

Relazione conclusiva dello studio “Viadana III”

Indagine epidemiologica sulla salute respiratoria in età pediatrica
e sull'incidenza di tumori nel distretto sanitario di Viadana

23 dicembre 2020

<p>Sistema Socio Sanitario  Regione Lombardia ATS Val Padana</p> <p>UOC Osservatorio Epidemiologico, UOS Salute e Ambiente ATS Val Padana</p>	<p> Sezione di Epidemiologia & Statistica Medica</p> <p>Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica Università di Verona</p>
<p> SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia <small>IRCCS Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia</small></p> <p>Servizio di Epidemiologia e Comunicazione Azienda USL e IRCCS di Reggio Emilia</p>	



Questo lavoro è distribuito con licenza CC BY-NC-SA 4.0 - Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International dal Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica dell'Università di Verona (Verona) e dall'UOC Osservatorio Epidemiologico di ATS Val Padana (Mantova).

DOI: [10.5281/zenodo.4327297](https://doi.org/10.5281/zenodo.4327297)

Sommario

Premessa	4
1. Introduzione	5
2. Obiettivi	6
2.1 Monitoraggio del rischio ambientale	6
2.2 Monitoraggio dello stato di salute della popolazione pediatrica.....	6
2.3 Monitoraggio del rischio di tumore nel distretto.....	6
3. Monitoraggio del rischio ambientale	7
3.1 Metodi	7
3.2 Risultati.....	8
4. Monitoraggio della popolazione pediatrica	12
4.1 Gli studi di coorte	12
4.1.1 Metodi	12
4.1.2 Risultati.....	16
4.2 Analisi descrittiva degli eventi avversi della riproduzione	23
4.2.1 Metodi	23
4.2.2 Risultati.....	25
5. Monitoraggio dell'incidenza di tumore	29
5.1 Analisi descrittiva dell'incidenza di tumore.....	29
5.1.1 Metodi	29
5.1.2 Risultati.....	31
5.2 Relazione tra esposizione a inquinanti atmosferici e leucemie	37
5.2.1 Metodi	37
5.2.2 Risultati.....	39
6. Discussione	42
6.1 Monitoraggio del rischio ambientale	42
6.2 Monitoraggio della popolazione pediatrica	43
6.3 Monitoraggio dell'incidenza di tumore	45
7. Conclusioni	48
8. Bibliografia	50

Premessa

L'indagine Viadana III è stata condotta nell'ambito di un accordo di collaborazione scientifica tra il Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica dell'Università di Verona e l'UOC Osservatorio Epidemiologico di ATS Val Padana (Decreto del Direttore Generale ATS Val Padana n. 278 del 17/05/2018) con il coordinamento scientifico di **Paolo Ricci** per ATS Val Padana e **Alessandro Marcon** per il Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica.

L'indagine è stata finanziata da ATS Val Padana e dal Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica dell'Università di Verona. EGON Solutions (via Enrico Fermi 13/C, 37135 Verona) ha contribuito allo studio effettuando gratuitamente la geocodifica degli indirizzi di residenza dei partecipanti. Gli enti coinvolti hanno inoltre contribuito con propri fondi istituzionali per le attività svolte dal loro personale.

Il gruppo di lavoro è costituito da **Luciana Gatti, Linda Guarda, Vanda Pironi, Caterina Silocchi** (ATS Val Padana), **Gulser Caliskan, Francesca Locatelli, Pierpaolo Marchetti, Silvia Panunzi** (Università di Verona).

Hanno collaborato alla realizzazione dell'indagine:

- per lo sviluppo di modelli di esposizione agli inquinanti: **Chiara Badaloni, Massimo Stafoggia** (Dipartimento di Epidemiologia, Servizio Sanitario Regione Lazio ASL Roma 1, Roma), **Kees de Hoogh** (Swiss Tropical and Public Health Institute e Università di Basel, Svizzera);
- per le analisi sull'incidenza di tumori e sugli eventi avversi della riproduzione: **Ferdinando Luberto, Paolo Giorgi Rossi, Marta Ottone** (Servizio di Epidemiologia, Azienda USL e IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia);
- per la stima dell'indice di deprivazione: **Nicola Caranci** (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, Regione Emilia-Romagna, Bologna).

Si ringraziano i revisori esterni **Francesco Forastiere** (consulente OMS) e **Pietro Comba** (Istituto Superiore di Sanità) per i commenti al piano di analisi.

Si ringraziano inoltre il Dipartimento di Cremona e Mantova di ARPA Lombardia per aver fornito i dati ambientali, e i Servizi anagrafe delle amministrazioni comunali per la collaborazione nella ricostruzione della storia residenziale dei partecipanti allo studio caso-controllo.

1. Introduzione

Il comparto del pannello truciolare è il settore industriale a maggior impatto ambientale nel distretto sanitario di Viadana (MN). Le attività produttive determinano l'emissione in atmosfera di inquinanti, i più rilevanti dei quali sono le polveri di legno, la formaldeide e i sottoprodotti di combustione, emessi per esempio dalle caldaie e dalla camera di combustione dell'essiccatoio, nonché dal traffico veicolare correlato alle attività industriali. Sia le polveri del legno che la formaldeide sono state inserite dall'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) nella lista dei carcinogeni umani di classe 1, che classifica sostanze per le quali ci sono sufficienti evidenze di un'associazione causale con l'insorgenza di tumori umani.

A partire dal 2005 l'Azienda sanitaria locale di Mantova e l'Università di Verona, in collaborazione con l'Agenzia regionale per la protezione dell'ambiente (ARPA) Lombardia, hanno condotto delle indagini epidemiologiche sulla popolazione residente nei comuni del distretto sanitario di Viadana (<http://biometria.univr.it/viadanastudy>). La prima indagine epidemiologica, che ha interessato principalmente la popolazione in età scolare (*Viadana I*), ha evidenziato che i bambini che vivevano in prossimità delle fonti di emissione industriale di formaldeide e polveri di legno avevano più sintomi respiratori e irritativi degli occhi e delle vie aeree superiori e riportavano più assenze scolastiche dei bambini residenti in aree più lontane. Le successive analisi di dati ricavati dai flussi sanitari amministrativi hanno inoltre rilevato eccessi di ricoveri, per lo più per cause respiratorie, nella popolazione pediatrica residente in prossimità alle aziende (de Marco et al. 2010; Girardi et al. 2012; Marchetti et al. 2014; Rava et al. 2011). Lo studio successivo, condotto nel 2010-2011 (*Viadana II*), ha inoltre documentato livelli più elevati di alcuni biomarcatori di danno genotossico nelle cellule esfoliate dell'epitelio buccale per i bambini del distretto che vivevano in zone con livelli maggiori di formaldeide e biossido di azoto (NO₂) (Marcon et al. 2014).

I potenziali meccanismi responsabili della cancerogenicità della polvere del legno includono lesioni meccaniche al tessuto dovute al deposito delle particelle nella regione dei seni nasali, all'alterazione dell'attività ciliare, a tossicità diretta e mediata dall'infiammazione cronica dei tessuti (Bornholdt et al. 2007; Jayaprakash et al. 2008; Littman and Vaughan 2006). La polvere del legno può anche agire come veicolo per altri agenti genotossici, come ad esempio il cromato. Alcune evidenze di questi meccanismi derivano da studi in modelli cellulari o animali e da studi di genotossicità su cellule del sangue periferico o cellule epiteliali buccali ottenute da lavoratori esposti alle polveri del legno (Klein et al. 2001). È stato inoltre rilevato che i lavoratori esposti alle polveri del legno hanno una frequenza maggiore di metaplasia e iperplasia dell'epitelio nasale, sebbene in questo sito tali alterazioni non siano considerate necessariamente delle lesioni precorritrici di neoplasie (Palomba et al. 2008; Stern et al. 1987).

Pur essendoci evidenze sufficienti a supporto di un'associazione causale tra esposizione a formaldeide e incidenza di cancro nasofaringeo e dei seni paranasali, la relazione con il rischio di leucemie è ancora controversa (Checkoway et al. 2012; Checkoway et al. 2015; Coggon et al. 2003; Hauptmann et al. 2004; IARC 2006, update 2018; Kwon et al. 2018; Nielsen et al. 2017; Rhomberg et al. 2011). La letteratura scientifica suggerisce che la genotossicità giochi un ruolo importante nella cancerogenicità della formaldeide, e che la replicazione cellulare in risposta alla citotossicità indotta dalla formaldeide possa aumentare il rischio di neoplasia in alcuni tessuti (Georgieva et al. 2003). Alcuni studi hanno riportato la presenza di cellule aneuploidi, caratteristiche della leucemia mieloide e delle sindromi mielodisplastiche, nel sangue di lavoratori esposti a formaldeide (Lan et al. 2015; Zhang et al. 2010). Tuttavia, altri autori hanno messo in discussione l'ipotesi di un effetto specifico della formaldeide sulle cellule progenitrici

mieloidi come potenziale meccanismo per l'induzione di leucemia (Kuehner et al. 2012; Mundt et al. 2017). Inoltre, alcuni studi occupazionali non supportano rischi di leucemia nei lavoratori esposti (Coggon et al. 2014; Meyers et al. 2013; Pira et al. 2014). Un'analisi sulla mortalità per cause specifiche nella popolazione generale durante gli anni 1996-2005 ha individuato eccessi non statisticamente significativi di mortalità per leucemia in alcuni comuni del distretto sanitario di Viadana (Rava et al. 2009).

2. Obiettivi

Lo studio *Viadana III* è stato condotto per rispondere a tre obiettivi scientifici principali:

2.1 Monitoraggio del rischio ambientale

Le indagini Viadana I e II hanno generato una maggiore attenzione all'implementazione di interventi di miglioramento del ciclo produttivo, quali l'umidificazione delle cataste di legno, il contenimento delle polveri nell'ambiente di lavoro e la riduzione delle emissioni fuggitive. Non è tuttavia ancora noto se tali interventi abbiano portato a una variazione sostanziale dello stato di esposizione della popolazione. È stata dunque condotta un'analisi dei dati ambientali disponibili, **per chiarire se la popolazione che vive in prossimità degli impianti industriali risulti ancora esposta a concentrazioni più alte degli inquinanti**. Nel contesto di questo monitoraggio si sono inoltre valutati e confrontati diversi possibili modelli per l'attribuzione dell'esposizione agli inquinanti atmosferici, da utilizzare nelle successive analisi epidemiologiche.

2.2 Monitoraggio dello stato di salute della popolazione pediatrica

Le precedenti indagini epidemiologiche hanno inequivocabilmente documentato la sussistenza di un rischio sanitario per la popolazione pediatrica del distretto esposta a maggiori concentrazioni degli inquinanti atmosferici. In questa nuova indagine sono state condotte nuove analisi di dati ottenuti dai flussi amministrativi sanitari, che non hanno lo scopo di confermare le evidenze precedentemente raccolte ma costituiscono l'opportuno **monitoraggio sanitario di una popolazione a rischio di eventi avversi**. Come meglio descritto nel seguito, tale monitoraggio è stato esteso in modo da considerare tutte le età che vanno dal concepimento fino ai 21 anni.

2.3 Monitoraggio del rischio di tumore nel distretto

Alla luce del dimostrato aumento del danno genotossico nelle cellule della mucosa della bocca **si è ritenuto necessario valutare la presenza di eventuali eccessi di rischio di tumore nell'intera popolazione del distretto** (adulti e bambini). Le cellule della mucosa della bocca sono cellule esfoliative, caratterizzate da processi di eliminazione molto rapidi, ed esistono meccanismi di riparazione del DNA. Tuttavia, un danno al genoma, specialmente se avviene in giovane età ed è continuativo nel tempo, potrebbe aumentare il rischio che un soggetto vada incontro a effetti sanitari avversi di lungo termine, incluso il cancro (Bonassi et al. 2011; Poirier 2012). Visto il rationale scientifico sopra menzionato, questa parte dell'indagine si concentra in particolare sulle leucemie.

3. Monitoraggio del rischio ambientale

Sono state condotte le seguenti analisi utilizzando i dati ambientali disponibili per il comune di Viadana:

- 1) il confronto delle concentrazioni di NO₂ ottenute da ARPA Lombardia utilizzando campionatori passivi durante dieci settimane di misurazione negli anni 2017-18 con le concentrazioni rilevate dalle stazioni di qualità dell'aria per le stesse settimane;
- 2) la valutazione della persistenza del rischio ambientale in prossimità degli impianti industriali, effettuata elaborando nuove mappe di NO₂ e formaldeide a partire dai dati raccolti per il periodo 2017-18 e confrontando tali mappe con quelle precedentemente sviluppate per il 2010 (Marcon et al. 2014);
- 3) la valutazione della consistenza delle stime di esposizione assegnate utilizzando le mappe sopra menzionate con quelle ottenute utilizzando modelli già disponibili, sviluppati da altri team di ricercatori utilizzando metodi differenti. Con l'obiettivo di focalizzarsi sulle aree residenziali, tali stime di esposizione sono state attribuite agli indirizzi di residenza dei bambini e ragazzi delle coorti pediatriche considerate per l'indagine.

Questo capitolo del report riassume il contenuto di un articolo scientifico già pubblicato sul server MerRxiv sotto forma di *pre-print*, ovvero come bozza non ancora valutata da una rivista accademica che prevede la revisione tra pari (<https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20067777>) e accettato per la pubblicazione sulla rivista *Environmental Science and Pollution Research* (7/12/2020).

3.1 Metodi

Le campagne di monitoraggio passivo di NO₂ e formaldeide sono state condotte da ARPA Lombardia utilizzando campionatori diffusivi radiali di tipo Radiello® (Fondazione Salvatore Maugeri, Padova) in 25 siti identificati in un'area di 10 km² attorno al centro di Viadana. Le misurazioni sono state condotte durante cinque settimane della "stagione invernale" (dal 21/11/2017 al 27/12/2017) e cinque settimane della "stagione estiva" (dal 8/5/2018 al 12/6/2018).

Per gli stessi periodi sono state reperite le misurazioni orarie di NO₂ da due stazioni di qualità dell'aria di fondo urbano, situate nel comune di Viadana rispettivamente in via Gianmarco Cavalli, a 500 m dall'industria (stazione di monitoraggio "fissa") e in via Cesare Airoldi, in un prato in prossimità del cimitero (stazione di monitoraggio "temporanea").

Gli indirizzi residenziali delle coorti pediatriche al *baseline* (2013) sono stati ricavati dall'anagrafe sanitaria di ATS Val Padana. Da queste liste sono stati ricavati 1814 indirizzi univoci collocati nel comune di Viadana, che sono stati geocodificati utilizzando il software ArcGIS Pro (localizzatore World Geocoding Service) e un servizio esterno (EGON Solutions, via Enrico Fermi 13/C, 37135 Verona). Per le coordinate geografiche di longitudine e latitudine corrispondenti alla posizione geografica di ciascuna abitazione sono state poi ricavate delle stime di esposizione agli inquinanti per l'anno 2013 (o per l'anno più prossimo) utilizzando tre modelli:

- modelli di interpolazione spaziale del tipo *ordinary kriging*, sviluppati per lo studio Viadana II, che hanno fornito stime di esposizione a NO₂ e formaldeide (Marcon et al. 2014);

- modelli *Land use regression* di tipo ibrido, sviluppati per lo studio europeo ELAPSE (Effects of Low-level Air Pollution: a Study in Europe), che hanno fornito stime di esposizione a NO₂, PM_{2.5} e black carbon (BC), un componente del PM_{2.5} ritenuto particolarmente tossico (de Hoogh et al. 2018). Tra i predittori inclusi in questi modelli citiamo a titolo di esempio i dati satellitari, le concentrazioni di inquinanti stimate da modelli di dispersione atmosferica, dati cartografici come l'uso del suolo e indicatori di traffico veicolare.

- modelli di *Land use regression* spazio-temporali, sviluppati per lo studio EPISAT (Dati satellitari ed uso del territorio per la stima delle esposizioni a livello nazionale), che hanno prodotto stime di esposizione a PM₁₀ e PM_{2.5} (Badaloni et al. 2018; Stafoggia et al. 2017). Questi modelli, disponibili per l'intero territorio italiano, sono stati ottimizzati per l'area del distretto di Viadana dai ricercatori che li hanno implementati (Dott. Massimo Stafoggia e Dott.ssa Chiara Badaloni), con lo scopo di cogliere con maggiore precisione le variazioni di particolato sottile da fonti localizzate.

Per finire, sono state ottenute stime di esposizione a NO₂ e formaldeide più recenti, sviluppando *ex novo* modelli di *ordinary kriging* utilizzando i dati delle campagne con campionatori passivi del 2017-18.

Per le dieci settimane di monitoraggio 2017-18 sono state anche calcolate le concentrazioni medie di NO₂ a partire dai valori orari misurati dalle due stazioni di qualità dell'aria sopra menzionate. Tali medie settimanali sono state poi confrontate con le misurazioni dei campionatori passivi. In particolare, dal confronto tra i dati della stazione di monitoraggio temporanea e i dati ottenuti dal campionario passivo co-localizzato si è ottenuta una "equazione di ricalibrazione" mediante regressione lineare. Tale equazione è stata utilizzata per stimare la concentrazione di NO₂ che si sarebbe ottenuta ai 25 siti di monitoraggio passivo se si fosse utilizzato un campionario attivo.

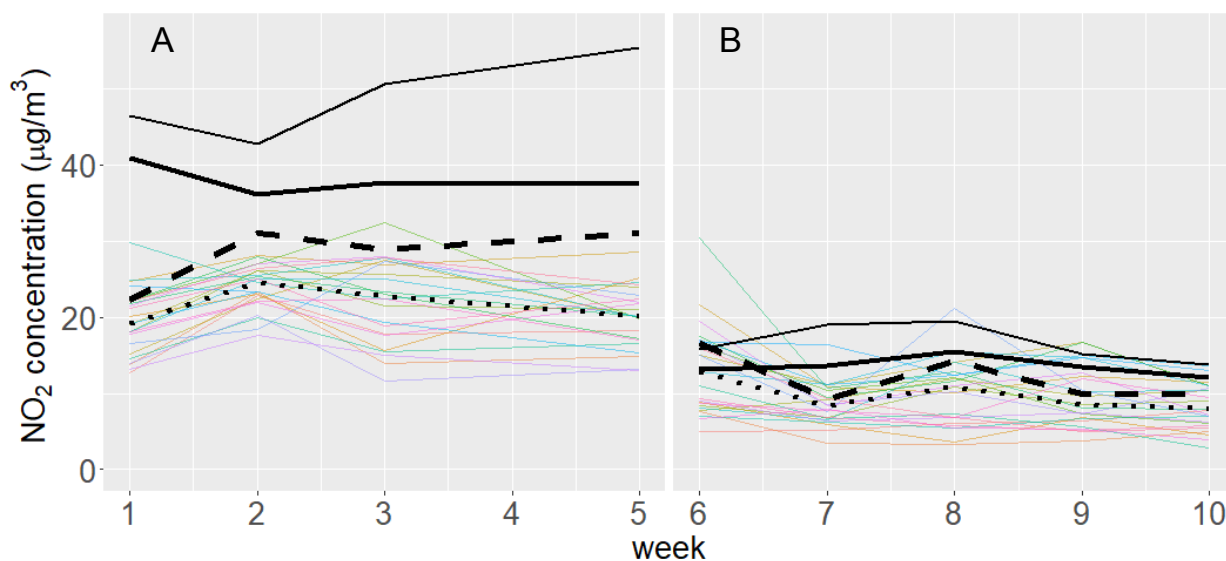
Le esposizioni agli inquinanti sono state confrontate tra gruppi di bambini residenti a distanze crescenti dall'industria del pannello truciolare di Viadana utilizzando il test statistico su ranghi di Kruskal-Wallis.

Le analisi geografiche sono state condotte utilizzando ArcGIS Pro, versione 2.5.1. Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software STATA, versione 16.1 e il software R, versione 3.5.1 (<http://www.R-project.org/>).

3.2 Risultati

La **Figura 3.1** riporta i valori di NO₂ misurati dai campionatori passivi e dalle stazioni di qualità dell'aria durante le dieci settimane di monitoraggio nel periodo 2017-18. Tutte le misure dei campionatori passivi condotte durante la stagione invernale, nonché la maggior parte di quelle condotte durante la stagione estiva, sono risultate inferiori alle concentrazioni medie rilevate dalle stazioni di qualità dell'aria per le settimane corrispondenti. Il confronto tra la stazione di monitoraggio temporanea e il campionario passivo co-localizzato (le linee nere più spesse in figura) è particolarmente informativo, in quanto riferito a un'identica posizione nello spazio; tale confronto suggerisce che il campionamento passivo tende a sottostimare le concentrazioni di NO₂, soprattutto durante la stagione fredda. Nonostante la sottostima delle concentrazioni di NO₂ da parte del campionario passivo si è riscontrata una forte correlazione tra le due serie di misurazioni, come indicato da un coefficiente di correlazione di Pearson di 0.89.

Figura 3.1 Concentrazioni settimanali di NO₂ misurate dalle stazioni di qualità dell'aria e dai campionatori passivi durante la stagione invernale (A) ed estiva (B).^a



^a linea nera sottile = stazione fissa di qualità dell'aria; linea nera spessa = stazione temporanea di qualità dell'aria; linea spessa tratteggiata = campionatore passivo co-localizzato alla stazione temporanea; linea punteggiata = concentrazione mediana dei 25 campionatori passivi (linee colorate). Le date delle settimane di monitoraggio sono: dal 21/11/2017 al 27/12/2017 (settimane 1-5) e dal 8/5/2018 al 12/6/2018 (settimane 6-10).

Tabella 3.1. Distribuzione delle concentrazioni degli inquinanti misurate ai 25 siti di campionamento passivo nel comune di Viadana (2017-18), per gruppi basati sui terziili della distanza dall'industria.

	Distanza dall'impianto industriale		
	<1.2 km (n=8)	1.2–1.7 km (n=9)	1.8–15.5 km (n=8)
	Mediana (Q1–Q3)	Mediana (Q1–Q3)	Mediana (Q1–Q3)
NO ₂ (inverno), µg/m ³	21.5 (19.8–23.6)	19.4 (18.8–21.2)	16.4 (14.7–20.4)
NO ₂ (estate), µg/m ³	11.6 (9.5–13.4)	9.0 (6.6–13.0)	8.8 (6.5–11.0)
NO ₂ (annuale), µg/m ³	16.4 (15.8–16.6)	14.4 (13.0–17.1)	11.9 (10.9–16.1)
Formaldeide (inverno), µg/m ³	2.3 (2.1–2.4)	2.0 (1.71–2.7)	2.2 (2.0–2.3)
Formaldeide (estate), µg/m ³	1.1 (1.1–1.4)	1.1 (0.9–1.2)	1.0 (0.9–1.0)
Formaldeide (annuale), µg/m ³	1.7 (1.5–2.0)	1.5 (1.4–2.0)	1.6 (1.4–1.7)
Acetaldeide (inverno), µg/m ³	0.7 (0.6–0.7)	0.7 (0.6–0.9)	0.7 (0.6–0.8)
Benzene (inverno), µg/m ³	1.6 (1.5–1.6)	1.6 (1.3–1.6)	1.6 (1.5–1.6)
Toluene (inverno), µg/m ³	2.9 (2.8–3.0)	2.9 (2.5–3.1)	2.8 (2.6–3.2)

La concentrazione mediana annua di NO₂ nel comune di Viadana è stata di 16.0 (Q1–Q3: 12.4–16.6) µg/m³. A seguito di ricalibrazione, la concentrazione mediana è risultata di 26.9 (Q1–Q3: 18.5–28.2) µg/m³, valore in linea con quelli rilevati dalla rete di monitoraggio della qualità dell’aria per la provincia di Mantova. Si è riscontrata una chiara relazione tra le misurazioni di NO₂ e la distanza dall’azienda (**Tabella 3.1**). Dopo ricalibrazione, per tutti i siti di monitoraggio le concentrazioni annue di NO₂ sono risultate comprese entro i 40 µg/m³, limite previsto sulla base degli standard di qualità dell’aria nazionali (**Figura 3.2**); la differenza di concentrazione tra il territorio entro 1.2 km dall’azienda e quello oltre gli 1.8 km è di 11 µg/m³. La concentrazione mediana annua di formaldeide è risultata di 1.6 µg/m³ (Q1–Q3: 1.5–2.0 µg/m³). Non si sono riscontrate differenze marcate in funzione della prossimità dall’impianto. Tuttavia, sia per la formaldeide che per l’NO₂, la mappatura delle concentrazioni misurate, superando il limite della semplificazione che la dispersione dell’inquinante sia uniforme entro anelli circolari centrati sull’azienda, mostra “hot-spot” (cioè concentrazioni più alte al di sopra del 90° percentile) in prossimità dell’industria (**Figura 3.3**). Questo risultato è analogo a quanto osservato nel 2010 (Marcon et al. 2014).

La **Tabella 3.2** mostra statistiche sulle stime di esposizione dei bambini e ragazzi residenti nel comune di Viadana, suddivisi in quattro gruppi di uguale numerosità sulla base della distanza dall’azienda. Tutti e tre i modelli (Viadana II, ELAPSE e Viadana III) hanno riscontrato una concentrazione più elevata di NO₂ nella fascia di distanza dall’industria di 1–1.7 km, seguita da un decremento per distanze superiori. Questo andamento potrebbe riflettere il pattern di dispersione degli ossidi di azoto dal camino dell’azienda (alto 70 m). È meno probabile che tale pattern rifletta invece la distribuzione delle altre fonti di emissione urbane, poiché la densità delle strade, degli edifici e della popolazione sono maggiori nell’area del comune più vicina all’azienda, rispetto alle aree più distanti. Le differenze assolute tra le mediane dell’esposizione a NO₂ per i bambini più esposti (1–1.7 km) e i meno esposti (>3.5 km) è risultata di 2.4 µg/m³ utilizzando il modello sviluppato in Viadana II, e di 5.9 µg/m³ utilizzando il nuovo modello sviluppato per Viadana III. Per gli altri inquinanti, si è osservato che le esposizioni stimate diminuiscono con l’aumentare della distanza, con differenze tra le concentrazioni mediane stimate a <1 km e a ≥3.5 km dall’industria pari a 2.2–2.4 µg/m³ per il PM_{2,5} e a 5.0 µg/m³ per il PM₁₀.

Figura 3.2. Distribuzione delle concentrazioni annue ricalibrate di NO₂ ai 25 siti di monitoraggio (2017-18), per gruppi definiti dai terzili della distanza dall’industria.

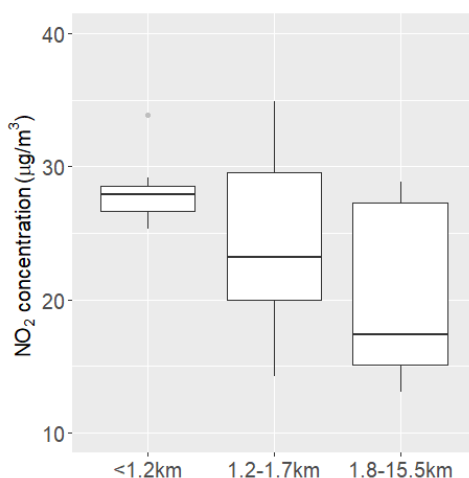


Figura 3.3. Mappe delle concentrazioni annuali di NO₂ e formaldeide ottenute analizzando i dati delle campagne di monitoraggio 2017-18.

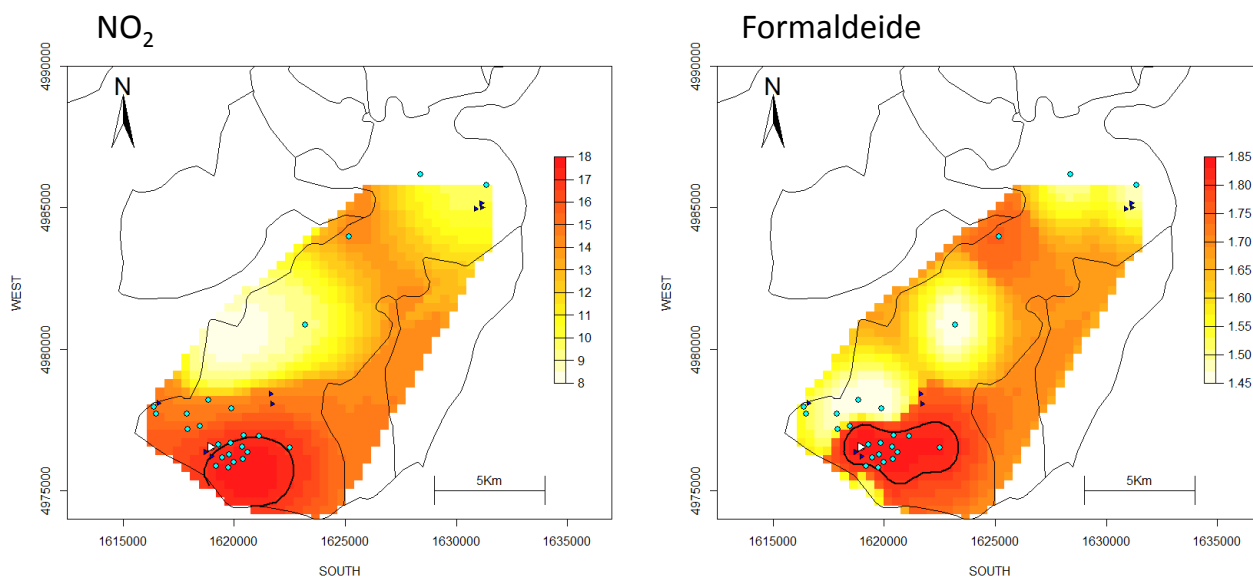


Tabella 3.2. Distribuzione delle esposizioni agli inquinanti stimate agli indirizzi di residenza dei bambini e ragazzi, classificati in gruppi sulla base dei quartili della distanza dall'industria.

	Distanza dall'impianto industriale			
	<1 km (n=454)	1-1.7 km (n=455)	1.8-3.4 km (n=452)	3.5-15.7 km (n=453)
	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)
Viadana II				
NO ₂ , µg/m ³	17.9 (16.8-18.4)	19.3 (17.8-20.0)	18.1 (17.4-18.6)	16.9 (14.9-17.4)
Formaldeide, µg/m ³	2.7 (2.6-2.9)	2.7 (2.6-2.7)	2.5 (2.5-2.6)	2.3 (2.2-2.5)
ELAPSE				
NO ₂ , µg/m ³	28.7 (27.4-29.9)	29.0 (27.9-29.8)	28.4 (27.0-29.5)	24.6 (23.1-26.7)
PM _{2.5} , µg/m ³	26.9 (26.4-27.0)	26.8 (26.6-26.9)	26.6 (26.2-26.9)	24.5 (22.9-26.4)
BC, 10 ⁻⁵ m ⁻¹	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (1.9-2.0)	1.9 (1.8-1.9)
EPISAT				
PM _{2.5} , µg/m ³	25.8 (25.0-26.6)	25.5 (25.2-26.0)	25.9 (25.1-26.8)	23.6 (22.5-24.8)
PM ₁₀ , µg/m ³	38.3 (36.7-40.5)	37.2 (36.1-39.0)	36.6 (34.7-38.8)	33.3 (31.8-34.6)
Viadana III				
NO ₂ , µg/m ³	16.5 (15.4-16.8)	17.1 (16.7-17.2)	16.0 (13.9-16.8)	11.2 (10.8-12.1)
Formaldeide, µg/m ³	1.7 (1.6-1.8)	1.8 (1.7-1.8)	1.7 (1.6-1.8)	1.6 (1.5-1.6)

4. Monitoraggio della popolazione pediatrica

Questa parte dell'indagine ha previsto:

- 1) uno studio di follow-up della coorte pediatrica identificata nello studio Viadana I (3854 soggetti nati negli anni 1992-2003) finalizzato a valutare se è ancora osservabile l'eccesso di rischio di eventi sanitari avversi correlati all'esposizione agli inquinanti evidenziato negli studi precedenti;
- 2) uno studio di follow-up di una nuova coorte pediatrica di bambini nati dal 2004 al 2012, finalizzato a studiare se l'eccesso di rischio di eventi sanitari avversi riscontrato per la "coorte storica" è presente anche in una nuova popolazione di bambini più giovani e quindi più suscettibili agli effetti dell'inquinamento atmosferico;
- 3) un'analisi descrittiva dell'occorrenza di eventi avversi della riproduzione, nel periodo 2002-2017, nella popolazione dei dieci comuni afferenti al distretto sanitario di Viadana e di quattro comuni confinanti.

4.1 Gli studi di coorte

4.1.1 Metodi

L'analisi ha previsto il follow-up di due coorti. La prima (coorte di età 9-21 anni al 1/01/2013), identificata nello studio Viadana I, comprende tutti i bambini e ragazzi, d'età compresa tra i 3 e i 14 anni nel dicembre 2006 (nati negli anni 1992-2003), residenti nel distretto di Viadana e iscritti alle scuole del distretto nell'anno scolastico 2006-2007 (n=3854). La seconda (coorte di età 0-8 anni al 1/01/2013) è una nuova coorte pediatrica di residenti nel distretto nati negli anni 2004-2012 (n=4233) e identificati utilizzando l'anagrafe sanitaria.

Sono state analizzate l'esperienza di ricovero, gli accessi al pronto soccorso e il ricorso a prestazioni ambulatoriali/specialistiche tra il 1/01/2013 e il 31/12/2017. I dati sanitari sono stati reperiti utilizzando i flussi amministrativi attivi (entro ATS) e passivi (da altre ATS/regioni) di ATS Val Padana.

Le cause di ricovero sono state classificate secondo la "Classificazione internazionale delle malattie 9° revisione – modificazione clinica" (Traduzione italiana della "International Classification of Diseases – 9th revision – clinical modification") o codici equivalenti della 10° revisione, nei raggruppamenti indicati in **Tabella 4.1.1**, considerando le diagnosi di dimissione principali. Sono stati selezionati gli accessi al pronto soccorso (**Tabella 4.1.2**) e le prestazioni ambulatoriali/specialistiche (**Tabella 4.1.3**) per condizioni più correlabili *a priori* all'inquinamento atmosferico, ovvero nell'ambito di allergologia/dermatologia, pneumologia, otorinolaringoiatria e oculistica.

Gli indirizzi di residenza dei partecipanti al baseline, ricavati per entrambe le coorti dall'anagrafe assistiti di ATS Val Padana, sono stati geocodificati per ottenere le relative coordinate geografiche (x, y), utilizzate per attribuire le stime di esposizione agli inquinanti, come descritto nel paragrafo 3.1. A tale scopo sono state adottate le misure ottenute dai modelli di esposizione Viadana II, ELAPSE ed EPISAT, che permettevano la copertura dell'intero distretto per il baseline o per anni a questo prossimi. I soggetti con geocodifica dell'indirizzo valida sono stati 4043 (96%) per la coorte 0-8 anni e 3482 (90%) per la coorte 9-21 anni. Per ogni indirizzo di residenza è stata calcolata la distanza dalle aziende del pannello truciolare di Viadana e Pomponesco e dalle altre fabbriche del legno. In analogia con quanto fatto in precedenti analisi (Viadana I),

i partecipanti sono stati classificati in tre gruppi: 1) soggetti con residenza entro 2 km da un'azienda del pannello truciolare; 2) soggetti con residenza entro 2 km da una delle altre fabbriche del comparto (ma non compresi nel primo gruppo); 3) soggetti residenti ad almeno 2 km da tutte le fabbriche del distretto (gruppo di riferimento).

Le coordinate geografiche di residenza sono state anche utilizzate per attribuire ai partecipanti le sezioni di censimento al 2001 e per potervi associare il relativo indice di deprivazione, in collaborazione con il Dott. Nicola Caranci (Agenzia Sanitaria e Sociale regionale, Regione Emilia-Romagna). Si tratta di una misura della condizione socio-economica di tipo "ecologico", ovvero non attribuita al singolo individuo ma comune a tutti gli individui residenti in una determinata sezione di censimento. L'indice di deprivazione è stato ottenuto sulla base dei dati raccolti nel censimento della popolazione italiana 2001 come somma di indicatori standardizzati relativi a basso livello di istruzione, disoccupazione, mancato possesso dell'abitazione, famiglia monogenitoriale e alta densità abitativa (Caranci et al. 2010). L'indice è stato ricalcolato a livello regionale e suddiviso in cinque classi sulla base dei quintili della popolazione regionale.

Le variabili qualitative sono state descritte con percentuali; le variabili quantitative con medie e deviazione standard oppure con mediana e range interquartile, a seconda della simmetria della distribuzione. Il tasso di ricovero diagnosi-specifico è stato calcolato dividendo il numero di bambini con almeno un ricovero per la diagnosi di dimissione considerata per il totale del tempo-persona a rischio per quella diagnosi.

Per valutare il rischio di ricovero in funzione delle esposizioni ambientali (inquinanti e distanza dalle aziende):

a) si sono stimati Hazard Ratio (HR) per il tempo al primo ricovero mediante modelli di regressione di Cox, aventi come variabile dipendente l'occorrenza di ricovero diagnosi-specifico e come data di censura il primo evento occorso tra ricovero, trasferimento fuori distretto o termine del follow-up;

b) si sono stimati Rischi Relativi (RR) per il numero di ricoveri occorsi durante il follow-up mediante modelli di regressione di Poisson o, in caso di sovradisersione, regressione binomiale negativa, aventi come variabile dipendente il conteggio dei ricoveri per soggetto e come termine di "offset" individuale il tempo di follow-up (oppure il tempo fino al trasferimento fuori distretto per i soggetti persi al follow-up).

Il rischio di sperimentare un accesso al pronto soccorso o una prestazione ambulatoriale/specialistica è stato analizzato utilizzando modelli per i conteggi analoghi a quelli descritti al punto b.

Le principali variabili esplicative sono state la concentrazione degli inquinanti all'indirizzo di residenza al baseline e la variabile categorica sopradescritta (≥ 2 km da tutte le aziende del legno, < 2 km dalle piccole aziende del legno, < 2 km dalle grandi aziende del legno). Le stime di associazione sono state calcolate per una differenza di esposizione a ciascun inquinante pari a un range interquartile.

Tutte le analisi sono state corrette per sesso, età del soggetto al baseline e indice di deprivazione. Per la coorte 9-21 anni sono state inoltre considerate le seguenti variabili, ricavate dal questionario somministrato ai genitori nel 2006: nazionalità (estera se entrambi i genitori sono stranieri, italiana in caso contrario); livello di studio più alto conseguito dai genitori, classificato come licenza elementare, licenza media/professionale, diploma superiore, laurea; abitudine al fumo dei genitori (almeno uno dei genitori fumatore/nessuno dei genitori fumatore).

Le analisi sono state eseguite utilizzando i software statistici STATA 16.0 e R (versione 3.5.2).

Tabella 4.1.1. Diagnosi di dimissione considerate.

Diagnosi	ICD-9	ICD-10
Tutte le diagnosi (esclusi traumatismi e avvelenamenti)	0-799	A00-R94
Malattie dell'apparato respiratorio	460-519	J00-J99
Infezioni respiratorie acute	460-466	J00-J06, J20-J22
Altre malattie delle vie respiratorie superiori	470-478	J30-J39

Tabella 4.1.2. Numero di accessi al pronto soccorso osservati durante il follow-up (2013-17).

Disciplina	Tipologia	Coorte 0-8 anni	Coorte 9-21 anni
Pneumologia	Visite specialistiche Prima visita	0	2
	Accertamenti diagnostici Monitoraggi Broncoscopia	2627	1278
	Visite specialistiche Prima visita	73	59
Otorinolaringoiatria	Accertamenti diagnostici Impedenzometria Esame audiometrico Laringoscopia Altre prestazioni	49	16
	Visite specialistiche Prima visita	81	82
	Accertamenti diagnostici Irrigazione dell'occhio	1	7
Totale accessi		2831	1444

Tabella 4.1.3. Numero di prestazioni ambulatoriali/specialistiche erogate durante il follow-up (2013-17).*

Disciplina	Tipologia	Coorte 0-8 anni	Coorte 9-21 anni
Allergologia/ Dermatologia	Visite specialistiche**		
	Visita di controllo	563	782
	Prestazioni ambulatoriali		
	Test allergologici cutanei	374	243
	Totale	937	1025
Pneumologia	Visite specialistiche		
	Prima visita	151	132
	Visita di controllo		
	Prestazioni ambulatoriali		
	Monitoraggio della saturazione Spirometria	263	268
	Test di broncodilatazione		
	Test di broncocostrizione Altre prestazioni		
	Totale	414	400
Otorinolaringoiatria	Visite specialistiche		
	Prima visita	824	445
	Visita di controllo		
	Prestazioni ambulatoriali		
	Impedenzometria		
	Esame audiometrico	667	182
	Laringoscopia Valutazione audiologica Altre prestazioni		
	Totale	1491	627
Oculistica	Visite specialistiche		
	Prima visita	1926	1535
	Visita di controllo		
	Totale	1926	1535

* sono escluse tutte le prestazioni erogate da strutture di medicina dello sport (spirometrie effettuate per il rilascio di un certificato medico sportivo agonistico).

** sono escluse le prestazioni classificate come “prima visita dermatologica” o “prima visita dermatologica. Incluso: osservazione in epiluminescenza”

4.1.2 Risultati

La **Tabella 4.1.4** riporta le caratteristiche dei partecipanti. Nella coorte 0-8 anni il genere femminile è risultato più rappresentato (50.4%) rispetto alla coorte 9-21 anni (46.6%) e si è evidenziato un livello socio-economico più basso. L'esposizione agli inquinanti stimata al baseline è risultata molto simile per le due coorti (**Tabella 4.1.5**).

Le analisi non hanno mostrato associazioni consistenti tra esposizione agli inquinanti e tempo al primo ricovero (**Tabella 4.1.6**). Infatti, sono risultate significative le associazioni tra PM₁₀ (EPISAT) e rischio di ricovero generale ma non quelle stimate per gli altri inquinanti. Inoltre non si sono evidenziate associazioni per i ricoveri respiratori nel loro complesso; per le malattie delle vie respiratorie superiori e le infiammazioni acute delle vie respiratorie, le associazioni sono invece risultate negative. L'analisi condotta considerando il numero di ricoveri ha fornito risultati analoghi (**Tabella 4.1.7**).

In entrambe le coorti si è riscontrata un'associazione tra la distanza dalle aziende e il numero di accessi al pronto soccorso, che è risultato superiore del 30% nella coorte 0-8 (RR=1.30, IC95%: 1.13-1.50) e del 37% nella coorte 9-21 (RR=1.37, IC95%: 1.15-1.63) per i partecipanti che risiedevano entro 2 km dalle aziende del pannello truciolare, rispetto al gruppo di controllo (**Tabella 4.1.8**). Con l'eccezione dello studio EPISAT nella coorte 0-8 anni e della formaldeide in entrambe le coorti, anche l'esposizione residenziale agli inquinanti è risultata associata al tasso delle visite al pronto soccorso, con un aumento significativo degli accessi compreso tra il 10 e il 20% per l'incremento di un range interquartile dell'esposizione a NO₂ (Viadana II e ELAPSE), PM_{2.5} e BC (ELAPSE).

Per entrambe le coorti si è riscontrata una relazione tra esposizione agli inquinanti atmosferici, in particolare le polveri sottili (progetto EPISAT), e il numero di visite specialistiche per allergologia/dermatologia (**Tabella 4.1.9**); non si è invece riscontrata una relazione con la distanza dalle aziende. Risultati analoghi si sono ottenuti analizzando le prestazioni ambulatoriali nel loro complesso (**Tabella 4.1.10**). Per la coorte 9-21 si è inoltre riscontrato un maggiore ricorso a visite e accertamenti pneumologici nel raggio di 2 km dalle aziende del pannello truciolare (**Tabelle 4.1.9 e 4.1.10**). Tuttavia, per questi indicatori, non si sono riscontrate associazioni consistenti con l'ipotesi dell'esposizione agli inquinanti: considerando tutte le prestazioni ambulatoriali si sono invece osservate associazioni negative con l'esposizione agli inquinanti (**Tabella 4.1.10**). In questa coorte si è inoltre evidenziata una relazione tra l'esposizione agli inquinanti e il numero di visite oculistiche (**Tabella 4.1.9**). Tale eccesso di visite è stato riscontrato anche per i residenti nel raggio di 2 km dalle aziende del pannello truciolare.

Tabella 4.1.4. Caratteristiche dei partecipanti allo studio.

Caratteristiche	Coorte 0-8 anni	Coorte 9-21 anni
Numero di soggetti	4043	3482
Sesso femminile (%)	2038 (50.4%)	1622 (46.6%)
Età mediana [Q1; Q3], anni	4.6 [2.4; 6.8]	14.6 [11.8; 17.4]
Indice di deprivazione		
1 (minimo)	982 (25.0%)	856 (25.0%)
2	1064 (27.1%)	976 (28.5%)
3	749 (19.1%)	677 (19.8%)
4	749 (19.1%)	575 (16.8%)
5 (massimo)	387 (9.8%)	339 (9.9%)
Esposizione a fumo passivo	-	1423 (42.7%)
Livello di istruzione dei genitori		
Licenza elementare		146 (4.3%)
Licenza media o professionale	-	1045 (30.8%)
Diploma superiore		1727 (50.9%)
Laurea		478 (14.1%)
Nazionalità estera	-	460 (13.6%)

Tabella 4.1.5. Esposizioni mediane [Q1; Q3] agli inquinanti atmosferici stimate agli indirizzi di residenza al baseline (2013).

	Coorte 0-8 anni	Coorte 9-21 anni
Numero di soggetti	4043	3482
Viadana II		
NO ₂ , µg/m ³	16.6 [14.9; 18.2]	16.2 [14.7; 17.9]
Formaldeide, µg/m ³	2.6 [2.4; 2.7]	2.5 [2.4; 2.7]
ELAPSE		
NO ₂ , µg/m ³	27.5 [25.0; 29.3]	27.1 [24.7; 29.0]
PM _{2.5} , µg/m ³	26.1 [24.0; 26.7]	25.8 [23.7; 26.7]
BC, 10 ⁻⁵ m ⁻¹	1.95 [1.84; 2.00]	1.93 [1.82; 2.00]
EPISAT		
PM _{2.5} , µg/m ³	25.3 [24.3; 26.3]	25.2 [24.2; 26.1]
PM ₁₀ , µg/m ³	36.5 [34.1; 38.7]	36.4 [34.2; 38.3]

Tabella 4.1.6. Stime di associazione (Hazard Ratio con IC95%) tra esposizione agli inquinanti al baseline e tempo al primo ricovero nel periodo 2013-2017, corrette per sesso, età, e indice deprivazione.*

	Tutte le diagnosi (esclusi traumatismi e avvelenamenti)	Malattie dell'apparato respiratorio	Altre malattie vie respiratorie superiori	Infiammazioni acute delle vie respiratorie
Coorte 0-8 anni (n=4043)				
Tasso di ricovero (per 1000/anno)	39.3	15.0	7.6	4.6
Viadana II				
NO ₂ (+3.3 µg/m ³)	1.03 [0.91; 1.17]	1.09 [0.89; 1.32]	0.99 [0.76; 1.30]	1.17 [0.82; 1.66]
Formald. (+0.3 µg/m ³)	1.00 [0.89; 1.13]	0.94 [0.78; 1.14]	0.97 [0.75; 1.27]	0.81 [0.58; 1.15]
ELAPSE				
NO ₂ (+4.2 µg/m ³)	0.95 [0.84; 1.08]	0.90 [0.75; 1.09]	0.84 [0.65; 1.09]	1.08 [0.76; 1.53]
PM _{2.5} (+2.8 µg/m ³)	0.95 [0.82; 1.10]	0.94 [0.75; 1.17]	0.87 [0.64; 1.17]	1.11 [0.74; 1.68]
BC (+0.2 10 ⁻⁵ m ⁻¹)	1.01 [0.89; 1.15]	0.95 [0.78; 1.16]	0.87 [0.66; 1.15]	1.10 [0.77; 1.59]
EPISAT				
PM _{2.5} (+2.0 µg/m ³)	1.00 [0.92; 1.09]	1.06 [0.92; 1.22]	1.11 [0.91; 1.34]	1.04 [0.81; 1.34]
PM ₁₀ (+4.4 µg/m ³)	1.10 [1.00; 1.21]	1.08 [0.93; 1.26]	1.11 [0.90; 1.37]	1.02 [0.77; 1.34]
Distanza**				
< 2 km altre fabbriche	0.84 [0.69; 1.03]	0.79 [0.57; 1.08]	0.84 [0.55; 1.27]	0.57 [0.31; 1.04]
< 2 km az. truciolare	0.95 [0.78; 1.15]	0.90 [0.66; 1.21]	0.83 [0.54; 1.27]	0.91 [0.54; 1.54]
Coorte 9-21 anni (n=3482)				
Tasso di ricovero (per 1000/anno)	30.2	3.7	2.6	-
Viadana II				
NO ₂ (+3.3 µg/m ³)	1.09 [0.94; 1.28]	0.97 [0.62; 1.54]	0.82 [0.48; 1.41]	-
Formald. (+0.3 µg/m ³)	1.03 [0.89; 1.19]	0.84 [0.55; 1.27]	0.82 [0.49; 1.35]	-
ELAPSE				
NO ₂ (+4.2 µg/m ³)	1.09 [0.94; 1.26]	0.80 [0.52; 1.22]	0.61 [0.37; 1.02]	-
PM _{2.5} (+2.8 µg/m ³)	1.15 [0.97; 1.37]	0.80 [0.49; 1.29]	0.55 [0.31; 0.96]	-
BC (+0.2 10 ⁻⁵ m ⁻¹)	1.11 [0.95; 1.29]	0.67 [0.44; 1.05]	0.44 [0.25; 0.76]	-
EPISAT				
PM _{2.5} (+2.0 µg/m ³)	1.04 [0.93; 1.17]	0.89 [0.63; 1.24]	0.94 [0.63; 1.40]	-
PM ₁₀ (+4.4 µg/m ³)	1.18 [1.04; 1.35]	1.22 [0.83; 1.79]	1.28 [0.81; 2.03]	-
Distanza**				
< 2 km altre fabbriche	0.96 [0.76; 1.22]	0.89 [0.47; 1.70]	0.72 [0.33; 1.55]	-
< 2 km az. truciolare	1.09 [0.86; 1.39]	0.73 [0.35; 1.54]	0.47 [0.18; 1.22]	-

* Le stime per la coorte 9-21 anni sono corrette anche per abitudine al fumo dei genitori (riferita al 2006), livello di istruzione dei genitori e nazionalità (italiana/estera)

** riferimento: ≥2 km da tutte le fabbriche

Tabella 4.1.7. Stime di associazione (Rischi Relativi con IC95%) tra esposizione agli inquinanti al baseline e numero di ricoveri nel periodo 2013-2017, corrette per sesso, età, e indice deprivazione.*

	Tutte le diagnosi (esclusi traumatismi e avvelenamenti)	Malattie dell'apparato respiratorio	Altre malattie vie respiratorie superiori	Infiammazioni acute delle vie respiratorie
Coorte 0-8 anni (n=4043)				
% soggetti con ≥1 ricovero	16.0	6.5	3.4	2.1
Numero totale ricoveri	948	303	139	87
Viadana II				
NO ₂ (+3.3 µg/m ³)	0.96 [0.84; 1.10]	1.10 [0.90; 1.35]	1.01 [0.78; 1.32]	1.12 [0.79; 1.57]
Formald. (+0.3 µg/m ³)	0.90 [0.79; 1.03]	0.94 [0.77; 1.14]	0.97 [0.75; 1.26]	0.78 [0.56; 1.09]
ELAPSE				
NO ₂ (+4.2 µg/m ³)	0.97 [0.85; 1.11]	0.94 [0.78; 1.15]	0.85 [0.66; 1.10]	1.07 [0.77; 1.49]
PM _{2.5} (+2.8 µg/m ³)	0.89 [0.76; 1.04]	0.94 [0.75; 1.18]	0.88 [0.65; 1.19]	1.01 [0.68; 1.49]
BC (+0.2 10 ⁻⁵ m ⁻¹)	0.96 [0.83; 1.10]	0.98 [0.80; 1.20]	0.88 [0.67; 1.16]	1.14 [0.80; 1.62]
EPISAT				
PM _{2.5} (+2.0 µg/m ³)	0.96 [0.87; 1.06]	1.03 [0.89; 1.19]	1.12 [0.92; 1.35]	1.02 [0.79; 1.31]
PM ₁₀ (+4.4 µg/m ³)	1.10 [0.99; 1.23]	1.09 [0.93; 1.27]	1.13 [0.92; 1.40]	1.02 [0.78; 1.34]
Distanza**				
< 2 km altre fabbriche	0.78 [0.62; 0.97]	0.83 [0.60; 1.15]	0.86 [0.57; 1.31]	0.53 [0.29; 0.96]
< 2 km az. truciolare	0.86 [0.69; 1.07]	0.96 [0.70; 1.31]	0.84 [0.55; 1.29]	0.88 [0.53; 1.47]
Coorte 9-21 anni (n=3482)				
% soggetti con ≥1 ricovero	13.2	1.7	1.2	-
Numero totale ricoveri	650	62	42	-
Viadana II				
NO ₂ (+3.3 µg/m ³)	1.10 [0.92; 1.31]	1.10 [0.73; 1.65]	0.90 [0.54; 1.49]	-
Formald. (+0.3 µg/m ³)	1.02 [0.87; 1.19]	0.81 [0.55; 1.18]	0.78 [0.49; 1.24]	-
ELAPSE				
NO ₂ (+4.2 µg/m ³)	1.05 [0.89; 1.23]	0.95 [0.64; 1.42]	0.69 [0.42; 1.13]	-
PM _{2.5} (+2.8 µg/m ³)	1.11 [0.91; 1.34]	0.88 [0.55; 1.39]	0.57 [0.33; 0.98]	-
BC (+0.2 10 ⁻⁵ m ⁻¹)	1.03 [0.87; 1.21]	0.73 [0.48; 1.12]	0.45 [0.26; 0.77]	-
EPISAT				
PM _{2.5} (+2.0 µg/m ³)	1.02 [0.90; 1.16]	0.96 [0.70; 1.32]	1.02 [0.70; 1.50]	-
PM ₁₀ (+4.4 µg/m ³)	1.10 [0.95; 1.27]	1.24 [0.86; 1.77]	1.30 [0.84; 2.02]	-
Distanza**				
< 2 km altre fabbriche	1.10 [0.85; 1.42]	0.81 [0.43; 1.52]	0.70 [0.33; 1.50]	-
< 2 km az. truciolare	1.14 [0.87; 1.49]	0.73 [0.38; 1.39]	0.48 [0.20; 1.13]	-

* Le stime per la coorte 9-21 anni sono corrette anche per abitudine al fumo dei genitori (riferita al 2006), livello di istruzione dei genitori e nazionalità (italiana/estera)

** riferimento: ≥2 km da tutte le fabbriche

Tabella 4.1.8. Stime di associazione (Rischi Relativi con IC95%) tra esposizione agli inquinanti al baseline e numero di accessi al pronto soccorso nel periodo 2013-2017, corrette per sesso, età, e indice deprivazione.*

	Coorte 0-8 anni (n=4043)	Coorte 9-21 anni (n=3482)
% soggetti con ≥ 1 accesso	36	27
Numero totale accessi	2831	1444
Viadana II		
NO ₂ (+3.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	1.10 [1.01; 1.20]	1.08 [0.96; 1.21]
Formaldeide (+0.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0.99 [0.90; 1.08]	0.96 [0.87; 1.07]
ELAPSE		
NO ₂ (+4.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	1.11 [1.01; 1.21]	1.15 [1.04; 1.28]
PM _{2.5} (+2.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	1.16 [1.04; 1.29]	1.19 [1.05; 1.35]
BC (+0.2 10^{-5} m^{-1})	1.13 [1.03; 1.24]	1.20 [1.08; 1.34]
EPISAT		
PM _{2.5} (+2.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0.93 [0.88; 1.00]	1.04 [0.95; 1.13]
PM ₁₀ (+4.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0.98 [0.92; 1.05]	1.09 [0.99; 1.20]
Distanza**		
< 2 km altre fabbriche	1.05 [0.91; 1.21]	1.11 [0.93; 1.32]
< 2 km az. truciolare	1.30 [1.13; 1.50]	1.37 [1.15; 1.63]

* Le stime per la coorte 9-21 anni sono corrette anche per abitudine al fumo dei genitori (riferita al 2006), livello di istruzione dei genitori e nazionalità (italiana/estera)

** riferimento: ≥ 2 km da tutte le fabbriche

Tabella 4.1.9. Stime di associazione (Rischi Relativi con IC95%) tra esposizione agli inquinanti al baseline e numero di visite specialistiche nel periodo 2013-2017, corrette per sesso, età, e indice deprivazione.*

	Allergologia/ dermatologia	Pneumologia	Otorinolaringoiatria	Oculistica
Coorte 0-8 anni (n=4043)				
% soggetti con ≥1 visita	7	2	13	25
Numero totale visite	563	151	824	1926
Viadana II				
NO ₂ (+3.3 µg/m ³)	1.08 [0.84; 1.39]	1.34 [0.80; 2.21]	1.05 [0.90; 1.22]	1.08 [0.96; 1.20]
Formaldeide (+0.3 µg/m ³)	1.19 [0.94; 1.53]	0.96 [0.59; 1.57]	0.96 [0.82; 1.11]	0.93 [0.83; 1.04]
ELAPSE				
NO ₂ (+4.2 µg/m ³)	1.13 [0.88; 1.45]	0.96 [0.58; 1.59]	1.00 [0.86; 1.17]	0.98 [0.88; 1.10]
PM _{2.5} (+2.8 µg/m ³)	1.09 [0.81; 1.45]	1.03 [0.57; 1.87]	0.91 [0.76; 1.09]	0.95 [0.83; 1.08]
BC (+0.2 10 ⁻⁵ m ⁻¹)	1.12 [0.87; 1.45]	1.34 [0.79; 2.26]	0.93 [0.80; 1.09]	0.96 [0.85; 1.07]
EPISAT				
PM _{2.5} (+2.0 µg/m ³)	1.19 [1.00; 1.42]	1.00 [0.70; 1.43]	1.12 [1.00; 1.25]	1.05 [0.97; 1.14]
PM ₁₀ (+4.4 µg/m ³)	1.30 [1.07; 1.58]	0.78 [0.53; 1.15]	1.05 [0.93; 1.18]	1.01 [0.92; 1.10]
Distanza**				
< 2 km altre fabbriche	0.83 [0.56; 1.23]	1.42 [0.63; 3.20]	1.01 [0.79; 1.29]	1.02 [0.85; 1.23]
< 2 km az. truciolare	0.88 [0.59; 1.30]	1.61 [0.71; 3.62]	0.85 [0.67; 1.09]	1.03 [0.86; 1.24]
Coorte 9-21 anni (n=3842)				
% soggetti con ≥1 visita	9	2	9	24
Numero totale visite	782	132	445	1535
Viadana II				
NO ₂ (+3.3 µg/m ³)	1.14 [0.89; 1.46]	0.99 [0.63; 1.55]	1.14 [0.92; 1.40]	1.18 [1.04; 1.35]
Formaldeide (+0.3 µg/m ³)	1.12 [0.89; 1.41]	1.13 [0.74; 1.71]	1.04 [0.86; 1.27]	1.11 [0.99; 1.25]
ELAPSE				
NO ₂ (+4.2 µg/m ³)	1.13 [0.89; 1.43]	0.53 [0.35; 0.82]	0.93 [0.76; 1.13]	1.15 [1.02; 1.30]
PM _{2.5} (+2.8 µg/m ³)	1.25 [0.95; 1.64]	0.96 [0.58; 1.59]	0.92 [0.73; 1.15]	1.18 [1.02; 1.36]
BC (+0.2 10 ⁻⁵ m ⁻¹)	1.28 [1.01; 1.63]	0.67 [0.43; 1.04]	0.93 [0.76; 1.14]	1.18 [1.05; 1.34]
EPISAT				
PM _{2.5} (+2.0 µg/m ³)	1.20 [1.00; 1.45]	0.78 [0.56; 1.08]	1.13 [0.97; 1.32]	1.14 [1.03; 1.25]
PM ₁₀ (+4.4 µg/m ³)	1.38 [1.12; 1.71]	0.73 [0.50; 1.05]	1.07 [0.89; 1.28]	1.22 [1.10; 1.37]
Distanza**				
< 2 km altre fabbriche	0.83 [0.57; 1.22]	0.98 [0.48; 2.00]	1.06 [0.78; 1.45]	0.88 [0.72; 1.07]
< 2 km az. truciolare	1.24 [0.84; 1.82]	2.00 [1.01; 3.94]	0.99 [0.71; 1.39]	1.24 [1.02; 1.51]

* Le stime per la coorte 9-21 anni sono corrette anche per abitudine al fumo dei genitori (riferita al 2006), livello di istruzione dei genitori e nazionalità (italiana/estera)

** riferimento: ≥2 km da tutte le fabbriche

Tabella 4.1.10. Stime di associazione (Rischi Relativi con IC95%) tra esposizione agli inquinanti al baseline e numero di prestazioni ambulatoriali e specialistiche nel periodo 2013-2017, corrette per sesso, età, e indice deprivazione.*

	Allergologia/ dermatologia	Pneumologia	Otorinolaringoiatria
Coorte 0-8 anni (n=4043)			
% soggetti con ≥1 prestazione	12	3	14
Numero totale prestazione	937	414	1491
Viadana II			
NO ₂ (+3.3 µg/m ³)	1.13 [0.94; 1.35]	1.21 [0.80; 1.83]	1.01 [0.85; 1.21]
Formaldeide (+0.3 µg/m ³)	1.12 [0.94; 1.34]	0.95 [0.63; 1.43]	1.00 [0.84; 1.19]
ELAPSE			
NO ₂ (+4.2 µg/m ³)	1.06 [0.89; 1.27]	0.82 [0.55; 1.24]	0.94 [0.79; 1.12]
PM _{2.5} (+2.8 µg/m ³)	1.09 [0.89; 1.35]	0.96 [0.59; 1.56]	0.81 [0.66; 0.99]
BC (+0.2 10 ⁻⁵ m ⁻¹)	1.09 [0.91; 1.31]	1.15 [0.75; 1.77]	0.90 [0.75; 1.08]
EPISAT			
PM _{2.5} (+2.0 µg/m ³)	1.14 [1.00; 1.29]	0.93 [0.69; 1.24]	1.13 [1.00; 1.28]
PM ₁₀ (+4.4 µg/m ³)	1.19 [1.04; 1.37]	0.79 [0.57; 1.10]	1.08 [0.94; 1.24]
Distanza**			
< 2 km altre fabbriche	0.90 [0.67; 1.19]	1.57 [0.81; 3.05]	0.96 [0.73; 1.27]
< 2 km az. truciolare	0.98 [0.74; 1.31]	1.62 [0.83; 3.16]	0.83 [0.62; 1.10]
Coorte 9-21 anni (n=3482)			
% soggetti con ≥1 prestazione	13	5	9
Numero totale prestazione	1025	400	627
Viadana II			
NO ₂ (+3.3 µg/m ³)	1.14 [0.93; 1.41]	0.99 [0.72; 1.38]	1.07 [0.85; 1.35]
Formaldeide (+0.3 µg/m ³)	1.13 [0.93; 1.37]	0.98 [0.73; 1.33]	0.95 [0.77; 1.17]
ELAPSE			
NO ₂ (+4.2 µg/m ³)	1.11 [0.91; 1.35]	0.48 [0.36; 0.66]	0.97 [0.78; 1.21]
PM _{2.5} (+2.8 µg/m ³)	1.15 [0.91; 1.45]	0.82 [0.57; 1.17]	0.91 [0.71; 1.17]
BC (+0.2 10 ⁻⁵ m ⁻¹)	1.19 [0.97; 1.46]	0.61 [0.44; 0.83]	0.95 [0.76; 1.19]
EPISAT			
PM _{2.5} (+2.0 µg/m ³)	1.21 [1.03; 1.41]	0.75 [0.59; 0.96]	1.11 [0.94; 1.32]
PM ₁₀ (+4.4 µg/m ³)	1.36 [1.14; 1.63]	0.75 [0.57; 0.98]	1.06 [0.87; 1.28]
Distanza**			
< 2 km altre fabbriche	0.78 [0.56; 1.07]	1.32 [0.80; 2.17]	1.01 [0.71; 1.42]
< 2 km az. truciolare	1.15 [0.83; 1.59]	1.85 [1.12; 3.06]	0.87 [0.60; 1.25]

* Le stime per la coorte 9-21 anni sono corrette anche per abitudine al fumo dei genitori (riferita al 2006), livello di istruzione dei genitori e nazionalità (italiana/estera)

** riferimento: ≥2 km da tutte le fabbriche

4.2 Analisi descrittiva degli eventi avversi della riproduzione

L'analisi fornisce una rappresentazione generale dell'occorrenza dei seguenti eventi avversi della riproduzione:

1. Abortività spontanea
2. Natimortalità
3. Nascita con malformazioni congenite
4. Nascita pretermine
5. Nascita di bambini piccoli per età gestazionale (Small for Gestational Age, SGA).
6. Sex ratio (rapporto tra nati maschi e nati femmine)
7. Mortalità infantile (entro il primo anno di vita)
8. Nascita sottopeso, ovvero peso alla nascita <2500 g

4.2.1 Metodi

Le modalità di calcolo degli indicatori e le fonti dei dati utilizzate sono riportate nella **Tabella 4.2.1**. Si è deciso di non utilizzare i dati raccolti mediante il Certificato Di Assistenza al Parto (CEDAP) perché tale registro non avrebbe fornito una copertura completa della popolazione in esame. Il territorio in studio si trova infatti al confine tra due regioni e una quota consistente di parti che avviene in punti nascita non afferenti alla regione di competenza risulta non tracciata nel relativo flusso CEDAP.

Il territorio considerato è costituito dai 10 comuni del distretto sanitario di Viadana, in provincia di Mantova (Bozzolo, Commessaggio, Dosolo, Gazzuolo, Marcaria, Pomponesco, Rivarolo Mantovano, Sabbioneta, San Martino dall'Argine, Viadana), e da 4 comuni confinanti con Viadana o Pomponesco, afferenti sia alla provincia di Cremona (Casalmaggiore) che a quella di Reggio Emilia (Brescello, Boretto e Gualtieri). L'inclusione del comune di Mezzani, in provincia di Parma, era inizialmente prevista ma non è stato possibile ottenere l'autorizzazione al trattamento dei dati nei tempi previsti.

Gli indicatori sono stati calcolati per il periodo 2002-2017, con l'eccezione del tasso di malformazioni congenite alla nascita, che è stato calcolato solo per la provincia di Mantova nel 2002-2014, in quanto si è ritenuto che il calcolo avrebbe risentito fortemente delle differenze di codifica tra ospedali in Aziende sanitarie differenti (ex-Asl di Cremona e Reggio-Emilia). Il tasso di nascita sottopeso è stato calcolato solo per il periodo 2010-2017, poiché la registrazione del peso alla nascita è condotta in modo sistematico solo dal 2010. Gli eventi di natimortalità sono stati attribuiti al comune di residenza della madre.

Per ogni indicatore è stato calcolato un intervallo di confidenza al 95%. Nelle tabelle sono stati evidenziati i risultati degli indicatori per i quali l'intervallo di confidenza non includeva il tasso medio del territorio di riferimento.

Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software statistico STATA, versione 16.1.

Tabella 4.2.1. Gli indicatori di eventi avversi della riproduzione. Fonti dei dati, territorio e periodo di riferimento.

Indicatore	Territorio	Periodo	Fonte dei dati (numeratore)	Fonte dei dati (denominatore)	Riferimento bibliografico
Abortività spontanea N° aborti spontanei per 1,000 donne in età fertile (15-49 anni) per anno	Tutti i comuni	2002-2017	SDO Diagnosi ICD9-CM 632 634 (principale o secondaria)	ISTAT popolazione femminile età 15-49 anni	ISTAT. La salute riproduttiva della donna, 2017, http://www.epicentro.iss.it/itoss/EpidMortPerinatale.asp
Natimortalità N° nati morti ogni 1,000 nati	Tutti i comuni	2002-2017	SDO Diagnosi ICD9-CM V27.1 V27.3 V27.4 V27.7 (principale o secondaria)	ISTAT Residenti età 0 anni + nati morti	ISTAT. La salute riproduttiva della donna, 2017, http://www.epicentro.iss.it/itoss/EpidMortPerinatale.asp
Malformazioni congenite N° nati con malformazioni ogni 1,000 nati	Solo i comuni in provincia di Mantova	2002-2014	Registro delle malformazioni congenite Tutte le malformazioni	ISTAT Residenti età 0 anni + nati morti	WHO/CDC/ICBDSR. Birth defects surveillance: a manual for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2014
Nascita pretermine N° nati prima della 37° settimana ogni 1,000 nati vivi	Tutti i comuni	2002-2017	SDO diagnosi 765 (principale o secondaria)	ISTAT Residenti età 0 anni	Beck et al. (2010)
Nati piccoli per età gestazionale (SGA)* N° nati piccoli ogni 1,000 nati vivi	Tutti i comuni	2002-2017	SDO diagnosi 764 (principale o secondaria)	ISTAT Residenti età 0 anni	Beck et al. (2010)
Rapporto Maschi / Femmine N° nati maschi / N° nate femmine	Tutti i comuni	2002-2017	ISTAT Residenti età 0 anni	ISTAT Residenti età 0 anni	Tremblay et al. (2003)
Mortalità infantile N° deceduti nel 1° anno di vita ogni 1,000 nati vivi	Tutti i comuni	2002-2017	Registri cause di morte Decessi nel 1° anno di vita	ISTAT Residenti età 0 anni	Reidpath and Allotey (2003)
Nascita sottopeso N° nati con peso inferiore a 2,500 g ogni 1,000 nati vivi	Tutti i comuni	2010-2017	SDO tutti i nati vivi <2500gr a termine	ISTAT Residenti età 0 anni	https://www.who.int/whosis/whostat2006NewbornsLowBirthWeight.pdf

* nati di peso $\leq 10^{\circ}$ percentile previsto per settimana di gravidanza alla nascita e sesso del neonato in base alle curve di accrescimento fetale

4.2.2 Risultati

La **Tabella 4.2.2** mostra le distribuzioni dell'età e della nazionalità nelle donne in età fertile dei comuni considerati. I dati sono relativi all'anno 2010, che è stato scelto per scopi descrittivi perché centrale rispetto al periodo di interesse. Si nota una popolazione femminile più giovane nei comuni di Viadana e Pomponesco (50.1%) rispetto agli altri comuni del territorio (47.8%). Anche la proporzione di donne di nazionalità estera è risultata superiore per Viadana e Pomponesco (19.8%) rispetto agli altri comuni del territorio (16.0%).

Il tasso di abortività spontanea stimato nel periodo 2002-2017 per il comune di Viadana, pari a 6.4 (IC95%: 5.8; 7.0) per 1000 donne/anno, è risultato significativamente superiore al tasso del territorio complessivo dei 14 comuni, 5.6 per 1000/anno (**Tabella 4.2.3**). Nel comune di Marcaria si è invece riscontrato un tasso di abortività spontanea significativamente più basso, 4.3 (IC95%: 3.5; 5.2) per 1000/anno. Nello stesso periodo si è osservato un eccesso di natimortalità a Dosolo, 12.6 (IC95%: 4.6; 27.2) per 1000 nati, significativamente superiore ai 4.3 eventi per 1000 del territorio nel suo complesso (**Tabella 4.2.4**).

Il tasso di malformazioni congenite nel periodo 2002-2014 è risultato più alto a Marcaria, 73.1 (IC95%: 52.2; 98.9) per 1000 nati, rispetto ai 46.2 per 1000 del distretto di Viadana (**Tabella 4.2.5**).

La proporzione delle nascite pretermine, negli anni 2002-2017, è risultata più bassa a Rivarolo Mantovano, 46.2 (IC95%: 26.7; 74.0) per 1000 nati vivi, rispetto al dato relativo al territorio nel suo complesso: 77.5 per 1000 (**Tabella 4.2.6**). Bambini piccoli per età gestazionale (SGA) sono nati più frequentemente a Dosolo, 76.4 (IC95%: 54.1; 104.2) per 1000, e meno frequentemente a Brescello, 28.6 (IC95%: 18.6; 41.9) per 1000, rispetto al territorio dei 14 comuni: 46.3 per 1000. Per tutti gli indicatori sopra menzionati non si sono invece osservate variazioni significative negli altri comuni oggetto d'indagine.

Non si sono inoltre riscontrate differenze significative per gli altri indicatori, ovvero il rapporto maschi/femmine (1.05 per l'insieme dei 14 comuni) e la mortalità infantile (4.1 per 1000) negli anni 2002-2017, e la nascita sottopeso (73.7 per 1000) nel periodo 2010-2017 (**Tabella 4.2.6-4.2.7**).

Tabella 4.2.2. Distribuzione per età e nazionalità delle donne in età fertile, anno 2010.

Comune	Totale	Età, N (%)		Nazionalità, N (%)	
		15-34 anni	35-49 anni	estera	italiana
Viadana	4488	2262 (50.4)	2226 (49.6)	898 (20.0)	3590 (80.0)
Pomponesco	393	184 (46.8)	209 (53.2)	69 (17.6)	324 (82.4)
Bozzolo	869	434 (49.9)	435 (50.1)	138 (15.9)	731 (84.1)
Commessaggio	236	108 (45.8)	128 (54.2)	26 (11.0)	210 (89.0)
Dosolo	737	346 (46.9)	391 (53.1)	127 (17.2)	610 (82.8)
Gazzuolo	473	226 (47.8)	247 (52.2)	70 (14.8)	403 (85.2)
Marcaria	1500	697 (46.5)	803 (53.5)	197 (13.1)	1303 (86.9)
Rivarolo Mantovano	588	284 (48.3)	304 (51.7)	85 (14.5)	503 (85.5)
Sabbioneta	933	439 (47.1)	494 (52.9)	127 (13.6)	806 (86.4)
San Martino dell'Argine	387	195 (50.4)	192 (49.6)	41 (10.6)	346 (89.4)
Casalmaggiore	3337	1607 (48.2)	1730 (51.8)	610 (18.3)	2727 (81.7)
Boretto	1214	581 (47.9)	633 (52.1)	265 (21.8)	949 (78.2)
Brescello	1254	605 (48.2)	649 (51.8)	156 (12.4)	1098 (87.6)
Gualtieri	1512	714 (47.2)	798 (52.8)	249 (16.5)	1263 (83.5)
Viadana e Pomponesco	4881	2446 (50.1)	2435 (49.9)	967 (19.8)	3914 (80.2)
Altri comuni	13040	6236 (47.8)	6804 (52.2)	2091 (16.0)	10949 (84.0)
Tutti i comuni	17921	8682 (48.4)	9239 (51.6)	3058 (17.1)	14863 (82.9)

Tabella 4.2.3. Tasso di abortività spontanea (n. di aborti per 1,000 donne in età fertile), anni 2002-2017.*

Comune	N. aborti	N. donne a rischio (persone-anno)	Tasso (per 1,000)	IC 95%
Viadana	435	68208	6.4	(5.8; 7.0)
Pomponesco	22	5845	3.8	(2.4; 5.7)
Bozzolo	71	13838	5.1	(4.0; 6.5)
Commessaggio	16	3782	4.2	(2.4; 6.9)
Dosolo	67	11431	5.9	(4.5; 7.4)
Gazzuolo	31	7658	4.0	(2.8; 5.7)
Marcaria	100	23424	4.3	(3.5; 5.2)
Rivarolo Mantovano	48	9077	5.3	(3.9; 7.0)
Sabbioneta	82	14611	5.6	(4.5; 7.0)
San Martino dell'Argine	24	6077	3.9	(2.5; 5.9)
Casalmaggiore	324	52202	6.2	(5.5; 6.9)
Boretto	91	18197	5.0	(4.0; 6.1)
Brescello	104	19541	5.3	(4.3; 6.4)
Gualtieri	133	23119	5.8	(4.8; 6.8)
Viadana e Pomponesco	457	74053	6.2	(5.6; 6.8)
Altri comuni	1091	202957	5.4	(5.1; 5.7)
Tutti i comuni	1548	277010	5.6	(5.3; 5.9)

* i comuni per i quali l'intervallo di confidenza escluda la stima puntuale di riferimento (tutti i comuni) sono evidenziati in rosso (rischio superiore) o in verde (rischio inferiore)

Tabella 4.2.4. Natimortalità (numero di nati morti per 1,000 nati), anni 2002-2017.

Comune	N. nati morti	N. nati	Tasso (per 1,000)	IC 95%
Viadana	13	3005	4.3	(2.3; 7.4)
Pomponesco	2	231	8.7	(1.1; 30.9)
Bozzolo	1	525	1.9	(0.0; 10.6)
Commessaggio	0	131	0.0	(0.0; 27.8)
Dosolo	6	477	12.6	(4.6; 27.2)
Gazzuolo	2	241	8.3	(1.0; 29.7)
Marcaria	2	767	2.6	(0.3; 9.4)
Rivarolo Mantovano	0	346	0.0	(0.0; 10.6)
Sabbioneta	0	529	0.0	(0.0; 6.9)
San Martino dell'Argine	1	189	5.3	(0.1; 29.1)
Casalmaggiore	8	2180	3.7	(1.6; 7.2)
Boretto	3	793	3.8	(0.8; 11.0)
Brescello	4	878	4.6	(1.2; 11.6)
Gualtieri	6	931	6.4	(2.4; 14.0)
Viadana e Pomponesco	15	3236	4.6	(2.6; 7.6)
Altri comuni	33	7987	4.1	(2.8; 5.8)
Tutti i comuni	48	11223	4.3	(3.2; 5.7)

* i comuni per i quali l'intervallo di confidenza escluda la stima puntuale di riferimento (tutti i comuni) sono evidenziati in rosso (rischio superiore)

Tabella 4.2.5. Malformazioni congenite (numero di nati con malformazioni per 1,000 nati), anni 2002-2014.

Comune	N. malformazioni	N. nati	Tasso (per 1,000)	IC 95%
Viadana	84	1979	42.4	(34.0; 52.3)
Pomponesco	10	179	55.9	(27.1; 100.3)
Bozzolo	26	399	65.2	(43.0; 94.0)
Commessaggio	4	110	36.4	(10.0; 90.5)
Dosolo	15	370	40.5	(22.9; 66.0)
Gazzuolo	9	194	46.4	(21.4; 86.2)
Marcaria	38	520	73.1	(52.2; 98.9)
Rivarolo Mantovano	9	275	32.7	(15.1; 61.2)
Sabbioneta	14	433	32.3	(17.8; 53.7)
San Martino dell'Argine	4	156	25.6	(7.0; 64.3)
Viadana e Pomponesco	94	2158	43.6	(35.3; 53.0)
Altri comuni	119	2457	48.4	(40.3; 57.7)
Tutti i comuni	213	4615	46.2	(40.3; 52.6)

* i comuni per i quali l'intervallo di confidenza escluda la stima puntuale di riferimento (tutti i comuni) sono evidenziati in rosso (rischio superiore)

Tabella 4.2.6. Nascita pretermine (numero di nati <37 settimane per 1,000 nati vivi), Small for Gestational Age (numero di nati piccolo per 1,000 nati vivi), Rapporto Maschi/Femmine e Mortalità infantile (numero di morti nel 1° anno di vita per 1,000 nati vivi), anni 2002-2017.

Comune	Nascita pretermine				SGA			Rapporto M/F		Mortalità infantile		
	N. pret.	N. nati vivi	Tasso (per 1,000)	IC 95%	N. sga	Tasso (per 1,000)	IC 95%	Rapporto	IC 95%	N. decessi 1°anno	Tasso (per 1,000)	IC 95%
Viadana	241	2992	80.5	(71.0; 90.9)	147	49.1	(41.7; 57.5)	1.04	(0.97; 1.12)	12	4.0	(2.1; 7.0)
Pomponesco	20	229	87.3	(54.2; 131.7)	10	43.7	(21.1; 78.8)	1.04	(0.77; 1.32)	2	8.7	(1.1; 31.2)
Bozzolo	50	524	95.4	(71.7; 123.9)	24	45.8	(29.6; 67.4)	1.13	(0.94; 1.32)	1	1.9	(0.0; 10.6)
Commessaggio	8	131	61.1	(26.7; 116.8)	9	68.7	(31.9; 126.4)	0.82	(0.54; 1.10)	0	0.0	(0.0; 27.8)
Dosolo	28	471	59.4	(39.9; 84.8)	36	76.4	(54.1; 104.2)	1.07	(0.87; 1.26)	2	4.2	(0.5; 15.3)
Gazzuolo	21	239	87.9	(55.2; 131.2)	13	54.4	(29.3; 91.2)	1.13	(0.85; 1.42)	2	8.4	(1.0; 29.9)
Marcaria	62	765	81.0	(62.7; 102.7)	47	61.4	(45.5; 80.9)	1.06	(0.91; 1.21)	3	3.9	(0.8; 11.4)
Rivarolo Mantovano	16	346	46.2	(26.7; 74.0)	9	26.0	(12.0; 48.8)	1.02	(0.81; 1.24)	1	2.9	(0.1; 16.0)
Sabbioneta	38	529	71.8	(51.3; 97.3)	24	45.4	(29.3; 66.8)	0.94	(0.78; 1.10)	2	3.8	(0.5; 13.6)
San Martino dell'Argine	17	188	90.4	(53.6; 140.8)	6	31.9	(11.8; 68.2)	0.98	(0.70; 1.26)	0	0.0	(0.0; 19.4)
Casalmaggiore	155	2172	71.4	(60.9; 83.0)	105	48.3	(39.7; 58.2)	1.06	(0.97; 1.15)	4	1.8	(0.5; 4.7)
Boretto	64	791	80.9	(62.9; 102.1)	28	35.4	(23.6; 50.8)	0.94	(0.81; 1.07)	4	5.1	(1.4; 12.9)
Brescello	81	874	92.7	(74.3; 113.9)	25	28.6	(18.6; 41.9)	1.09	(0.94; 1.23)	5	5.7	(1.9; 13.3)
Gualtieri	65	926	70.2	(54.6; 88.6)	35	37.8	(26.5; 52.2)	1.15	(1.00; 1.30)	8	8.6	(3.7; 17.0)
Viadana e Pomponesco	261	3221	81.0	(71.8; 91.0)	157	48.7	(41.6; 56.8)	1.04	(0.97; 1.11)	14	4.3	(2.4; 7.3)
Altri comuni	605	7956	76.0	(70.3; 82.1)	361	45.4	(40.9; 50.2)	1.05	(1.00; 1.10)	32	4.0	(2.8; 5.7)
Tutti i comuni	866	11177	77.5	(72.6; 82.6)	518	46.3	(42.5; 50.4)	1.05	(1.01; 1.09)	46	4.1	(3.0; 5.5)

* i comuni per i quali l'intervallo di confidenza escluda la stima puntuale di riferimento (tutti i comuni) sono evidenziati in rosso (rischio superiore) o in verde (rischio inferiore)

Tabella 4.2.7. Nascita sottopeso (numero di nati con peso sotto i 2500 g per 1,000 nati vivi), 2010-2017.

Comune	N. sottopeso	N. nati vivi	Tasso (per 1,000)	IC 95%
Viadana	109	1574	69.3	(57.2; 82.9)
Pomponesco	7	112	62.5	(25.5; 124.5)
Bozzolo	22	269	81.8	(52.0; 121.2)
Commessaggio	4	59	67.8	(18.8; 164.6)
Dosolo	18	235	76.6	(46.0; 118.4)
Gazzuolo	15	132	113.6	(65.0; 180.5)
Marcaria	27	353	76.5	(51.0; 109.3)
Rivarolo Mantovano	9	164	54.9	(25.4; 101.6)
Sabbioneta	20	266	75.2	(46.5; 113.7)
San Martino dell'Argine	8	97	82.5	(36.3; 156.1)
Casalmaggiore	78	1102	70.8	(56.3; 87.6)
Boretto	31	418	74.2	(50.9; 103.6)
Brescello	28	444	63.1	(42.3; 89.9)
Gualtieri	39	409	95.4	(68.7; 128.0)
Viadana e Pomponesco	116	1686	68.8	(57.2; 81.9)
Altri comuni	299	3948	75.7	(67.7; 84.4)
Tutti i comuni	415	5634	73.7	(67.0; 80.8)

5. Monitoraggio dell'incidenza di tumore

Questa parte dell'indagine ha previsto:

- 1) un'analisi descrittiva dell'incidenza di tumori maligni, nel periodo 1999-2014, nei dieci comuni del distretto sanitario di Viadana e in quattro comuni confinanti. Per tale analisi si sono considerati i tumori maligni nel loro complesso e per le principali sedi anatomiche, con particolare attenzione per l'apparato respiratorio e il tessuto linfatico ed emopoietico.
- 2) la conduzione di uno studio analitico (caso-controllo) per valutare la relazione tra esposizione a inquinanti atmosferici e incidenza di leucemie nel periodo 1999-2014.

5.1 Analisi descrittiva dell'incidenza di tumore

5.1.1 Metodi

La codifica ICD-O delle diagnosi considerate è riportata in **Tabella 5.1**. I dati sono stati reperiti dai Registri tumori della Provincia di Mantova, della Provincia di Cremona e dell'Azienda USL di Reggio Emilia,

accreditati presso l'Associazione italiana dei registri tumori (AIRTUM, <http://www.registri-tumori.it/>), oltre che dalla banca dati ISTAT.

Tabella 5.1. Codifica ICD-O delle diagnosi di tumore maligno selezionate.

Diagnosi	ICD03T	ICD03M
Tutti i tumori	C*	*3
Tumori dell'apparato respiratorio	C11-C13, C30-C39	
<i>Bronchi e polmone</i>	C33, C34	
Tumori del sistema emolinfopoietico	C42, C77	
<i>Leucemie</i>	C42	da 98003 a 99483
<i>Linfomi</i>	C77	
Stomaco	C16	
Colon, retto e ano	C18, C19, C20, C21	
Fegato	C22	
Pancreas	C25	
Rene e vie urinarie	C64, C65, C66, C68	
Vescica	C67	
Mammella	C50	
Prostata	C61	

Il territorio considerato è costituito dagli stessi 14 comuni citati nel paragrafo 4.2.1 (Bozzolo, Comessaggio, Dosolo, Gazzuolo, Marcaria, Pomponesco, Rivarolo Mantovano, Sabbioneta, San Martino dall'Argine, Viadana, Casalmaggiore, Brescello, Boretto e Gualtieri).

L'analisi principale è stata condotta per il periodo 2005-2012, durante il quale erano disponibili dati per tutte le unità territoriali considerate. È stata inoltre condotta un'analisi sul trend di lungo periodo tra il 1999 e il 2014, dalla quale è stato necessario escludere Casalmaggiore a causa della indisponibilità di dati per l'intero intervallo di tempo. Al fine di valutare gli andamenti temporali dell'incidenza di tumori maligni, tale analisi è stata condotta per tre periodi consecutivi (1999-2004, 2005-2009 e 2010-2014).

Sono stati calcolati i tassi standardizzati indiretti di incidenza (SIR, Standardized Incidence Ratio) con i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%), considerando sesso, classe d'età quinquennale e anno di calendario come fattori di standardizzazione. I SIR rappresentano il rapporto tra eventi "osservati" in una determinata area geografica ed eventi "attesi" sotto l'ipotesi che l'incidenza dell'evento, nel territorio di interesse, sia la stessa che si riscontra in una popolazione di riferimento. Per una maggiore confrontabilità dei risultati, è stata considerata come unica popolazione di riferimento per tutte le analisi l'insieme delle province di Mantova, Cremona e Reggio Emilia nel periodo 2005-2012.

I SIR sono stati calcolati per l'intero distretto e per le due macro-aree determinate dalla presenza (Viadana e Pomponesco) o assenza (gli altri comuni) di aziende del pannello truciolare sul territorio municipale. Per alcune diagnosi di tumore più frequenti i SIR sono stati calcolati anche nei singoli comuni. Per le due macro-aree (Viadana e Pomponesco vs altri comuni) sono stati calcolati anche i tassi standardizzati diretti delle

principali aggregazioni di diagnosi (tutti i tumori, tumori dell'apparato respiratorio, tumori del sistema emolinfopoietico).

Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software STATA, versione 16.1.

5.1.2 Risultati

La **Figura 5.1** illustra l'andamento di lungo periodo del tasso di incidenza grezzo per le aggregazioni di tumori maligni considerate. Si nota una tendenza all'aumento dell'incidenza di tutti i tumori maligni nella provincia di Reggio-Emilia, ma non per le province di Cremona e Mantova (**pannello A**). Per i tumori dell'apparato respiratorio si osserva, al netto di una maggiore variabilità dei tassi, una sostanziale stabilità nelle tre province (**pannello B**). L'andamento dei tumori del sistema emolinfopoietico è risultato confrontabile con l'andamento generale per tutti i tumori (**pannello C**).

Utilizzando i dati relativi al 2005-2012 si osserva che il territorio dei 14 comuni di interesse presenta un'incidenza di tutti i tumori del 6% inferiore (SIR=0.94, IC95%: 0.91; 0.97) rispetto alle province di riferimento (**Tabella 5.2**). Questo risultato è relativamente omogeneo per i diversi comuni considerati, con l'eccezione del comune di Gualtieri che presenta rischi del 14% superiori al riferimento (SIR=1.14, IC95%: 1.04; 1.25). L'incidenza di tumori dell'apparato respiratorio (SIR=0.99, IC95%: 0.91; 1.07) e del sistema emolinfopoietico (SIR=1.03, IC95%: 0.93; 1.14) nel territorio di interesse è risultata in linea con le province di riferimento. Per le diagnosi respiratorie si è osservata un'incidenza significativamente superiore per Viadana (SIR=1.18, IC95%: 1.00; 1.38) e un'incidenza significativamente inferiore a Bozzolo (SIR=0.60, IC95%: 0.36; 0.93) e Casalmaggiore (SIR=0.80, IC95%: 0.63; 0.99).

La **Tabella 5.3** riporta i tassi standardizzati diretti per le principali aggregazioni di cause considerate.

Considerando un periodo più lungo (1999-2014) è stato possibile valutare l'andamento temporale dei tassi standardizzati indiretti, con l'esclusione del comune di Casalmaggiore (**Figura 5.2**). L'analisi mostra un aumento nel tempo dell'incidenza per tutti i tumori (**pannello A**), che tuttavia rimane al di sotto dell'incidenza delle tre province di riferimento nel periodo 2005-2012. Per le diagnosi di neoplasie dell'apparato respiratorio si osserva un aumento esclusivamente per i comuni di Viadana e Pomponesco, che passano da un rischio inferiore (1999-2004) a un rischio superiore (2010-2014) al riferimento (**pannello B**). I tassi standardizzati per i tumori del sistema emolinfopoietico mostrano un aumento negli anni più recenti rispetto al periodo 1999-2004, soprattutto nei comuni di Viadana e Pomponesco (**pannello C**). Questo aumento sembrerebbe essere correlato a un incremento nel tasso di linfomi (SIR=1.71, IC95%: 1.26; 2.26), ma non di leucemie, negli anni 2005-2012 (**Tabella 5.4**). In relazione alle altre diagnosi di tumore, si è riscontrato un aumento del rischio di tumori dello stomaco (SIR=1.23, IC95%: 1.07; 1.41) e del fegato (SIR=1.27, IC95%: 1.07; 1.50) negli "altri comuni" (esclusi Viadana e Pomponesco).

Figura 5.1 Andamento del tasso di incidenza grezzo (per 10,000/anno) per tutti i tumori (A), i tumori dell'apparato respiratorio (B) e i tumori del sistema emolinfopoietico (C) tra il 1999 e il 2014 nelle province di riferimento.

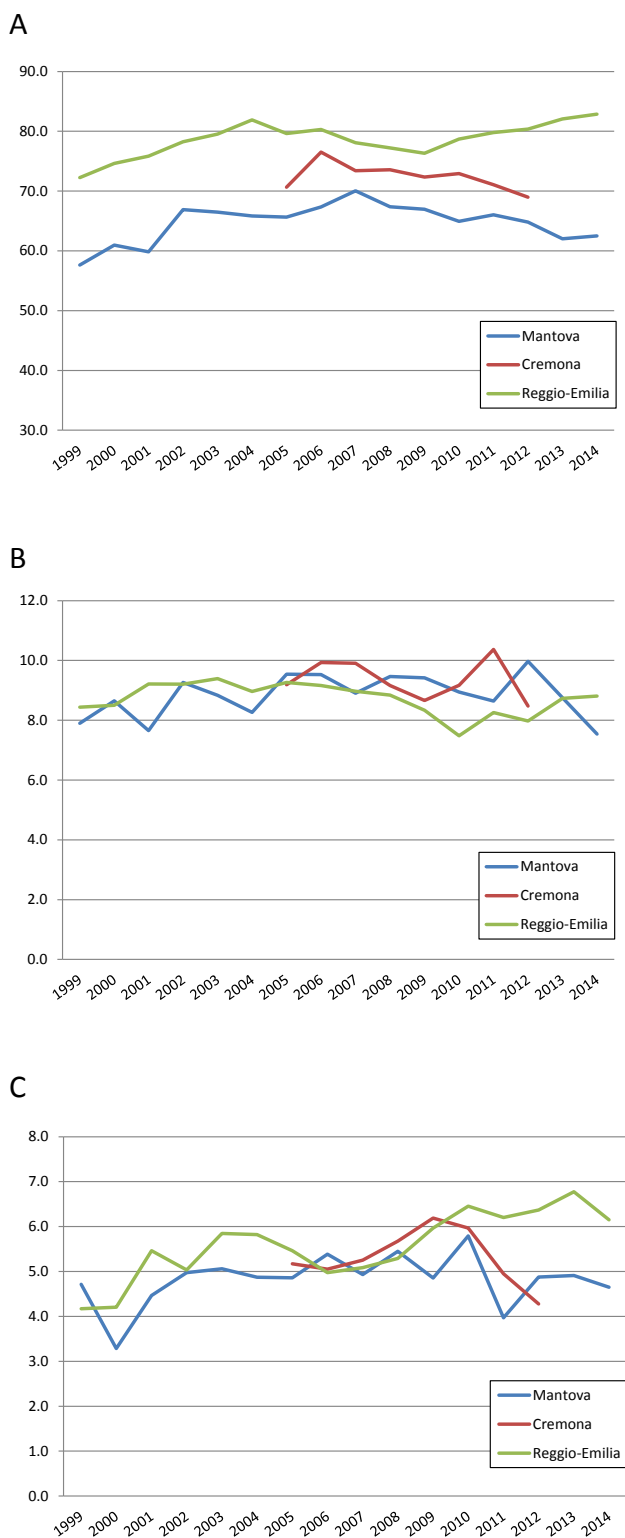


Tabella 5.2. Tassi standardizzati indiretti (SIR) di incidenza di tutti i tumori, tumori respiratori ed emolinfopoietici per macro-area geografica e per comune (2005-2012).*

Comune	Tutti i tumori			Tumori dell'apparato respiratorio			Tumori del sistema emolinfopoietico		
	n	SIR	IC 95%	n	SIR	IC 95%	n	SIR	IC 95%
Tutto il territorio	4457	0.94	(0.91; 0.97)	578	0.99	(0.91; 1.07)	361	1.03	(0.93; 1.14)
Viadana e Pomponesco	1079	0.93	(0.87; 0.98)	164	1.15	(0.98; 1.34)	97	1.12	(0.91; 1.37)
Viadana	998	0.94	(0.89; 1.00)	153	1.18	(1.00; 1.38)	90	1.15	(0.92; 1.41)
Pomponesco	81	0.76	(0.60; 0.94)	11	0.82	(0.41; 1.47)	7	0.88	(0.35; 1.82)
Altri comuni	3378	0.94	(0.91; 0.98)	414	0.94	(0.85; 1.04)	264	1.00	(0.88; 1.13)
Bozzolo	216	0.83	(0.72; 0.94)	19	0.60	(0.36; 0.93)	20	1.04	(0.64; 1.61)
Commessaggio	72	0.89	(0.70; 1.12)	11	1.09	(0.54; 1.95)	11	1.85	(0.92; 3.31)
Dosolo	168	0.79	(0.68; 0.92)	24	0.90	(0.58; 1.34)	9	0.58	(0.26; 1.09)
Gazzuolo	156	0.92	(0.78; 1.07)	21	0.99	(0.61; 1.51)	16	1.28	(0.73; 2.08)
Marcaria	390	0.86	(0.78; 0.95)	63	1.13	(0.87; 1.45)	24	0.72	(0.46; 1.08)
Rivarolo Mantovano	171	1.00	(0.86; 1.16)	19	0.90	(0.54; 1.41)	12	0.95	(0.49; 1.65)
Sabbioneta	242	0.84	(0.74; 0.96)	35	0.96	(0.67; 1.34)	21	1.00	(0.62; 1.53)
S. Martino dall'Argine	116	0.93	(0.77; 1.11)	16	1.02	(0.58; 1.65)	4	0.44	(0.12; 1.13)
Casalmaggiore	790	0.93	(0.86; 0.99)	83	0.80	(0.63; 0.99)	55	0.87	(0.65; 1.13)
Boretto	294	1.03	(0.92; 1.15)	35	1.01	(0.70; 1.40)	30	1.42	(0.96; 2.02)
Brescello	322	1.10	(0.98; 1.22)	36	1.01	(0.71; 1.40)	29	1.33	(0.89; 1.91)
Gualtieri	441	1.14	(1.04; 1.25)	52	1.11	(0.83; 1.45)	33	1.15	(0.79; 1.62)

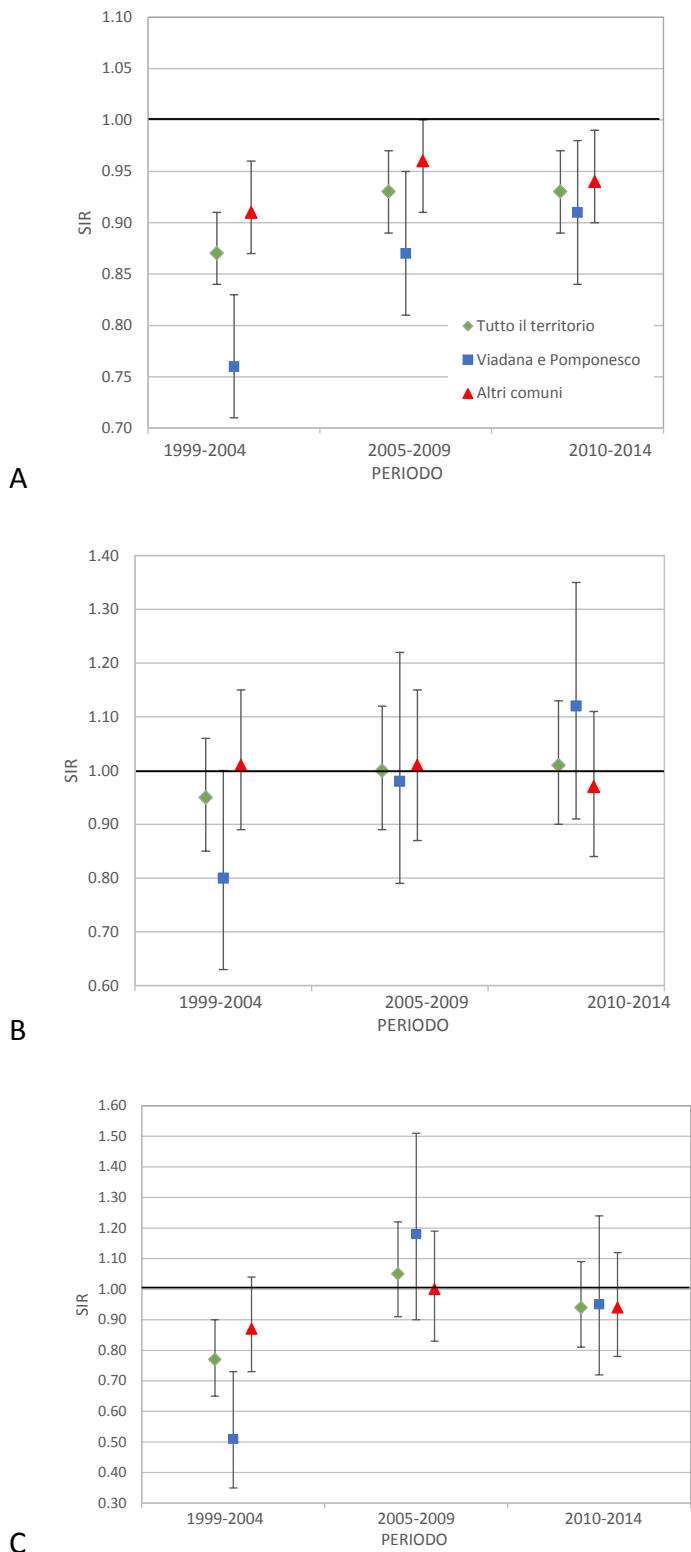
* Popolazione di riferimento: province di Mantova, Cremona e Reggio Emilia (2005-2012).

Tabella 5.3. Tassi standardizzati diretti di incidenza di tumore per le macro-aree geografiche (2005-2012).*

	Tutto il territorio			Viadana e Pomponesco			Altri comuni		
	n	tasso (IC 95%) (per 10,000/anno)		n	tasso (IC 95%) (per 10,000/anno)		n	tasso (IC 95%) (per 10,000/anno)	
Tutti i tumori	4457	68.8	(66.8; 70.8)	1079	67.7	(63.7; 71.8)	3378	69.2	(66.9; 71.5)
Tumori dell'apparato respiratorio	578	8.9	(8.19; 9.6)	164	10.3	(8.7; 11.9)	414	8.5	(7.7; 9.3)
Tumori del sistema emolinfopoietico	361	5.6	(5.0; 6.1)	97	6.1	(4.9; 7.3)	264	5.4	(4.7; 6.0)

* Popolazione di riferimento: province di Mantova, Cremona e Reggio Emilia (2005-2012). Sono evidenziate le stime statisticamente significative ($p < 0.05$)

Figura 5.2 Andamento dei tassi standardizzati di incidenza (SIR) di tutti i tumori (A), tumori respiratori (B) ed emolinfopoiетici (C) per le macro-aree geografiche dal 1999 al 2014 (escluso Casalmaggiore).*



*standardizzati per sesso, classe d'età quinquennale e anno di calendario. La popolazione di riferimento è l'insieme delle province di Mantova, Cremona e Reggio Emilia nel periodo 2005-2012.

Tabella 5.4. Tassi standardizzati indiretti (SIR) di incidenza di tumore per le macro-aree geografiche (2005-2012).*

Sede anatomica	Tutto il territorio			Viadana e Pomponesco			Altri comuni		
	n	SIR	IC 95%	n	SIR	IC 95%	n	SIR	IC 95%
Bronchi e polmone	481	1.00	(0.91; 1.09)	135	1.14	(0.96; 1.35)	346	0.95	(0.86; 1.06)
Leucemie	112	1.09	(0.90; 1.31)	26	1.03	(0.67; 1.51)	86	1.11	(0.89; 1.37)
Linfomi	144	1.25	(1.05; 1.47)	49	1.71	(1.26; 2.26)	95	1.10	(0.89; 1.34)
Colon retto ano	525	0.99	(0.91; 1.08)	138	1.07	(0.90; 1.26)	387	0.96	(0.87; 1.07)
Stomaco	278	1.21	(1.07; 1.36)	65	1.16	(0.90; 1.48)	213	1.23	(1.07; 1.41)
Fegato	155	1.09	(0.93; 1.28)	19	0.55	(0.33; 0.85)	136	1.27	(1.07; 1.50)
Pancreas	161	1.01	(0.86; 1.18)	41	1.06	(0.76; 1.44)	120	1.00	(0.83; 1.19)
Rene e vie urinarie	143	0.96	(0.81; 1.13)	41	1.12	(0.81; 1.52)	102	0.91	(0.74; 1.10)
Vescica	275	1.02	(0.90; 1.15)	60	0.91	(0.69; 1.17)	215	1.06	(0.92; 1.21)
Mammella	579	0.96	(0.88; 1.04)	139	0.94	(0.79; 1.11)	440	0.96	(0.87; 1.06)
Prostata	408	0.96	(0.87; 1.06)	119	1.14	(0.94; 1.36)	289	0.90	(0.80; 1.01)

* Popolazione di riferimento: province di Mantova, Cremona e Reggio Emilia (2005-2012).

5.2 Relazione tra esposizione a inquinanti atmosferici e leucemie

5.2.1 Metodi

È stato realizzato uno studio caso-controllo nel periodo dal 1/01/1999 al 31/12/2014, considerando la popolazione residente nel distretto sanitario di Viadana.

Casi e controlli sono soggetti residenti nel distretto di Viadana e iscritti all'anagrafe sanitaria aziendale al 30/6 dell' "anno indice", definito come l'anno di diagnosi della leucemia per il caso oppure l'anno di reclutamento per il controllo.

I casi sono tutti i soggetti per i quali è stata registrata, nel registro tumori della Provincia di Mantova, una diagnosi di leucemia (definizione in **Tabella 5.1**) nel periodo compreso tra il 1999 e il 2014. Per ogni caso è stato selezionato casualmente un campione di 4 controlli rappresentativi della popolazione fonte dei casi in un determinato "anno indice", applicando i metodi di *Incidence density sampling* negli studi caso-controllo nested (Agerbo et al. 2002). I controlli sono soggetti che non avevano ricevuto una diagnosi di leucemia dall'anno di attivazione del Registro al 30/6 dell'anno indice. La selezione dei controlli è stata effettuata in modo da ottenere complessivamente la stessa distribuzione di età dei casi mediante *frequency matching*. Per tutti i soggetti (casi e controlli) le informazioni socio-demografiche sono state ricavate dall'anagrafe sanitaria aziendale.

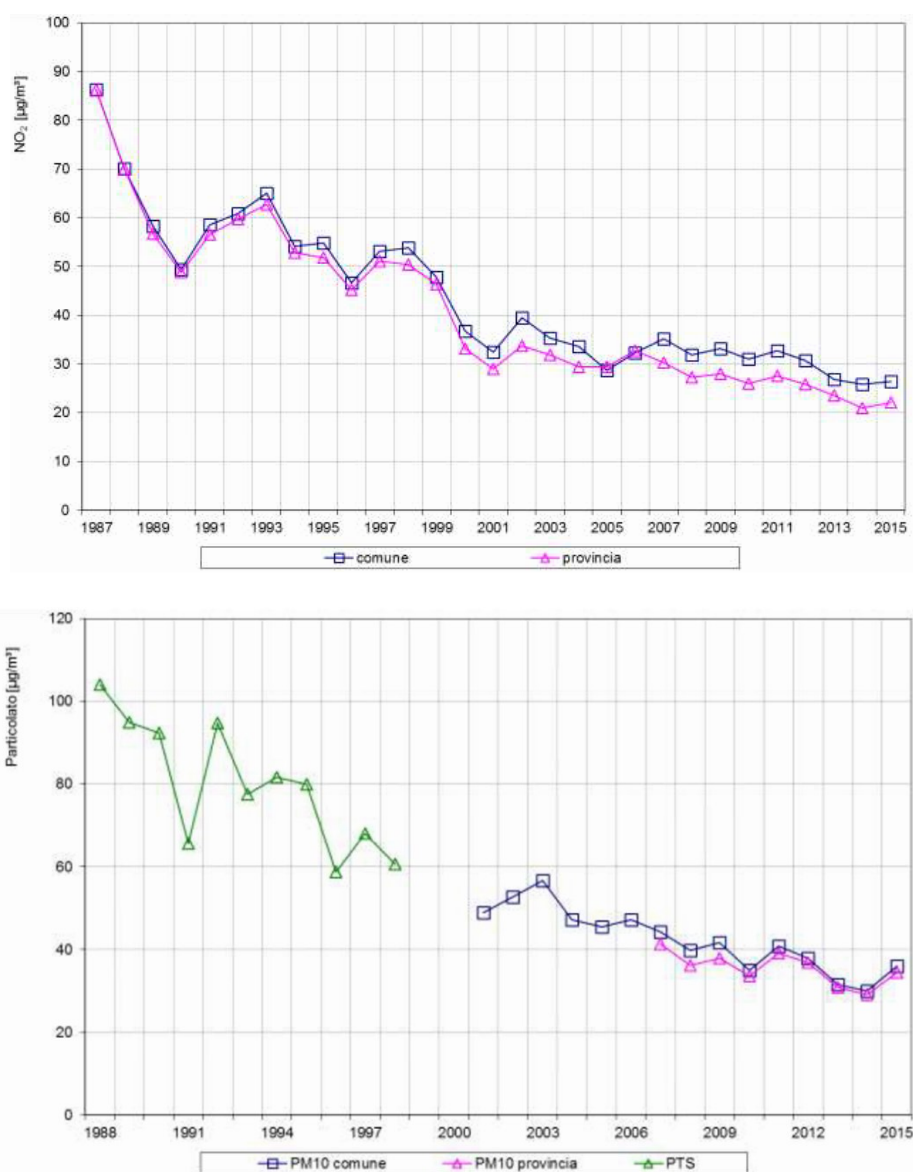
È stata ricostruita la storia di esposizione professionale mediante registro INPS, al fine di identificare i soggetti con una probabile esposizione professionale a formaldeide e/o a benzene. Si è attribuita l'esposizione probabile ai soggetti che hanno lavorato, nella finestra temporale considerata, in uno dei seguenti comparti: concia delle pelli (codice ATECO 19), lavorazione del legno (codice ATECO 20), produzione di combustibili (codice ATECO 23), industria chimica (codice ATECO 24), industria della gomma o della plastica (codice ATECO 25), fabbricazione di mobili (codice ATECO 361). L'esposizione probabile è stata attribuita anche ai soggetti occupati nel confezionamento (codici ATECO 174 e 18), nell'industria della carta (codici ATECO 21 e 22) e negli ospedali (codice ATECO 8511) in periodi antecedenti al 01/01/1995, data in cui si ritiene si sia esaurita l'esposizione a formaldeide in questi comparti. Per il benzene l'esposizione potenziale dopo il 1963, anno di divieto normativo del suo impiego come solvente, è continuata sostanzialmente soltanto nell'industria chimica di sintesi e nelle raffinerie di greggio.

La storia di residenza nei 15 anni precedenti l'anno indice è stata ricostruita con la collaborazione delle anagrafi comunali. Tutti gli indirizzi di residenza sono stati georeferenziati e attribuiti alle sezioni di censimento 2001. Ad ogni indirizzo (coordinate x, y) è stata quindi attribuita una stima di esposizione agli inquinanti, come descritto nel paragrafo 3.1. A tale scopo sono state adottate le misure ottenute dai modelli di esposizione Viadana II, ELAPSE ed EPISAT, che permettevano la copertura dell'intero distretto. Le esposizioni così calcolate sono state poi ricalibrate, per i differenti anni di residenza dei soggetti, utilizzando le serie temporali ricavate dalle stazioni di qualità dell'aria (ARPA Lombardia 2015) (**Figura 5.2.1**). Per la ricalibrazione si è deciso di attribuire *a priori* l'andamento temporale dell'NO₂ agli inquinanti soggetti a una dispersione locale rispetto alle fonti emmissive, ovvero NO₂, formaldeide e BC; si è invece attribuito l'andamento temporale del PM₁₀ agli inquinanti con pattern di dispersione regionale, PM₁₀ e PM_{2.5}.

Per ogni soggetto sono state poi calcolate le esposizioni medie durante tre periodi di residenza alternativi:

- *residenza dai 10 anni precedenti ai 2 anni precedenti l'anno indice* (totale: 8 anni). Quest'analisi, considerata quella principale, ignora gli anni più recenti e quelli più indietro nel tempo, assumendo che tali periodi siano meno rilevanti per la patogenesi della malattia.
- *qualsiasi durata della residenza nei 15 anni precedenti l'anno indice*. L'analisi ha il vantaggio di utilizzare tutta l'informazione raccolta, includendo anche i soggetti residenti nel distretto per pochi anni nella finestra di interesse, ma è maggiormente soggetta al rischio di misclassificazione dell'esposizione.
- *residenza per tutti e 15 gli anni precedenti l'anno indice*. Tale analisi è meno soggetta al rischio di misclassificazione dell'esposizione. Tuttavia il criterio di inclusione più restrittivo comporta lo svantaggio di ridurre il numero di soggetti inclusi (per esempio si perdono i soggetti trasferiti entro/fuori distretto nell'arco dei 15 anni).

Figura 5.2.1. Andamento delle concentrazioni annuali di NO₂ e PM₁₀ in provincia di Mantova.*



* tratto dal rapporto ARPA Lombardia (2015); per gli anni precedenti al 2000, quando il PM₁₀ non era ancora soggetto a misurazione di routine, le concentrazioni di PM₁₀ sono state considerate pari all'80% delle concentrazioni delle polveri totali sospese (PTS)

L'associazione tra esposizione agli inquinanti e incidenza di leucemia è stata analizzata utilizzando modelli di regressione logistica non condizionata, correggendo per sesso, età del soggetto e indice di deprivazione (si veda paragrafo 4.1). Sono state poi condotte le seguenti analisi di sensibilità:

- esclusione dei soggetti aventi una esposizione probabile a formaldeide e/o benzene nel luogo di lavoro (per valutare l'impatto di queste potenziali concause di leucemia)
- esclusione dei soggetti di nazionalità estera (per valutare l'impatto di un eventuale confondimento dovuto a questo fattore)
- esclusione dei soggetti aventi diagnosi di tumore precedenti l'anno indice (per escludere il potenziale tumorigeno di precedenti trattamenti chemio e/o radioterapici).

Per finire, è stata condotta un'analisi dei seguenti sottotipi di leucemia:

- Leucemia acuta (ICD03M: 98353, 98363, 98613, 98663, 98723, 98913)
- Leucemia cronica (ICD03M: 98233, 98633, 99403, 99453), limitando l'analisi ai soggetti di età ≥ 35 anni
- Leucemia linfatica (ICD03M: 98203, 98233, 98353, 98363, 99403)
- Leucemia mieloide (ICD03M: 98613, 98633, 98663, 98723, 98913, 99453).

Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software statistico STATA, versione 16.1.

5.2.2 Risultati

Sono stati inizialmente identificati 126 casi di leucemia e 504 controlli. Sono stati successivamente esclusi: a) i soggetti non identificati nell'anagrafe comunale (nonostante fossero registrati nell'anagrafe sanitaria di ATS Val Padana); b) i soggetti residenti nel distretto nel solo anno indice; c) i soggetti per i quali non si è ottenuta una geocodifica degli indirizzi di qualità sufficiente (indirizzi collocati nel centroide del comune).

L'analisi è stata quindi condotta considerando 115 casi e 496 controlli. La distribuzione per sesso è risultata simile tra i casi e controlli (42.6% e 42.9% di uomini, rispettivamente). L'età media ($\pm DS$) è risultata superiore per i casi (66.7 ± 20.4 anni) rispetto ai controlli (63.1 ± 17.9 anni). Il livello socio-economico è risultato leggermente superiore per i casi rispetto ai controlli, come indicato da un indice di deprivazione mediano di -0.65 (Q1; Q3: -0.87; -0.19) per i casi e -0.44 (Q1; Q3: -0.93; 0.12) per i controlli.

La distribuzione dell'esposizione media stimata per i diversi periodi di residenza è riportata in **Tabella 5.2.1**. Le esposizioni stimate per il periodo di residenza di 2-10 anni precedenti l'anno indice (analisi principale) sono inferiori rispetto a quelle che considerano i 15 anni precedenti l'anno indice. La ragione di questa differenza risiede nel fatto che le esposizioni nei 2-10 anni precedenti l'anno indice non tengono conto dei più alti livelli di inquinamento nei periodi meno recenti (si veda la **Figura 5.2.1**).

Per tutti gli inquinanti e per tutti i periodi di residenza considerati, le analisi hanno evidenziato un'associazione tra livelli più alti di inquinamento atmosferico e maggiore rischio di leucemia, come indicato da stime di OR in tutti i casi superiori all'unità (**Tabella 5.2.2**). Pur essendo gli intervalli di confidenza sbilanciati verso i valori positivi, il fatto che includano valori inferiori all'unità non permette di escludere che gli eccessi osservati siano dovuti al caso.

Tabella 5.2.1 Numero di soggetti inclusi ed esposizione mediana (range interquartile, IQR) in funzione del periodo di residenza.

		2-10 anni prima dell'anno indice	Residenza per qualsiasi durata	15 anni prima dell'anno indice
Numero soggetti (casi/controlli)		596 (113/483)	611 (115/496)	524 (99/425)
Modello di esposizione	Inquinante			
Viadana II	NO ₂ (µg/m ³)	23.0 (7.9)	24.7 (8.6)	25.1 (8.7)
	Formaldeide (µg/m ³)	3.6 (1.2)	3.9 (1.3)	4.0 (1.4)
ELAPSE	NO ₂ (µg/m ³)	38.7 (13.5)	41.7 (14.2)	42.4 (14.4)
	PM _{2.5} (µg/m ³)	33.7 (7.4)	34.8 (7.5)	35.1 (7.1)
	BC (µg/m ³)	2.8 (0.9)	2.9 (1.0)	3.1 (1.0)
EPISAT	PM _{2.5} (µg/m ³)	38.4 (8.4)	39.8 (8.5)	40.2 (8.5)
	PM ₁₀ (µg/m ³)	53.2 (11.2)	54.9 (11.5)	55.7 (11.2)

Considerando l'analisi principale (residenza nei 2-10 anni precedenti l'anno indice) gli eccessi di leucemia sono risultati compresi tra un aumento dell'8% (OR=1.08 per il PM₁₀, modello EPISAT) e del 27% (OR=1.27 per la formaldeide, Viadana II) per incremento di un range interquartile dell'inquinante considerato. In tutti i casi, la formaldeide ha mostrato associazioni più forti (OR maggiori). A parità di inquinante, le stime di associazione sono risultate superiori per il periodo di residenza di 15 anni prima dell'anno indice, e inferiori considerando la residenza per qualsiasi durata.

Le analisi di sensibilità, riportate in **Tabella 5.2.3**, suggeriscono che la nazionalità dei soggetti non abbia avuto alcun impatto sulle stime di associazione. Le stime di associazione ottenute escludendo i soggetti con probabile esposizione occupazionale a formaldeide e/o benzene oppure escludendo i soggetti che avevano una diagnosi pregressa di tumore sono risultate più forti (OR maggiori).

L'analisi condotta per sottotipi di leucemia ha riscontrato associazioni più marcate per la leucemia acuta e la leucemia di tipo mieloide (**Tabella 5.2.4**), con rischi maggiori in relazione all'esposizione a formaldeide, nonché più marcati per il PM_{2.5} rispetto al PM₁₀. Non si è evidenziata alcuna indicazione di associazione tra esposizione agli inquinanti e leucemia cronica oppure leucemia di tipo linfatico.

Tabella 5.2.2 Odds Ratio (con IC 95%) per l'associazione tra esposizione residenziale agli inquinanti atmosferici e incidenza di leucemia.*

		2-10 anni prima dell'anno indice	Qualsiasi durata di residenza	15 anni prima dell'anno indice
Numero soggetti (casi/controlli)		598 (110/488)	604 (112/492)	517 (96/421)
Modello di esposizione	Inquinante	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Viadana II	NO ₂	1.19 (0.89; 1.60)	1.17 (0.88; 1.57)	1.27 (0.92; 1.74)
	Formaldeide	1.27 (0.92; 1.75)	1.24 (0.91; 1.69)	1.36 (0.96; 1.92)
ELAPSE	NO ₂	1.09 (0.79; 1.50)	1.09 (0.81; 1.48)	1.14 (0.82; 1.59)
	PM _{2.5}	1.14 (0.82; 1.59)	1.12 (0.81; 1.54)	1.23 (0.85; 1.78)
	BC	1.14 (0.82; 1.58)	1.13 (0.83; 1.54)	1.21 (0.86; 1.70)
EPISAT	PM _{2.5}	1.19 (0.86; 1.66)	1.17 (0.85; 1.59)	1.27 (0.88; 1.82)
	PM ₁₀	1.08 (0.81; 1.46)	1.06 (0.80; 1.41)	1.17 (0.84; 1.63)

* stime di Odds Ratio per una differenza di esposizione di un range interquartile, corrette per sesso, età e indice di deprivazione

Tabella 5.2.3 Odds Ratio (con IC 95%) per l'associazione tra esposizione residenziale agli inquinanti atmosferici e incidenza di leucemia: analisi di sensibilità.*

		Esclusa esposizione occupazionale a formaldeide e/o benzene	Esclusi residenti di nazionalità estera	Escluse diagnosi precedenti di tumore
Numero soggetti (casi/controlli)		566 (107/459)	572 (108/464)	573 (103/461)
Modello di esposizione	Inquinante	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Viadana II	NO ₂	1.24 (0.92; 1.68)	1.19 (0.88; 1.60)	1.26 (0.94; 1.70)
	Formaldeide	1.32 (0.95; 1.84)	1.26 (0.91; 1.75)	1.34 (0.97; 1.85)
ELAPSE	NO ₂	1.13 (0.82; 1.56)	1.07 (0.78; 1.48)	1.13 (0.82; 1.56)
	PM _{2.5}	1.21 (0.87; 1.69)	1.14 (0.82; 1.59)	1.20 (0.86; 1.68)
	BC	1.19 (0.85; 1.65)	1.13 (0.81; 1.57)	1.20 (0.86; 1.67)
EPISAT	PM _{2.5}	1.22 (0.88; 1.71)	1.18 (0.85; 1.65)	1.23 (0.88; 1.71)
	PM ₁₀	1.10 (0.81; 1.48)	1.08 (0.80; 1.46)	1.12 (0.83; 1.51)

* stime di Odds Ratio per una differenza di esposizione di un range interquartile, considerando la residenza nel periodo dai 2 ai 10 anni precedenti l'anno indice, corrette per sesso, età e indice di deprivazione

Tabella 5.2.4 Odds Ratio (con IC 95%) per l'associazione tra esposizione residenziale agli inquinanti atmosferici e incidenza di leucemia: analisi per sottotipo.*

		Leucemia acuta	Leucemia cronica	Leucemia linfatica	Leucemia mieloide
Numero soggetti (casi/controlli)		534 (55/479)	477 (48/429)	523 (44/479)	541 (62/479)
Modello di esposizione	Inquinante	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Viadana II	NO ₂	1.27 (0.86; 1.87)	0.97 (0.62; 1.51)	1.00 (0.64; 1.56)	1.28 (0.88; 1.85)
	Formaldeide	1.48 (0.98; 2.25)	0.99 (0.61; 1.60)	1.05 (0.65; 1.70)	1.39 (0.94; 2.08)
ELAPSE	NO ₂	1.22 (0.81; 1.84)	0.90 (0.55; 1.45)	0.91 (0.56; 1.48)	1.17 (0.79; 1.74)
	PM _{2,5}	1.26 (0.82; 1.94)	0.92 (0.57; 1.48)	0.99 (0.61; 1.61)	1.20 (0.79; 1.80)
	BC	1.27 (0.83; 1.95)	0.91 (0.55; 1.50)	0.95 (0.58; 1.56)	1.22 (0.81; 1.83)
EPISAT	PM _{2,5}	1.32 (0.86; 2.02)	0.96 (0.59; 1.55)	1.04 (0.65; 1.67)	1.29 (0.86; 1.95)
	PM ₁₀	1.05 (0.71; 1.55)	1.02 (0.67; 1.57)	1.15 (0.75; 1.77)	0.98 (0.67; 1.42)

* stime di Odds Ratio per una differenza di esposizione di un range interquartile, considerando la residenza nel periodo dai 2 ai 10 anni precedenti l'anno indice, corrette per sesso, età e indice di deprivazione

6. Discussione

6.1 Monitoraggio del rischio ambientale

Le analisi dei nuovi dati ambientali suggeriscono che, nel comune di Viadana, i residenti in prossimità dell'industria del pannello truciolare siano più esposti a un mix di inquinanti atmosferici rispetto ai residenti in aree più lontane. Questa conclusione è supportata dalla consistenza nelle associazioni, riscontrate per diversi inquinanti (polveri sottili, ossidi di azoto, formaldeide) stimati utilizzando una varietà di metodologie (*kriging vs land-use regression*) e dati di input (monitoraggio in continuo vs campionamento passivo), nonché per differenti estensioni territoriali (comunale vs nazionale/continentale) e periodi (2010 vs 2017-18). È importante sottolineare che, essendo le aree più prossime all'impianto industriale anche quelle maggiormente urbanizzate, le analisi non hanno consentito di distinguere nettamente il contributo delle emissioni industriali da quello del traffico indotto dalle attività produttive o da altre fonti di inquinamento antropico, quali il traffico urbano o le emissioni domestiche.

Gli "hot-spot", aree con le concentrazioni di inquinanti più elevate, sono stati riscontrati nella parte densamente urbanizzata a sud del comune, in prossimità dell'azienda, sia nel 2010 che nel 2017-18. Questo suggerisce che la maggiore esposizione dei residenti di quell'area sia stata continuativa durante questo arco di tempo, nel quale ricade il periodo di follow-up delle coorti pediatriche (2013-17), e più in generale che questo gradiente di concentrazioni persista nel tempo. I dati raccolti nel 2010 e nel 2017-18 devono essere confrontati con cautela per via delle differenze metodologiche tra le due campagne di monitoraggio.

Mentre per lo studio Viadana II si erano distribuiti 62 campionatori passivi nell'intera area del distretto utilizzando criteri di rappresentatività della popolazione residente, per l'indagine Viadana III si sono impiegati dati già raccolti da ARPA Lombardia ottenuti da 25 campionatori collocati "a griglia" nel solo territorio comunale di Viadana. Queste differenze fanno sì che, per alcune aree del comune, l'accuratezza delle stime di esposizione agli inquinanti sia diversa per i due periodi.

Le concentrazioni rilevate durante le campagne di monitoraggio 2017-18 sono risultate mediamente inferiori rispetto alle concentrazioni misurate nel 2010. Questa riduzione è consistente con i dati del Report 2018 sulla qualità dell'aria nella provincia di Mantova (ARPA Lombardia 2018), che suggeriscono un trend decrescente delle concentrazioni provinciali di NO₂ e PM₁₀ per il periodo 2010-2018. Riteniamo che tali dati vadano letti con cautela, in quanto i trend di lungo periodo potrebbero essere influenzati dalla variabilità legata alle condizioni meteorologiche, nonché da cambiamenti nel numero e nella tipologia di stazioni di monitoraggio attive sul territorio, verificatesi nel corso degli anni. Se confermati da un'analisi più approfondita, questi risultati indicherebbero che ci sia stata una riduzione del livello di fondo regionale dell'inquinamento atmosferico. Ciononostante, la persistenza nel tempo di livelli di inquinamento più elevati nelle aree vicine all'azienda rispetto ad aree distanti anche decine di chilometri, suggerisce che il differenziale di esposizione, e quindi il differenziale di rischio di eventi sanitari correlabili all'inquinamento atmosferico, si sia mantenuto nel corso degli anni.

6.2 Monitoraggio della popolazione pediatrica

Gli studi delle coorti pediatriche hanno mostrato un maggiore ricorso alle prestazioni di pronto soccorso, sia in relazione all'esposizione residenziale agli inquinanti atmosferici, sia in relazione alla prossimità rispetto alle aziende del pannello truciolare. Nella definizione dell'indicatore sono stati selezionati i soli accessi relativi alla pneumologia, all'otorinolaringoiatria e all'oculistica, in quanto si è ritenuto *a priori* che le prestazioni relative a queste discipline fossero potenzialmente più correlabili agli effetti avversi dell'inquinamento atmosferico. Si è riscontrato che la pneumologia ha erogato la maggior parte delle prestazioni di pronto soccorso sia per la coorte 0-8 anni (2627/2831 = 93%) che per la coorte 9-21 anni (1280/1444 = 89%) (**Tabella 4.1.2**). Tali prestazioni sono state esclusivamente accertamenti diagnostici, piuttosto che visite specialistiche.

Nelle precedenti analisi dei dati di ospedalizzazione, condotte quando i bambini della "coorte storica" (9-21 anni nel presente report) avevano 0-9 anni di età (Rava et al. 2011) oppure 3-14 anni al baseline (Marchetti et al. 2014), si erano riscontrati eccessi di ricovero per diagnosi respiratorie in prossimità alle aziende del pannello truciolare. Nel presente studio non si è osservata alcuna relazione di tale indicatore con l'esposizione agli inquinanti atmosferici o la distanza dalle aziende. Per la coorte 9-21 anni, ciò sarebbe coerente con l'attuale età dei ragazzi, studiati in un periodo della vita caratterizzato da una minore suscettibilità agli effetti degli inquinanti. Tuttavia, la contestuale assenza di associazione nella coorte 0-8 anni porterebbe a concludere che la relazione tra inquinamento atmosferico e ricoveri per diagnosi respiratorie si sia attenuata nel tempo.

Una possibile spiegazione di questa mitigazione del rischio potrebbe essere la già citata tendenza alla riduzione dei livelli regionali dell'inquinamento. La minore "esposizione di fondo" potrebbe aver contenuto l'impatto dell'inquinamento sulla salute, diminuendo la probabilità di incorrere in eventi sanitari gravi (l'ospedalizzazione). Ciononostante, l'evidenza di un'associazione tra esposizione agli inquinanti e accessi al pronto soccorso suggerisce che si sia comunque mantenuto un "differenziale di rischio" tra la popolazione più esposta e quella meno esposta. Una maggiore attenzione da parte dei pediatri e dei genitori potrebbe

essere risultata in un aumento della medicalizzazione, ma potrebbe anche aver contribuito a “intercettare a monte” i giovani a rischio più elevato. Tale innalzamento del “livello di guardia” nella popolazione potrebbe costituire l’esito favorevole delle precedenti indagini epidemiologiche. A supporto di questa ipotesi, è interessante evidenziare il maggiore ricorso a prestazioni in ambito pneumologico (sia visite specialistiche che accertamenti diagnostici) per i bambini e ragazzi residenti nel raggio di 2 km dalle aziende del pannello truciolare, soprattutto nella coorte 9-21 anni, che non si accompagna ad associazioni di questo indicatore con le esposizioni agli inquinanti.

L’analisi ha inoltre evidenziato un maggiore consumo di visite specialistiche e accertamenti diagnostici in ambito di allergologia/dermatologia da parte dei partecipanti più esposti agli inquinanti di entrambe le coorti, rispetto ai soggetti meno esposti. È opportuno sottolineare che, nella costruzione dell’indicatore, si sono considerate esclusivamente le visite dermatologiche più verosimilmente attribuibili a problemi di natura allergologica, escludendo le prestazioni classificate come “prima visita dermatologica” o “prima visita dermatologica, incluso: osservazione in epiluminescenza”. È noto che l’inquinamento atmosferico può comportarsi da *trigger*, favorendo il manifestarsi di reazioni allergiche. In particolare, le polveri hanno la potenzialità di adsorbire e trasportare pollini e altri aeroallergeni (D’Amato et al. 2007; Grundstrom et al. 2017). Inoltre è plausibile che il potenziale infiammatorio degli inquinanti atmosferici, causando sintomi irritativi delle vie aeree, possa aver incrementato la prescrizione di visite specialistiche e test cutanei in ambito allergologico.

È meno plausibile invece la relazione osservata tra inquinamento atmosferico e visite oculistiche nella coorte 9-21 anni, in quanto è verosimile che in questa fascia di età la maggior parte delle visite oculistiche sia motivata da difetti della rifrazione. Una spiegazione potrebbe essere la già citata propensione alla medicalizzazione per i ragazzi che hanno preso parte alle precedenti indagini: si sono infatti osservate associazioni generalmente più forti per la coorte 9-21 anni rispetto alla coorte 0-8 anni anche per la maggior parte degli altri indicatori sanitari analizzati (ricoveri generali, accessi al pronto soccorso, visite allergologiche/dermatologiche).

Tra le limitazioni di questa parte dell’indagine possiamo evidenziare la carenza di dati su alcuni potenziali confondenti. In particolare, per la coorte 0-8 anni abbiamo potuto disporre solo dei dati registrati negli archivi sanitari, ovvero il sesso e l’età dei bambini, nonché dell’indice di deprivazione, un indicatore della condizione socio-economica non misurato a livello individuale. Non erano invece disponibili dati sull’esposizione a fumo passivo, sulla presenza di patologie pregresse e su fattori di rischio precoci per patologie respiratorie, come l’esposizione al fumo in gravidanza e le infezioni respiratorie nella prima infanzia. Nel caso della coorte 9-21 anni, pur disponendo di ulteriori informazioni, queste erano relative al 2006, anno di somministrazione del questionario ai genitori, e non al *baseline* (2013). Sarebbe stato utile disporre di dati sulle abitudini al fumo di sigaretta attivo, essendo l’età compresa tra 16 e 18 anni quella a maggior rischio di iniziare a fumare (Marcon et al. 2018).

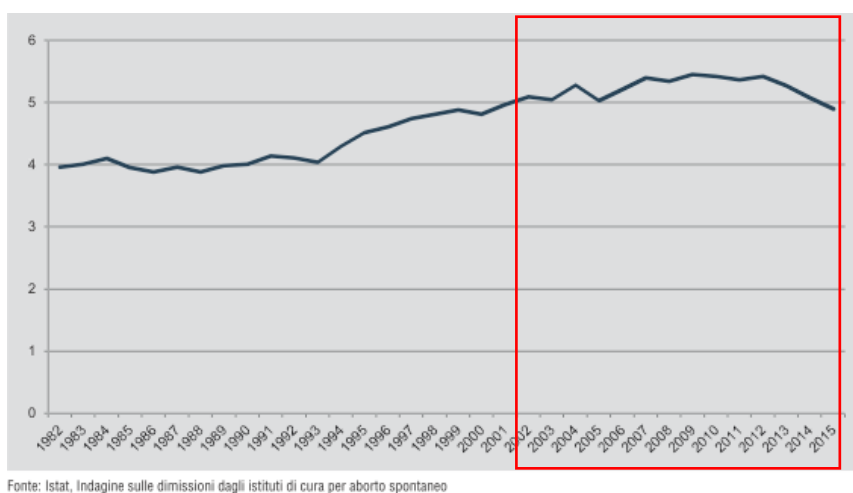
L’analisi sugli eventi avversi della riproduzione ha evidenziato un tasso di abortività spontanea di 6.4 per 1000 donne/anno nel comune di Viadana. Si tratta di un valore più elevato degli altri comuni del territorio, ma anche rispetto alla media nazionale. Il report ISTAT sulla salute riproduttiva della donna pubblicato nel 2017 riporta infatti un tasso medio di abortività spontanea in Italia per il periodo 2002-2016 compreso tra 5.0 e 5.5 per 1000 donne/anno (**Figura 6.1**).

Alcune considerazioni invitano alla cautela nell’interpretare questi risultati. È nota la difficoltà di misurare questo indicatore, dovuta alla consistente quota di aborti spontanei che non sono tracciati nei flussi

amministrativi in quanto non danno esito a ricovero ospedaliero. La letteratura riporta una relazione tra inquinamento atmosferico e abortività spontanea (Candela et al. 2015; Gaskins et al. 2019; Grippo et al. 2018; Kioumourtzoglou et al. 2019; Ottone et al. 2020). Il nostro studio descrittivo tuttavia non permette di porre in relazione l'eccesso di rischio rilevato con specifiche fonti di pressione ambientale. Inoltre, il più alto tasso di aborti spontanei nel comune di Viadana non si accompagna a un incremento di rischio per gli altri eventi avversi della riproduzione considerati.

L'analisi ha messo in evidenza un tasso elevato sia di natimortalità (6 eventi) che di bambini piccoli per età gestazionale (36 eventi) nel comune di Dosolo. Data la ridotta numerosità della popolazione residente e il numero limitato di nascite (477) nel periodo 2002-2017 è più difficile escludere l'effetto della variabilità casuale. Anche l'eccesso di malformazioni congenite riscontrato a Marcaria va letto con cautela, nell'ottica della ridotta dimensione della popolazione e dell'assenza di tassi elevati per gli altri indicatori analizzati.

Figura 6.1 Tasso di abortività spontanea. Italia – Anni 1982-2015 (per 1000 donne di età 15-49 anni).*



* tratto da: ISTAT. La salute riproduttiva della donna. 2017 ISBN 978-88-458-1944-5. In figura è evidenziata la finestra temporale d'interesse

6.3 Monitoraggio dell'incidenza di tumore

L'analisi ha evidenziato che i comuni del distretto presentavano, nel periodo 2005-2012, un rischio generale di tumori più basso rispetto alle province di riferimento. Considerando il periodo 1999-2014, si è però riscontrato un incremento dei tassi standardizzati di tumore nel corso degli anni, più marcato per i comuni di Viadana e Pomponesco, a fronte di un rischio sostanzialmente stabile nella provincia di Mantova (mentre se si considerano solo gli anni più recenti il rischio appare in diminuzione).

Si è riscontrato un simile trend crescente per i tumori dell'apparato respiratorio. L'aumento dei tassi standardizzati ha interessato i comuni di Viadana e Pomponesco ma non gli altri comuni del territorio, a fronte di tassi di incidenza grezzi relativamente stabili per l'intera provincia di Mantova. L'analisi dei dati 2005-2012 ha inoltre evidenziato che tale eccesso di rischio interessa il comune di Viadana (SIR 1.18, IC95%: 1.00-1.38) ma non Pomponesco (SIR=0.82, IC95%: 0.41; 1.47).

Il fumo di sigaretta, esponendo una proporzione importante della popolazione generale a dosi massicce di cancerogeni per tempi prolungati, è responsabile della maggior parte dei casi di tumore dell'apparato respiratorio nella popolazione generale. Pur non potendosi escludere differenze *a priori* nell'abitudine al fumo in piccoli comuni limitrofi appartenenti a un comprensorio territoriale omogeneo, appare improbabile che eventuali differenze siano di entità tale da giustificare da sole il cluster di tumori respiratori osservati a Viadana. Una medesima valutazione può essere espressa in relazione all'attività occupazionale, che si concentra prevalentemente nel comprensorio territoriale, dove non sono presenti produzioni a significativo impatto di rischio cancerogeno per l'apparato respiratorio (censimenti ISTAT attività produttive 1991, 2001, 2011).

I fattori di rischio d'interesse ricadono nel periodo di latenza che maggiormente caratterizza i tumori respiratori e che si colloca in un intervallo temporale compreso tra i 20 e i 30 anni precedenti la diagnosi. Per spiegare l'aumento di incidenza di tumori respiratori osservato tra il 1999 e il 2014 nel presente studio dovremmo quindi pensare a un aumento nell'esposizione a un determinato fattore di rischio verificatosi negli anni Settanta-Ottanta, e questo aumento dovrebbe essere limitato al comune di Viadana. Lo sviluppo del polo produttivo del pannello truciolare rappresenta una spiegazione plausibile per l'eccesso di tumori respiratori che, in quanto ipotesi, richiede di essere verificata attraverso uno studio analitico.

Per quanto riguarda i tumori del sistema emolinfopoietico non si è riscontrata una differenza sostanziale tra i comuni del territorio considerato. L'eccesso di linfomi osservato nei comuni di Viadana e Pomponesco soltanto negli anni 2005-2012 potrebbe essere associato ad altri fattori di rischio.

Lo studio caso-controllo ha evidenziato un'associazione, ancorché non statisticamente significativa, tra l'esposizione media agli inquinanti atmosferici e il rischio di leucemia nella popolazione del distretto. Le stime di associazione, calcolate in diversi scenari di esposizione e per una varietà di inquinanti, sono risultate tutte consistentemente superiori all'unità. Data la ridotta numerosità della casistica si ritiene che questo quadro d'insieme, confermato da diverse analisi di sensibilità, sia suggestivo di una possibile relazione causale tra esposizione agli inquinanti e rischio di leucemia.

Per tutti gli inquinanti, le stime di associazione sono risultate di intensità crescente passando dall'analisi che ha incluso tutti i soggetti indipendentemente dalla durata della residenza, all'analisi basata sui 2-10 anni precedenti l'anno indice, fino all'analisi ristretta ai soli soggetti residenti per 15 anni. Questo pattern di risultati è compatibile con una minore misclassificazione non differenziale nella stima dell'esposizione per le analisi più restrittive in termini di durata della residenza. Infatti, l'errore casuale nella stima dell'esposizione comporta generalmente un errore di II tipo, ovvero una sottostima dell'associazione (Jurek et al. 2005). Tuttavia, tale risultato potrebbe anche suggerire che esposizioni avvenute in anni meno recenti siano state più rilevanti per la patogenesi di malattia, ad esempio per via di un maggior contenuto di agenti genotossici e leucemogenici nel mix di inquinanti atmosferici in anni passati rispetto a quelli più recenti (Raaschou-Nielsen et al. 2016).

Tra i sottotipi di leucemia considerati, solo le leucemie di tipo acuto e di tipo mieloide sono risultate associate alle esposizioni ambientali. Questo risultato è in linea con alcuni studi condotti in Danimarca sugli effetti dell'esposizione a ossidi di azoto e polveri sottili, che hanno evidenziato associazioni più forti per le leucemie di tipo mieloide acuto, rispetto ad altre diagnosi di leucemia (Puett et al. 2020; Raaschou-Nielsen et al. 2016). Uno studio condotto ad Amsterdam ha riscontrato un aumento significativo del rischio di leucemia mieloide per elevate esposizioni al traffico veicolare (SIR = 1.60, IC95%: 1.01, 2.40) (Visser et al. 2004).

La formaldeide è risultata l'inquinante più fortemente associato all'incidenza di leucemia tra quelli monitorati. Il rischio (odds) di leucemia è risultato del 27% superiore per una differenza di 1.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nell'esposizione media durante i 2-10 anni precedenti l'anno indice (OR=1.27, IC95%: 0.92; 1.75). L'associazione con la leucemia acuta è risultata ai limiti della significatività statistica, con un incremento nel rischio del 48% per la sopra citata differenza di esposizione (OR=1.48, IC95%: 0.98; 2.25).

I risultati sono rimasti pressoché invariati sia escludendo i soggetti potenzialmente esposti a formaldeide e/o benzene in ambito occupazionale, sia escludendo i soggetti con precedenti diagnosi di tumore sottoposti a trattamenti chemioterapici o radioterapici tumorigeni. Questo suggerisce l'assenza di distorsioni nei risultati legate ad alcune esposizioni correlate causalmente alla leucemia.

Tra i punti di forza dello studio è possibile elencare l'utilizzo di dati di incidenza ricavati da registri tumori accreditati, la ricostruzione della storia residenziale mediante consultazione delle anagrafi comunali per un lungo periodo di tempo, nonché la ricostruzione della storia professionale dei casi e dei controlli. L'assenza di dati sull'esposizione al fumo di sigaretta, fattore di rischio per la leucemia mieloide acuta, costituisce invece una limitazione dello studio.

7. Conclusioni

Le analisi dei dati di monitoraggio ambientale relativi agli ultimi dieci anni evidenziano una maggiore esposizione agli inquinanti per la popolazione residente in prossimità agli impianti industriali di Viadana, rispetto a quella appartenente al distretto territoriale di riferimento. Questa differenza di esposizione, meglio osservabile in alcuni traccianti quali gli ossidi di azoto e le polveri sottili, persiste nel tempo. L'entità di tale differenza è rilevante in termini di effetti sanitari prodotti, quali eccessi di mortalità, ospedalizzazione generale e specifica per alcune cause (Christidis et al. 2019; Hanigan et al. 2019). Infatti, il distretto si colloca nella pianura padana, una delle aree con la peggiore qualità dell'aria in Europa, e dati di letteratura consolidata hanno evidenziato l'assenza di concentrazioni soglia, per i principali inquinanti regolamentati, al di sotto delle quali si possano ragionevolmente escludere effetti sanitari avversi (Hoffmann et al. 2020).

Le indagini epidemiologiche finora condotte si sono focalizzate sulla popolazione infantile e giovanile in quanto più suscettibile e meno interessata da altri fattori di rischio tipici dell'età adulta (comportamentali e occupazionali). Inoltre, alcuni eventi quali gli eccessi di danno genotossico evidenziati nei bambini potrebbero anticipare effetti sanitari a più lunga latenza (Marcon et al. 2014). I risultati ottenuti hanno evidenziato un'associazione tra livelli di esposizione e diversi indicatori di effetto sulle mucose, soprattutto a localizzazione respiratoria, anche se i dati più recenti mostrano una mitigazione del rischio in particolare nella coorte reclutata più recentemente e costituita da soggetti di età 0-8 anni. Tuttavia tale rischio persiste nel follow-up della coorte precedentemente identificata, suggerendone la relazione con il protrarsi dell'esposizione ambientale nel tempo.

Per verificare la sussistenza di effetti a più lunga latenza si è reso necessario spostare l'osservazione dalla popolazione dell'età pediatrica a quella dell'età adulta. La scelta degli indicatori di esito si è rivolta alle leucemie e ai tumori respiratori. Nel primo caso in quanto, accanto ai dati di letteratura (si veda l'Introduzione), si aggiunge anche l'evidenza di un effetto genotossico sui bambini potenzialmente prodromico di un rischio neoplastico (Bonassi et al. 2011; Marcon et al. 2014; Poirier 2012), più facilmente osservabile nei tumori a latenza intermedia, proprio come la leucemia. Nel secondo caso perché i traccianti di un inquinamento atmosferico più generale orientavano verso l'organo bersaglio più direttamente e immediatamente coinvolto (Raaschou-Nielsen et al. 2013).

Sulla base di queste considerazioni è stato disegnato da una parte lo studio caso-controllo sulle leucemie, dall'altra uno studio descrittivo sui tumori respiratori, per i quali la difficoltà di raccogliere informazioni sulle storie individuali di fumo di tabacco avrebbe comportato una maggiore incertezza nell'interpretazione dei risultati. Infatti, a differenza delle leucemie, l'abitudine al fumo costituisce il più importante fattore di rischio per i tumori respiratori.

L'evidenza che la forza dell'associazione tra esposizione a formaldeide e leucemia di tipo acuto e mieloide sia maggiore rispetto a quella stimata per altri contaminanti atmosferici, è suggestiva di un contributo apprezzabile, pur non esclusivo, fornito dall'industria del pannello truciolare nella determinazione del rischio. Infatti la formaldeide rappresenta una componente della complessa miscela dei contaminanti che concorrono all'inquinamento atmosferico e la leucemia riconosce comunque altri fattori di rischio più o meno noti.

È opportuno sottolineare che gli esiti sanitari osservati sono associati a livelli di esposizione a biossido di azoto entro i limiti previsti dalla normativa per gli ambienti esterni, che quindi appaiono non

sufficientemente adeguati per la tutela della salute pubblica (Christidis et al. 2019; Hanigan et al. 2019). Non sono invece previsti limiti di legge per la formaldeide.

Sulla base dei risultati ottenuti, le misure di prevenzione di sanità pubblica devono allora rivolgersi a tutte le fonti possibili dei contaminanti associati alle leucemie, ai tumori e alle altre patologie dell'apparato respiratorio. In particolare, oltre a un'attenzione rivolta alla produzione industriale del pannello truciolare, vanno considerati il traffico veicolare, il riscaldamento degli ambienti confinati e gli allevamenti intensivi, nonché l'impatto esercitato dal fumo di tabacco per quanto concerne gli stili di vita.

Contraddittoria rispetto alle esigenze dettate dalla prevenzione primaria appare quindi la recente dismissione della pipe-line che consentiva l'approvvigionamento del metanolo per la sintesi della formaldeide e che ha determinato un aumento del traffico pesante su gomma, nonché il mancato potenziamento di quello su rotaia. Parimenti dicasi per gli insediamenti industriali, realizzati o in progetto all'interno dell'area già densamente urbanizzata e antropizzata di 2 chilometri circostante l'azienda, in grado di liberare gli stessi inquinanti atmosferici oggetto della presente indagine.

L'impegno per una maggiore attenzione preventiva dovrebbe coinvolgere l'intera comunità, oltre ovviamente l'industria del pannello truciolare. Solo così le risorse impiegate per gli studi Viadana I, II, III, possono produrre, oltre l'importante ricaduta per la comunità scientifica, anche un effettivo guadagno di salute per la popolazione locale.

A fini di prevenzione si raccomandano dunque le seguenti misure:

- la formalizzazione nel piano di governo del territorio di un' "area di rispetto" centrata sulle aziende del pannello truciolare, in cui non siano consentiti insediamenti industriali in grado di aumentare in modo apprezzabile la pressione ambientale responsabile degli effetti sanitari osservati, incentivando anche la riconversione del territorio ad aree verdi;
- la sperimentazione dell'utilizzo di sostanze alternative alla formaldeide nel ciclo produttivo del pannello truciolare e il contenimento degli scarti di lavorazione e dei rifiuti di legno destinati all'incenerimento;
- interventi volti alla riduzione dell'impatto del traffico veicolare, tra cui la riattivazione della pipe-line sopra citata e il potenziamento del trasporto merci su rotaia;
- interventi attivi di riduzione delle emissioni atmosferiche concomitanti, comprese quelle derivanti dalla combustione di legna e pellet per il riscaldamento;
- il rafforzamento degli interventi previsti per la promozione dei sani stili di vita, con particolare riferimento al fumo di tabacco.

A fini di ricerca applicata alla sanità pubblica si propongono:

- un'analisi dei dati di monitoraggio in continuo delle emissioni aziendali, al fine di stimarne il contributo specifico sul totale dell'inquinamento atmosferico nel confronto con altre fonti concorrenti e di valutarne il trend di lungo periodo, anche allo scopo di verificare l'efficacia delle misure di contenimento adottate;
- un approfondimento rivolto ad indagare le cause degli eccessi di rischio riscontrati per i tumori respiratori e alcuni esiti riproduttivi, in particolare l'abortività spontanea, attraverso studi di epidemiologia analitica in grado di considerare oltre all'ipotesi ambientale tutti i possibili fattori di rischio per le patologie di interesse.

8. Bibliografia

Agerbo E, Nordentoft M, Mortensen PB. 2002. Familial, psychiatric, and socioeconomic risk factors for suicide in young people: Nested case-control study. *BMJ-Brit Med J* 325:74-77.

ARPA Lombardia. 2015. Rapporto sulla qualità dell'aria della provincia di Mantova.

ARPA Lombardia. 2018. Rapporto sulla qualità dell'aria della provincia di Mantova.

Badaloni C, Cattani G, De' Donato F, Gaeta A, Leone G, Michelozzi P, et al. 2018. Big data in environmental epidemiology. Satellite and land use data for the estimation of environmental exposures at national level. *Epidemiol Prev* 42:46-59.

Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. 2010. The worldwide incidence of preterm birth: A systematic review of maternal mortality and morbidity. *B World Health Organ* 88:31-38.

Bonassi S, El-Zein R, Bolognesi C, Fenech M. 2011. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: Evidence from human studies. *Mutagenesis* 26:93-100.

Bornholdt J, Saber AT, Sharma AK, Savolainen K, Vogel U, Wallin H. 2007. Inflammatory response and genotoxicity of seven wood dusts in the human epithelial cell line a549. *Mutat Res-Gen Tox En* 632:78-88.

Candela S, Bonvicini L, Ranzi A, Baldacchini F, Broccoli S, Cordioli M, et al. 2015. Exposure to emissions from municipal solid waste incinerators and miscarriages: A multisite study of the Monitor project. *Environ Int* 78:51-60.

Caranci N, Biggeri A, Grisotto L, Pacelli B, Spadea T, Costa G. 2010. The Italian deprivation index at census block level: Definition, description and association with general mortality. *Epidemiol Prev* 34:167-176.

Checkoway H, Boffetta P, Mundt DJ, Mundt KA. 2012. Critical review and synthesis of the epidemiologic evidence on formaldehyde exposure and risk of leukemia and other lymphohematopoietic malignancies. *Cancer Cause Control* 23:1747-1766.

Checkoway H, Dell LD, Boffetta P, Gallagher AE, Crawford L, Lees PSJ, et al. 2015. Formaldehyde exposure and mortality risks from acute myeloid leukemia and other lymphohematopoietic malignancies in the US National Cancer Institute Cohort study of workers in formaldehyde industries. *J Occup Environ Med* 57:785-794.

Christidis T, Erickson AC, Pappin AJ, Crouse DL, Pinault LL, Weichenthal SA, et al. 2019. Low concentrations of fine particle air pollution and mortality in the Canadian community health survey cohort. *Environ Health* 18:84.

Coggon D, Harris EC, Poole J, Palmer KT. 2003. Extended follow-up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. *JNCI-J Natl Cancer I* 95:1608-1615.

Coggon D, Ntani G, Harris EC, Palmer KT. 2014. Upper airway cancer, myeloid leukemia, and other cancers in a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. *Am J Epidemiol* 179:1301-1311.

D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, Nunes C, Annesi-Maesano I, Behrendt H, et al. 2007. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy* 62:976-990.

de Hoogh K, Chen J, Gulliver J, Hoffmann B, Hertel O, Ketzler M, et al. 2018. Spatial PM2.5, NO2, O3 and BC models for Western Europe - evaluation of spatiotemporal stability. *Environ Int* 120:81-92.

de Marco R, Marcon A, Rava M, Cazzoletti L, Pironi V, Silocchi C, et al. 2010. Proximity to chipboard industries increases the risk of respiratory and irritation symptoms in children: The Viadana study. *Sci Total Environ* 408:511-517.

Gaskins AJ, Hart JE, Chavarro JE, Missmer SA, Rich-Edwards JW, Laden F, et al. 2019. Air pollution exposure and risk of spontaneous abortion in the Nurses' Health Study II. *Hum Reprod* 34:1809-1817.

Georgieva AV, Kimbell JS, Schlosser PM. 2003. A distributed-parameter model for formaldehyde uptake and disposition in the rat nasal lining. *Inhal Toxicol* 15:1435-1463.

Girardi P, Marcon A, Rava M, Pironi V, Ricci P, de Marco R. 2012. Spatial analysis of binary health indicators with local smoothing techniques: The Viadana study. *Sci Total Environ* 414:380-386.

- Grippe A, Zhang J, Chu L, Guo Y, Qiao L, Zhang J, et al. 2018. Air pollution exposure during pregnancy and spontaneous abortion and stillbirth. *Reviews on Environmental Health* 33:247-264.
- Grundstrom M, Dahl A, Ou T, Chen D, Pleijel H. 2017. The relationship between birch pollen, air pollution and weather types and their effect on antihistamine purchase in two Swedish cities. *Aerobiologia (Bologna)* 33:457-471.
- Hanigan IC, Rolfe MI, Knibbs LD, Salimi F, Cowie CT, Heyworth J, et al. 2019. All-cause mortality and long-term exposure to low level air pollution in the '45 and up study' cohort, Sydney, Australia, 2006-2015. *Environ Int* 126:762-770.
- Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. 2004. Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *American Journal of Epidemiology* 159:1117-1130.
- Hoffmann B, Roebbel N, Gumy S, Forastiere F, Brunekreef B, Jarosinska D, et al. 2020. Air pollution and health: Recent advances in air pollution epidemiology to inform the European green deal: A joint workshop report of ERS, WHO, ISEE and HEI. *Eur Respir J* 56.
- IARC. 2006, update 2018. Formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-tert-butoxypropan-2-ol. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 88:1-478.
- Jayaprakash V, Natarajan KK, Moysich KB, Rigual NR, Ramnath N, Natarajan N, et al. 2008. Wood dust exposure and the risk of upper aero-digestive and respiratory cancers in males. *Occup Environ Med* 65:647-654.
- Jurek AM, Greenland S, Maldonado G, Church TR. 2005. Proper interpretation of non-differential misclassification effects: Expectations vs observations. *Int J Epidemiol* 34:680-687.
- Kioumourtzoglou MA, Raz R, Wilson A, Fluss R, Nirel R, Broday DM, et al. 2019. Traffic-related air pollution and pregnancy loss. *Epidemiology* 30:4-10.
- Klein RG, Schmezer P, Amelung F, Schroeder HG, Woeste W, Wolf J. 2001. Carcinogenicity assays of wood dust and wood additives in rats exposed by long-term inhalation. *Int Arch Occup Environ Health* 74:109-118.
- Kuehner S, Schlaier M, Schwarz K, Speit G. 2012. Analysis of leukemia-specific aneuploidies in cultured myeloid progenitor cells in the absence and presence of formaldehyde exposure. *Toxicological Sciences* 128:72-78.
- Kwon SC, Kim I, Song J, Park J. 2018. Does formaldehyde have a causal association with nasopharyngeal cancer and leukaemia? *Ann Occup Environ Me* 30.
- Lan Q, Smith MT, Tang XJ, Guo WH, Vermeulen R, Ji ZY, et al. 2015. Chromosome-wide aneuploidy study of cultured circulating myeloid progenitor cells from workers occupationally exposed to formaldehyde. *Carcinogenesis* 36:160-167.
- Littman AJ, Vaughan TL. 2006. Cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses. In: *Cancer epidemiology and prevention*. New York:Oxford University Press, 603-619.
- Marchetti P, Marcon A, Pesce G, Girardi P, Guarda L, Pironi V, et al. 2014. Children living near chipboard and wood industries are at an increased risk of hospitalization for respiratory diseases: A prospective study. *Int J Hyg Environ Health* 217:95-101.
- Marcon A, Fracasso ME, Marchetti P, Doria D, Girardi P, Guarda L, et al. 2014. Outdoor formaldehyde and NO2 exposures and markers of genotoxicity in children living near chipboard industries. *Environ Health Perspect* 122:639-645.
- Marcon A, Pesce G, Calciano L, Bellisario V, Dharmage SC, Garcia-Aymerich J, et al. 2018. Trends in smoking initiation in Europe over 40 years: A retrospective cohort study. *PLoS One* 13:e0201881.
- Meyers AR, Pinkerton LE, Hein MJ. 2013. Cohort mortality study of garment industry workers exposed to formaldehyde: Update and internal comparisons. *Am J Ind Med* 56:1027-1039.
- Mundt KA, Gallagher AE, Dell LD, Natelson EA, Boffetta P, Gentry PR. 2017. Does occupational exposure to formaldehyde cause hematotoxicity and leukemia-specific chromosome changes in cultured myeloid progenitor cells? *Critical Reviews in Toxicology* 47:592-602.

Nielsen GD, Larsen ST, Wolkoff P. 2017. Re-evaluation of the WHO (2010) formaldehyde indoor air quality guideline for cancer risk assessment. *Arch Toxicol* 91:35-61.

Ottone M, Broccoli S, Parmagnani F, Giannini S, Scotto F, Bonvicini L, et al. 2020. Source-related components of fine particulate matter and risk of adverse birth outcomes in northern Italy. *Environ Res* 186:109564.

Palomba A, Iaia TE, Biancalani M, Conti S, Battista G, Papaleo B, et al. 2008. A morphologic and immunohistochemical study of nasal mucosa in leatherworkers. *Am J Rhinol* 22:356-360.

Pira E, Romano C, Verga F, La Vecchia C. 2014. Mortality from lymphohematopoietic neoplasms and other causes in a cohort of laminated plastic workers exposed to formaldehyde. *Cancer Causes Control* 25:1343-1349.

Poirier MC. 2012. Chemical-induced DNA damage and human cancer risk. *Discov Med* 14:283-288.

Puett RC, Poulsen AH, Taj T, Ketzler M, Geels C, Brandt J, et al. 2020. Relationship of leukaemias with long-term ambient air pollution exposures in the adult Danish population. *Br J Cancer*.

Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. 2013. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: Prospective analyses from the European study of cohorts for air pollution effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 14:813-822.

Raaschou-Nielsen O, Ketzler M, Harbo Poulsen A, Sorensen M. 2016. Traffic-related air pollution and risk for leukaemia of an adult population. *Int J Cancer* 138:1111-1117.

Rava M, Cazzoletti L, Marcon A, Padovani D, Dall'Acqua M, Bacchi S, et al. 2009. Cause-specific mortality in populations exposed and unexposed to outdoor emissions of formaldehyde and wood dust: The Viadana study. *Epidemiol Prev* 33:176-183.

Rava M, Marcon A, Girardi P, Pironi V, Silocchi C, Ricci P, et al. 2011. Proximity to wood factories and hospitalizations for respiratory diseases in children. *Sci Total Environ* 410:80-86.

Reidpath DD, Allotey P. 2003. Infant mortality rate as an indicator of population health. *J Epidemiol Commun H* 57:344-346.

Rhomberg LR, Bailey LA, Goodman JE, Hamade AK, Mayfield D. 2011. Is exposure to formaldehyde in air causally associated with leukemia? A hypothesis-based weight-of-evidence analysis. *Critical Reviews in Toxicology* 41:555-621.

Stafoggia M, Schwartz J, Badaloni C, Bellander T, Alessandrini E, Cattani G, et al. 2017. Estimation of daily PM10 concentrations in Italy (2006-2012) using finely resolved satellite data, land use variables and meteorology. *Environ Int* 99:234-244.

Stern FB, Beaumont JJ, Halperin WE, Murthy LI, Hills BW, Fajen JM. 1987. Mortality of chrome leather tannery workers and chemical exposures in tanneries. *Scand J Work Environ Health* 13:108-117.

Tremblay M, Vézina H, Houde L. 2003. Demographic determinants of the sex ratio at birth in the saguenay population, Quebec. *Population* 58:383-394.

Visser O, van Wijnen JH, van Leeuwen FE. 2004. Residential traffic density and cancer incidence in Amsterdam, 1989-1997. *Cancer Causes Control* 15:331-339.

Zhang LP, Tang XJ, Rothman N, Vermeulen R, Ji ZY, Shen M, et al. 2010. Occupational exposure to formaldehyde, hematotoxicity, and leukemia-specific chromosome changes in cultured myeloid progenitor cells. *Cancer Epidem Biomar* 19:80-88.