

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"

**DOTTORATO DI RICERCA
IN
AMBIENTE, PREVENZIONE E MEDICINA PUBBLICA
(Coordinatore: Prof. Claudio Buccelli)**

Progetto di ricerca

*Progetto di studio per la creazione di una mappa
degli esposti a cancerogeni professionali
nell' Area del Registro Tumori ASL NA 4*

Relatore
Ch.mo Prof. Antonio Acampora

Candidata
Rossella Panariello

Sommario

Premessa	3
1. L'epidemiologia occupazionale: Contributi e Prospettive	6
1.1 Metodologia epidemiologica	8
1.1.1 Studi trasversali	10
1.1.2 Gli studi Caso-Controllo.....	11
1.1.3 Gli studi di coorte sulla mortalità occupazionale	15
1.1.4 Il potere dello studio	16
1.1.5 Le misure e gli indicatori sanitari in una popolazione.....	18
1.2 Epidemiologia molecolare e tumori professionali	24
1.2.1 Validazione verso l'esposizione	25
1.2.2 Validazione verso la malattia	26
1.2.3 Validazione verso la suscettibilità genetica.....	27
1.2.4 Variabilità tecnica.....	27
1.2.5 Indicatori di dose interna: metaboliti e mutageni urinari.....	28
1.2.6 Indicatori di dose biologicamente efficace: addotti alle proteine e al DNA.....	29
1.3 Influenza della suscettibilità individuale su basi genetiche sui biomarkers di rischio genotossico	30
1.4 Sistema nazionale di sorveglianza epidemiologica dei tumori professionali	31
1.4.1 Il Registro nazionale dei Mesoteliomi (Re.Na.M.).....	32
1.4.2 Il Progetto OCCAM	32
1.4.3 Il progetto ISOD	33
1.4.4 Conclusioni.....	33
1.5 Fonti di dati epidemiologici correnti	34
1.5.1 Fonti di dati epidemiologici correnti in Italia.....	35
1.5.2 Fonti di dati a livello nazionale	36
1.5.3 Fonti di dati a livello regionale.....	38
2. I registri tumori come strumenti di ricerca	40
3. La banca dati INPS	44
3.1 Aspetti organizzativi.....	44
3.2 La disponibilità dei dati INPS	45
3.3 Limiti nell'utilizzo dei dati INPS	45
4. Banca dati Inail - Ispesl	47
4.1 Software Epiwork 2003-2005.....	47
4.2 Criticità nell'utilizzo del software epiwork.....	48
5. Descrizione del quadro di riferimento territorial demografico e socio-economico del registro tumori di popolazione della campania	49
5.1 Mappa delle attività produttive nel territorio di competenza dell'ASL-NA4: Materiali e Metodi	54
5.2: Risultati	59
5. Creazione della mappa degli esposti a cancerogeni nel territorio dell'ASL-NA4.....	60
5.1 Prima fase: consegna schede a mano.....	61
5.2 Seconda fase dello studio: richiesta informazioni ai Comuni	62
5.2.1 Elaborazione delle informazioni fornite dai Comuni	63
5.3 Elaborazione dati relativi alle aziende contattate	64
6. Rischio cancerogeno da polveri di legno duro	66
6.1 Protocollo di sorveglianza sanitaria per gli esposti a polveri di legno	67
7. Rischio cancerogeno da polveri di cuoio.....	72
7.1 Sorveglianza sanitaria per gli esposti a polveri di cuoio	75
BIBLIOGRAFIA	82

Premessa

L'identificazione dei fattori di rischio cancerogeni legati all'esposizione professionale e lo studio delle neoplasie correlate all'attività lavorativa rappresentano i momenti fondamentali per la definizione di opportune attività di prevenzione e, più in generale, di strategie di politica sanitaria.

Negli ultimi anni il contesto europeo e la legislazione italiana hanno introdotto importanti novità e prospettive in tema di esposizione a cancerogeni professionali. In primo luogo si richiama la legislazione introdotta nella Comunità Europea per applicare il principio di precauzione prima della introduzione nel mercato di nuove sostanze chimiche (REACH, Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals). All'industria è fatto carico di produrre una valutazione del profilo tossicologico di ogni nuova sostanza che si intende produrre, ed effettuare una valutazione sulla cancerogenicità attraverso l'applicazione di tests sperimentali, che hanno lo scopo di impedire l'introduzione di sostanze con profilo cancerogeno. Nella UE sono regolamentati i livelli ammissibili per alcuni cancerogeni (ad esempio benzene, Cloruro di Vinile, polveri di legno) vi è obbligo di seguire una specifica legislazione sui cancerogeni, che in Italia comprende la registrazione degli esposti con criteri ben definiti recentemente (DM 155 del 12.7.2007) e D.Lgs. n.81 del 9 aprile 2008. Il registro di esposizione ad agenti cancerogeni e mutageni, viene istituito dal datore di lavoro ai sensi dell' art. 243 del D.Lgs 81/08, per il tramite del medico competente. I lavoratori iscritti nel registro sono quelli per i quali la valutazione (art. 236 del D.Lgs 81/08) dell'esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni ha evidenziato un rischio per la salute. Le informazioni riportate nel registro riguardano:

- gli agenti cancerogeni utilizzati;
- i lavoratori esposti;
- l'attività svolta;
- il valore dell'esposizione in termini di intensità (ove nota), frequenza e durata.

Il Decreto Legislativo n. 81/08 individua nell'ISPESL e nelle Unità Sanitarie Locali i soggetti istituzionali deputati alla gestione dei flussi informativi relativi alla tenuta e l'aggiornamento dei registri indicanti i livelli di esposizione dei soggetti ad agenti cancerogeni, agli elenchi di lavoratori esposti e alle cartelle sanitarie e di rischio. Le modalità di tenuta del registro e di trasmissione dei dati all'IspeSl sono definiti dal Decreto Ministeriale n155 del 2007.

In particolare, il datore di lavoro deve:

- consegnare copia dei registri di esposizione e delle variazioni intervenute ogni tre anni e comunque ogni qualvolta l'Istituto ne faccia richiesta;
- comunicare la cessazione del rapporto di lavoro, con le variazioni sopravvenute dall'ultima comunicazione;
- consegnare il registro in caso di cessazione dell'attività dell'impresa;
- richiedere copia delle annotazioni individuali in caso di assunzione dei lavoratori che abbiano esercitato attività che comportano l'iscrizione ai registri.

Obiettivo dell'accentramento della documentazione è quello di mantenere traccia della esposizioni subite dal lavoratore anche nel passaggio tra aziende diverse in modo tale da tutelare il lavoratore dal rischio di perdere la traccia di tutte le esposizioni subite. L'importanza di mantenere l'integrità della "storia" dei livelli di esposizione del lavoratore è sostanzialmente legata all'effetto di accumulo delle sostanze tossiche nell'organismo umano. La costituzione dei registri sopra citati, permette all'istituto di effettuare un'efficace azione di monitoraggio nazionale sui temi dell'esposizione a cancerogeni negli ambienti di lavoro.

E' noto, tuttavia, che permane una situazione di sottotifica della patologia tumorale di eziologia professionale, laddove la corretta attribuzione causale di un caso di tumore ad un'esposizione professionale riveste rilevanza in funzione della possibilità, a partire dall'individuazione della fonte (agente, mansione, attività produttiva), di intervenire con strategie preventive mirate.

L'epidemiologia è la disciplina che studia sia la presenza delle malattie nelle popolazioni umane sia le condizioni e i fattori che le determinano; in questo senso si pone come uno strumento chiave per la promozione di interventi di prevenzione.

I principali obiettivi che l'epidemiologia si pone sul fronte oncologico sono quelli di studiare e predire le dimensioni della *malattia cancro*, cioè valutarne la frequenza nelle popolazioni, e di investigare come la probabilità di sviluppare la malattia varia in relazione a diversi fattori di rischio. Per esempio, variazioni nel tasso di incidenza dei tumori tra differenti gruppi di popolazione possono suggerire all'epidemiologo l'importanza di determinati fattori ambientali, occupazionali o sociali, o di specifici stili di vita come causa di particolari tipi di cancro dando impulso, conseguentemente, alla ricerca sulla relazione tra fattori di rischio e malattia e alla promozione di interventi per rimuovere tali cause.

L'obiettivo di tale studio è la Creazione della mappa occupazionale nel territorio di riferimento dell' ASL NA4. Per raggiungere gli obiettivi di ricerca è stato necessario conoscere:

- a. Denominazione delle attività produttive con sede operativa, e non solo sociale, che insistono sul territorio in studio con relativi codici ISTAT di attività (Classificazione Ateco);
- b. Numero degli addetti che materialmente sono occupati nell' area , strutturati per sesso, tipo di assunzione (a tempo definito, a contratto di formazione,, a tempo indeterminato), tipo di contratto (operai, impiegati), comparto produttivo;
- c. Dati relativi, ugualmente strutturati , a soggetti occupati nell'area in studio ma le cui aziende hanno sede sociale, e versano contributi, in altre aree geografiche.

L'attuale progetto di studio rappresenta la prima fase di un più articolato piani di lavoro rivolto alla creazione di una mappa di rischio oncologico occupazionale. Gli step successivi del progetto, una volta realizzata la mappa occupazionale, saranno riferiti ad altre tre fasi così definite:

1. Valutazione retrospettiva del ruolo dell'esposizione professionale nell'insorgenza della patologia neoplastica;
2. Verifica sul campo della presenza di un'effettiva esposizione ad agenti cancerogeni;
3. Incrocio tra le attività produttive rivelatesi potenzialmente a rischio e le Tabelle IARC di riferimento.

L'obiettivo della realizzazione di una mappa degli esposti a cancerogeni professionali è finalizzato ad organizzare un sistema di sorveglianza dei rischi occupazionali e realizzare un monitoraggio permanente tramite l'utilizzo coordinato e integrato di più banche dati e figure professionali che operano nel settore della sanità pubblica.

1. L'epidemiologia occupazionale: Contributi e Prospettive

L'epidemiologia è la scienza basilare per la medicina preventiva e la Sanità Pubblica. Il termine epidemiologia deriva dal greco, *epi* (su), *demos* (popolazione) e *logos* (studio): studio dei fenomeni riguardanti una popolazione. L'epidemiologia è definibile quindi come lo studio dei fattori che determinano la frequenza e la distribuzione delle malattie e dei problemi sanitari in una popolazione. Essa può essere considerata come uno degli approcci metodologici allo studio delle patologie.

In generale ci sono quattro livelli di approccio scientifico alle malattie:

1. il livello submolecolare o molecolare (che utilizza la biologia cellulare, la biochimica e l'immunologia);
2. il livello tissutale od organico (che utilizza l'anatomia patologica);
3. il livello dell'approccio al singolo paziente (approccio clinico);
4. il livello della popolazione (che utilizza l'approccio epidemiologico).

I risultati ottenibili da questi quattro livelli sono complementari fra loro ed è necessario un approccio integrato per migliorare la comprensione scientifica della malattia. Il metodo epidemiologico caratterizzò le osservazioni ramazziniane sulle diverse malattie di gruppi di soggetti con diverse condizioni di esposizione che furono alla base della nascita della Medicina del Lavoro [Bertazzi P.A., 2003]. Nei decenni recenti l'epidemiologia ha contribuito a spostare l'osservazione e l'indagine, come era necessario, dal caso singolo di malattia specificamente professionale alla popolazione esposta a fattori occupazionali capaci di aumentare in essa la frequenza di patologie "comuni". I principali contributi sono stati, sul piano dei rischi, l'identificazione degli agenti cancerogeni professionali o probabilmente tali, e sul piano della metodologia l'affinamento della capacità di indagine di popolazioni esposte. L'osservazione epidemiologica ha anche permesso di mettere in luce l'utilità ed efficacia di una serie di misure prese, o "naturalmente" intercorse, negli ambienti di lavoro, così come di confermare la fondatezza di segnalazioni di "nuovi" quadri di patologia associata al lavoro: scomparsi i quadri clinici specifici, era necessaria un'altra base di evidenza per la gestione dei rischi in ambiente di lavoro. Il campo occupazionale è stato uno dei più fecondi per lo sviluppo recente dell'epidemiologia, fino alle fasi più avanzate legate all'utilizzo di marcatori biologici per la qualificazione e quantificazione dell'esposizione, degli effetti, della suscettibilità, degli eventi precoci nella storia naturale della patologia. L'epidemiologia occupazionale è stata anche la culla di sviluppo della epidemiologia ambientale che vive ora una stagione di grande rilevanza. In prospettiva, non appaiono meno importanti e numerosi i compiti che l'epidemiologia può

svolgere in Medicina del Lavoro. Le seguenti aree, in particolare, appaiono promettenti e necessarie da sviluppare ulteriormente:

- L'area osservazionale con l'utilizzo combinato di banche dati riguardanti le caratteristiche della persona, gli eventi sanitari che la riguardano e la sua storia lavorativa; il linkage tra questi dati potrà fornire un quadro sistematico e quantitativo del carico di patologia nella popolazione associato all'esperienza lavorativa;
- L'area eziologica, con studi sul meccanismo di azione in rapporto ai caratteri delle persone e delle esposizioni che potrà fornire strumenti nuovi ed affinati di prevenzione, implicando in essa anche il fattore "varietà-individuale";
- L'area della sorveglianza, metodologicamente ancora trascurata, dove è necessario garantire un'alta validità all'osservazione dato il carattere necessariamente predittivo che assumono le informazioni raccolte; in particolar modo sembra necessaria una maggiore familiarità con le procedure di screening;
- L'area della causalità, data la necessità di riuscire a risalire ai fattori causali di quadri nuovi o alla componente concausale lavorativa di quadri comuni;
- L'area della valutazione del rischio che non può ridursi alla mera constatazione dei pericoli o delle esposizioni presenti, ma deve anche saper informare sulla probabilità di occorrenza di eventi avversi.

1.1 Metodologia epidemiologica

Gli studi epidemiologici hanno tutti per obiettivo principale la valutazione dell'associazione tra variabili di esposizione e variabili di effetto. Trattandosi di studi effettuati su base campionaria, per generalizzare i risultati alle popolazioni da cui i risultati sono stati estratti occorre utilizzare un'opportuna metodologia statistica [G.Assennato et al., 2000].

Gli studi epidemiologici si possono classificare in "studi osservazionali" e in "studi sperimentali". La differenza essenziale consiste nel fatto che in questi ultimi l'assegnazione degli individui che compongono la popolazione in studio ai gruppi che saranno oggetto della valutazione è effettuata con una procedura randomizzata (facendo ricorso alla tabella dei numeri casuali o ad un apposito software in grado di generare numeri random). Negli studi osservazionali invece l'assegnazione non è casuale ma è frutto di una procedura di autoselezione (nella popolazione si selezioneranno per esempio gli esposti a silice e i non esposti). Ne consegue che, nel confronto fra gruppi, ottenuti mediante assegnazione randomizzata, le differenze osservate saranno soltanto dovute alla variabilità campionaria, mentre nel confronto tra gruppi autoselezionati, oltre alla variabilità campionaria che determinerà errori di campionamento potranno anche essere presenti bias o distorsioni dovute alla selezione. Il disegno tipico degli studi sperimentali non è molto comune in medicina del lavoro, a differenza di quanto accade nella medicina clinica o in altri settori della sanità pubblica. Un esempio è fornito da uno studio che valuti l'efficacia di uno strumento protettivo antirumore rispetto ad un altro, o rispetto al non uso. Più comuni sono gli studi di epidemiologia occupazionale di tipo osservazionale. Essi comprendono studi descrittivi e studi analitici.

La differenza fondamentale tra questi tipi di studi consiste nel fatto che, mentre negli studi analitici le informazioni sono riferite ai singoli individui che compongono il gruppo in studio negli *studi descrittivi* tali informazioni sono disponibili solo a livello di gruppo, e non a livello individuale. Di solito questi studi sono basati sull'utilizzazione di statistiche correnti di tipo geografico. Tali studi, detti anche ecologici, possono mettere in evidenza correlazioni tra variabili di esposizione definite a livello di gruppo e variabili di effetto definite anch'esse a livello di gruppo. Il cuore dell'epidemiologia occupazionale è peraltro rappresentato dagli *studi analitici*. Essi appartengono agli studi osservazionali e le informazioni sono definite al livello del singolo individuo. Negli studi analitici sono inclusi studi che valutano l'associazione

esposizione- malattia a prescindere dalle sequenze temporali (studi trasversali) e studi longitudinali che invece considerano le possibili sequenze temporali tra esposizione e malattia (studi caso-controllo e studi coorte).

Gli studi di tipo trasversali sono indicati soprattutto per valutare effetti di tipo cronico non invalidanti. E' quindi sensato effettuare tali studi per misurare variazioni per esempio della funzionalità renale e respiratoria, ma non ha senso effettuarli per valutare un effetto oncogeno di esposizione, sia perchè in questo caso è meno probabile che l'evento venga osservato nei soggetti esposti al momento dell'indagine (i malati possono aver abbandonato l'attività lavorativa che implicava l'esposizione), sia perché, se nel modello logico di storia naturale della malattia si ritiene che vi debba essere un periodo di latenza (intervallo fra prima esposizione e malattia) sufficientemente ampio non avrà senso considerare l'associazione trasversale tra esposizione e malattia: molti esposti non saranno più al momento dell'indagine.

Tra gli studi longitudinali che consentono di valutare anche la dimensione temporale dell'associazione esposizione-effetto occorre considerare il disegno a coorte e il disegno caso-controllo. Nel primo tipo di studio si parte dalla definizione di un gruppo di esposti ed un opportuno gruppo di non esposti che vengono seguiti nel tempo per ricavarne i relativi tassi di incidenza di una o più malattie; nel secondo, invece, si parte dalla selezione di un campione di casi (malati X) e di un opportuno gruppo di controllo (pazienti affetti da altre malattie) e l'informazione che si raccoglie è relativa alla pregressa esposizione ai fattori di interesse in entrambi i gruppi. Negli studi a coorte occorre peraltro distinguere gli studi prospettici da quelli retrospettivi chiamati anche a coorte storica. Nei primi la valutazione dell'esposizione e della non-esposizione è effettuata attraverso misure determinate al momento dello studio e i due gruppi così definiti vengono attivamente seguiti nel tempo attraverso procedure di follow-up attivo per valutare la successiva incidenza di malattia in ciascun gruppo; negli studi a coorte storica o retrospettiva (molto comuni in epidemiologia occupazionale) la definizione della definizione dell'esposizione viene effettuata retrospettivamente attraverso fonte di informazioni disponibili. Se gli studi a coorte storica sono più comodi perché ovviamente non occorre aspettare anni perché gli eventi si possono manifestare, d'altra parte essi sono generalmente meno accurati nella stima dell'esposizione e degli altri fattori di interesse (confondenti, modificatori di effetto). Gli studi di coorte sono particolarmente utili in caso di esposizione rare e di malattie comuni. Al contrario gli studi caso-controllo sono particolarmente vantaggiosi in caso di malattie rare ed esposizioni relativamente frequenti.

1.1.1 Studi trasversali

In questo tipo di approccio la base dello studio è considerata in un determinato istante temporale in cui vengono rilevate contemporaneamente le informazioni sull'esposizione e quelle sullo stato di salute. Ciò che viene a mancare è quindi qualsiasi riferimento temporale di tipo longitudinale. Appunto perché esposizione e stato di salute sono valutate in uno stesso momento è possibile che gli eventuali casi di malattia rilevati siano occorsi in un tempo antecedente all'inizio dell'esposizione. Ne deriva che un tale tipo di approccio è utile a fini eziologici solo se vi è una stretta relazione temporale tra esposizione e malattia.

Tale disegno non è applicabile a malattie che prevedono un lungo periodo di latenza, in assenza di possibilità di ottenere informazioni su esposizioni di epoche precedenti; supponendo l'esistenza di una buona correlazione tra livelli di esposizione passati e quelli attuali, si ritiene ragionevole adoperare le attuali informazioni sull'esposizione come surrogato di quelle passate. Dato che negli studi trasversali vengono considerati solo i casi prevalenti, tale tipo di indagine non si addice a malattie con breve tempo di sopravvivenza.

All'opposto gli studi trasversali rivestono maggiore importanza nel caso si voglia indagare sugli effetti dell'esposizione su malattie a basso tasso di letalità o non fatali, per le quali risulta difficoltoso stabilire chiaramente il tempo di insorgenza (ad es. dermatiti, bronchite cronica) o su singoli segni e sintomi o alterazioni di funzioni fisiologiche.

Le fonti delle informazioni sui livelli di esposizione possono essere varie, in relazione anche al tipo di evento considerato: determinazioni ambientali, anamnesi occupazionale, campioni biologici, questionari. Per ciò che riguarda i soggetti da esaminare, è possibile considerare tutti i soggetti impiegati in una fabbrica oppure un loro campione, selezionato in base alle caratteristiche di esposizione o alla presenza o meno dello stato morboso indagato.

Il primo approccio è preferibile nei casi in cui l'intera forza lavoro della fabbrica non sia numerosissima e siano disponibili dati sanitari raccolti routinariamente. Più spesso i lavoratori in studio sono scelti in base alla loro esposizione: vengono selezionati unicamente i soggetti con particolari caratteristiche di esposizione che sono così paragonati agli altri lavoratori non esposti riguardo il loro stato di salute.

1.1.2 Gli studi Caso-Controllo

Qualunque studio abbia come oggetto d'indagine l'incidenza di una malattia si basa necessariamente sull'esperienza di incidenza di quella malattia in una specifica popolazione seguita nel tempo. E' questa esperienza che costituisce la base dello studio. E' possibile distinguere due tipi di popolazioni in studio:

1. una popolazione chiusa costituita da membri che hanno sperimentato un evento in comune e che perciò costituiscono una coorte fissa di soggetti che possono uscirne solo alla morte o al momento di divenire "caso";
2. una popolazione aperta, composta da soggetti che hanno invece uno stato in comune durante il periodo di osservazione il numero di soggetti appartenenti può variare a causa di un continuo flusso sia in entrata che in uscita, si parla perciò di popolazione dinamica.

La maggior parte degli studi caso-controllo è condotta all'interno di popolazioni dinamiche. In questa situazione la fonte di reclutamento dei casi è essenzialmente costituita dai registri di mortalità, da registri di patologia su base di popolazione, da registri ospedalieri di accettazione o dimissione, o da archivi di patologia. La base dello studio è rappresentata dalla popolazione fonte dei casi durante il periodo di tempo in cui essi sono eleggibili per diventare casi. Così, nell'ipotesi di uno studio basato su un registro tumori, la base dello studio viene a coincidere con la popolazione residente per il periodo di tempo considerato nell'area geografica appartenente al registro. Nel caso invece che la serie dei casi derivi da registri ospedalieri la base dello studio è costituita dal bacino di utenza dell'ospedale considerato, la cui ampiezza è relativa alla malattia in questione: essa è in definitiva rappresentata dall'esperienza di popolazione in cui ogni possibile caso, fosse insorto, sarebbe stato incluso nella serie dei casi.

L'approccio di tipo caso-controllo risulta particolarmente indicato quando la malattia in studio è rara o ha un lungo periodo di latenza, oppure quando il reclutamento di una coorte appare particolarmente difficoltoso (es. lavoratori occupati in agricoltura). Un ulteriore beneficio del disegno caso-controllo è costituito dalle maggiori opportunità di ottenere informazioni riguardanti variabili ritenute fattori confondenti. E' opinione generale che il disegno caso-controllo offra un considerevole risparmio di tempo e di spesa: esso in effetti richiede l'acquisizione di una minore mole di dati rispetto al tipico approccio dello studio di coorte. Tuttavia il disegno caso-controllo implica necessariamente una più intensa interazione

con i soggetti coinvolti nello studio dovendo spesso ricorrere a questionari e interviste. Ciò può spiegare perché, sebbene il numero di soggetti inclusi nello studio è generalmente più piccolo rispetto ad uno studio di coorte, spesso tale minore numerosità non si traduce in costi proporzionalmente minori.

Selezione dei casi

E' possibile distinguere una base primaria, in cui la popolazione in studio che dà origine ai casi è definita temporalmente e geograficamente prima che cominci l'opera di identificazione dei casi (come le indagini basate sui registri di patologia), e una base secondaria in cui i casi sono reclutati a priori, prima dell'individuazione della popolazione fonte (è il caso degli studi con fonte dei casi basata su registri ospedalieri). Al contrario di una base secondaria, che di per sé implica la completezza dell'accertamento dei casi, in una base primaria l'identificazione dei casi insorti nella popolazione in studio è spesso problematica dovendo ricorrere a più fonti informative conseguentemente deve essere tenuta in considerazione la possibilità dell'insorgenza di un bias di selezione in caso di incompleto accertamento. E' generalmente preferita la scelta dei casi incidenti rispetto ai prevalenti a causa di una maggiore affidabilità delle informazioni, di una più appropriata considerazione della relazione temporale fra la malattie e i fattori di rischio e infine dell'assenza di effetti prodotti da fattori prognostici .

La scelta dei controlli

In linea teorica i controlli dovrebbero essere del tutto confrontabili con i casi per tutti i fattori di rischio eccetto quello in esame. In questo senso, i controlli non devono necessariamente essere rappresentativi della popolazione generale, in particolare se dei criteri di selezione sono stati introdotti nella identificazione dei casi. Il principio-base rispettato nella selezione dei controlli consiste nel far sì che ciascun soggetto potenzialmente eleggibile come controllo abbia di fatto la stessa probabilità di venire incluso nello studio. Quando, per qualsiasi causa, vi sia una selezione sistematicamente diversa di casi e controlli in relazione con l'esposizione, si è in presenza di un errore sistematico (o "bias", in inglese) di selezione. Esso si verifica quando il reclutamento di casi e controlli sia diverso. Un esempio tipico può essere quello della classe sociale, che può influenzare selettivamente l'afferenza e l'accesso al reclutamento di casi e controlli.

In termini pratici, il problema che più frequentemente si pone è se, qualora i casi siano identificati a livello ospedaliero, sia appropriata una selezione dei controlli nello stesso ambito o sia piuttosto consigliabile ricorrere a un reclutamento dei controlli a livello di popolazione,

onde ottenere delle stime di esposizione che riflettano quelle della popolazione generale. In questa problematica si inseriscono evidentemente considerazioni di costi dello studio (le procedure di identificazione e raccolta dati in una popolazione generale sono di solito più onerose che non a livello ospedaliero), ma anche di altri possibili errori sistematici. Infatti, se la proporzione di adesione risulta inferiore, come spesso si verifica nella popolazione non ospedalizzata, possono insorgere seri problemi di selezione, poiché le caratteristiche e i pattern di esposizione dei non rispondenti sono spesso diversi da quelli dei rispondenti.

Anche all'interno di gruppi di controllo ospedalizzati, tuttavia, vi sono problemi aperti rispetto ai criteri di inclusione. I controlli devono non essere assimilabili ai casi per quanto riguarda sia le possibili cause che le conseguenze della malattia. Si tratta cioè di evitare di confrontare un gruppo di pazienti, per esempio con infarto, per cui un importante fattore di rischio è il fumo di sigarette, con un gruppo affetto da una patologia, quale ad esempio la bronchite cronica, che riconosce il fumo tra le sue cause: il rischio relativo verrebbe in questo caso sottostimato. Si avrebbe invece una sovrastima del rischio nel caso che i controlli, in seguito all'insorgenza della malattia, avessero modificato quelle stesse abitudini di vita che possono essere dei determinanti nell'insorgenza della patologia in studio, perché il confronto verrebbe eseguito con dei soggetti sistematicamente e artificiosamente privi di fattori di rischio. Per questo la patologia dei controlli deve essere preferibilmente acuta, e non essere stata diagnosticata precedentemente né essersi annunciata con una specifica sintomatologia.

La selezione delle patologie dei controlli viene di solito centrata sulla diagnosi di ammissione. Non vanno esclusi infatti i soggetti che riportino un'anamnesi positiva per eventuali patologie associate a quella in studio se tale anamnesi non è relativa all'ospedalizzazione in questione, poiché le stesse condizioni possono presentarsi nei casi. In linea generale, inoltre, è buona regola identificare il gruppo di controllo all'interno di un ampio spettro di patologie, poiché concentrandosi su una sola categoria diagnostica è possibile, anche inavvertitamente, introdurre errori sistematici.

Un altro problema strettamente connesso alla definizione dei criteri di inclusione dei controlli è quello del *bias* di informazione. La qualità e il dettaglio delle informazioni ottenute, infatti, possono risultare notevolmente eterogenee (e quindi non confrontabili in modo adeguato) in funzione del setting in cui si sia effettuata la raccolta dati. Ad esempio, un soggetto ospedalizzato può essere più attento nel ricordare patologie, esposizioni a farmaci o altri agenti di rischio in passato. L'errore introdotto da queste imprecisioni può risultare più o meno considerevole, ma è comunque importante se risulta differente e quindi selettivo tra

casi e controlli. Il *bias* di informazione, d'altra parte, è spesso intrinseco alla presenza stessa della patologia in studio.

Il termine "confondente" si riferisce a una variabile che può sia rafforzare che indebolire fittiziamente l'effetto del fattore di rischio in esame (bias di confondimento). Una variabile può agire come confondente se è contemporaneamente associata con la patologia e con l'esposizione in studio. Ad esempio, la classe sociale può essere associata sia all'utilizzo di contraccettivi orali che al rischio del tumore della mammella, che è più alto nelle donne di classe sociale superiore. Pertanto, la classe sociale può risultare un confondente nella stima della relazione tra contraccettivi orali e tumore della mammella.

Quando le informazioni sul confondente siano accurate e dettagliate è possibile applicare procedure di calcolo statistico in grado di produrre per il fattore in studio una stima aggiustata dell'associazione con la malattia. Se le variabili sesso ed età, per cui un aggiustamento della stima del rischio è quasi sempre indispensabile, non pongono di solito difficoltà, in quanto le informazioni su di esse sono generalmente affidabili, è invece necessaria maggiore attenzione per variabili come la classe sociale, definita di solito in modo più incerto.

L'inaccuratezza dell'informazione, inoltre, produce una distorsione ancora più grave quando sia diversa in casi e controlli. Pertanto, gli errori sistematici vanno considerati e affrontati attentamente a livello di disegno e analisi epidemiologica.

Controllo delle variabili di confondimento

E' possibile controllare l'effetto di variabili ritenute possibili confondenti mediante tre principali strategie:

1. restrizione della base dello studio selezionando casi e controlli appartenenti alla stessa categoria della variabile di confondimento (ad es. tutti i non fumatori).
2. raccolta delle informazioni relative al confondente ed effettuazione di un'analisi stratificata o utilizzazione di modelli di analisi multivariata in modo da ottenere una stima della misura di associazione aggiustata per l'effetto della variabile di confondimento;
3. appaiamento ("matching"): al fine di rendere i soggetti di controlli simili ai casi rispetto a una o più variabili di confondimento alcuni vincoli vengono posti durante la loro selezione. Uno o più controlli possono essere appaiati a ogni caso; il rapporto di appaiamento può essere fisso o variabile.

Il rischio relativo

I risultati degli studi caso controllo si esprimono principalmente in termini di rischio relativo. Il rischio relativo esprime di quante volte aumenta la probabilità di ammalarsi di una data patologia in una persona esposta a un determinato fattore rispetto a chi non vi è esposto.

Una stima del rischio relativo (RR) negli studi caso-controllo si ottiene attraverso il rapporto tra gli odds (in inglese *odds ratio*) dove odds indica la probabilità di un evento rispetto alla probabilità del suo contrario.

Tabella I Definizioni dei diversi tipi di rischio

Rischio assoluto:	Sinonimo di incidenza (o mortalità)
Rischio relativo:	Tasso di incidenza negli esposti /Tasso di incidenza nei non esposti
Rischio attribuibile (RA):	Tasso di incidenza negli esposti - Tasso di incidenza nei non esposti
Frazione eziologica:	Rischio attribuibile x 100

Il rischio relativo esprime un rapporto e implica quindi un concetto di natura moltiplicativa. Un rischio relativo di 3 denota quindi una probabilità di ammalarsi negli esposti triplicata rispetto ai non esposti, mentre un rischio relativo di 0.5 indica il dimezzarsi della probabilità, quindi un effetto protettivo.

La natura moltiplicativa del rischio relativo è importante quando si consideri l'effetto combinato di diversi fattori di rischio, poiché in assenza di interazioni, ci si deve attendere che il rischio relativo per l'esposizione simultanea a due fattori sia il prodotto dei due singoli rischi.

1.1.3 Gli studi di coorte sulla mortalità occupazionale

La maggior parte degli studi di mortalità presentano un modello di studi di coorte retrospettivi. Una popolazione di lavoratori esposti viene seguita sulla base di dati raccolti dal passato fino alla fine dello studio per determinarne la mortalità. I numeri osservati di morti per ciascuna causa di morte vengono confrontati con il numero di quelli attesi. Il confronto abitualmente viene effettuato tra la popolazione del gruppo di lavoratori nello studio di mortalità e una popolazione generale. Questo tipo di studi presenta delle caratteristiche peculiari nel settore occupazionale rispetto all'applicazione in altri campi.

Spesso i lavoratori hanno differenti esperienze di occupazione nel corso della loro vita e cominciano in età differenti, per un tempo variabile e sono soggetti a una grande varietà di

esposizione a specifiche sostanze e condizioni. Piuttosto che avere una condizione di esposizione semplicemente assente o presente, ciascuna esperienza lavorativa può essere definita in una varietà di modi non reciprocamente esclusivi. E' nella complessità delle storie lavorative che gli studi di mortalità in medicina del lavoro differiscono sostanzialmente dagli altri studi di coorte retrospettivi.

Come già detto la distinzione tra studi caso-controllo e studi di coorte non sia tanto da riferirsi a criteri di tipo temporale, quanto piuttosto a criteri di identificazione e definizione dei gruppi oggetto di confronto (malati/ non malati per gli studi caso controllo, esposti/ non esposti per quelli di coorte).

L'analisi degli studi di coorte

Il concetto di rischio relativo è già stato discusso in relazione agli studi caso-controllo ed è come tale applicabile agli studi di coorte. Occorre per questi ultimi aggiungere il concetto di rischio assoluto e di eccesso assoluto di rischio. Il rischio attribuibile o eccesso assoluto di rischio è una stima della differenza tra tasso negli esposti e tasso nei non esposti, e implica un concetto additivo.

Un esempio può aiutare a comprendere la sostanziale differenza nel significato e nell'interpretazione dei concetti di rischio relativo e rischio attribuibile: il rischio relativo di infarto miocardico nei fumatori rispetto ai non fumatori è notevolmente più alto in giovane età (quando giunge a un fattore 4-5) che non in più tarda età (quando si aggira attorno a 1.2-1.5). Tuttavia, poiché l'incidenza della patologia coronarica è molto più alta in tarda età, l'eccesso assoluto di rischio (o rischio attribuibile) risulta essere maggiore in età avanzata.

Gli studi di coorte prospettici vengono pianificati, in generale, soltanto in relazione a fattori di rischio ritenuti importanti e diffusi nella popolazione. Gli esempi classici sono i già citati studi sul fumo di sigarette e sui contraccettivi orali.

1.1.4 Il potere dello studio

In termini statistici, il potere di uno studio caso-controllo viene definito dal numero di casi e di controlli inclusi, e dalla frequenza di esposizione al fattore di rischio in esame nel campione considerato. Il potere statistico di uno studio di coorte, d'altra parte, viene determinato non dal numero globale di soggetti inclusi nella coorte, ma dal numero di casi attesi per ogni singola patologia, oltre che, ovviamente, dalla frequenza del fattore di rischio della popolazione.

Questa serie di considerazioni è importante non soltanto per pianificare uno studio, ma anche per leggere i risultati della letteratura: molto spesso, infatti, soprattutto nel riassunto degli articoli su studi di coorte, viene fornita la numerosità dell'intero campione o il totale degli anni-uomo di esposizione (cifre, in generale, di un'ampiezza tale da colpire il lettore), mentre è necessario leggere l'articolo con maggior attenzione per trovare i numeri effettivi di soggetti affetti da una determinata patologia.

Tabella II Riepilogo comparative degli studi caso-controllo e di coorte	
CASO-CONTROLLO	COORTE
Di solito di durata limitata, relativamente economici e logisticamente facili da condurre.	Di solito di lunga durata, costosi e logisticamente complessi.
Possono essere l'unico modo per studiare patologie rare.	Di solito praticabili solo per patologie relativamente comuni.
Permettono di raccogliere informazioni specifiche e dettagliate a carico di ciascun soggetto, e di considerare diversi possibili fattori eziologici.	La numerosità del campione di solito impedisce di raccogliere dati molto dettagliati su ciascun soggetto e di considerare diversi possibili fattori eziologici.
Per definizione, si riferiscono a una sola patologia. Sono notoriamente soggetti a "bias" nella selezione di casi e controlli.	Consentono di studiare contemporaneamente diverse patologie. Di solito sono meno soggetti a "bias"
Di solito consentono di ottenere una stima soltanto di rischi relativi.	Offrono una stima sia dei rischi relativi che dei rischi assoluti.
Non consentono di studiare le variabili che possono essere alterate dalla patologia stessa (ad es. lo stato ormonale nel caso del tumore della mammella)	Consentono di studiare queste variabili
Possono insorgere problemi ("bias") di memoria nel misurare l'esposizione.	E' possibile evitare problemi di memoria.

1.1.5 Le misure e gli indicatori sanitari in una popolazione

La conoscenza dello stato di salute di una popolazione si esprime per mezzo di indicatori di salute, ossia di misure che riflettono diversi aspetti dello stato di salute della popolazione stessa. L'epidemiologia utilizza numerosi indicatori: i più importanti sono l'incidenza, la sopravvivenza, la prevalenza e la mortalità. Considerandoli come aspetti di un unico fenomeno, permettono di descrivere la presenza della malattia oncologica nelle popolazioni.

Incidenza

L'incidenza indica il numero di nuovi casi di tumore che si verificano in una data popolazione in un dato periodo di tempo (usualmente un anno).

Può essere presentata come tasso d'incidenza (grezzo) che esprime il numero di nuovi casi nell'anno in una popolazione di grandezza definita (usualmente 100.000 persone) o come tasso d'incidenza standardizzato. Quest'ultima è una misura artificiale, utile però per confrontare il rischio in popolazioni diverse. Essa infatti tiene in considerazione la diversa struttura per età delle popolazioni a confronto evitando, ad esempio, che le popolazioni con più anziani possano essere considerate le più a rischio semplicemente perché l'alta frequenza di anziani, che si ammalano di tumore più dei giovani, determinano in quelle popolazioni una più alta frequenza di casi.

L'incidenza è un importante indicatore dei fattori di rischio presenti in una determinata popolazione.

In Italia, negli ultimi trent'anni il numero di nuovi casi di tumore è andato aumentando, passando da 149 mila nuovi casi stimati per il 1970 a 234 mila nel 2000 - di cui 136 mila uomini e 98 mila donne. Dallo studio dei dati emerge che questo forte incremento è dovuto principalmente all'invecchiamento della popolazione piuttosto che all'aumento del rischio di ammalarsi negli anni più recenti. Infatti i tassi standardizzati sono in riduzione nell'ultimo decennio, almeno per quanto riguarda la componente maschile [Micheli A. et al., 2002]. Analizzando il rischio oncologico per generazione di nascita si osserva che la probabilità di ammalarsi di tumore è andato via via aumentando nelle successive coorti di nascita lungo il secolo scorso, sino alle generazioni nate nell'immediato dopoguerra. I dati suggeriscono che le generazioni successive presentino invece un rischio più ridotto.

Questi elementi sembrano indicare che il rischio oncologico abbia accompagnato nelle sue tendenze lo svolgersi del processo di industrializzazione nel '900, aumentando con il progressivo svuotamento delle campagne e il seguente processo di urbanizzazione, e con il cambiamento nei ritmi e negli stili di vita e di lavoro che ha coinvolto milioni d'italiani. Considerando, per esempio, il fenomeno per le diverse aree geografiche del nostro Paese, si osserva che la diminuzione del rischio di tumore nelle generazioni nate dopo gli anni '50, non è omogenea in tutte le aree del paese, ma è più evidente al nord rispetto al sud, e che le differenze storiche che vedono il nord più svantaggiato potrebbero in futuro ridursi.

Sopravvivenza e prevalenza.

La sopravvivenza per tumore presentata in percentuale esprime il numero di casi sopravvissuti alla malattia su 100 pazienti. La "sopravvivenza a 5 anni" esprime la percentuale di casi sopravvissuti dopo 5 anni dall'esordio della malattia oncologica.

La sopravvivenza per tumore a 5 anni dalla diagnosi è passata da 33% per i pazienti il cui tumore era stato diagnosticato alla fine degli anni '70 a 39% per quelli diagnosticati alla fine degli anni '80 e si stima che ci siano ulteriori miglioramenti della sopravvivenza per i casi diagnosticati recentemente, suggerendo un miglioramento della prognosi per tumore anno dopo anno [Capocaccia R. et al., 2002].

La prevalenza per tumore indica in un dato momento il numero di persone di una data area geografica che si sono ammalate di tumore in passato, sia esso recente o lontano, e che ne sono sopravvissute. Se rapportata alla popolazione la proporzione di prevalenza rappresenta la proporzione di quella popolazione che in un dato momento ha vissuto o sta vivendo l'esperienza della patologia oncologica (spesso questa misura è espressa per 100.000 abitanti). La prevalenza è considerata un'utile misura per valutare il "carico" sanitario dell'oncologia in una società. Nelle diverse quantità in cui può essere disaggregata, può per esempio essere utilizzata per stimare il numero di pazienti oncologici che necessitano di un controllo medico oppure il numero di pazienti che devono essere seguiti attivamente dal punto di vista clinico perché ad alto rischio di ripresa della malattia.

In Italia, il processo d'invecchiamento della popolazione, la conseguente crescita del numero di nuovi casi di tumore, in particolare tra gli anziani, e la migliore sopravvivenza hanno determinato un forte aumento della prevalenza nel corso degli ultimi decenni. I casi prevalenti nel 1970 erano circa 820 mila e si stima siano diventati circa 1,3 milioni nel 2000: un grande numero di persone con una storia oncologica che hanno determinato la crescita

della domanda sanitaria e per le quali è necessario siano definiti piani per la sorveglianza sanitaria e specifici programmi di controllo.

I risultati dello studio europeo **EUROPREVAL** mostrano che in Svezia, Svizzera, Germania e Italia (dati analitici per l'Italia sono stati prodotti dallo studio **ITAPREVAL**) si registrano i livelli più elevati di prevalenza in Europa per la maggior parte dei tipi di tumore, e che nei paesi dell'est come Estonia e Polonia, al contrario, i valori sono i più bassi. In particolare in Polonia sono stati rilevati 1170 casi su 100 mila persone mentre in Svezia i casi sono 3050 ogni 100 mila persone. La prevalenza è il risultato di un complesso fenomeno: in Svezia, dove è alta, essa è associata a elevata incidenza e elevata sopravvivenza alla malattia; in Polonia, dove è bassa, invece è associata a livelli d'incidenza di tumore inferiore a quella dei paesi occidentali, e a sopravvivenze basse.

Fra i diversi tipi di malattia oncologica, in Europa, il tumore alla mammella rappresenta il 34% di quelli femminili, mentre con il 15% il tumore del colon retto è la malattia che ha la maggiore prevalenza fra gli uomini. La maggior parte dei casi prevalenti ha una età avanzata: il 57% è rappresentato da ultra 65enni.

Mortalità

La mortalità per tumore rappresenta negli anni 2000 in Italia circa il 30% del totale dei decessi. Il numero di decessi per anno è andato aumentando negli ultimi trent'anni, ma nell'ultimo decennio l'aumento è stato meno evidente di quanto fosse nel periodo precedente. Se si esclude l'effetto dovuto alla diversa struttura per età delle popolazioni a confronto (negli anni '70 la popolazione era più giovane e quindi determinava, solo per questo motivo, meno casi di tumore), si osserva che il tasso standardizzato di mortalità per 100.000 persone non è molto cambiato nell'ultima decade del secolo: per gli uomini era 230 decessi sia nel 1990 che nel 2000 mentre per le donne è passato da 140 decessi nel 1990 a 130 nel 2000.

La mortalità tende quindi a non aumentare più: questa tendenza positiva è il risultato di una minore mortalità nelle età giovanili e nelle età adulte. Già dai primi anni '70 infatti la mortalità andava riducendosi anno dopo anno nelle classi d'età più giovani, poi questa tendenza positiva ha coinvolto nel corso dei decenni successivi anche le classe d'età adulte agendo quindi sull'insieme della mortalità per tumore. La riduzione della mortalità è un fenomeno comune a molte società occidentali ad economia avanzata ed è accompagnata negli ultimi anni da tendenze di riduzione anche nei dati d'incidenza nelle classi di età più giovani.

I tassi

L'indicatore più ampiamente usato è il tasso, ossia il semplice rapporto tra il numero di persone che sviluppano o presentano una patologia di interesse (frequenza dell'evento considerato) e il totale della popolazione suscettibile o esposta (popolazione a rischio) durante un periodo temporale definito (solitamente un anno) .

I tassi più diffusi e utilizzati sono :

Tasso d'incidenza: rapporto tra il numero di nuovi casi di malattia (numeratore) occorsi nella popolazione in studio e il totale della popolazione a rischio (senza malattia e con la possibilità di svilupparla, denominatore) in un intervallo di tempo definito. Tale tasso è tipico degli studi longitudinali di coorte.

Tasso di mortalità: rapporto tra il numero di morti per una certa patologia (numeratore) occorsi nella popolazione in studio nel periodo considerato e la popolazione a rischio (denominatore) nello stesso periodo.

Tasso di prevalenza: rapporto tra la totalità dei casi esistenti (nuovi e già presenti) della patologia in studio in una popolazione in un determinato momento e il numero di soggetti presenti nella popolazione nello stesso momento. Tale tasso è tipico degli studi trasversali.

L'ampio utilizzo di questo indicatore dipende essenzialmente dalla relativa semplicità della definizione (quantomeno di stato vitale di un soggetto), oltre che dalla disponibilità di dati di mortalità da lungo tempo, almeno nei paesi sviluppati. In Gran Bretagna, ad esempio, le statistiche di mortalità e delle cause di morte sono disponibili dal 1839, in Italia dal 1881, almeno in parte della nazione.

Le cause di morte, come peraltro di malattia, sono codificate in base a dei codici standard a quattro cifre, definiti dalla "Classificazione Internazionale delle Malattie" o ICD (International Classification of Diseases). Nel 1975, a Ginevra, è stata approvata la 9a revisione della Classificazione, anche se di fatto è stata utilizzata ordinariamente dal 1979. Questa è la base della classificazione oggi in corso e la cui sigla completa è ICD-9-CM, ovvero 9a revisione - Modificazione Clinica.

Con il termine "clinica" si sono volute sottolineare le modifiche introdotte rispetto alla versione ICD-9, la quale era caratterizzata da una classificazione delle cause di mortalità. La versione ICD-9-CM, invece, è orientata soprattutto a classificare i dati di morbosità. La classificazione viene aggiornata annualmente negli Stati Uniti. Ne è incaricato un comitato di cui fanno parte i rappresentanti di associazioni professionali ed accademiche dei medici, le associazioni degli ospedali, l'Organizzazione Mondiale della Sanità.

L'ICD-9 venne pubblicata in Italia a cura dell'ISTAT e utilizzata per le diagnosi della S.D.O. a partire dal 1993.

Oggi, per la codifica delle informazioni contenute nella S.D.O. viene utilizzata la traduzione italiana integrale della ICD-9-CM versione 1997, predisposta dalla Direzione generale della programmazione sanitaria.

Sulla base dei dati (o, meglio, dei tassi di mortalità) è pertanto possibile considerare serie e andamenti temporali di lungo periodo all'interno di una popolazione definita, ed effettuare confronti tra diverse popolazioni.

Decisamente più complesso è stimare il tasso di incidenza, ossia il numero di nuovi casi di malattia che si verificano in un gruppo di soggetti a rischio (cioè senza malattia e con la possibilità di svilupparla) in un dato periodo di tempo, diviso per il numero di soggetti a rischio in quel periodo. Contrariamente all'evento morte, che difficilmente può sfuggire alla registrazione o può venir registrato due volte, e dopo la quale possono venir applicate procedure diagnostiche radicali (fino all'autopsia), nel caso dell'incidenza è molto complesso assicurarsi che una patologia venga diagnosticata con accettabile accuratezza, venga registrata una sola volta (se, ad esempio, il soggetto si rivolge a diverse strutture sanitarie), che le possibilità di rilevazione di incidenza non varino in misura drastica con il modificarsi delle procedure diagnostiche, etc.

Pertanto, dei sistemi di registrazione di incidenza relativamente affidabili sono disponibili per periodi molto più limitati, e soltanto per patologie definite, principalmente i tumori, i quali, quantomeno, hanno un possibile riscontro anatomo-patologico definito. A partire dagli anni '30, sono stati avviati diversi Registri Tumori, dapprima nel Connecticut (Stati Uniti) e in Danimarca, e successivamente a molti altri paesi nei diversi continenti. Dalla fine degli anni '60, i dati dei registri tumori che raggiungono standard definiti di attendibilità vengono raccolti in appositi volumi intitolati *Cancer Incidence in Five Continents* a cura dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) dell'OMS.

Analogamente complesso e insidioso è il calcolo della prevalenza, ossia il numero di casi di una patologia o condizione presente ad un certo punto definito nel tempo in una popolazione definita, diviso per il numero di soggetti nella stessa popolazione.

La prevalenza è approssimativamente il prodotto dell'incidenza per la durata media della malattia stessa. In pratica, piuttosto che partire da registrazioni di incidenza, ossia dei nuovi casi verificatisi in un periodo di tempo definito, la prevalenza viene spesso studiata a partire da indagini di popolazione, ossia raccogliendo con diversi strumenti in maniera diretta l'informazione sull'esistenza della condizione patologica.

In Italia, a partire dal 1980, l'Istituto Centrale di Statistica (ISTAT) ha condotto diverse Indagini Campionarie sullo Stato di Salute della Popolazione, che hanno permesso di studiare la frequenza di una serie di patologie importanti in termini assoluti e in rapporto a fattori di rischio definiti (ad esempio, l'obesità), e anche la prevalenza di fattori di rischio importanti (quali il fumo di sigarette) nella popolazione italiana .

In relazione alle stime della prevalenza, ancor più che per l'incidenza, vanno menzionati tutti i problemi già accennati in precedenza, ossia la correttezza e l'affidabilità dell'informazione, il riferimento di ciascuna patologia a un solo soggetto, il compito della stessa patologia una sola volta, etc. Al di fuori delle indagini campionarie, pertanto, questo indicatore è relativamente poco utilizzato in epidemiologia, quantomeno in maniera diretta, anche se talvolta è importante, ed è derivabile in modo indiretto (ad esempio, le vendite di antidiabetici danno una stima della prevalenza del diabete clinicamente rilevante, etc.). Questo indice si rivela d'altra parte utile in sede di programmazione e razionalizzazione dei servizi sanitari.

Confronto fra tassi

Vi sono molteplici problemi nel confrontare i tassi di mortalità, incidenza o prevalenza in diverse popolazioni o in diversi periodi all'interno della stessa popolazione, a causa di possibili differenze e variazioni nelle caratteristiche intrinseche delle popolazioni stesse. Tra di esse, il singolo fattore di gran lunga più rilevante è l'età, poiché è noto che la frequenza della maggior parte delle patologie cresce notevolmente con l'aumentare dell'età. Di conseguenza, ha poco (o nessun) senso confrontare dei numeri assoluti o dei tassi grezzi, poiché eventuali aumenti riflettono spesso semplicemente l'aumento dell'età media della popolazione che si è verificato nel corso degli ultimi decenni, e sono quindi in tal senso un indicatore sanitario favorevole piuttosto che sfavorevole. Occorrerà invece confrontare i tassi all'interno di ciascuna specifica classe di età, ossia considerare tassi specifici per età, oppure adottare delle procedure di "standardizzazione", o "aggiustamento", che permettano di ottenere stime dei tassi "pesate" sulla base di una popolazione di riferimento, definita "popolazione standard".

Evidentemente, la scelta della popolazione di riferimento può influenzare il risultato delle procedure stesse. In generale, è bene utilizzare dei riferimenti che non si discostino ampiamente dall'insieme delle popolazioni da confrontare. Ad esempio, per i confronti intranazionali si utilizza usualmente l'insieme della popolazione italiana, per i confronti a livello europeo o mondiale sono stati fissati degli standard fittizi europei o mondiali . Tra queste

popolazioni "standard", vanno considerate le popolazioni "troncate" (in genere dai 35 ai 64 anni). Esse sono ampiamente utilizzate, poiché molte delle patologie sono rare nei giovani, e di conseguenza il loro tasso globale potrebbe risultare una funzione inversa delle dimensioni della popolazione giovane, e soprattutto perché l'accuratezza delle diagnosi di morte, e ancor più di incidenza o prevalenza, diminuisce drasticamente con l'aumentare dell'età, il che rende poco affidabile l'utilizzo dei dati nei più anziani a scopo comparativo.

Standardizzazione del tasso

Obiettivo della standardizzazione di un tasso è renderlo confrontabile con altri attraverso l'utilizzo di una popolazione di confronto, o di "riferimento". Infatti, il confronto di tassi grezzi può essere fallace a causa di differenze in caratteristiche determinanti la struttura della popolazione (generalmente l'età).

Allo scopo di eliminare l'effetto di queste differenze si dispone usualmente di due tecniche di standardizzazione.

Con il metodo di standardizzazione diretta il tasso che si ottiene indica quale sarebbe la frequenza di un evento nella popolazione standard se la sua struttura per età fosse la stessa di quella della popolazione di riferimento.

La procedura di standardizzazione indiretta fornisce la stima del numero di eventi che si registrerebbero nel nostro campione se ad essa si applicassero gli stessi tassi età specifici osservati nella popolazione di riferimento (eventi attesi), e quindi il rapporto tra numero di eventi osservati e attesi (RSM).

Il tasso standardizzato col metodo diretto è una misura del rischio assoluto, mentre il rapporto standardizzato di mortalità, ottenuto attraverso la standardizzazione indiretta, esprime un rischio relativo di morte.

1.2 Epidemiologia molecolare e tumori professionali

L'epidemiologia molecolare è un settore di ricerca interdisciplinare che prevede l'uso di indicatori biologici di esposizione, di dose e/o danno precoce, e si basa sui metodi e sul rigore tipici dell'epidemiologia analitica, allo scopo di definire il ruolo di taluni fattori esogeni ed endogeni nell'eziologia dei tumori. La biologia molecolare e gli avanzamenti della ricerca nell'ambito del genoma hanno inoltre offerto diverse possibilità di studio dei polimorfismi genetici con la conseguenziale offerta di nuovi strumenti di comprensione della suscettibilità

genetica individuale. Molti degli studi svolti in questo settore sono stati effettuati in ambito occupazionale [Clonfero E. et al., 2003] .

Alcuni epidemiologi hanno interpretato questo nuovo ambito disciplinare come una “reductio” della loro stessa funzione identificandolo come un ritorno ad una dimensione individuale della medicina a discapito di una visione di comunità che deve affrontare e risolvere importanti problemi di sanità pubblica. Molti autori hanno aiutato a superare questa difficoltà definendo ed applicando metodi tipici della epidemiologia analitica in questo ambito disciplinare a partire dallo studio dei problemi relativi alla validazione, alla variabilità tecnica, al disegno dello studio, all’analisi statistica.

Tali metodologie epidemiologiche sono importanti per la definizione e nello studio di tutte le classi di indicatori. Un meeting tenutosi a Lussemburgo nel 1987 e organizzato congiuntamente da diverse organizzazioni permise di fare una rassegna dei diversi tipi di indicatori per la determinazione dell’ esposizione e degli effetti biologici. Le diverse classi di indicatori sono: indicatori di dose interna (1-OHP, transtrans-muconico, acidi mercapturici, cotinina urinaria), indicatori di dose biologicamente efficace (addotti al DNA, “bulky” DNA adducts, addotti proteici), di effetto o di risposta precoce (SCE, micronuclei, aberrazioni cromosomiche, attivazione oncogenetica), di suscettibilità genetica (CYP1A1, CYP1A2, GSTM1, GSTT1, NAT2 ed altri). I polimorfismi genetici possono modulare tutti questi indicatori.

Il primo degli aspetti cioè la validazione può essere effettuata verso la esposizione, verso la malattia e verso la suscettibilità genetica.

1.2.1 Validazione verso l’esposizione

In ogni caso, comunque in letteratura si trovano validazioni solo a livello di gruppo piuttosto che a livello individuale se si esclude un lavoro che solo in una analisi sull’insieme di esposti e non esposti mostra una correlazione positiva fra addotti DNA-IPA ed IPA ambientali.

Particolare attenzione deve essere rivolta ai dati relativi alle finestre temporali critiche senza i quali la validità dei biomarcatori è ridotta anche a causa della mancanza di misure “baseline” [Assennato G., 2000] . La variabilità interindividuale sembra aumentare negli strati geneticamente a rischio facendo ipotizzare una sua dipendenza dalla interazione gene-

ambiente mentre più stabile risulta la variabilità intraindividuale. Quest'ultima dipende dalla stagionalità ed è collegata al problema del tracking (un tracker in un gruppo è un soggetto che parte con valori più elevati rispetto agli altri e in condizioni di steady state li mantiene sempre più elevati) pertanto per lo studio della variabilità sono auspicabili studi sul tracking. La non linearità della curva dose-risposta crea problemi di estrapolazione sia agli altissimi livelli di dose che a quelli a basse dosi. Alle alte dosi si verificano problemi di livellamento mentre alle basse dosi la retro-estrapolazione avviene generalmente su modelli lineari.

L'interazione gene-ambiente si può verificare a basse dosi ed ad alte dosi rendendo per questo non lineare la relazione dose-risposta se si fa eccezione di quelle situazioni ad alta esposizione come possono essere quelle delle cokerie. La interazione gene-ambiente può spiegare perché alcuni individui sviluppano il cancro ed altri no e può anche dare delle spiegazioni alla maggiore suscettibilità di un individuo verso una patologia neoplastica a basse dosi. Secondo il modello proposto da Burnet la spiegazione potrebbe essere legata alla presenza di "overreactors" e di "oversensitive". Mentre in ambito occupazionale (benzene, IPA, asbesto ed arilamine) si riscontrano alte esposizioni a sostanze più selezionate, a basse esposizioni (fumo, diesel exhaust, carcinogeni dietetici ed inquinamento atmosferico) i singoli carcinogeni sono a basse o bassissime dosi ma sono molti di più. Il riscontro quindi di alti rischi a basse dosi è attribuibile alla interazione fra diversi carcinogeni fra di loro a quel livello.

1.2.2 Validazione verso la malattia

Per quanto riguarda gli addotti al DNA (bulky), una review proponeva questo indicatore come associato ad un elevato rischio di tumore polmonare proponendolo come "cumulative unrepaired DNA damage" che proprio perché rappresentava una certa quantità di DNA già riparato poteva essere usato come indicatore di rischio di tumore nella popolazione [Vineis P. et al., 2000]. Una meta-analisi su 691 casi e 632 controlli che studiava i "bulky" addotti al DNA ha evidenziato una associazione con un incremento di rischio di cancro. In conclusione si può affermare che non è ancora del tutto validato questo indicatore come indicatore di rischio di tumore.

1.2.3 Validazione verso la suscettibilità genetica

Sono stati calcolati i rischi attribuibili a diversi genotipi fra soggetti caucasici ed asiatici. I dati disponibili mostrano una sovrastima perché contengono le interazioni fra i diversi genotipi. Tali rischi tuttavia sono più bassi di quelli attribuibili al fumo di sigaretta o altri fattori di rischio ambientale. Alcuni studi mostrano un'associazione fra alcuni polimorfismi genetici ed un alto rischio di cancro. In uno studio è stato quantificato per il CYP1A1 Msp1, CYP1A1 exon 7, GSTM1 e NAT2 il rischio relativo di tumore polmonare e della vescica. Ad esempio in uno studio multicentrico eseguito su 2451 casi di tumore polmonare e 3358 controlli si è verificato che i soggetti caucasici con una variante omozigote del polimorfismo in CYP1A1 avevano un più alto rischio di tumore polmonare [Vineis P. et al., 2003].

1.2.4 Variabilità tecnica

Per evitare la variabilità tecnica bisognerebbe studiare il coefficiente di variazione in misure ripetute, stabilire l'affidabilità di un indicatore indicando il grado di errore random e non random, stabilire la riproducibilità e la ripetitività, identificare le fonti di variabilità, correggere le misure per gli effetti di conosciute fonti che non sono di significato biologico o di interesse per il ricercatore.

Scegliere lo studio più efficace e fattibile con il biomarcatore più opportuno per rispondere alle ipotesi di studio è l'aspetto più importante dell'epidemiologia molecolare. Gli studi tradizionali ("biomarkers developments studies") valutano la riproducibilità e l'accuratezza dei metodi per futuri studi di popolazione ed ottimizza le procedure di raccolta, di processo e conservazione dei campioni.

I cosiddetti "biomarkers characterization studies" valutano la distribuzione esogena ed endogena dei biomarkers per valutare le modalità di applicazione del marker in successivi studi eziologici. Questi possono essere osservazionali o di intervento e possono essere trasversali, caso-controllo e longitudinali. Gli studi eziologici usano i biomarkers per studiare i determinanti della malattia in popolazioni e possono essere usati per definire la proporzione di casi attribuibili ad un biomarker intermedio. Questi possono suddividersi in studi

osservazionali :descrittivi e analitici che a loro volta possono distinguersi in trasversali, caso-controllo, longitudinali, ed ibridi.

1.2.5 Indicatori di dose interna: metaboliti e mutageni urinari

Gli studi sulla modulazione dei polimorfismi genetici sui metaboliti dei composti genotossici sono per lo più limitati all'escrezione dei relativi acidi mercapturici o metaboliti urinari. L'escrezione urinaria di acidi mercapturici è maggiore nei soggetti con elevata attività GST, con specificità diverse a seconda del composto (es. 1,3 dicloroprene e stirene). In particolare i biomarker dello stirene sono largamente influenzati dal genotipo *GSTMI* con una escrezione 5 volte maggiore nei soggetti *GSTMI* positivi tanto che per lo specifico acido mercapturico sono stati proposti due differenti BEI. Al contrario nella esposizione a benzene la via metabolica alternativa agli acidi mercapturici quella dell'acido trans-trans muconico (t,t-MA) è amplificata nei soggetti con ridotta attività GSTs (*GSTMI* e *T1* nullo) . Nell'esposizione a benzene esiste un aumento del t,t-MA anche con altri genotipi, ma sono necessarie ancora delle verifiche sperimentali.

Nell'esposizione ad IPA l'1-pirenolo urinario e i metaboliti degli IPA sono risultati in alcuni studi influenzati significativamente dal genotipo *CYP1A1* o da quello *GSTMI* nullo, mentre in quella ad amine aromatiche si conferma l'influenza del NAT2 sugli indicatori di esposizione (livelli di metaboliti acetilati e non). Interessante è la recente segnalazione di un evidente effetto della ridotta attività *CYP2A6* (genotipo *CYP2A6* *4/*4) sul dimezzamento dei livelli di cotinina urinaria nelle urine dei fumatori, evidenziando una limitazione dell'analisi della cotinina urinaria per valutare l'esposizione a fumo di tabacco.

Per la mutagenicità urinaria è riportato un effetto del genotipo *GSTMI* nullo, e dello stesso genotipo combinato con il *NAT2* lento, negli alti esposti ad IPA non fumatori e negli operai di cokeria fumatori. Per quanto riguarda l'esposizione ad AAs (primarie ed eterocicliche) a causa dell'abitudine al fumo o alla dieta (dopo un pasto di carne cotta ad alte temperature) è risultata evidente una importante influenza delle attività metaboliche *CYP1A2* e *NAT2* mediate (elevati metabolizzatori e lenti acetilatori) sull'escrezione di sostanze mutagene nell'urina a parità di esposizione.

1.2.6 Indicatori di dose biologicamente efficace: addotti alle proteine e al DNA

Solo uno studio riporta un effetto del genotipo *NAT2* nell'esposizione occupazionale ad amine aromatiche, mentre molti studi sull'abitudine al fumo di tabacco segnalano un incremento dell'addotto specifico alla emoglobina del 4-aminobifenile (4-ABP) nei soggetti con genotipo *NAT2* lento in combinazione o meno con una elevata attività *CYP1A2*. Una influenza del *GSTT1* nullo sull'addotto idrossietilvalina /emoglobina (HEV) nell'esposizione ad ossido di etilene (lavoratori opedalieri e fumatori) e ad acrilonitrile (fumatori) è segnalata. La maggior parte degli studi che hanno valutato gli effetti dei genotipi nel monitoraggio biologico dell'esposizione ad agenti genotossici si riferiscono agli addotti al DNA e molti si riferiscono all'esposizione ad IPA ambientale, occupazionale e dovuto allo stile di vita.

Risulta evidente l'influenza del genotipo *GSTM1* nullo, sui livelli di addotti aromatici al DNA delle cellule della serie bianca o della loro frazione linfomonocitaria (generalmente determinati con la metodica della postmarcatura con ^{32}P), da solo o in combinazione con i genotipi *CYP1A1* mutati (a maggiore attività). Il coinvolgimento delle vie metaboliche di attivazione/ detossificazione degli IPA è stato ribadito anche dalla conferma che l'addotto specifico BPDE-DNA determinato in HPLC- fluorescenza era più elevato nei lavoratori di cokeria con genotipi *GSTM1* nullo e *CYP1A1* *1/*2 or *2/*2 (29,31). Vi sono in letteratura sporadiche segnalazioni sull'influenza di altri citocromi polimorfi il *CYP2D6* e il *CYP3A* sul livello di addotti aromatici al DNA. Nell'esposizione al fumo di sigaretta altri genotipi oltre al *GSTM1* *0/*0 sono stati dimostrati capaci di modulare il livello di addotti aromatici al DNA: la ridotta attività GSTP1, i genotipi *NAT1* e *NAT2* lento acetilatore, *ALDH2**1/*2 or *2/*2 (con ridotta *ALDH2* attività) e il *GSTT1* *0/*0 da solo o insieme ai genotipi *NAT2* e *NAT1* lento.

Recentemente, alcuni dei polimorfismi della riparazione del DNA, da poco identificati, sono stati messi in relazione con il livello di addotti al DNA nell'esposizione ambientale e/o per stile di vita a genotossine. La presenza anche di uno solo degli alleli mutati dei geni della riparazione del DNA (*XRCC1*399 Gln and/or *XPB* 751 Gln) era in grado di indurre un aumento significativo del danno al DNA nella popolazione generale [Palli et al., 2000, Matullo et al., 2001; Hou et al., 2002]. Anche lo specifico addotto aflatoxina-DNA è stato trovato più elevato nella placenta di madri con una ridotta capacità riparativa legata alla presenza dell'allele mutato *XRCC1* 399 Gln.

Il danno ossidativo al DNA sia di origine endogena che esogena può essere stimato dai livelli di 8-idrossi-desossiguanosine (8-OH-dG) nell'urina o nel DNA leucocitario. Viene segnalata

una influenza significativa del genotipo *ALDH2* *2/*2 (ridotta attività enzimatica detossificante) sull'aumento dei livelli di 8-OH-dG nei leucociti dei bevitori di alcolici.

1.3 Influenza della suscettibilità individuale su basi genetiche sui biomarkers di rischio genotossico

L'attivazione metabolica e le vie di disintossicazione mediano le prime tappe della carcinogenesi ambientale per cui è probabile che le differenze in queste attività siano responsabili delle variabilità interindividuali che si riscontrano nella suscettibilità al cancro. È stato dimostrato che parecchi geni che sono coinvolti nel metabolismo dei carcinogeni sono polimorfici in popolazioni umane; specifici alleli sono associati con un aumentato rischio di cancro. Negli ultimi anni molti gruppi di ricerca si sono occupati della valutazione del rischio genotossico mediante studi di monitoraggio biologico in popolazioni esposte tenendo conto delle loro caratteristiche genetiche. I polimorfismi genetici degli enzimi coinvolti nel metabolismo degli xenobiotici considerati negli studi di biomonitoraggio del rischio genotossico nell'uomo sono stati i seguenti: *ALDH2* (aldeide deidrogenasi), *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2C*, *CYP2D6* (citocromi P450), *EPHX* (epossidoidrolasi) *GSTM1*, *GSTM3*, *GSTP1*, *GSTT1* (glutazione S-transferasi), *NAT1*, *NAT2* (N-acetiltransferasi), *NQO1* (NADPH chinone ossidoreduttasi) e la *PON1* (paraoxonasi). Recentemente anche i seguenti polimorfismi da poco identificati di alcuni geni della riparazione del DNA sono stati considerati: *ERCC1* (cross-complementing 1, riparazione per escissione), *ERCC2* or *XPD*, *XRCC1* e *XRCC3* (riparazione da raggi X) e l'*hOGG1* (8-OH-guanina glicosidasi umana) [Pavanello S., 2003].

Alcuni studi hanno valutato il polimorfismo della n-acetiltransferasi e il suo ruolo nella determinazione del rischio di cancro della vescica e hanno dimostrato che in alcune esperienze l'appartenenza a differenti categorie di "lenti acetilatori" o "veloci acetilatori" potrebbe spiegare la relazione dose-risposta fra fumo di sigaretta e rischio di cancro della vescica, che per questa ragione potrebbe essere a priori presente nella popolazione. Altri studi hanno preso in considerazione il polimorfismo della glutazione transferasi interpretata come una variabilità di tipo etnico-geografica con una conseguente interpretazione etnico-geografica della suscettibilità agli effetti sulla salute a parità di esposizione, per esempio di IPA.

Altri studi hanno indagato il polimorfismo del citocromo p-450. Molta attenzione bisogna comunque porre nell'interpretazione di fenomeni che ricadono in questo gruppo di indicatori per evitare di attribuirli erroneamente a fattori di origine genetica.

1.4 Sistema nazionale di sorveglianza epidemiologica dei tumori professionali

La recente legislazione prevenzionale in tema di cancerogenesi professionale, emanata in recepimento di una serie di Direttive Comunitarie, prevede l'attivazione di numerosi flussi informativi inerenti sia la caratterizzazione (natura, durata e livelli) delle esposizioni ad agenti cancerogeni che la notifica di patologie tumorali di sospetta origine professionale individuando l'ISPESL quale "centro di riferimento nazionale" "per la raccolta ed il "trattamento" dei dati inviati [Assennato G. et al, 2003] .

Per la prima volta in Italia viene regolata da una serie di articoli di legge (artt. 4, 21, 35, 36, 49 D.Lgs. 277/91, artt. 70,71,87,88 D.Lgs. 626/94, art. 92 DLgs. 230/95, artt. 6,7 D Lgs. 66/00) la sistematica raccolta di dati sulla morbosità e mortalità per patologia tumorale, opportunamente integrata da informazioni sui fattori di rischio espositivi presenti nei luoghi di lavoro.

Gli articoli specifici contenuti in ogni singolo provvedimento legislativo di fatto pongono le basi alla istituzione di un Sistema Informativo nazionale deputato al monitoraggio dei livelli di esposizione a cancerogeni ed alla sorveglianza epidemiologica delle neoplasie di origine lavorativa.

In realtà, la mancata emanazione dei Regolamenti Attuativi, fatta eccezione del recente DPCM 308/2002 - Registro Nazionale Mesoteliomi, ha sollevato molti dubbi e perplessità rendendo in concreto inapplicabile quanto i provvedimenti legislativi prevedevano in termini di adempimenti operativi e documentali.

Infatti le leggi in questione individuano come modalità operative per la valutazione del fenomeno neoplastico in ambiente di lavoro solo procedure di rilevazione passiva (notifiche) che risultano poco affidabili e ancora più inadatte a caratterizzare il fenomeno generale della cancerogenesi professionale che già per le sue caratteristiche risulta di complessa definizione.

La lunga latenza tra l'esposizione e la malattia, la difficoltà ad ottenere una dettagliata anamnesi professionale, la non conoscenza dei rischi oncogeni lavorativi da parte delle strutture di cura, l'impossibilità ad individuare, per tumori a limitata frazione eziologica, i casi da attribuire a fattori occupazionali, l'insorgenza della patologia in soggetti non più

professionalmente attivi, la genesi multifattoriale della patologia (abitudini voluttuarie, esposizioni ambientali extralavorative, suscettibilità individuale) sono tra i principali motivi della sottostima delle neoplasie lavorative.

D'altra parte la cancerogenesi professionale rappresenta per il nostro Paese un grave problema di sanità pubblica.

Le stime di massima che fanno riferimento alla letteratura scientifica [Doll R, Peto R, 1981, Boffetta P, Kogevinas M., 1999] indicano, in media, in un 4% (6.400 casi di decesso) la percentuale di casi attribuibili alle esposizioni lavorative che le statistiche ufficiali degli indennizzi (INAIL) riescono a descrivere solo in minima parte [Verdel U. et al., 2001].

In questo contesto l'ISPESL, pur in assenza di dispositivi di legge (Regolamenti attuativi), ha gettato le basi per la realizzazione di un sistema di sorveglianza epidemiologica dei tumori professionali idoneo alla "sistematica e periodica raccolta, all'analisi ed alla valutazione dei dati sanitari al fine di sviluppare piani prevenzionali per la salvaguardia ed il miglioramento della salute nei luoghi di lavoro (CDC - NIOSH www.cdc.gov).

1.4.1 Il Registro nazionale dei Mesoteliomi (Re.Na.M.)

Per neoplasie rare, ad elevata frazione eziologia professionale, è stata attivata una rilevazione sistematica a livello nazionale. L'approccio adottato è stato quello messo a punto dal Registro Nazionale dei Mesoteliomi [Chellini E. et al., 1996, Nesti et al. 2001].

1.4.2 Il Progetto OCCAM

Per tumori relativamente diffusi tra la popolazione generale e caratterizzati da una frazione eziologica meno consistente dei cosiddetti tumori "sentinella" è sembrato opportuno mettere a punto un diverso sistema informativo per la rilevazione dei tumori di sospetta origine professionale basato su fonti informative correnti [Crosignani P. et al, 1999].

In particolare il progetto OCCAM (OCCupational CANcer Monitoring) si basa sulla ricostruzione delle storie lavorative mediante l'utilizzo degli archivi dell'INPS. Il disegno è di tipo caso-controllo, in cui i casi sono ricavati da sistemi di popolazione, i controlli dalle popolazioni sorgenti e le "esposizioni" professionali sono date dai settori in cui i soggetti hanno prestato la loro attività lavorativa.

Sono stati utilizzati come prima fonte informativa i dati dei Registri Tumori Italiani (RTI). Questi coprono circa il 15% della popolazione del nostro paese, sono di ottima qualità e hanno già maturato numerose esperienze nel campo della ricerca etiologica.

Gli archivi informatizzati dell'Istituto Nazionale della Previdenza Sociale (INPS) riportano, a partire dall'anno 1974, i contributi versati dai lavoratori dipendenti dell'impresa privata, il periodo di lavoro, la qualifica del lavoratore e le imprese ove si è svolta l'attività lavorativa. Le imprese, a loro volta, sono classificate secondo il ramo di attività economica.

Lo studio si deve necessariamente limitare a valutare i rischi per comparto di attività economica. Inoltre, l'unico archivio per il quale si dispone del codice di attività è quello relativo al lavoro dipendente delle imprese a partire dal 1974.

Sulla base di questa esperienza è stato pianificato e realizzato il progetto ISOD.

1.4.3 Il progetto ISOD

Il progetto ISOD si è posto l'obiettivo di realizzare un sistema di sorveglianza epidemiologica delle patologie croniche lavoro-correlate tramite l'utilizzo congiunto di banche dati: il Registro delle Cause di Morte, il Registro Tumori e l'Archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera.

1.4.4 Conclusioni

Il sistema nazionale di sorveglianza epidemiologica dei tumori professionali in corso di realizzazione ha gettato le basi per la valutazione sistematica della stima quali-quantitativa del fenomeno della cancerogenesi occupazionale in Italia attraverso la messa a punto di reti informative distribuite sul territorio e di procedure metodologiche ad hoc applicabili ad archivi correnti di natura previdenziale.

I primi risultati prodotti dal sistema nazionale confermano che il fenomeno è di entità tutt'altro che trascurabile e forniscono elementi significativi per l'avvio di attività prevenzionali.

Ad esempio OCCAM, rilevando per ogni soggetto sia i dati anagrafici, sia le imprese presso cui ha svolto attività lavorativa (dopo il 1974), consente l'accertamento, mediante inchieste individuali, delle mansioni e delle esposizioni che hanno determinato il rischio.

Il progetto ISOD si è dimostrato in grado di individuare la maggior parte dei rischi noti per molti dei comparti presi in considerazione e di mettere in evidenza nuove e inaspettate associazioni generando ipotesi relative alla eziologia professionale delle malattie. Il sistema riconosce e conferma rischi quali l'incremento di mortalità per traumatismi e cause violente nei Settori Edilizia e Trasporti, l'incremento di rischio di cancro polmonare per la Siderurgia e Costruzioni Meccaniche. Evidenzia anche associazioni non segnalate in letteratura: in quasi tutte le regioni un eccesso di mortalità per neoplasia dello stomaco nell'Industria del Legno, i tumori dell'encefalo e le leucemie in Siderurgia. La presenza di eccessi di mortalità per patologia non neoplastica in Liguria (pneumoconiosi nei Settori Siderurgia e Costruzioni Meccaniche, polmoniti e patologie cerebrovascolari nel Trattamento dei Metalli, ecc.) indicano verosimilmente una condizione lavorativa peggiore rispetto alle altre zone.

Per favorire poi il riconoscimento e la notifica dei casi di neoplasie da lavoro all'ISPESL, oltre che alle Istituzioni già competenti, sono in corso di programmazione iniziative volte ad informare ed a formare i medici di base sui rischi associati alle esposizioni ad agenti cancerogeni nei luoghi di lavoro ed a promuovere collaborazioni con i Dipartimenti di Prevenzione delle AASSLL che dovrebbero assumere il ruolo di centri di raccolta, verifica e smistamento delle segnalazioni di casi di tumore professionale all'Istituto.

Nonostante l'evidente limite legato all'uso di indicatori grossolani di esposizione il sistema di sorveglianza epidemiologica ha dimostrato di poter dare informazioni utili ai servizi di prevenzione negli ambienti di lavoro a livello territoriale.

1.5 Fonti di dati epidemiologici correnti

Le fonti per ottenere dati utili all'analisi dei tassi e dei rischi relativi alla salute della popolazione sono numerose. I dati per il calcolo dei tassi usati negli studi epidemiologici possono essere discussi in termini di *denominatori*, che definiscono le popolazioni a rischio, e

numeratori che definiscono gli eventi o le condizioni che si intende rilevare. Le statistiche dei censimenti generalmente forniscono dati per i denominatori e quelle ottenute da un largo range di ricerche e registrazioni relative alla salute ed alla malattia forniscono dati per i numeratori. La maggior parte delle nazioni raccoglie sinteticamente statistiche anagrafiche e dati ricavati dai censimenti di popolazione, sebbene la qualità di essi vari da paese a paese. Non tutte le nazioni posseggono sistemi validi di registrazione dei dati come in Italia.

I dati concernenti le nascite e le morti generalmente derivano da statistiche anagrafiche nazionali, che utilizzano le informazioni del censimento più recente per i denominatori dei tassi. L'organizzazione della raccolta dei dati correnti avviene a livello nazionale; tuttavia alcuni di essi vengono trasmessi da certi paesi alle Nazioni Unite che poi pubblicano un largo compendio delle statistiche nazionali, come il *Demographic Yearbook* e *l'Health Statistics Annual*, consentendo ad un ricercatore di confrontare, per esempio, il tasso di mortalità infantile di paesi diversi.

1.5.1 Fonti di dati epidemiologici correnti in Italia

In Italia, in passato, la raccolta di informazioni attendibili sui principali fenomeni che si verificavano nella popolazione si basava sui registri di stato civile e sui censimenti periodici, in base ad un sistema istituito dal Governo che forniva solo acquisizioni sociodemografiche, per l'assolvimento di attività generali di tipo amministrativo. Attualmente, invece, le fonti di dati epidemiologici correnti si basano su un sistema misto con finalità generali (socio-demografiche, economiche, ecc.) e sanitarie (dati sulla distribuzione delle malattie infettive, casistiche ospedaliere, ecc.). La raccolta dei dati avviene a livello locale, regionale e nazionale, con modalità e frequenza di rilevazioni specifiche in base alle quali si possono distinguere:

- Fonti universali e continue (ad es. mortalità)
- Fonti universali e sporadiche (ad es. censimento)
- Fonti campionarie e continue (ad es. registro tumori)
- Fonti campionarie e sporadiche (ad es. indagini di epidemiologia investigativa e sperimentale).

I dati epidemiologici correnti sono importanti sia per fini amministrativi che per fini di ricerca: il loro impiego integrato nella sorveglianza e nella ricerca epidemiologica necessita di particolari requisiti tra i quali i più importanti sono rappresentati da accuratezza, tempestività, completezza, confrontabilità, attenzione all'analisi e all'utilizzo, orientamento alla popolazione e alla valutazione, flessibilità nella utilizzazione.

A livello **nazionale** le fonti di dati raccolti con modalità e con frequenza universale e continua sono rappresentate da:

- Rilevamento della mortalità e delle sue cause tramite le tre
- schede ISTAT (mortalità generale, mortalità infantile e natalità);
- mortalità);
- Notifica delle malattie infettive;
- Malattie professionali e infortuni sul lavoro.

A livello **regionale**, invece, le principali fonti sono costituite da :

- Registri di patologia;
- Schede di Accettazione-Dimissione Ospedaliera;
- Dati riguardanti la struttura e l'attività degli Istituti di Cura.

A livello **locale**, infine i dati sono raccolti dai diversi servizi delle Aziende Sanitarie Locali (ASL), dove avviene una prima elaborazione spesso integrata dei dati.

1.5.2 Fonti di dati a livello nazionale

Rilevamento della mortalità e delle sue cause

Il flusso informativo dei dati di mortalità ai sensi del decreto del 10 settembre 1990 n.285 inizia a livello locale con il medico che constata il decesso e redige una scheda di morte. Questa viene poi inviata all'ufficiale di stato civile del Comune, il quale a sua volta la completa con dati anagrafici. Una copia della scheda di morte dovrà quindi pervenire, entro 30 giorni, all'ASL di appartenenza. Qualora il deceduto fosse residente nel territorio di un'ASL diversa da quella dove è avvenuto il decesso, quest'ultima deve inviare una copia della scheda di morte all'ASL di residenza. Ogni ASL deve istituire e tenere aggiornato un registro contenente l'elenco dei deceduti nell'anno e la relativa causa di morte, nonché provvedere ad

inviare la scheda alla Regione ed alla Prefettura da cui poi giungerà all'ISTAT. In questa sede avvengono le ultime elaborazioni finalizzate alla produzione di statistiche demografiche generali e di statistiche sanitarie. L'ultima tappa dell' i formazione è rappresentata dall' OMS che avvalendosi dei dati trasmessi dall'ISTAT, redige l'Annuario di Statistiche Sanitarie Mondiali. Le statistiche di mortalità hanno dei limiti intrinseci, in quanto:

1. Di fatto è possibile l'analisi routinaria di una sola causa e non la codifica di altri fatti morbosi o altre variabili;
2. E' inevitabile un ritardo informativo per la restituzione dei dati;
3. L'accuratezza della certificazione nosologica non è uniforme; ciò può dipendere da difficoltà diagnostiche, mancanza di accuratezza nella compilazione, errori di codifica, ecc .

Notifica delle malattie infettive

Altra fonte di dati correnti è rappresentata dal sistema di notifica delle malattie infettive ai sensi del Decreto del Ministero della Sanità 15 dicembre 1990 che sancisce l'obbligo “*per il medico che nell'esercizio della sua professione venga a conoscenza di un caso di qualunque malattia diffusiva o sospetta di esserlo, pericolosa per la salute pubblica*” di notificarla all'Autorità Sanitaria competente. Le malattie infettive sono state divise in 5 classi. Per ogni classe di malattia la raccolta dei dati avviene con una apposita modulistica.

L'ASL ha anche il compito poi di trasmettere mensilmente alla Regione schede di riepilogo mensile delle malattie infettive ad elevata frequenza e/o passibili di controllo. I moduli relativi alle denunce di malattie infettive vengono poi inviati al Ministero della Sanità che a sua volta fa capo all'ISTAT.

Notifica delle malattie professionali e degli infortuni sul lavoro.

Il flusso informativo sulle malattie professionali e gli infortuni sul lavoro coinvolge l'ASL, l'Ispettorato del Lavoro, l'Autorità Giudiziaria, per terminare con l'Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL).

Censimento

Il metodo più ampio per la rilevazione delle condizioni di salute della popolazione è fornita dal censimento (modalità di rilevazione universale sporadica) che interessa che interessa anche i settori demo-anagrafico, economico e sociale. Esso, che in Italia si effettua

con periodicità decennale, si rivolge alla intera popolazione e il flusso informativo avviene mediante autogestione del questionario da parte dei censiti. Le informazioni con esso raccolte forniscono un'immagine attendibile sulle condizioni della popolazione in un determinato momento, riferendosi ad un arco di tempo molto ristretto. Tale modalità di rilevazione dei dati, essendo affidata a persone diverse, non è particolarmente attendibile per quanto concerne la precisione delle notizie raccolte.

1.5.3 Fonti di dati a livello regionale

Registri di Patologia (Registri Tumori)

I Registri Tumori sono l'esempio più caratteristico nonché l'unico sufficientemente sperimentato nel nostro Paese di registri di patologia. La raccolta dei dati fornita dai Registri Tumori deriva da due fonti : gli ospedali mediante il sistema delle SDO e le anagrafi comunali. Particolare attenzione viene posta nell'identificazione anagrafica dei malati allo scopo di evitare una doppia registrazione e nella classificazione del tipo di tumore grazie alla consultazione degli archivi dei servizi di Anatomia Patologica effettuata da personale del Registro.

Le variabili da rilevare sono rappresentate da

- dati anagrafici (cognome e nome, sesso, data di nascita, luogo di residenza);
- localizzazione e tipo morfologico del tumore;
- data della diagnosi; (modalità di diagnosi)
- causa del decesso;
- fonte dell' informazione.

Il Registro, per ottenere la massima efficacia, nel senso di percentuale minima di casi sfuggiti alla registrazione, deve quindi essere collegato a tutte le possibili fonti di dati.

Dati di accettazione –dimissione ospedaliera

Le schede di dimissione ospedaliera (SDO) rappresentano oltre che il documento base per il calcolo dei DRG per il pagamento delle prestazioni, una modalità universale e continua per ottenere dati epidemiologici sui ricoveri ospedalieri. In esse sono riportati i dati anagrafici

completi del paziente, dati relativi al ricovero ed ai trasferimenti e dati nosografici (diagnosi all'ammissione, alla dimissione, eventuali interventi chirurgici). Il D.M. 26-07-93 disciplina il flusso informativo sui dimessi dagli istituti di ricovero pubblici e privati: esso prevede che ogni tre mesi le schede di accettazione-dimissione ospedaliera vengano inviate dalla regione o dalla provincia autonoma di appartenenza al Ministero della Sanità (Servizio Centrale della Programmazione Sanitaria) che provvederà alla raccolta, elaborazione e pubblicizzazione dei dati.

Dati riguardanti le attività degli istituti di cura

Il flusso origina dalla Direzione Sanitaria dei presidi ospedalieri e raggiunge direttamente l'ISTAT dove hanno luogo le elaborazioni pubblicate nei volumi delle statistiche sanitarie. Lo scopo è quello di fornire informazioni sul personale, sulla distribuzione di posti letto e sul movimento dei ricoverati nei presidi ospedalieri pubblici e privati.

2. I registri tumori come strumenti di ricerca

Il compito primario dei registri tumori è quello di raccogliere informazione sulla totalità dei casi di tumore che insorgono in una popolazione demograficamente definita (popolazione residente in una determinata provincia, o in una regione, o in una nazione). Il campo di applicazione di dati raccolti dai registri tumori è stato nel corso di questi anni in rapida evoluzione. I registri tumori hanno le seguenti finalità:

1. valutare la variabilità geografica dell'incidenza dei tumori e fornire il supporto campionario per gli studi analitici sui fattori di rischio;
2. stimare la sopravvivenza, parametro essenziale per la valutazione dell'efficacia del sistema sanitario nel trattamento dei tumori, e la prevalenza, indicatore importante per la programmazione sanitaria in campo oncologico.

La possibilità tecnica di associare automaticamente i dati di incidenza con quelli di altre fonti (cartelle cliniche, schede di dimissione ospedaliera, referti di anatomia patologica) accresce ancora oggi costantemente il campo di applicazione e la potenza informativa dei registri. L'associazione italiana registri tumori (AIRT) dal 2005 partecipa ad una convenzione con il Centro per la collaborazione e il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Sanità dall'associazione nazionale Registri Tumori che le collaborazioni attribuisce tra le altre cose all'AIRT il compito di validare i dati dei RT italiani e accreditarsi presso le banche dati. Nella figura 1 è riportata la distribuzione geografica dei registri tumori italiani (in colore scuro sono evidenziate le aree coperte dalla registrazione). ; attualmente in Italia vi sono attualmente 23 Registri Tumori accreditati e la popolazione coperta è del 26%.



Figura 1 Fig. 1 Distribuzione geografica dei registri tumori italiani

Per quanto concerne la gestione dei dati da parte dei Registri Tumori, poiché essi conducono delle attività a scopo di monitoraggio sanitario e ricerca scientifica per conto del Sistema Sanitario Nazionale, sono in armonia con i principi generali "in base ai quali i soggetti pubblici sono autorizzati a trattare dati sensibili" come previsto dal DL 11 maggio 1999 pubblicato sulla G.U. del 17 maggio 1999 (Disposizioni integrative della legge 31 dicembre 1996 n. 675 sul trattamento dei dati sensibili da parte di soggetti pubblici) e DL 30 luglio 1999, n° 282 pubblicato sulla G.U. n. 191 del 16/8/1999 (Disposizioni per garantire la riservatezza dei dati personali in ambito sanitario) e Legge delega n° 172 del 2001" In materia di protezione dei dati personali".

Il monitoraggio e le analisi statistico-epidemiologiche effettuate consentono l'elaborazione di informazioni e strategie di intervento utili nel campo della cura e prevenzione delle patologie neoplastiche e sono, quindi, di importanza fondamentale nell'ambito delle funzioni di programmazione, per le attività di sorveglianza sanitaria e per la promozione dello stato di salute della popolazione.

I Registri Tumori di Popolazione, si possono definire come strutture finalizzate alla raccolta, analisi ed interpretazione dei dati che si riferiscono a persone con diagnosi di tumore, residenti nel territorio di competenza .

I Registri Tumori costituiscono una risorsa insostituibile per la ricerca clinica ed epidemiologica in oncologia. Infatti è tramite queste organizzazioni che è possibile valutare sia le dimensioni della malattia nella popolazione generale, sia promuovere ricerche volte a comprenderne le cause. I RT consentono, inoltre, di valutare il successo delle terapie e progettare e valutare gli interventi di prevenzione. Per questi fini i Registri Tumori debbono necessariamente operare su dati individuali identificabili. Infatti, per il funzionamento dei RT è indispensabile collegare informazioni individuali provenienti da fonti diverse. Il "valore aggiunto" dei dati di un RT è proprio la sintesi ragionata di un numero notevole di informazioni provenienti da fonti diverse, sia sulla malattia, sia sui determinanti di essa. Un RT ottiene la definizione migliore possibile del tipo di tumore collegando le informazioni di tutti i ricoveri e le visite ambulatoriali che ha avuto il paziente con la definizione della patologia ottenuta mediante esami di laboratorio, integrata, se necessario, con la eventuale causa del decesso e con le informazioni assunte dal medico curante. Un RT risulta quindi avere un elenco completo e ben definito rispetto al tipo di neoplasia ed alla data di insorgenza di tutti i casi insorti nella popolazione di riferimento.

Gli studi sulle cause dei tumori si effettuano oggi prevalentemente mediante il confronto delle caratteristiche e della storia pregressa dei casi di tumore con quelle della popolazione

sana. Così è stato possibile riconoscere il fumo di sigaretta, l'amianto, ed altri e numerosi fattori come cause dei tumori umani.

È anche importante evidenziare che senza questo tipo di studi non sarebbe oggi possibile riconoscere i fattori causali per le neoplasie maligne ed attuare i conseguenti interventi di prevenzione.

I RT svolgono, come parte importante della loro attività, anche una valutazione delle procedure di diagnosi precoce e del successo delle terapie in campo oncologico. Queste valutazioni sono possibili solo perchè esiste la possibilità di studiare la storia individuale di tutti i casi insorti in una popolazione mettendo in relazione gli interventi con gli esiti.

Per il raggiungimento di tali fini i Registri Tumori si avvalgono di un Sistema Informativo composto da:

- Le informazioni di Dimissione Ospedaliera
- Le cartelle cliniche dei ricoveri e delle visite ambulatoriali
- Le refertazioni dei Servizi di Anatomia Patologica e dei Laboratori di Analisi
- Le cartelle relative al trattamento dei pazienti neoplastici (ambulatori, day-hospital, radioterapie)
- I certificati di morte
- Le informazioni anagrafiche relative allo stato in vita ed al luogo di residenza dei soggetti
- Le informazioni relative all'assistenza sanitaria di base
- Le informazioni relative ai pazienti neoplastici raccolte dal medico di base
- Le informazioni relative alle prescrizioni terapeutiche
- Le informazioni relative alle pregresse attività lavorative ed allo stato socio-economico

L'accesso a queste informazioni avviene sia su base individuale, al fine di completare le informazioni già in possesso al Registro, sia come estrazione dagli elenchi esistenti di soggetti con particolari caratteristiche, al fine di promuovere studi sulla salute di questi particolari gruppi di persone (ad esempio studiare il rischio di neoplasia di tutti i soggetti che abbiano lavorato in una particolare industria, o che abbiano esercitato una specifica professione). È opportuno sottolineare che questo tipo di utilizzo delle informazioni da parte del Registri costituisce un insostituibile strumento di tutela della salute delle persone di cui vengono trattati i dati.

Il Registro esamina schede di dimissioni ospedaliere, cartelle cliniche, referti di Anatomia Patologica, cartelle di radioterapia ed esenti ticket per patologie oncologiche. Per tutti i nuovi casi viene inoltre verificata l'identità presso le anagrafi, onde assicurare la correttezza delle informazioni e consentire un follow-up attivo della sopravvivenza del caso (tramite consultazione anagrafica). A fronte di questo volume di dati, della delicatezza delle informazioni registrate e della importanza delle ricerche connesse con la sua attività, i Registri Tumori adottano un insieme di regole e norme di comportamento ben definite.

I Registri tengono rapporti stabili con i mezzi di informazione al fine di far conoscere al pubblico la propria attività ed i risultati delle ricerche compiute utilizzando i dati della popolazione (racc. Consiglio d'Europa R 81 e successive modificazioni).

I RT sono stati previsti dall "Atto di Intesa tra Stato e Regioni per la definizione del Piano Sanitario Nazionale relativo al triennio 1998-2000 (G.U. 1994-1996" (G.U. n. 8, 12 gennaio 1994), ripreso dal DPR 1 marzo 1994 "Approvazione del Piano Sanitario Nazionale per il triennio 1994-1996" (G.U. n.107, 23 luglio 1994), che prefiguravano tra le "Azioni programmate in materia di prevenzione e cura delle malattie oncologiche" , il "completamento dell'istituzione dei Registri Tumori su tutto il territorio nazionale".

3. La banca dati INPS

Le banche-dati dell'INPS, grazie alla completa automazione dei diversi processi di lavoro, costituiscono oggi un riferimento costante per analizzare l'andamento dell'occupazione del nostro Paese ed i riflessi che la stessa produce sul sistema del *welfare* e sugli assetti della previdenza sociale. Tale contributo risulta spesso essenziale anche al fine di verificare l'effettiva incidenza dei diversi interventi che Parlamento e Governo realizzano per incrementare l'occupazione, rendere più flessibili i modelli contrattuali di impiego e razionalizzare l'intero mercato del lavoro.

Il sistema informativo dell'Inps fornisce inedite chiavi di lettura per lo studio di fenomeni rilevanti per il mondo del lavoro, quali le politiche del lavoro, la progettazione di interventi sul territorio, le ricerche di 'mercato sociale', la demografia e le variazioni strutturali delle imprese, la mobilità dei lavoratori nel territorio, nei settori di attività economica e nelle aziende.

L'Istituto svolge, a tale riguardo, un'intensa attività di analisi statistica che si esplicita formalmente sia attraverso il mezzo di diffusione di tipo tradizionale, cioè le pubblicazioni, sia attraverso la costruzione e gestione di banche dati statistiche consultabili on line da parte di strutture interne e utenti esterni. Tali dati costituiscono un patrimonio di elevato valore e rappresentano uno strumento di grande utilità per le attività di tipo direzionale ai vari livelli decisionali. Pertanto l'esigenza di realizzare un'architettura integrata e completa, in grado di fornire un supporto decisionale ai vari livelli, ha portato l'Inps a scegliere opportuni e mirati investimenti in strumenti tecnologici potenti e innovativi.

3.1 Aspetti organizzativi

L'uso del software di analisi nasce dall'esigenza di riorganizzare i preesistenti archivi in modo più funzionale, sia dal punto di vista grafico che dal punto di vista della disponibilità e fruibilità dei dati stessi e di creare datawarehouse statistici ad uso interno ed esterno. Con il supporto delle soluzioni Sas, l'Istituto ha realizzato una serie di basi dati statistiche certificate tutte fruibili attraverso il sito ufficiale www.inps.it, garantendo l'utilizzazione dinamica delle informazioni e tempi di risposta rapidi.

L'obiettivo perseguito e raggiunto dall'Istituto era quello di realizzare basi dati statistiche certificate e applicazioni web di navigazione multidimensionale rispondenti a tre requisiti fondamentali:

1. elevato grado di affidabilità e accessibilità delle informazioni da parte di organismi esterni, enti di ricerca, università e privati cittadini.
2. la sicurezza della base dati, elemento determinante per l'uso delle elaborazioni e delle proiezioni statistico-attuariali effettuate dall'Istituto, tra questi i bilanci tecnici ed il modello revisionale
3. il processo di controllo e validazione dei flussi informativi generati e la segnalazione di eventuali anomalie alle strutture competenti”.

3.2 La disponibilità dei dati INPS

In base alla legislazione italiana, gli Enti pubblici – e quindi anche l'INPS - devono rendere disponibili le proprie informazioni alle altre amministrazioni, senza alcun pagamento, per l'adempimento dei rispettivi fini istituzionali (esempio, scambio dati tra INPS e Comuni, INAIL, Ministeri, ecc.).

E' prevista inoltre la messa a disposizione delle informazioni pubbliche a soggetti terzi che richiedano di utilizzarli. Valgono, in questo caso, le disposizioni e le “regole” contenute nella Direttiva europea (esclusione dal riutilizzo delle informazioni che presentano limitazioni all'accesso in quanto soggette a diritti di proprietà intellettuale, a limitazioni legate alla privacy, a vincoli di sicurezza o riservatezza, ecc.)

In questi casi l'INPS stipula apposite convenzioni, salvaguardando la legge sulla sicurezza dei dati e sulla privacy.

3.3 Limiti nell'utilizzo dei dati INPS

Per la realizzazione del nostro progetto di ricerca avremmo dovuto poter ricavare dall'archivio INPS le seguenti informazioni:

1. Codice Azienda con denominazione/ settore produttivo.
2. Elenco Aziende con codice e denominazione/settore produttivo a partire da quelle presenti nei 35 Comuni della ASL NA4 con numero di addetti eventualmente distinti per sesso.

3. Corrispondenza dati anagrafici
4. Inizio periodo contributivo
5. Se cessata attività lavorativa, fine periodo contributivo

Ciò al fine di identificare situazioni occupazionali “a rischio”, che meritavano un approfondimento conoscitivo ed un’attività di monitoraggio costante. Inoltre, attraverso la banca dati dell’INPS , per ciascuna realtà in cui si fossero evidenziati eccessi di rischio per patologia neoplastica, avremmo dovuto ricostruire l’intera coorte degli addetti.

Tuttavia tutti i fini che ci eravamo proposti sono stati vanificati da una serie di problemi burocratico-amministrativi nonché da una scorretta strutturazione dei dati stessi che non ci hanno consentito, in ultima istanza, l’utilizzo dei dati fornitici dalle fonti regionali campane. Tali problematiche possono essere così riassunte:

1. Cattiva Comunicazione tra le Sedi Regionali e Nazionali INPS: tale problema si è reso evidente sin dal principio e ha rallentato fortemente gli studi; non ci è stata consentita infatti, anche dopo numerosi “permessi di entrata”, la visualizzazione diretta del materiale richiesto.
2. L’archivio INPS non ci ha consentito di ricostruire l’intera coorte degli addetti e quindi di visualizzare una mappa reale dell’occupazione lavorativa in Campania in quanto elabora i propri dati per sede contributiva e non occupazionale; non vi è distinzione nelle banche dati tra unità produttiva e sede legale delle aziende registrate. Ciò determina una errata stima delle realtà realmente attive sul territorio.

Per “ errata stima “ si intende sia una sovrastima del dato (L’azienda Aeritalia , pur avendo delle sedi operative in alta Italia fa versare ai suoi dipendenti i contributi in Campania) ed anche una sottostima (gli addetti FIAT sono in numero inferiore all’ atteso perché i dipendenti sono registrati dal punto di vista contributivo nella sede di Torino)

3. Il problema della privacy , rivelatosi al momento fortemente complesso , di fatto non ci ha consentito di conoscere denominazione delle aziende e distinzione degli addetti ad esse appartenenti secondo il sesso pur essendo il trattamento dei dati personali legittimato dalla attuale normativa sul trattamento di dati sensibili riguardanti i Registri di Patologia, in quanto attività di "rilevante interesse pubblico" come riportato nel DL 11/5/1999 n°135 ed in particolare nell'art. 17.

4. Banca dati Inail - Ispesl

Con il Protocollo d'intesa 25.7.2002 l'INAIL, l'ISPESL, le Regioni e Province Autonome, attraverso le ASL, si sono impegnate a definire un programma di collaborazione finalizzato allo sviluppo di un sistema informativo integrato e con articolazioni in tutto il territorio nazionale. L'obiettivo primario di questo programma è quello di impostare un piano di iniziative e di interventi che abbia come fondamento la sistematicità degli scambi delle informazioni utili in materia di sicurezza e salute nei luoghi di lavoro con il fine di aumentare il patrimonio delle conoscenze e di predisporre adeguate iniziative di prevenzione e tutela della salute nei luoghi di lavoro. Sul piano pratico, l'INAIL, ha concretizzato con le Regioni, i Servizi di Prevenzione dell'ASL e l'ISPELS, questo programma di iniziative progettuali per la progressiva costruzione di un sistema informativo integrato per la prevenzione. Alla base di tale sistema si pone il progetto "NUOVI FLUSSI INFORMATIVI". L'accordo sottoscritto tra INAIL ISPESL e Regioni relativo all'attuazione di un sistema informativo integrato per la prevenzione nei luoghi di lavoro, ha comportato, come prima fase, la distribuzione alle ASL, tramite la Regione, delle informazioni relative agli infortuni, alle malattie professionali e alle aziende contenute negli archivi INAIL e ISPESL.

4.1 Software Epiwork 2003-2005

I dati forniti alle ASL sono su supporto informatico e sono aggiornati annualmente. Il cd contiene:

- □□archivio aziende INAIL aggiornato al 31 dicembre 2005;
- □□archivio eventi: infortuni sul lavoro denunciati/definiti dal 01/01/2000 al 30/04/2004;
- archivio malattie professionali manifestatesi/definite all'INAIL dal 01/01/2000 al 31/12/2004.

In particolare gli archivi INAIL forniti alle Regioni e alle ASL sono costituiti da record corrispondenti alle posizioni assicurative territoriali (PAT) che ogni azienda ha aperto presso l'istituto assicuratore. Per facilitare l'utilizzo delle informazioni contenute negli archivi, è stato fornito anche un apposito software, Epiwork, che permette la lettura della base dati. Epiwork è un software basato su Epi Info che è stato adottato di comune accordo

dall'INAIL (Istituto Nazionale Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro), dall'ISPESL (Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro) e dalla **Conferenza dei Presidenti delle Regioni** e delle Province autonome a supporto dei nuovi flussi informativi per la prevenzione nei luoghi di lavoro.

4.2 Criticità nell'utilizzo del software epiwork

Il seguente esempio illustra bene quali sono i limiti dell'utilizzo di epiwork: uno stabilimento svolge lavori di tipo metalmeccanico, a questo unico stabilimento possono corrispondere due PAT:

Pat degli impiegati con codice ateco91 = "DJ285200 Lavori di meccanica generale per conto terzi"; prima voce di tariffa INAIL = "0722 Personale addetto a macchine da ufficio in genere"; seconda voce di tariffa = "0700 Uffici e altre attività"

Pat degli operai con codice ateco91 = "DJ285200 Lavori di meccanica generale per conto terzi"; prima voce di tariffa = "6340 Officine meccaniche escluse da altre voci 6300"; seconda voce di tariffa = "6300 Macchine". Come si vede, il codice ATECO (uguale per entrambe le PAT) individua il tipo di prodotto offerto mentre le voci di tariffa indicano con maggior precisione la lavorazione svolta dal personale iscritto alla PAT (per ogni PAT è disponibile anche il numero stimato di addetti). In questo modo le due classificazioni forniscono informazioni sostanzialmente valide ma diverse; ad esempio, utilizzando il codice ATECO, è possibile sapere quante persone lavorano in aziende che svolgono lavorazioni su metalli (a prescindere da quello che fanno effettivamente) mentre impiegando la voce di tariffa si può conoscere quanti sono i soggetti effettivamente esposti ad un determinato rischio professionale (lavorazione dei metalli) escludendo in questo modo gli impiegati e altre figure professionali non esposte. In moltissimi casi, quindi, gli impiegati appartengono ad una posizione assicurativa diversa da quella degli operai anche se si tratta di un'unica unità produttiva; ciò deve essere tenuto presente in quanto l'attribuzione del comparto produttivo, basata sulla voce di tariffa, sarà diversa per operai e impiegati (i primi saranno attribuiti alla lavorazione effettivamente svolta mentre i secondi saranno conteggiati nel comparto "servizi" che risulta sovrastimato con questo tipo di classificazione).

Questo non avviene se si usa la classificazione ATECO in quanto tutte le PAT di una stessa unità locale hanno il codice di attività ATECO che corrisponde alla categoria

merceologica del prodotto erogato. Nell'esempio presentato le due classificazioni sono abbastanza concordanti ma in altri casi non lo sono; ciò può essere dovuto ad errori di classificazione (più frequenti, per la classificazione ATECO) o al fatto che vengono presi in considerazione diversi aspetti dell'attività lavorativa. Infatti, oltre al caso sopra illustrato degli impiegati (che svolgono un'attività di servizio anche se incorporata in una produzione industriale) potrebbe verificarsi qualche caso simile a questo esempio: la PAT di un'azienda che produce ed installa infissi di metallo potrebbe essere classificata con codice ATECO91 corrispondente all'installazione degli infissi (in questo caso apparterebbe al settore delle costruzioni) mentre la voce di tariffa potrebbe porre in maggior risalto il rischio dovuto alla lavorazione dei metalli per produrre gli infissi (in questo caso apparterebbe al settore metalmeccanico); queste informazioni, entrambe vere, possono comportare una discrepanza nei dati classificati in base ai due criteri.

5.Descrizione del quadro di riferimento territorial demografico e socio-economico del registro tumori di popolazione della campania

La ASL-NA4 è costituita da 35 comuni afferenti a 11 distretti sanitari (tab.3; fig. 2) e si estende su un territorio di 429,49 Km² , con una densità abitativa di 1248 abitanti per Km² (circa il 47% della densità abitativa totale della provincia di Napoli che è 2656 per Km²) .

Il Distretto a più elevata densità abitativa/Km² è Casalnuovo (5754,3) seguito da Pomigliano d'Arco (3005,9) e Volla (2752,5) mentre quella a più bassa densità abitativa è Cicciano (746,7) che corrisponde anche al distretto con la più bassa mortalità per tutte le cause dell'ASL NA4 [Palombino R. et al., 2003]. (Fig.2)

Tabella III Distretti sanitari e comuni afferenti	
Distretto	Comuni
69 Acerra	Acerra
70 Marigliano	Brusciano
	Mariglianella
	Marigliano
	S.Vitaliano
71 Pomigliano d'Arco	Castel Cisterna
	Pomigliano d'Arco
72 Casalnuovo	Casalnuovo
73 Nola	Carbonara
	Casamarciano
	Liveri
	Nola
	S. Paolo Bel Sito

	Saviano
	Scosciano
	Visciano
74 Cicciano	Camposanto
	Cicciano
	Cimatile
	Comiziano
	Roccarainola
	Tufino
75 Volla	Cercola
	Massa di Somma
	Pollena
	Volla
76 Somma	S. Anastasia
	Somma
77 S. Giuseppe V.	Ottaviano
	San Giuseppe V.no
78 Palma C.	Palma C.
	S. Gennaro
79 Poggiomarino	Poggiomarino
	Striano
	Terzino



Fig. 2 : Distretti del territorio di competenza dell'ASL NA4

Tale territorio, che fa dell'A.S.L. NA4 la più estesa della stessa provincia di Napoli, presenta delle caratteristiche peculiari in quanto confina con ben quattro delle cinque province della Regione Campania (fig. 3) e comprende Comuni sia dell'interland napoletano che

dell'interno con la conseguenza di presentare al suo interno caratteristiche profondamente diverse.

I Comuni dell'interland hanno subito negli ultimi venti anni una fortissima immigrazione proveniente dalla città di Napoli per cui sono caratterizzati da una forte densità abitativa con una popolazione prevalentemente giovane e da gravi squilibri territoriali dovuti ad un sovvertimento rapido della struttura urbanistica. Su parte di tale fascia territoriale (Comuni di Pomigliano , Acerra e Casalnuovo) è presente uno dei maggiori poli industriali del sud – Italia (Alfa Romeo, Alenia, Montefibre, Montedison) a cui si aggiunge un numero cospicuo di piccole imprese, per lo più artigianali, che vivono prevalentemente nel sommerso. I Comuni dell'entroterra sono invece caratterizzati da una densità abitativa meno alta con una popolazione meno giovane e da una attività prevalentemente agricola.

Unificano tutto il territorio dell'A.S.L. altissimi tassi di disoccupazione , sottoccupazione e lavoro sommerso. Tale peculiarità rendono, a nostro avviso, il territorio di riferimento del Registro rappresentativo dell'intera realtà regionale; ed in effetti i dati di mortalità oncologica sono sovrapponibili a quelli regionali e più bassi dei dati relativi alla sola provincia di Napoli.

La popolazione che abita un determinato territorio è il principale fruitore delle strutture sanitarie e dei servizi assistenziali e per la salute . Le caratteristiche strutturali della popolazione, i suoi comportamenti e le sue caratteristiche socio-economiche influiscono sulle dinamiche demografiche e costituiscono e condizionano la domanda di salute cui bisogna rispondere. La struttura demografica di una popolazione sintetizza il suo trascorso in termini di dinamica naturale e migratoria e ne determina il suo andamento futuro.

La struttura per sesso ed età è un riferimento essenziale per valutare dal punto di vista economico, sociale e sanitario potenzialità e bisogni. La popolazione dell'A.S.L. NA4 è , al 31 - 12 - 2002 , di 546.000 abitanti, circa un decimo della popolazione regionale campana, con una curva fortemente spostata a sinistra : il 24.4 % degli abitanti è compreso nella fascia di età 0 – 14 anni ed il 60.4 % è compreso nella fascia 0 – 34 anni.



Fig. 3 Territorio di riferimento del registro tumori Regione Campania

Tabella IV Esempi di agenti cancerogeni presenti in alcune diffuse lavorazioni			
Lavorazione	Agenti	Class. IARC	Sedi o tipi di tumore
Asfaltatura	idrocarburi aromatici policiclici, bitume, catrame	2A-2B 2B-3 1	polmoni, vie respiratorie, cute, polmoni
Edilizia	amianto silice idrocarburi aromatici policiclici°	1 1 2A-2B	pleura, polmone, tratto gastro-intestinale polmone

			cute, polmone
Erogazione, deposito, trasporto di carburanti	benzene benzina	1 2B^	leucemie leucemie, altre sedi
Estrazione e lavorazione marmi, porfido, lapidei in genere	silice	1	polmone
Fusione ferro-acciaio*	idrocarburi aromatici policiclici cromati (VI)	2 A-2B 1	cute, polmoni polmone
Galvanica	cromati (VI) nebbie e vapori di acidi inorganici forti (contenenti acido solforico)	1 1	polmone laringe
Lavorazione del cuoio	polvere di cuoio	1	cavità nasali
Lavorazioni del legno *,§	polveri di legno	1	cavità nasali
Lavori all'aperto (edilizia, agricoltura)	radiazione solare	1	cute
Lavori in miniera e galleria	silice idrocarburi aromatici policiclici° radon	1 2A-2B 1	polmone cute, polmone polmone
Lavori in sotterraneo	radon	1	polmone
Lavorazioni meccaniche	oli minerali fumi di saldatura	1 2B	cute, tratto gastrointestinale, polmone polmone
Produzione della gomma	ammine aromatiche idrocarburi aromatici policiclici°	1 2A-2B	vie urinarie, leucemie cute, polmone
Produzione di alluminio	idrocarburi aromatici policiclici ° catrame minerale oli minerali	2 A-2B 1 1	cute, polmone cute, polmoni cute, tratto gastrointestinale, polmoni
Produzione di cemento	Silice	1	polmone
Produzione di vernici	cromati (VI)	1	polmone
Produzione e lavorazione del vetro†	silice idrocarburi aromatici policiclici ° arsenico e composti composti di vari metalli (berillio, cobalto, nichel, cadmio)	1 2A-2B 1 1-2B	polmone cute, polmone cute, polmone vari
Produzione e lavorazione di materie plastiche riparazione autoveicoli	cloruro di vinile monomero benzene benzina^ emissioni da motori diesel emissione da motori a benzina oli minerali	1 1 2B 2A 2B 1	fegato leucemie leucemie, altri polmoni polmoni cute, tratto gastrointestinale, polmoni
Saldatura	cromati (VI) nichel metallico e composti radiazioni ultraviolette fumi di saldatura	1 2B-1 2A 2B	polmone polmone cute polmone
Sanità	radiazioni ionizzanti alcuni farmaci antineoplastici ossido di etilene formaldeide radiazioni ultraviolette	1 1-2 1 2A 2A	leucemie leucemie, altri leucemie cavità nasali cute
Verniciatura*	coloranti anilini pigmenti a base di cromati (VI)	1 1	vescica polmone

*) Lavorazioni che IARC classifica come tali per il rischio cancerogeno, pur senza riuscire ad individuare i singoli agenti cancerogeni in causa.

°) Nessuno dei singoli idrocarburi aromatici policiclici (IPA) è classificato nel Gruppo 1 IARC mentre solo 3 lo sono nel gruppo 2. Tuttavia alcune lavorazioni che espongono agli stessi agenti sono classificate nel Gruppo 1. L'Unione Europea classifica come "cancerogeni" con frasi di rischio R45 otto IPA. Conseguentemente, il D.Lgs 626/94 considera "cancerogeni" i "*lavori che espongono agli idrocarburi policiclici aromatici (IPA) presenti nella fuliggine, nel catrame, nella pece, nel fumo o nelle polveri di carbone*"

§) E' da segnalare che, invece, la prima lavorazione del legno (taglio degli alberi e segheria) è classificata da IARC nel gruppo 3.

†) Comprende lavorazioni che IARC classifica come tali per il rischio cancerogeno, pur senza riuscire ad individuare i singoli agenti cancerogeni in causa (v. tabella 2). La lavorazione del vetro piano e di vetri speciali è classificata invece nel gruppo 3.

^) La benzina in quanto tale (Gruppo 2B IARC) è classificata con R45 ("può provocare il cancro") secondo le direttive dell'Unione Europea.

5.1 Mappa delle attività produttive nel territorio di competenza dell'ASL-NA4: Materiali e Metodi

Per la costruzione della mappa occupazionale nel territorio di competenza dell'ASL NA4 si è ricorso, dopo i problemi intercorsi con la banca dati INPS, alle informazioni provenienti dalla banca dati INAIL -ISPESL. L'elaborazione dei dati si è svolta presso il Registro Tumori di Popolazione dell'ASL NA4. L'elenco delle attività lavorative presenti nei 35 comuni dell'ASL è stato desunto dal software epiwork 2003-2005 in cui ogni record azienda è costituito dai dati relativi alla sede legale dell'unità produttiva in cui sono riportati:

- il nome dell'azienda;
- Il codice dell' azienda;
- Il codice fiscale e/o partita IVA;
- L'indirizzo della sede legale;

e dai dati relativi alla PAT in cui sono riportati:

- codice PAT;
- anno inizio PAT;
- anno cessazione PAT;

- indirizzo PAT;
- tariffa PAT;

Dal software epiwork 2003-2005 sono state estrapolate solo le unità produttive attive al 31 dicembre 2005 e con PAT nel territorio in studio. Le unità produttive totali sono risultate essere **20.749**. Per descrivere la realtà territoriale è stato quindi necessario utilizzare due tipi di indicatori.

- Codice ATECO;
- PAT (Posizione Assicurativa Territoriale)

Il primo indica l'appartenenza di una Azienda ad un determinato settore produttivo, indipendentemente dalla tipologia di lavoratori occupati. Quindi, ad esempio, se un industria del cuoio ha la sua sede legale e amministrativa nel territorio dell'ASL oggetto di analisi, verrà considerata nel gruppo ATECO relativo all'industria del cuoio (DC), anche se in realtà non esiste alcun impianto produttivo. Il secondo indicatore, la PAT, consente di individuare la popolazione a rischio, poiché esso esprime il rischio assicurato dall'azienda. La PAT, che corrisponde ad una registrazione presente nell'archivio aziende fornito dall'INAIL. L'attività produttiva svolta da ogni PAT è caratterizzata in due modi:

- **Codice ATECO** che fa riferimento alla classificazione delle attività produttive adottato dall'ISTAT; il codice non viene attribuito dall'INAIL ed è spesso uguale per tutte le unità produttive della medesima azienda in quanto rappresenta principalmente il tipo di prodotto finale.

Voce di tariffa INAIL. Ogni PAT può essere codificata con una o più voci di tariffa (fino a quattro). Sulla base delle voci di tariffa attribuite, l'azienda paga il premio assicurativo (la voce di tariffa è soggetta a verifica da parte dell'INAIL). E' più affidabile nell'individuare il rischio connesso alla lavorazione svolta a prescindere dal tipo di prodotto finale erogato dall'azienda.

Tra tutti i settori economici abbiamo selezionato quelli che, presentano maggiore rischio per la salute dal punto di vista oncologico e su di essi abbiamo costruito la mappa delle attività produttive nel territorio dell'ASL NA4. I settori economici presi in esame sono i seguenti:

1. DB Industria tessile
2. DC Industria conciaria
3. DD Industria del legno
4. DH Industria della gomma

5. DK Industria meccanica
6. F Costruzioni edili
7. G50 riparazione auto

Le unità produttive dei settori economici selezionati sono **6.659**. La scelta dei settori di attività economica a maggior rischio per il rischio oncologico è stata fatta mediante il confronto con le Tabelle della IARC.

L’Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (in sigla internazionale “IARC”) è un organismo dell’Organizzazione Mondiale della Sanità deputata allo studio del cancro, delle sue cause e delle strategie per il suo controllo. E’ un organismo la cui autorevolezza è riconosciuta a livello mondiale e a cui si fa riferimento per molte questioni riguardanti il problema dei tumori. IARC valuta gli studi scientifici esistenti in merito all’azione cancerogena di agenti, miscele e circostanze di esposizione e classifica le evidenze di cancerogenicità - in ordine decrescente - in: *sufficiente, limitata, inadeguata, assente*.

Dopo aver valutato separatamente la *cancerogenicità nell’uomo, la cancerogenicità negli animali da esperimento e tutti gli altri elementi rilevanti* a questo proposito (mutagenesi, azioni sull’embrione, sul genoma, effetti su colture cellulari o altro), IARC conclude con una *valutazione complessiva* che classifica l’agente (miscela o circostanza di esposizione) in: gruppo 1, 2 (2A e 2B), 3 o 4. A partire dagli anni ’70 la IARC ha preso in considerazione oltre 800 sostanze chimiche, gruppi e miscele di sostanze, processi industriali, occupazioni valutando i dati della letteratura relativi alla loro cancerogenicità. Nel 1987 è stata fatta una rivalutazione complessiva della cancerogenicità per l’uomo per gli agenti già considerati e, a partire da allora, vengono presi in considerazione tutti i dati disponibili inclusi quelli derivanti da test di genotossicità in diversi sistemi. Nella tabella II e III sono riportati alcuni esempi di **agenti** che l’Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) classifica tra i cancerogeni e che sono presenti in lavorazioni rappresentate anche nella provincia di Napoli. La stessa IARC classifica come “cancerogene” anche alcune **lavorazioni**, intendendo con questo che in esse sono presenti degli agenti cancerogeni (non sempre identificabili singolarmente), tali da costituire un rischio di tumore per gli addetti; alcune di queste lavorazioni sono riportate in tabella V. In entrambe le tabelle, per semplicità, si fa riferimento alla sola classificazione IARC degli agenti cancerogeni ma si deve tener conto che in alcuni casi il giudizio della IARC differisce da quello dell’Unione Europea (dizioni R45 o R49).

Tabella V Esempi di agenti cancerogeni presenti in alcune diffuse lavorazioni			
Lavorazione	Agenti	Cl ass. IARC	Sedi o tipi di tumore
Asfaltatura	idrocarburi aromatici policiclici ° bitume catrame	2 A-2B 2B-3 1	polmoni, vie respiratorie cute cute, polmoni
Edilizia	amianto silice idrocarburi aromatici policiclici°	1 1 2A-2B	pleura, polmone, tratto gastro-intestinale polmone cute, polmone
Erogazione, deposito, trasporto di carburanti	benzene benzina	1 2B^	leucemie leucemie, altre sedi
Estrazione e lavorazione marmi, porfido, lapidei in genere	silice	1	polmone
Fusione ferro-acciaio*	idrocarburi aromatici policiclici cromati (VI)	2 A-2B 1	cute, polmoni polmone
Galvanica	cromati (VI) nebbie e vapori di acidi inorganici forti (contenenti acido solforico)	1 1	polmone laringe
Lavorazione del cuoio	polvere di cuoio	1	cavità nasali
Lavorazioni del legno *,§	polveri di legno	1	cavità nasali
Lavori all'aperto (edilizia, agricoltura)	radiazione solare	1	cute
Lavori in miniera e galleria	silice idrocarburi aromatici policiclici° radon	1 2A-2B 1	polmone cute, polmone polmone
Lavori in sotterraneo lavorazioni meccaniche	Radon oli minerali fumi di saldatura	1 1 2B	polmone cute, tratto gastrointestinale, polmone polmone
Produzione della gomma	ammine aromatiche idrocarburi aromatici policiclici°	1 2A-2B	vie urinarie, leucemie cute, polmone
Produzione di alluminio	idrocarburi aromatici policiclici ° catrame minerale oli minerali	2 A-2B 1 1	cute, polmone cute, polmoni cute, tratto gastrointestinale, polmoni
Produzione di cemento	Silice	1	polmone
Produzione di vernici	cromati (VI)	1	polmone
Produzione e lavorazione del vetro†	silice idrocarburi aromatici policiclici ° arsenico e composti composti di vari metalli (berillio, cobalto, nichel, cadmio)	1 2A-2B 1 1-2B	polmone cute, polmone cute, polmone vari
Produzione e lavorazione di materie plastiche riparazione autoveicoli	cloruro di vinile monomero benzene benzina^ emissioni da motori diesel emissione da motori a benzina	1 1 2B 2A 2B	fegato leucemie leucemie, altri polmoni polmoni

	oli minerali	1	cute, tratto gastrointestinale, polmoni
Saldatura	cromati (VI) nichel metallico e composti radiazioni ultraviolette fumi di saldatura	1 2B-1 2A 2B	polmone polmone cute polmone
Sanità	radiazioni ionizzanti alcuni farmaci antineoplastici ossido di etilene formaldeide radiazioni ultraviolette	1 1-2 1 2A 2A	leucemie leucemie, altri leucemie cavità nasali cute
Verniciatura*	coloranti anilini pigmenti a base di cromati (VI)	1 1	vescica polmone

*) Lavorazioni che IARC classifica come tali per il rischio cancerogeno, pur senza riuscire ad individuare i singoli agenti cancerogeni in causa.

°) Nessuno dei singoli idrocarburi aromatici policiclici (IPA) è classificato nel Gruppo 1 IARC mentre solo 3 lo sono nel gruppo 2. Tuttavia alcune lavorazioni che espongono agli stessi agenti sono classificate nel Gruppo 1. L'Unione Europea classifica come "cancerogeni" con frase di rischio R45 otto IPA. Conseguentemente, il D.Lgs 626/94 considera "cancerogeni" i "*lavori che espongono agli idrocarburi policiclici aromatici (IPA) presenti nella fuliggine, nel catrame, nella pece, nel fumo o nelle polveri di carbone*"

§) E' da segnalare che, invece, la prima lavorazione del legno (taglio degli alberi e segheria) è classificata da IARC nel gruppo 3.

†) Comprende lavorazioni che IARC classifica come tali per il rischio cancerogeno, pur senza riuscire ad individuare i singoli agenti cancerogeni in causa (v. tabella 2). La lavorazione del vetro piano e di vetri speciali è classificata invece nel gruppo 3.

^) La benzina in quanto tale (Gruppo 2B IARC) è classificata con R45 ("può provocare il cancro") secondo le direttive dell'Unione Europea.

Tabella VI Lavorazioni che secondo IARC, comportano esposizione ad agenti cancerogeni	
Circostanza di esposizione o lavorazione	class. IARC
(Esposizione professionale come) verniciatore	1
(Esposizione professionale a) nebbie di acidi forti inorganici contenenti acido solforico	1
(Esposizione professionale come) parrucchiere/barbiere	2A
(Esposizione professionale in) lavanderia a secco	2B
(Esposizioni professionali nei) processi di stampa	2B
Applicazione di insetticidi (non arsenicati)	2A
Carpenteria in legno	2B
Fusione ferro/acciaio	1
Industria del mobile e falegnameria	1
Industria della gomma	1
Industria tessile	2B
Produzione del vetro artistico, di contenitori in vetro e articoli pressati	2A
Produzione dell'alluminio	1
Produzione e riparazione di calzature	1

5.2: Risultati

La mappa delle attività produttive ha mostrato i seguenti risultati distribuiti per settore di attività economica e per distretto:

DB: INDUSTRIA TESSILE

Il settore dell'industria tessile comprende 1222 unità produttive, variamente distribuite negli 11 distretti; la maggiore presenza si riscontra nel Distretto 77, S.Giuseppe Vesuviano con 369 unità produttive, seguito dal Distretto 79, Poggiomarino con 304 unità produttive e dal distretto 78, S.Gennaro Vesuviano con 148 unità produttive.

DC: INDUSTRIA CONCIARIA

L'industria conciaria comprende 92 unità produttive, variamente distribuite negli 11 distretti; la maggior presenza si riscontra nel distretto 72, Casalnuovo con 26 unità produttive, seguito dal Distretto 69, Acerra con 18 unità produttive e dal distretto 71, Pomigliano D'Arco con 12 unità produttive.

DD: INDUSTRIA DEL LEGNO

L'industria del legno comprende 254 unità produttive variamente distribuite negli 11 distretti; la maggior presenza si riscontra nel distretto 72, Casalnuovo con 31 unità produttive, seguito dal Distretto 73, Nola con 22 unità produttive e dal distretto 78, S.Gennaro Vesuviano con 16 unità produttive.

DK: INDUSTRIA MECCANICA

L'industria meccanica comprende 195 unità produttive variamente distribuite negli 11 distretti; la maggior presenza si riscontra nel distretto 71, Pomigliano D'Arco con 29 unità produttive, seguito dal Distretto 73, Nola con 28 unità produttive e dal distretto 76, Somma con 25 unità produttive.

DH: INDUSTRIA DELLA GOMMA

L'industria della gomma comprende 119 unità produttive variamente distribuite negli 11 distretti; la maggior presenza si riscontra nel distretto 75, Volla con 25 unità produttive, seguito dal Distretto 77, S.Giuseppe Vesuviano con 22 unità produttive e dal distretto 69, Acerra con 17 unità produttive.

F: INDUSTRIA DELLE COSTRUZIONI

L'industria delle costruzioni comprende 3463 unità produttive variamente distribuite negli 11 distretti; la maggior presenza si riscontra nel distretto 73, Nola con 579 unità produttive,

seguito dal Distretto 70, Marigliano con 415 unità produttive e dal distretto 76, Somma con 366 unità produttive.

G50: RIPARAZIONE AUTO

L'industria della riparazione auto comprende 1235 unità produttive variamente distribuite negli 11 distretti; la maggior presenza si riscontra nel distretto 73, Nola con 241 unità produttive, seguito dal Distretto 70, Marigliano con 135 unità produttive e dal distretto 77, S.Giuseppe Vesuviano con 127 unità produttive.

5. Creazione della mappa degli esposti a cancerogeni nel territorio dell'ASL-NA4

Una volta definita la mappa delle attività produttive nel territorio dell'ASL NA4, attraverso la consegna della scheda rilevazione dati alle singole aziende si è passati a realizzare il secondo obiettivo del nostro studio, che consta di due fasi:

1. valutare la corrispondenza tra la mappa desunta dagli archivi INAIL e la realtà produttiva esistente sul territorio;
2. definire una mappa degli esposti a cancerogeni professionali.

L'intero studio è stato avviato a cominciare dall'analisi di soli due settori: **l'industria del legno e l'industria del cuoio**

Le informazioni richieste nella scheda rilevazione dati possono essere distinte in :

a) dati relativi all'unità produttiva:

- *Ragione sociale, sede e indirizzo sociale.*
- *Recapiti sede sociale.*
- *Data inizio e fine attività.*
- *Nome del Rappresentante legale.*
- *Sede e indirizzo unità produttiva.*
- *Recapiti dell'unità produttiva.*
- *Tipo di attività svolta.*
- *Numero di dipendenti totali ripartiti in maschi e femmine, occupati in attività produttive ed amministrative.*
- *Nominativo del RSPP.*
- *Nominativo del medico competente.*
- *Nominativo del RLS.*

- *Documento di valutazione dei rischi.*
- *Programma di sorveglianza sanitaria.*
- *Dispositivi di protezione individuale in uso.*

b) Dati relativi al ciclo produttivo :

- Principali lavorazioni del ciclo produttivo. E' stata proposta una lista limitata di lavorazioni, includendovi quelle maggiormente significative ai fini dello studio;*
- Schede tecniche delle sostanze utilizzate.*

I dati risultanti dalla restituzione dei questionari compilati dalle aziende sono stati elaborati tramite apposito programma informatico sviluppato in ambiente Microsoft Access da un operatore del Registro Tumori. In particolare sono stati definiti i seguenti reports:

Anagrafica e dati generali, in cui sono stati riportati la ragione sociale della ditta, l'indirizzo, il n° telefonico, il n° di addetti ripartiti in maschi e femmine, addetti di produzione ed amministrazione, tipo di attività svolta, nomina del RLS, nomina del RSPP, nome del medico competente, protocollo di sorveglianza sanitaria, uso di DPI e documento di valutazione dei rischi.

Ciclo di lavorazione, in cui è stato riportato un questionario contenente voci relative alle principali lavorazioni del ciclo produttivo.

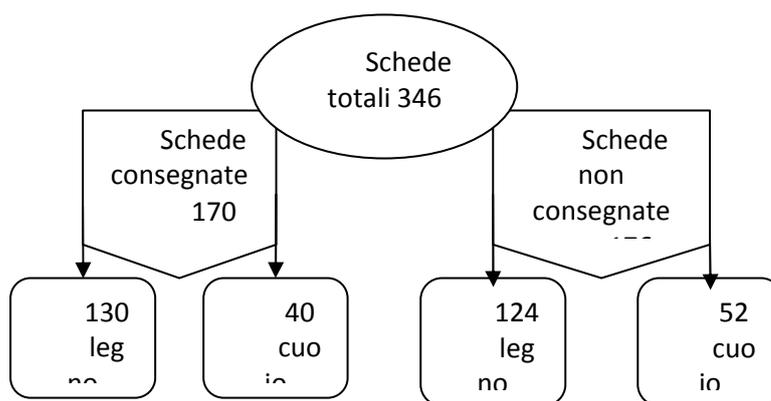
Per quanto riguarda il settore del legno, le lavorazioni contemplate nel questionario sono: *raccolta e taglio del legno, scortecciatura, segaggione, essiccazione e stagionatura, incollaggio a caldo e a freddo, impiallacciatura e listellatura.*

Per il comparto del cuoio le lavorazioni contemplate sono: *calcinatura, scarnatura meccanica e a mano, decalcinazione, macerazione, plicatura, concia, pressatura, spaccatura e rifinitura.*

5.1 Prima fase: consegna schede a mano

La fase di consegna della scheda rilevazione dati e della lettera con la quale si portavano a conoscenza del datore di lavoro le finalità dello studio, ha visto la partecipazione in un primo momento di 4 tecnici del Servizio di Prevenzione sui Luoghi di Lavoro dell'ASL NA 4, cui si sono aggiunte successivamente altre 4 unità che hanno provveduto alla consegna a mano delle schede alle singole unità produttive. Sin dalle prime fasi di consegna sono emerse difficoltà,

legate sia alla esiguità del numero degli operatori addetti alla consegna, data la vastità del territorio su cui operare, sia al fatto che i tecnici dovevano contemporaneamente sopperire alle ordinarie esigenze del Servizio di Prevenzione. Questi due fattori hanno rallentato notevolmente la consegna delle schede, per questo motivo sono stati coinvolti nel progetto 12 allievi del corso di laurea per “Tecnico della Prevenzione sui Luoghi di Lavoro” della SUN. Questa prima fase ha prodotto il seguente risultato: **Fig.4 Risultati prima fase dello studio**



5.2 Seconda fase dello studio: richiesta informazioni ai Comuni

Le difformità di indirizzo tra i dati INAIL e la realtà territoriale, hanno reso pressochè impossibile la consegna delle schede a 140 aziende, di cui 50 della lavorazione del cuoio e 90 della lavorazione del legno.

Le aziende a cui non è stato possibile consegnare le schede, sono state successivamente raggruppate per Comune di esercizio di attività, risultando distribuite su 33 Comuni dei 35 dell'intero territorio dell'ASL. Ad ogni Comune è stato trasmesso l'elenco delle aziende operative sul proprio territorio e di cui sono state richieste informazioni mirate ad aggiornare i dati in possesso: possibile cambio di indirizzo, possibile cessazione attività.

5.2.1 Elaborazione delle informazioni fornite dai Comuni

L'elaborazione delle informazioni fornite dai Comuni (esistenza, cessazione attività, cambio indirizzo) relativamente alle 176 aziende non contattate nella prima fase dello studio, ci consente di delineare il seguente quadro:

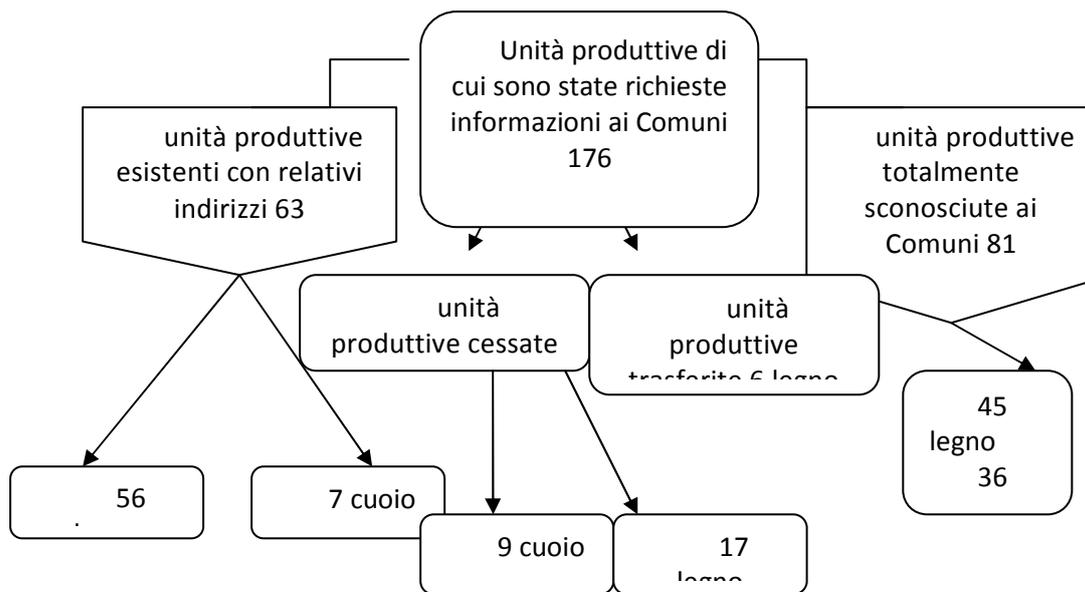
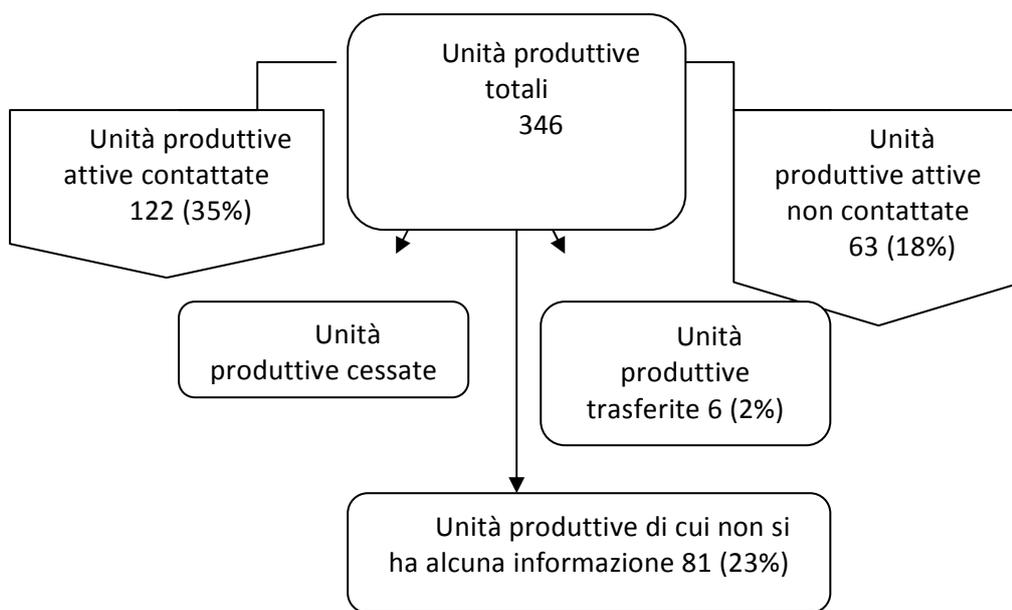


Fig.5 Risultati seconda fase dello studio

RISULTATI COMPLESSIVI DELLO STUDIO

le due fasi hanno prodotto i seguenti risultati



5.3 Elaborazione dati relativi alle aziende contattate

Aziende della lavorazione del legno

Le informazioni scaturite dalla elaborazione delle schede consegnate nella prima fase dello studio hanno riguardato vari livelli di informazioni:

- **aziende attive: 96;**
- **aziende cessate: 34;**

Relativamente alle aziende attive:

50 aziende hanno provveduto a nominare il medico competente e quindi ad attuare un protocollo di sorveglianza sanitaria;

in queste aziende, l'analisi dei dati, ancorchè parziale per la poca numerosità dei dati stessi, evidenzia che:

- la sorveglianza sanitaria viene praticata con periodicità annuale;
- le indagini strumentali maggiormente praticate sono le prove di funzionalità respiratoria e audiometria relativamente ai due principali rischi, polvere di legno e rumore;
- Scarso è il ricorso alla rx del torace;
- mentre gli esami ematochimici maggiormente praticati sono quelli di base con particolare attenzione agli indici di funzionalità epatica.

Le restanti 46 non hanno provveduto alla nomina del medico competente e, conseguentemente, non praticano alcuna sorveglianza sanitaria

Nella scheda inviata alle aziende, si è posta attenzione al sistema di prevenzione aziendale e quindi si è chiesto di fornire il documento di valutazione del rischio, l'utilizzo di dispositivi di protezione individuale, il nominativo dell'RLS e dell'RSPP. Relativamente ai soggetti che si occupano di prevenzione all'interno delle falegnamerie, la situazione riscontrata è la seguente:

delle 96 aziende attive,

- 58 hanno provveduto a nominare l'RSPP;
- 47 hanno nominato l'RLS;
- 53 hanno redatto il documento di valutazione del rischio.

Per quanto riguarda i dispositivi di protezione individuale forniti, in 61 aziende sono in dotazione dispositivi antirumore (tappi, cuffie, ecc.), maschere per le operazioni con uso di

preparati chimici, guanti per la manipolazione di oggetti con rischio di taglio od abrasione, scarpe antiinfortunistiche.

Aziende della lavorazione del cuoio

Le informazioni relative alle aziende della lavorazione del cuoio nella prima fase dello studio sono le seguenti:

- **aziende cessate: 14;**
- **aziende attive: 26;**

Relativamente alle aziende attive:

21 aziende hanno provveduto a nominare il medico competente e quindi ad attuare un protocollo di sorveglianza sanitaria;

in queste aziende l'analisi dei dati, ancorchè parziale per la poca numerosità dei dati stessi, evidenzia che:

- la sorveglianza sanitaria viene praticata con periodicità annuale,
- le indagini strumentali maggiormente praticate sono le prove di funzionalità respiratoria e audiometria relativamente ai due principali rischi, polvere di cuoio e rumore.
- Dall'analisi dei protocolli di sorveglianza sanitaria risulta che la gran parte dei medici competenti non fa ricorso a monitoraggio biologico. Si osserva inoltre che nei casi in cui si effettua il monitoraggio biologico, i metaboliti indicati nei protocolli di sorveglianza sanitaria spesso non corrispondono agli agenti chimici cui i lavoratori realmente sono esposti. Spesso vengono dosati metaboliti obsoleti, che potrebbero essere sostituiti da indicatori più sensibili e specifici. Nella maggior parte dei casi non viene dosato nessun metabolita.

Le restanti 5 non hanno provveduto alla nomina del medico competente e, conseguentemente, non praticano alcuna sorveglianza sanitaria.

Per quanto riguarda l'aspetto della prevenzione nelle 26 aziende attive:

- 22 hanno provveduto a nominare l'RSPP;
- 19 hanno nominato l'RLS;
- 22 hanno redatto il documento di valutazione del rischio.

Per quanto riguarda i dispositivi di protezione individuale forniti, in 22 aziende sono in dotazione dispositivi antirumore (tappi, cuffie, ecc.), guanti per la manipolazione di oggetti con rischio di taglio od abrasione, scarpe antiinfortunistiche.

6. Rischio cancerogeno da polveri di legno duro

La letteratura internazionale da molti anni segnala la cancerogenicità di alcune lavorazioni che espongono a polveri di legno; dall'anno 1987 la IARC (International Agency for Research on Cancer) classifica in:

- gruppo 1 (cancerogeni per l'uomo): la fabbricazione di mobili e le lavorazioni di "ebanista";
- gruppo 2B (possibili cancerogeni per l'uomo): le lavorazioni di falegnameria e carpenteria;
- gruppo 3 (non classificabili in relazione alla cancerogenicità per l'uomo): l'industria del legname (compreso il taglio) e delle segherie.

La polvere di legno duro è stata classificata come agente cancerogeno dalla IARC nel 1995 a seguito della sufficiente evidenza del nesso causale con l'insorgenza del tumore dei seni nasali e paranasali. L'esposizione prolungata alla polvere di legno avviene quasi esclusivamente per motivi di natura professionale. Nell'Allegato XLII del Decreto Legislativo n. 81/08 viene indicato il valore limite di esposizione professionale alle polveri di legno duro fissato in **5 mg/mc**. Il suddetto valore deve essere calcolato rispetto ad un periodo di riferimento di otto ore. Se le polveri di legno duro sono mischiate con altre polveri di legno, il valore limite si applica a tutte le polveri di legno presenti nella miscela. Il tumore naso-sinusale è una patologia rara che in Italia colpisce circa 1 caso su 100,000 nella popolazione generale. Tuttavia il rischio aumenta in modo decisivo per esposizioni a specifiche sostanze chimiche e settori occupazionali, come la lavorazione del legno. Questo tipo di tumore, oltre alla polvere di legno duro, è correlato all'esposizione professionale a polvere di cuoio. Si stima che il 33% dei tumori ai seni paranasali sono attribuibili a esposizioni professionali mentre il 15% è attribuibile al fumo di sigaretta. Sono stati ipotizzati altri fattori eziologici come l'esposizione a formaldeide, a cromo esavalente e ai composti del nichel, anche se gli studi non hanno ancora prodotto risultati statisticamente significativi. La latenza per questo tipo di neoplasie è molto lunga e può superare anche i 40 anni. Quindi, il nesso causale tra esposizione professionale e patologia tumorale può essere, in alcuni casi, di difficile ricostruzione. Studi recenti hanno evidenziato anche una possibile correlazione tra esposizione a polvere di legno e tumore del polmone. È risultato, infatti, un eccesso di rischio (OR=3,15) per il cancro al polmone in uno studio di tipo caso/controllo per lavoratori esposti alla polvere di legno duro (Barcenas et al., 2005). Una valutazione teorica dei lavoratori esposti a polvere di legno duro è stata fatta nell'ambito dello studio Europeo Carex che, per l'Italia, stima in circa

300.000 i lavoratori potenzialmente esposti a tale agente. L'esposizione a polveri di legno (duro come anche tenero) è un fattore di rischio caratterizzato da molteplici e ben noti effetti su più apparati: la Tabella A riporta i principali effetti negativi sulla salute e i relativi, appropriati strumenti diagnostici a disposizione del medico competente. E' opportuno ricordare che il ricorso alla radiografia del torace e delle strutture del naso e dei seni paranasali non trova alcuna giustificazione come valutazione routinaria di screening, ma deve essere giustificata dalla presenza di segni e/o sintomi di patologia, meritevoli di approfondimento.

6.1 Protocollo di sorveglianza sanitaria per gli esposti a polveri di legno

Il principale punto critico nel graduare le misure di sorveglianza sanitaria riguarda l'opportunità o meno di definire una soglia minima d'esposizione al di sotto della quale considerare irrilevante il rischio per la salute e visto che non sussiste in questo caso, diversamente da altri cancerogeni, un'esposizione per la popolazione generale, non pare proponibile, allo stato delle attuali conoscenze, un livello d'attivazione minimo. Nella valutazione del rischio assume rilevante importanza il contributo delle conoscenze di igiene industriale e di medicina del lavoro di cui sono portatori i consulenti del datore di lavoro cioè il medico competente e l' RSPP. Nel proporre i protocolli di sorveglianza sanitaria è utile graduare il livello di approfondimento diagnostico in rapporto ai più o meno elevati livelli di esposizione pregressa. E' necessario ricordare che lo scopo della sorveglianza sanitaria è molteplice:

- rilevare patologie che potrebbero essere aggravate dall'esposizione a rischio e che potrebbero condizionare il giudizio di idoneità in fase di visita preventiva e di sorveglianza periodica;
- evidenziare lesioni precoci attribuibili al rischio;
- raccogliere dati di gruppo che consentano di indirizzare i provvedimenti di prevenzione primaria.

Il medico competente stabilisce autonomamente ed in scienza e coscienza i protocolli sanitari che vuole adottare, effettuando esami clinici e biologici ed indagini diagnostiche specificamente mirati al rischio. L'autonomia di giudizio e le competenze professionali del medico competente sono fondamentali sia nel raggiungimento degli obiettivi della

sorveglianza sanitaria, sia nell'attribuzione dei lavoratori alle reali classi di rischio. La visita preventiva, prevede un diverso comportamento secondo l'esistenza o meno di pregressa esposizione:

1. **lavoratori senza pregressa esposizione a rischio specifico**, definiti come coloro che entrano per la prima volta nel mondo del lavoro ovvero hanno già avuto esperienze lavorative, ma in settori e/o comparti e/o mansioni che non hanno comportato esposizione a polveri di legno e/o di cuoio e/o a cromo esavalente.

2. **lavoratori con pregressa esposizione a rischio specifico**, definiti come coloro che hanno lavorato in settori e/o comparti e/o mansioni che hanno comportato esposizione a polveri di legno e/o di cuoio e/o a cromo esavalente. Queste due fattispecie servono per modulare gli accertamenti sanitari: in particolare, in assenza di pregresse esposizioni a rischio specifico, il medico competente indagherà circa una possibile sintomatologia rinologica e, qualora evidenzi positività per sintomi attribuibili a patologie croniche del naso, potrà decidere se ricorrere o meno allo specialista otorinolaringoiatra. In linea generale, nel caso di esposizione pregressa, i lavoratori saranno sottoposti ad esame obiettivo del rinofaringe da parte del medico competente anche utilizzando semplici esami strumentali come la rinoscopia anteriore e solo qualora la visita e/o il questionario sui disturbi nasali lo indichino, deciderà se ricorrere alla visita specialistica otorinolaringoiatrica (Tabella B).

E' necessario ricordare che i lavoratori già esposti presso altre aziende debbono arrivare all'osservazione del medico competente, incaricato dal datore di lavoro attuale, con il corredo delle informazioni contenute nelle cartelle sanitarie e nel registro degli esposti. L'accertamento sanitario periodico, invece, dovrà essere considerato come un'opportuna occasione per rinnovare ai lavoratori l'informazione sul significato e sui limiti della sorveglianza sanitaria stessa e sui fattori di rischio extralavorativi dotati di potenziale sinergismo sugli effetti neoplastici in causa (Tabella C). Il medico competente dovrà assumere sempre più quindi un ruolo di promotore della salute in senso lato, allargando il proprio campo d'intervento, oltre che agli aspetti più propriamente clinici e medico-legali, anche alla "sorveglianza ambientale" mediante una periodica verifica delle misure organizzative, procedurali ed igienistiche adottate: è pertanto indispensabile il suo coinvolgimento fin dalle prime fasi della valutazione del rischio e, successivamente, lungo tutto il percorso di messa a punto delle più idonee misure di prevenzione.

La periodicità dei controlli successivi è indicata in Tabella D, ove i lavoratori vengono distinti in due categorie:

1. **lavoratori con esposizione "media" ed "alta"** (tra 1 e 5 mg/m³)

2. **lavoratori con esposizione "bassa"** (inferiore ad 1 mg/m³).

Il valore di 1 mg/m³ è stato individuato sulla base della documentazione scientifica attualmente disponibile. Per queste due categorie di lavoratori sono previste visite mediche con periodicità, rispettivamente annuale e biennale, con attento esame del rinofaringe anche associato a rinoscopia anteriore. I lavoratori con una elevata anzianità lavorativa nel settore pari almeno a 15-20 anni e tuttora esposti, indipendentemente dalla presenza di sintomi e dai pregressi livelli di esposizione dovrebbero essere sottoposti a visita specialistica ORL almeno una volta.

Il riferimento al limite di 1 mg/m³ deve essere interpretato come valore guida, non come un netto spartiacque fra elevata e bassa esposizione, date anche le difficoltà di misura che sussistono a questi livelli; sarà anche in questo caso dirimente il giudizio concordato dell'igienista industriale e del medico competente nell'assegnare i lavoratori alle categorie di rischio.

Alla cessazione dell'attività lavorativa dovrà essere proseguita la sorveglianza sanitaria nel tempo (Tabella E). La Tabella E individua quali destinatari i lavoratori che siano stati esposti a livelli medi e alti di esposizione; non fa invece riferimento a quale struttura sanitaria debba rivolgersi il lavoratore. Allo stato attuale, pertanto, il lavoratore è semplicemente invitato ad effettuare volontariamente i controlli dopo la cessata attività attraverso le normali vie di accesso al Servizio Sanitario Nazionale.

TABELLA A PRINCIPALI EFFETTI SULLA SALUTE PROVOCATI DALLA ESPOSIZIONE A POLVERI DI LEGNO E RASSEGNA DEI POSSIBILI STRUMENTI DIAGNOSTICI

EFFETTI SULLA SALUTE	STRUMENTI DIAGNOSTICI
<ul style="list-style-type: none">• Disturbi dermatologici legati ad irritazione o sensibilizzazione delle parti esposte, soprattutto le mani	<ul style="list-style-type: none">• Anamnesi familiare e patologica mirate per allergopatie ed anamnesi patologica remota e prossima per disturbi respiratori e nasali
<ul style="list-style-type: none">• Effetti irritativi a livello dell'apparato respiratorio (prime vie aeree e regioni profonde)	<ul style="list-style-type: none">• Anamnesi lavorativa
<ul style="list-style-type: none">• Asma bronchiale	<ul style="list-style-type: none">• Questionario sulla bronchite cronica e sull'uso di tabacco
<ul style="list-style-type: none">• Broncopneumopatia cronica ostruttiva	<ul style="list-style-type: none">• Questionario sui disturbi nasali
<ul style="list-style-type: none">• Bronchite cronica enfisematosa	<ul style="list-style-type: none">• Esame obiettivo della cute (con particolare cura delle parti esposte)
<ul style="list-style-type: none">• Alveoliti allergiche estrinseche (da contaminazione di muffe del legname)	<ul style="list-style-type: none">• Esame obiettivo del torace

- Carcinoma dell'etmoide e dei seni paranasali
- ODTS (sindrome tossica da polveri organiche), dovuta probabilmente ad inalazione di sostanze farmacologicamente attive
- Prove di funzionalità respiratoria
- Dosaggio delle Ig-E totali e specifiche
- Visita dermatologica
- Accertamenti radiologici
- Accertamenti ORL

I lavoratori si definiscono "senza pregressa esposizione" se:

- *entrano per la prima volta nel mondo del lavoro;*
- *hanno già avuto esperienze lavorative, ma in settori e/o in comparti e/o con mansioni che non hanno comportato esposizione a polveri di legno e/o di cuoio e/o a cromo esavalente.*

TABELLA B PROTOCOLLI DI SORVEGLIANZA SANITARIA MIRATI AL RISCHIO CANCEROGENO

	CONTENUTI DELLA VISITA MEDICA	ACCERTAMENTI DI 2° LIVELLO
1ª VISITA senza pregressa esposizione	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnesi lavorativa • Anamnesi familiare per allergopatie • Anamnesi fisiologica, con particolare riferimento alle abitudini di vita e, soprattutto, al fumo di tabacco • Anamnesi patologica remota e prossima, con particolare riferimento ai disturbi respiratori, ai disturbi nasali ed alle allergopatie • Questionario sui disturbi nasali • Eventuale questionario sulla bronchite cronica • Esame obiettivo, con particolare riferimento alla cute, al torace ed al rinofaringe anche associato a rinoscopia anteriore • Informazione sanitaria mirata (anche sull'opportunità di sottoporsi ad accertamenti sanitari dopo la cessazione dell'attività lavorativa) 	<ul style="list-style-type: none"> • Eventuali accertamenti specialistici su giudizio del M.C. in caso di positività anamnestiche e/o clinicostrumentale • Controllo specialistico ORL per i lavoratori con anzianità lavorativa di 15 - 20 anni

TABELLA C ATTIVITÀ INFORMATIVA DEL MEDICO COMPETENTE

DESTINATARI	OCCASIONE DELL'INTERVENTO INFORMATIVO	CONTENUTI DELL'INTERVENTO FORMATIVO
<ul style="list-style-type: none"> • Lavoratori neoassunti "futuri esposti" • Lavoratori "neoesposti" • Lavoratori esposti 	<ul style="list-style-type: none"> • all'atto della visita di assunzione o della 1a visita medica • <i>all'atto della visita straordinaria per spostamento a mansioni a rischio</i> • all'atto della visita periodica secondo il protocollo stabilito dal medico competente 	<ul style="list-style-type: none"> • significato del termine "cancerogeno", con particolare riferimento alle polveri di legno • sorgenti ed entità del rischio cancerogeno all'interno dell'azienda • rischi per la salute provocati da esposizione a polveri di legno • precauzioni collettive e personali per evitare l'esposizione • necessità di utilizzo degli indumenti di lavoro e dei DPI delle vie respiratorie • corretto utilizzo degli indumenti di lavoro e dei DPI delle vie respiratorie • significato e limiti della sorveglianza sanitaria per gli esposti a polveri di legno • significato e modalità d'esecuzione degli accertamenti sanitari complementari previsti dal protocollo • modifica di abitudini di vita e di comportamenti che possono influire in maniera sinergica con le polveri di legno inalate • rischio derivante dal fumare nei Luoghi esposti a polveri di Legno • opportunità di sottoporsi ad accertamenti specialistici mirati anche dopo la cessazione dell'attività a rischio

TABELLA D PERIODICITÀ DEI CONTROLLI SUCCESSIVI

DESTINATARI	VISITA PER IDONEITA' LAVORATIVA	ACCERTAMENTI ORL
Lavoratori con media ed alta esposizione tra 1 e 5 mg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> • Annuale • Questionario sui disturbi nasali; esame obiettivo mirato al rinofaringe anche con rinoscopia anteriore 	<ul style="list-style-type: none"> • Qualora il M.C. ne ravvisi la necessità per positività riscontrate durante la visita • Controllo specialistico ORL per i lavoratori con anzianità lavorativa di 15-20 anni, almeno una volta
Lavoratori con bassa esposizione inferiore a 1 mg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> • Biennale • Questionario sui disturbi nasali; esame obiettivo mirato al rinofaringe anche con rinoscopia anteriore 	<ul style="list-style-type: none"> • Qualora il M.C. ne ravvisi la necessità per positività riscontrate durante la visita • Controllo specialistico ORL per i lavoratori con anzianità lavorativa di 15-20 anni, almeno una volta
<u>Lavoratori che richiedano formalmente la Visita Medica</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>entro 7 giorni dalla richiesta</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • Qualora il M.C. ne ravvisi la necessità per positività riscontrate durante la visita

TABELLA E PERIODICITÀ CONSIGLIATA DELLE VISITE ORL DOPO CESSATA ATTIVITÀ LAVORATIVA

DESTINATARI	1ª VISITA ORL DOPO CESSATA ESPOSIZIONE LAVORATIVA	VISITE ORL SUCCESSIVE
Lavoratori con pregressa esposizione diretta o indiretta a polveri di legno	Quinquennale	Quinquennali

7. Rischio cancerogeno da polveri di cuoio

Il problema delle polveri di cuoio appare da tempo come uno tra i più rilevanti nel comparto calzaturiero, soprattutto in funzione delle lavorazioni di scarnitura, cardatura, fresatura, carteggia tura,nastratura, ribattitura, spazzolatura di soles, tacchi ed altri particolari in cuoio nonché durante la spazzolatura di calzature in finissaggio. Essendo

meno polverigene le operazioni meccaniche su parti in cuoio, il problema appare di minor rilievo nel comparto della produzione di articoli di pelletteria (borse, portafogli, cinture etc.) e in quello della tappezzeria in cuoio (poltrone, divane, sedili per autoveicoli di lusso etc.).

A lungo trattate unicamente come “fastidiose” o al massimo, per le frazioni più fini e perciò “inalabili”, irritanti per le congiuntive oculari, le prime vie respiratorie e l’apparato bronchiale, le polveri di cuoio si sono poi rivelate anche come “contenitori” complessi di agenti sensibilizzanti capaci di provocare oculo-riniti, asma bronchiale e dermatiti su base allergica. Da diversi anni, infine, le polveri di cuoio hanno evidenziato anche un significativo potere cancerogeno; gli studi epidemiologici fondamentali e maggiormente conclusivi a tale riguardo sono stati condotti in Gran Bretagna (nel Northamptonshire), in Italia (nei “poli industriali calzaturieri” della Provincia di Firenze e del Vigevanese, in Provincia di Pavia) e negli USA (nel Massachusetts). Il problema della cancerogenicità delle polveri di cuoio è riassuntivamente esposto nel Supplemento 7 alle Monografie 1-42 pubblicato nel 1987, in Inglese e in Francese, dalla IARC e tradotto in Italiano nel 1989. E’ stata evidenziata un’associazione di tipo causale tra esposizione occupazionale a polveri di cuoio ed insorgenza di neoplasie delle fosse nasali e dei seni paranasali. Rischi relativi in eccesso di oltre 10 volte sono stati riportati in studi sulla industria di produzione delle calzature in Gran Bretagna e in Italia. Vi è anche l’evidenza che esistano rischi aumentati per altri tipi istologici di tumore nasale. I rischi più elevati per i tumori nasali sono stati rilevati in soggetti che avevano lavorato nelle operazioni più polverose e in lavoratori classificati nella categoria di “fortemente” esposti a polvere di cuoio, aspetto questo che suggerisce con forza il ruolo causale dell’esposizione a polvere di cuoio. Infatti, in confronto con la categoria dei “non esposti” l’odds ratio standardizzato per sesso, era di 7.5 per la categoria di “incerta o lieve esposizione” e di 121.0 per la categoria di “fortemente esposti”.

L’esposizione a solventi o a fumo di tabacco non poteva spiegare l’aumento del rischio osservato. Uno studio di mortalità su oltre 5000 soggetti maschi per i quali si conosceva che avevano lavorato nella industria di produzione delle calzature in tre città inglesi ha mostrato un forte eccesso, statisticamente significativo, per i decessi di tumore nasale (10 osservati, 1.9 attesi). Un rapporto osservati/attesi di 14 è stato rilevato tra i lavoratori addetti alla rifinitura. L’aumentato rischio per tumori nasali era quasi completamente confinato ai lavoratori addetti alla rifinitura e alla preparazione, dove si svolge la maggior parte delle operazioni polverose. E’ stato stimato che il rischio relativo di questi soggetti era di 4.5 rispetto a quelli coinvolti in altre mansioni e 9.8 rispetto ai soggetti maschi residenti nell’area, ma che non avevano mai lavorato nell’industria di produzione della calzatura.

Segnalazioni di casi clinici in Svizzera e in Francia , hanno anche suggerito un'associazione tra esposizione nel settore del cuoio, che includeva la produzione di calzature, e adenocarcinomi mucinosi del naso o tumori etmoidali. Non è definitivamente noto quali, tra i numerosi componenti del cuoio conciato e pronto per la confezione di articoli d'uso, siano effettivamente responsabili della potenzialità cancerogena delle polveri di cuoio; riveste comunque buona plausibilità biologica, in tal senso, l'attribuzione di tale potenzialità a più agenti presenti nel cuoio pronto per la confezione. Rientrano tra gli agenti "imputati":

- una o più frazioni dei componenti organici naturali dei pellami, non meglio identificate;
- virus o altri agenti biologici che possono contaminare i pellami già nell'animale in vita;
- il cromo esavalente residuo dalle operazioni di concia o derivato da pigmenti usati per la colorazione dei pellami;
- una o più frazioni di tannini vegetali residuati dalle operazioni di concia, non meglio identificate;
- i componenti triazinici donatori di formaldeide e/o la formaldeide tal quale residuati da trattamenti conservativi (va osservato che, in generale, la formaldeide appare associata più a carcinomi epidermoidali che ad adenocarcinomi);
- altri biocidi residuati da trattamenti conservativi;
- le amine aromatiche derivate da coloranti azoici usati per la colorazione dei pellami (anche se, su un piano generale, per tali agenti si ha evidenza di cancerogenicità soltanto per l'epitelio della vescica urinaria).

In Italia non è stato fissato per legge alcun valore limite ovvero valore-guida per l'esposizione alle polveri di cuoio. Proprio considerando le polveri di cuoio esclusivamente come "fastidiose" o tutt'al più "irritanti", in alcuni ambienti è stato ed ancor oggi è stato arbitrariamente adottato un "valore limite di esposizione", ponderata su otto ore, di 10 milligrammi per metro cubo d'aria; si tratta peraltro di un valore alquanto elevato e scarsamente giustificato, sul piano prevenzionistico e tecnologico, per le seguenti considerazioni:

- □ per le polveri di cuoio, come per altri cancerogeni, non vi sono evidenze biologiche e/o epidemiologiche che consentano di identificare una "soglia" di esposizione o anche un "valore-guida" di esposizione al di sotto dei quali la

potenzialità di promozione/induzione neoplastica possa intendersi, con ragionevole certezza, pari a “zero” ovvero nulla;

- □ in ogni caso, l’esposizione a polveri di cuoio può indurre malattie respiratorie non neoplastiche, sia irritative sia allergiche, anche entro il limite di un solo milligrammo per metro cubo d’aria.
- è, ad oggi, tecnicamente possibile contenere l’esposizione a polveri di cuoio, senza grosse difficoltà e/o costi gravosi, entro il limite di un solo milligrammo per metro cubo d’aria.

In ogni caso, nel definire dei livelli di esposizione risulta indispensabile stabilire che cosa si stia campionando e come, adottando metodiche valide ed attendibili ed esplicitando le specifiche tecniche di ciascun campionamento (strumentazione e materiali usati, posizione delle teste di campionamento, velocità di flusso dell’aria e durata del prelievo etc.) nelle relazioni d’indagine.

7.1 Sorveglianza sanitaria per gli esposti a polveri di cuoio

Accertamenti per **tutti i lavoratori** che, sulla base di una preliminare valutazione aziendale, verranno **addetti a mansioni che comportano interventi meccanici polverigeni su cuoio (sia tramite macchina, sia anche manuali, ad esempio per la carteggiatura / levigatura)** in media per almeno un’ora al giorno (anche frazionata in più fasi di lavoro distanziate l’una dall’altra): controlli da effettuarsi in periodo immediatamente antecedente l’inizio dell’esposizione (indicativamente, non più di quindici giorni prima di essa):

TABELLA F PROTOCOLLO DI SORVEGLIANZA SANITARIA NEGLI ESPOSTI A POLVERI DI CUOIO

DESTINATARI	VISITA PER IDONEITA' LAVORATIVA	ACCERTAMENTI
Lavoratori che verranno addetti a mansioni che comportano interventi meccanici polverigeni su cuoio (sia tramite macchina, sia anche manuali, ad esempio per la carteggiatura / levigatura) in media per almeno un’ora al giorno (anche frazionata in più fasi di lavoro distanziate l’una dall’altra)		<ul style="list-style-type: none"> • Indagine anamnestica mirata, in particolare, alla evidenziazione di patologie respiratorie (comprese quelle di pertinenza otorinolaringoiatrica) e di patologie allergiche anche di altra sede, sia pregresse, sia in atto;

		<ul style="list-style-type: none"> • visita medica generale • spirometria con valutazione dei flussi a livello delle piccole vie aeree
		<ul style="list-style-type: none"> • rinoscopia anteriore

- indagine anamnestica mirata, in particolare, alla evidenziazione di patologie respiratorie (comprese quelle di pertinenza otorinolaringoiatrica) e di patologie allergiche anche di altra sede, sia pregresse, sia in atto;
- visita medica generale;
- spirometria con valutazione dei flussi a livello delle piccole vie aeree;
- rinoscopia anteriore.

Accertamenti per tutti i **lavoratori** che **nell'attualità**, sulla base della valutazione dei rischi effettuata a cura del datore di lavoro, siano identificati come **"professionalmente esposti a polveri di cuoio"** e perciò inclusi in un programma di sorveglianza sanitaria ad hoc, i controlli dovranno effettuarsi con periodicità indicativamente annuale:

TABELLA G PROTOCOLLO DI SORVEGLIANZA SANITARIA NEGLI ESPOSTI A POLVERI DI CUOIO

DESTINATARI	PERIODICITÀ	ACCERTAMENTI
Lavoratori che nell'attualità sono esposti a polveri di cuoio		<p>Indagine anamnestica mirata, in particolare, alla evidenziazione di patologie respiratorie (comprese quelle di pertinenza otorinolaringoiatrica) e di patologie allergiche anche di altra sede, sia pregresse, sia in atto;</p> <ul style="list-style-type: none"> • visita medica generale • spirometria con valutazione dei flussi a livello delle piccole vie aeree
Lavoratori in cui siano segnalati disturbi respiratori ed in particolare episodi di dispnea persistente e/o accessionale sensazione di ostruzione respiratoria nasale o		<ul style="list-style-type: none"> • visita medica specialistica, pneumologica e/o otorinolaringoiatrica e/o allergologica, a seconda del casi ed a giudizio del medico competente aziendale.

retro-nasale persistente (anche a lenta ingravescenza)		

- indagine anamnestica mirata, in particolare, alla evidenziazione di patologie respiratorie (comprese quelle di pertinenza otorinolaringoiatriche) e di patologie allergiche anche di altra sede, sia pregresse, sia in atto;
- visita medica generale;
- spirometria con valutazione dei flussi a livello delle piccole vie aeree;

controlli da effettuarsi quanto prima possibile qualora siano segnalati disturbi respiratori ed in particolare episodi di dispnea persistente e/o accessionale, rinorrea importante, epistassi, sensazione di ostruzione respiratoria nasale o retro-nasale persistente (anche a lenta ingravescenza):

- visita medica specialistica, pneumologica e/o otorinolaringoiatrica e/o allergologica, a seconda del caso ed a giudizio del medico competente aziendale.

Accertamenti per tutti i **lavoratori** che, sulla base della valutazione dei rischi effettuata dal datore di lavoro e/o di altre valutazioni documentali e/o per stima condotte anche retrospettivamente (perciò, a prescindere dal fatto che, a tempo debito, essi siano stati o meno formalmente registrati come “professionalmente esposti a polveri di cuoio”), vengano identificati come “**ex-professionalmente esposti a polveri di cuoio**” e perciò inclusi in un programma di sorveglianza sanitaria ad hoc, che dovrà garantire elevati standard di qualità di ciascun atto: controlli da effettuarsi con periodicità indicativamente triennale:

TABELLA H PERIODICITÀ DELLE VISITE CONSIGLIATA DOPO CESSATA ATTIVITÀ LAVORATIVA

DESTINATARI	PERIODICITA'	INDAGINI
Lavoratori ex- esposti a polveri di cuoio”	Triennale	<ul style="list-style-type: none"> • visita medica generale; • <input type="checkbox"/> rinoscopia anteriore;

indagine anamnestica mirata, in particolare, alla evidenziazione di patologie respiratorie (comprese quelle di pertinenza otorinolaringoiatriche) e di patologie allergiche anche di altra sede, sia pregresse, sia in atto;

- □ visita medica generale;
- □ rinoscopia anteriore;

controlli da effettuarsi quanto prima possibile qualora siano segnalati disturbi respiratori ed in particolare dispnea persistente e/o accessionale, rinorrea importante, epistassi, sensazione di ostruzione respiratoria nasale o retro-nasale persistente (anche a lenta ingravescenza).

Conclusioni

Le attività di prevenzione dei rischi e dei danni legati al lavoro non possono prescindere da un adeguato sistema informativo. Per orientare gli interventi e le azioni di prevenzione e per valutare i risultati delle azioni intraprese, occorrono informazioni sistematiche almeno su dove sono situati e quali sono i luoghi di lavoro, quali sono i cicli lavorativi, le modalità di lavoro ed i rischi a queste collegati, quali sono i conseguenti danni alla salute conosciuti. Tuttavia i risultati emersi in questo studio, ci inducono a fare delle riflessioni sulla qualità dei flussi informativi:

- relativamente alla banca dati INPS, alle difficoltà di ordine burocratico che non ci hanno consentito la visualizzazione delle informazioni necessarie, si sono aggiunte quelle legate alla organizzazione della Banca Dati Inps che elabora i propri dati sulla base della sede contributiva e non operativa e quindi ciò non ci ha consentito di realizzare una mappa reale delle attività produttive;
- La Banca Dati INAIL che sarebbe dovuta essere una fonte più precisa di informazione relativamente all'anagrafe delle aziende (indirizzo dell'unità produttiva, esistenza delle aziende) si è rivelata poco attendibile se si pensa che delle 346 aziende della Banca Dati Inail, ben 74 sono risultate cessate (21%). Il limite più grande di questa fonte informativa, si è rivelato essere la mancanza di aggiornamento.
- Relativamente alle informazioni fornite dai Comuni oltre che scarse (di 81 aziende non sono state date informazioni) spesso sono risultate sommarie.
- L'Organo di Vigilanza che dovrebbe disporre di informazioni relative alle aziende, agli addetti, provenienti dalle diverse fonti informative: verifiche ispettive sulle realtà produttive territoriali, dati desumibili dal corredo di notifiche che vengono inviate dal Datore di lavoro all'organo di vigilanza (registri degli esposti, cartelle sanitarie, ecc.) è risultato notevolmente carente.

L'esposizione ad agenti cancerogeni è un tema complesso e di grande interesse. L'entrata in vigore del D.Lgs 81/08 ha messo in evidenza l'importanza della valutazione del rischio, che deve essere puntuale e accurata, deve fare riferimento a criteri tecnici e scientifici per la misura dell'esposizione e a criteri di prevenzione basata sull'evidenza, per quanto riguarda gli indicatori biologici di effetto o danno. Tutto ciò si inserisce in un quadro produttivo come quello dell' ASL NA 4 che, fatta eccezione per le grandi aziende, è composto da una moltitudine di piccole e piccolissime imprese che sono lontane da una seria pratica di igiene industriale e di organizzazione scientifica del lavoro. Molto finora si è basato sul cosiddetto "buon senso" rispetto alla prevenzione e protezione dal rischio cancerogeno. Se si parla di cancerogeni e in particolare di agenti chimici cancerogeni si affronta in generale il problema con un certo fatalismo, gli aspetti di valutazione del rischio e di prevenzione e protezione sono trattati alla stessa stregua di un qualunque agente chimico. Ciò che più manca sono gli studi per una possibile sostituzione degli agenti cancerogeni nei cicli produttivi. Inoltre sono molto carenti tutti gli aspetti di comunicazione e di gestione del rischio . Così che spesso la sua percezione è distorta sia da parte dei lavoratori e dei datori di lavoro che dei professionisti della prevenzione con sottovalutazione dell'esposizione reale. La conseguenza di tale situazione è che ci si occupa, in maniera compiuta, del problema solo quando si aprono contenziosi a livello risarcitorio in relazione alla comparsa, anche dopo anni dalla fine dell'esposizione, di patologie correlabili al lavoro. L'elemento risarcitorio assume quindi un ruolo promuovente verso azioni legali, che spesso si basano sulla presunzione del rischio piuttosto che sulla documentazione dell'esposizione. Abbiamo diversi esempi in Italia di queste realtà sia a livello individuale che a livello collettivo. Per queste ed altre ragioni sono molti gli interrogativi che restano aperti. Quale prevenzione per l'esposizione a cancerogeni? Quali possibilità di prevenzione primaria? Qual'è o sarà lo stato d' applicazione delle direttive specifiche nei Paesi dell' Unione Europea? Quali strategie unitarie e quali politiche di prevenzione sarà possibile attuare?

Bisogna scoprire le situazioni di rischio e impegnarsi per eliminarle o ridurle, a tal fine sono necessari i programmi di controllo del rischio cancerogeno che non devono essere ridotti ad una programmazione occasionale. Occorre invece:

- migliorare le capacità di intervento dei servizi in questo settore, ampliando le collaborazioni con le istituzioni centrali e le università;
- custodire e diffondere le conoscenze utili alla prevenzione acquisite con l'attività di servizio;

- migliorare le azioni di collaborazione tra i Medici Competenti, i lavoratori e i loro rappresentanti.

Il miglioramento della gestione del rischio cancerogeno necessita del coinvolgimento e dell'integrazione di tutti i soggetti, pubblici e privati, coinvolti nella gestione della prevenzione e sicurezza nelle aziende: figure aziendali con funzioni di responsabilità (datori, dirigenti, preposti e lavoratori), figure di staff con funzioni di competenza (RSPP, RLS, Medici competenti), organi di vigilanza delle ASL e altre Istituzioni, le forze sociali (Associazioni sindacali e datoriali). Migliorare la gestione del rischio cancerogeno lavorativo attraverso:

- La documentazione e diffusione delle buone pratiche;
- Una migliore caratterizzazione dell'esposizione;
- Una migliore qualità della sorveglianza sanitaria;
- La ricerca attiva degli effetti;
- La raccolta dei dati e le Banche dati.

L'iniziativa dei flussi informativi INAIL-ISPEL-Regioni si pone come una progressiva soluzione verso un Sistema nazionale integrato nazionale per la prevenzione nei luoghi di lavoro, con l'obiettivo di risolvere gradualmente una situazione di carenza informativa che ha contrassegnato gli anni novanta. Si tratta di una soluzione come detto progressiva, per alcuni aspetti incompleta ma che già comporta una considerevole ricchezza di informazioni almeno relativamente alla distribuzione e localizzazione delle imprese, alla distribuzione degli infortuni e delle patologie professionali, alle tipologie, caratteristiche e modalità di insorgenza degli stessi.

A livello di ogni singolo SPreSAL sono disponibili informazioni sugli infortuni da lavoro, su ditte ed addetti e sulle attività di prevenzione svolte provenienti da più sistemi informativi e con diverse caratteristiche di qualità. Di seguito è riportato un elenco delle principali informazioni disponibili. Tali diversi sistemi informativi possono essere utilizzati da soli o in combinazione per rispondere al meglio e con accuratezza alle esigenze di gestione, programmazione e valutazione dei SPreSAL.

Per poter sfruttare al meglio tale ricchezza informativa è necessario che gli operatori siano informati, formati ed aggiornati continuamente. In ogni SPreSAL devono essere disponibili i dati aggiornati ed idonei strumenti tecnici per il loro utilizzo. Eventuali bisogni precedenti alla conclusione della fase di formazione saranno supportati dal gruppo di lavoro in collaborazione con il Servizio di Epidemiologia e con il centro regionale di documentazione

DoRS. Le capacità acquisite saranno sfruttate anche per avviare i profili e piani per la salute previsti dal Piano Sanitario.

Per migliorare al massimo la qualità e la fruibilità dei sistemi informativi riguardanti gli infortuni da lavoro è necessario sviluppare la massima integrazione possibile con l'Inail, in tutte le sue articolazioni funzionali ed organizzative. Le attività saranno dunque svolte di concerto con la sede regionale Inail realizzando le opportune economie di scala.

BIBLIOGRAFIA

APOSTOLI P., BARTOLUCCI G.B., IMBRIANI M., MUTTI A., AMBROSI L.. Usque Tandem? Riflessioni sul Decreto Legislativo 2 febbraio 2002 n. 25. *G Ital Med Lav Erg Vol. 24(2)*; 100-111 (2002).

ASSENATO G., BISCEGLIA L., FERRI GM. Uso dei Biomarkers di genotossicità nell'epidemiologia dei tumori professionali. *Folia Med*; 71(2): 29-37 (2000).

ASSENATO G., BRUZZI P. Bonferroni nella ricerca biomedica. *G Ital Nefrol*; 19 (2): 178-183 (2002).

ASSENATO G., FERRI G., PORRO A., CORRADO V. La metodologia epidemiologica in medicina del lavoro. In: Ambrosi L. , Foà V. (eds.) *Trattato di medicina del lavoro*. Edizioni UTET Torino 63-100 (2001).

ASSENATO G., NESTI M. , CROSIGNANI P., GRUPPO DI LAVORO ISOD. La sorveglianza epidemiologica in tema cancerogenesi professionale . *G Ital Med Lav Erg*; 25:3, 82-278 (2003).

BARBUTI S., BELELLI E. Epidemiologia e prevenzione di alcune malattie non infettive. In: Barbuti S., Belelli E. Fara G.M., Giammanco G.(eds.) *Igiene e medicina preventiva* Monduzzi Editore IV edizione (2003).

BERTAZZI P.A. Epidemiologia occupazionale : contributi e prospettive. *G Ital Med Lav Erg* 25:3, 274-275 (2003).

BOFFETTA P., KOGEVINAS M. Introduction: epidemiologic research and prevention of occupational cancer in Europe. *Env Health Perspect* Vol. 107, Suppl. 2: 229-231(1999).

CAPOCACCIA R., COLONNA M., CORAZZIARI I., DE ANGELIS R., FRANCISCI S., MICHELI A., MUGNO E. Measuring cancer prevalence in Europe: the EUROPREVAL project. *Annals Oncol* 13 (6):831-9 (2002).

CARNEVALE F., MILIGI L. Linee guida per l'applicazione del Titolo VII de D.Lgs. 626/94 e successive modificazioni: Aspetti critici. *Atti del Convegno Nazionale RisCh2001*, 101-116 Modena (2001).

CHELLINI E., MERLER BRUNO C., COMBA P., CROSIGNANI P., MAGNANI C., NESTI M., SCARSELLI R., MARCONI M., FATTORINI E., TOTI G. Registro Nazionale dei casi accertati di mesotelioma asbesto-correlati (art.36 D.Lgs 277/91). Linee guida per la rilevazione e la definizione dei casi di mesotelioma maligno e la trasmissione delle informazioni all'ISPESL da parte dei Centri Operativi Regionali. *Fogli Inform ISPESL* 1: 19-107 (1996).

COMMISSION FOR THE INVESTIGATION OF HEALTH HAZARDS OF CHEMICAL COMPOUNDS IN THE WORK AREA. List of MAK and BAT values. *Report No 38. DFG.* (2002).

CROCETTI E., CAPOCACCIA R. Gli andamenti temporali della patologia oncologica in Italia: i dati dei Registri Tumori (1986-1997). *Epidemiol. Prev.* 28(2) suppl: 1-112 (2004).

CROSIGNANI P., CALDANI F., CAVUTO S. Sistema informativo per la rilevazione dei tumori di sospetta origine professionale basato sui registri tumori italiani nell'ambito del piano di attività di ricerca ispesl 1995-1998: *Relazione per il primo anno di attività. Istituto nazionale per lo studio e la cura dei tumori di Milano (ed.)*, Milano (1998).

CROSIGNANI P., AUDISIO R., BELLETTI I. Sistema informativo per la rilevazione dei tumori di sospetta origine professionale basato sui registri tumori italiani nell'ambito del piano di attività di ricerca ISPESL 1995-1998: *Relazione per il secondo anno di attività. Istituto Naz. Per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano (ed.)*, Milano (1999).

DOLL R., PETO R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. Oxford University Press, New York (1981).

EUROPEAN AGENCY FOR SAFETY AND HEALTH AT WORK An Introduction to Occupational Exposure Limits. *Occ. Hygiene Update* (2001).

GILES G.: How important are the estimates of cancer prevalence?. *Annals Oncol* 13(6):815-6 (2002).

GOVONI C., FERRARI D. Prevenzione e Protezione da agenti cancerogeni e mutageni . *Atti del Convegno Nazionale RisCh'2001*, 257-270, Modena (2001)

GRILLI S. Stima del rischio cancerogeno. Aspetti scientifici e applicativi. Editrice CUEB Bologna (2002).

HUNTER DJ. The Future Of Molecular Epidemiology. *Intern J Epidemiol*; 28: S1012-S1014 (1999).

MELINO C., MESSINEO A., CARLESI G., IAVICOLI I. Oncologia professionale. In: *Lineamenti di Igiene del Lavoro* IV edizione Società Editrice Universo- Roma (2004).

MICHELI A., MUGNO E., KROGH V., QUINN MJ., COLEMAN M., HAKULINEN T., GATTA G., BERRINO F., CAPOCACCIA R. Cancer prevalence in European registry areas. *Annals Oncol*. 13(6):840-65 (2002).

NESTI M., ADAMOLI S., AMMIRABILE F. Linee guida per la rilevazione e la definizione dei casi di mesotelioma maligno e la trasmissione delle informazioni all'ISPESL da parte dei centri operativi regionali. *Monografia ISPESL, Roma* (2003).

PALOMBINO R., GIGLI L., RUSSO SPENA S.. Quadro di riferimento territoriale e demografico. *Relazione sullo stato di salute e sull'utilizzo dei servizi anno 2003 ASL-NA4* (2003).

PALOMBINO R., RUSSO SPENA S.. Attività produttive :*Relazione sullo stato di salute e sull'utilizzo dei servizi anno 2003 ASL-NA4* (2003).

PAVANELLO S. Metabolic and DNA repair variations in susceptibility to genotoxins. *Polycyclic Aromatic Compounds*; 23 (1): 49-107(2003).

J, RAYMOND L. (2001). Cancer risk by occupation and socioeconomic group among males.

A study by the Association of Swiss Cancer Registries. *Scand J Work Environ Health*, 28(1) suppl (2002).

VERDECCHIA A., MARIOTTO A., CAPOCACCIA R., GATTA G., MICHELI A., SANT M., BERRINO F. Incidence and prevalence of all cancerous diseases in Italy: trends and implications. *European J Cancer* 2001 Jun 37(9):1149-57 (2001).

VERDEL U. Considerazioni sui casi di neoplasia derivanti dall'esposizione ad alcuni agenti cancerogeni: l'esperienza dell'INAIL. *Rivista degli Infortuni e delle Malattie Professionali* 3:105-114 (2003).

VINEIS P., PERERA F.A. Dna Adducts As Markers Of Exposure To Carcinogens And Risk Of Cancer. *Int J Cancer*; 88: 325-328 (2000).

VINEIS P., VEGLIA F., BENHAMOU S. Cyp1a1 T3801 C Polymorphism And Lung Cancer: A Pooled Analysis Of 2,451 Cases And 3,358 Controls. *Int J Cancer*; 104, 650-657 (2003).

VODICKA P., SOUCEK P., TATES A.D., DUSINSKA M., SARMANOVA J., ZAMECNIKOVA M., VODICKOVA L., KOSKINEN M., DE ZWART F.A., NATARAJAN A.T., HEMMINKI K. Association between genetic polymorphisms and biomarkers in styrene-exposed workers. *Cancer Epidem Biomar Prev*; 482 (1-2) : 89-103 (2001).

WONG R.H., DU C.L., WANG J.D., CHAN C.C., LUO J.C.J., CHENG T.J. Xrcc1 and Cyp2e1 polymorphisms as susceptibility factors of plasma mutant p53 protein and anti-p53 antibody expression in vinyl chloride monomer-exposed polyvinyl chloride workers. *Cancer Epidem Biomar Prev*; 11: 475-482 (2002).

ZANETTI R., ROSSO S. I dati di incidenza dei registri tumori. 1993-1998. In: *Il Cancro in Italia*. Zanetti R., Rosso S., Spitale A., Falcini F., Tumino R., Vercelli M . Vol. III. Pensiero scientifico Ed. Roma (2002).

Un ringraziamento speciale al Dott. M. Fusco, Responsabile del Registro Tumori di Popolazione della Regione Campania, per i suoi consigli e la sua cortese e preziosa collaborazione.