soggetti analizzati per ciascun evento in studio.

**Tab. 1** Criteri di esclusione, numero di esclusi e numero di soggetti in studio in relazione ai diversi eventi avversi della gravidanza.

		Parti gemellari	Rapporto tra sessi	Nati pretermine	Piccoli per l'età gestazionale	Basso peso alla nascita
criteri di esclusione e numero di esclusi	Fecondazione assistita	231	231	231	231	231
	Gemelli	134*		266	266	266
	Madri di nazionalità indiana				202	
	Nati pretermine					710
	Dati mancanti				2	
Numero soggetti in studio		11.080	11.214	10.948	10.744	10.238

\* è stato considerato un solo gemello per parto multiplo (sono quindi stati esclusi 131 nati da parto bigemellare + 3 nati da parto quadrigemellare)

### 2.3 Definizione degli esiti

Sono stati analizzati i seguenti eventi avversi della gravidanza:

- Gemellarità (Multiple Births - MB): numero di parti gemellari.
- Rapporto tra sessi (Sex Ratio - SexR): rapporto tra il numero di nati maschi e il numero totale di nati.
- Nati pretermine (1) (Preterm Births - PTB): nati con età gestazionale < 37 settimane. Sono state poi condotte analisi ulteriori disaggregando i nati pretermine in nati "quasi" a termine o con prematurità moderata (32-36 settimane) e nati con prematurità severa (< 32 settimane). Da questa analisi sono stati esclusi anche i



gemelli (266; 2,37%).

- Basso peso alla nascita a termine (Low Birth Weight - LBW): nati a termine con peso < 2.500 gr. Da questa analisi sono dunque stati esclusi, oltre ai gemelli, i PTB (710; 6,33%).
- “Piccoli per l’età gestazionale” (Small for Gestational Age - SGA): definiti come neonati di peso in grammi inferiore o uguale al 10° percentile previsto per la settimana di gravidanza alla nascita e per il sesso del neonato. Nel 2010 sono state prodotte per la prima volta le carte di crescita neonatali italiane (2). Tuttavia sono state nuovamente utilizzate le curve di crescita canadesi (3), sia per garantire comparabilità con lo studio precedente, sia perché basate su circa 675.000 nascite rispetto alle 45.000 dello studio italiano. Dall’analisi sono stati esclusi, oltre ai gemelli, anche i nati da madri provenienti dalla regione indiana (n. 202), costituzionalmente “piccoli”(4).

## 2.4 Caratteristiche materne

Sono state considerate le variabili socio-demografiche della madre disponibili nel data base Cedap, se potenzialmente correlate agli eventi in studio. In particolare sono state considerate: età, nazione di origine, titolo di studio della madre, indice di deprivazione, abitudine al fumo, ordine di gravidanza e sesso del neonato. L’abitudine al fumo, reperibile nel Cedap solo dal 2007, presenta tuttavia molti dati mancanti (940/11.214 pari a 8,38%). Per questa ragione e per rendere comparabili i risultati con quelli del precedente rapporto si è scelto di effettuare le analisi di regressione logistica sia correggendo per questa variabile che senza operare questa correzione.

È stato inoltre attribuito a ciascuna madre l’indice di deprivazione della sezione di censimento di residenza, quale ulteriore stima delle condizioni socio-economiche della donna, accanto a quella costituita dal titolo di studio. Non è stato possibile utilizzare le informazioni sullo stato civile e sull’occupazione materna, pur presenti nel Cedap, a causa dell’elevato numero di dati mancanti.

Per caratterizzare lo stato di salute delle madri è stato effettuato un record linkage con le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) relative al periodo 1998-2010. Sono state analizzate le donne che presentavano almeno un ricovero nei 3 anni precedenti la data presunta del concepimento. Inoltre sono state individuate le don-

ne con un ricovero durante la gravidanza con diagnosi di ipertensione, considerando i ricoveri con questa diagnosi, in qualunque posizione, e i soggetti nei quali l'ipertensione è menzionata nel ricovero per parto. Questa patologia costituisce un possibile effetto dell'esposizione a inquinanti aerodispersi ed è, a sua volta, un fattore di rischio di parto pretermine (4,5,6), essendo parte della catena causale che conduce dall'esposizione all'effetto finale sugli esiti riproduttivi.

## 2.5 Esposizione a inceneritore

Per produrre le mappe di dispersione, ed attribuire l'esposizione individuale, sono state utilizzate le simulazioni modellistiche precedentemente elaborate.

Come traccianti dell'esposizione a inceneritore sono state scelte le polveri, in base alla considerazione che esiste un'ampia disponibilità di dati misurati, provenienti dai sistemi di misurazione automatica al camino (SME) obbligatoriamente presenti in ogni inceneritore, e riguarda dunque le polveri primarie emesse dall'inceneritore. I valori misurati sono stati inserite nelle mappe di simulazione modellistica, una per ogni anno di interesse (2006-2010), modulando le emissioni per ogni mese entro l'anno. Per tenere conto poi di eventuali fermi impianto "significativi" (in termini di numero di giorni), il valore medio della mappa è stato pesato sui giorni di funzionamento del periodo considerato. Quindi per ogni mese è stato valutato il seguente contributo:

$$C_{mese} = \text{contributo\_mese} * \text{valore conc. mappa} / 12$$

In questo modo è stato anche possibile considerare valori di esposizione attribuibili a periodi temporali differenti (es. I trimestre o tutta la gravidanza) semplicemente considerando i contributi "Cmese" per i mesi di interesse. Sono stati calcolati i valori per l'intera gravidanza, i tre trimestri separatamente e il trimestre precedente il concepimento.

### *Esposizione a tutte le altre fonti*

Premesso che le caratteristiche del modello di simulazione usato non permettono di evidenziare differenze sostanziali nella morfologia delle mappe di ricaduta delle polveri e degli ossidi di azoto, la scelta è ricaduta sugli Ossidi di azoto (NOx).

Ad ogni residenza è stato quindi attribuito un valore medio di periodo, a partire dalle simulazioni sulla situazione “attuale”.

Sono state fornite le mappe per ogni macrosettore (traffico, industria, allevamenti, agricoltura, riscaldamento), per cui sono stati assegnati a ciascun nato i valori di concentrazione cumulata per tutte le fonti di concentrazione dovuta a ciascuno di questi settori.

### *Assegnazione livelli di esposizione*

In sintesi sono state calcolate le seguenti classi di esposizione:

- in riferimento al solo inceneritore, utilizzando come tracciante le polveri, 5 livelli di esposizione, così categorizzate (valori espressi in nanogrammi/m<sup>3</sup> [ng/m<sup>3</sup>], 1 microgrammo = 1.000 nanogrammi):

**1:**  $PM_{10} \leq 0,09$ ; **2:**  $PM_{10} > 0,09 - \leq 0,15$ ; **3:**  $PM_{10} > 0,15 - \leq 0,27$ ; **4:**  $PM_{10} > 0,27 - 0,55$ ; **5:**  $PM_{10} > 0,55$

- per l'esposizione a tutte le altre sorgenti delle aree in studio (traffico, inquinamento industriale, agricolo e domestico), utilizzando come tracciante gli NOx, 4 livelli di esposizione, così categorizzate (valori espressi in microgrammi/m<sup>3</sup> (µg/m<sup>3</sup>):

**1:**  $NOx < 35$ ; **2:**  $NOx > 35 - < 55$ ; **3:**  $NOx \geq 55 - < 80$ ; **4:**  $NOx \geq 80$

## **2.6 Metodi statistici**

Sono state eseguite analisi univariate dell'occorrenza degli esiti in studio in relazione all'esposizione alle emissioni degli inceneritori, alle emissioni da altre fonti, alle caratteristiche materne e alle diverse aree in studio (siti). La significatività delle differenze rilevate è stata verificata con il test del chi-quadrato o con il test di Cochran-Armitage per il trend, in caso di variabili ordinali.

Per tutti gli eventi indagati, ad eccezione di SGA<sup>2</sup>, sono stati calcolati i Rapporti

<sup>2</sup> SGA non è un esito valutato da CedAP Emilia-Romagna. Non sono quindi disponibili i tassi regionali per la standardizzazione indiretta.





Standardizzati di Prevalenza alla Nascita (RS) per età e nazionalità della madre, e i relativi limiti di confidenza al 95% (IC 95%), utilizzando come riferimento per il calcolo dei valori attesi i tassi annuali degli eventi occorsi nella popolazione dell'Emilia-Romagna nello stesso periodo dello studio.

Sono stati applicati modelli di regressione logistica multivariata per stimare gli OR, e i relativi IC 95%, della relazione tra esposizione alle emissioni dagli inceneritori ed effetti sanitari, correggendo per l'esposizione ad altre fonti e per le covariate materne. Per le analisi sulle componenti delle nascite pretermine sono stati utilizzati modelli di regressione logistica polinomica.

Al fine di indagare eventuali relazioni non lineari tra i livelli di emissione e gli eventi SGA e PTB, nei modelli di regressione logistica il livello di  $PM_{10}$  è stato incluso anche come variabile continua, dopo opportuna trasformazione mediante spline cubica ristretta a 4 nodi.

Per testare la robustezza del modello relativo all'esito PTB, sono state condotte diverse analisi di sensibilità. In particolare, è stata condotta un'analisi solo su i nati di nazionalità italiana, un'analisi modificando la categorizzazione della variabile esposizione a inceneritore, in cui le classi di esposizione sono definite dai quartili e non dai quintili, utilizzati nell'analisi principale, un'analisi con questa stessa variabile inserendo nel modello, come livello inferiore di esposizione, i non esposti della popolazione in studio nel 2003-2006 (v. Cap.1). E' stata inoltre effettuata un'analisi escludendo le donne che presentano almeno un ricovero nei 3 anni precedenti la gravidanza per le comorbidità statisticamente associate alla nascita pretermine. Inoltre, per valutare l'importanza di ogni sito nel determinare i risultati ottenuti, sono stati prodotti i modelli di regressione con l'esclusione di un singolo sito alla volta.

L'analisi dei dati è stata eseguita con Stata IC 11 e con la versione 2.11.1 di R.

### 3. Risultati

#### 3.1 Confronto tra soggetti inclusi ed esclusi dallo studio

##### *Siti*

La distribuzione per sito degli 11.214 neonati entrati nello studio è illustrata nella Tab. 2. Le province maggiormente rappresentate sono quelle di Reggio Emilia e Modena, seguite da Forlì. Piacenza è il sito nel quale l'efficienza del record linkage

è minore, a causa della vicinanza con ospedali extraregionali, in cui le donne frequentemente partoriscono, e dai quali non è recuperabile il Certificato di assistenza al parto.

**Tab. 2** Distribuzione dei neonati per sito e per inclusione nello studio.

Siti	Inclusi		Esclusi		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
Bologna	715	88,49	93	11,51	808	100,00
Ferrara	430	89,96	48	10,04	478	100,00
Forlì	1.602	92,12	137	7,88	1.739	100,00
Modena	2.368	90,49	249	9,51	2.617	100,00
Piacenza	1.490	69,66	649	30,34	2.139	100,00
Reggio Emilia	3.438	92,20	291	7,80	3.729	100,00
Rimini	1.171	87,85	162	12,15	1.333	100,00
<b>Totale</b>	<b>11.214</b>	<b>87,32</b>	<b>1.629</b>	<b>12,68</b>	<b>12.843</b>	<b>100,00</b>

### Esposizione

Il contributo medio degli inceneritori alla esposizione media a  $PM_{10}$  per i soggetti inclusi è di  $0,445 \text{ ng/m}^3$ , mentre nei soggetti esclusi è di  $0,229 \text{ ng/m}^3$  (Tab. 3).

**Tab. 3** Distribuzione dei neonati per inclusione nello studio e per livello di esposizione a  $PM_{10}$ .

	n.	$PM_{10}$ Media ( $\text{ng/m}^3$ )	Deviazione standard
Inclusi esposti	11.214	0,445	0,912
Esclusi esposti*	1.398	0,299	0,575

\*non sono compresi i 231 nati con fecondazione assistita

### Area di provenienza

La distribuzione per area di provenienza tra soggetti inclusi ed esclusi non è omogenea. In particolare tra gli esclusi sono più frequenti i figli di cittadini stranieri, per i quali possibili errori nella registrazione del nome rendono meno agevole il record linkage (Tab. 4).

**Tab. 4** Distribuzione dei neonati per Area geografica di provenienza e per inclusione nello studio.

Area di origine	Inclusi		Esclusi		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
Italia	7.277	64,89	844	51,81	8.121	63,23
Europa dell'Est	1.252	11,16	123	7,55	1.375	10,71
Altre nazioni europee	98	0,87	18	1,10	116	0,90
Nord Africa	1.038	9,26	98	6,02	1.136	8,85
Altre nazioni africane	647	5,77	39	2,39	686	5,34
Regione indiana	202	1,80	7	0,43	209	1,63
Altre nazioni asiatiche	451	4,02	59	3,62	510	3,97
Nord America	1	0,01	3	0,18	4	0,03
Centro e Sud America	247	2,20	34	2,09	281	2,19
Oceania	1	0,01	0	0,00	1	0,01
Dato mancante	0	0,00	404	24,80	404	3,15
<b>Totale</b>	<b>11.214</b>	<b>100,00</b>	<b>1.629</b>	<b>100,00</b>	<b>12.843</b>	<b>100,00</b>

### 3.2 Descrizione dei siti in relazione alle variabili di esposizione

Nella Tab. 5 sono descritte le frequenze dei soggetti inclusi nello studio a seconda del sito e delle diverse classi di esposizione alle emissioni da inceneritore e da altre fonti.

In relazione all'esposizione a inceneritore la distribuzione tra siti non appare omogenea: il livello 1 è costituito in massima parte dai nati di Reggio Emilia e Piacenza, al livello 3 sono prevalentemente collocati i nati di Modena, mentre al livello 5 i nati di Reggio Emilia e Forlì. Per le esposizioni ad altre fonti la disomogeneità tra siti permane.

Infatti mentre per il livello 1 i siti che mostrano una percentuale più alta sono Forlì e Reggio Emilia, nel livello 4 la proporzione più alta è attribuibile ai siti di Reggio Emilia, Piacenza e Modena.

**Tab. 5** Distribuzione percentuale dei nati in studio per sito e per livelli di esposizione a inceneritore o ad altre fonti di inquinamento

	Sito							
	Bologna (n=715)	Ferrara (n=430)	Forlì (n=1.602)	Modena (n=2.368)	Piacenza (n=1.490)	Reggio Emilia (n=3.438)	Rimini (n=1.171)	Totale (n=11.214)
<b>Esposizione a inceneritore</b>								
1	0,48	0,28	12,65	0,61	40,32	45,01	0,65	100,00
2	1,74	2,11	15,01	30,02	20,14	26,48	4,49	100,00
3	6,86	4,77	9,81	41,54	4,64	24,61	7,77	100,00
4	12,68	6,49	10,90	25,49	0,13	24,28	20,03	100,00
5	9,81	5,51	23,61	10,71	0,04	31,14	19,18	100,00
<b>Esposizione ad altre fonti</b>								
1	15,27	7,91	28,49	9,88	1,04	26,60	10,81	100,00
2	5,96	3,21	16,84	26,30	8,55	28,43	10,71	100,00
3	2,58	2,58	8,78	26,09	14,94	33,49	11,54	100,00



### 3.3 Descrizione delle comorbidità materne e della frequenza di ricoveri con diagnosi di ipertensione in gravidanza

Dalle SDO sono stati ricavati i ricoveri delle donne in studio nei tre anni precedenti la data presunta del concepimento (data del parto meno la durata della gravidanza in settimane). Inoltre sono stati individuati i ricoveri durante la gravidanza con diagnosi di ipertensione. In Tab. 6 sono riportate le donne con almeno un ricovero per le patologie in studio. La proporzione di donne con almeno una comorbidità che ha condotto al ricovero ospedaliero nei tre anni precedenti il concepimento è molto bassa (2,01%). Durante la gravidanza le donne con almeno un ricovero con diagnosi di ipertensione, in qualunque posizione, sono il 3,23% delle donne. **3.4**

**Tab. 6** Analisi descrittiva dell'ipertensione durante la gravidanza e delle comorbidità nei 3 anni precedenti il concepimento. Numero di donne che presentano almeno un ricovero per le patologie in studio.

Patologie in gravidanza	ICD 9 CM	n=10.948*	
		n.	%
Ipertensione	642	354	3,23
<b>Comorbidità nei 3 anni precedenti la gravidanza</b>			
Infettive	042 ; 070	10	0,09
Tiroide	240-246	33	0,30
Diabete	250-251	3	0,03
Obesità	278.0	17	0,16
Anemia	280-289	-	-
Dipendenze	303-304; 305.0-305.7	12	0,11
Cardiovascolare	401-405; 410-414; 428	10	0,09
Respiratorio	493-494	9	0,09
Fegato	570-571	4	0,04
Rene	581-583; 585; 590-591	27	0,25
Genitale	614-615; 617	97	0,89
Connettivo	710; 714	7	0,06

\*dall'analisi sono esclusi i gemelli

### Esiti in studio: confronto tra i risultati dei Siti e quelli regionali, Rapporti Standardizzati di Prevalenza alla Nascita

Per confrontare i risultati osservati nei siti e quelli medi regionali, al netto delle differenze di età materna e del paese di origine della madre, è stato calcolato il Rapporto Standardizzato di Prevalenza alla Nascita (RS, standardizzazione indiretta, Tab. 7). Nelle aree in studio, complessivamente considerate, non si apprezzano differenze statisticamente significative rispetto ai dati regionali e lo stesso si osserva per le singole classi di esposizione alle emissioni degli inceneritori per gli esiti: parti gemellari, basso peso alla nascita, rapporto tra i sessi. Per i parti pretermine il livel-

lo di esposizione 1 presenta una prevalenza ai limiti inferiori della media regionale (0,84; 0,70-1,00) mentre i livelli 4 e 5 mostrano un aumento significativo (1,23; 1,06-1,43) e 1,19 (1,01-1,38).

**Tab. 7** Rapporti standardizzati (RS) per età e nazionalità (italiana/non italiana) della madre, per ciascun esito in studio e per ogni livello di esposizione a inceneritore. Popolazione di riferimento: Emilia-Romagna 2007-2010. Basso peso alla nascita (< 2.500 gr), nati pretermine (< 37 ws), rapporto tra sessi (è stato considerato il numero di maschi).

Esposizione a inceneritore		Parti gemellari	Basso peso alla nascita	Nati Pretermine	Rapporto tra sessi
1	Osservati	24	45	132	1.246
	Attesi	29	45	157	1.279
	RS (IC95%)	0,83 (0,53; 1,23)	0,99 (0,72; 1,33)	0,84 (0,70; 1,00)	0,97 (0,92; 1,03)
2	Osservati	23	28	98	1.027
	Attesi	22	35	119	978
	RS (IC95%)	1,04 (0,66; 1,56)	0,81 (0,54; 1,17)	0,83 (0,67; 1,01)	1,05 (0,99; 1,12)
3	Osservati	34	43	138	1.240
	Attesi	27	42	144	1.191
	RS (IC95%)	1,27 (0,88; 1,77)	1,03 (0,75; 1,39)	0,96 (0,80; 1,13)	1,04 (0,98; 1,10)
4	Osservati	27	39	178	1.205
	Attesi	27	41	144	1.194
	RS (IC95%)	0,99 (0,68; 1,44)	0,94 (0,67; 1,28)	1,23 (1,06; 1,43)	1,01 (0,95; 1,07)
5	Osservati	24	39	164	1.183
	Attesi	26	40	138	1.153
	RS (IC95%)	0,92 (0,59; 1,36)	0,97 (0,69; 1,32)	1,19 (1,01; 1,38)	1,03 (0,97; 1,09)
Totale	Osservati	132	194	710	5.901
	Attesi	131	203	702	5.798
	RS (IC95%)	1,01 (0,84; 1,19)	0,95 (0,82; 1,10)	1,01 (0,94; 1,09)	1,02 (0,99; 1,04)

### 3.5 Esiti in studio: analisi univariata

Nelle Tab. 8 e 9 sono analizzati gli esiti in studio in relazione alle variabili di esposizione, alle caratteristiche materne e al sito.

Per SexR si osserva unicamente un'associazione, statisticamente significativa, con l'abitudine al fumo (chi fuma mostra una proporzione di maschi maggiore,  $p = 0,012$ ). Mentre MB non risulta associato con alcuna variabile considerata, né di



esposizione né materna (Tab. 8).

Gli esiti parto pretermine (PTB), nati piccoli per età gestazionale (SGA) e basso peso alla nascita (LBW) sono esaminati in Tab. 9. L'esposizione a emissioni da inceneritore risulta associata significativamente con PTB e la frequenza di nati pretermine aumenta all'aumentare dell'esposizione ( $p$  del trend=0,000). Non è associata con SGA e LBW.

L'esposizione ad altre fonti non è associata con alcuno degli esiti indagati.

Per quanto riguarda le variabili materne, l'età a maggior rischio è quella superiore ai 40 anni per l'esito pretermine, mentre per l'esito SGA risulta essere quella inferiore ai 20 anni e per l'esito LBW la classe di età 20-34 anni. Per l'ordine di gravidanza sono confermati i dati noti in letteratura: le nullipare sono a maggior rischio per LBW e SGA, per PTB non si rileva un'associazione significativa.

Il genere del neonato presenta un'associazione con LBW, essendo le femmine a rischio maggiore dei maschi ( $p = 0,006$ ).

Il titolo di studio risulta associato, ai limiti della significatività statistica, con l'esito PTB, anche se le donne con maggior frequenza di PTB sono quelle con licenza media superiore. Per questo stesso esito si nota un aumento significativo di nati pretermine all'aumentare del livello di deprivazione ( $p$  del trend=0,002), mentre né l'uno né l'altro indicatore di condizione socio-economica risultano associati con gli altri esiti.

L'abitudine al fumo è significativamente associata con gli esiti SGA e LBW: le donne fumatrici presentano un rischio più elevato, mentre non si rilevano differenze per l'esito PTB.

Il Paese di origine materno è significativamente associato con tutti gli esiti indagati, con risultati differenti secondo la nazionalità e l'esito. In particolare i neonati indiani hanno una frequenza di LBW molto superiori ai bambini italiani ed è per questo che sono stati esclusi dall'analisi.

Il sito infine non appare significativamente associato con alcuno degli esiti in studio.

**Tab. 8a** Analisi univariata degli esiti rapporto tra sessi e gemellarità per esposizione ambientale, caratteristiche materne e sito.

Variabile	Maschi			Parti gemellari		
	n.	%	p	n.	%	p
<b>Esposizione a inceneritore</b>			<b>*0,247</b>			<b>*0,769</b>
1	1.246	50,34		24	0,98	
2	1.027	54,28		23	1,23	
3	1.240	53,80		34	1,50	
4	1.205	52,16		27	1,18	
5	1.183	53,00		24	1,09	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
<b>Esposizione ad altre fonti</b>			<b>*0,912</b>			<b>*0,637</b>
1	1.421	52,79		29	1,09	
2	1.578	51,69		43	1,43	
3	1.524	53,95		33	1,18	
4	1.378	52,12		27	1,03	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
<b>Età materna</b>			<b>**0,118</b>			<b>**0,464</b>
< 20	80	47,34		0	0,00	
20-34	4.039	53,32		87	1,16	
35-40	1.563	51,52		39	1,30	
> 40	219	50,23		6	1,40	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
<b>Prima gravidanza</b>			<b>**0,357</b>			<b>**0,691</b>
Sì	2.473	53,14		57	1,24	
No	3.428	52,26		75	1,16	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
<b>Abitudine al fumo</b>			<b>**0,012</b>			<b>**0,744</b>
Sì	776	55,83		18	1,31	
No	4.640	52,23		106	1,21	
Dati mancanti	485	51,60		8	0,86	
<b>Area di provenienza</b>			<b>**0,225</b>			<b>**0,232</b>
Italia	3.780	51,94		87	1,21	
Europa dell'Est	681	54,39		15	1,21	
Altre nazioni europee	47	47,96		0	0,00	
Nord Africa	544	52,41		12	1,17	
Altre nazioni africane	360	55,64		14	2,21	
Regione indiana	113	55,94		0	0,00	
Altre nazioni asiatiche	252	55,88		2	0,45	
Nord America	1	100,00		0	0,00	
Centro e Sud America	122	49,39		2	0,82	
Oceania	1	100,00		0	0,00	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
<b>Sesso</b>						<b>**0,327</b>
Maschi				75	1,29	
Femmine				57	1,08	
Dati mancanti				0	0,00	
<b>Titolo di studio</b>			<b>*0,626</b>			<b>*0,290</b>
Licenza elementare	377	50,47		10	1,36	
Media inferiore	1.712	53,25		42	1,32	
Media superiore	2.330	52,29		51	1,16	
Laurea	1.482	53,00		29	1,05	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	

\*Test del trend di Cochran-Armitage; \*\* Test del Chi-quadrato. \*\*\* Indice di Deprivazione: 1 = poco deprivato; 5= molto deprivato

**Tab. 8b** Analisi univariata degli esiti rapporto tra sessi e gemellarità per esposizione ambientale, caratteristiche materne e sito.

Variabile	Maschi			Parti gemellari		
	n.	%	p	n.	%	p
Indice di deprivazione***			*0,493			*0,923
1	1.193	52,46		25	1,11	
2	1.173	53,71		28	1,30	
3	1.166	52,19		25	1,13	
4	1.118	53,31		22	1,06	
5	1.249	51,59		30	1,25	
Dati mancanti	2	50,00		2	100,00	
Sito			**0,063			**0,512
Bologna	373	52,17		5	0,70	
Ferrara	244	56,74		4	0,94	
Forlì	827	51,62		21	1,33	
Modena	1.303	55,03		35	1,50	
Piacenza	764	51,28		17	1,15	
Reggio Emilia	1.795	52,21		34	1,00	
Rimini	595	50,81		16	1,39	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
Totale	5.901	52,62		132	1,19	

\*Test del trend di Cochran-Armitage; \*\* Test del Chi-quadrato. \*\*\* Indice di Deprivazione: 1= poco deprivato; 5= molto deprivato

**Tab. 9** Analisi univariata degli esiti nati pretermine, piccoli per età gestazionale e basso peso alla nascita per esposizione ambientale, caratteristiche materne e sito.

Variabile	Nati pretermine (< 37 ws)			Piccoli per l'età gestazionale			Basso peso alla nascita (< 2,500 g.)		
	n.	%	p	n.	%	p	n.	%	p
Esposizione a inceneritore			*<0,001			*0,231			*0,876
1	132	5,44		252	10,59		45	1,96	
2	98	5,31		206	11,36		28	1,60	
3	138	6,17		258	11,88		43	2,05	
4	178	7,89		269	12,12		39	1,88	
5	164	7,51		247	11,44		39	1,93	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
Esposizione ad altre fonti			*0,520			*0,585			*0,279
1	173	6,57		301	11,63		54	2,20	
2	204	6,88		337	11,53		53	1,92	
3	167	6,05		313	11,60		42	1,62	
4	166	6,41		281	11,09		45	1,86	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
Età materna			**0,068			**0,028			**0,682
< 20	10	5,92		27	16,17		2	1,26	
20-34	453	6,12		856	11,87		139	2,00	
35-40	210	7,11		309	10,50		47	1,71	
> 40	37	8,73		40	9,50		6	1,55	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
Prima gravidanza			**0,839			**<0,001			**<0,001
Si	297	6,54		679	15,25		107	2,52	
No	413	6,45		553	8,79		87	1,45	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	

\* Test del trend di Cochran-Armitage; \*\*Test del Chi-quadrato. \*\*\* Indice di Deprivazione: 1= poco deprivato; 5= molto deprivato





**Tab. 9b** Analisi univariata degli esiti nati pretermine, piccoli per l'età gestazionale e basso peso alla nascita per esposizione ambientale, caratteristiche materne e sito.

Variabile	Nati pretermine (< 37 ws)			Piccoli per l'età gestazionale			Basso peso alla nascita (< 2.500 g.)		
	n.	%	p	n.	%	p	n.	%	p
<b>Abitudine al fumo</b>			<b>**0,776</b>			<b>**&lt;0,001</b>			<b>**0,001</b>
Si	85	6,28		211	15,58		39	3,07	
No	562	6,48		919	10,85		137	1,69	
Dati mancanti	63	6,82		102	11,06		18	2,09	
<b>Area di provenienza</b>			<b>**0,001</b>			<b>**0,040</b>			<b>**0,043</b>
Italia	430	6,06		862	12,14		134	2,01	
Europa dell'Est	66	5,40		111	9,08		15	1,30	
Altre nazioni europee	9	9,18		6	6,12		0	0,00	
Nord Africa	65	6,41		105	10,36		12	1,26	
Altre nazioni africane	63	10,18		71	11,49		14	2,52	
Regione indiana	22	10,89		-	-		9	5,00	
Altre nazioni asiatiche	34	7,61		55	12,30		6	1,45	
Nord America	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
Centro e Sud America	21	8,64		22	9,05		4	1,80	
Oceania	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<b>Sesso</b>			<b>**0,758</b>			<b>**0,434</b>			<b>**0,006</b>
Maschi	369	6,42		633	11,23		83	1,54	
Femmine	341	6,56		599	11,73		111	2,29	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<b>Titolo di studio</b>			<b>*0,050</b>			<b>*0,730</b>			<b>*0,814</b>
Licenza elementare	49	6,74		85	11,84		14	2,06	
Media inferiore	212	6,78		361	11,94		56	1,92	
Media superiore	303	6,96		465	10,84		69	1,70	
Laurea	146	5,33		321	11,82		55	2,12	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<b>Indice di deprivazione***</b>			<b>*0,002</b>			<b>*0,786</b>			<b>*0,738</b>
1	123	5,54		249	11,34		33	1,57	
2	124	5,83		244	11,59		40	2,00	
3	141	6,46		251	11,67		45	2,20	
4	144	7,01		238	11,83		38	1,99	
5	178	7,54		250	10,96		38	1,74	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<b>Sito</b>			<b>**0,631</b>			<b>**0,845</b>			<b>**0,209</b>
Bologna	45	6,38		81	11,88		10	1,52	
Ferrara	30	7,11		44	10,50		5	1,28	
Forlì	92	5,90		170	11,05		23	1,57	
Modena	167	7,27		255	11,34		36	1,69	
Piacenza	92	6,32		155	10,80		21	1,54	
Reggio Emilia	207	6,15		397	12,10		76	2,40	
Rimini	77	6,76		130	11,41		23	2,17	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<b>Totale</b>	<b>710</b>	<b>6,49</b>		<b>1.232</b>	<b>11,47</b>		<b>194</b>	<b>1,89</b>	

\* Test del trend di Cochran-Armitage; \*\*Test del Chi-quadrato. \*\*\* Indice di Deprivazione: 1= poco deprivato; 5= molto deprivato

### 3.6 Analisi multivariata

È stata effettuata un'analisi multivariata applicando modelli di regressione logistica per tutti gli esiti in studio al fine di valutarne l'associazione con i livelli di esposizione alle emissioni degli inceneritori.

Sono state utilizzate come covariate nei modelli di regressione i livelli di esposizione ad altre fonti inquinanti, le caratteristiche materne (età, ordine di gravidanza, paese di origine, titolo di studio, indice di deprivazione) e il sesso del neonato. Non è stato considerato come variabile di aggiustamento il sito, non associato con gli esiti in esame nell'analisi univariata (Tabb. 8 e 9), e con un contributo modesto alla bontà del modello nella analisi multivariata.

Per quanto riguarda gli esiti pretermine, piccoli per età gestazionale e basso peso, le analisi di regressione logistica sono state effettuate sia correggendo per la variabile abitudine al fumo (Tab. 11b) che senza operare questa correzione (Tab. 11a). Inoltre, nel modello relativo al basso peso alla nascita l'analisi statistica ha tenuto conto anche dell'età gestazionale oltre la 37a settimana di gravidanza.

I risultati sono illustrati nelle Tabb. 10, 11a e 11b.

L'esposizione alle emissioni da inceneritore non risulta associata con il rapporto tra i sessi e con la frequenza di parti gemellari.

**Tab. 10** Regressione logistica degli esiti in studio sull'esposizione a inceneritore. Rapporto tra sessi: è stata considerata la proporzione di maschi sul totale dei nati.

Livello di riferimento: esposizione = 1. Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, indice di deprivazione, esposizione ad altre fonti. MB è corretto anche per sesso del neonato. Il trend è stato valutato introducendo nei modelli le variabili categoriche come variabili continue.

Esposizione ad emissioni da inceneritore	Rapporto tra sessi (n. = 11.210)			Parti gemellari (n. = 11.078)		
	OR	p	IC (95%)	OR	p	IC (95%)
1	1 (RIF.)			1 (RIF.)		
2	1,17	0,010	(1,04; 1,32)	1,22	0,507	(0,68; 2,20)
3	1,15	0,016	(1,03; 1,29)	1,57	0,098	(0,92; 2,68)
4	1,10	0,121	(0,98; 1,23)	1,22	0,501	(0,68; 2,18)
5	1,13	0,048	(1,00; 1,27)	1,14	0,660	(0,63; 2,05)
trend *	1,02	0,151	(0,99; 1,05)	1,03	0,665	(0,91; 1,16)

\* esprime l'incremento medio di rischio rispetto al livello precedente.

Nel modello senza correzione per abitudine al fumo, si osserva una associazione tra esposizione a inceneritore e nascite pretermine (PTB), con un aumento degli OR per i livelli 4 e 5. Si osserva inoltre un incremento dell'OR all'aumentare del livello di esposizione (p del trend < 0,001). Per SGA e LBW non sono osservabili associazioni significative per alcun livello di esposizione né è apprezzabile alcun trend. Questi risultati sono confermati anche nel modello con la correzione per la variabile abitudine al fumo.

**Tab. 11a** Regressione logistica degli esiti in studio sull'esposizione a inceneritore.. PTB: nascite pretermine (< 37 ws), SGA: piccoli per l'età gestazionale, LBW: basso peso alla nascita (< 2.500 gr). Livello di riferimento: esposizione = 1. Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, indice di deprivazione, esposizione ad altre fonti. LBW è corretto anche per settimana di gestazione oltre le 37. Il trend è stato valutato introducendo nei modelli le variabili categoriche come variabili continue.

Esposizione ad emissioni da inceneritore	PTB (n. = 10.948)			SGA (n. = 10.744)			LBW (n. = 10.238)		
	OR	p	IC (95%)	OR	p	IC (95%)	OR	p	IC (95%)
1	1 (RIF.)			1 (RIF.)			1 (RIF.)		
2	0,96	0,746	(0,73; 1,25)	1,08	0,492	(0,87; 1,32)	0,82	0,405	(0,51; 1,32)
3	1,11	0,430	(0,86; 1,42)	1,10	0,350	(0,90; 1,34)	0,91	0,666	(0,59; 1,40)
4	1,48	0,001	(1,17; 1,88)	1,10	0,336	(0,90; 1,35)	0,87	0,541	(0,56; 1,36)
5	1,42	0,004	(1,12; 1,81)	1,03	0,810	(0,84; 1,25)	0,83	0,425	(0,53; 1,30)
trend *	1,12	0,000	(1,06; 1,18)	1,01	0,729	(0,96; 1,05)	0,97	0,525	(0,87; 1,07)

\* esprime l'incremento medio di rischio rispetto al livello precedente.

**Tab. 11b** Regressione logistica degli esiti in studio sull'esposizione a inceneritore. PTB: nascite pretermine (< 37 ws), SGA: piccoli per l'età gestazionale, LBW: basso peso alla nascita (< 2.500 gr). Livello di riferimento: esposizione = 1. Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, indice di deprivazione, abitudine al fumo, esposizione ad altre fonti. LBW è corretto anche per settimana di gestazione oltre le 37. Il trend è stato valutato introducendo nei modelli le variabili categoriche come variabili continue.

Esposizione ad emissioni da inceneritore	PTB (n. = 10.024)			SGA (n. = 9.822)			LBW (n. = 9.377)		
	OR	p	IC (95%)	OR	p	IC (95%)	OR	p	IC (95%)
1	1 (RIF.)			1 (RIF.)			1 (RIF.)		
2	0,97	0,811	(0,74; 1,27)	1,09	0,438	(0,88; 1,34)	0,80	0,380	(0,49; 1,32)
3	1,12	0,375	(0,87; 1,44)	1,11	0,319	(0,91; 1,36)	0,97	0,876	(0,62; 1,50)
4	1,51	0,001	(1,18; 1,93)	1,13	0,257	(0,92; 1,39)	0,89	0,624	(0,56; 1,42)
5	1,44	0,005	(1,12; 1,86)	1,09	0,428	(0,88; 1,34)	0,91	0,701	(0,57; 1,46)
trend *	1,12	0,000	(1,06; 1,19)	1,02	0,363	(0,98; 1,07)	0,99	0,811	(0,88; 1,10)

\* esprime l'incremento medio di rischio rispetto al livello precedente.

### 3.7 Stratificazione per esposizione ad altre fonti

Al fine di valutare un possibile effetto sinergico dell'esposizione alle emissioni da inceneritore e dell'esposizione ad altre fonti inquinanti, sono state calcolate le regressioni logistiche di PTB, SGA, LBW per l'esposizione ad inceneritore, stratificando per livelli di esposizione ad altre fonti (distinta in due classi: bassa, livelli 1-2, e alta, livelli 3-4).

Per le nascite pretermine il test per l'interazione non risulta statisticamente significativo (Wald test,  $p = 0,460$ ) e per entrambi gli strati si osserva un incremento significativo di rischio con l'aumentare dell'esposizione, di dimensione analoga, anche se nell'alta esposizione ad altre fonti si osserva un calo dell'OR nel livello di esposizione ad inceneritore più elevato.

Nemmeno per SGA e LBW l'effetto dell'esposizione a inceneritore appare influenzato dai differenti livelli di esposizione ad altre fonti.

**Tab. 12** Regressione logistica degli esiti in studio sull'esposizione a inceneritore stratificando per esposizione ad altre fonti (bassa, alta). Nascite pretermine (< 37 ws), basso peso alla nascita (< 2.500 gr). Livello di riferimento: esposizione = 1. Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, indice di deprivazione. Il basso peso alla nascita è corretto anche per settimana di gestazione oltre le 37.

Esposizione ad emissioni da inceneritore	Nascite pretermine				Piccoli per l'età gestazionale				Basso peso alla nascita			
	Esposizione ad altre fonti				Esposizione ad altre fonti				Esposizione ad altre fonti			
	bassa n=5.599		alta n=5.349		bassa n=5.511		alta n=5.233		bassa n=5.222		alta n=5.016	
	OR	p	OR	P	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p
1	1 (RIF.)		1 (RIF.)		1 (RIF.)		1 (RIF.)		1 (RIF.)		1 (RIF.)	
2	0,93	0,707	0,94	0,737	1,06	0,699	1,14	0,408	1,13	0,731	0,55	0,107
3	0,87	0,453	1,31	0,110	1,11	0,456	1,15	0,373	1,06	0,854	0,78	0,434
4	1,22	0,257	1,76	0,001	0,94	0,651	1,28	0,090	1,04	0,903	0,74	0,391
5	1,40	0,044	1,28	0,194	1,02	0,877	1,08	0,618	0,84	0,605	0,95	0,883
<i>trend*</i>	<i>1,11</i>	<i>0,009</i>	<i>1,12</i>	<i>0,004</i>	<i>1,00</i>	<i>0,894</i>	<i>1,02</i>	<i>0,514</i>	<i>0,96</i>	<i>0,520</i>	<i>0,99</i>	<i>0,886</i>

\* esprime l'incremento medio di rischio rispetto al livello precedente.

### 3.8 Nati pretermine, piccoli per l'età gestazionale, basso peso alla nascita: nati con esiti di maggiore gravità

Per ciascuno degli esiti indagati è stato individuato il gruppo di nati a maggior rischio neonatale, per i quali è proposta nuovamente l'analisi descrittiva e il modello di regressione logistica. Non è infatti possibile escludere, come riportato in studi recenti su inquinamento atmosferico e eventi avversi della gravidanza (7), che un'eventuale associazione tra esposizione ed esito si manifesti maggiormente per le condizioni più gravi di ciascun esito.

#### *Nati pretermine: prematurità grave*

Si è verificata l'associazione tra esposizione a inceneritore e i nati pretermine distinguendo i nati con prematurità lieve o moderata (32-36 settimane) e i nati con prematurità grave (< 32 settimane). Mentre i primi possono essere dovuti anche alla precoce induzione del parto in caso di patologie materne o di sofferenza fetale, la nascita di bambini molto pretermine non è in alcun modo indotta da manovre ostetriche ed è unicamente espressione di alterazione dell'unità feto-placentare, da

qualunque causa provocata.

La distribuzione dei neonati per età gestazionale e per livelli di esposizione a inceneritore, presentata in Tab. 13, mostra un progressivo, sebbene non costante, aumento della frequenza dell'esito con i livelli di esposizione sia per i nati "quasi" a termine o moderatamente pretermine che per i nati con prematurità grave.

**Tab. 13** Neonati per età gestazionale e per livelli di esposizione a inceneritore. Numeri assoluti e percentuali.

Esposizione a inceneritore	≥ 37 ws		32-36 ws		< 32 ws		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
1	2.293	94,56	119	4,91	13	0,54	2.425	100,00
2	1.748	94,69	95	5,15	3	0,16	1.846	100,00
3	2.099	93,83	119	5,32	19	0,85	2.237	100,00
4	2.078	92,11	154	6,83	24	1,06	2.256	100,00
5	2.020	92,49	141	6,46	23	1,05	2.184	100,00
Totale	10.238	93,51	628	5,74	82	0,75	10.948	100,00

Per valutare l'associazione tra esposizione a inceneritore e nascite pretermine, considerando sia la frequenza che la gravità dell'evento, è stato applicato un modello di regressione polinomica i cui risultati indicano le associazioni tra i potenziali fattori di rischio considerati e ciascuna modalità della variabile di esito (età gestazionale 32-36 settimane e età gestazionale inferiore alle 32 settimane) rispetto alla categoria di riferimento (bambini a termine: età gestazionale ≥ 37 settimane) (Tab. 14).

I risultati evidenziano un incremento significativo di rischio nei livelli di esposizione più elevati in entrambi i sottogruppi di nati. È necessario tenere presente che, data la bassa frequenza di bambini con meno di 32 settimane (82), le stime di rischio che si riferiscono a questo esito sono inevitabilmente meno precise.

**Tab. 14** Regressione logistica polinomica dei nati per età gestazionale. Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, indice di deprivazione, esposizione ad altre fonti.

Esposizione a inceneritore	32-36 ws (vs ≥ 37 ws)		< 32 ws (vs ≥ 37 ws)	
	OR	p	OR	p
1	1 (RIF.)		1 (RIF.)	
2	1,03	0,855	0,30	0,062
3	1,05	0,698	1,57	0,215
4	1,42	0,007	2,06	0,042
5	1,36	0,020	2,01	0,051

### *Piccoli per l'età gestazionale: nati inferiori al quinto percentile*

Sono stati individuati i nati SGA con peso inferiore o uguale al 5° percentile previsto per la settimana di gravidanza alla nascita e per il sesso del neonato. Si tratta di 578 bambini, nati sia pretermine che a termine. La regressione logistica (Tab.15) non mostra un'associazione tra questo sottogruppo di nati a maggior gravità e l'esposizione a inceneritore.

**Tab. 15** Regressione logistica di SGA con peso  $\leq$  5° percentile per settimana di gravidanza e sesso del neonato sull'esposizione a inceneritore. Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, esposizione ad altre fonti.

Esposizione a inceneritore	OR	IC 95%	p
1	1 (RIF.)		
2	1,08	(0,79 1,46)	0,637
3	1,02	(0,76 1,36)	0,923
4	1,10	(0,82 1,47)	0,540
5	1,03	(0,77 1,38)	0,859

### *Basso peso alla nascita: quartile di peso inferiore*

Sono stati considerati i bambini LBW i cui pesi appartengono al quartile inferiore della distribuzione. Si tratta di 51 bambini con range di peso 1.470-2.240 gr, la cui distribuzione per i livelli di esposizione è illustrata in Tab.16. Come già per la totalità dei bambini LBW, non si apprezza alcuna associazione con l'esposizione ad inceneritore.

**Tab. 16** Distribuzione del quartile inferiore dei nati LBW (range: 1.470-2.240 gr) per livelli di esposizione a inceneritore. LBW: basso peso alla nascita.

Esposizione a inceneritore	n.	%	p
1	9	0,39	0,839*
2	10	0,57	
3	15	0,71	
4	5	0,24	
5	12	0,59	
Totale	51	0,50	

\* Test del trend

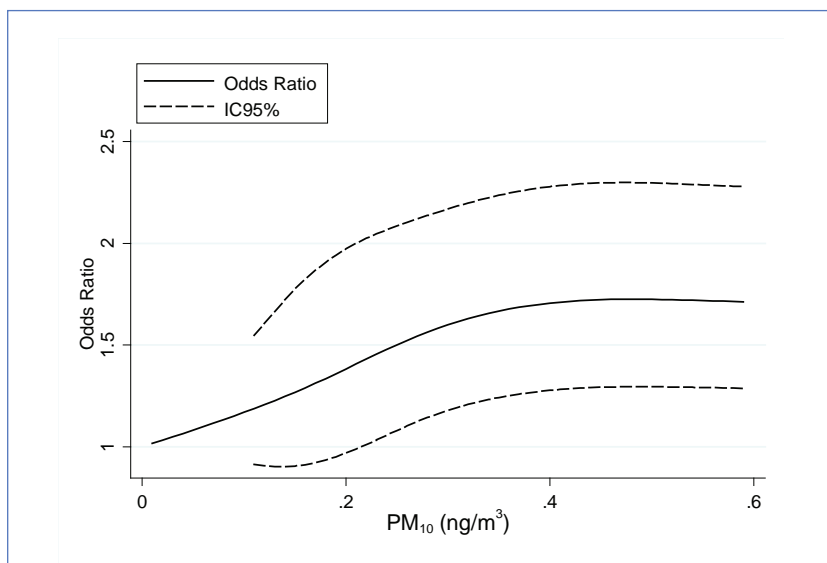
## **3.9 Valutazione su scala continua dell'esposizione a inceneritore**

La scelta degli intervalli di esposizione è relativamente arbitraria, così come illustrato nel paragrafo "Materiali e metodi". Per verificare se i risultati ottenuti sono riprodu-

cibili utilizzando i dati di esposizione come variabili continue, si è proceduto a un'analisi dell'associazione tra esito pretermine e esposizione a inceneritore sfruttando le proprietà matematiche delle Spline Cubiche Ristrette (RCS) (8).

Dal grafico emerge un incremento di rischio lineare per livelli di  $PM_{10}$  inferiori a  $0,4 \text{ ng/m}^3$  che si stabilizza per livelli superiori.

**Fig. 1** Odds Ratio e Intervalli di confidenza al 95% per l'esito PTB rispetto ai livelli di  $PM_{10}$ . L'esposizione al  $PM_{10}$  è modellata usando una RCS con nodi fissati sui 4 cut-point adottati nell'analisi principale. Gli Odds Ratio sono derivati dal confronto tra ciascun livello di  $PM_{10}$  e il livello basale. I modelli sono aggiustati per le covariate materne e l'esposizione ad altre fonti.

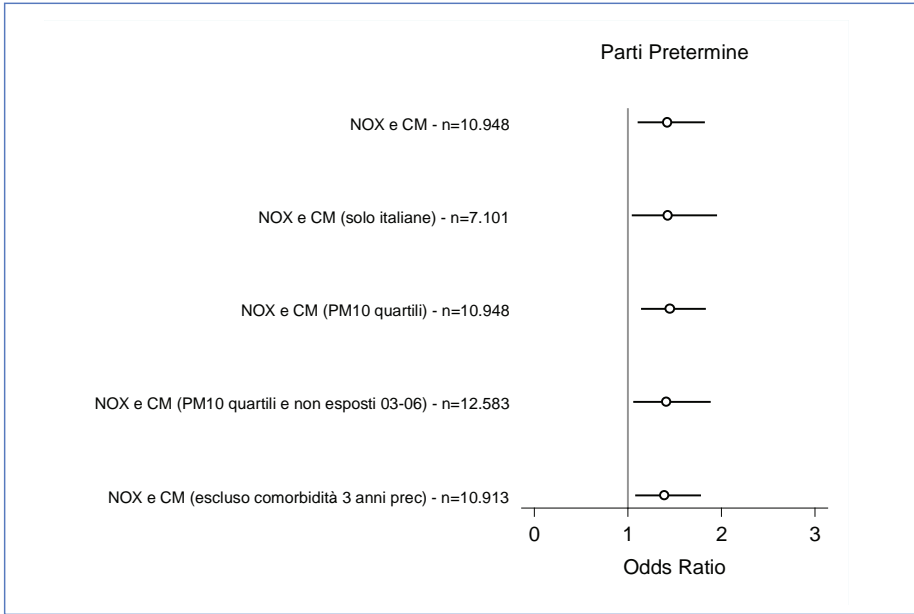


### 3.10 Analisi di sensibilità

Relativamente ai parti pretermine, per testare la robustezza dei modelli proposti, è stata modificata la base di soggetti su cui si applica il modello e la categorizzazione della variabile di esposizione (in un'analisi sono stati considerati solo i nati italiani ed è stata modificata la categorizzazione della variabile esposizione a inceneritore, secondo i quartili della distribuzione invece dei quintili). Un'altra analisi è stata condotta con la variabile categorizzata in quartili e inserendo nel modello, come livello inferiore di esposizione, i nati con esposizione a inceneritore uguale a zero della coorte 2003-2006 (v. Cap.1). Infine sono state escluse le donne con almeno un ricovero nei 3 anni precedenti la gravidanza per le comorbilità statisticamente associate alla nascita pretermine. I risultati dell'analisi di sensibilità così effettuata sono riportati nella Fig. 2, in cui si mostrano gli OR della esposizione più elevata a inceneritore confrontata con quella minore, per ciascuno dei modelli proposti.

Le analisi effettuate confermano i risultati. La stima puntuale dell'OR della esposizione maggiore vs la minore è sempre maggiore di 1 e risulta significativa per tutti i modelli proposti.

**Fig. 2** OR del livello più elevato di esposizione a inceneritore vs il livello minore, per diverse basi di soggetti e diversa categorizzazione della variabile di esposizione. NOx = esposizione ad altre fonti; CM = covariate materne (età, ordine di gravidanza, Paese di origine [se nel modello], titolo di studio), indice di deprivazione (escluso il modello con i non esposti 2003-2006) e sesso del neonato;  
 Solo italiane = esclusione delle donne con paese di origine diverso da Italia  
 PM<sub>10</sub> quartili = categorizzazione in quartili della variabile esposizione a inceneritore  
 Non esposti 03-06 = nati con esposizione uguale a 0 nella coorte 2003-2006  
 Comorbidità 3 anni prec = comorbidità nei 3 anni precedenti la gravidanza (obesità, malattie infettive e cardiovascolari) statisticamente associate alla nascita pretermine.



Per i nati pretermine sono stati inoltre calcolati i modelli di regressione logistica, escludendo dal modello un sito alla volta (Tab. 17). L'OR del livello di esposizione più elevata è significativamente maggiore del livello di riferimento in tutti i modelli.



**Tab. 17** Regressione logistica dell'esito nascite pretermine sull'esposizione a inceneritore. In ogni modello viene escluso un sito. Livello di riferimento: esposizione = 1. Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, indice di deprivazione, esposizione ad altre fonti. Il trend è stato valutato introducendo nei modelli le variabili categoriche come continue.

Esposizione a inceneritore	Sito escluso													
	MO (n=8.650)		RE (n=7.580)		RN (n=9.809)		PC (n=9.492)		FC (n=9.388)		FE (n=10.526)		BO (n=10.243)	
	OR	p	OR	p	OR	P	OR	P	OR	p	OR	P	OR	P
2	1,00	0,978	1,11	0,536	0,96	0,795	0,83	0,280	0,93	0,608	0,96	0,742	0,95	0,703
3	1,18	0,254	1,14	0,426	1,10	0,467	1,04	0,801	1,10	0,470	1,11	0,413	1,13	0,339
4	1,24	0,121	1,65	0,002	1,55	0,001	1,46	0,007	1,41	0,008	1,51	0,001	1,60	0,000
5	1,35	0,019	1,75	0,000	1,43	0,006	1,39	0,020	1,39	0,015	1,37	0,012	1,41	0,006
<i>trend*</i>	<i>1,08</i>	<i>0,009</i>	<i>1,17</i>	<i>0,000</i>	<i>1,12</i>	<i>0,000</i>	<i>1,13</i>	<i>0,000</i>	<i>1,11</i>	<i>0,001</i>	<i>1,11</i>	<i>0,000</i>	<i>1,13</i>	<i>0,000</i>

\* esprime l'incremento medio di rischio rispetto al livello precedente.

### 3.11 Ipertensione e parti pretermine: analisi dei ricoveri durante la gravidanza

L'ipertensione è uno dei possibili effetti dell'inquinamento generale e rappresenta un fattore di rischio di parto pretermine, come risulta anche dai dati di Tab. 18, che mostra nelle donne in studio con parto pretermine una prevalenza significativamente più elevata di soggetti con almeno un ricovero con diagnosi di ipertensione (11,97% vs il 2,63% delle donne con parto a termine).

**Tab. 18** Analisi univariata delle donne con almeno un ricovero per ipertensione in relazione al parto pretermine.

Variabile	Ipertensione nelle donne in studio (ICDIX: 642) n = 354		
	n.	%	p
<i>Pretermine</i>			0,000
Si	85	11,97	
No	269	2,63	
Totale	354	3,23	

È stata quindi valutata l'associazione tra esposizione e ipertensione separatamente per classe di parto pretermine (Tab. 19), da cui risulta un trend significativo per la totalità della popolazione, quasi interamente sostenuto dalla sottopopolazione delle donne che hanno partorito pretermine, per le quali il trend, nonostante i piccoli numeri, è significativo.

**Tab. 19** Regressione logistica di ipertensione sull'esposizione a inceneritore stratificando per età gestazionale (< 37 ws, ≥ 37 ws).

Livello di riferimento: esposizione = 1. Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, sito, indice di deprivazione e esposizione ad altre fonti.

Esposizione a inceneritore	Pretermine					
	Sì (n = 710)		No (n = 10.238)		Totale (n = 10.948)	
	OR	p	OR	P	OR	p
1	1 (RIF.)		1 (RIF.)		1 (RIF.)	
2	0,92	0,866	0,63	0,054	0,70	0,085
3	1,40	0,431	0,72	0,160	0,86	0,458
4	2,13	0,072	0,88	0,600	1,13	0,577
5	2,09	0,076	1,02	0,947	1,26	0,254
<i>trend*</i>	<i>1,24</i>	<i>0,023</i>	<i>1,05</i>	<i>0,416</i>	<i>1,11</i>	<i>0,037</i>

\*esprime l'incremento medio di rischio rispetto al livello precedente.

L'ipertensione in gravidanza appare quindi associata all'esposizione a inceneritore, in generale, e fortemente associata all'esito, come da letteratura (1,5,6), di cui costituisce un importante fattore di rischio. Nel nostro studio circa 1/4 (85/354) delle donne ipertese ha partorito precocemente. Esse costituiscono circa il 12% del totale delle donne con parto precoce: in questo sottogruppo è possibile che l'esposizione abbia favorito l'ipertensione, a sua volta favorente il parto pretermine. Resta tuttavia il fatto che l'88% delle donne con parto pretermine non risulta ipertesa e che quindi debbano essere postulati altri possibili meccanismi d'azione.

### 3.12 Analisi pooled (nati nel periodo 2003-2010)

L'uniformità delle metodologie applicate ai nati del periodo 2003-2006 e 2007-2010 ha permesso un'analisi pooled sull'intero dataset. Sono stati così uniti i due database, ottenendo una popolazione complessiva di 20.641 nati nel periodo 2003-2010. È stata creata una variabile binaria (periodo di studio) per tenere conto di eventuali differenze tra uno studio e l'altro. Queste differenze potrebbero essere ricondotte ad un effetto differenziale dell'esposizione nei due periodi di studio, o anche tenere conto di differenze nel reclutamento dei soggetti e nel linkare con le banche dati sanitarie; infatti, nonostante l'assoluta omogeneità delle metodologie applicate nelle due indagini in fase di reclutamento e analisi, qualche piccola differenza nelle percentuali di reclutamento della popolazione e di linkage con la banca dati Cedap è stata riscontrata.

Nella presente analisi è stato considerato solo l'evento nascita pretermine.

**Tab. 20** Numero di nati pretermine e percentuale sul totale dei nati, nei due periodi di studio.

Periodo di studio	Nati pretermine	%
2003-2006	606	6,27
2007-2010	710	6,49
<b>Totale</b>	<b>1.316</b>	<b>6,38</b>

**Tab. 21** Numero di nati pretermine e percentuale sul totale dei nati, suddiviso per gli anni di studio.

Anno di studio	Nati pretermine	%
2003	123	5,67
2004	156	6,76
2005	160	6,64
2006	167	6,80
2007	169	6,47
2008	186	6,68
2009	197	7,01
2010	158	5,77
<b>Totale</b>	<b>1.316</b>	<b>6,38</b>

La tabella 20 mostra la percentuale di nati pretermine nei due periodi di studio, che non mostra particolari differenze. Anche stratificando per anno di indagine (Tab. 21), non si rilevano particolari differenze, salvo i due anni estremi di indagine, che presentano una percentuale sensibilmente più bassa degli altri anni e della media dell'intero periodo di studio.

#### *Esposizione a inceneritore e altre fonti*

Per calcolare le classi di esposizione ad inceneritore, sono state ricalcolate 5 classi di esposizione, a partire dai valori continui di tutti i soggetti coinvolti. Per le altre fonti, avendo sempre utilizzato la stessa mappa nei due studi, non è stata fatta la ricalibrazione.

Per cui, in riferimento al solo inceneritore, utilizzando come tracciante le polveri, i 5 livelli di esposizione sono stati così categorizzati:

- 1:**  $PM_{10} \leq 0,07$ ; **2:**  $PM_{10} > 0,07 - \leq 0,15$ ; **3:**  $PM_{10} > 0,15 - \leq 0,30$ ; **4:**  $PM_{10} > 0,30 - \leq 0,80$ ;  
**5:**  $PM_{10} > 0,80$

### Analisi univariata

L'analisi dell'andamento dell'esito pretermine rispetto alle variabili di esposizione ambientale mostra un significativo incremento in funzione dell'aumento dell'esposizione ad inceneritore, con una leggera attenuazione sull'ultimo livello (Tab. 22), mentre nessuna associazione si evidenzia con l'esposizione ad altre fonti.

**Tab. 22** Analisi univariata degli esiti nati pretermine per le esposizioni ambientali.

Variabile	Parti pretermine		
	n.	%	p
Esposizione a inceneritore			< 0,001
1	243	5,62	
2	205	5,54	
3	242	5,94	
4	354	7,73	
5	272	6,91	
Dati mancanti	0	0,00	
Esposizione ad altre fonti			0,943
1	332	6,54	
2	316	6,20	
3	355	6,33	
4	311	6,47	
Dati mancanti	1	14,29	

### Analisi multivariata

Si riportano gli odds ratio della regressione logistica per l'esposizione ad inceneritore e alle altre fonti. Si evidenzia un'associazione significativa per gli ultimi 2 livelli di esposizione, confermata anche dal trend. Nell'analisi sono anche stati considerati l'anno di studio e il periodo di studio (2007-2010 vs 2003-2006), per tenere conto di eventuali differenze nei due studi, improbabili visto l'identica metodologia utilizzata, ma considerata ugualmente in virtù, ad esempio, di una migliore percentuale di linkage dei dati anagrafici e sanitari per la seconda fase dello studio.

**Tab. 23a** Regressione logistica dell'esito nascita pretermine sulle esposizioni ambientali su tutto il periodo 2003-2010. Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, indice di deprivazione, abitudine al fumo, esposizione ad altre fonti, periodo di studio. Il trend è stato valutato introducendo nei modelli le variabili categoriche come variabili continue.

Variabile	Nati pretermine (< 37 ws)		
	OR	p	IC 95%
<b>Esposizione a inceneritore</b>			
1	Rif.		
2	1,01	0,96	0,83; 1,22
3	1,06	0,57	0,88; 1,27
4	1,42	< 0,01	1,20; 1,69
5	1,30	< 0,01	1,08; 1,57
<i>Trend</i>	<i>1,09</i>	<i>&lt; 0,01</i>	<i>1,05; 1,14</i>
<b>Esposizione ad altre fonti</b>			
1	Rif.		
2	0,98	0,86	0,84; 1,16
3	0,99	0,90	0,84; 1,16
4	1,02	0,81	0,86; 1,21
<i>Trend</i>	<i>1,01</i>	<i>0,74</i>	<i>0,96; 1,06</i>
Periodo di studio (rif. 2003- 2006)	1,02	0,74	0,91; 1,14
Anno studio	1,01	0,79	0,96; 1,06

Valutando l'andamento delle esposizioni, è stata osservata una progressiva diminuzione dei livelli medi di esposizione. L'unica anomalia in questo andamento è rappresentata dall'anno 2007, che presenta una parziale inversione di tendenza, poi rientrata negli anni successivi.

Verifiche fatte con le sezioni provinciali di Arpa hanno confermato valori più elevati nei dati di input al modello (dati SME) per questa annualità in più di un sito, per motivi non uniformi.

Per questo motivo, come analisi di sensibilità, è stata fatta anche l'analisi escludendo la popolazione la cui gravidanza ricadeva per almeno 6 mesi nell'anno 2007 (2.178 casi, di cui 6,6% pretermine). La tabella 23b conferma i risultati emersi nell'analisi completa.

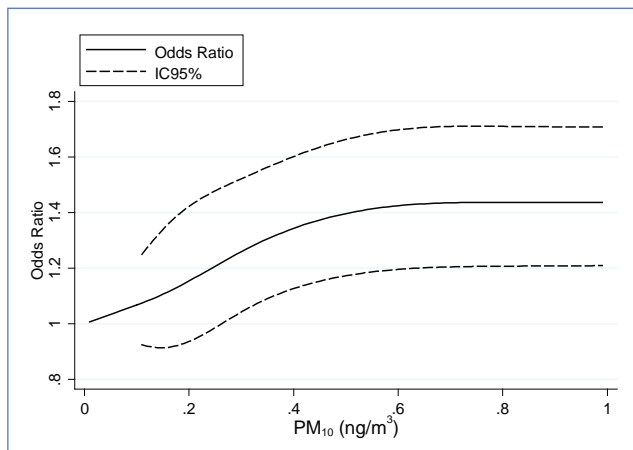
**Tab. 23b** Regressione logistica dell'esito nascita pretermine sulle esposizioni ambientali su tutto il periodo 2003-2010, escludendo l'anno 2007. Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, indice di deprivazione, abitudine al fumo, esposizione ad altre fonti, periodo di studio. Il trend è stato valutato introducendo nei modelli le variabili categoriche come variabili continue.

Variabile	Nati pretermine (< 37 ws)		
	OR	p	IC 95%
<b>Esposizione a inceneritore</b>			
1	Rif.		
2	0,96	0,71	0,79; 1,18
3	1,01	0,93	0,83; 1,22
4	1,41	< 0,01	1,18; 1,69
5	1,37	< 0,01	1,13; 1,67
<i>Trend</i>	<i>1,11</i>	<i>&lt; 0,01</i>	<i>1,05; 1,16</i>
<b>Esposizione ad altre fonti</b>			
1	Rif.		
2	0,97	0,83	0,82; 1,17
3	0,99	0,98	0,84; 1,18
4	1,04	0,67	0,87; 1,24
<i>Trend</i>	<i>1,01</i>	<i>0,44</i>	<i>0,96; 1,07</i>
Periodo di studio (rif. 2003- 2006)	1,06	0,34	0,91; 1,14
Anno studio	1,01	0,79	0,96; 1,06

### Valutazione su scala continua dell'esposizione a inceneritore

Anche per questa popolazione è stata effettuata l'analisi utilizzando il valore in continuo dell'esposizione ad inceneritore, attraverso l'utilizzo di spline, che conferma gli andamenti già osservati nell'analisi relativa al periodo 2007-2010.

**Fig. 3** Odds Ratio e Intervalli di confidenza al 95% per l'esito PTB rispetto ai livelli di PM10 su tutto il periodo 2003-2010. L'esposizione al PM10 è modellata usando una RCS con nodi fissati sui 4 cut-point adottati nell'analisi principale. Gli Odds Ratio sono derivati dal confronto tra ciascun livello di PM10 e il livello basale. I modelli sono aggiustati per le covariate materne e l'esposizione ad altre fonti.



Infine, al fine di testare l'eventuale effetto differenziale dell'esposizione ad inceneritore nei due periodi di studio, è stata inserita all'interno del modello l'interazione tra la variabile di esposizione e il periodo di studio.

Il test di significatività dell'interazione, valutato attraverso il likelihood ratio test, è risultato non significativo ( $p = 0,11$ ). Il risultato conferma un effetto overall del  $PM_{10}$ , mentre i coefficienti del modello con interazione danno un debole suggerimento che l'entità dell'effetto sia diminuita nel secondo periodo.

## 4. Discussione

Lo studio relativo agli effetti riproduttivi ha sostanzialmente riproposto i risultati del precedente lavoro (v. Cap. 1).

Ha quindi confermato l'assenza di associazione tra esposizione a inquinanti emessi dall'inceneritore e gemellarità, rapporto tra sessi alla nascita, basso peso tra i nati a termine, mentre non ha confermato l'associazione con l'esito piccoli per età gestazionale, che nello studio precedente risultava incerta. Ha invece nuovamente evidenziato l'associazione tra esposizione e nascite pretermine, risultato che, come nel precedente lavoro, resiste alle diverse analisi di sensibilità a cui è stato sottoposto e che si manifesta sia nei nati di 32-36 settimane che nei nati prima delle 32 settimane. Inoltre in questo studio, a differenza che nel precedente, non è solo l'analisi interna alle aree in studio a mostrare un'associazione significativa tra esposizione ed esito, ma anche il confronto con la media regionale fa rilevare un eccesso significativo di nati pretermine nelle due zone a maggior livello di esposizione.

L'analisi pooled su entrambi i periodi considerati nei due studi (2003-2006, 2007-2010), condotta su oltre 21.000 nati per un totale di 1.316 nati pretermine, conferma l'associazione tra esposizione e nascite pretermine, che risultano quindi essere un importante effetto dell'esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori. Le note che seguono prenderanno quindi in considerazione unicamente questo esito, per altro già ampiamente discusso nello studio precedente.

Rispetto allo studio precedente, i livelli di esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori sono diminuiti, a causa dell'ulteriore miglioramento dei sistemi di abbattimento nel frattempo estesi a tutti gli inceneritori considerati.



Per quanto concerne le caratteristiche materne questo studio integra le informazioni già disponibili con alcune altre, relative a possibili fattori di rischio di nascite pretermine: l'abitudine al fumo, ricavata dal DB CedAP su cui l'informazione è registrata dal 2007, l'Indice di Deprivazione (ID) della sezione di censimento relativa alla residenza, il profilo di comorbidità, ricavato dai ricoveri nel corso dei tre anni precedenti il concepimento. Queste informazioni hanno di fatto consentito di effettuare analisi più accurate, in grado di tenere conto di possibili fattori di confondimento non prima considerati (fumo, ID) o di selezionare la popolazione da valutare (analisi di sensibilità per comorbidità).

Pur con esposizione molto contenuta ed arricchendo di informazioni il modello di analisi, il risultato è stato pressoché sovrapponibile a quello precedente, da cui si discosta unicamente per la mancata replica della modificazione di effetto determinata dalle esposizioni ad altre fonti, per le quali l'esposizione elevata pareva agire nel primo studio in modo sinergico all'esposizione a inceneritore.

Rispetto ai risultati precedenti occorre inoltre rimarcare la modesta riduzione del rischio nei livelli più elevati di esposizione rispetto al livello inferiore: tale riduzione, non significativa, appare comunque coerente con la diminuzione dei livelli di emissioni nel frattempo avvenuta.

Il quesito di fondo che questi risultati pongono è dunque, come nel primo studio, la plausibilità del rapporto causale con esposizioni molto basse, ulteriormente ridotte rispetto al primo periodo.

Come e maggiormente che nello studio precedente non paiono tuttavia convincenti spiegazioni alternative all'associazione causale tra esposizione a inceneritori e nascite pretermine: oltre infatti alla presenza di rischi significativamente elevati nei due livelli maggiori di esposizione nei confronti del livello inferiore (OR 4° livello vs 1°: 1,51  $p = 0,001$ ; OR 5° livello vs 1°: 1,44  $p = 0,005$ ), e di un incremento significativo del rischio all'aumentare dell'esposizione ( $p$  del trend  $< 0,001$ ), i risultati delle analisi di sensibilità confermano la robustezza dell'associazione (v. Par. 3.10). Tra le varie analisi effettuate in questo ambito sono state considerate, come nello studio precedente, solo le donne italiane e, in aggiunta a quanto valutato precedentemente, sono state escluse le donne con comorbidità. Si è inteso in tal modo limitare l'analisi alle sole donne senza apparenti rilevanti motivi clinici di parto pretermine, per veri-



ficare la forza dell'associazione al netto di possibili cause sanitarie individuali. Né la restrizione etnica né quella clinica hanno variato i risultati dell'analisi principale. Un altro argomento a favore della natura causale dell'associazione sta nella costanza di risultato quando si considerino separatamente i nati molto pretermine (< 32 settimane) (v. Par. 3.8), la cui frequenza non può essere determinata da una precoce induzione del parto.

Un altro aspetto che occorre sottolineare è la mancata associazione tra esposizione a inceneritori ed altri esiti della gravidanza, in particolare SGA e LBW. Questi ultimi sono espressione dell'accrescimento fetale, che non pare essere alterato dall'esposizione. Risulta invece interessata dall'esposizione, sia pur modestamente, la frequenza di aborti spontanei, come è indicato nel rapporto su questo tema (v. Cap. 2).

Come già sottolineato in quel rapporto, non si può escludere che aborti spontanei e nascite pretermine condividano alcuni fattori causali in grado di determinare l'interruzione intempestiva della gravidanza, precocemente (aborto spontaneo) o più tardivamente (nascite pretermine) (9,10).

La relazione causale tra esposizione a inceneritore e nascite pretermine appare quindi plausibile, benché siano ancora da chiarire i meccanismi d'azione degli inquinanti emessi dagli impianti.

La letteratura specifica, relativa agli effetti degli inceneritori, presenta un unico studio antecedente a Monitor nel quale era rilevato un modesto incremento di nascite pretermine nelle donne maggiormente esposte (11), ma assai più cospicua è ormai la letteratura sugli effetti riproduttivi dell'inquinamento generale.

Risultano infatti molto numerosi negli ultimi anni gli studi sull'associazione tra esposizione ad inquinamento atmosferico, diversamente caratterizzato, e eventi avversi della gravidanza, sintetizzati in alcune recenti revisioni della letteratura (12,13). I risultati sono molto variabili in relazione ai diversi inquinanti considerati, con associazione tra esposizione a  $PM_{10}$  e SGA,  $PM_{2,5}$  e LBW, PTB e SGA, e di  $SO_2$  con PTB. L'evidenza della associazione con altre sostanze risulta non conclusiva e l'eccesso di rischio rilevato è spesso di piccole dimensioni. Come nella maggior parte degli studi osservazionali di epidemiologia ambientale è difficile escludere la presenza di

fattori di confondimento o di confondimento residuo.

I meccanismi tramite i quali l'inquinamento atmosferico nuoce alla gravidanza non sono ben documentati e chiariti, ma alcune ipotesi di plausibilità biologica (6,14-16), ricorrono frequentemente e riguardano sostanzialmente la risposta infiammatoria, lo stress ossidativo e la disfunzione placentare. In particolare, per quanto riguarda il parto pretermine, l'infiammazione potrebbe aumentare la suscettibilità materna alle infezioni, associabili alla induzione di contrazioni uterine e all'inizio del parto precoce. L'infiammazione e lo stress ossidativo possono anche causare vasocostrizione, con aumento dei valori pressori ed esacerbazione dell'ipertensione materna, fattori di rischio della preeclampsia e del PTB. I dati di questo studio riportati nel Par.3.11 relativi ai ricoveri durante la gravidanza con diagnosi di ipertensione nelle donne in studio, benché preliminari, paiono suggerire la possibile presenza di questo meccanismo in un sottogruppo di donne con parto pretermine.

I limiti dello studio qui presentato sono in parte sovrapponibili a quelli già menzionati nel rapporto precedente: l'esclusione dall'analisi di circa il 13% dei nati, per i quali non è stato possibile effettuare il linkage con il DB CedAP, e soprattutto la minor accuratezza nella valutazione del contributo delle fonti di inquinamento ambientale diverse dall'inceneritore, stime costruite a partire dai dati del catasto delle emissioni e non da misure effettuate. Per quanto riguarda invece le caratteristiche materne, le nuove informazioni introdotte colmano in parte le carenze segnalate precedentemente, senza modificare il risultato. In particolare per quanto riguarda l'abitudine al fumo, i dati anamnestici raccolti in questo studio non forniscono interpretazioni alternative all'eccesso di rischio rilevato nei livelli maggiori di esposizione, in analogia con le valutazioni proposte nel precedente rapporto. Permane la mancanza di informazioni relative alla storia professionale e alle abitudini di vita diverse dal fumo, nonché all'effettiva durata di permanenza nell'abitazione durante la gravidanza. Non è quindi possibile escludere che anche in questo studio fattori di confondimento non considerati possano essere in parte responsabili dell'incremento di rischio rilevato. Tuttavia il punto di forza di questo studio consiste nella replica dei risultati del primo studio, ottenuti su una diversa popolazione di donne, e dalla coerenza dei risultati dell'analisi pooled.

Queste osservazioni fanno ritenere che le nascite pretermine costituiscano un effetto di salute dell'esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori.

## 5. Conclusioni

Lo studio qui presentato, che costituisce la replica dell'indagine Monitor sugli esiti riproduttivi, ha confermato la presenza di un'associazione statisticamente significativa tra esposizione ad emissioni da inceneritore e nascite pretermine in un periodo assai recente (2007-2010), caratterizzato da bassi livelli di esposizione. La coerenza dei risultati tra i due studi di Monitor rafforza l'ipotesi che l'associazione rilevata sia di natura causale.



## Bibliografia

- 1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iam JD, Romero R.** *Preterm birth 1. Epidemiology and causes of preterm birth.* Lancet 2008; 371: 75-84
- 2. Bertino E, Spada E, Occhi L et al.** *Neonatal anthropometric charts: the Italian neonatal study compared with other European studies.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 51: 353-361
- 3. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, et al.** *A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age.* Pediatrics 2001; 108: e35. <http://www.phac-aspc.gc.ca/rhs-ssg/bwga-pnag/index-eng.php>
- 4. Ramachandran P.** *Nutrition and child survival in India.* Indian J Pediatr 2010; 77: 301-305
- 5. National Academy of Science.** *Preterm birth: Causes, Consequences, and Prevention. Chapter 5 – Medical and pregnancy conditions associated with preterm birth.* Behrman RE, Stith Butler A. (eds). The National Academy Press, Washington DC, 2007
- 6. Kannan S, Misra DP, Dvonch JT, et al.** *Exposure to airborne particulate matter and adverse perinatal outcomes: a biologically plausible mechanistic framework for exploring potential effect modification by nutrition.* Environ Health Perspect 2006; 114: 1636-1642.
- 7. Wu J, Ren C, Delfino RJ, et al.** *Association between local traffic-generated air pollution and preeclampsia and preterm delivery in the South Coast Air Basin of California.* Environ Health Perspect 2009; 117: 1773-1779.
- 8. Harrell FE.** *Regression modeling strategies with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis.* Springer-Verlag, New York, 2001.
- 9. Buchmayer SM, Sparén P, Cnattingius S.** *Previous pregnancy loss: risks related to severity of preterm delivery.* Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 1225-1231.
- 10. Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, Bhattacharya S.** *Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review.* BJOG 2010;117:245-257.
- 11. Lin C-H, Li C-Y, Mao I-F.** *Birth outcomes of infants born in areas with elevated ambient exposure to incinerators generated PCDD/F.* Environ Int 2006; 32: 624-629
- 12. Bosetti C, Nieuwenhuijsen MJ, Gallus S. et al.** *Ambient particulate matter and preterm birth or birth weight: a review of the literature.* Arch Toxicol 2010; 84: 447-460.
- 13. Shah PS, Balkhair T.** *and on behalf of Knowledge synthesis Group on determinants of preterm/LBW births. Air pollution and birth outcomes: a systematic review.* Environ Health Perspect 2011; 37: 498-516.
- 14. National Academy of Science.** *Preterm birth: Causes, Consequences, and Prevention. Chapter 8 - The role of environmental toxicants.* Behrman RE, Stith Butler A. (eds). The National Academy Press, Washington DC, 2007.
- 15. Slama R, Darrow L, Parker J, et al.** *Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction.* Environ Health Perspect 2008; 116: 791-798.
- 16. Ritz B, Wilhelm M.** *Ambient air pollution and adverse birth outcomes: methodological issues in an emerging fields.* Basic Clin Pharmacol Toxicol 2008; 102: 182-190



## Glossario dei termini statistici ed epidemiologici utilizzati nel rapporto

Il paragrafo è finalizzato unicamente a rendere comprensibili i termini utilizzati nel rapporto. Non intende fornire un'esposizione esaustiva degli argomenti trattati, per la quale si rimanda alla letteratura di riferimento. Per alcuni argomenti, indicati con \*, si presenta la definizione fornita da JM Last, nella traduzione degli autori del rapporto.

### Anni- persona

Somma degli anni a rischio di decesso o di sviluppare la malattia, di ciascun soggetto incluso nello studio.

### Intervallo di Confidenza (IC) \*

L'intervallo di confidenza è calcolato in funzione di una data probabilità (es. 95%) che il vero valore di una variabile come la media, la proporzione o il tasso sia contenuto all'interno dell'intervallo.

### Media aritmetica

Misura di posizione o tendenza centrale della distribuzione di una variabile quantitativa. Per un campione di n osservazioni (x1, x2, ...xn) la media è calcolata applicando la seguente formula:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

### Mediana

Misura di posizione o tendenza centrale per una variabile qualitativa o quantitativa ordinata. E' il valore che nella successione dei valori osservati, disposti in ordine crescente o decrescente, occupa la posizione centrale. La mediana è quindi tale che il 50% della popolazione presenta un valore al di sotto ed il restante 50% al di sopra di essa.

### Odds Ratio (OR)

Rapporto tra la probabilità che un evento (es. nascita pretermine) accada nel gruppo degli esposti (es. esposizione all'inceneritore) e la probabilità che lo stesso evento accada nel gruppo dei non esposti.

OR	INTERPRETAZIONE
<1	La probabilità che l'evento accada è maggiore nei non esposti
>1	La probabilità che l'evento accada è maggiore negli esposti
=1	La probabilità che l'evento accada è uguale negli esposti e nei non esposti

## Prevalenza

Numero di casi affetti da malattia o altra condizione, in una data popolazione durante un certo istante o intervallo temporale.

## p-value (p)\*

La probabilità che il valore di una statistica test possa essere uguale o più estremo del valore osservato nel caso in cui l'ipotesi nulla sia vera.

La lettera p seguita dal simbolo < (minore di) o > (maggiore di) e una notazione decimale, come 0,01 o 0,05, indica la probabilità che le differenze osservate si verifichino per caso sotto l'ipotesi che non ci siano differenze, cioè sotto l'ipotesi nulla.

I ricercatori potrebbero arbitrariamente definire livelli di significatività, ma nella maggior parte dei lavori biomedici ed epidemiologici un p-value minore del 5% ( $p < 0,05$ ) o dell'1% ( $p < 0,01$ ) indica che è improbabile che il risultato dello studio sia osservato per caso e quindi giustifica l'utilizzo della frase "risultato statisticamente significativo".

## Range interquartile

Differenza fra il terzo e il primo quartile di una distribuzione di valori. E' una misura di dispersione dei dati non influenzata dai valori estremi. I quartili sono i tre valori che dividono in quattro parti uguali la distribuzione dei valori osservati.

## Rapporti standardizzati (RS) di incidenza, mortalità, prevalenza

Rapporto tra eventi osservati ed eventi attesi. I primi sono gli eventi effettivamente osservati nella popolazione in studio. I secondi sono calcolati nell'ipotesi che la popolazione in studio sperimenti gli stessi tassi specifici (per età, nazionalità, ecc.) di un'altra popolazione, scelta come riferimento.

## Rate Ratio

Rapporto che permette di confrontare due gruppi (esposti e non esposti) in termini di tassi di incidenza o di mortalità.

## Regressione di Poisson

Il modello di regressione di Poisson si applica comunemente quando la variabile risposta è un conteggio o un tasso. La regressione di Poisson assume che la variabile risposta (es. mortalità) segua una distribuzione di Poisson. Per ciascuna covariata inclusa, il modello stima i RR (Rate Ratio), l'intervallo di confidenza e il p-value.

## Regressione logistica

Il modello di regressione logistica consente di studiare la dipendenza di una variabile dicotomica da una o più variabili indipendenti (o covariate). È quindi una particolare regressione che consente di studiare come diverse caratteristiche del soggetto (es. esposizione all'inceneritore, età, titolo di studio ecc.) possano influenzare la probabilità dell'accadimento di un evento (es. nascita pretermine).

Per ogni variabile indipendente vengono stimati un OR, un p-value ed un intervallo di confidenza. Quando la variabile indipendente è una variabile che presenta più di due classi di valori, si hanno tanti OR quante sono le classi escluse una, quella di riferimento.

Nel caso in cui il modello contenga più variabili indipendenti il valore di ogni OR stimato rappresenta l'associazione tra la variabile dipendente e la variabile indipendente, correggendo per l'effetto delle altre covariate. In altre parole, l'OR corretto (o aggiustato) stima l'associazione tra la variabile dipendente e la specifica variabile indipendente al netto dell'effetto delle altre covariate.



### **Regressione logistica politomica (o multinomiale)**

Il modello di regressione logistica politomica (o multinomiale) è un modello di regressione logistica in cui la variabile dipendente presenta più di due modalità.

### **Sensibilità (Analisi di) \***

Un metodo per determinare la robustezza di un risultato esaminando come questo viene influenzato da cambiamenti nei metodi, nei valori delle variabili o nelle assunzioni.

L'obiettivo è di identificare le variabili i cui cambiamenti con maggiore probabilità sono in grado di influenzare i risultati.

### **Test del Chi-Quadro \***

Qualunque test statistico basato sul confronto di una statistica test con una distribuzione chi-quadro. I più vecchi e più comuni test del chi-quadro sono utilizzati per individuare se le distribuzioni di due o più popolazioni differiscono le une dalle altre; questi test di solito analizzano frequenze e possono confrontare due campioni provenienti dalle distribuzioni in studio o un campione con una distribuzione teorica attesa.

### **Test del trend di Cochran-Armitage**

Data una tabella a doppia entrata costituita da 2 colonne, corrispondenti alle modalità di una variabile dicotomica, e r righe, corrispondenti alle modalità di una variabile ordinale, è possibile calcolare il test del trend di Cochran-Armitage. Il test verifica la presenza di un trend lineare delle percentuali di riga di tale tabella. L'ipotesi nulla del test è l'assenza di un trend lineare.

\* Tradotto da: Last JM. A Dictionary of Epidemiology. 4th Edition. Oxford University Press, New York, 2001.





## Elenco abbreviazioni

< *Minore di*

> *Maggiore di*

≤ *Minore o uguale di*

≥ *Maggiore o uguale di*

**ADMS** *Atmospheric Dispersion Modeling System*

**AIRTUM** *Associazione Italiana Registri Tumore*

**al.** *Altri*

**ARPA** *Agenzia Regionale Prevenzione e Ambiente dell'Emilia-Romagna*

**ATT** *Attesi*

**BMI** *Body mass index*

**CedAP** *Certificato di assistenza al parto*

**CERC** *Cambridge Environmental Research Consultants*

**CM** *Covariate materne*

**Cmese** *Contributo mensile*

**DAP** *Dotto arterioso pervio*

**DIA** *Difetti interatriali*

**DIV** *Difetti interventricolari*

**DS** *Deviazione standard*

**EUROCAT** *European surveillance network of congenital anomalies*

**GIS** *Sistemi informativi geografici*

**gr** *Grammi*

**HL** *Malattia di Hodgkin*

**IARC** *Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro*

**IC 95%** *Intervalli di confidenza al 95%*

**ICD-9** *9a revisione della classificazione internazionale delle malattie, dei traumatismi e delle cause di morte*

**ICD-9-BPA** *9a revisione della classificazione internazionale delle malattie, dei traumatismi e delle cause di morte modificata dalla British Pediatric Association*

**ICD9CM2002** *Classificazione internazionale delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche (9 revisione, 2002)*

**ICD-O-3** *Classificazione internazionale delle malattie per l'oncologia - 3 edizione.*

**ICD-O-3-M** *Classificazione internazionale delle malattie per l'oncologia - morfologia - 3 edizione.*

**ID** *Indice di deprivazione*

**IMER** *Indagine sulle malformazioni congenite in Emilia-Romagna (Registro malformazioni congenite)*

**INTARESE** *Integrated Assessment of Health Risks of Environmental Stressors in Europe*

**IQR** *Intervallo interquartile*

**ISS** *Istituto Superiore di Sanità*

**ISTAT** *Istituto Nazionale di Statistica*

**IVG** *Interruzioni volontarie di gravidanza*

**km** *Chilometri*

**LBW** *Basso peso alla nascita*

**m<sup>3</sup>** *Metro cubo*

**MB** *Nascite gemellari*

**me** *Mediana*

**Monitor** *Monitoraggio degli inceneritori in Emilia-Romagna*

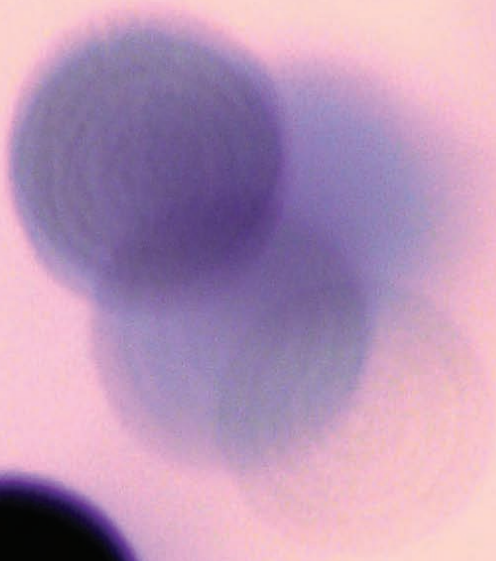
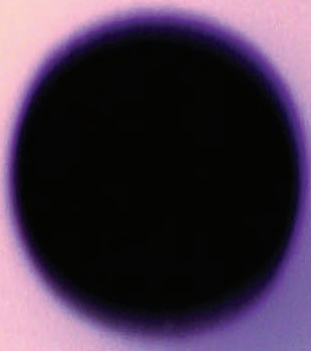
**µg** *Microgrammi*

**n.** *Numero*

**NA** *Non attribuibile*

**n.a.s.** *Non altrimenti specificato*  
**ng** *Nanogrammi*  
**NHL** *Linfomi non Hodgkin*  
**NOx** *Ossidi di azoto*  
**OR** *Odds Ratio*  
**OSS** *Osservati*  
**p** *Livello di significatività*  
**pg** *Picogrammi*  
**PM<sub>10</sub>** *Particolato sospeso con diametro aerodinamico inferiore a 10 micron*  
**PTB** *Parti pretermine*  
**RCS** *Spline ristrette cubiche*  
**RIF.** *Livello di riferimento*  
**RR** *Rischio Relativo*  
**RRs** *Rate Ratios*  
**RSM** *Rapporto Standardizzato di Mortalità*  
**RSP** *Rapporto Standardizzato di Prevalenza*  
**RSU** *Rifiuti Solidi Urbani*  
**SDO** *Schede di dimissione ospedaliera*  
**SexR** *Rapporto tra sessi*  
**SGA** *Piccoli per l'età gestazionale*  
**SIR** *Rapporto Standardizzato di Incidenza*  
**SME** *Sistemi di monitoraggio in continuo delle emissioni*  
**STM** *Sarcomi dei tessuti molli*  
**TEQ** *Tossicità equivalente*  
**ton** *Tonnellate*  
**WHO** *World Health Organisation*  
**ws** *Settimane*





## Gli effetti degli inceneritori sulla salute Studi epidemiologici sulla popolazione in Emilia-Romagna

Lo studio degli effetti sanitari sulla popolazione residente nei dintorni degli inceneritori dell'Emilia-Romagna ha riguardato nel complesso circa 230 mila persone, pari a circa il 5% della popolazione regionale.

Gli studi epidemiologici relativi alle esposizioni di breve durata hanno riguardato gli effetti sugli esiti della gravidanza, tra cui anche l'abortività spontanea e le malformazioni congenite. Queste indagini hanno considerato i circa 10.000 nati nelle aree in studio nel periodo 2003-2006.

Per gli effetti a lungo termine sono state invece valutate la mortalità e l'incidenza di tumori su tre coorti di residenti in prossimità degli inceneritori, differenti per dimensioni e durata dell'esposizione.

### Il progetto Monitor

Lo smaltimento dei rifiuti rappresenta una criticità delle società avanzate. La Regione Emilia-Romagna promuove un sistema integrato di gestione dei rifiuti, al fine di favorire la riduzione della produzione e della pericolosità degli stessi nonché il riutilizzo e il riciclaggio, e per incentivare l'impiego di idonee e moderne tecnologie, in modo da assicurare garanzie di elevata protezione dell'ambiente e di tutela della salute dei cittadini.

Il progetto Monitor (Organizzazione di un sistema di sorveglianza ambientale e valutazione epidemiologica nelle aree circostanti gli impianti di incenerimento in Emilia-Romagna) è stato promosso dagli Assessorati Politiche per la salute e Ambiente e riqualificazione urbana della Regione Emilia-Romagna, in collaborazione con Arpa.

Il progetto ha approfondito le conoscenze scientifiche sulla qualità e quantità delle sostanze emesse dagli impianti di incenerimento dei rifiuti e sul loro impatto sulla qualità dell'aria circostante; ha studiato altresì gli effetti sulla salute con indagini tossicologiche e ne ha stimato in termini epidemiologici la correlazione con l'esposizione a inceneritori.

ISBN 978-88-907370-2-2



9 788890 737022

[www.monitor.it](http://www.monitor.it)

monitor

Monitoraggio degli inceneritori nel territorio dell'Emilia-Romagna



monitor