

## Lezioni dalla “sindrome di Quirra”: più epidemiologia e più prevenzione

Lessons learned from the ‘Quirra syndrome’:  
more epidemiology and prevention

Fabrizio Bianchi

Unità di epidemiologia  
ambientale e registri  
di patologia,  
Istituto di fisiologia  
clinica, Consiglio  
nazionale delle ricerche

**Corrispondenza:**  
fabrizio.bianchi@ifc.cnr.it

*Epidemiol Prev* 2012; 36 (1): 45-48

### RIASSUNTO

Il presente intervento discute ■ il richiamo fatto nell’articolo di P. Cocco alla percezione di eccessi di mortalità per neoplasie del sistema emolinfopoietico nella Sardegna sud-orientale ■ la segnalazione di eccessi in aree diverse da quella di specie, ■ la chiamata in causa delle istituzioni per il non uso delle evidenze scientifiche. Il punto di partenza della vicenda è la segnalazione nel 2001 da parte di un medico di base di un eccesso di mortalità per tumori del tessuto emolinfopoietico localizzato nella frazione di Quirra e di un eccesso di malformazioni congenite nel comune di Escalaplano. Cocco cita quattro studi epidemiologici indipendenti che hanno escluso aumenti dell’incidenza e della mortalità neoplastica nei comuni circostanti il poligono del Salto di Quirra. A proposito di ciò, il presente intervento solleva i seguenti interrogativi:

■ perché in un’area dove i problemi ambientali, di preoccupazione e di percezione delle comunità locali erano presenti già prima del 2001 non è mai stato attivato uno specifico programma di sorveglianza epidemiologica? ■ perché dopo la segnalazione delle malformazioni non è stata svolta alcuna indagine epidemiologica e neanche di fattibilità di un registro? ■ è stata valutata a priori l’abilità dei quattro studi epidemiologici citati di identificare eccessi di rischio plausibili?

Per discutere le conclusioni di Cocco vengono suggerite riflessioni sui limiti metodologici degli studi, sulla mancanza di studi geografici su base sub-comunale e di tipo eziologico.

La vicenda è rappresentativa dei problemi di comunicazione, di partecipazione e delle relazioni tra portatori di interessi, ed in particolare del ruolo dei ricercatori rispetto agli amministratori.

**Parole chiave:** emolinfopatie maligne, distorsione, epidemiologia descrittiva.

### ABSTRACT

The discussion here presented focuses on three issues included in the paper of P. Cocco: ■ the perception of excesses of cancer mortality in selected areas of South-East Sardinia, ■ the report of excesses of cancer mortality in other areas of South Sardinia, ■ the criticism towards public institutions for non-using scientific evidences. The starting point of the tale is the report done in 2001 by a General Practitioner about an excess of haemolymphopoietic cancers located in the Quirra suburb (Municipality of Villaputzu) and about an excess of congenital anomalies in the Municipality of Escalaplano. Cocco quotes four independent epidemiological studies excluding the existence of excesses of cancer mortality and incidence in the Salto di Quirra military area. Three questions are presented and discussed: ■ why in this area, characterized by environmental pressures, where public anxiety and high risk perception have been report even before 2001, a specific surveillance program wasn’t activated? ■ why, after the reporting of congenital anomalies, there were neither epidemiological investigations nor a feasibility study about a registry? ■ the ability of the four investigations quoted by Cocco was evaluated a priori?

To discuss the conclusions of Cocco, some considerations concerning the methodological limits of the mentioned studies, the lack of micro-geographical and etiological studies are suggested.

The whole event indicates problems of communication, participation and relationships among stakeholders, and specifically the role of researchers when they have to face public administrators.

**Keywords:** lymphohaemopoietic malignancies, bias, descriptive epidemiology

La chiave dell'importante intervento di Pierluigi Cocco su quanto accaduto nell'area del Salto di Quirra è a mio parere riassunta in tre passaggi ben condensati nell'abstract:

- l'obiettivo da lui dichiarato «di discutere le cause che potrebbero avere generato la percezione di eccessi di neoplasie del sistema emolinfopoietico, mai confermati da ripetute analisi epidemiologiche condotte in maniera indipendente da enti e ricercatori regionali e nazionali»;
- la segnalazione dell'esistenza di «significativi eccessi di leucemia nella popolazione maschile localizzati altrove, senza che si sia dato luogo ad alcun ulteriore approfondimento»;
- l'indicazione di far luce sugli «oscuri motivi per i quali le istituzioni locali non utilizzino le evidenze, sia quelle negative che quelle indicative di reali problemi sanitari, prodotte da indagini di epidemiologia descrittiva da esse stesse commissionate».

In questa importante assunzione di responsabilità da parte di un ricercatore che vive e opera in Sardegna, con dichiarato impegno come medico competente presso il poligono interforze del Salto di Quirra (PISQ) dall'agosto 2002, si ritrova un richiamo sulla percezione di eccessi nonostante la palese fiducia dell'assenza di reali innalzamenti del rischio empirico misurato, una segnalazione di eccessi in aree diverse da quella di specie, la chiamata in causa delle istituzioni per il non uso delle evidenze scientifiche.

La breve introduzione delle caratteristiche del PISQ, attivo dagli anni Sessanta, articolato su due aree ubicate a 35 km di distanza, una nel Comune di Perdasdefogu (Provincia di Ogliastra) e l'altra a Quirra, località Capo San Lorenzo, nel comune di Villaputzu (Provincia di Cagliari), e dei risultati delle rilevazioni ambientali svolte nell'area<sup>1</sup>, sono senz'altro opportune e interessanti, ma avrebbe bisogno di una trattazione estensiva per poter affrontare col piede giusto il tema sul versante epidemiologico. Infatti, la presenza di sorgenti naturali, quali le miniere di antimonio, e di sorgenti antropiche fisse e occasionali-ripetute (deflagrazioni), costituiscono la base per impostare un valido studio di epidemiologia ambientale, che doveva essere stato da tempo effettuato.

La segnalazione nel 2001 da parte di un medico di base di un eccesso di tumori del tessuto emolinfopoietico localizzato nella frazione di Quirra, e in seguito di un eccesso di malformazioni congenite nel comune di Escalaplano (circa 10 km dal poligono di Perdasdefogu) sono il punto di partenza della vicenda, soprattutto per quanto Cocco ne fa conseguire: «mentre a tutt'oggi la mancanza di una sistematica registrazione in ambito regionale ha impedito la verifica della segnalazione relativa alle malformazioni congenite, quattro studi epidemiologici indipendenti hanno escluso aumenti dell'incidenza e della mortalità neoplastica nei comuni circostanti il poligono del Salto di Quirra».

Pur non essendo specificato se i quattro studi, o alcuni di essi, furono conseguenza o in qualche modo collegati alla se-

gnalazione del medico locale, propongo tre domande a monte di quelle che si è posto l'autore:

■ perché in un'area con quelle caratteristiche, dove i problemi ambientali, di preoccupazione e di percezione delle comunità locali erano presenti da ben prima del 2001 non è mai stata attivato uno specifico programma di sorveglianza epidemiologica?

■ perché dopo la segnalazione delle malformazioni a Escalaplano non è stata svolta alcuna indagine di caratterizzazione del cluster e di fattibilità di un registro e/o di uno studio *ad hoc*?

■ è stata valutata a-priori l'abilità dei quattro studi epidemiologici citati di identificare eccessi di rischio plausibili sulla base delle conoscenze di letteratura ed in considerazione delle circostanze empiriche (aree geografiche circoscritte e poco abitate, bassa potenza statistica di ciascuno studio)?

Le risposte alle precedenti domande potrebbero cambiare radicalmente l'impianto del ragionamento.

Quello che a mio parere è il cuore epidemiologico del problema è l'attribuzione alle quattro indagini epidemiologiche citate della capacità di contraddire l'ipotesi del medico di base di Villaputzu. Valutarlo in profondità è necessario per passare al cuore etico-politico dell'uso dei risultati conseguiti. Il primo documento citato da Cocco è una relazione della Direzione Sanitaria della ASL 8 di Cagliari<sup>2</sup>, non pubblicata e neanche resa pubblica, dalla quale Cocco riferisce di 56 casi prevalenti di patologie neoplastiche, diagnosticati nel 1998-2001, tra i residenti nel comune di Villaputzu, di cui 14 del sistema emolinfopoietico, 4 del polmone e 7 della mammella, senza fare accenno al metodo di accertamento, ma d'altra parte asserendo chiaramente che «nessuna analisi formale fu condotta su questi casi, in particolare per esaminare la loro distribuzione spaziale all'interno del territorio di quel comune».

La seconda citazione di Cocco è riferita ai risultati dell'analisi della mortalità per tutte le cause e specifiche sedi neoplastiche nel 1980-99 nei comuni di Perdasdefogu ed Escalaplano, riportati in una Relazione dell'ISS al Sindaco di Villaputzu, anch'essa non oggetto di pubblicazione scientifica e quindi non soggetta a valutazione tra pari.

Il terzo studio menzionato da Cocco (indagine ESA), pubblicato successivamente a *peer review*, valutava la mortalità nel periodo 1981-2001, e l'ospedalizzazione nel periodo 2001-2003, nelle aree a rischio della Sardegna, tra le quali un aggregato di nove comuni intorno all'area del PISQ. Questo studio ha stimato un eccesso del 20% di mortalità per neoplasie del sistema linfopoietico, non statisticamente significativo.

I commenti ai risultati dei tre studi, riportati in una tabella, sono raggruppati da Cocco in quelli dichiarati inferiori all'attesa in comuni e aggregati di essi (mortalità per tutti i tumori, per i tumori del polmone e della mammella), quelli definiti "congrui" rispetto ai riferimenti (mortalità per neo-

plasie del sistema emolinfopoietico, per linfomi non Hodgkin e per leucemie).

Sull'eccesso del 20% di mortalità per neoplasie del sistema emolinfopoietico riportato dallo studio ESA,<sup>4</sup> sebbene statisticamente non significativo lo stesso Cocco fa rilevare che «non seguirono ulteriori indagini ai fini, ad esempio, di esaminare la distribuzione dei casi per aree censuali all'interno del comune di Villaputzu».

La trattazione da parte di Cocco dell'incidenza rilevata retrospettivamente di linfomi non Hodgkin occorsi nel periodo 1974-1993, oggetto di pubblicazione con revisione,<sup>3</sup> e successivo aggiornamento 1994-2003 riportato in una relazione non oggetto di pubblicazione su rivista *peer reviewed*<sup>5</sup> avrebbe meritato maggiore dovizia di specifiche, ad esempio sul tipo di validazione dei risultati ottenuti attraverso il confronto con l'indagine ESA e sull'uso dei tassi dei registri tumori italiani per il calcolo degli attesi.

Nelle conclusioni di questo studio, riguardanti il solo comune di Villaputzu, Cocco evidenzia la non rilevabilità nel periodo 1974-2003 di «alcun eccesso di emolinfopatie maligne» e l'esaurimento nel decennio 1994-2003 del modesto e non significativo aumento dei linfomi non Hodgkin osservato nel ventennio precedente.

A questo punto la domanda (retorica) che pongo è se le conclusioni di Cocco sull'insieme dei 4 studi, potrebbero rimanere tali tenendo in considerazione altri elementi quali:

- i verosimili limiti metodologici, soprattutto di appropriatezza delle popolazioni di riferimento (in primis diversa deprivazione materiale),
- l'esiguità numerica degli eventi attesi e la conseguente scarsa potenza dei test,
- la finestra temporale lontana nel tempo e probabilmente poco idonea a rilevare effetti a lungo-termini di esposizioni avvenute dopo gli anni Ottanta, e a breve-termini, come le malformazioni congenite, segnalate da 10 anni a questa parte,
- la mancanza di analisi su base micro-geografica in tutta l'area valutata dallo studio ESA,
- l'assenza di integrazioni attraverso studi eziologici.

Tutto ciò configura una situazione di grande incertezza che dovrebbe a parer mio lasciare più spazio al dubbio.

In accordo con Cocco, ritengo molto probabile che nel 2001 il medico di base di Villaputzu, in un quadro di assenza di conoscenze epidemiologiche di base, abbia segnalato l'anomalia perché impressionato dall'aumentata proporzione di emolinfopatie maligne sul totale delle patologie neoplastiche. Non penso invece che si trattasse di una «percezione distorta», proprio per l'assenza di conoscenze ex-ante e perché nessuna adeguata valutazione post-hoc fu svolta.

Infatti, il cluster è per definizione «un aggregato inusuale, reale o percepito, di eventi sanitari raggruppati nel tempo o nello spazio segnalati all'autorità pubblica»,<sup>5</sup> o «un aggregato

di eventi sanitari raggruppati nel tempo e/o nello spazio che appare inusuale»,<sup>6</sup> definizioni che chiaramente assumono che la percezione possa essere distorta. Lo fanno perché il punto non è quello di dare un giudizio sulla segnalazione ma denunciare la necessità di «fare qualcosa» dopo la segnalazione: l'ipotesi a priori di non fare nulla non è invece contemplata dalle linee-guida per la gestione dei cluster,<sup>7,8,7</sup> perché sarebbe come dare un giudizio a priori sulla attendibilità della segnalazione.

L'iniziativa del 2001 del medico di Villaputzu ricalca la più classica delle situazioni di segnalazione di addensamento di casi ritenuto anomalo, in assenza di sistema di sorveglianza e di un'ipotesi causale specifica (cluster in cerca di ipotesi causale), per il quale si deve prevedere una indagine post-hoc di caratterizzazione che, senza l'uso di test statistici, potrà dire in quale direzione procedere o se arrestarsi.<sup>7,8,9</sup>

Questa circostanza rafforza l'esigenza di una profonda riflessione sulla forza dell'evidenza scientifica e sul valore di prova degli studi epidemiologici, che dovrebbe coinvolgere gli epidemiologi ma anche i (potenziali) utilizzatori dei loro risultati.<sup>8</sup> In più, nel caso in oggetto, la concomitante esistenza di pressioni ambientali riconosciute avrebbe potuto anche attivare l'approccio della ricerca di cluster intorno a sorgente/i di esposizione (ipotesi causale in cerca di cluster). In questo caso l'inferenza statistica è appropriata e i metodi di analisi spaziale e spazio-temporale sono numerosi e facilmente disponibili (ad esempio, Kulldorff Spatial Scan Statistics).

L'adesione ad uno schema procedurale di questo tipo doveva essere ancora più stringente dopo la pubblicazione dello studio ESA, il quale segnalava un eccesso non statisticamente significativo ma neppure trascurabile di decessi appartenenti al raggruppamento linfoemopoietico.

Nelle conclusioni, Cocco evidenzia che dalle varie analisi effettuate erano emersi eccessi di emolinfopatie maligne, e in particolare leucemie, tra gli uomini residenti nel distretto sanitario di Cagliari ovest, escludendo la città di Cagliari, poi confermati dal rapporto del 2008 che esprimeva la necessità di urgenti indagini di epidemiologia analitica per l'esame dei possibili determinanti, che puntualmente non seguirono. Si tratta di un ennesimo esempio di non uso dei risultati e delle raccomandazioni contenute in rapporti e lavori scientifici da parte delle autorità sanitarie e politiche ai diversi livelli di responsabilità, spesso le stesse che commissionano le indagini. Oltre a condividere le critiche di Cocco a quest'approccio, che non si può certo definire di sanità pubblica, riprendo qui di seguito alcuni spunti interessanti.

All'asserzione che «i risultati epidemiologici possono comportare la necessità di assumere responsabilità e decisioni anche impopolari», aggiungo che esse sono tanto più impopolari quanto «il popolo» ne è tenuto all'oscuro fino alla comunicazione dei risultati o alla emanazione di decisioni in totale assenza di comunicazione e di processi di partecipazione.

A proposito della visione critica di Cocco sulla «urgenza da parte delle amministrazioni pubbliche di soddisfare richieste indotte dalla percezione da parte dell'opinione pubblica, spesso costruita su una massa critica di articoli di stampa e servizi televisivi», ritengo che il tema sia da collocare nell'alveo del dibattito che anche in EP si sta sviluppando sul rapporto tra comunicazione scientifica, giornalismo scientifico, di inchiesta e scandalistico, che ovviamente non coincidono ma possono essere in parte sovrapposti e comunque si influenzano. Questi elementi sono a mio parere centrali nel dibattito in corso su EP dopo la trasmissione di Report sui rischi dell'uso del telefono cellulare,<sup>9</sup> e dovrebbero essere distinti per evitare attribuzioni di finalità improprie e relative altrettanto improprie critiche.

E' mia convinzione che in questa discussione il ruolo del ricercatore/operatore sanitario non possa essere quello di un osservatore estraneo, con una visione distaccata, al di sopra o di là del mondo, che renderebbe impossibile assumere la prospettiva da cui le sue conoscenze si possono tradurre in pratica, in azioni volte a scongiurare i rischi di malattia o almeno in prima istanza ad identificarli. Insomma il ricercatore dovrebbe evitare di essere il ciclope di Kant, che avendo un solo occhio non ha tanto il problema di vedere meno, ma di vedere meno in profondità e senza tridimensionalità.

Infine, a proposito «dell'interesse delle attuali autorità sanitarie e politiche regionali (che) sembra essere la comunicazione dell'intervento, non i risultati e le indicazioni prodotte da quell'intervento» penso che tale comportamento,

purtroppo così diffuso nel nostro Paese, oltre alle immancabili strumentalizzazioni, sia da ascrivere alla debole cultura della valutazione di tutto ciò che viene progettato e realizzato, e che sia esattamente su questo piano che occorra intensificare gli sforzi.

E' sperabile che finalmente sia fatta luce sullo stato di salute e sui rischi veri delle popolazioni residenti nell'area intorno al PISQ, con iniziative appropriate, sia di studio con disegni e metodi e strumenti innovativi (specie sul versante della valutazione dell'esposizione e dell'impatto sulla salute nella sua accezione OMS), sia d'intervento di sanità pubblica (istituzione di registri di patologia, sistema di sorveglianza ambiente-salute con la partecipazione dei portatori di interessi, misure di prevenzione e di precauzione), molti dei quali dovrebbero peraltro essere attivi da tempo. Forse si potrebbe scoprire che il tutto avrebbe costi economici inferiori alle tante iniziative non coordinate svolte fino ad oggi da soggetti diversi, ognuno dei quali ha risposto a logiche differenti e spesso non convergenti, senza una strategia di sanità pubblica che cerchi le prove per poi usarle. In accordo con Cocco, questo tema dovrebbe essere ad alta priorità nella comunità epidemiologica italiana.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno

**Ringraziamenti.** Un sincero ringraziamento a Benedetto Terracini per i suoi importanti suggerimenti che hanno arricchito il testo, che io non sono stato in grado di abbreviare in accordo a quanto da lui giustamente consigliato.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Agenzia Regionale per la Protezione dell'Ambiente della Sardegna. Programma di monitoraggio ambientale del Poligono Interforze del Salto di Quirra (PISQ). *Relazione sullo stato di avanzamento delle attività dell'ARPAS nella supervisione del programma di monitoraggio ambientale del PISQ*. Cagliari: ARPAS, Giugno 2011.
- 2 Direzione Sanitaria dell'Azienda USL N. 8 di Cagliari. *Indagine su Quirra. Relazione conclusiva*. Cagliari: ASL 8, Direzione Sanitaria 13 Novembre 2002 (Prot. 7538DS-MMR-rs).
- 3 Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria. *Caso "Sindrome di Quirra". Relazione al sindaco di Villaputzu*. Roma: ISS, 26 Agosto 2004 (Protocollo 33619/AMPPIA 12).
- 4 Biggeri A, Lagazio C, Catelan D, Pirastu R, Casson F, Terracini B. Ambiente e salute nelle aree a rischio della Sardegna. *Epidemiol Prev* 2006; 30/Suppl 1: 4-95.
- 5 Brocchia G, Cocco P, Casula P. Incidence of non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease in Sardinia, Italy: 1974-1993. *Haematologica* 2001; 86: 58-63.
- 6 Centro Interdipartimentale di Ricerca Epidemiologica e Promozione della Salute, Università degli Studi di Cagliari. *Epidemiologia dei tumori del tessuto emolinfopoietico nel territorio della ASL 8*. Relazione finale. Cagliari: CIREP, 23 Giugno 2008.
- 7 CDC Guidelines for Investigating Clusters of Health Events, MMWR Recommendations and Reports July 27, 1990/39 (RR-11); 1-16. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001797.htm>
- 8 [www.eurocat-network.eu](http://www.eurocat-network.eu) (Cluster Advisory Service)
- 9 Kingsley BS, Schmeichel KL, and Rubin CH. An Update on Cancer Cluster Activities at the Centers for Disease Control and Prevention. *Environ Health Perspect* 2007; 115(1): 165-171.
- 10 Catelan D, Biggeri A, Barbone F. Quantificare la forza dell'evidenza scientifica (quando i resoconti aneddotici valgono più di uno studio randomizzato controllato). *Epidemiol Prev* 2011; 35(5-6):358-361.
- 11 Kulldorff M., Information Management Services, Inc SaTScan version 7.0: software for the spatial and space-time scan statistics. 2007. <http://www.satscan.org/>
- 12 Paci E. La notte dell'inquisitore: televisione e telefonini, e commenti; Berrino F. Inquisizione e telefoni cellulari; Terracini B. Telefonia & Prevenzione, *Epidemiol Prev* 2011; 35 (5-EPdiMezzo): 3-5.
- 13 Battaglia F., Il sistema antropologico: la posizione dell'uomo nella filosofia critica di Kant, Plus, Pisa, 2010