

**Sintesi studio epidemiologico  
di morbosità (ricoveri ospedalieri)  
su una coorte di residenti nella frazione di Spinetta  
Marengo (Alessandria)  
a ridosso del polo chimico**

**ALESSANDRIA, 18 DICEMBRE 2019**

## Sommario

<b>Premessa.....</b>	<b>3</b>
<b>Studio epidemiologico descrittivo.....</b>	<b>3</b>
<b>Studio analitico di coorte .....</b>	<b>3</b>
<b>Approfondimenti.....</b>	<b>10</b>
<b>Commento e conclusioni .....</b>	<b>12</b>
<b>Appendice .....</b>	<b>16</b>
<b>Bibliografia e sitografia .....</b>	<b>19</b>

## **PREMESSA**

Lo studio aveva come obiettivo generale la Valutazione degli effetti sulla salute dovuti alla residenza presso il Polo Chimico sito nella frazione di Spinetta Marengo (AL).

Obiettivi specifici erano innanzitutto di condurre una analisi descrittiva del profilo di salute della città di Alessandria; Il secondo obiettivo, di maggiore interesse, era di approfondire lo studio attraverso una coorte anagrafica che permettesse l'analisi dello stato di salute in termini di morbilità dei residenti nella frazione di Spinetta Marengo in relazione a specifiche categorie di esposizione.

Si è realizzato un'indagine epidemiologica di **tipo ambientale**, volta cioè a studiare esposizioni a fattori presenti nell'ambiente di vita che possano avere determinato effetti sulla salute dei residenti, NON sono quindi stati effettuati approfondimenti rispetto ai fattori di rischio collegati con esposizioni di tipo lavorativo.

## **STUDIO EPIDEMIOLOGICO DESCRITTIVO**

Per realizzare gli obiettivi previsti è stato dapprima effettuato uno "studio epidemiologico descrittivo" che ha preso in esame tutta la popolazione di Alessandria e confrontato i ricoveri con 2 aree di riferimento, il resto della provincia e tutta la Regione.

Da questa prima analisi, avendo come riferimento l'intera Regione, sono emersi alcuni incrementi nei ricoveri per alcune patologie tumorali, in particolare sono aumentati i ricoveri per tumori del polmone, della pleura e dell'apparato emolinfopoietico. Tra le patologie non tumorali risultano incrementi di ricoveri per patologie a carico di diversi apparati tra cui l'apparato cardiocircolatorio, respiratorio e apparato genitourinario, oltre che ricoveri per traumatismi e cause mal definite.

## **STUDIO ANALITICO DI COORTE**

Successivamente è stato realizzato un secondo studio epidemiologico analitico, di "coorte storica", cioè seguendo nel tempo un gruppo di persone (detto "coorte" dal latino *cohors-rtis*, in origine «recinto», poi in età romana: suddivisione della legione dell'esercito romano) e ci si è concentrati in modo approfondito sulla popolazione residente nell'area contigua al polo chimico di Spinetta Marengo, al fine di evidenziare eventuali incrementi di rischio nel numero di ricoveri avvenuti nel periodo 2001-2017 in relazione a possibili effetti dovuti a determinanti di tipo ambientale.

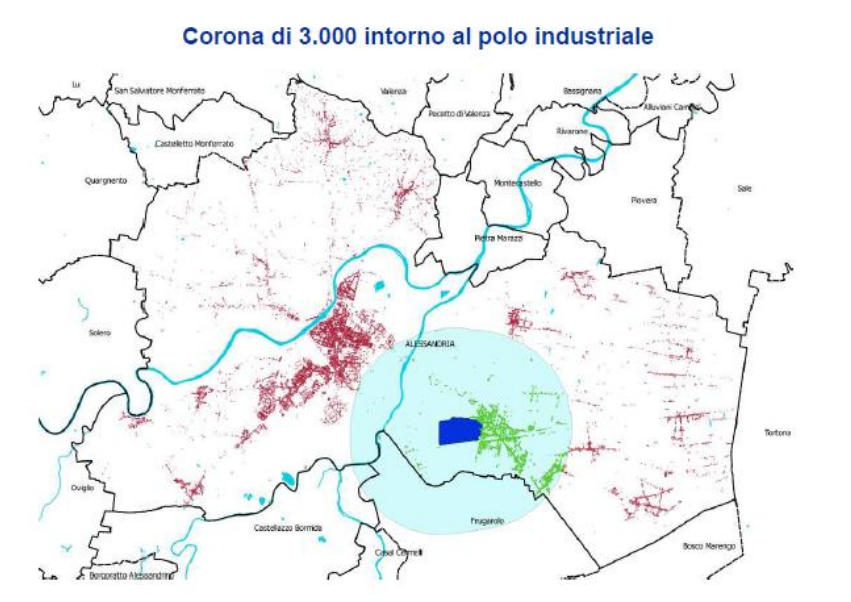
Lo studio è stato realizzato utilizzando due modelli per la definizione dell'esposizione:

1. Area in un raggio di 3000 m. dalla sorgente di esposizione.
2. Area come definita dal modello di dispersione degli inquinanti (HF) suddivisa in
  - Tutti gli esposti verso i non esposti
  - 2 livelli di esposizione, medio ed elevato, verso i non esposti

Sono qui presentati i risultati riguardanti la coorte dalla quale sono esclusi i lavoratori e ex lavoratori del Polo Chimico e Michelin e i soggetti che hanno mutato il livello di esposizione nel tempo.

### ***Principali risultati secondo modello di esposizione a 3000 metri dalla sorgente***

Si illustrano dapprima i principali risultati emersi considerando come definizione di esposizione il modello che definisce un'area in un raggio di 3000 m. dalla sorgente di esposizione.



Tra le patologie tumorali, i ricoveri per tumori epatici e delle vie biliari, risultano in totale 46, di cui 27 tra gli uomini e questi valori confrontati con il riferimento del resto della città di Alessandria risultano aumentati, e l'incremento registrato tra gli uomini mostra un 50% in più, è statisticamente significativo e aumenta considerando la durata della residenza. Considerando i 46 casi totali di ricovero per questa patologia, senza distinzione dei sessi, si evidenzia un incremento del 30% rispetto al confronto con il resto della città di Alessandria.

Un dato rilevante che emerge sia nello studio descrittivo sia nello studio di coorte, è quello relativo ai risultati dei ricoveri per mesoteliomi pleurici. Complessivamente nei due sessi si sono registrati 17 casi di ricovero, e si rilevano incrementi statisticamente significativi tra gli uomini (12 ricoveri su un totale di 17), con un rischio di più del doppio rispetto all'atteso confrontato con il resto di Alessandria e con un andamento crescente in base alla durata della residenza nell'area. Se si considera il totale degli eventi, 17, cioè senza distinzione tra uomini

e donne, l'incremento di rischio è del 75% rispetto all'area di confronto, e anche in questo caso l'andamento è crescente in base alla durata della residenza.

I ricoveri per sarcomi sono stati 13 tra le donne, con un incremento statisticamente significativo ( $p\text{-value} < .1$ ) se confrontati con il resto della popolazione residente nell'area non urbana.

Tra le patologie non tumorali si registrano incrementi di rischio di ricovero soprattutto a carico dell'apparato cardiocircolatorio e quello genitourinario.

I ricoveri per malattie cardiache in totale sono 742, di cui 386 tra gli uomini. Considerando i casi senza distinzione di genere si rileva un aumento di rischio dell'8% rispetto all'area di riferimento del resto della città di Alessandria, e considerando solo gli uomini l'incremento è del 14%. Anche in questo caso l'incremento di rischio aumenta in base alla durata della residenza.

I ricoveri per ipertensione complessivamente sono 794, di cui 350 uomini, e per questi ultimi l'incremento di rischio rilevato è del 17% in più rispetto all'area di riferimento di Alessandria.

I ricoveri per infarto miocardico acuto confrontati con il resto della città di Alessandria registrano incrementi di rischio significativi solo tra gli uomini per i quali si sono avuti 133 eventi, con un rischio del 29% in più rispetto all'atteso, che aumenta con la durata della residenza.

I ricoveri per malattie dell'apparato genitourinario complessivamente sono stati 1337, con un incremento del 7%. Sul totale dei ricoveri, 583 sono avvenuti tra gli uomini che registrano l'11% in più, con incrementi statisticamente significativi e andamento crescente in base alla durata della residenza. Il dato si conferma andando ad analizzare alcune cause specifiche di malattie di questo apparato, cioè la glomerulo nefrite, per cui si hanno 370 ricoveri totali di cui 196 tra gli uomini. L'aumento di rischio complessivo, considerando l'insieme degli eventi nei due sessi, è del 18% in più rispetto al resto di Alessandria, ma sale al 28% in più se si considera solo il sesso maschile.

I ricoveri per insufficienza renale acuta e cronica si registrano 219 casi in totale di cui 117 tra gli uomini. Per queste patologie risultano incrementi ancora maggiori, infatti si è registrato un aumento di rischio complessivo del 26%, che arriva al 46% tra gli uomini, con andamento crescente in base alla durata della residenza.

I ricoveri per patologie gastriche ed esofagee risultano 187 in totale nei due sessi, con un incremento del 24% rispetto all'atteso e un andamento in lieve diminuzione nell'ultimo periodo.

I ricoveri per malattie della pelle e del sottocutaneo sono stati 188 tra gli uomini e risultano aumentati di circa il 22%, con incrementi in base alla durata della residenza.

I ricoveri per Traumatismi sono complessivamente 1209, di cui 627 tra le donne e 582 tra gli uomini che hanno il maggiore incremento che risulta essere del 17% rispetto all'atteso.

Si segnala infine che sono incrementati i ricoveri per depressione maggiore, solo tra le donne, tra cui si contano 60 eventi, con un incremento significativo di rischio del 64% se confrontati la popolazione non urbana.

### ***Principali risultati con modello di esposizione da dispersione inquinanti (HF)***

Un primo approccio è quello dove si considerano tutti gli “esposti” insieme come definiti dal modello di dispersione, senza distinzione di esposizione “media” o “elevata” e si confrontano con i “non esposti”. Si segnala che gli incrementi di ricoveri si registrano soprattutto a carico del sesso maschile.

Tra le patologie tumorali si riscontra un incremento dei ricoveri per quanto riguarda i tumori epatici e delle vie biliari, solo tra gli uomini, che registrano 29 eventi, con un rischio del 63% in più rispetto al confronto con la città di Alessandria, e un andamento crescente del rischio in relazione alla durata della residenza. Un'altra patologia tumorale per cui risulta un incremento dei ricoveri, solo tra gli uomini, è il tumore del pancreas, per cui si rilevano 17 eventi, con un 57% in più, rischio che cresce con la durata della residenza, in confronto con il resto della Città di Alessandria.

Un dato rilevante è quello relativo ai risultati per mesoteliomi pleurici. Complessivamente si sono rilevati 15 casi di ricovero tra gli uomini, con un rischio triplo rispetto all'atteso confrontato con il resto della città di Alessandria e ancora maggiore se confrontato con l'area rurale. L'andamento è crescente in base alla durata della residenza. Considerando i ricoveri totali nei due sessi, si registrano 20 eventi, con un incremento di più del doppio rispetto all'atteso e un andamento crescente del rischio in base alla durata della residenza.

Tra le patologie non tumorali si registrano incrementi di rischio di ricovero soprattutto a carico di alcuni apparati già evidenziati anche nello studio descrittivo.

I ricoveri per malattie cardiache sono stati 765 in totale con un incremento dell'8%, tra gli uomini si sono verificati 403 eventi con un aumento del 16% crescente in base alla durata della residenza.

I ricoveri per l'ipertensione registrano un totale di 815 eventi, più 8%; tra gli uomini si rilevano 367 ricoveri, con un incremento del 19% rispetto all'atteso se confrontati con il resto di Alessandria, con un andamento crescente in base alla durata della residenza.

I ricoveri per l'infarto miocardico acuto sono stati in totale 215, di cui 134 tra gli uomini che registrano un incremento di rischio del 26% se confrontati con il resto di Alessandria, con un andamento crescente in base alla durata della residenza.

I ricoveri per malattie gastroesofagee sono stati in totale 197, di cui 92 tra gli uomini, con un rischio, solo per questo sesso, incrementato significativamente del 29% rispetto al resto della città di Alessandria

I ricoveri per malattie dell'apparato genitourinario sono stati in totale 1344 di cui 589 eventi tra gli uomini, per i quali si registra il 9% in più in relazione al resto della Città di Alessandria, e anche per queste patologie l'andamento di rischio aumenta in base alla durata della residenza.

Il dato si conferma andando ad analizzare le cause specifiche in questo apparato.

I ricoveri per le malattie renali registrati in totale sono stati 837, tra gli uomini sono stati 409, incrementati del 13% in più rispetto al confronto della città di Alessandria. I ricoveri per glomerulonefrite sono stati 366 in tutto, di cui 201 tra gli uomini con un incremento del 27% e un aumento del rischio in relazione alla durata della residenza. I ricoveri per insufficienza renale acuta e cronica risultano 211 in totale, di cui 114 tra gli uomini, con un incremento del 38%, e questo valore ha andamento crescente in relazione alla durata della residenza.

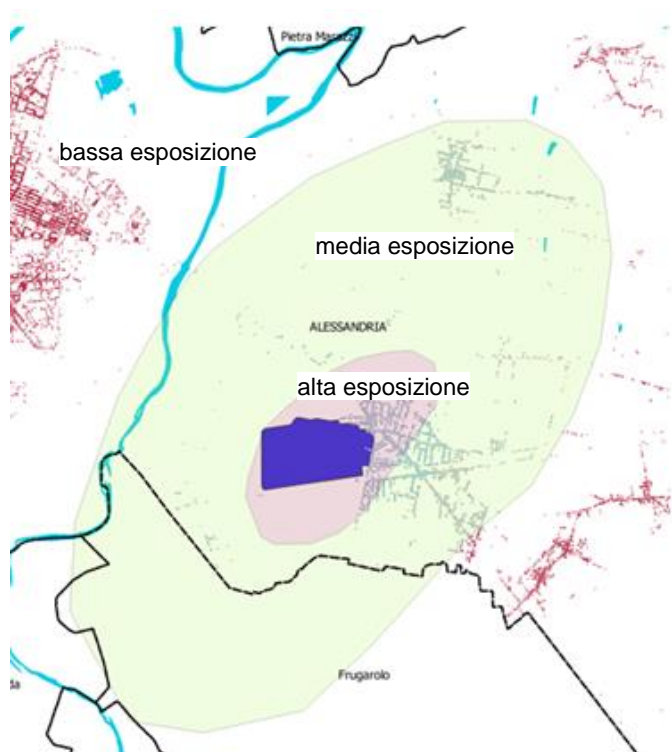
Tutti gli incrementi significativi a carico delle patologie dell'apparato genitourinario sono presenti solo nel sesso maschile.

I ricoveri per malattie della pelle e del sottocutaneo risultano aumentati tra gli uomini di circa il 25%.

Si segnala tra gli uomini un incremento di ricoveri per malformazioni a carico dell'apparato genitourinario con il 13% in più rispetto al resto della Città e di più del 50%, statisticamente significativo, in confronto che le aree rurali, con un andamento crescente del rischio in relazione alla durata dell'esposizione.

I ricoveri per Traumatismi sono stati complessivamente 1223 con un incremento del 10% rispetto al resto della città di Alessandria. Vi sono stati 592 ricoveri tra gli uomini, registrando un aumento del 14%, statisticamente significativo.

## ***Analisi dei risultati secondo diversi livelli di esposizione dal modello di dispersione***



Si analizzano ora i principali risultati ottenuti considerando due livelli distinti di esposizione, “media“ e “elevata“, dove quest’ultima si identifica di fatto con la residenza a minore distanza dalla sorgente di esposizione.

Tra le patologie tumorali considerando tutti i tumori nel loro complesso, si registrano 145 ricoveri tra gli uomini residenti nel livello elevato di esposizione, con un aumento del 19% rispetto al confronto con il resto della Città di Alessandria.

I ricoveri per tumori epatici e delle vie biliari, solo tra gli uomini, sono 12 nel livello di esposizione più elevato, con un rischio di più del doppio rispetto al confronto con il resto della Città di Alessandria, e un andamento crescente del rischio in relazione alla durata della residenza. Stessa tendenza si riscontra nel confronto con le aree rurali.

Un’altra patologia tumorale per cui risulta un incremento dei ricoveri, solo tra gli uomini, è il tumore del pancreas, per cui si rilevano 8 eventi nel livello più alto di esposizione, con anche in questo caso più del doppio dei casi rispetto all’atteso, e un rischio che cresce con la durata della residenza.

Un dato rilevante è quello relativo ai risultati per mesoteliomi pleurici. Complessivamente si sono rilevati 15 casi di ricovero tra gli uomini, di cui 7 nel livello di esposizione medio con un rischio doppio rispetto all’atteso confrontato con il resto della città di Alessandria e ancora maggiore se si considera il livello elevato di esposizione, dove si rilevano 8 casi con un aumento di quattro volte rispetto all’atteso dei ricoveri. I casi totali, cioè nei due sessi insieme, rilevati nel livello elevato sono 11, con un incremento di rischio triplo



rispetto al confronto con la città di Alessandria e tutti questi incrementi sono statisticamente significativi.

I ricoveri per tumore del rene risultano 17 in totale (nei due sessi) nell'area a elevata esposizione, con un incremento del rischio del 76% rispetto all'area di riferimento del resto della città di Alessandria.

I ricoveri per leucemie tra le donne risultano 8, tra le residenti nel livello di esposizione maggiore, con un incremento di rischio del doppio e con un andamento crescente in relazione alla durata della residenza, ma solo se confrontate con le zone rurali di riferimento.

Tra le patologie non tumorali si registrano incrementi di rischio di ricovero a carico di diversi organi e apparati.

I ricoveri per malattie endocrine sono aumentati tra gli uomini, per i quali si registrano 155 eventi, tra coloro che risiedevano nel livello a più elevata esposizione, con un incremento del 22%.

I ricoveri per malattie del sangue e dell'apparato emopoietico tra gli uomini nella zona a più elevata esposizione risultano 107, con un aumento del 36% rispetto al riferimento della Città di Alessandria.

I ricoveri per malattie del Sistema nervoso centrale (SNC) e organi di senso risultano aumentati, solo tra gli uomini residenti nella zona a più elevata esposizione con 191 eventi e un aumento del 25% rispetto al riferimento della Città di Alessandria, con un lieve decremento rispetto alla durata della residenza.

I ricoveri per le malattie del sistema circolatorio registrano incrementi di rischio tra gli uomini residenti nel livello a più elevata esposizione, con 227 eventi e un incremento di più del 20% se confrontati con il resto di Alessandria.

I ricoveri per ipertensione sono aumentati tra gli uomini residenti nel livello più elevato di esposizione con 154 episodi e il 50% circa in più rispetto alle due aree di riferimento.

I ricoveri per l'infarto miocardico acuto sono aumentati tra gli uomini residenti nel livello più elevato di esposizione, si registrano 57 eventi con il 56% in più rispetto al resto dell'area di Alessandria, con un andamento crescente in relazione alla durata dell'esposizione.

I ricoveri per patologie dell'apparato respiratorio, BroncoPneumopatie Cronico Ostruttive (BPCO) risultano 51 nel totale dei due sessi nel livello di esposizione più elevato, con un incremento statisticamente significativo del 39% in più rispetto al resto della città di Alessandria e molto superiore se confrontato con la zona rurale.

I ricoveri per patologie gastroesofagee sono aumentati, solo tra gli uomini residenti nell'area a più elevata esposizione, con un totale di 43 eventi, circa il 50% in più rispetto all'area di riferimento di Alessandria.

I ricoveri per malattie dell'apparato genitourinario risultano incrementati solo nel sesso maschile nel livello più elevato di esposizione, 224 eventi con il 25% in più rispetto al confronto della città di Alessandria.

I ricoveri per malattie renali sono aumentati solo tra gli uomini nel livello a media esposizione (259 eventi) con un incremento del 12% in più in relazione al resto della Città di Alessandria, ma soprattutto nel livello a elevata esposizione con 150 eventi e il 26% in più rispetto allo stesso riferimento.

I ricoveri per glomerulonefrite risultano 129 tra gli uomini nel livello a media esposizione, con un incremento del 24% in più in relazione al resto della Città di Alessandria, ma soprattutto nel livello a elevata esposizione con 71 eventi e il 40% in più rispetto allo stesso riferimento.

I ricoveri per insufficienza renale acuta e cronica, tra gli uomini, risultano 79 nel livello a media esposizione con un incremento del 50%, rispetto al resto della Città di Alessandria. Tutti questi valori hanno un andamento crescente in relazione alla durata della residenza. Considerando gli eventi nell'insieme dei due sessi, sono stati registrati 143 ricoveri nel livello medio di esposizione con un incremento significativo del 29% rispetto al riferimento del resto di Alessandria.

I ricoveri per malattie della pelle e del sottocutaneo risultano aumentati tra gli uomini di circa il 30% in entrambi i livelli di esposizione.

Si segnala un incremento di malformazioni a carico dell'apparato genito urinario in entrambi i sessi nel livello medio di esposizione, con il 25% in più rispetto al resto della Città e ancora superiore in confronto con le aree rurali, con un andamento crescente del rischio in relazione alla durata dell'esposizione. Tra gli uomini residenti nel livello elevato di esposizione si registrano 19 eventi, con un incremento del 49% rispetto al resto della città di Alessandria e un andamento crescente nel tempo; se il confronto viene fatto con il resto della popolazione non urbana l'incremento è più del doppio rispetto all'atteso con andamento crescente del rischio in relazione alla durata della residenza.

I ricoveri per Traumatismi registrano aumento del 20% in entrambi i sessi nel livello superiore di esposizione e il risultato è statisticamente significativo.

## **APPROFONDIMENTI**

### ***Analisi dell'andamento dei ricoveri per periodo***

Le seguenti valutazioni sono state fatte secondo modello di esposizione entro raggio 3000 m.

Considerando i ricoveri per tumori epatici e delle vie biliari, nell'insieme del periodo (2001-2017) ne sono stati registrati 46, di cui 27 tra gli uomini (+ 50% rispetto all'atteso) e 19 tra le donne, con un incremento del rischio complessivo del 30% rispetto al resto della Città di Alessandria. Se si

analizzano i 2 sottoperiodi in modo separato si vede che nel primo periodo, 2001-2009 il rischio è al valore più alto tra gli uomini, per poi diminuire leggermente nel sottoperiodo più recente, 2010-2017, mentre nel sesso femminile l'andamento è inverso, cioè crescente con maggiore rischio nel periodo più recente.

Un dato di interesse è quello relativo ai risultati per mesoteliomi pleurici. Complessivamente si sono rilevati 12 casi di ricovero tra gli uomini, di cui 8 nel primo periodo con un rischio del triplo rispetto all'atteso confrontato con il resto della città di Alessandria, mentre nel secondo periodo il rischio diminuisce con 4 casi. Lo stesso andamento si riscontra considerando i ricoveri complessivi in entrambi i sessi che risultano essere 17, con il doppio del rischio concentrato nel primo sottoperiodo.

I ricoveri per tumore del rene risultano 21 tra gli uomini, con un incremento del rischio del 79% rispetto all'area di riferimento del resto della città di Alessandria concentrato nel primo periodo.

Tra le patologie non tumorali si registrano incrementi di rischio di ricovero a carico di diversi organi e apparati.

I ricoveri per le malattie cardiache registrano incrementi tra gli uomini con un 18% in più nel primo periodo, se confrontati con il resto di Alessandria. I ricoveri per ipertensione sono aumentati sia tra gli uomini sia tra le donne e l'incremento è maggiore nell'ultimo periodo.

Anche I ricoveri per patologie dell'apparato respiratorio, BroncoPneumopatie Cronico Ostruttive (BPCO) risultano con un incremento statisticamente significativo, in entrambi i sessi, nel secondo periodo, 47% in più rispetto al resto della città di Alessandria.

I ricoveri per patologie gastroesofagee sono in totale 187 (insieme dei 2 sessi) con un aumento nel secondo periodo del 42% in più rispetto all'area di riferimento di Alessandria.

I ricoveri per malattie dell'apparato genitourinario (583) nel sesso maschile risultano incrementati complessivamente dell'11% in più su tutto il periodo, con un maggiore aumento nel secondo sottoperiodo, pari al 15% in più rispetto al confronto della città di Alessandria. Considerando i ricoveri nei due sessi insieme, si sono verificati in totale 1337 eventi, con un incremento dell'11% nel secondo periodo.

Tutti i ricoveri per le specifiche malattie di questo apparato, malattie renali, glomerulonefrite, insufficienza renale acuta e cronica, risultano tutti significativamente aumentati tra gli uomini e hanno un andamento crescente del rischio nell'ultimo sottoperiodo 2010-2017.

I ricoveri per traumatismi registrano aumento del 14% complessivo nei due sessi con un valore maggiore nel primo sottoperiodo.

### ***Analisi su sottogruppi***

Le valutazioni effettuate sul sottogruppo dei bambini, da 0-14 anni, analizzati senza distinzione dei due sessi per la scarsa numerosità di casistica, hanno messo in evidenza un aumento dei ricoveri per **malattie neurologiche**, che nella definizione di esposizione a 3000 m risultano essere 30 con un incremento di rischio del 86%. L'analisi per sottoperiodi (2001-2009, 2010-2017) pare suggerire una sostanziale stabilità del rischio nel periodo.

Considerando il livello di esposizione da modello di dispersione degli inquinanti risultano 15 ricoveri nel livello di esposizione più elevato con più del doppio dei ricoveri rispetto all'atteso. Si ritiene che detti incrementi meriterebbero ulteriori approfondimenti.

Altri risultati su altre cause non paiono sufficientemente robusti dal punto di vista statistico da venire commentati nel dettaglio, ma vi sono suggestioni che andrebbero ulteriormente indagate.

### **COMMENTO E CONCLUSIONI**

Va sottolineato innanzitutto che entrambi gli studi si sono avvalsi come fonte di dati solo di quelli disponibili dai flussi informativi a cui si è potuto accedere, ovvero informazioni anagrafiche, dati sanitari dei ricoveri, archivi Inail per le esposizioni lavorative.

Per quanto le ricostruzioni e i modelli analitici statistici applicati siano stati molto sofisticati, sicuramente esiste un limite rispetto al livello delle informazioni che non sono di tipo individuale, cosa che sarebbe possibile reperire solo mediante una raccolta personale tramite intervista e somministrazione di questionario. Solo con questa modalità è possibile acquisire tutte le informazioni necessarie per identificare i fattori di rischio individuali relativi alle specifiche patologie e riferibili a comportamenti individuali (es. Abitudine al fumo o esposizione a fumo passivo, dieta, assunzione di alcol e farmaci, esposizioni di tipo lavorativo e in relazione a occupazioni di tipo extra lavorativo – hobbistico e abitativo etc..).

Si sottolinea inoltre che molti degli incrementi identificati sono a carico soprattutto del sesso maschile e questo a maggior ragione richiede la valutazione più approfondita su eventuali fattori di rischio individuali e non collegati a esposizioni di tipo ambientale.

Alcuni degli incrementi individuati per specifiche patologie, ad esempio quelle a carico delle malattie dell'esofago, potrebbero essere spiegate da abitudini personali in relazione all'assunzione di alcol. Anche i ricoveri per tumori epatici andrebbero approfonditi rispetto ai singoli fattori di rischio, primo fra tutti le infezioni da virus dell'epatite, oltre che da degenerazioni in cancro da cirrosi. Resta sempre da chiarire il significato di certi incrementi in relazione ai diversi livelli di esposizione definiti dai modelli di dispersione.

Allo stesso modo va sottolineato che l'incremento di rischio che si è evidenziato per i mesoteliomi è da valutare in primo luogo rispetto a possibili esposizioni occupazionali da amianto,

magari avvenute anche a molta distanza nel tempo, e che possono non essere non state identificate dai confronti fatti con i dati estratti dagli Archivi Inail, e su cui non è possibile effettuare una valutazione sulla completezza e qualità del dato.

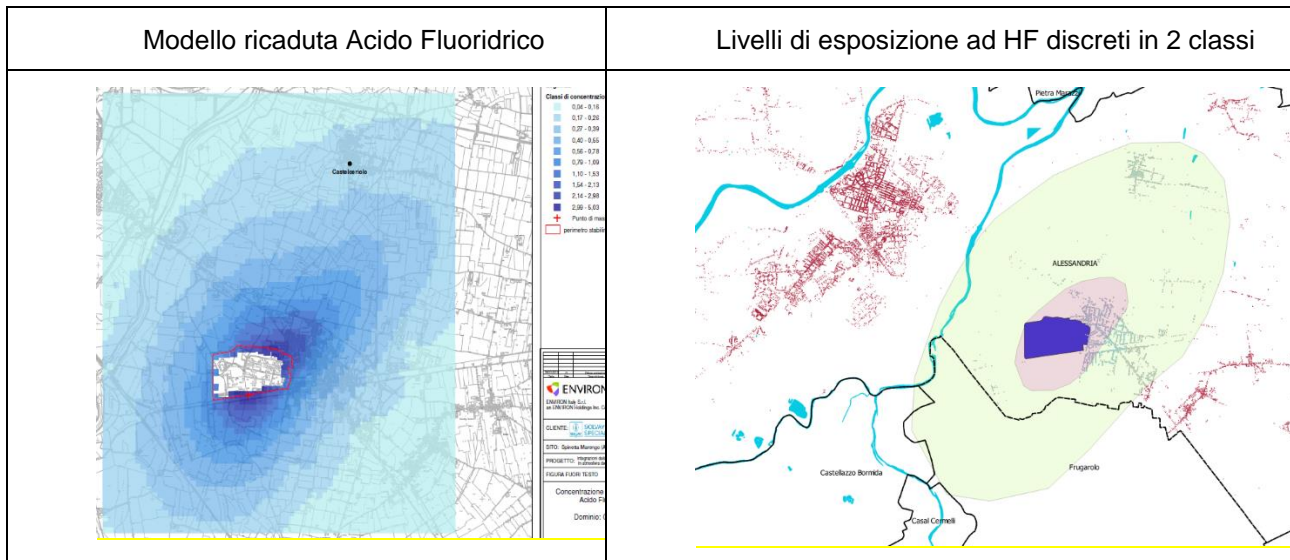
I ricoveri per le patologie a carico dell'apparato cardiocircolatorio andrebbero anch'essi esplorati con una valutazione individuale dei singoli fattori di rischio, in particolare l'ipertensione andrebbe meglio indagata se derivante da sofferenza renale o di altra natura.

Tutte le patologie dell'apparato genitourinario risultano incrementate, con evidenze di rischio in relazione alla durata della residenza nell'area di interesse e anche in base ai diversi livelli di esposizione, tenendo presente anche la specificità di genere dell'apparato genitourinario.

Per quanto disponibile dalla letteratura scientifica più aggiornata rispetto alle cause ambientali che possono determinare, da sole o in concorrenza tra loro, alcune di queste patologie, in appendice si riporta un breve elenco, non esaustivo, dei principali determinanti ambientali, come indicati dall'Atlante di Epidemiologia Ambientale di ARPA Marche del 2014. Per ulteriori approfondimenti si rimanda alle pubblicazioni dell'OMS *The environmental Burden of diseases - Preventing disease through healthy environments A global assessment of the burden of disease from environmental risks*.

Per quanto riguarda i punti di forza dello studio di coorte, innanzitutto va sottolineato che sono stati applicati modelli di analisi che hanno tenuto conto dei possibili confondenti quali esposizioni a arterie stradali a elevato traffico veicolare, situazione dovuta a pregresse esposizioni di tipo occupazionale (sulla base delle informazioni reperibili dagli archivi Inail interpellati), stato civile e indice di deprivazione. Per quanto riguarda i possibili fattori ambientali da valutare, va evidenziata la complessità dello scenario in cui si colloca la frazione di Spinetta Marengo, a ridosso di Polo Chimico, in cui sono presenti da molto tempo diversi insediamenti produttivi che con il trascorrere degli anni hanno anche modificato la tipologia delle loro attività e le materie e sostanze utilizzate nei diversi cicli produttivi. Questi mutamenti possono avere determinato delle esposizioni pregresse non completamente definibili sia per quanto riguarda tutte le sostanze che possono essersi diffuse e aver contaminato le diverse matrici ambientali (aria, acqua, suolo, alimenti) sia soprattutto per i quantitativi di esposizione a cui può essere stata sottoposta la popolazione, e le variazioni che sono intervenute nei diversi periodi.

La valutazione dell'esposizione rappresenta l'aspetto più rilevante e la maggiore complessità da affrontare, in un'indagine che ha come obiettivo la valutazione dei possibili effetti sulla salute di un determinante ambientale. In questo studio a questo scopo è stata effettuata una ricostruzione molto accurata delle storie residenziali di tutta la popolazione di Spinetta Marengo (coorte), raccogliendo tutti i dati disponibili dall'anagrafe, e per ogni singolo indirizzo di residenza si è proceduto ad attribuire un livello di esposizione sulla base del modello di ricaduta utilizzato nello studio e alle diverse definizioni e gradazioni di livelli sopradescritte.



Negli studi epidemiologici di coorte la definizione dell'esposizione rispetto a una sorgente ambientale puntiforme, in questo caso definita al centro del sito chimico, viene valutata utilizzando la distanza della residenza dal punto "sorgente". Questo modello viene definito "proxy" di esposizione, in quanto si ricorre a una misura di vicinanza dal sito per stimare, anche con gradienti, i livelli di esposizione di ogni singolo soggetto in studio e poi calcolare le stime di rischio rispetto all'outcome scelto, in questo caso la Morbosità, ovvero i ricoveri ospedalieri. Per quanto riguarda la definizione dell'esposizione, per quanto sia stata accurata e sofisticata la ricostruzione delle storie abitative utilizzata in questo studio, si è basata esclusivamente sulle informazioni disponibili a livello degli archivi anagrafici. Per stima più precisa, sarebbe opportuno ricorrere a approcci integrati che utilizzano modelli più complessi per la valutazione con misure individuali di esposizione, da associare agli studi epidemiologici di tipo analitico come quello qui rappresentato. Tutti gli studi epidemiologici più recenti sulle aree ad alto rischio, quali ad esempio "Sentieri", definiscono che l'approccio utilizzato è corretto, ma la comunità scientifica internazionale è ormai concorde sul fatto che indagini di questo tipo vanno accompagnate e corredo da monitoraggi ulteriori che consentano valutazioni individuali di esposizione di tipo certo, anche con stime rispetto alla dose, ma anche con monitoraggio e rilievo di parametri che indichino la presenza di effetto, tramite incremento di valori individuali biologici, che definiscano indicatori di Effetti biologici precoci a livello di alterazioni o di danno.

In ultimo una considerazione sul significato di "risultato statisticamente significativo" che è stato riportato rispetto ai principali risultati che sono stati commentati.

La significatività statistica rappresenta la probabilità di definire un risultato falsamente positivo quando si afferma che esiste un certo effetto. Nel presente studio sono stati considerati livelli di probabilità al 10%, 5% e 1% ( $p\text{-value} < 0.1, 0.05, 0.01$  rispettivamente) per affermare che un effetto è statisticamente significativo.

Molto diverso è il concetto di effetto scientificamente rilevante, che deve essere l'obiettivo primario di ogni studio. Ad esempio, nel caso di studi di tipo ambientale, questo può essere lo scenario in cui si vada a verificare la presenza di un fattore di rischio al fine di poter mettere in atto misure per prevenirlo o quando già verificatosi, per apportare misure di contenimento e miglioramento del contesto (ambientale), e di attuazione di interventi di comunicazione e promozione della salute, con eventuali attività di prevenzione secondaria rivolti alla popolazione.

Una migliore comprensione del fenomeno avviene riportando la stima dell'effetto e il suo intervallo di confidenza, come è stato fatto in questo studio. In questo modo sarà più apprezzabile la rilevanza dell'effetto in base al valore della sua stima

Dai due diversi concetti di **significatività statistica e rilevanza scientifica e di Sanità Pubblica**, si deriva che l'assenza di evidenza (cioè il non raggiungimento di significatività statistica) NON è evidenza di assenza di Effetto.

Le evidenze emerse in questo studio vanno lette alla luce delle considerazioni sopraesposte e tenendo presente inoltre la plausibilità biologica di incrementi rilevati in relazione ai possibili fattori di rischio in esame, valutando quanto è noto dalla letteratura scientifica rispetto al ruolo di alcuni determinanti ambientali noti per essere fattori causali o concausali nell'insorgenza di alcune patologie a frazione eziologica ambientale. I diversi livelli di analisi effettuati hanno tenuto conto sia di diversi livelli di esposizione che della durata di esposizione e dei trend temporali, con valutazioni a livello disaggregato di sottoperiodo.

I dati emersi mettono in luce alcuni incrementi di ricoveri che corroborano l'ipotesi iniziale rispetto alla presenza di possibili rischi nell'area in esame, che andrebbero approfonditi mediante metodologie più complesse che comprendano il rilievo di parametri individuali sia per la valutazione dell'esposizione che per la misura di effetti.

Questo tipo di valutazioni consentirebbe anche di identificare possibili aree di intervento sulla popolazione in termini di Programmi e Attività di Sanità Pubblica, da attuarsi dalle Autorità e Istituzioni competenti, con il coinvolgimento anche delle parti direttamente collegate con l'assistenza quali i Dipartimenti di Prevenzione, le Strutture di Educazione e Promozione della Salute, gli Ospedali e soprattutto i Medici di Famiglia.

## APPENDICE

Tabelle tratte da: Atlanti di Epidemiologia Ambientale di ARPA Marche del 2014

Cause e/o concause ambientali di alcune patologie

PATOLOGIA	ESPOSIZIONI AMBIENTALI	
<b>Tumori (in generale)</b>	Fumo (attivo e passivo); PM10, PM2,5, PM1 pesticidi (ad es. erbicidi); amianto; tossine naturali; idrocarburi policiclici aromatici (IPA), ad es. scarichi motori diesel;	metalli (ad es. arsenico, cadmio, cromo, nichel); radiazioni (incluse solari UV); cancerogeni animali (alcune centinaia); radon; agenti infettivi (8-23%); diossine.
<b>Tumore maligno dello stomaco</b>	Fattori dietetici (carni affumicate e insaccati con nitrati); basso livello socio-economico; sottoprodotti della clorazione delle acque; cadmio; amine aromatiche; asbesto; diossine/TCDD;	nichel, cromo, arsenico, carbone, catrame, ossido di etilene; erbicidi fenossacetici; solventi; triometani; radiazioni ionizzanti; fumo.
<b>Tumori maligni del colon-retto</b>	Dieta ipercalorica, povera di fibre vegetali e ricca di grassi animali; eccesso di alcool; cibi affumicati e/o salati; arsenico; 1,1-dicloroetano; alaclor; sottoprodotti della clorazione delle acque;	solventi; amine aromatiche; amianto radiazioni ionizzanti "fattori genetici".
<b>Tumori maligni del fegato e vie biliari</b>	Cirrosi epatica ed epatiti per i tumori al fegato; alcol etilico; esposizioni a tri e tetracloroetilene, cloruro di vinile, aflatoxine, N-nitrosamine, arsenico, captafol, PCB, torio ;	ormoni androgeni; nelle femmine l'uso protratto di anticoncezionali orali; calcolosi biliari ed infezioni croniche per i tumori delle vie biliari.
<b>Tumori maligni del pancreas</b>	fumo di tabacco; Diete ipercaloriche e ricche di grassi animali; consumo elevato di carni cotte alla brace; esposizioni a 1,1-dicloroetano, DDT/DDE, naftilammina, benzidina, nitrofenolo, pentacloro fenolo, IPA, PCB, ;	fungicidi, erbicidi, pesticidi e solventi; fattori endogeni correlati al diabete ed alla pancreatite cronica.
<b>Tumori maligni delle cavità naso-sinusali</b>	cromo; formaldeide; nichel; polvere di legno; polvere di cuoio e pellame. fumo di tabacco;	diisopropil solfato; olio isopropil; IPA; Amianto;
<b>Tumori maligni della laringe</b>	Fumo di tabacco; consumo elevato di alcool; IPA; amianto;	polveri di legno e di cuoio; Gas mostarda; esposizioni occupazionali a nichel, oli minerali, acido solforico, dietilsolfato (segnalati anche in occupati in raffinerie).
<b>Tumore maligno del polmone, trachea e bronchi</b>	Fumo di tabacco (anche passivo con incremento del rischio del 16-30%); esposizioni professionali (alluminio, nichel, asbesto, attapulgite, cadmio, arsenico, cromo, berillio, stronzio cromato, zinco cromato, oli da taglio, catrame e pece, clorometil-metiletere e bis-clorometil-etere, c.i. pigment red 104, fulliqini, silice cristallina, vinil cloruro, clorofenolo, polvere di carbone, rame, dimetil solfatoepicloridrina, formaldeide, NNK, solventi); IPA (es. benzo(a)pirene); oli minerali; inquinamento atmosferico (PM) (<10%); gas mostarda;	aerosol acidi; radon (5-20%); radio, uranio e radiazioni ionizzanti; amianto e talco contenente fibre di asbesto; 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-diossina.
<b>Tumore maligno della pleura e altre sierose</b>	Esposizioni professionali o ambientali ad asbesto (mesotelioma pleurico); esposizioni professionali a fibre ceramiche;	talco contenente fibre di asbesto.
<b>Tumori cerebrali</b>	cromo; cloruro di metilene; Esposizioni professionali a idrocarburi aromatici; vinile cloruro;	diclorvos, lindano, pesticidi e solventi (nei bambini); fumo indiretto di tabacco (nei bambini); radiazioni ionizzanti; radiazioni non ionizzanti ?.



<b>PATOLOGIA</b>	<b>ESPOSIZIONI AMBIENTALI</b>	
<b>Sarcomi dei tessuti molli</b>	Esposizioni professionali o ambientali a diossine e PCB, (combustione impropria del PVC); agente orange; erbicidi fenossacetici;	clorofenoli; DDT/DDE; MCPA.
<b>Tumori maligni della pelle e melanomi</b>	Esposizioni a luce solare (UV); Esposizioni a radiazioni ionizzanti; esposizioni professionali ad idrocarburi (catrame e fuliggini, pece, creosoto, oli minerali e di scisto, ecc). IPA; ossido di etilene;	arsenico; metilcolantrene; pesticidi; radio.
<b>Tumore maligno della mammella</b>	Fattori ormonali; familiarità; obesità; dieta ricca di grassi animali;	terapie anticoncezionali orali e sostitutive con estrogeni protratte; radiazioni ionizzanti
<b>Tumore maligno dell'utero</b>	del corpo: -iperestrogenismo; -obesità; -tarda età alla menopausa; -1,1-dicloroetano;	del collo: i infezioni virali croniche (herpes, papilloma virus) - fumo di tabacco.
<b>Tumore maligno della prostata</b>	(Ipotesi) fattori ormonali (testosterone); infezioni croniche; agente orange; IPA; metilbromuro;	predisposizione familiare; cadmio pesticidi; solventi; dieta ricca di grassi.
<b>Tumori maligni del rene e delle vie urinarie</b>	Fumo di tabacco; esposizioni professionali a varie sostanze chimiche (cadmio, arsenico, catrame, asbesto, benzene, captafol, solfato di rame, creosoti, ecc);	IPA; particolato atmosferico; pesticidi; tricloroetilene.
<b>Tumori maligni della vescica</b>	Fumo di tabacco; 2-naftilamina; 4-amminodifenile; Amine aromatiche; auramina; IPA; clornafazina, clorofenoli; sottoprodotti della clorazione delle acque, trialometani;	esposizioni professionali a varie sostanze chimiche (arsenico, benzidina, o-toluidina, metilene dianilinaclordimeform/4-COT, catrame, coloranti anilindici, MOCA, nitrodifenile, produzione di pelle, gomma, coloranti, solventi); radiazioni ionizzanti;
<b>Leucemie</b>	Esposizioni a molti fattori tra cui il benzene ed altri prodotti dell'industria petrolifera; cromo, arsenico, asbesto; 1,3-butadiene; etilene ossido; agente orange; solventi clorurati, tetracloruro di carbonio, tricloroetilene; vinile cloruro; amine aromatiche; disolfuro di carbonio;	formaldeide; DDT/DDE; diossine/TCDD; pesticidi erbicidi; fumo di tabacco; polveri metalliche; radiazioni ionizzanti; virus (HTLV-1); fumo di tabacco; "fattori genetici"; campi elettromagnetici (ELF).
<b>Linfomi n.H.</b>	1,3-butadiene; benzene; diossine/TCDD e PCB; Infezioni virali (E-B, HIV, retrovirus); fumo di tabacco; esposizione a solventi (calzaturifici, prod. pneumatici), a erbicidi (2,4-D), PCB, cromo, amine aromatiche;	pesticidi organo fosfati e clorati; solventi clorurati; etilene ossido; fungicidi; vinile cloruro; radiazioni ionizzanti.
<b>Mal. cardiovascolari</b>	Fumo (attivo e passivo); monossido di carbonio (CO); cobalto, arsenico, cadmio, piombo; ozono; particolato atmosferico inalabile;	alimenti ricchi di colesterolo; rumore stress; piombo.
<b>Mal. infettive</b>	Contaminazione acque, aria e cibi;	cambiamenti climatici.
<b>Mal. respiratorie inclusa l'asma</b>	Fumo (attivo e passivo); biossido di zolfo e di azoto, ozono, CO, PM; COV ed irritanti chimici; berillio (granulomatosi);	spore fungine; pollini; delezioni e parti animali; umidità ambienti confinati.

<b>PATOLOGIA</b>	<b>ESPOSIZIONI AMBIENTALI</b>	
<b>Malattie della pelle</b>	Metalli (ad es. nickel, mercurio, cromo); pesticidi (ad es. pentaclorofenolo); radiazione UV;	alimenti (allergizzanti); colori, resine, colle; arsenico (ipomelanosi)
<b>Mal. renali</b>	Metalli (ad es. mercurio, antimonio, vanadio, arsenico, piombo, oro e cadmio); fosforo; floruri; metanolo;	1,1-dicloroetano; pentaclorofenolo; fenoli; solventi organici; silice; glicole etilenico.
<b>Diabete, obesità</b>	N-3-pyridylmethyl-N'-p-nitrophenyl urea (Vacor) [diabete I]; arsenico [diabete II]; diossine/TCDD [diabete II];	Fumo di tabacco [diabete II]; Alimenti (ricchi di grassi) [diabete II]; insufficiente esercizio fisico [diabete II].
<b>Disfunzioni riproduttive</b>	Bifenili policlorinati (PCB); DDT; B-dimethylaminopropionitrile (DMAPN), disolfuro di carbonio [disfunzioni erettile]; gas anestetici; estrogeni; cadmio e mercurio; fumo di tabacco; alcol etilico; radiazioni ionizzanti e farmaci; ftalati e altre materie plastiche; solventi e pesticidi; distruttori endocrini;	formaldeide, 1,1-dicloroetano, disolfuro di carbonio, clordecone, 1 e 2-bromopropane, dicloro bromopropano, etilene dibromuro, etilene cloruro, toluene, etere etilenglicole, ossido nitroso, piombo; caldo; radar; fumi di saldatura; virus.
<b>Mal. Sistema Nervoso</b>	Piombo, manganese, alluminio; PCB, MPTP; metil mercurio; CO;	metanolo; solventi clorurati; organofosfati; tri-o-cresilfosfato.

**Fonti:**

European Environment Agency (2003) report n. 10 - Al. DORS - MATline. <http://www.dors.it/matline/matline.php>  
The Collaborative on Health and the Environment. CHE Toxicant and Disease Database.  
<http://database.healthandenvironment.org/index.cfm>

**Lista di agenti cancerogeni per evidenza scientifica e per organo bersaglio**

<b>Organo</b>	<b>AGENTE CANCEROGENO UMANO</b>	
	<b>Conosciuto</b>	<b>Sospetto</b>
<b>Polmone</b>	Arsenico	Acrylonitrile
	Asbesto	Berillio
	Benzo(a)pyrene	Cadmio
	bis(Cloro metil)etere	1,2-Dibromo-3-chloropropano
	Cromo	Idrocarburi policiclici aromatici (IPA)
	Nickel subsolfuro	
	Zinco cromato	
	Fumo di tabacco	
	gas mostarda	
	Uranio	
<b>Rene</b>	Emissione da forni a coke	Tetracloroetilene
	Zinco cromato	
<b>Vescica</b>	Benzidine	Tetracloroetilene
	Ciclofosfamide	
	4-Aminodifenile	
	Fumo di tabacco	
	Clorafazina	
<b>Stomaco</b>	Zinco cromato	Ossido di etilene
		IPA
<b>Pelle</b>	Arsenico	Tetracloroetilene
	Benzo(a)pyrene	
<b>Fegato</b>	Esposizione eccessiva al sole	
	Vinil cloruro	
<b>Bocca, faringe, laringe, esofago</b>	Aflatossine	
	Bevande alcoliche	
	Bevande alcoliche	
	Fumo di tabacco	
	Tabacco da masticare (solo bocca)	
<b>Prostata</b>	Gas mostarda (laringe)	
	Cadmio	

**Fonti:**

Cogliano et al. Preventable exposure associated with human cancer. J Natl Cancer Inst 2011; 103:1827-1839.  
Lybarger JA, Spengler RF, DeRosa CT, editors. Priority health conditions: an integrated strategy to evaluate the relationship between illness and exposure to hazardous substances. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 1993.

## **BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA**

### Principali voci bibliografiche per sostanze

Agency for Toxic Substances and Disease Registry- U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service. Toxicological Profile for **Chromium**. September 2012.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry- U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service. Toxicological Profile for **Fluorides, Hydrogen Fluoride, And Fluorine**. September 2003.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry- U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service. **Toxicological Profile for Perfluoroalkyls** Draft for Public Comment June 2018.

ECETOC. 2005. **Hexafluoropropylene** (CAS No. 116-15-4). Joint Assessment of Commodity Chemicals Report No. 48. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, Brussels, Belgium.

ECETOC. 2003. **Tetrafluoroethylene** (CAS No. 116-14-3). Joint Assessment of Commodity Chemicals Report No. 42. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, Brussels, Belgium.

Hazardous Substances Data Bank (HSDB) [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, Division of Specialized Information Services. Created 19830315. Last Revision Date: 20100603. **1,1-DIFLUOROETHENE**. Hazardous Substances Databank Number: 5206. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+5206>

Hazardous Substances Data Bank (HSDB) [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, Division of Specialized Information Services. Complete Update on 10/03/1986. Last Revision Date: 20030214. **1,1,2,3,3,3-HEXAFLUORO-1-PROPENE**. Hazardous Substances Databank Number: 5582. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+5582>

Hazardous Substances Data Bank (HSDB) [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, Division of Specialized Information Services. Created 19830315. Last Revision Date: 20151019. **HYDROGEN CHLORIDE**. Hazardous Substances Databank Number: 545. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+545>

Hazardous Substances Data Bank (HSDB) [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, Division of Specialized Information Services. Created 19830401. Last Revision Date: 20180726. **HYDROGEN FLUORIDE**. Hazardous Substances Databank Number: 546

Hazardous Substances Data Bank (HSDB) [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, Division of Specialized Information Services. Created 20081223. Last Revision Date: 20170414. **PERFLUOROISOBUTYLENE**. Hazardous Substances Databank Number: 7708. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+7708>

Hazardous Substances Data Bank (HSDB) [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, Division of Specialized Information Services. Created 1983. Last Revision Date: 20120503. **TETRAFLUOROETHYLENE** Hazardous Substances Databank Number: 844. Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+844>

IARC 2017. **Some Chemicals Used As Solvents and in Polymer Manufacture**. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, Volume 110. Available from: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Some-Chemicals-Used-As-Solvents-And-In-Polymer-Manufacture-2016>

IARC 2012. **Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts**. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, Volume 100C. Available from: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100C-9.pdf>

Principali voci bibliografiche generali

AAVV ASUR ATLANTI DI EPIDEMIOLOGIA AMBIENTALE. ED. 9 - V. 0/2014. AREE VASTE ASUR.

Baldacci S, Gorini F, Santoro M, Pierini A, Minichilli F, Bianchi F. Environmental and individual exposure and the risk of congenital anomalies: a review of recent epidemiological evidence. *Epidemiol Prev*. 2018 May-Aug;42(3-4 Suppl 1):1-34.

Bena A, Oreggia M, Cadum E, Farina E, Alimonti A, Bocca B, Chiusolo M, De Felip E, Gandini M, Iamiceli AL, Pino A, Procopio E, Salamina G; SPoTT group. Biomonitoring and exposure assessment of people living near or working at an Italian waste incinerator: methodology of the SPoTT study. *Environ Monit Assess*. 2016 Nov;188(11):607

Bena A, Farina E, Demaria M, Cadum E. Mortality study of employees at a chemical manufacturing plant using administrative databases. *Am J Ind Med*. 2016 Oct;59(10):866-76.

Biggeri A. EPICHANGE/1. P-value: «Il re è morto, viva il re!» *Epidemiol Prev* 2019; 43 (2-3): 120-121

Breslow NE<sup>1</sup>, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies. *IARC scientific publications*, International Agency for Research on Cancer IARC Sci Publ. 1987;(82):1-406.

Brender JD, Maantay JA, Chakraborty J. Residential proximity to environmental hazards and adverse health outcomes. *Am J Public Health*. 2011;101 S37-S52.

Bustaffa E<sup>1</sup>, Minichilli F, Andreassi MG, Carone S, Coi A, Cori L, Faita F, Faita F, Grecchi S, Minoia C, Ronchi A, Scovassi I, Sicari R, Stea F, Bianchi F; Gruppo di lavoro SEpiAS. Studies on markers of exposure and early effect in areas with arsenic pollution: methods and results of the project SEpiAs. *Epidemiological surveillance in areas with environmental pollution by natural or anthropogenic arsenic*. *Epidemiol Prev*. 2014 May-Aug;38(3-4 Suppl 1):27-94.

Comba P., Ricci P., Iavarone I., Pirastu R., Buzzoni C., Fusco M., Ferretti S., Fazzo L., Pasetto R., Zona A., et al. Cancer incidence in Italian contaminated sites. *Ann. Ist. Super. Sanità* 2014;50:186-191

Comba P, Bruno C, Fazzo L, Pasetto R, Zona A. Occupational and residential cohorts. In: Mudu P, Terracini B, Martuzzi M (Eds). *Human health in areas with industrial contamination*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2014. p. 130-42

De Sario M, Pasetto R, Vecchi S, Zeka A, Hoek G, Michelozzi P, Iavarone I, Fletcher T, Bauleo L, Ancona C. A scoping review of the epidemiological methods used to investigate the health effects of industrially contaminated sites. *Epidemiol Prev*. 2018 Sep-Dec;42(5-6S1):59-68

European Environment Agency. Environment and human health. EEA Report No 5/2013. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2013. 23.

Hänninen O, Knol AB, Jantunen M, Lim TA, Conrad A, Rappolder M, Carrer P, Fanetti AC, Kim R, Buekers J, Torfs R, Iavarone I, Classen T, Hornberg C, Mekel OC. EBoDE Working Group. Environmental burden of disease in Europe: assessing nine risk factors in six countries. *Environ Health Perspect* 2014;122(5):439-46.

Johns DO, Stanek LW, Walker K, Benromdhane S, Hubbell B, Ross M, Devlin RB, Costa DL, Greenbaum DS. Practical advancement of multipollutant scientific and risk assessment approaches for ambient air pollution. *Environ Health Perspect* 2012;120:1238-42.

Kihal-Talantikite W, Zmirou-Navier D, Padilla C, Deguen S. Systematic literature review of reproductive outcome associated with residential proximity to polluted sites. *Int J Health Geogr*. 2017 May 30;16(1):20.

Klersy C. Effetto statisticamente rilevante ed effetto clinicamente rilevante. *Ital Aritmol Cardiostim* 2001;1:23-25

Martuzzi M, Pasetto R, Martin-Olmedo P (Eds). Industrially contaminated sites and health. *J Environ Public Health* 2014;2014:198574.

Mazza A, Piscitelli P., Falco A., Santoro ML, Colangelo M, Imbriani G, Idolo A, De Donno A., Iannuzzi L., Colao A Heavy Environmental Pressure in Campania and Other Italian Regions: A Short Review of Available Evidence. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Jan; 15(1): 105.

Minichilli F, Bianchi F, Ancona C, Cervino M, De Gennaro G, Mangia C, Santoro M, Bustaffa E; Gruppo di lavoro. Residential cohort study on mortality and hospitalization in Viggiano and Grumento Nova Municipalities in the framework of HIA in Val d'Agri (Basilicata Region, Southern Italy)]. *Epidemiol Prev*. 2018 Jan-Feb;42(1):20-33

Minichilli F, Santoro M, Bianchi F, Caranci N, De Santis M, Pasetto R. Evaluation of the use of the socioeconomic deprivation index at area level in ecological studies on environment and health. *Epidemiol Prev*. 2017 May-Aug;41(3-4):187-196.

Mudu P, Terracini B, Martuzzi M (Eds). Human health in areas with industrial contamination. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2014.

Pasetto R<sup>1</sup>, Martin-Olmedo P<sup>2</sup>, Martuzzi M<sup>3</sup>, Iavarone I<sup>1</sup>. Exploring available options in characterising the health impact of industrially contaminated sites. *Ann Ist Super Sanita*. 2016 Oct-Dec;52(4):476-482.

Pirastu R, Ancona C, Iavarone I, Mitis F, Zona A, Comba P (eds). SENTIERI Project. Evaluation of the epidemiological evidence. *Epidemiol Prev* 2010;34(5-6) Suppl 3:1-96. 28.

Pirastu R, Iavarone I, Ancona C. Il progetto SENTIERI (Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento). ISTISAN congressi 10/C1. Roma, Istituto superiore di Sanità, 2010.

Pirastu R, Comba P, Iavarone I, Zona A, Conti S, Minelli G, Manno V, Mincuzzi A, Minerba S, Forastiere F, Mataloni F, Biggeri A. Environment and health in contaminated sites: the case of Taranto, Italy. *J Environ Public Health* 2013; 2013:753719.

Reis S, Morris G, Fleming LE, Beck S, Taylor T, White M, Depledge MH, Steinle S, Sabel CE, Cowie H, Hurley F, Dick JM, Smith RI, Austen M. Integrating health and environmental impact analysis. *Public Health* 2015;129(10):1383-9.

Zona A, Iavarone I, Buzzoni C, Conti S, Santoro M, Fazzo L, Pasetto R, Pirastu R, Bruno C, Ancona C, Bianchi F, Forastiere F, Manno V, Minelli G, Minerba A, Minichilli F, Stoppa G, Pierini A, Ricci P, Scodotto S, Bisceglia L, Cernigliaro A, Ranzi A, Comba P; Gruppo di lavoro SENTIERI; Gruppo di lavoro AIRTUM-SENTIERI; Gruppo di lavoro Malformazioni congenite-SENTIERI. SENTIERI: Epidemiological Study of Residents in National Priority Contaminated Sites. Fifth Report. *Epidemiol Prev.* 2019 Mar-Jun;43(2-3 Suppl 1):1-208.

World Health Organization. Environment and health risks: a review of the influence and effects of social inequalities. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2010.

World Health Organization. Biomonitoring-based indicators of exposure to chemical pollutants. Report of a meeting. Catania, Italy, 19-20 April 2012. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2012

World Health Organization - Prüss-Ustün A, Wolf J, Corvalán C, Bos R and Neira M The environmental Burden of diseases - Preventing disease through healthy environments A global assessment of the burden of disease from environmental risks. WHO World Health Organization 2016