

# Resilienza e rischio nei 40 anni di Seveso

## Impatti a lungo termine sulla salute

Pier Alberto Bertazzi, Angela C. Pesatori, Dario Consonni

*Università degli Studi di Milano e IRCCS Fondazione Ca' Granda  
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano*

Le indagini da noi compiute hanno preso inizio nel 1984, quando la Commissione Internazionale Tecnico-Scientifica terminava i propri lavori concludendo che a quella data l'unico effetto emerso con chiarezza era la cloracne ma che era necessario indagare eventuali effetti a distanza. Dopo l'approvazione del protocollo di ricerca da noi presentato abbiamo iniziato gli studi epidemiologici di cui presento oggi i risultati, prevedendone la durata per decenni dato che gli effetti delle sostanze chimiche dotate di potere cancerogeno possono esprimersi a decenni di distanza.

### **Impostazione degli studi epidemiologici a lungo termine**

Abbiamo impostato lo studio su due esiti sanitari, mortalità e incidenza di tumori, quelli cioè che sarebbe stato possibile rilevare con completezza anche in una popolazione molto ampia ed esaminare uniformemente, anche come qualità, nel corso del tempo. L'area dello studio include la popolazione delle tre zone definite "inquinata" sulla base delle determinazioni di TCDD nel suolo: la zona A con una numerosità intorno alle 800 persone; la zona B che della zona A è un prolungamento verso sud-est, con quasi 6.000 residenti registrati; e una zona intorno alle zone A e B chiamata zona di rispetto, R, nella quale le misurazioni non erano state così sistematiche come in A e B, ma con dati sufficienti per affermare che la contaminazione non era diffusa e che era di livello molto inferiore rispetto alla zona A e B.

Dello studio fa parte anche tutta l'area circostante, indicata come 'Zona di Confronto'. Infatti, se un fenomeno come la cloracne nelle prime settimane o nei primi mesi aveva un'evidenza tale da non richiedere un confronto con una popolazione di riferimento, data la sua imponenza in termini di gravità e di frequenza, invece gli effetti sui quali si era impostata l'indagine avrebbero potuto rivelarsi non così ovvii, data anche l'ampiezza della popolazione. Era perciò indispensabile poter contare su una popolazione di confronto o

riferimento e questa popolazione è stata identificata nei residenti degli 11 comuni circostanti la zona dell'incidente al di fuori delle zone A, B ed R. Si trattava di una popolazione piuttosto omogenea agli esposti in termini di ambiente, cultura, stato economico, stato sociale, ecc., con la fondamentale differenza che abitava un'area non contaminata.

Il primo studio, di cui presenterò i risultati aggiornati al 2013, riguarda la mortalità generale e per le diverse cause. Abbiamo incluso nello studio anche chi, nel primo decennio dopo l'incidente, era nato o immigrato all'interno dell'area, con residenza in zona A, B, R o di Confronto. Questa scelta è stata compiuta assumendo che, almeno per il primo decennio, avrebbero potuto esserci ancora condizioni di significativa esposizione. Inoltre abbiamo tenuto conto del fenomeno emigratorio le cui ragioni erano riconducibili per molti proprio alle conseguenze dell'incidente: non considerare questi soggetti nell'indagine avrebbe fatto perdere informazioni essenziali. Per la mortalità abbiamo condotto il follow-up, cioè la ricerca individuale d'informazioni sullo stato in vita e sulla causa di morte, su tutto il territorio nazionale, attraverso contatti diretti, telefonici e postali con le anagrafi comunali e le ASL per acquisire la documentazione necessaria su base individuale (poiché non esiste, come in altri paesi, un registro nazionale delle morti). Quindi se il Comune dichiarava che una persona aveva lasciato la residenza, si prendeva contatto con il Comune successivo, e, se si era spostata anche da lì, si procedeva nella ricerca fino ad accertare se quella persona era in vita oppure deceduta e, in quest'ultimo caso, quale fosse stata la causa di morte.

Per l'indagine d'incidenza dei tumori i risultati che esporrò riguardano il periodo 1977-2012. Per accertare le diagnosi di tumore è stato necessario seguire la storia sanitaria individuale di ciascuna di queste persone. In assenza di un Registro Tumori funzionante sul piano regionale (e tantomeno nazionale), abbiamo messo in piedi un registro, chiamato di coorte, che è stato costruito tessendo una rete di relazioni stabili con tutti gli ospedali della Lombardia, in modo tale da essere in grado di sapere - con tutte le protezioni necessarie per quanto riguardava l'identità della persona (cosa per noi indispensabile anche prima della legge sulla privacy) - se un componente della coorte di persone esposte a Seveso avesse avuto un ricovero in ospedale e se quel ricovero comportasse almeno il sospetto di diagnosi di tumore: in tal caso, una persona competente e tenuta alla riservatezza andava a riesaminare coi medici tutti i dati per arrivare a definire quale fosse la diagnosi. Dal 2007 il miglioramento nel sistema di registrazione di questi

dati in Lombardia e l'ottima collaborazione che abbiamo instaurato con la ATS Monza Brianza ha permesso di compiere questa ricerca quasi esclusivamente attraverso un *linkage* automatico, con un risparmio di tempo, risorse ed energie notevolissimo.

Un altro studio d'incidenza cui farò riferimento è stato condotto da Ospedale di Desio e Università Bicocca con ricercatori statunitensi e ha come titolo *Seveso Women Health Study (SWHS)*. Rispetto al nostro studio che copriva zona A, B, R e la zona circostante di riferimento, questo studio ha riguardato meno di 1.000 persone, di sesso femminile per le quali, cosa assai importante, esisteva il dato individuale, misurato nel siero, della concentrazione di diossina: quindi una popolazione contenuta come numero, ma di grande rilevanza dal punto di vista scientifico.

## **Mortalità**

### Mortalità complessiva

Il primo dei risultati dello studio a lungo termine riguarda la mortalità per tutte le cause nelle tre zone A, B, R. I risultati possono essere letti guardando al valore di "RR" o rischio relativo: molto grossolanamente, quando tale valore è sopra 1.00, vuol dire che c'è un aumento di rischio, se è sotto 1.00, non c'è aumento. Se guardiamo il dato per tutto il periodo, vediamo che in nessuna delle tre zone esiste un aumento della mortalità totale. Nel complesso, quindi, la popolazione delle zone A, B e R, nel giro di circa quarant'anni, ha mostrato una mortalità non differente da quella delle 200.000 e oltre persone che abitavano all'intorno, nella zona non inquinata. C'è però un dato in zona A che mostra un aumento del valore di rischio relativo nei primi anni dopo l'incidente (RR=1,28). L'aumento osservato è dovuto a malattie cardiocircolatorie, (sono 26, dovevano invece essere 16, ne abbiamo 10 in più) e a patologie respiratorie croniche (sono 4 e non ce ne doveva essere alcuna). I decessi riguardano soprattutto i maschi. Inoltre, in quello stesso periodo, anche se i casi sono molto pochi, c'è stato un rischio relativo aumentato per ipertensione che persiste fino al 2013 e che, anzi, tende ad accentuarsi verso la fine del periodo.

La mortalità complessiva, quindi, non è aumentata nei quasi quarant'anni dopo l'incidente, ma all'inizio, nel primo periodo, c'è un aumento in zona A dovuto soprattutto a patologie cardiocircolatorie, prevalentemente tra i maschi. Possiamo darne un'interpretazione? È noto che la diossina ha

un'azione tossica sull'apparato cardiovascolare. Però dobbiamo anche tener conto di cos'altro è successo a quelle persone, in quei mesi, oltre all'esposizione a diossina. Questo incremento di mortalità potrebbe forse rappresentare il segno di un "effetto disastro". Ovvero potrebbe riferirsi a persone la cui morte sia stata anticipata non tanto, o comunque non solo, dalla diossina, quanto da quella serie di condizioni 'disastrose' di cui sono state vittime: l'incertezza sul futuro per sé e per i propri figli, l'ansia causata anche dall'incertezza della scienza, l'abbandono della casa, la perdita del lavoro... Si tratta di fattori di rischio ben noti, e non inferiori rispetto alla tossicità di sostanze chimiche, per le patologie cardiovascolari, in particolare.

### Diabete

Un secondo risultato dell'indagine di mortalità riguarda una patologia - il diabete - che ci si poteva attendere data una serie di risultati ben documentati in esperimenti sugli animali. Un aumento di rischio compare in ciascuna delle tre zone, nell'intero periodo, con un valore di RR più elevato per quanto riguarda la zona A rispetto alla zona B e alla zona R. C'è tuttavia un problema legato alla numerosità: si tratta di stime basate su pochi casi, quindi con una variabilità molto alta. È interessante esaminare quest'andamento per i due differenti sessi: l'incremento sembra riguardare quasi esclusivamente le donne, in particolare nella zona B. Lo studio di mortalità, come sappiamo, non è però lo studio di scelta per indagare il diabete. Una recente indagine, svolta coi colleghi dell'ATS e basata su dati più accurati, tende a confermare la presenza di un rischio aumentato di diabete nella popolazione di zona B, in entrambi i sessi. Nello studio su donne con alta concentrazione serica di TCDD, non è invece comparso un aumentato rischio di diabete; si è visto invece un certo aumento della sindrome metabolica. Quindi il diabete è una questione ancora aperta ma l'informazione esistente appare di sicuro rilievo.

### Mortalità per tumori

La mortalità per tutti i tumori (13) non presenta incrementi particolari nell'intero periodo. In zona A, sembrava stesse determinandosi una crescita nel periodo 20-29 anni, ma nel periodo successivo non ve n'è stata conferma.

## **Incidenza di tumori**

### Tumori totali

I tumori, come sappiamo, sono meglio indagati attraverso il dato d'incidenza che considera la diagnosi, anziché attraverso la causa di morte, anche se per molti tumori la causa di morte, essendo quest'ultima spesso vicina al momento della diagnosi, può essere considerata valida. Per i tumori nel loro insieme, nelle popolazioni delle tre zone esposte, in un periodo di quasi quarant'anni non si è costatato un aumento d'incidenza. Tra le donne di zona A e B con livello serico di TCDD mediamente di dieci volte superiore al normale (studio *SWHS*) è stato invece notato nel corso di trent'anni un aumento del rischio per tutti i tumori di circa l'80%. Sembrerebbe di poter dire: nel complesso della popolazione non c'è effetto, ma nelle donne più pesantemente esposte un incremento dell'incidenza complessiva di tumori si è manifestato.

### Neoplasie ematologiche (leucemie e linfomi)

È importante indagare nel dettaglio i vari tipi e sedi di tumore perché il dato di non incremento complessivo di tumori potrebbe essere il risultato di qualcosa che è aumentato e qualcosa che è diminuito. Il risultato che consideriamo più solido nello studio d'incidenza riguarda l'insieme delle neoplasie ematologiche, cioè linfomi e leucemie. La zona R non presenta incrementi, mentre c'è l'indicazione di un incremento di rischio nell'intero periodo in zona A e B. Se guardiamo all'andamento del rischio nei diversi decenni possiamo vedere che tale incremento è abbastanza stabile nei primi trent'anni per scomparire successivamente. L'aumento di queste neoplasie nelle zone A e B nel periodo di 30 anni dopo l'incidente può essere così quantificato: abbiamo osservato 64 casi di neoplasie ematologiche mentre avremmo dovuto osservarne 44; c'è un eccesso di 20 casi, 20 casi in un periodo di 30 anni. È utile dire che, se non si fosse fatta un'indagine di tale elevata complessità, difficilmente sarebbe stato messo in luce questo effetto riconducibile con alta probabilità alla contaminazione chimica da TCDD.

### Tumori del retto e della mammella

Per altri due tipi di tumori, retto e mammella, i dati sono piuttosto contraddittori.

Per quanto riguarda i tumori del retto sono visibili aumenti in alcuni periodi nelle zone A e B, ma è evidente che non c'è la stessa coerenza e concordanza di prima. Esiste comunque l'indicazione di un possibile aumentato rischio nella popolazione delle zone più inquinate. Anche se le cause di tali non-coerenti e sporadici incrementi rimangono da definire, l'informazione è importante perché esiste uno screening efficace e valido per tale patologia promosso dal Servizio Sanitario Nazionale. Questa informazione potrebbe essere una ragione in più per chiedere, da parte dei medici di zona, ai propri pazienti: "...visto che lei tra l'altro ha una certa età, sta aderendo all'invito che l'ASL le manda per fare lo screening del sangue occulto nelle feci?"

Per il tumore della mammella la questione è emersa dopo 20 anni di follow-up: nel quinquennio 15+ anni, proprio in zona A, riscontravamo un rischio aumentato, con un RR di 2.57, quindi aumentato di due volte e mezzo. Nel frattempo, nello studio SWHS in donne con alta TCDD serica, era stato ugualmente riscontrato un aumento del tumore mammario: un successivo aggiornamento dello studio avrebbe però di molto contenuto l'indicazione di un possibile rischio. Se guardiamo ai risultati complessivi dello studio a oltre 35 anni dall'incidente, in nessuna delle zone inquinate e in nessun periodo si presenta un significativo incremento di incidenza dei tumori alla mammella. Non sembra pertanto che si possa concludere che la diossina incrementa il rischio di tumore alla mammella, però – come in precedenza - in questa popolazione l'indicazione di un possibile aumento di tale rischio esiste e ciò motiva ulteriormente una particolare attenzione a invitare le donne di età appropriata a sottoporsi a screening.

Siccome sappiamo che la partecipazione allo screening non è ottimale né per la mammella né per il retto, insistere su questo invito può rappresentare una motivata misura di prevenzione secondaria per i singoli e un'utile misura di salute pubblica per la popolazione.

### **Riassumendo...**

Riassuntivamente possiamo dire che in nessuna delle zone esiste un aumento complessivo della mortalità o dell'incidenza dei tumori. Abbiamo visto in zona A, nel primo periodo a distanza da 0 a 9 anni dall'evento e soprattutto nei maschi, un aumento della mortalità totale, in particolare per

cause cardio-vascolari e respiratorie. Potrebbe trattarsi di malattie 'precipitate' dai molti fattori di rischio presenti in una situazione di 'disastro': non solo un effetto tossico della diossina ma anche un concomitante 'effetto disastro' legato alle pesanti conseguenze dell'incidente sul piano sociale, culturale, economico, ecc. E si tratta di una serie di fattori ben noti come fattori determinanti di salute e malattia.

Non si è verificato un aumento per i tumori totali. Abbiamo però l'indicazione che in un gruppo di donne (limitato come numero, ma precisamente caratterizzato quanto ad alta esposizione a diossina) si è manifestato un incremento dei tumori nel loro complesso. Per le neoplasie ematologiche si è verificato nei 30 anni post-incidente un incremento che ha prodotto 20 casi in più rispetto agli attesi; tale incremento non è proseguito dopo i 30 anni. Ci sono parziali suggerimenti di possibile incremento per retto e mammella che suggeriscono di favorire la partecipazione ai programmi di screening esistenti. Anche per il diabete i risultati sono parzialmente contrastanti, ma l'indicazione di un'elevata frequenza in zona B va valorizzata.