

**66° CONGRESSO NAZIONALE SIMLII**  
**EPIDEMIOLOGIA OCCUPAZIONALE ED AMBIENTALE**  
**VALUTAZIONE DEL RISCHIO IN TOSSICOLOGIA OCCUPAZIONALE**  
**PRESENTAZIONE DEL VOLUME:**  
**"ORIGINI DELLE ASSOCIAZIONI DI MEDICINA DEL LAVORO NEL MONDO"**  
**SIMPOSI SATELLITI**  
**Bari, 15-18 ottobre 2003**  
***a cura di L. Soleo, M. Imbriani, G. Assennato***

*Si ringraziano i seguenti Enti:*



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI BARI



**ISPEL**  
Istituto Superiore per la Prevenzione  
E la Sicurezza del Lavoro



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI FOGGIA



**NATUZZI**



J. Rantanen

## **Lettura magistrale** ***Perspectives of Occupational health in the Changing World of Work*** ***(with special reference to control of occupational and work-related morbidity)***

MD, PhD, Director General, Finnish Institute of Occupational Health. President of International Commission on Occupational Health (ICOH)

### **Global and European trends in economies and employment**

The global macro-trends of work life, such as globalization of economies, introduction of new technologies, 24-h economy, increased speed and pace of communication, growing time pressure and psychological stress, and high productivity demands affect drastically the conditions of work in Europe. The short-term work contracts, mobility of workforce, growing role of the service sector, changes in work organisation and company structures all result in breakdown and fragmentation of previously stable continuity typical for the industrial society in the last century. As the big global scale multinationals grow ever larger and ask for international OH activities, simultaneously the number of local small enterprises (SMEs) and self-employed (SEs) increases rapidly and need effective solutions at local level. The active outsourcing of company internal service activities concerns also occupational health services and leads to further separation of occupational health from its client constituents.

### **Demographic changes in the workforce**

Major changes are foreseen in the demographic structure of the European 158 million workforce which in the year 2004 will be added with a 75 million workers from new member countries who have somewhat different health status, OH situation and services structures.

As in other industrialised countries the workers in Europe are rapidly ageing and need active adjustment of work to the worker and efforts for maintenance and promotion of work ability. Simultaneously most European countries will face a shortage of young labour. Growing participation of women in labour market, higher proportion of senior workers and growing mobility of working people will change the structure of clientele of the OHS.

Everywhere the rates of unemployment have grown and a substantial part of working-age population has faced chronic employment problems partly associated with their health situation.

### **New substantive problems and challenges**

The traditional problems of safety and health are still with us. About 20-50% of the workforce in different sectors, particularly in construction, mining, agriculture, fishery, forestry and manufacturing, continue to be exposed to traditional hazards at work. In many developing and transitory countries the traditional occupational health and safety hazards still constitute the main challenge to OH. Here the well-proven risk assessment-risk management-risk prevention model will be actual for many years to come.

Simultaneously, new work life is facing new types of problems for about 50-70% of workers in the industrialised countries. Problems such as high time pressure, psychological stress, ergonomic problems of computer usage, new work organisations, new patterns for working hours and new types of work contracts present also many new OH problems for workers and for OHS. For example, the occurrence of destructive or violent behaviour of clients in various service works needs new risk management strategies.

The new technology developments also bring new hazards and risks to be managed, new substances and materials, new energies, such as radio-frequency waves, indoor air problems, new types of physical stress, new microbial and other biological hazards, new accident risks. Some of the new hazards have been unexpected, such as the danger of new microbial or chemical contamination of workplaces, which were not foreseen before their emergency (such as SARS).

### **New morbidity patterns**

The traditional occupational diseases and injuries continue to prevail having incidence rates of some 0.2-1% of the active workforce and being in need of continuous monitoring and action. Their incidence in the new member countries is likely to be substantially higher.

But changes in the work-related morbidity are also seen. Particularly in the most industrialised countries the new health problems such as new allergies, stress-related

diseases, musculoskeletal disorders related to computerised work, and indoor air problems have grown in importance. They are difficult to identify and describe with the traditional diagnostic codes. What the OH experts see is often diffuse sub-clinical symptoms, which are difficult to attribute to any specific exposure. But they still are problems for work life causing disturbances at work, sickness absenteeism and lowered productivity. Such conditions may prevail among 30% of the workforce. Effective recognition, characterisation and management of such new outcomes are in the interest of both workers and employers. It is the challenge for the OH practitioners to deal with such complex phenomena.

Ageing brings along numerous non-communicable diseases, which affect the ability to work. Simultaneously the extended working years as consequence of renewed pension schemes increase the relative proportion of aged individuals in the workforce. The degree of work-relatedness of these common diseases has been a surprise for occupational health experts. Attributable fractions at the level of 10 to 30% have been reported.

As an example, occupational allergies belong to both the traditional and the new ones. Particularly, the identification of new allergens and the recognition of the work-relatedness of allergic outcomes will be an increasingly demanding task. The work-related fraction of some allergic diseases such as adult asthma may be as high as 30%.

---

### **How to manage the new challenges**

The new situation challenges both our research and practice.

Research efforts are needed in several areas starting from identification and assessment of new and emerging hazards and characterisation of new outcomes, going to better diagnostics and treatment of traditional diseases,

studies of work-relatedness of the common non-communicable and age-related diseases and studies of effective prevention, control and promotion methods. Service structures particularly for "new work life" need also be studied as well as health and economic impact of occupational health. Collection and cumulating of information on rapidly changing working conditions, and establishment of long-term follow-up of health and safety of mobile workers and workers with high turnover require new strategies which are less dependent on the stability of the workplace and company than before.

The service providers are challenged to develop multidisciplinary services and pro-active and anticipatory approaches in order to give in time an effective response to rapidly changing problems. Also the coverage of services need to be developed for every working individual.

Another big challenge is the ascertainment of sufficient coverage of services for such a fragmented and dynamic clientele. In these circumstances public service institutions will play an important role in providing continuity and serving particularly the SMEs and self-employed.

Unfortunately occupational health services in Europe cover only some 50% of workforce. Modern work life is going to need more occupational health services than ever before and thus the need for OH experts will increase rather than decline in future. But also the structures of the existing OHS provision units and teams, methods of OHS practices and the content and competence profiles of OH practitioners need to be changed to deal effectively with new problems in new conditions of operation.

It is not unrealistic to propose that with effective and modern occupational health research and service efforts it is possible to reduce the morbidity of working population substantially and to produce economic benefits amounting to a few per cents of GDP.

# **EPIDEMIOLOGIA OCCUPAZIONALE ED AMBIENTALE**

## **RELAZIONI**

G. Assennato, L. Bisceglia

## L'epidemiologia occupazionale in Italia

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica, Università di Bari

**RIASSUNTO.** Lo sviluppo dell'Epidemiologia Occupazionale in Italia è strettamente correlato con la coscienza politica e sociale della necessità di un approccio preventivo negli ambienti di lavoro. Alla fine degli anni '60 i Sindacati svilupparono un modello basato sul coinvolgimento nei luoghi di lavoro del cosiddetto "Gruppo operaio omogeneo" nella validazione delle misure preventive adottate. Nonostante i limiti del modello, fu molto efficace nel favorire la partecipazione e la percezione della priorità dell'approccio preventivo e la creazione dei servizi di medicina del lavoro (SPESAL) nell'ambito del servizio sanitario nazionale. In Italia nel periodo 1973-2002 c'è stato un forte trend in crescita nella ricerca in epidemiologia occupazionale. Una ricerca su Medline mostra non soltanto il trend in aumento ma anche una produttività maggiore che in Germania, Francia e Spagna. Attualmente l'Epidemiologia occupazionale è ben presente anche nelle attività degli SPESAL e nei programmi formativi delle Facoltà di Medicina in tutte le Università italiane.

**Parole chiave:** epidemiologia, prevenzione, epidemiologia occupazionale.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**OCCUPATIONAL EPIDEMIOLOGY IN ITALY.** *The development of Occupational Epidemiology in Italy is closely correlated with the political and social awareness of the needs of preventive strategies in the workplace. In the late '60s the Trade Unions supported a model of intervention based on the involvement of the so-called "Homogeneous group of workers" in the validation of the preventive measures taken on the workplace. In spite of the shortcomings of the model, it was extremely effective resulting in enhanced perception of the priority of preventive strategies and in the formation within the National Health Service of the Occupational Health Services. In Italy over the period 1973-2002 there has been an impressive trend of research in field of occupational epidemiology (a search on Medline shows an increasing trend over the years and, in terms of international comparison, higher figures than in Germany, France and Spain). Occupational Epidemiology is now present in the activities of the local Occupational Health Services and in the teaching activities of the Medical Schools throughout the country.*

**Keywords:** epidemiology, prevention, occupational epidemiology.

Lo sviluppo dell'epidemiologia in Italia è stato storicamente correlato con la crescita del movimento sindacale. All'inizio del Novecento il termine stesso "epidemiologia" fu creato dal Tropeano, medico igienista napoletano e militante socialista. Nei suoi confronti con fine sarcasmo così si espresse il meridionalista conservatore Giustino Fortunato: "È nata una nuova scienza, una nuova cuccagna" di cui non comprendeva le finalità. Negli stessi anni un altro medico socialista, Tullio Rossi Doria nei suoi "Scritti per l'educazione politica ed igienica dei lavoratori" scriveva: "Che cosa può fare un individuo isolato per difendersi da un ambiente che lo minaccia continuamente da ogni lato?... La medicina sociale, l'igiene pubblica, che si sostituisce all'individuo, cerca di togliere le principali cause di malattia.". Occorrerà attendere quasi 50 anni per la nascita e lo sviluppo, ancora una volta sulla scia delle lotte del movimento sindacale a tutela della salute in fabbrica, dell'epidemiologia occupazionale in Italia. È doveroso qui ricordare gli intellettuali che nel decennio 1965-1975 contribuirono a creare modelli scientifici che avrebbero condizionato gli sviluppi successivi: Giovanni Berlinguer, Antonio Grieco, Giulio Maccacaro, Ivar Oddone, Benedetto Terracini. I principi alla base del cosiddetto "modello sindacale" consistevano nel gruppo operaio omogeneo, nella "non delega" e nella validazione consensuale. Gli strumenti informativi di tipo collettivo proposti erano il registro dei dati ambientali e il registro dei dati biostatistici. I limiti metodologici del modello, attualmente ben chiari, furono evidenziati anche all'epoca da chi, come Santi, pur condivideva l'analisi politica generale. Nonostante gli evidenti limiti, è peraltro indubbio che quella esperienza fu determinante nella nascita e nello sviluppo dell'epidemiologia occupazionale in Italia. La coscienza diffusa dei valori della prevenzione negli ambienti di lavoro rappresentò uno stimolo molto efficace per la ricerca epidemiologica e determinò la creazione dei Servizi territoriali di medicina del lavoro (a partire dagli SMAL in Lombardia sino agli attuali SPESAL).

Abbiamo voluto verificare i trend temporali della ricerca in epidemiologia occupazionale in Italia nell'arco del trentennio 1973-2002, confrontandoli con l'analoga esperienza in Gran Bretagna, Francia, Germania e Spagna. Con la collaborazione del Centro Interdipartimentale di Servizi per la Metodologia della Sperimentazione e la Documentazione Biomedica (CIMEDOC) dell'Università di Bari, ab-

biamo analizzato su Medline il descrittore Occupational Diseases/Epidemiology. Nell'intero periodo 1973-2002 l'Italia (con 426 record) supera Germania (con 421 record), Francia (con 235 record) e Spagna (con 110 record), mentre largamente più rappresentata è la Gran Bretagna con 705 record. È degno di nota il notevole trend temporale; per l'Italia si passa da 75 record nel decennio 1973-1982 a 163 nel decennio successivo e a 188 nel decennio 1993-2002. In Germania, invece, il trend è del tutto diverso; si passa da 147 record nel primo decennio (quasi il doppio rispetto all'Italia) a 118 e 156 rispettivamente nei periodi 1983-1992 e 1993-2002. Ancor più evidente è la produttività della ricerca italiana in epidemiologia occupazionale se si considerano specificamente i tumori professionali. Nell'intero periodo 1973-2002 figurano 157 record per la Gran Bretagna, 123 per l'Italia, mentre molto più lontane sono Germania (79 record), Francia (51 record) e Spagna (13 record).

L'importanza dell'epidemiologia occupazionale italiana non si limita all'attività di ricerca, essendo ben documentata anche negli ambiti assistenziale e didattico. Per quanto riguarda i compiti assistenziali dei Servizi territoriali per la prevenzione negli ambienti di lavoro (SPESAL) nell'ambito dei livelli essenziali di assistenza (L.E.A.) sono identificate 14 tipologie di attività, di cui 2 caratteriz-

zate da contenuti di tipo epidemiologico (4.-Sorveglianza epidemiologica e contenuti del sistema informativo sui rischi e danni da lavoro- e 11.- Indagini per infortuni e malattie professionali-).

Per quanto riguarda la didattica, l'epidemiologia occupazionale è inserita nel core curriculum previsto per gli studenti del corso di laurea in Medicina e Chirurgia e nell'attività formativa prevista per la Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro e per il corso di laurea triennale in Scienze della Prevenzione negli ambienti di vita e nei luoghi di lavoro.

La ricchezza e la competitività dell'epidemiologia occupazionale italiana sarà ampiamente illustrata nel corso del Congresso che include oltre all'attuale sessione più orientata alla metodologia epidemiologica anche un simposio sui diversi campi applicativi.

---

### Bibliografia

- Berlinguer G. Medicina e Politica. De Donato, Bari, 1973, pp. 15-18.  
Collettivo dell'Istituto Superiore di Sanità. La salute e il potere in Italia, De Donato, Bari, 1971, pp.111-115.  
Morabia A. Medicina e Socialismo, Fondazione Pellegrini-Canevascini, Lugano, 1986, pp. 171-178.

P.A. Bertazzi

## Epidemiologia occupazionale: contributi e prospettive

Dipartimento di Medicina del Lavoro "Clinica del Lavoro Luigi Devoto"  
EPOCA, Centro Ricerche di Epidemiologia Occupazionale, Clinica e Ambientale  
Università degli Studi e Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

**RIASSUNTO.** L'epidemiologia occupazionale gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo della moderna medicina del lavoro che sta passando da una disciplina che si è occupata di singoli casi di malattia ad una disciplina che studia le popolazioni e l'ambiente di lavoro. Uno dei più importanti contributi che essa ha dato è stato l'identificazione degli agenti cancerogeni professionali. L'epidemiologia occupazionale ha anche rappresentato la base per lo sviluppo dell'epidemiologia ambientale che oggi costituisce una fondamentale attività di ricerca e di salute pubblica. L'epidemiologia occupazionale, in prospettiva ha ancora numerosi contributi da fornire allo sviluppo della medicina del lavoro: la sistematica descrizione dell'attuale carico delle malattie da lavoro nella nostra società; la ricerca dei passaggi che legano l'esposizione alla malattia, per identificare, parallelamente, misure di prevenzione più adeguate ed efficaci; la validazione della sorveglianza sanitaria e dei programmi di screening in ambito lavorativo; lo studio dell'associazione di causalità tra esposizione ed effetto; la valutazione del rischio per una gestione dei rischi per la salute dei lavoratori basata sulle evidenze.

**Parole chiave:** epidemiologia occupazionale, medicina del lavoro.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**OCCUPATIONAL EPIDEMIOLOGY: CONTRIBUTIONS AND PERSPECTIVES.** Occupational epidemiology (OE) played a major role in the development of modern occupational medicine from a practice concerned with individual disease cases to a practice concerned with populations and their working environment. One of the greatest contribution was the identification of occupational carcinogenic agents. OE also represented the foundation for the development of environmental epidemiology which represents today a major research and public health activity. OE has, in perspective, still several contributions to provide to the development of occupational health, including the systematic description of the present burden of work-related disease on our society; the investigation of the mechanistic steps linking exposure to disease onset, in order to identify, in parallel, more adequate and effective prevention measures; the validation of health surveillance and screening programs at work; the study of the "causative" link between exposures and effects; and the risk assessment for an evidence based management of the health risks at work.

**Key words:** occupational epidemiology, occupational medicine.

Il metodo epidemiologico caratterizzò le osservazioni ramazziniane sulle malattie diverse di gruppi di soggetti con diverse condizioni di esposizione che furono alla base della nascita della Medicina del Lavoro.

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 di agenti cancerogeni o probabilmente tali, 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 ambienti 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, divenuto ormai possibile, di basi dati riguardanti le caratteristiche della persona, gli eventi sanitari che la riguardano e la sua storia lavorativa; il linkage tra queste dati potrà fornire un quadro sistematico e quantitativo del carico di patologia nella popolazione associato all'esperienza lavorativa.

L'area eziologia, con studi sul meccanismo d'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 "variabilità intra-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 particolare sembra necessaria una maggiore familiarità con i concetti e le metodiche tipiche delle procedure di screening.

L'area della causalità, data la necessità di riuscire a risalire ai fattori causali di quadri nuovi o alla componente con-causale lavorativa di quadri comuni.

Ed infine, 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.

G. Assennato<sup>1</sup>, M. Nesti<sup>2</sup>, P. Crosignani<sup>3</sup>, Gruppo di lavoro ISOD<sup>4</sup>

## La sorveglianza epidemiologica in tema di cancerogenesi professionale

<sup>1</sup> DI.M.I.M.P. - Sezione Medicina del Lavoro - Università degli Studi di Bari

<sup>2</sup> Lab. Epidemiologia e Statistica Sanitaria Occupazionale - ISPESL

<sup>3</sup> Registro Tumori-Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano

<sup>4</sup> M. Vercelli<sup>1,2</sup>, P. Zambon<sup>3</sup>, F. La Rosa<sup>4</sup>, F. Pannelli<sup>5</sup>, S. Cavuto<sup>6</sup>, E. Garrone<sup>2</sup>, A. Puppo<sup>2</sup>, S. Guzzinati<sup>6</sup>, F. Stracci<sup>4</sup>, S. Vitarelli<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Struttura Registro Tumori - Istituto Nazionale Ricerca sul Cancro, Genova; <sup>2</sup> Dip. Oncologia, Biologia, Genetica, Università di Genova; <sup>3</sup> Servizio Epidemiologia dei Tumori - Dipartimento Scienze Oncologiche e Chirurgiche - Università di Padova; <sup>4</sup> Registro Tumori Popolazione Umbro, Università di Perugia; <sup>5</sup> Registro Tumori Provincia di Macerata, Università di Camerino; <sup>6</sup> Registro Tumori del Veneto - Azienda Ospedaliera di Padova

**RIASSUNTO.** 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 preventivi per la salvaguardia ed il miglioramento della salute nei luoghi di lavoro". 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.

Il progetto OCCAM (Occupational Cancer Monitoring) si basa sulla ricostruzione delle storie lavorative mediante l'utilizzo degli archivi dell'INPS. Sulla base di questa esperienza è stato pianificato e realizzato il progetto ISOD. 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.

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. 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.

**Parole chiave:** cancro professionale, registro tumori, sorveglianza.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE OF OCCUPATIONAL CANCER IN ITALY.** Research on occupational cancer epidemiology has been an important area of occupational health in Italy. While according to epidemiological estimates the proportion of all cancers attributable to occupational factor is about 4%, the number of compensated occupational cancers in Italy is remarkably lower. Re.Na.M., OCCAM and ISOD projects are example of epidemiological surveillance and can serve as basis for ad hoc studies.

**Key word:** occupational cancer, cancer registry, surveillance.

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.

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'ISPEL, 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 preventivi per la salvaguardia ed il miglioramento della salute nei luoghi di lavoro (CDC - NIOSH [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov))".

### **Il Registro nazionale dei Mesoteliomi (Re.Na.M.)**

Per neoplasie rare, ad elevata frazione eziologica 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).

### **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.

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.

### **Il progetto ISOD**

Il progetto ISOD si è posto l'obiettivo di realizzare un sistema di sorveglianza epidemiologica delle patologie cro-

niche 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.

---

### **Materiali e Metodi**

Sono stati utilizzati i dati di registri di Patologia (RM e RT) per realizzare uno studio caso controllo in cui i casi (selezionati per età 35-69 anni) provengono dagli archivi citati e i controlli, appaiati per età, sesso e residenza, sono campionati dalle anagrafi sanitarie. Per casi e controlli si è ricostruita la storia professionale attraverso il linkage con l'archivio dell'INPS, che riporta dal 1974 i contributi previdenziali versati dai lavoratori dipendenti di imprese private. Fra le informazioni ricavate: il nome dell'industria, il periodo di lavoro, il codice di attività. L'analisi è condotta sia su tutti gli addetti del settore considerati assieme, sia sui soli addetti di qualifica inferiore (blu collars).

---

### **Risultati**

In questa fase vengono presentati i risultati degli studi che hanno esaminato i dati di mortalità per causa delle Regioni Veneto (1995-1996, 19326 casi), Liguria (1988-1995, 14027 casi), Umbria (1994-1996, 5838 casi) e della provincia di Macerata (1995-1998, 2560 casi) e i dati di incidenza dei tumori del RT Veneto (1990-1996 14 ASL Venete, 41550 casi), RT Liguria (1986-1992 Comune Genova, 14992 casi; 1993-96 Provincia di Genova, 12382 casi), RT Umbria (1994-1996 Regione Umbria, 15510 casi) e RT Macerata (1995-1997 provincia di Macerata, 2732 casi). Si confrontano le rispettive evidenze di rischio rilevate nei maggiori settori lavorativi: Siderurgia, Costruzioni Meccaniche, Industria del Legno, Edilizia, Trasporti, Trattamento dei Metalli (galvaniche). Per Macerata non sono rappresentati i settori della Siderurgia e del Trattamento Metalli. La Siderurgia presenta in Liguria incrementi di rischio di morte per tutti i tumori nei maschi. Per sede si osservano rischi incrementati di: tumore del polmone in Liguria; neoplasie del cavo orale in Veneto; tumori del colon-retto in Umbria e Liguria; tumori del rene e vie urinarie in Liguria; tumori dell'encefalo in Liguria e Veneto; leucemie in Liguria e Umbria. Fra le cause non tumorali emergono: pneumoconiosi in Liguria; malattie cerebrovascolari in Veneto; malattie dell'apparato genito-urinario in Liguria e Veneto. Per il settore Costruzioni Meccaniche si segnala un incremento di rischio (ns) di morte per tutti i tumori nella mansione operaia per le donne in Liguria, gli uomini in Umbria. Si osservano incrementi di rischio per: tumori dello stomaco in tutte le regioni; tumori del colon-retto in Umbria e Macerata; tumori del polmone in Liguria, Umbria e Veneto; tumori del rene e vie urinarie in Veneto, Liguria e Macerata; tumori dell'encefalo a Macerata. Per le patologie non neoplastiche si osservano incrementi di rischio solo per le pneumoconiosi in Liguria. Nell'Industria del Legno si segnalano incrementi di rischio (ns) di morte per tutti i tumori in Umbria. Emergono i seguenti rischi: tumori dello stomaco in tutte le regioni; tumori del fegato e della mammella (F) a Macerata; tumori della prosta-

ta in Veneto e Umbria; tumori del rene e vie urinarie in Veneto. Per patologie non neoplastiche aumenta il rischio di: malattie infettive e dell'apparato respiratorio in Veneto; malattie dell'apparato genito-urinario in Veneto e Umbria; malattie della pelle in Veneto e Macerata; cause violente traumatiche in Liguria e Veneto. In Edilizia si segnalano incrementi di rischio di morte per tutti i tumori in Veneto, Liguria e Umbria. Si osservano rischi incrementati per: tumori del cavo orale, esofago e stomaco in tutte le regioni; tumori del polmone in Liguria, Veneto e Umbria; tumori della vescica in Liguria, Umbria e Macerata; tumori dell'encefalo in Liguria. Fra le non neoplasie incrementa il rischio di: malattie infettive in Veneto; disturbi psichici in Liguria e Veneto; pneumoconiosi in Liguria; cirrosi in Liguria, Umbria e Macerata; cause violente traumatiche in tutte le regioni. Per i Trasporti si segnala un incremento di rischio di morte per tutti i tumori in Veneto e Liguria. Incrementi di rischio per: tumori del cavo orale e colon-retto in Liguria, Veneto e Umbria; tumori delle vie biliari in Umbria e Liguria; tumori del pancreas in Veneto; tumori del polmone in Liguria, Veneto e Macerata; tumori della pleura in Liguria e Veneto; tumori della prostata in Umbria e in Veneto; tumori di testicolo e vescica in Liguria; linfoma di Hodgkin in Veneto; leucemie in Liguria e Umbria. Per le patologie non neoplastiche si osserva aumento di rischio per: diabete mellito in Liguria e Macerata; malattie della pelle in Veneto; cause violente traumatiche in Macerata, Liguria e Veneto. Nel settore Trattamento Metalli (Galvaniche) si evidenzia un incremento di rischio di morte per tutti i tumori in Veneto. Per sede di tumore si segnalano i seguenti rischi: tumori della vescica in Liguria e Umbria; tumori polmonari e del cavo orale in Veneto e Liguria; tumori epatici e altri tumori della pelle in Liguria; tumori della prostata in Umbria e Veneto; leucemie in Veneto. Per le patologie non neoplastiche si osservano incrementi di rischio per: malattie infettive in Veneto; malattie cerebrovascolari in Liguria e Veneto; malattie dell'apparato genito-urinario in Umbria e Veneto; malattie della pelle in Liguria; cause violente traumatiche in Veneto.

## Conclusioni e Sviluppi

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.

## Bibliografia

- 1) Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. New York: Oxford University Press, 1981.
- 2) Boffetta P, Kogevinas M. Introduction: epidemiologic research and prevention of occupational cancer in Europe. *Env Health Perspect* 1999; Vol. 107, Suppl. 2: 229-231.
- 3) Verdel U et al. Considerazioni sui casi di neoplasia derivanti dall'esposizione ad alcuni agenti cancerogeni: l'esperienza dell'INAIL. *Rivista degli Infortuni e delle Malattie Professionali*, feb-mar 2001: 105-114.
- 4) Sorock GS, Smith GS, Reeve GR et al. Three Perspectives on Work-Related Injury Surveillance Systems. *Am J Ind Med* 1997 Aug; 32 (2): 116-28.
- 5) Mergler D. Combining quantitative and qualitative approaches in occupational health for a better understanding of the impact of work-related disorders. *Scand J Work Environ Health* 1999; 25 Suppl 4: 54-60.
- 6) Meyer JD, Holt DL, Cherry NM et al. SWORD '98: surveillance of work-related and occupational respiratory disease in the UK. *Occup Med* 1999 Nov; 49 (8): 485-9.
- 7) Mirabelli D, Bena A, D'Errico A et al. Epidemiological surveillance of occupational pathology: a program of the Piedmont region (PriOR). The PriOR Protection Group. *Epidemiol Prev* 1998 Oct-Dec; 22 (4): 212-20.
- 8) Crosignani P, Caldani F, Cavuto S et al. 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 Naz. Per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano (ed.), Milano, 1998.
- 9) Crosignani P, Audisio R, Belletti I et al. 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.

E. Clonfero<sup>2</sup>, G.M. Ferri<sup>1</sup>, S. Pavanello<sup>2</sup>

## Epidemiologia molecolare in medicina del lavoro: aspetti metodologici e influenza della suscettibilità genetica individuale

<sup>1</sup> Università degli Studi di Bari. Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica. Sezione di Medicina del Lavoro. Policlinico, Bari

<sup>2</sup> Università degli Studi di Padova. Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica. Sede di Medicina del Lavoro, Padova

**RIASSUNTO.** Questo contributo rappresenta una rassegna sui principali problemi metodologici che allo stato attuale riguardano i biomarkers e si sviluppa principalmente nella valutazione della validità, della variabilità analitica, del disegno dello studio, e della analisi statistica. La prospettiva di sviluppo indicata è quella della preparazione di protocolli finalizzati allo studio di pannelli multipli di biomarcatori di genotossicità che tengano conto dei problemi relativi alla interazione gene-ambiente specie a basse dosi e della influenza dei polimorfismi genetici su tutte le tipologie di biomarker. Abbiamo inoltre effettuato una revisione della letteratura riguardante l'influenza dei polimorfismi di geni metabolici o implicati nella riparazione del DNA su indicatori biologici di rischio genotossico nell'esposizione professionale, ambientale o a causa della stile di vita. I polimorfismi genetici che sono in grado di influenzare il rischio genotossico nell'uomo includono quelli delle glutatione s-trasferasi e dei citocromi P450 nella esposizione ad idrocarburi policiclici aromatici (IPA), quelli delle N-acetiltrasferasi nell'esposizione sia occupazionale che ambientale ad amine aromatiche (AAs) e composti analoghi. Infine sono riportati recenti e importanti studi sul ruolo dei polimorfismi genetici della riparazione del DNA nel modulare il rischio genotossico legato allo stile di vita quali la dieta (aflatossina, IPA) e abitudine al fumo ed ad esposizioni a genotossine ambientali.

Allo stato attuale i biomarker rappresentano una tematica innovativa per la ricerca epidemiologica ed uno strumento valido per valutazioni di gruppo ma non consentono di effettuare un risk assessment su base individuale. Per realizzare questo obiettivo è necessario dimostrare una associazione molto forte con l'evento, situazione che forse i futuri sviluppi della genetica e della epidemiologia molecolare potrà realizzare.

**Parole chiave:** epidemiologia molecolare, biomarker, validazione, polimorfismi genetici, rischio genotossico.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**MOLECULAR EPIDEMIOLOGY IN OCCUPATIONAL HEALTH: METHODOLOGIC ISSUES AND INFLUENCE OF INDIVIDUAL SUSCEPTIBILITY.** A review of main methodological questions regarding biomarkers is reported focusing on validation, laboratory variability, study design and statistical analysis. The indicated perspective is the setup of protocols finalized at the study of multiple panels of genotoxicity biomarkers taking into account the influence of gene-environment interaction at low doses, of the modulation of the biomarkers associated to the genetic polymorphism. An overview on the influence of metabolic and DNA repair polymorphisms on biological indicators of genotoxic risk in occupational, environmental or life-style exposure is also presented. Genetic polymorphisms that influence human genotoxic risk are those of glutathione s-transferase and cytochrome P450 in exposure to polycyclic

*aromatic hydrocarbons (PAHs), those of N-acetyltransferase in both occupational and environmental exposures to aromatic amines (AAs) and similar compounds. Lastly recent and important studies, on the effect of the newly discovered polymorphisms affecting DNA repair enzymes on the modulation of genotoxic risk linked to life style (i.e., aflatoxin and PAHs from diet) and smoking behaviour and to environmental genotoxic exposure, are reported.*

*To date biomarkers represent a new tool for epidemiological research in occupational medicine and they could represent a valid instrument for group evaluation but they are not useful for the risk assessment on individual basis. To achieve this objective it is necessary to demonstrate a stronger association with the endpoint that perhaps the future development of genetic and molecular epidemiology will make possible.*

**Key words:** molecular epidemiology, biomarkers, validation, genetic polymorphism, genotoxic risk.

### 1. Aspetti metodologici

Molti autori negli ultimi decenni hanno discusso sulla necessità di indagare la "black box" interposta fra la esposizione al fattore di rischio e la malattia che rappresentano i due elementi fondamentali della epidemiologia classica.

Tale necessità nasceva dalla consapevolezza che numerosi biomarker scoperti nei laboratori avrebbero senz'altro rappresentato una nuova frontiera sia nella "quantificazione" della esposizione con maggiori possibilità di rappresentazione del "body burden" o della quantità di sostanza legata ai target subcellulare sia nella individuazione di effetti precoci di malattia. 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.

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 (1).

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 (2).

Tali metodologie epidemiologiche sono importanti per la definizione e nello studio di tutte le classi di indicatori sia quelli di dose interna (1-OHP, t,t-muconico, acidi mercapturici, cotinina urinaria, mutagenesi Urinaria), di dose biologicamente efficace (Addotti al DNA, "Bulky" DNA adducts, addotti proteici), di effetto (SCE, micronuclei, aberrazioni cromosomiche), di suscettibilità genetica (CYP1A1, CYP1A2, GSTM1, GSTT1, NAT2 ed altri), a cui si aggiungono anche quelli relativi ai processi di riparo (ERCC1, ERCC2, XPD ed altri). I polimorfismi genetici possono modulare tutti questi indicatori.

### Validazione

Il primo degli aspetti cioè la validazione può essere effettuata verso la esposizione, verso la malattia e verso la suscettibilità genetica (3).

#### Validazione verso la 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 (4). 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" (5). 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 ed in condizioni di steady state li mantiene sempre più elevati) pertanto per lo studio della variabilità sono auspicabili studi sul tracking (6). La non linearità della curva dose risposta crea problemi di estrapolazione sia agli altissimi livelli di dose che a quelli delle basse dosi. Alle alte dosi si verificano problemi di livellamento (7) mentre alle basse dosi la retro-estrapolazione avviene generalmente su modelli lineari (8). 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 (9) la spiegazione potrebbe essere legata alla presenza di "overreactors" e "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.

#### 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 (10). Anche altri autori (11) trovarono questo riscontro. Hemminky in una lettera all'editore metteva in discussione questa associazione (12).

Una meta-analisi su 691 casi e 632 controlli che studia i "bulky" addotti al DNA ha evidenziato una associazione con un incremento di rischio di cancro (13). In conclusione si può affermare che non è ancora del tutto validato questo indicatore come indicatore di rischio di tumore.

#### 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 carcinogeni e perché non riflettono la interazione fra diversi genotipi. Tali rischi tuttavia sono più bassi di quelli attribuibili al fumo di sigaretta o altri fattori di rischio ambientali (7). Alcuni studi mostrano una 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 (14). 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 (15).

### Variabilità tecnica

Per evitare la variabilità tecnica è bisognerebbe studiare il coefficiente di variazione in misure ripetute, stabilire la affidabilità di un indicatore indicando il grado di errore random e non random, stabilire la riproducibilità e la ripetitività (statistica del K, coefficienti di correlazione intraclassa), 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 (16).

### Disegno dello studio

Vi sono diversi tipi di disegno dello studio proprio come vi sono tanti tipi di marcatori biologici.

Scegliere lo studio più efficace e fattibile con il biomarker più opportuno per rispondere alle ipotesi di studio è l'aspetto più importante dell'epidemiologia molecolare. Gli studi transizionali ("biomarkers developments studies") valutano la riproducibilità e l'accuratezza dei metodi per futuri studi di popolazione ed ottimizza le procedu-

re 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 ("disease etiology and intervention studies") usa 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 ("biomarker attributable proportion" [ frazione eziologica]) (17). Questi possono suddividersi in studi osservazionali (descrittivi ed analitici [trasversali, caso-controllo, longitudinali ed ibridi]). Fra gli studi "ibridi" vi sono i "nested case-control studies" ed i "case-cohort design". Il primo dei due è caratterizzato dalla raccolta di campioni dall'intera coorte e dalla analisi dei biomarkers solo per i casi che si vengono a formare e nei controlli (non casi della stessa coorte appaiati sul tempo) il case-cohort design si differenzia solo per il fatto che i controlli non sono appaiati ma selezionati in modo randomizzato sempre dai non casi (18).

### Metodi statistici

Molti studi si muovono attraverso scenari che individuano casi e controlli ed in base a questa suddivisione, utilizzando funzioni di potenza calcolano partendo dal rischio relativo la numerosità campionaria ma molto spesso viene effettuata una comparazione sulla base di suddivisioni del biomarker ed in questo caso la funzione che restituisce la numerosità campionaria è basata sulle differenze. Per quanto riguarda le misclassificazioni legate alla sensibilità (classificato correttamente come avente la condizione sulla base del marker) ed alla specificità (classificato correttamente come non avente la condizione sulla base del biomarker) parecchi autori hanno dimostrato che sulla base della esistenza e direzione del differenziale nella misclassificazione della malattia o della esposizione sulla sensibilità e specificità la misura di effetto stimata può andare verso che allontanarsi dall'ipotesi nulla (19). Le interazioni si possono studiare con modelli di regressione lineari. Un problema molto importante nella biologia molecolare è l'analisi di markers multipli che pone il problema della multicollinearità. Si usano in questo caso analisi delle componenti principali. Quando cresce il numero dei markers cresce il numero dei test statistici e quindi la possibilità di riscontrare false significatività. Una possibilità è quella di usare il test di Bonferroni per la ineguaglianza (20). Per le misure ripetute si possono usare metodi ANOVA per misure ripetute o tecniche Bayesiane.

## 2. Influenza della suscettibilità individuale su basi genetiche sui biomarkers di rischio genotossico.

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. Gli indicatori biologici di rischio genotossico sono stati suddivisi in in-

dicatori di dose interna, dose biologicamente efficace, e di effetti biologici precoci. In accordo con questa classificazione è quindi possibile identificare un indicatore biologico ad ogni tappa del percorso di una sostanza genotossica all'interno dell'organismo, dall'assorbimento all'attacco nucleofilo, alla fissazione del danno e all'escrezione. 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), *NAT2*, *NAT1* (N-acetiltransferasi), *NQO1* (NAD(P)H chinone ossidoreduttasi) e la *PON1* (paraossinasi). 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* (cross-complementing 2, riparazione per escissione), *XRCC1* and *XRCC3* (riparazione da raggi X, cross-complementing group 1 and 3) e l'*hOGG1* (8-OH-guanina glicosidasi umana). Per informazioni più dettagliate sulle caratteristiche dei polimorfismi metabolici e della riparazione del DNA si rimanda ad una rassegna recente (30).

### 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 *GSTM1* con una escrezione 5 volte maggiore nei soggetti *GSTM1* positivi tanto che per lo specifico acido mercapturico sono stati proposti due differenti BEI (24). 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 (*GSTM1* e *T1* nullo) (33). 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 *GSTM1* 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 (36), 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 *GSTM1* 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.

#### **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 <sup>32</sup>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 polimorfici il CYP2D6 e il CYP3A sul livello di addotti aromatici al DNA. Nell'esposizione al fumo di sigaretta altri genotipi oltre a 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 XPD 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 (26).

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 detossi-

ficante) sull'aumento dei livelli di 8-OH-dG nei leucociti dei bevitori di alcolici.

#### **Indicatori di effetti biologici precoci: scambi tra cromatidi fratelli (SCE), aberrazioni cromosomiche (AC) e micronuclei (MN), comet e altri indicatori di danno genotossico**

Molti studi sulle frequenze di SCE nei linfociti umani indicano una interazione tra questo biomarcatore di effetto genotossico e i genotipi. È da rilevare che il livello di base degli SCE è influenzato sia dalle caratteristiche genetiche dell'individuo che dall'interazione tra queste caratteristiche e le esposizioni a genotossine ambientali o endogene (alometani, ossido di etilene e perossidi di acidi grassi). Il valore di base degli SCE nei soggetti GSTT1 attivo è risultato minore rispetto a quello dei soggetti GSTT1 nullo. Pertanto l'identificazione dei soggetti GSTT1 (nulli o attivi) deve essere obbligatoriamente considerata quando gli SCE sono usati come biomarcatore per evidenziare un danno genotossico nell'uomo. In studi occupazionali è segnalata l'influenza del GSTM1 nullo sugli SCE in esposizioni ad epicloridrina e del genotipo ALDH2 (a bassa attività detossificante), da solo o in combinazione con il genotipo CYP2E1 con alta attività metabolizzante e l'XRCC1 mutato, (35), nella esposizione a cloruro di vinile monomero (CVM).

Una aumentata frequenza di AC nei linfociti di sangue periferico è stata associata con una più elevata probabilità di sviluppare un successivo tumore e questa considerazione indica l'importanza del riscontro di una aumentata frequenza di questo indicatore in popolazioni esposte a genotossine. Nella esposizione professionale a stirene il genotipo EPHX lento è risultato, in due studi differenti, correlato all'aumento delle AC (32, 34). Lo stesso riscontro è stato effettuato in una esposizione ad un miscuglio di pesticidi per l'associazione dei genotipi sfavorevoli alla detossificazione CYP2E1, GSTM1 e PONI, e in una esposizione agli inquinanti dell'aria urbana la associazione tra GSTM1 nullo e NAT2 lento. Nell'esposizione a 1,3-butadiene, tra i lavoratori esposti a basse concentrazioni, le AC sono risultate più frequenti nei soggetti con assente l'attività GSTT1. Non ci sono fino ad ora studi sugli effetti dei polimorfismi genetici sulla frequenza dei Mn sia nei linfociti umani sia in altri tipi cellulari.

Alcuni studi, che hanno valutato l'influenza dei polimorfismi metabolici sul danno genetico indotto dall'esposizione a xenobiotici ambientali, hanno utilizzato al posto dei comuni test citogenetici il relativamente nuovo saggio COMET. L'elettroforesi su gel del DNA della singola cellula trattato con alcali (SCGE) o saggio COMET è un metodo molto sensibile per misurare le rotture dell'elica del DNA generate dall'esposizione a genotossici. Nell'esposizione lavorativa a stirene è stato riscontrato un significativo aumento del danno al DNA, valutato con il saggio COMET, specialmente nei soggetti con elevata capacità attivante (CYP2E1\*3) (34). Alcuni tipi di esposizioni sono stati studiate in base alla loro capacità di produrre mutazioni *in vivo* nell'uomo. La mutazione al locus HPRT (resistenza alla tioguanina) dei linfociti circolanti è stata valutata nelle esposizioni occupazionali a genotossici ed è ri-

sultata influenzata dai genotipi metabolici *CYP2E1 1/3* e *GSTP1 A/B* nella esposizione a stirene (34) e nell'esposizione a butadiene nell'industria della gomma da quelli dell'*EPHX* a bassa attività con e senza i polimorfismi nulli delle *GSTM1* e *T1* (23). Un aumento delle varianti somatiche della glicoforina A negli eritrociti, segnalato nei fumatori, dipende dalla diminuita attività di riparazione del DNA del genotipo mutato *XRCC1 399 Gln* (26).

## Conclusioni

Nella determinazione dei metaboliti e dei mutageni urinari, nel monitoraggio dell'esposizione a genotossici, ci sono sufficienti evidenze che nel futuro si debba tenere conto dei polimorfismi metabolici su base genetica degli enzimi coinvolti. In particolare del genotipo *GSTM1* nella determinazione dei tioeteri, dei metaboliti del benzene e del pirenolo, in quest'ultimo anche di quelli del *CYP1A1*. L'associazione sfavorevole per il metabolismo di attivazione / detossificazione degli IPA sembra costituire un fattore di rischio per la formazione di addotti degli IPA al DNA. Invece la combinazione sfavorevole per il metabolismo delle amine aromatiche - *CYP1A2* elevata attività /*NAT2* lento- rappresenta un fattore di rischio sia per la formazione di addotti alle proteine del 4-ABP sia per l'aumento dell'escrezione di mutageni urinari nei fumatori. Nell'esposizione professionale a stirene il genotipo *EPHX* lento è stato riscontrato in due differenti studi essere in grado di aumentare le AC, indicatore genotossico fortemente predittivo di rischio cancerogeno. Il ruolo dei polimorfismi genetici della riparazione del DNA nel modulare il rischio genotossico legato ad abitudini ambientali quali la dieta (aflatossina, IPA) e lo stile di vita (abitudine al fumo e ambiente generale) deve essere maggiormente studiato.

I risultati pubblicati finora in letteratura dimostrano che l'effetto dei polimorfismi sia stato individuato soprattutto negli studi dove l'esposizione genotossica era accuratamente definita, gli indicatori di esposizione utilizzati erano specifici e sensibili, e il o i genotipi analizzati erano appropriati per l'esposizione in esame. Tuttavia, molti degli studi sono stati condotti su campioni con numerosità relativamente limitata, portando a volte a dei risultati contrastanti. La prospettiva futura è quella di realizzare studi, anche collaborativi, su popolazioni ben selezionate, per il tipo di esposizione, e più ampie, per poter valutare combinazioni genotipiche significative dal punto di vista del rischio genotossico, ma poco frequenti nella popolazione.

La mancanza allo stato attuale di forti validazioni per numerosi biomarkers devono sconsigliare il loro utilizzo per il risk assessment individuale che comunque rimane il fine ultimo delle ricerche di epidemiologia molecolare. Poiché alcuni studi mostrano che biomarkers individuali sotto-predicono gli endpoint in studio (22), in futuro si farà sempre più ricorso al contestuale uso di molteplici biomarkers (Hunter). Anche in questo ambito bisogna comunque evitare di usare, per risolvere complessità teoriche, tecniche analitiche troppo complesse che porterebbero ad una semplificazione apparente dei problemi interpretativi.

## Bibliografia

- 1) Memichael AJ. Molecular Epidemiology: A New Pathway Or New Travelling Companion? Am J Epidemiol 1994; 140: 1-11.
- 2) Schulte PA, Perera FA. Molecular Epidemiology: Principles And Practices. Academic Press Inc. 1993.
- 3) Perera FA. Biological Markers In Risk Assessment. Environ Health Perspect 1987; 76: 141-146.
- 4) Binková B, Topinka J, Mračková G et al. Coke Oven Workers Study: The Effect Of The Exposure And Gstm1 And Nat2 Genotypes On Dna Adduct Levels In White Blood Cells And Lymphocytes As Determined By <sup>32</sup>p-Postlabelling. Mutat Res 1998; 416: 67-84.
- 5) Assennato G, Bisceglia L, Ferri GM. Uso Dei Biomarkers Di Genotossicità Nell'epidemiologia Dei Tumori Professionali. Folia Med 2000; 71(S 2): 29-37.
- 6) Hunter DJ. The Future Of Molecular Epidemiology. Intern J Epidemiol 1999; 28: S1012-S1014.
- 7) Vineis P, Kogevinas M, Simonato L et al. Levelling-Off Of The Risk Of Lung And Bladder Cancer In Heavy Smokers: An Analysis Based On Multicentric Case-Control Studies And A Metabolic Interpretation. Mutat Res 2000; 463: 103-110.
- 8) Srám Rj, Binková B. Molecular Epidemiology Studies On Occupational And Environmental Exposure To Mutagens And Carcinogens, 1997-1999. Environ Health Perspect 108 2000; (Suppl 1): 57-70.
- 9) Burnet NG, Johansen J, Turesson I, Nyman J, Peacock JH. Describing Patients "Normal Tissue Reaction Concerning" The Possibility Of Individualising Radiotherapy Dose Prescriptions Based On Potential Predictive Assays Of Normal Tissue Radiosensitivity. Int J Cancer 1998; 79: 606-613.
- 10) Vineis P, Perera FA. Dna Adducts As Markers Of Exposure To Carcinogens And Risk Of Cancer. Int J Cancer 2000; 88: 325-328.
- 11) Vulimiri SV, Wu X, Baer-Dobowska W, De Andrade M, Detry M, Spitz Mr, Di Giovanni J. Analysis Of Aromatic Dna Adducts And 7, 8-Dihydroxy-8-Oxo-2'-Deoxyguanosine In Lymphocyte Dna From A Case-Control Study Of Lung Cancer Involving Minority Populations. Mol Carcinogenesis 2000; 27: 34-46.
- 12) Hemminky K, Koskinen M, Zhao C. Dna Adducts As A Marker For Cancer Risk? Int J Cancer 2001; 92: 923-925.
- 13) Veglia F, Matullo G, Vineis P. Bulky Dna Adducts And Risk Of Cancer: A Meta-Analysis. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2003; 12: 157-160.
- 14) Vineis P. The Relationship Between Polymorphism Of Xenobiotic Metabolising Enzymes And Susceptibility To Cancer. Toxicology 2002; 181-182: 457-462.
- 15) Vineis P, Veglia F, Benhamou S et al. Cyp1a1 T3801 C Polymorphism And Lung Cancer: A Pooled Analysis Of 2,451 Cases And 3,358 Controls. Int J Cancer 2003; 104: 650-657.
- 16) Vineis P, Schulte PA, Vogt Jr RF. Technical variability in laboratory data. In: "Molecular Epidemiology: Principles And Practices". (Schulte Pa, Perera Fa. Eds). 1993: 109-135. Academic Press Inc.
- 17) Wilkosky TC, Griffith JD. Application Of Biological Markers. In: "Biological Markers In Epidemiology" (Bs Hulka, Te Wilkosky And Jd Griffith Eds) 1990: 28-55. University Press, New York.
- 18) Schulte PA, Rothman N, Schottenfeld D. Design Consideration In Molecular Epidemiology. In: "Molecular Epidemiology: Principles And Practices" (Schulte Pa, Perera Fa. Eds). 1993: 159-198. Academic Press Inc.
- 19) Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research: principles and quantitative methods. VNR Comp. New York. 1982; 183-193.
- 20) Johnson RA, Wichern D. Applied multivariate statistics. Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey. 1982.
- 21) Assennato G, Bruzzi P. Bonferroni nella ricerca biomedica. G Ital Nefrol 2002; 19 (2): 178-183.
- 22) Hunter DJ. The Future Of Molecular Epidemiology. Intern J Epidemiol 1999; 28: S1012-S1014.
- 23) Abdel Rahman SZ, Ammenheuser MM, Ward JB. Human sensitivity to 1,3-butadiene: role of microsomal epoxide hydrolase polymorphisms. Carcinogenesis MAR 2001; 22 (3): 415-423.
- 24) Haufroid V, Jakubowski M, Janasik B, Ligocka D, Buchet JP, Bergamaschi E, Manini P, Mutti A, Ghittori S, Arand M, Hangen N, Oesch

- F, Hirvonen A, Lison D. Interest of genotyping and phenotyping of drug-metabolizing enzymes for the interpretation of biological monitoring of exposure to styrene. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 691-702.
- 25) Hou SM, Falt S, Angelini S, Yang K, Nyberg F, Lambert B, Hemminki K. The XPD variant alleles are associated with increased aromatic DNA adduct level and lung cancer risk. *Carcinogenesis* 2002; 23: 599-603.
- 26) Lunn RM, Langlois RG, Hsieh LL, Thompson CL, Bell DA. XRCC1 polymorphisms: Effects on aflatoxin B-1-DNA adducts and glycoporphin A variant frequency. *Cancer-Research* Jun 1 1999; 59 (11): 2557-2561.
- 27) Matullo G, Palli D, Peluso M, Guarrera S, Carturan S, Celentano E, Krogh V, Munnia A, Tumino R, Polidoro S, Piazza A, Vineis P. XRCC1, XRCC3, XPD gene polymorphisms, smoking and <sup>32</sup>P-DNA adducts in a sample of healthy subjects *Carcinogenesis* 2001; 22: 1437-1445.
- 28) Palli D, Vineis P, Russo A, Berrino F, Krogh V, Masala G, Munnia A, Panico S, Taioli E, Tumino R, Garte S, Peluso M. Diet, metabolic polymorphisms and DNA adducts: The EPIC-Italy cross-sectional study. *International Journal of Cancer* Aug 1 2000; 87 (3): 444-451.
- 29) Pavanello S, Gabbani G, Brugnone F, Maccacaro G, Clonfero E. Influence of GSTM1 genotypes on ANTI-BPDE-DNA adduct levels in mononuclear white blood cells of humans exposed to PAH. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72: 238-246.
- 30) Pavanello S. Metabolic and DNA repair variations in susceptibility to genotoxins. *Polycyclic Aromatic Compounds* 2003; 23 (1): 49-107.
- 31) Rojas M, Alexandrov K, Cascorbi I, Brockmüller J, Likhachev A, Pozharisski K, Bouvier G, Auburtin G, Mayer L, Kopp-Schneider A, Roots I, Bartsch H. High benzo(a)pyrene diol-epoxide DNA adduct levels in lung and blood cells from individuals with combined CYP1A1 MspI/MspI-GSTM1\*0\*0 genotypes. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 109-118.
- 32) Somorovska M, Jahnova E, Tulinska J, Zamecnikova M, Sarmanova J, Terenova A, Vodickova L, Liskova A, Vallova B, Soucek P, Hemminki K, Norppa H, Hirvonen A, Tates AD, Fuortes L, Dusinska M, Vodicka P. Biomonitoring of occupational exposure to styrene in a plastics lamination plant *Mutation Research Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. Jul 16 1999; 428 (1-2): 255-269.
- 33) Verdina A, Galati R, Falasca G, Ghittori S, Imbriani M, Tomei F, Marcellini L, Zijno A, Del Vecchio V, Crebelli R. Metabolic polymorphisms and urinary biomarkers in subjects with low benzene exposure. *J Toxicol Env Heal A* 2001; 64: 607-618.
- 34) Vodicka P, Soucek P, Tates AD, Dusinska M, Sarmanova J, Zamecnikova M, Vodickova L, Koskinen M, de Zwart FA, Natarajan AT, Hemminki K. Association between genetic polymorphisms and biomarkers in styrene-exposed workers *Mutat Res* 2001; 482 (1-2) SI: 89-103.
- 35) Wong RH, Du CL, Wang JD, Chan CC, Luo JCI, Cheng TJ. 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 Biomark Prev* 2002; 11: 475-482.
- 36) Yang M, Kunugita N, Kitagawa K, Kang SH, Coles B, Kadlubar FF, Katoh T, Matsuno K, Kawamoto T. Individual Differences in Urinary Cotinine Levels in Japanese Smokers: Relation to Genetic Polymorphism of Drug-metabolizing Enzymes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 589-593.

R. Agius<sup>1</sup>, G. Franco<sup>2</sup>

## Valutazione dell'appropriatezza e della verifica degli interventi nella pratica professionale del medico del lavoro

<sup>1</sup> Professor of Occupational and Environmental Medicine - Director, Centre for Occupational and Environmental Health, Faculty of Medicine, Dentistry, Nursing and Pharmacy, The University of Manchester, Manchester, UK

<sup>2</sup> Cattedra di Medicina del Lavoro - Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

**RIASSUNTO.** La valutazione delle pratiche in Medicina del lavoro è non solo un interessante e promettente campo di ricerca applicata ma anche uno strumento indispensabile per garantire la qualità degli interventi del medico del lavoro. Obiettivi di questo contributo sono: (i) definire i principi della valutazione e determinare il ruolo dell'assicurazione della qualità dell'intervento, (ii) definire i principi di controllo e di verifica delle pratiche operative (audit), (iii) prospettare il ruolo della ricerca nella valutazione e nel miglioramento degli interventi.

**Parole chiave:** medicina basata sulle evidenze, audit, buona pratica della medicina occupazionale.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**EVALUATION OF THE APPROPRIATENESS AND AUDIT OF THE OCCUPATIONAL HEALTH PHYSICIAN'S PRACTICE.** *Evaluation of Occupational Health Practice is both an intriguing research field and an essential tool to assure the quality of intervention. The objectives of this paper are: (i) to define the principles of evaluation and the role of quality assurance of intervention, (ii) to define the principles of audit of professional practice, (iii) to outline the role of research in evaluating and improving intervention and other practice.*

**Key words:** evidence-based medicine, audit, good occupational health practice.

### Introduzione

I sistemi sanitari sono oggi chiamati ad assolvere alla propria missione in modo da garantire l'erogazione in modo efficiente di prestazioni di efficacia scientificamente dimostrata ed appropriate. Gli obiettivi che i sistemi si prefiggono consistono quindi nel supportare i professionisti, anche attraverso lo stimolo al coinvolgimento, alla qualificazione professionale e alla produttività, verso la promozione di pratiche basate su criteri di efficacia. Sono enfatizzati da un lato termini e concetti quali appropriatezza, efficacia ed efficienza degli interventi e dall'altro la necessità di passare da pratiche consuetudinarie a pratiche basate sull'evidenza scientifica e alla formulazione di linee guida miranti a un approccio basato su tali evidenze (4, 11, 12).

### Valutazione e assicurazione della qualità dell'intervento

Anche le strutture coinvolte nella tutela e nel miglioramento della salute dei lavoratori sono chiamate a operare secondo modelli che definiscano infrastrutture, metodi e contenuti, risorse umane e sistemi di assicurazione della qualità. Prioritaria è la necessità di adeguare tali strutture ai requisiti di qualità previsti dalla convenzione n. 161 dell'ILO (18) in modo da garantire l'offerta di (i) servizi complessivi ivi inclusi quelli medico-sanitari, psicologici e sociali in ambito lavorativo, (ii) servizi mirati alla prevenzione dei rischi e alla promozione della salute, (iii) servizi orientati alla qualità e basati sull'evidenza scientifica, (iv) servizi integrati con il sistema impresa e con questo collaboranti, (v) servizi basati sulla partecipazione di datore di lavoro e lavoratori al fine di tutelare le abilità professionali di questi ultimi e di contribuire allo sviluppo dell'impresa. Piuttosto che delle richieste di intervento, l'erogazione di questi servizi deve tenere conto delle reali esigenze dei clienti/utenti al fine di costruire un rapporto cliente-fornitore che consideri le diverse aspettative e i molteplici interessi, talora contrastanti, delle parti in causa (costo, benefici attesi, efficacia dell'intervento). Ne discende che il principale dei fattori critici di successo per lo sviluppo di questo rapporto consiste nell'analisi dei bisogni finalizzata alla fornitura di appropriati servizi consistenti nell'erogazione di prestazioni di documentata efficacia.

Il quadro di riferimento è basato su concetti e su criteri di Good Occupational Practice che prevede una preliminare analisi di sistema di un servizio di fornitura (20). Tale analisi è basata sul modello proposto da Donabedian (9), che considera l'input (sistema fornitore comprendente struttura, management, personale, attrezzature; sistema cliente/utente, caratteristiche dell'impresa, management), il processo (tipologia delle prestazioni, performance), l'output (consigli, raccomandazioni, prescrizioni), l'outcome (buona qualità della vita, assenza dal lavoro per malattia, partecipazione al lavoro da parte dei disabili, mantenimento dell'abilità lavorativa) (10).

Le pratiche operative di prevenzione, sanitarie e non, nei luoghi di lavoro possono quindi essere analizzate attraverso la misura di appropriati indicatori orientati alla valutazione dell'efficacia dell'intervento. Un gruppo di ricerca olandese ha messo a punto una strategia per valutare l'efficacia dell'intervento prendendo in considerazione i singoli aspetti del sistema (input, processo, output e outcome) (come esemplificato nella fig. 1) che sono stati analizzati sulla base di opportuni indicatori (17). Complessivamente lo studio ha valutato sistematicamente e criticamente le varie aree di intervento, alcune delle quali (come ad esempio la consultazione del medico del lavoro su problemi del singolo individuo) non sono mai state oggetto di ricerca mentre altre sono state indagate da studi che presentano carenze metodologiche. I risultati offrono all'osservazione dati contrastanti circa l'efficacia delle diverse tipologie di intervento e permettono agli autori di sottolineare la necessità di migliorare la qualità degli studi finalizzati alla dimostrazione dell'efficacia dei vari interventi.

### Controllo e verifica delle pratiche operative (audit)

La verifica (audit) è comunemente definita come l'analisi critica condotta in modo sistematico per valutare la qualità dell'assistenza medica. Questo processo può includere ad esempio le procedure usate per la diagnosi e la terapia, l'uso di risorse e gli esiti del trattamento inclusa la qualità della vita del paziente. La verifica costituisce un aspetto rilevante della pratica professionale in ogni specializzazione medica e sta assumendo un crescente rilievo a livello internazionale al fine di garantire al consumatore la qualità dell'intervento. Esistono diverse ragioni che giustificano l'importanza del processo di verifica delle attività sanitarie del medico competente: egli infatti, diversamente rispetto ai colleghi degli ospedali, opera singolarmente, il che suggerisce la necessità di effettuare formali verifiche finalizzate all'assicurazione della qualità nello svolgimento delle proprie attività e nella gestione dei problemi di comune riscontro. Poiché il medico che svolge la funzione di medico competente può non essere specialista in Medicina del lavoro, il processo di verifica ha inoltre l'obiettivo di garantire una formazione continua. Esistono tuttavia da un lato il desiderio dall'altro la necessità da parte di molti medici di sottoporre a verifica le proprie attività e di seguito sono illustrati alcuni criteri guida sul tema.

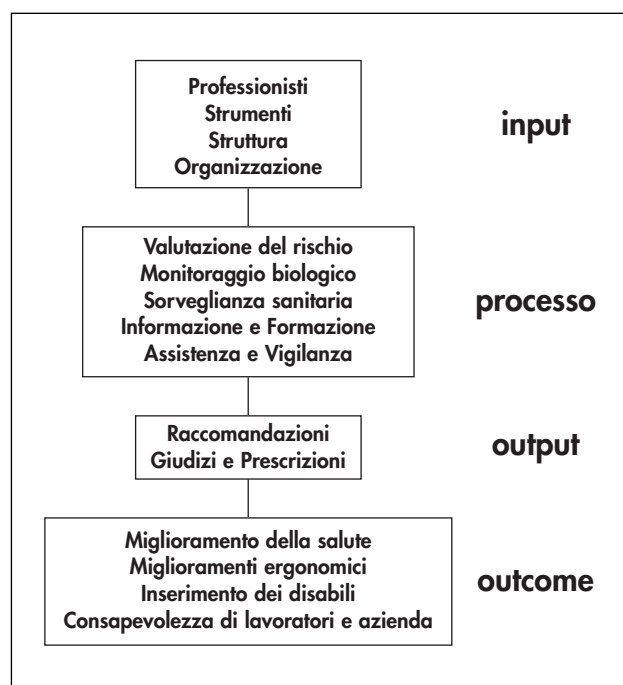


Figura 1. Analisi di sistema delle attività di Medicina del lavoro

### Cos'è l'audit

Sono state proposte numerose definizioni per l'audit: alcuni preferiscono il termine "audit clinico" al termine "audit medico" per mettere in evidenza la necessità di coinvolgere nel processo di verifica altre discipline dell'area sanitaria, con riferimento soprattutto alla professione infermieristica. D'altra parte il termine "audit clinico" può assumere un significato limitativo nel senso di restringere la valutazione alla qualità dell'assistenza entro l'ambito ristretto del consulto clinico. A livello individuale è rilevante l'assicurazione della qualità dell'intervento, ma non solo: la verifica della qualità della valutazione, della comunicazione, dei suggerimenti e delle proposte terapeutiche è rilevante anche allo scopo di garantire la formazione continua del personale sanitario. A livello superiore e a livello organizzativo l'audit deve comprendere la verifica dell'efficacia e dell'efficienza della prestazione, ove (i) per efficacia si intende l'effetto che uno specifico intervento, procedura o servizio erogato hanno in una popolazione definita rispetto all'atteso, (ii) per efficienza si intende l'effetto prodotto dall'intervento in rapporto alle risorse messe in campo. Il processo di verifica può riguardare la struttura, il processo e l'esito (9). L'audit di struttura ha lo scopo di verificare la quantità e il tipo di risorse disponibili, nonché il modo con il quale sono organizzate. L'audit di processo ha lo scopo di verificare le singole attività nel corso del loro svolgimento. L'audit di esito ha lo scopo di valutare il risultato dell'intervento complessivo da parte del medico del lavoro: le tipiche misure di esito consistono ad esempio nel numero di infortuni e malattie e nel livello di rischio presente nell'ambiente di lavoro.

### Cosa sottoporre a verifica

È critica sia la scelta del che cosa verificare che lo stabilire i criteri con i quali la verifica sarà effettuata. Le in-

dicazioni seguenti possono fornire elementi utili per favorire una scelta ragionevole sul che cosa valutare: l'argomento deve essere rilevante in quanto di frequente riscontro nella pratica oppure deve essere caratterizzato da un'elevata pericolosità o da un alto costo o ancora richiedere un intervento urgente. Una revisione preliminare delle ragioni per le quali è richiesto l'intervento (ad esempio elevati tassi di infortuni, anomali assenze per malattia) può costituire la base per la scelta dell'argomento da sottoporre a controllo. In alternativa una revisione casuale delle cartelle e della documentazione possono essere utilizzate per mettere in evidenza la necessità di effettuare una specifica verifica. È essenziale in ogni caso disporre di uno standard a cui fare riferimento e con il quale confrontare i risultati ottenuti: molteplici sono infatti le attività comunemente espletate che non godono di una sufficiente base scientifica ovvero il necessario consenso o, ancora, qualora esistano divergenze nell'effettuazione di specifici interventi come ad esempio nel caso di interventi riabilitativi di soggetti con manifestazioni morbose muscoloscheletriche o problemi che richiedono un intervento dello psicologo. Ciò nondimeno l'esistenza di informazioni di base e di protocolli riconosciuti a livello nazionale, come nel caso delle vaccinazioni, può rappresentare un utile punto di partenza per verificare le proprie attività e confrontarle con uno standard. Gli argomenti oggetto di verifica dovrebbe-

ro quindi essere scelti tenendo conto dei bisogni e delle opportunità di miglioramento che conseguono alla verifica, nonché della semplicità e dei costi dell'intervento di audit. In questo modo la verifica può essere uno strumento efficace ed economico per migliorare l'esito e l'efficienza sia attraverso la formazione continua del medico che attraverso il cambiamento della pratica professionale. L'audit si configura come un intervento iterativo, che si svolge attraverso cicli ripetuti e al quale dovrebbe conseguire da un lato un miglioramento dell'attività e dall'altro l'assicurazione della qualità delle attività consentendo altresì l'identificazione di nuovi bisogni di audit in nuove aree di attività. Nella tabella I è illustrato come sia possibile assicurare la qualità dell'intervento a partire da una base scientifica in modo da assicurare la qualità dell'intervento. Nella tabella II è illustrato quale sia l'aspetto da sottoporre a verifica e il metodo di controllo nella struttura gerarchica dell'audit.

### Come effettuare l'audit

Soprattutto nei contesti formativi e accademici ove è presente un'organizzazione gerarchica delle attività, i medici del lavoro hanno occasioni di incontro e di discussione per verificare, confrontare, approvare i risultati delle proprie attività. Questo tuttavia non è considerato un sistema adeguato di verifica in quanto il coinvolgimento non avviene su base paritaria e la scelta della casistica da esa-

**Tabella I. Dall'evidenza scientifica alla pratica operativa - un esempio basato sulla sensibilizzazione respiratoria**

Base scientifica	Pratica operativa
Il grado di esposizione a agenti sensibilizzanti è un determinante del rischio di manifestazione di effetti	È necessaria l'identificazione sistematica dei pericoli e dei fattori di rischio ed eventualmente la sostituzione delle sostanze sensibilizzanti con sostanze prive di tale potere
L'atopia <i>per se</i> ha una scarsa predittività nella valutazione del rischio in fase preventiva	I candidati all'impiego che presentano sensibilizzazione respiratoria non devono essere esclusi sulla base della sola atopia
Il questionario sulla sintomatologia respiratoria (ad esempio il test arresto-ripresa in caso di dispnea) è uno strumento sensibile nella diagnosi di asma	La prima misura di sorveglianza sanitaria di lavoratori esposti a sostanze sensibilizzanti deve consistere nella somministrazione di un questionario per il rilievo della sintomatologia a periodicità da definire
La diagnosi può essere formulata sulla base di test di funzione respiratoria eseguiti prima e dopo l'esposizione	I soggetti che presentano un questionario che indica la probabilità di un asma deve essere controllato con i test di funzione respiratoria; sono inoltre forniti suggerimenti igienici

**Tabella II. Tassonomia e gerarchia dell'audit: esempio di verifica della sorveglianza sanitaria condotta per il rischio di sensibilizzazione respiratoria**

<b>Struttura</b>	Medici ed altri professionisti adeguatamente addestrati
	Strumentazione (esempio: spirometro)
<b>Processo</b>	Revisione della valutazione del rischio e confronto con i preposti e i dirigenti
	Revisione dei posti di lavoro e dei compiti e confronto con l'elenco dei lavoratori sottoposti a sorveglianza sanitaria
	Somministrazione di un questionario, valutato sistematicamente e criticamente, per il rilievo della sintomatologia a periodicità da definire
	Campioni di soggetti che presentano un questionario che suggerisce la probabilità di un asma devono essere controllati per stabilire che sono stati sottoposti a i test di funzione respiratoria - con interpretazione validata
	Revisione della valutazione del rischio e fornitura di suggerimenti igienici nel caso dei soggetti asmatici
<b>Output</b>	Confronto anonimo tra la somministrazione e l'interpretazione di un campione di questionari con quelli di un'altra azienda
	Confronto tra pari di campioni di casi segnalati come malattia professionale
<b>Outcome</b>	Confronto tra l'incidenza di sensibilizzazione con l'incidenza in organizzazioni oppure impieghi simili avendo controlli adeguati

minare per lo più non è frutto di una scelta condivisa. Un mezzo più formale di verifica consiste nella scelta di un piccolo numero di cartelle o documenti curati da alcuni medici, i quali condividono le informazioni e le verificano sulla base della propria esperienza agendo in questo modo sia da verificatore che da verificato. Il processo di verifica, che è anonimo, ha luogo sulla base di criteri resi espliciti e condivisi e si conclude, previa discussione che mira a mettere in evidenza aspetti di criticità, con un verbale finale che ha lo scopo di indicare possibili azioni di miglioramento (1, 2).

---

### **Ruolo della ricerca nel miglioramento della valutazione e degli interventi**

La medicina basata sulle prove di efficacia (19) costituisce un modello di pratica sanitaria, di introduzione relativamente recente, che può essere definito come l'utilizzo coscienzioso, giudizioso ed esplicito delle migliori evidenze scientifiche disponibili nel prendere decisioni mediche nell'assistenza individuale del paziente (21). L'uso coscienzioso descrive una pratica clinica consistente nell'applicazione dell'evidenza scientifica a tutti quei pazienti ove è possibile applicarla. L'uso giudizioso richiede ai medici di essere in grado di utilizzare le raccomandazioni generali fornite dalle linee-guida e di riuscire ad adattarle ai singoli pazienti. L'uso esplicito consiste nella possibilità di poter sempre dimostrare con trasparenza la fondatezza scientifica delle decisioni adottate (16). Il percorso formale attraverso cui ogni professionista è chiamato a operare consiste schematicamente nelle seguenti fasi: (i) formulazione di un quesito clinico riguardante problemi diagnostici-prognostici-terapeutici, (ii) ricerca di evidenze scientifiche, (iii) valutazione critica dell'evidenza scientifica, (iv) applicazione clinica, momento nel quale l'evidenza è utilizzata per prendere decisioni di merito. Il paradigma su cui è basata la pratica della medicina basata sulle prove di efficacia consiste nell'applicazione di una serie di strumenti quantitativi (uso di stime quantitative di efficacia, uso di studi clinici randomizzati e controllati come gold standard dell'evidenza, studi di metanalisi, uso di punteggi per graduare il livello qualitativo degli studi, ricerca dei bias nelle ricerche) che consentono il trasferimento razionale dell'evidenza scientifica attraverso la formulazione e l'applicazione di appropriate linee guida (22).

Il modello fornito dalla medicina basata sulle prove di efficacia può essere applicato alla pratica del medico del lavoro valorizzando l'evidenza scientifica attraverso studi, la cui carenza in questo specifico settore è stata segnalata da tempo (6), che siano orientati alla valutazione dell'efficacia degli interventi e allo sviluppo di linee guida. La pratica operativa del medico del lavoro può trovare quindi uno strumento di lavoro innovativo nella medicina basata sulle prove di efficacia attraverso un approccio ai problemi della salute che, comportando una modifica nel modo di agire, richiede l'acquisizione di nuove abilità che non fanno tradizionalmente parte integrante della formazione e cultura di base del medico e del medico del lavoro (8). La pratica di medicina del lavoro può fare riferimento ai cri-

teri della medicina delle prove di efficacia in quanto è in grado di: (i) usare appropriate tecniche finalizzate alla revisione sistematica della letteratura, (ii) valutare studi sulla relazione causa-effetto e studi di diverso disegno sull'efficacia degli interventi preventivi, (iii) utilizzare linee guida e raccomandazioni che pongono l'accento su popolazioni piuttosto che sull'individuo, (iv) ricercare prove di evidenza che sono oggetto di scelte politiche (11, 24). Il principale fattore critico di successo che condiziona il raggiungimento dell'obiettivo rappresentato dall'adozione di approcci e pratiche basati sulle prove di efficacia può essere considerato l'accettazione critica da parte dei professionisti medici del lavoro così come accade per professionisti di diverse altre specializzazioni mediche. Inoltre il medico del lavoro dovrebbe essere consapevole, in quanto inserito in una logica aziendale, pubblica o privata che sia, di comportamenti ispirati all'assicurazione della qualità dell'intervento e quindi della necessità di operare un superamento di pratiche inefficaci che comportano un costo per l'azienda a fronte di nessun beneficio per l'utente (12).

Il modello, del quale sono state inquadrate caratteristiche e differenze in un quadro che tenesse conto delle specificità delle situazioni di in relazione al problema individuale o di popolazione (15) ha quindi trovato applicazione nella pratica operativa (13, 23), attraverso l'utilizzo del paradigma derivato dalla medicina basata sulle prove valorizzando appunto le prove disponibili. Sulla base delle ancora limitate osservazioni e proposte, si può ritenere che la pratica nella salute occupazionale possa fare riferimento ai criteri della medicina delle prove in quanto in grado usare appropriate tecniche finalizzate alla ricerca e all'analisi della letteratura sulla valutazione di causa-effetto e sull'efficacia di strumenti e interventi.

---

### **Conclusione**

Il miglioramento della qualità della pratica e la necessità di contenere i costi concorrono a condizionare gli orientamenti attuali e le tendenze future della sanità. In questa prospettiva uno dei settori di maggiore crescita sarà quello della prevenzione che tuttavia potrà attirare investimenti e risorse nella misura in cui sarà in grado di dimostrare la qualità degli interventi ossia la loro capacità di tradursi in esiti conformi alle aspettative dell'utente (7). La ricerca in questo particolare campo si propone di studiare l'efficacia degli interventi misurata attraverso l'impiego di appropriati indicatori e sviluppare linee guida basate sull'evidenza scientifica e sul consenso delle parti in causa. Questo nuovo approccio ai problemi della salute dell'utente (paziente/lavoratore) comporta un spostamento del paradigma tradizionale (enfasi sull'esperienza e sull'intuizione del medico) verso un nuovo paradigma (valorizzazione dell'esperienza sistematica, stimolo alla ricerca della migliore evidenza). A ciò consegue la necessità di acquisire nuove abilità che non fanno tradizionalmente parte integrante della formazione e della cultura del medico del lavoro che, come già altri specialisti dell'area sanitaria, dovrebbe adottare questo tipo di approccio, operando cioè su pratiche basate su prove di efficacia (5).

## Bibliografia

- 1) Agius RM. Peer review audit in Occupational Medicine. *J Soc Occup Med* 1990; 40: 87-88.
- 2) Agius RM, Lee RJ, Symington IS, Riddle HFV, Seaton A. An Audit of occupational medicine consultation records. *Occup Med* 1994; 44: 151-67.
- 3) Agius RM, Seaton A, Lee, RJ. Audit of sickness absence and fitness for work referrals. *Occup Med* 1995; 45: 125-30.
- 4) Agius RM, Lee R, Fletcher GM, Uttley J. Quantitative methods in evaluation - the medical audit. In Westerholm P, Menckel E (eds) *Evaluation in Occupational Health*. Butterworth-Heinemann. London. 1999 pp 53-66.
- 5) Agius RM. Auditing Occupational Medicine. *Occup Med* 1999; 49: 261-264.
- 6) Baldasseroni A. L'efficacia in medicina del lavoro. *Epid Prev* 1994; 18: 109-118.
- 7) Berwick DM, Bisognano M. Health care services. In: Juran JJ, Blanton Godfrey A (eds) *Jurans's quality handbook*. New York: MacGraw-Hill, 1999, p 32.1-32.20.
- 8) Carter T. The application of the methods of evidence-based practice to occupational health. *Occup Med* 2000; 50: 231-236
- 9) Donabedian A. La qualità dell'assistenza sanitaria. Principi e metodologie di valutazione. Roma: La Nuova Italia Scientifica, 1990.
- 10) Draaisma A. A conceptual approach for the evaluation of the quality and effectiveness of occupational health care. In: Rantanen J, Lehtinen S (eds). *New trends and developments in occupational health services*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1991.
- 11) Franco G. Dall'evidenza scientifica alla pratica operativa: verso un modello di Medicina del lavoro basata su prove di efficacia. *Med Lav* 2001; 92: 159-165.
- 12) Franco G. The future of occupational health practice: reconciling customer expectation and evidence based practice. *Occup Med* 2001; 51: 482-484.
- 13) Franco G, Cella MT, Tuccillo E, Ferrari F, Minisci E, Fusetti L. From risk-based health surveillance to health promotion: an evidence-based experience in a health care setting. *Int J Occup Med Environ Health* 2002; 15: 117-20.
- 14) Franco G. Consensus on evidence or evidence of consensus? The evolving role and the new expertise of the occupational physician *Occup Med* 2003; 53: 79-81.
- 15) Franco G. Evidence-based medicine and evidence-based occupational health. *Scand J Work Environ Health* 2003; 29: 78-9.
- 16) Haynes RB, Sackett DL, Gray. *JMA*. Trasferring evidence from research into practice: The role of clinical care research evidence in clinical decisions. *Evidence Based Med* 1996; 1: 196-98.
- 17) Hulshof CTJ, Verbeek HAM, van Dijk FJK, van der Weide WE, Braam ITJ. Evaluation research in occupational health services: general principles and a systematic review of empirical studies. *Occup Environ Med* 1999; 56: 361-377.
- 18) International Labour Office. *ILO Convention n. 161 on Occupational health Services*. Geneva: ILO, 1985.
- 19) Liberati A. Per una medicina basata sulle evidenze scientifiche: lo sviluppo dell'Internatonal Cochrane collaboration. *Epid Prev* 1994; 18: 119-120.
- 20) Rantanen J. Future perspectives in developing high-quality occupational health services for all. *Proceedings of the International Symposium "Good occupational health practice and evaluation of occupational health services"*. Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health, 1999.
- 21) Sackett DL, Rosemberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-2.
- 22) Sheldon TA, Guyatt GH, Haines A. When to act on the evidence. *BMJ* 1998; 317: 139-142.
- 23) Verbeek JH, van Dijk FJ, Malmivaara A, Hulshof CT, Räsänen K, Kankaanpää EE, Mukala K. Evidence-based medicine for occupational health. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28: 197-204.
- 24) Vineis P. Evidence-based primary prevention. *Scand J Work Environ Health* 2000; 26: 443-448.

A.C. Pesatori<sup>1</sup>, F. Forastiere<sup>2</sup>

## Metodologia nell'epidemiologia occupazionale ed ambientale

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina del Lavoro "Clinica del Lavoro L. Devoto", Università degli Studi e Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

<sup>2</sup> Dipartimento di Epidemiologia, ASL ROMA E, Regione Lazio, Roma

**RIASSUNTO.** Gli stretti legami che esistono tra ambiente e salute sono da tempo noti. Le basi metodologiche per questo studio sono state sviluppate in particolare in ambiti occupazionali e principalmente nello studio dei cancerogeni professionali. Molti inquinanti attualmente diffondono dagli ambienti di lavoro confinati all'ambiente generale (es. piombo, benzene, idrocarburi policiclici aromatici, amianto, rumore) o come emissioni da siti industriali, o come emissioni da differenti fonti ambientali di combustione (es. traffico, riscaldamento). Le metodologie sviluppate in ambito occupazionale sono risultate quanto mai utili nell'indirizzare queste nuove problematiche ambientali. Le principali esperienze italiane includono lo studio di una grande popolazione residenziale esposta a diossina; lo studio dell'esposizione a benzene e IPA in ambiente urbano; l'effetto di fonti di inquinamento industriale sui territori circostanti; gli effetti a breve e lungo termine sulla funzionalità respiratoria e cardiovascolare dopo esposizione a PM10 e 2.5 nelle grandi città.

**Parole chiave:** epidemiologia occupazionale, epidemiologia ambientale.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL EPIDEMIOLOGY METHODS.** *The close links between environment and health have long been known. The methodological bases for this study were especially developed in the occupational settings, and notably so in the study of occupational carcinogens. Many pollutants recently spread from the confined work places to the general environment (e.g., lead, benzene, PAHs, asbestos, noise) either as effluents of industrial sites or as exhausts of diverse environmental combustion sources (e.g., traffic, heating). The methodologies developed in the occupational settings proved extremely useful in addressing these new environmental problems. Main experiences in Italy include the study of a large residential population exposed to dioxin; the study of benzene and PHA's exposure in the city environment; the effect of point industrial pollution sources on the surrounding territory; the short and long term effect on respiratory and cardiovascular health outcomes and functions after exposure to PM10 and 2.5 in large cities.*

**Key words:** occupational epidemiology, environmental epidemiology.

La rilevanza dell'ambiente per la salute è stata trattata almeno a partire da Ippocrate ("Delle arie, delle acque e dei luoghi"). Tale influenza diventa evidente ed osservabile a livello di popolazione ed è stata conseguentemente l'epidemiologia a fornire le principali evidenze di tale nesso. Ramazzini ha approfondito lo studio della porzione di ambiente che forse più drammaticamente influisce sulla salute umana, quella del lavoro. Anche ai nostri giorni sono state le indagini nell'ambiente di lavoro le più produttive per identificare gli effetti di esposizioni nocive sulla salute: le acquisizioni più importanti riguardano gli agenti cancerogeni ma con essi vanno ricordati, tra altri, i fattori psico-sociali, gli agenti fisici, gli agenti genotossici e allergizzanti. Nell'ambiente di lavoro è stato possibile approfondire e affinare le metodologie necessarie allo studio del rapporto "ambiente-salute" grazie ad una serie di fattori favorevoli tra i quali: - l'interesse sociale oltre che scientifico verso il problema; - la identificabilità e la relativa stabilità della popolazione esposta; - la buona documentazione delle condizioni di esposizione, in genere elevate; - l'attitudine collaborante degli interessati; - la solida base scientifica della disciplina.

Quando molte *noxae* tipicamente occupazionali (piombo, rumore, amianto, benzene, IPA,.....) cominciarono ad interessare l'ambiente intero di vita, l'epidemiologia occupazionale si rivelò pronta ad affrontare queste nuove sfide e fornì una valida base di partenza per l'epidemiologia ambientale che negli ultimi decenni ha avuto grande sviluppo.

Il comune nucleo metodologico di epidemiologia occupazionale ed ambientale si è dovuto a questo punto confrontare con situazioni di maggiore difficoltà per raggiungere obiettivi indispensabili, quali: -la definizione della popolazione esposta; -la raccolta di informazioni complete ed affidabili; - il follow-up della popolazione per eventi diversi dalla morte; - la somministrazione di test ed accertamenti individuali (dal questionario al prelievo di sangue); - la motivazione degli esposti (che, in realtà, sta crescendo anche nell'ambiente generale, ma in modo difforme e con possibili problemi di validità dell'osservazione). Le molte esperienze condotte hanno mostrato che, in gran parte, queste difficoltà possono essere superate. La prima vasta indagine epidemiologica di popolazione è stata probabilmente quella degli esposti a diossina dopo l'incidente Seveso: è stato possibile con-

durere un follow-up di incidenza oltre che di mortalità (pur in assenza di un registro tumori) e l'esposizione, col tempo, ha potuto essere definita anche con indicatori biologici. Un'altra importante esperienza è stata lo studio della esposizione a benzene e IPA nell'ambiente generale e dei loro effetti in gruppi professionali che condividono l'esposizione ambientale. Esperienze sono state anche condotte con studi caso-controllo riuscendo a ottenere buona completezza nella raccolta sia dei casi sia dei controlli, non entro una coorte lavorativa, ma in una definita popolazione generale. Lo studio dell'inquinamento del territorio circostante siti industriali e della salute della popolazione lì residente ha rappresentato un ulteriore im-

portante contributo alla definizione delle influenze ambientali sulla salute. La più recente e importante indagine epidemiologica ambientale riguarda gli effetti sulla mortalità e morbosità della popolazione dell'inquinamento urbano, a causa in particolare della presenza di particolato fine (PM10 e 2.5), che sta interessando alcuni milioni di abitanti nel nostro paese e che sta approfondendo i possibili meccanismi del danno vascolare oltre che respiratorio. Un grande contributo alla epidemiologia ambientale deriva oggi dalla disponibilità di statistiche correnti sempre più complete e affidabili e dalla caratterizzazione dell'inquinamento ambientale da parte della Agenzie per l'Ambiente in diverse regioni.

C. Zocchetti<sup>1</sup>, L. Riboldi<sup>2</sup>

## Nesso di causalità in materia penale: il ruolo dell'epidemiologia

<sup>1</sup> Osservatorio Epidemiologico, Regione Lombardia

<sup>2</sup> Clinica del Lavoro, Istituti Clinici di Perfezionamento

**RIASSUNTO.** Questo lavoro analizza il ruolo dell'epidemiologia nell'individuazione del nesso di causalità in ambito penale per procedimenti riguardanti esposizioni nocive a livello occupazionale o ambientale. Come primo aspetto è stata considerata la specificità dell'ambito penale e il ruolo dell'epidemiologo come testimone esperto. In secondo luogo il concetto di causalità è stato esaminato separando la causalità generale da quella specifica (livello individuale). Per quanto riguarda la causalità generale, sono state confrontate le strategie basate su alcuni criteri (es. criteri di Bradford-Hill) con gli approcci che non considerano la causalità come materia di scienza ma di politica sanitaria, e sono stati discussi metodi specifici utilizzati frequentemente (meta-analisi, valutazione del rischio, valutazioni di enti internazionali, ...) con particolare riferimento all'adozione di standard di alto livello. Per quanto riguarda la causalità individuale, le difficoltà dell'approccio epidemiologico a tale valutazione sono sottolineate, con particolare riferimento ad aspetti come il valore atteso, il rischio attribuibile e la "probability of causation". In questo contributo viene anche offerto un commento generale sulle difficoltà di utilizzare l'ambito penale per affrontare tematiche occupazionali ed ambientali, e sulla opportunità di utilizzare invece altri contesti (processo civile, amministrativo).

**Parole chiave:** nesso di causalità, procedimento penale, epidemiologia.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**CAUSALITY AND CRIMINAL TRIAL: THE ROLE OF EPIDEMIOLOGY.** This paper focuses on the role of epidemiology in demonstrating causality in criminal trials of toxic tort litigation. First of all, consideration is given of the specificity of the criminal trial and of the role of the epidemiologist as expert witness. As a second step the concept of causality is examined separating general from specific (individual level) causality. As regards general causality, strategies based on some criteria (example: Bradford-Hill criteria) are contrasted with approaches that do not consider causality a matter of science but one of health policy; and specific methods frequently used (meta-analysis, risk assessment, International Boards evaluation, ...) are discussed, with special reference to the adoption of high-level standards and to the context of cross-examination. As regards individual level causality the difficulties of the epidemiologic approach to such evaluation are stressed, with special reference to topics like expected value, attributable risk, and probability of causation. All examples are taken from Italian court trials. A general comment on the difficulties of using the criminal trial (dominated by the "but for" rule) for toxic tort litigation and on the opportunity to switch to trials (civil, administrative) with less stringent causal rules ("more probable than not") is offered, with a consideration also of what are called "class actions".

**Key words:** causality, criminal trial, epidemiology.

È in notevole aumento anche nel nostro paese il ricorso allo strumento giudiziario, ed in particolare al procedimento penale, per affrontare problemi che hanno a che fare con esposizioni nocive a livello occupazionale o ambientale ("toxic tort litigation"). In questo contesto il processo che si è tenuto a Porto Marghera, e recentemente concluso con la sentenza di primo grado (1), è il più grande esempio di tale tendenza: lo studio dei suoi atti diventerà un punto di riferimento imprescindibile per chi voglia ragionare attorno ai temi affrontati da questa relazione.

Simili avvenimenti giudiziari sono caratterizzati, tra altro, dall'estremo rilievo che viene dato al ruolo degli esperti, dei consulenti, dei tecnici che a vario titolo vengono chiamati in causa: è di rilievo l'osservazione che gli epidemiologi e gli argomenti epidemiologici hanno iniziato ad essere componente stabile e apprezzata di questa complessa e molto particolare attività processuale (2-4). La presente relazione cerca di individuare il ruolo dell'epidemiologia e degli epidemiologi ed il contributo che possono (o non possono) fornire per identificare nessi causali proprio nel contesto del processo penale.

Dopo avere esaminato il ruolo peculiare che viene assunto dagli esperti (5, 6), dopo avere ribadito l'opportunità che gli epidemiologi agiscano per la propria competenza senza sostituire le altre figure del procedimento (giudici, avvocati, ...), e dopo avere indicato le differenze tra ambito scientifico ed ambito processuale, dibattito scientifico e dibattito processuale (con particolare riferimento al ruolo del contraddittorio tra le parti), viene innanzitutto rivisitato il concetto di causalità caratteristico del processo penale (rispetto ad altri contesti: civile, amministrativo) con la sua scomposizione in due distinte questioni: la causalità generale (l'esposizione causa la malattia?), quesito di natura astratta che ha a che fare con la capacità della esposizione di dare luogo ad effetti dannosi (il cloruro di vinile causa il cancro del polmone?); la causalità specifica, quesito di natura concreta in cui ci si chiede se "quella esposizione" (che possiede l'attributo astratto di causa) ha dato luogo a "quell'effetto" in quello "specifico soggetto" (l'esposizione a cloruro di vinile ha causato l'angiosarcoma del fegato riscontrato nel signor X?) (7-8).

Il tema della causalità generale è stato affrontato in numerosissimi contributi di tipo epidemiologico con impostazioni sostanzialmente differenti e con risultati di solito inconciliabili tra varie scuole di pensiero: ad un estremo si

trova chi si limita alla applicazione di qualche schema criteriologico (e tra questi schemi dominano i criteri di Bradford-Hill), all'altro estremo vi è chi sostiene che la causalità generale non appartiene al dominio della scienza ma della politica sanitaria (9-16).

In questo contesto vengono esaminati criticamente alcuni degli strumenti più frequentemente utilizzati (o invocati) a sostegno o contrasto dell'ipotesi di causalità generale: i criteri di Bradford-Hill (o ad essi riconducibili); il ruolo delle meta-analisi e delle revisioni di letteratura; i pronunciamenti degli organismi nazionali ed internazionali; le procedure di valutazione del rischio. Una riflessione specifica riguarda l'uso adeguato degli standard metodologici che caratterizzano la disciplina ed il ruolo imprescindibile e peculiare del contraddittorio tra le parti come strumento di massima garanzia per tutti i soggetti implicati nel procedimento penale, così come specifica attenzione è dedicata al problema dei bassi valori di rischio.

Il tema della causalità specifica (o individuale) invece è ancora poco frequentato dagli epidemiologi, ciò nonostante anche in questo caso si possono individuare due posizioni opposte: da una parte vi è chi ritiene praticamente nullo il contributo dell'epidemiologia soprattutto perché la disciplina non ha metodi e strumenti propri per affrontare il tema della causa della malattia in uno specifico individuo; dall'altra vi è chi tenta di gettare un ponte collegando il contributo epidemiologico al ragionamento clinico e medico-legale (17-19).

Anche in questo contesto vengono esaminati gli strumenti metodologici utilizzati in prevalenza, con particolare attenzione ai concetti di valore atteso, di rischio attribuibile, e di "probability of causation" ed al loro uso per calcolare probabilità di causalità a livello individuale (20-21). Una specifica riflessione è dedicata al concetto di concausalità, a volte utilizzato in sostituzione o a completamento del concetto di causa.

Tutti i casi utilizzati ad esemplificazione dei concetti proposti fanno riferimento a situazioni concrete riferite al nostro paese.

In sintesi, chi scrive ritiene che nel contesto esaminato ("toxic tort litigation") risulta estremamente difficile (se non impossibile) la individuazione delle cause degli eventi patologici allo studio: al più si riescono ad identificare alcune ricorrenze medie interpretabili in termini di causalità generale, ed in questo percorso vi è un ruolo fondamentale dell'epidemiologia (metodi, strumenti, risultati specifici). Se però si affronta il livello dell'individuo, che è l'unico livello di interesse nel contesto penale (sia nel senso del soggetto colpevole che nel senso del soggetto colpito), l'epidemiologia non ha contributi significativi da fornire, né propri (metodi, strumenti) né in coniugazione con altre discipline (medicina legale, clinica).

Il contributo termina con una riflessione generale sulle difficoltà nell'uso del processo penale (governato dalla regola del "oltre il ragionevole dubbio") per affrontare te-

matiche occupazionali ed ambientali, e sulla opportunità invece di utilizzare altri contesti (processo civile, amministrativo) in cui vigono regole meno stringenti sul versante della causalità (regola del "più probabile che no") oppure di dare sostanza a nuove forme giuridiche già esistenti in altri paesi (le cosiddette "class actions") ma che non hanno ancora trovato posto adeguato nel nostro ordinamento.

---

## Bibliografia essenziale

- 1) Processo di Porto Marghera. il fatto non costituisce reato. *Epid & Prev* 2001; 25: 236-238. Vedi anche le motivazioni della sentenza: [www.petrochimico.it](http://www.petrochimico.it)
- 2) Valutazione del nesso di causalità in tribunale. XXIV riunione annuale della Associazione Italiana di Epidemiologia. Roma, 21 ottobre 2000
- 3) Comba P, Magnani C, Pirastu R. L'epidemiologo in tribunale: requisiti, standard professionali e considerazioni deontologiche. *Epid & Prev* 2001; 25: 77-80.
- 4) Zocchetti C. L'epidemiologo in tribunale: qualche ragionamento per iniziare la discussione. *Epid & Prev* 2001; 25: 130-132.
- 5) Green MD. Legal Theory: expert witnesses and sufficiency of evidence in toxic substances litigation: the legacy of agent orange and bendectin litigation. *Northwestern University Law Review* 1992; 83: 643.
- 6) Jasanoff S. La scienza davanti ai giudici. Milano, Giuffrè Editore 2001.
- 7) Stella F. Giustizia e modernità. La protezione dell'innocente e la tutela delle vittime. Milano, Giuffrè Editore 2002.
- 8) Elwert F, Winship C. Population versus individual level causal effects. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 432-434.
- 9) Dreyer NA. An epidemiologic view of causation: how it differs from the legal. *International Association of Defense Counsel*, 1994.
- 10) Rothman KJ. Causal inference. Chestnut Hill (Ma,USA), Epidemiology Resources Inc. 1988.
- 11) Susser M. What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 635-648.
- 12) Thompson MM. Causal inference in epidemiology: implications for toxic tort litigation. *North Carolina Law Review* 1992; 71: 247.
- 13) Dore M. A commentary on the use of epidemiological evidence in demonstrating cause in fact. *Harvard Environmental Law Review* 1983; 7: 429.
- 14) Hutchinson LJ, Leffingwell SS. Toxic exposures and causality in illnesses. Part II: Epidemiology. [www.lectlaw.com](http://www.lectlaw.com)
- 15) Loue S. Forensic Epidemiology. A comprehensive guide for legal and epidemiology professionals. Southern Illinois University Press, 1998.
- 16) Vineis P. L'interpretazione causale degli studi epidemiologici. Atti del Convegno Nazionale di Medicina Legale "La causalità tra diritto e medicina", vol I. Pavia: Edizioni Medico Scientifiche, 1991.
- 17) Green MD, Freedman DM, Gordis L. Reference Guide on Epidemiology. In: Reference Manual on Scientific Evidence. Federal Judicial Center 2000; 335-400
- 18) Guariniello R: I tumori professionali nella giurisprudenza penale. *Epid & Prev* 1999; 23: 300-307.
- 19) Bracci C, Comba P. Il risarcimento del danno da inquinamento ambientale: il contributo dell'epidemiologia. *Riv Med dei Lav* 1992; 26: 378-384.
- 20) Checkoway H, Pearce N, Crawford-Brown DJ. Research methods in occupational epidemiology. New York: Oxford University Press, 1989.
- 21) Greenland S. Justice and the probability of causation. *Jurimetrics* 2001; 40: 321-335.

Pagina 294  
Bianca

# **EPIDEMIOLOGIA OCCUPAZIONALE ED AMBIENTALE**

## **INTERVENTI PREORDINATI**

F. Merlo<sup>1</sup>, P.A. Bertazzi<sup>2</sup>, C. Bolognesi<sup>1</sup>, A. Colombi<sup>2</sup>, S. Fustinoni<sup>2</sup>, M. Buratti<sup>2</sup>, P. Farmer<sup>4</sup>, S. Garte<sup>6</sup>, L. Levy<sup>4</sup>, A.C. Pesatori<sup>2</sup>, T. Popov<sup>3</sup>, E. Taioli<sup>5</sup>, F. Valerio<sup>1</sup>, D. Consonni<sup>2</sup>

## Studio trasversale multicentrico europeo su esposizione a basse dosi di benzene\*

<sup>1</sup> Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

<sup>2</sup> Dipartimento di Medicina del Lavoro, Clinica del Lavoro "L. Devoto", Università degli Studi di Milano e Istituti Clinici di Perfezionamento

<sup>3</sup> National Center of Hygiene, Medical Ecology and Nutrition, Sofia, Bulgaria

<sup>4</sup> MRC Toxicology Unit, University of Leicester, UK

<sup>5</sup> IRCCS, Ospedale Maggiore Policlinico, Laboratorio epidemiologico, Milano

<sup>6</sup> Genetics Research Institute, Milano

**RIASSUNTO.** Uno studio epidemiologico trasversale multicentrico europeo è stato condotto per valutare le relazioni tra esposizioni a basse dosi di benzene e indicatori biologici di dose interna (t,t-MA, S-PMA) e di effetto biologico precoce (DNA-SSB). Lo studio ha evidenziato incrementi significativi (corretti per l'abitudine al fumo) di escrezione urinaria di t,t-MA, S-PMA e DNA-SSB nei lavoratori dell'industria petrolchimica (valore medio di esposizione 5694 µg/m<sup>3</sup>) ma non negli addetti alla distribuzione di carburanti, vigili urbani e guidatori di autobus rispetto ai lavoratori non esposti. Relazioni di tipo dose-risposta sono state evidenziate tra benzene atmosferico, t,t-MA, S-PMA e DNA-SSB nei lavoratori dell'industria petrolchimica, con valori significativamente elevati di DNA-SBB per esposizioni a benzene comprese tra 391-1800 µg/m<sup>3</sup> (0.12-0.58 ppm).

**Parole chiave:** benzene, acido t,t-muconico, acido S-fenilmercapturico, studio trasversale.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

*A CROSS-SECTIONAL MULTICENTRE EUROPEAN STUDY ON LOW LEVEL EXPOSURE TO BENZENE. A cross-sectional multicenter european study has been carried out to evaluate the relations between exposure to low level of benzene and biological markers of internal dose (t,t-MA, S-PMA) and early biological effect (DNA-SSB). The research has shown significantly increased levels (adjusted for smoking habits) of the urinary excretion of t,t-MA, S-PMA and DNA-SSB in petrochemical workers (mean benzene level = 5,694 µg/m<sup>3</sup>) but not in filling station attendants, traffic police officers, and bus drivers compared to referent workers. Dose-response relations were detected between benzene air levels, t,t-MA, S-PMA and DNA-SSB in petrochemical workers, with significantly increased levels of DNA-SSB detected for benzene exposure levels in the range 391-1,800 µg/m<sup>3</sup> (0.12-0.58 ppm).*

**Key words:** benzene, t,t-MA, S-PMA, cross sectional study.

### Introduzione

L'esposizione ambientale a benzene, un noto leucemogeno, è attribuibile principalmente al fumo attivo e passivo, alla guida di automobili, alla presenza di garage adiacenti alle abitazioni, all'inquinamento indoor ed alle emissioni ambientali da autoveicoli ed industriali. Attualmente i più elevati livelli di esposizione occupazionale a benzene si verificano nelle raffinerie di petrolio e nella distribuzione di prodotti petroliferi. Lo studio degli effetti della esposizione a basse dosi di benzene non ha fornito risultati coerenti ed assume particolare rilevanza data la sua la sua diffusione nell'ambiente generale e di vita. Sebbene il meccanismo di cancerogenesi del benzene non sia completamente chiarito, dati sperimentali indicano la necessità di un'attivazione metabolica a composti reattivi per poter esplicitare i suoi effetti genotossici. Il metabolismo del benzene è mediato dal sistema microsomiale citocromo P450 monoossigenasi (isoenzima CYP2E1) con la formazione di benzene ossido, fenolo, catecolo, idrochinone e 1,2,4-triidrossibenzene. L'idrochinone può essere anche prodotto da chinoni derivati dal benzene e ulteriormente metabolizzati via NADPH: chinone ossidoreduttasi (NQO1). I geni CYP2E1 e NQO1, polimorfici nell'uomo, sono stati associati con un più alto rischio di tossicità da benzene in lavoratori cinesi esposti a dosi elevate (> 10 ppm).

Un metabolita intermedio del benzene è la t,t-muconaldeide (t,t-MU), successivamente metabolizzata a acido trans-trans-muconico (t,t-MA). La misurazione del t,t-MA urinario è considerata un indicatore affidabile di esposizione a benzene. In soggetti italiani è stata osservata una distribuzione bimodale dell'escrezione di t,t-MU urinario suggerendo un polimorfismo genetico metabolico: soggetti con livelli elevati di t,t-MA convertono più efficacemente il benzene a t,t-MU e possono essere considerati a rischio più elevato di leucemia. Rotture del DNA a singola elica sono state riportate in leucociti di lavoratori esposti a concentrazioni di benzene al di sotto di 0.6 ppm. Alcuni studi hanno esaminato la presenza di alterazioni a carico dei globuli bianchi, degli eritrociti, e dell'emoglobina in soggetti esposti cronicamente a basse dosi. Due studi in particolare hanno esaminato esposizioni molto basse (<1 ppm). Collins et al (1991) non hanno trovato differenze tra lavoratori esposti e non esposti, mentre Van Damme (1994) ha evidenziato una diminuzione dei globuli bianchi per esposizioni medie di circa 0.6 ppm. Uno studio più recente in lavoratori cinesi esposti a valori medi di 7.6 ppm ha evidenziato una riduzione del numero assoluto dei linfociti, risultato consistente con l'osservazione riportata in studi animali di una riduzione dei linfociti periferici per esposizioni < 10 ppm.

\* Ricerca finanziata dalla Commissione Europea, contratto n. BMH4-CT98-3785 e IC20-CT98-0201.

## Razionale

Allo scopo di contribuire ad una migliore comprensione della tossicità indotta dal benzene, è stato condotto uno studio multidisciplinare in soggetti esposti a basse dosi di benzene (<1-10ppm) che integra informazioni derivate da indicatori di esposizione esterna (*benzene ambientale*), indicatori di dose interna *t,t-MA (inizio e fine turno)*, *acido S-fenilmercapturico urinario (S-PMA, fine turno)*, di dose biologica efficace (*DNA-single strand breaks, DNA-SSB*), cotinina urinaria e polimorfismi metabolici (*CYP2E1 e NQO1*).

## Soggetti e Metodi

Lo studio ha interessato un campione delle popolazioni lavorative attive (esposti e non esposti) dei distributori di carburante, vigili, e guidatori di autobus in Italia e dell'industria petrolchimica in Bulgaria ed in Inghilterra. Per i soggetti selezionati ed inclusi nello studio sono stati determinati i livelli di esposizione individuale a benzene durante un tipico turno lavorativo e gli indicatori biologici citati. Ai soggetti inclusi è stato somministrato un questionario intervista strutturato. In ciascun centro partecipante (Milano, Genova, Leicester e Sofia) sono stati selezionati i lavoratori attivi al 30 dicembre 1999 con una durata minima di esposizione di 1 anno e un gruppo di controllo costituito da 50 soggetti scelti tra lavoratori di ufficio (non esposti).

## Risultati

Nello studio sono stati inclusi 623 soggetti (158 lavoratori dell'industria petrolchimica, 152 guidatori di autobus metropolitani, 77 vigili urbani, 78 addetti alla distribuzione dei carburanti e 157 soggetti non esposti professionalmente a benzene). I livelli di benzene più elevati sono stati rilevati nell'industria petrolchimica (media = 5694 µg/m<sup>3</sup>). L'esposizione a benzene è risultata essere decisamente inferiore negli addetti alla distribuzione di carburante (media=101 µg/m<sup>3</sup>), nei vigili urbani (media = 32 µg/m<sup>3</sup>), nei guidatori di autobus (media = 24 µg/m<sup>3</sup>) e nei soggetti non esposti (media = 13 µg/m<sup>3</sup>). I livelli di escrezioni di *t,t-MA* e *S-PMA* determinati nelle urine raccolte a fine turno lavorativo sono risultati più elevati nei lavoratori dell'industria petrolchimica rispetto ai soggetti non esposti. L'incremento di DNA-SSB risultava significativamente aumentato negli esposti nell'industria petrolchimica (23.91 Kml<sup>-1</sup>‰) rispetto ai non esposti (16.58 Kml<sup>-1</sup>‰) ma non negli altri gruppi professionali studiati. La categorizzazione dei soggetti studiati in base ai terzili della distribuzione dei valori di esposizione a benzene ha permesso di evidenziare relazioni di tipo dose-risposta con i livelli di escrezione di metabolici urinari e di DNA-SSB negli esposti nell'industria petrolchimica an-

che dopo correzione per l'effetto dell'abitudine al fumo, dell'età e del sesso. L'incremento di DNA-SSB è risultato significativo per livelli di esposizione a benzene compresi tra 391-1800 µg/m<sup>3</sup> (0.12-0.58 ppm).

## Bibliografia

- Aksoy M, Dincol K, Argun T et al. Haematologic effects of chronic benzene poisoning in 217 workers. *Brit J Ind Med* 1971; 28: 395-420.
- Aksoy M, Erdem S, Dincol S. Leukemia in shoe workers exposed chronically to benzene. *Blood* 1974; 44: 837-841.
- Baaron KA, Snyder CA, Albert RE. Repeated exposure of C57B1 mice to inhaled benzene at 10 ppm markedly depressed erythropoietic colony formation. *Toxicol Letters* 1984; 20: 337-342.
- Collins JJ, Conner PC, Friedlander BR et al. A study of the hematologic effects of chronic low-level exposure to benzene. *JOM* 1991; 33: 619-626.
- Kipen HM, Cody RP, Crump KS et al. Hematologic effects of benzene: a thirty-five year longitudinal study of rubber workers exposed to low level benzene. Mehlman M.A. ed. *Benzene: Occupational and Environmental Hazards-scientific update*. 1989: 67-86.
- Nilsson RI, Nordlinder RG, Tagesson C et al. Genotoxic Effects in Workers Exposed to Low Levels of Benzene from Gasoline. *Am J Ind Medicine* 1996; 30: 317-324.
- Pettinati L. Seminari di medicina ambientale. Il benzene come inquinante nell'ambiente generale. *Atti del Congresso*, vol II, pp5-145, 4 giugno 1996.
- Rinsky RA, Smith AB, Hornung R, et al. Benzene and Leukemia: An Epidemiologic risk assessment. *New Engl J Med* 1987; 316: 1044-1050.
- Rothman N, Campleman S, Hayes R.B, and et al High CYP2E1 activity is a risk factor for benzene poisoning. *Proceedings of the American Association for Cancer Research* 36: 282, 1995.
- Rothman N, Li G-L, Dosemeci M, et al. Hematotoxicity among Chinese workers heavily exposed to benzene. *Am J Ind Med* 1996; 29: 236-246.
- Snyder R, Witz G, Golstein BD. *The Toxicology of Benzene*. *Environmental Health Perspectives* 1993; 100: 293-306.
- Townsend JC, Ott GM, Fishbeck WA. Health exam findings among individuals occupationally exposed to benzene. *JOM* 1978; 20: 543-548.
- Tsai SP, Wen CP, Weiss NS et al. Retrospective mortality and medical surveillance studies of workers in benzene areas of refineries. *JOM* 1983; 25: 685-692.
- Van Damme K al. The influence of low level exposure to benzene on white blood cell counts. *NIOSH Publication* 1994; N. 94-112: 418-421.
- Vigliani EC, Saita G. Benzene and leukemia. *N Engl J Med* 1964; 217: 872-876.
- Vivoli G, Rovesti S, Bergomi M, et al. Interindividual variability in benzene metabolism for health risk assessment. *Epidemiology* 1996; 7(4): 87.

S. Porru, A. Scotto di Carlo, A. Carta, D. Placidi

## Cancro della vescica ed attività lavorativa

Cattedra di Medicina del Lavoro, Università di Brescia

**RIASSUNTO.** Il cancro della vescica (CV) occupa un posto importante nella Medicina del Lavoro in generale e nell'epidemiologia occupazionale in particolare. Negli ultimi anni studi multicentrici e analisi *pooled* hanno notevolmente contribuito a delineare il ruolo di numerosi fattori di rischio, occupazionali e non occupazionali, nella genesi del CV. Di notevole attualità sono poi le ricerche riguardanti la suscettibilità su base genetica, in relazione all'interazione con l'esposizione ai vari fattori di rischio.

Il CV presenta differenti aspetti che coinvolgono direttamente il Medico del Lavoro in differenti fasi delle sue attività, quali il monitoraggio biologico dei tossici noti o sospetti cancerogeni per la vescica, la sorveglianza sanitaria e la formulazione dell'idoneità lavorativa, anche in riferimento alla gestione del rientro al lavoro del soggetto affetto da CV, nonché la sorveglianza epidemiologica e la promozione della salute.

**Parole chiave:** cancro della vescica, attività lavorativa.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**BLADDER CANCER AND OCCUPATIONAL EXPOSURE.** *Bladder cancer is important in Occupational Medicine and in Occupational Epidemiology. Multicentric studies and pooled analysis have contributed in the last few years to the identification and characterization of several risk factors for bladder cancer, both occupational and non-occupational. Currently, it is a research priority the study of genetic susceptibility and its interaction with environmental and occupational exposure to the various bladder cancer risk factors.*

*Bladder cancer management entails a few aspects that directly involved the Occupational Physician in different activities such as biological monitoring of chemicals, known or suspected bladder carcinogens, health surveillance, fitness for work, the return to work of the bladder cancer patients and finally epidemiological surveillance and health promotion.*

**Key words:** bladder cancer, occupational exposure.

### Epidemiologia del cancro della vescica

Il cancro della vescica (CV) è il 4°-5° tumore per frequenza in Italia e la sua incidenza è in graduale aumento: attualmente vengono registrati circa 18000 nuovi casi/anno, nei maschi. La letalità del CV è diminuita negli ultimi anni, in relazione alle migliori tecniche diagnostiche e terapeutiche: la sopravvivenza dopo 5 anni dalla diagnosi è oltre il 90%.

Le più recenti ricerche che hanno studiato i fattori di rischio per il CV si sono avvalse di metodologie epidemiologiche accurate (ad esempio, accertamento retrospettivo dell'esposizione mediante questionari standardizzati) ed hanno promosso indagini multicentriche ed **analisi pooled** dei dati raccolti in modo comparabile. In tal modo si raggiunge una potenza statistica elevata, sono limitate le misclassificazioni, vengono meglio valutati i fattori di confondimento e di modificazione di effetto, sono definibili curve dose-risposta ed analizzate le interazioni tra differenti fattori di rischio. Pertanto è stato notevole l'impatto scientifico e la rilevanza complessiva dei risultati di tali studi. A tali studi ha contribuito la Cattedra di Medicina del Lavoro dell'Università di Brescia.

Il **fumo di tabacco** è il più importante fattore di rischio per il CV: il rischio relativo (RR) è 2-3, quello attribuibile (RA) è del 50-70% per i maschi, con una chiara correlazione dose-risposta (durata, quantità); a seguito della cessazione dell'abitudine, dopo 15 anni il rischio è orientativamente simile ai non fumatori, con stime peraltro molto variabili.

Il secondo fattore più importante è l'**occupazione**. Dagli studi più recenti, in particolare, in una analisi *pooled* di undici studi europei, tra cui uno condotto a Brescia, il RA è pari a circa 4%. È da rilevare che l'età media all'insorgenza del CV nei soggetti esposti a cancerogeni vescicali appare essere fino a 10 anni inferiore rispetto ai non esposti.

Nella tabella I sono elencati i settori lavorativi, le occupazioni e gli agenti noti o sospetti cancerogeni per la vescica. In generale, il RR è attualmente inferiore a 2.

Da rilevare che in alcuni settori, quali quello della gomma, l'eliminazione delle AA ha ridotto ma non eliminato l'eccesso di rischio, prospettando così il ruolo di altri fattori.

Incrementi di rischio sono stati rilevati nei verniciatori e, soprattutto in studi caso-controllo o metanalisi, negli esposti a fumi diesel, con una correlazione con la durata dell'esposizione.

Incrementi di rischio con differente evidenza fra diversi studi epidemiologici sono stati descritti per macchinisti, meccanici, lavoratori del settore tessile e delle pelli, settore chimico, metallurgico e metalmeccanico, nonché per lavanderie a secco, parrucchieri e barbieri; tali attività possono comportare esposizione a numerose sostanze chimiche, tra cui idrocarburi policiclici aromatici (IPA), AA, solventi.

Tra gli altri fattori di rischio, l'insieme degli studi dimostra una lieve associazione tra CV e forte consumo di **caffè**. Recentissime ricerche multicentriche, che includevano una casistica bresciana, hanno dimostrato un modesto ma significativo eccesso di rischio di CV associato al protratto consumo di acque contaminate da **prodotti della clorazione**. È noto che l'**infezione da S.hematobium** conduce ad un CV di tipo squamoso ed una correlazione positiva fra **ripetute cistiti** e CV è stata osservata. L'esposizione a **radiazioni ionizzanti** in sede pelvica incrementa il rischio di CV, così come l'assunzione di **farmaci** quali analgesici contenenti fenacetina (in passato) e ciclofosfamide. Non vi è evidenza scien-

**Tabella I. Principali settori lavorativi, occupazioni ed agenti chimici correlati ad incremento di rischio di cancro della vescica**

SETTORE	OCCUPAZIONE	AGENTE CHIMICO
INDUSTRIA DELLA GOMMA*	produzione gomma (macinazione, mescola, vulcanizzazione, calandratura)	ammine aromatiche, 4,4'-metilen-bis-cloroanilina, (MOCA)#
	produzione gomma sintetica, pneumatici, cavi	ammine aromatiche
INDUSTRIA CHIMICA	produzione e uso di coloranti azoici*	2-naftilammina, benzidina, 4-aminodifenile
	produzione di auramina*	auramina con altre ammine aromatiche
	produzione di 4-cloro-o-toluidina#	4-cloro-o-toluidina e suoi sali
INDUSTRIA METALLURGICA	produzione alluminio	IPA, ammine aromatiche, tetracloroetilene#
GASIFICAZIONE DEL CARBONE*	produttori di gas	IPA, ammine aromatiche
	addetti distillazione del gas	2-naftilammina
MANIFATTURA TESSILE§	tintori e tessitori	coloranti
INDUSTRIA CONCIARIA	conciatori, lavorazione di cuoio e pelli, manifattura e riparazione di scarpe	
TRASPORTI	autotrasportatori, conducenti d'autobus	fumi diesel#
INDUSTRIA DEL ROTOCALCO	addetti ai processi di stampa§	
	addetti ai lavasecco§	
		peci di catrame e di carbone#
	parrucchieri-barbieri#	ammine aromatiche
	verniciatori*	

\* classificato nel gruppo 1 dalla IARC

# classificato nel gruppo 2A dalla IARC

§ classificato nel gruppo 2B dalla IARC

tifica di incrementi di rischio per consumo di **fè, alcolici, dolcificanti artificiali, cibi** quali carni alla griglia o fritte oppure cibi contenenti ammine eterocicliche. Gli studi epidemiologici mostrano risultati contraddittori per quanto riguarda l'**assunzione complessiva di bevande e la urolitiasi**. Alcuni ricerche hanno dimostrato, pur con limiti di carattere metodologico, il **ruolo protettivo** di alcuni tipi di **frutta e di vegetali**.

Recenti ricerche, avvalendosi delle moderne tecniche di biologia molecolare, hanno attribuito suscettibilità individuale per CV al **polimorfismo di alcuni geni** che codificano per enzimi coinvolti nel metabolismo di sostanze esogene o nella riparazione del danno al DNA, attraverso l'interazione con l'esposizione occupazionale o extra occupazionale ad agenti cancerogeni. In sintesi, gli studi condotti su casistiche di lavoratori esposti ad AA hanno mostrato un incremento di rischio pari a circa 30-50% per i portatori del genotipo acetilatore lento riguardo al polimorfismo dell'N-acetiltransferasi. Metanalisi e analisi *pooled*, condotte sia nella popolazione generale che in casistiche di lavoratori esposti ad IPA, hanno dimostrato che il genotipo della glutatione-S-transferasi (GST) M1 *null* è associato ad un incremento di rischio di CV pari circa il 50%. Alcuni studi in corso (cui contribuisce anche Brescia) considerano anche altri genotipi, quali sulfotransferasi, GST P e T, CYP, mieloperossidasi, catecol-o-metil transferasi, XRCC1 e 3, XPD. Le ricerche finora condotte mostrano che il rischio di CV è modulato da alcuni di questi genotipi, in combinazione con l'esposizione ambientale a cancerogeni (IPA e AA); le ricerche più recenti depongono per interazioni complesse, con effetti additivi o moltiplicativi, oppure protettivi o nulli. Infine, è importante sottolineare che anche se nell'insieme l'effetto del genotipo sfavorevole è modesto, tuttavia il numero di persone potenzialmente interessate è molto elevato e pertanto rilevante è l'impatto sugli interventi preventivi.

### Aspetti clinici

Il tipo istologico per oltre il 95% dei CV nei Paesi industrializzati è a cellule transizionali. In oltre l'80% dei casi il tumore si manifesta con ematuria, micro o macroscopica, in assenza di dolore. La diagnosi si basa sulla citologia urinaria, l'ecografia vescicale sovrapubica, la biopsia in corso di cistoscopia. Il CV transizionale, superficiale, ben differenziato mostra tendenza a recidivare localmente; se è poco differenziato, tende ad

essere invasivo, prevalentemente per contiguità. Il trattamento è chirurgico, anche endoscopico, spesso associato a chemioterapia endovesicale o radioterapia adiuvante.

### Il ruolo del medico del lavoro

Il CV presenta differenti aspetti che coinvolgono direttamente il Medico del Lavoro (MdL) in differenti fasi delle sue attività.

La **sorveglianza sanitaria** per il rischio di CV, in generale, dovrà seguire le disposizioni del D.Lgs 626/94 e del D.Lgs 66/2000, che contengono, tra l'altro, interessanti aspetti da un punto di vista epidemiologico. Gli **accertamenti preventivi** sono essenzialmente volti a raccogliere informazioni circa l'esposizione ai fattori di rischio occupazionali e non occupazionali. È opportuno che la cartella sanitaria e di rischio, gestita così come definito dai sopraccitati decreti, contenga il dettaglio circa l'anamnesi lavorativa di tutta la vita con riferimento alla esposizione progressiva a cancerogeni/mutageni vescicali; deve riportare l'abitudine al fumo, attuale e pregressa, l'esposizione extralavorativa ai vari fattori sopra descritti, eventuale familiarità per neoplasie, eventuali condizioni di ipersuscettibilità quali assunzione di farmaci, immunosoppressione, patologie della vescica (litiasi, infezioni). La cartella deve riportare i dati sintetici provenienti dal registro degli esposti, ad es. gli ultimi valori del monitoraggio biologico (MB) e ambientale. La visita medica sarà poi utile anche per iniziare l'informazione e la formazione, così utili nell'esposizione a cancerogeni vescicali.

Il MB è possibile per l'esposizione ad IPA ed ad alcune AA specifiche. Per alcune AA, può essere necessario dosare la metaemoglobina. Tra i test di laboratorio, necessario l'emocromo, la funzione epatica e renale, l'esame urine completo.

Gli **accertamenti periodici** pongono soprattutto il problema delle valutazioni costo/beneficio. In generale, si ritiene che l'accertamento annuale nonché lo specifico MB siano utili per esposizioni realmente rilevanti; gli esami di laboratorio generali possono essere bi-triennali. La tematica principale per gli esposti a cancerogeni vescicali deriva tuttavia principalmente dalla necessità o meno di procedere periodicamente a test di **screening**. Il dibattito scientifico è di lunga data e non ancora conclusivo. Attualmente, la ricerca di microematuria e l'esecuzione di un

esame citologico del sedimento urinario, appaiono i soli esami proponibili sia sugli esposti che sugli ex esposti; in generale, si suggerisce una periodicità annuale (o biennale) per le condizioni di esposizioni modeste, semestrale per esposizioni elevate. Lo screening dovrebbe iniziare dopo 5-10 anni dall'inizio dell'esposizione e tenere conto della compresenza di altri fattori di rischio (età, fumo).

Per quanto riguarda invece lo screening per la **suscettibilità genetica**, al momento non è indicato procedere alla sua effettuazione, se non ai fini di ricerca.

Tuttavia, in considerazione delle metodologie e dei dati scientifici che verosimilmente si renderanno disponibili, va sottolineata l'importanza che gli indicatori di suscettibilità potranno avere sia nell'interpretazione della variabilità degli indicatori biologici di esposizione e di effetto, sia nella stima del rischio, sia individuale che di gruppo, sia nella definizione delle curve dose-risposta, sia infine per la tutela della salute dei soggetti più suscettibili ed esposti al fattore di rischio per il CV; tutti questi aspetti sono di notevole rilievo per il MdL.

Da un punto di vista epidemiologico, è inoltre importante sottolineare il ruolo del MdL, che può essere fondamentale nel costruire ed archiviare correttamente, presso le singole aziende, i dati sui fattori di rischio, occupazionali e non, che possono rivelarsi fonti preziose di accertamento retrospettivo e prospettivo dell'esposizione, nonché i dati sulle ipersuscettibilità. Oltre ad essere utile per la sorveglianza epidemiologica, è necessario per rispettare i decreti sopraccitati.

Per quanto riguarda gli **ex esposti**, il MdL dovrà stimare l'entità dell'esposizione, significativa anche in termini di durata; nonché valutare la latenza (almeno 10 anni); particolare attenzione dovrà essere rivolta ai soggetti orientativamente oltre i 45 anni, ed a coloro che presentano eventuali sintomi ed esposizione ad altri fattori di rischio per il CV. In tale caso, proporre lo screening è necessario. Se l'esposizione è poco significativa, in assenza di altri fattori di rischio, è indicato solo il *counselling*.

Infine, è probabile che il MdL debba affrontare il problema del rientro al lavoro del soggetto sottoposto ad intervento demolitivo, portatore di stomie e di *reservoir*, di colui che è stato sottoposto a radio o chemioterapia, che sia affetto da comorbidità, ad esempio depressione, o che sia guarito. Tali lavoratori sono da considerare ipersuscettibili; il *follow up* del

MdL deve essere ravvicinato, individualizzato, attento ai vari fattori di rischio chimico, fisico, organizzativo, al carico di lavoro ed alla conseguente idoneità lavorativa. Il MdL deve farsi carico della gestione e del monitoraggio di tale paziente, in collaborazione con il curante.

In conclusione, il MdL ha un ruolo significativo nella prevenzione del CV, con riferimento sia ai fattori di rischio occupazionali che non occupazionali, nonché nell'avvio alla diagnosi, nella gestione del rientro al lavoro, nella sorveglianza epidemiologica, così necessaria per valutare l'efficacia di screening, accertamento dell'esposizione, valutazione dei vari fattori di rischio, del costo/beneficio della sorveglianza sanitaria.

In considerazione della frequenza del CV in età lavorativa e la diffusione ancora attuale di molte occupazioni a rischio con un elevato numero di soggetti impiegati, è da sottolineare che tuttora scarsissimo è il numero di riconoscimenti di CV di origine occupazionale da parte dell'INAAIL (nel triennio '98-'00 circa 100, a fronte dei circa 700/anno stimati). È pertanto fondamentale il contributo del MdL all'accertamento del nesso di causalità e nella generazione di dati utili alle indagini epidemiologiche sul CV; tali attività, nell'insieme, non possono fare altro che accrescere il livello di professionalità del MdL.

---

### Bibliografia essenziale

- Kogevinas M and Trichopoulos D. Urinary Bladder Cancer. In: H-O Adami, D Hunter and D Trichopoulos (eds.), Textbook of Cancer Epidemiology, pp. 446-466, Oxford University Press, New York (2002).
- Porru S, Aulenti V, Donato F, Boffetta P, e coll. Bladder cancer and occupation: a case-control study in northern Italy, *Occup Environ Med* 1996; 53: 6-10.
- Mannetje A, Kogevinas M, Chang-Claude J, Cordier S, Gonzalez C-A, Lynge E, Porru S et al. Occupation and bladder cancer in European women, *Cancer Causes and Control* 1999; 10: 209-217.
- Verbeek J, Spelten E, Kammeijer M, Sprangers M. Return to work of cancer survivors: a prospective cohort study into the quality of rehabilitation by occupational physician. *Occup Environ Med* 2003; 60: 352-357.

F.S. Violante<sup>1</sup>, S. Mattioli<sup>2</sup>, E. Occhipinti<sup>3</sup>

## Patologie da sovraccarico biomeccanico: dati epidemiologici

<sup>1</sup> Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, U.O. Medicina del lavoro, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna

<sup>2</sup> U.O. Medicina del lavoro, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

<sup>3</sup> UO OML-CEMOC A.O. Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

**RIASSUNTO.** Le patologie muscoloscheletriche sono una delle principali cause di spesa sanitaria e sociale. Esse riconoscono, spesso, un'origine legata all'attività lavorativa. La letteratura scientifica, su questo argomento è ricca di studi. In questa ricerca essa viene esaminata, benché in modo non sistematico, per porre in evidenza, in modo particolare, i rapporti tra dolore lombare, sindrome del tunnel carpale e fattori di rischio legati all'attività lavorativa.

**Parole chiave:** lombalgia, sindrome del tunnel carpale, malattie correlate al lavoro, epidemiologia.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**WORK-RELATED MUSCULOSKELETAL DISORDERS: AN OVERVIEW.**

*Work-related musculoskeletal disorders are a major problem for industrialised societies, particularly in view of the elevated prevalence of low back pain (LBP) and carpal tunnel syndrome (CTS) among manual workers. Epidemiological studies show that work-related risk factors, such as lifting, twisting, bending, exposure to whole body vibration, and prolonged postures are prominent risk factors for LBP. For CTS, repetitive movements, hand-arm vibrations and use of forceful hand movements appear to be the major work-related risk factors. Psychological and psychosocial factors can also affect the onset of both disorders. This review provides an overview of the main evidence in the scientific literature on these issues.*

**Key words:** low-back pain, carpal tunnel syndrome, work-related diseases, epidemiology.

La patologia muscoloscheletrica è oggi riconosciuta, nei paesi industrializzati, come una delle principali cause di inabilità e quindi di problemi sociali ed economici. Se questo gruppo di patologie, correlate al lavoro, determina una cronicamente via via maggiore limitazione della capacità professionale degli individui, è forzosamente la ragione di una spesa che è difficilmente valutabile e che si incrementerà nel tempo, a meno che non intervenga un deciso miglioramento delle condizioni in cui il lavoro viene a svolgersi, visto anche il progressivo invecchiamento della popolazione lavorativa.

Nella popolazione generale le stime di prevalenza di vita di lombalgie (il "low-back pain" =LBP degli Autori anglosassoni) stanno fra il 50 e l'80%, invece il mal di schiena di durata maggiore di 2 settimane ha una prevalenza di vita valutata intorno al 14%.

Hicks (1) afferma che il mal di schiena è una patologia molto diffusa della quale circa l'80% della popolazione soffre almeno una volta nella vita. È un fenomeno che in più del 50% dei casi risulta autolimitante con risoluzione del quadro in quattro-otto settimane. Particolarmente alta invece si presenta la tendenza alle recidive, che si verifica nell'85% dei casi circa.

I risultati dello studio condotto da Waxman (2) hanno evidenziato una prevalenza di LBP nel corso della vita del 59%, di cui il 42% era rappresentato da mal di schiena di carattere persistente, il 40% di tipo intermittente, mentre il restante 18% è relativo a casi in cui il soggetto, principalmente di età giovane, ha accusato il primo episodio al momento dello studio, con conseguenze minime sullo stato di salute.

Il "low back pain" (LBP) è una delle maggiori cause di morbosità non solo nella popolazione generale ma anche fra le diverse categorie di lavoratori, in quanto rappresenta il sintomo muscoloscheletrico correlato al lavoro più frequente (54,4%), il motivo più comune di richiesta di visita e di cure mediche (16,8%) e di perdita di giorni di lavoro (7,3%) (3). Ad analoghe conclusioni sono giunti Lee e coll. (4) valutando il LBP come la seconda causa di assenteismo lavorativo e la principale causa di inabilità nelle persone sotto i 45 anni di età.

Tutto ciò comporta l'impiego di grandi risorse nella gestione della malattia: Hofmann (5) riporta che negli Stati Uniti quasi un terzo dei costi assicurativi sia stato impiegato per problemi muscoloscheletrici associati a LBP. Simile risulta la situazione in Europa dove Hoogendoorn (6) riferisce che nei Paesi Bassi il costo sociale totale a causa della lombalgia dovuta a fattori di rischio occupazionali, biomeccanici e psicosociali, è stato stimato essere l'1,7 % del prodotto nazionale lordo, di cui più della metà dovuto alla conseguente mancanza dal lavoro.

Tubach (7) considera due tipi di LBP in relazione al numero di giorni di inabilità lavorativa: LBP con otto o più giorni di assenza dal lavoro e quello con un periodo di assenza minore o nullo. È stato evidenziato che i fattori predisponenti per LBP con 8 o più giorni di assenza dal lavoro consistono in: storia pregressa di mal di schiena (OR=7,2 IC95% da 4,1 a 13), basso livello di impiego (OR=4,3 IC95% da 1,7 a 11), forte abitudine al fumo (OR=5,5 IC95% da 2,3 a 13), incurvare la schiena ripetutamente durante la giornata lavorativa (OR=7,4 IC95% da 2,3 a 23), scarsità di sostegno morale da parte dei colleghi (OR=3,4 IC95% da 1,6 a 7,3). Pertanto, nell'ottica di una riduzione dell'assenteismo lavorativo, rivestono importanza crescente gli aspetti biomeccanici e psicosociali.

L'incidenza della STC nella popolazione generale è stata stimata da alcuni studi, come quello longitudinale di Stevens e coll. (8) pubblicato nel 1988 che, considerando una popolazione di 1016 pazienti raccolti presso la Mayo Clinic dal 1961 al 1980, ha rilevato un'incidenza di Sindrome del tunnel carpale nella popolazione di Rochester (Minnesota) di 1 caso ogni 1000 persone l'anno.

Secondo Atrosi (9), in Svezia la prevalenza dei "sintomatici" è del 14,4% (10,4% per gli uomini e 17,3% per le donne), ma la prevalenza dei casi di sindrome del tunnel carpale confermata clinicamente ed elettrofisiologicamente è invece, nella popolazione generale, del 2,7% (2,1% per gli uomini e 3,0% per le donne).

Un recente studio eseguito in Inghilterra (10) su alcune centinaia di sorelle gemelle, fornisce interessanti risultati circa l'importanza della predisposizione geneticamente determinata a soffrire di sindrome del tunnel carpale e riporta una prevalenza di 14,2% di sintomatiche.

A Chiavari, uno studio (11) basato su questionari predisposti per rilevare problemi muscoloscheletrici nella popolazione generale, fornisce invece un 1,14% di prevalenza per la sindrome del tunnel carpale.

A Siena (12), il servizio di EMG dell'ASL calcola, sulla base dei propri dati, un'incidenza annuale di sindrome del tunnel carpale di 1,39 per 1000 anni-persona per i maschi e di 5,06 per le femmine.

L'esistenza di una relazione causale fra insorgenza di STC e attività lavorativa è stata evidenziata da numerose ricerche. Nell'ambito del programma SENSOR (Sentinel Event Notification System for Occupational Risks), negli anni 1983-1988, Hanaran e coll. (13) hanno evidenziato, nello Stato del Wisconsin, un'incidenza di STC ogni 1000 lavoratori l'anno di 8.2 nella macellazione di volatili, di 7.4 nella lavorazione delle carni, di 6.6 nell'assemblaggio di automobili e di 2.7 nel montaggio di motori. In particolare le occupazioni più a rischio sono risultate quelle di igieniste dentali (OR 15.5), addetti all'immissione dati (OR 12.2), addetti al montaggio nell'industria elettronica (OR 9.6), addetti al taglio manuale (OR 7.4), addetti alla molatura (OR 5.8) e addetti alle macchine da cucire (OR 5.6). Più recentemente, sempre all'interno dello stesso sistema di sorveglianza, Davis e coll. (14) hanno registrato nel Massachusetts, nell'arco di tempo compreso tra il 1992 e il 1997, 4.836 casi di STC correlati al lavoro. Di questi il tasso più elevato è stato riscontrato nel settore dell'industria manifatturiera; un alto numero di casi è stato rilevato anche nel settore ospedaliero, ortofrutticolo e assicurativo. Nel 1997 il NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health) (15) ha ribadito l'esistenza di una forte associazione fra l'esecuzione di movimenti ripetitivi, movimenti forzati, vibrazioni e STC, correlazione resa ancora più forte in caso di copresenza di questi fattori o della loro combinazione con una postura del polso non neutra. Secondo il NIOSH il rischio di sviluppare sintomi della STC nel corso della vita è stimato intorno al 10%, mentre il 50% dei casi di STC è riconducibile a cause lavorative.

Secondo Buiatti e coll. (16), al fine di avere maggiori informazioni sulla componente da attribuire al lavoro nella comparsa di STC, sarebbero necessari studi di coorte prospettici, questo perché la maggior parte degli studi epidemiologici internazionali esistenti hanno carattere trasversale, sono limitati dalla scarsa numerosità del campione di popolazione considerato, dall'inadeguato controllo delle principali note confondenti e dalla mancanza di criteri diagnostici standardizzati.

## Bibliografia

- Hicks GS, Duddleston DN, Russell LD, Holman HE, Shepherd JM, Brown CA. Low back pain. *Am J Med Sci* 2002; 324: 207-11.
- Waxman R, Tennant A, Helliwell P. A prospective follow-up study of low back pain in the community. *Spine* 2000; 25: 2085-90.
- Merlino LA, Rosecrance JC, Anton D, Cook TM. Symptoms of musculoskeletal disorders among apprentice construction workers. *Appl Occup Environ Hyg* 2003; 18: 57-64.
- Lee P, Helewa A, Goldsmith CH, Smythe HA, Stitt LW. Low back pain: Prevalence and risk factors in an industrial setting. *J Rheumatol* 2001; 28: 346-51.
- Hofmann F, Stössel U, Michaelis M, Nübling M, Siegel A. Low back pain and lumbago-sciatica in nurses and a reference group of clerks: results of a comparative prevalence study in Germany. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75: 484-490.
- Hoogendoorn WE, Bongers PM, Ariëns GAM, van Mechelen W, Bouter LM. High physical work load and low job satisfaction increase the risk of sickness absence due to low back pain: results of a prospective cohort study. *Occup Environ Med* 2002; 59: 323-328.
- Tubach J, Leclerc A, Landre MF, Pietri-Taleb F. Risk factors for sick leave due to low back pain: a prospective study. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 451-8.
- Stevens JC, Sun S, Beard CM, et al: Carpal tunnel syndrome in Rochester, Minnesota, 1961 to 1980. *Neurology* 1988; 38:134-138.
- Atrosi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosen I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999; 282:153-8.
- Hakim AJ, Chercas L, El Zayat S, MacGregor AJ, Spector TD. The genetic contribution to carpal tunnel syndrome in women: a twin study. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 275-9.
- Cimmino MA, Zampogna A, Murroni S, Baruffi S, Alessio G, Maio T, Mela GS. Metodologia di uno studio epidemiologico di prevalenza in reumatologia: lo studio di Chiavari. *Reumatismo* 2002; 54: 40-7.
- Mondelli M, Giannini F, Giacchi M. Carpal tunnel syndrome incidence in a general population. *Neurology* 2002; 58: 289-94.
- Hanrahan LP, Higgins D, Anderson H, Haskins L, Tai S: Project SENSOR: Wisconsin surveillance of occupational carpal tunnel syndrome. *Wis Med J* 1991; 90: 80, 82-83
- Davis L, Wellman H, Punnett L: Surveillance of work-related carpal tunnel syndrome in Massachusetts, 1992-1997: a report from the Massachusetts Sentinel Event Notification System for Occupational Risks (SENSOR). *Am J Ind Med* 2001; 39: 58-71.
- Bernard BP (editor): *Musculoskeletal Disorders and Workplace Factors. A Critical Review of Epidemiologic Evidence for Work-Related Musculoskeletal Disorders of the Neck, Upper Extremity, and Low Back.* U.S. Department of Health and Human Services (DHHS) (NIOSH National Institute for occupational Safety and Health) Publication No. 97-141 July 1997.
- Buiatti E, Baldasseroni A, Sassoli De Bianchi P: La sindrome del tunnel carpale: epidemiologia e associazione con il lavoro. *Quaderni della rivista degli infortuni e delle malattie professionali: Sindrome del tunnel carpale e attività lavorativa.* 1998:19-30.

A. Biggeri<sup>1</sup>, P. Comba<sup>2</sup>

## La valutazione dell'impatto dell'ambiente sulla salute: gli studi delle sorgenti puntiformi di inquinamento

<sup>1</sup> Dipartimento di Statistica "G. Parenti", Università di Firenze

<sup>2</sup> Laboratorio di Epidemiologia Ambientale, Istituto Superiore di Sanità

### Introduzione

La valutazione della nocività di emissioni da parte di sorgenti puntuali è un esempio semplice e paradigmatico di indagine di Epidemiologia ambientale. L'obiettivo della indagine consiste nella stima della relazione tra probabilità di malattia o morte e distanza dalla sorgente. L'assunzione sottesa a questo tipo di indagini è che esista una corrispondenza tra distanza dalla sorgente e concentrazione del tossico.

### Schema della presentazione

- Analisi dell'andamenti di tassi o rapporti standardizzati in funzione della distanza, l'esempio di Radio Vaticana (AJE 2002).
- Eccesso di rischio.
- Un semplice studio caso-controllo con covariate derivate dagli archivi censuari, l'esempio del Petrochimico di Gela (WHO 2001).
- Il problema del confondimento.
- Standardizzazione per deprivazione materiale, l'esempio dell'inceneritore di Baciavalle (Prato) (AEH 2003).
- Lo studio caso-controllo, l'esempio di Trieste (EHP 1996).
- Progettare il campionamento, l'esempio di Besançon (AJE 2001).

### Metodi

- Bisogna tener presente che il modello è di tipo additivo (eccesso di rischio), poiché si vincola la probabilità di malattia ad essere non modificata a distanza infinita dalla sorgente.

#### Confondimento

- L'analisi punto-sorgente può essere distorta per effetto del confondimento legato alle esposizioni lavorative o voluttuarie (stile di vita). -

I lavoratori tendono ad abitare vicino agli impianti.

L'indice di deprivazione materiale per piccole aree (sez. di censimento) è fortemente associato con la mortalità e le aree più deprivate sono in genere prossime alle sorgenti di emissioni potenzialmente nocive (per motivi economici).

### Conclusioni

Abbiamo considerato alcuni esempi di valutazione dell'impatto di sorgenti di emissioni potenzialmente nocive.

- Sono studi di popolazione (tassi o SMR per corone circolari concentriche) o studi caso-controllo
- Sono disegni dello studio ibridi, in parte basati su informazioni individuali ed in parte basati su misure aggregate (ecologiche) o sulla sola informazione relativa alla distanza dalla sorgente.

Questi studi sono soggetti a distorsioni specifiche: residenza rilevante da considerare nella georeferenziazione dovrebbe essere quella alla quale è stata patita l'esposizione pertinente per latenza.

Esempi di scorretta definizione della residenza sono per i casi, la residenza al decesso (Gardner et al., 84); per i controlli, la residenza più recente (Ross et al., 90).

Esempi di imperfetto recupero della informazione sulla residenza sono l'uso di mappe ad un inappropriato livello di dettaglio o una incompleta ricostruzione della storia residenziale (Diggle and Elliott, 1995).

Il merito principale di questo tipo di studio consiste nella sua abilità di modellare il gradiente di rischio, eventualmente tenendo conto dei fattori di rischio individuali, in tutte quelle circostanze in cui i dati storici sulle esposizioni sono difficili da ottenere o non affidabili, o nella fase preliminare alla definizione di un corretto piano di campionamento ambientale.

G. Cesana, M. Ferrario, R. Segà

## Stress, fattori socio-occupazionali e rischio cardiovascolare: un'esperienza italiana

Centro Studi Patologie Cronico Degenerative negli Ambienti di Lavoro, Villa Serena (Osp. S. Gerardo), Monza  
Tel. 039-2333097  
e-mail: giancarlo.cesana@unimib.it

**RIASSUNTO.** Viene presentata una breve rassegna dei principali risultati ottenuti nel corso di una serie di ricerche italiane su stress, lavoro e malattie cardiovascolari. Condizioni di disagio lavorativo, obiettive o soggettivamente percepite, sono correlate a variazioni di parametri biologici quali l'escrezione di catecolamine e la pressione arteriosa. Quest'ultima, almeno nei maschi, viene proposta come in indice biologico dello stress percepito. Comunque non è chiaro se queste variazioni biologiche siano in grado di produrre aumenti nella prevalenza dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare, nella severità e incidenza della malattia coronarica, sebbene la sua letalità appaia indubbiamente associata a un basso stato socioeconomico. Vengono proposte alcune direzioni di ricerca futura.

**Parole chiave:** stress, lavoro, malattie cardiovascolari.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**STRESS, SOCIO-OCCUPATIONAL FACTORS AND CARDIOVASCULAR RISK: AN ITALIAN EXPERIENCE.** A short overview about the main results obtained in some Italian studies on stress, occupation and cardiovascular disease is presented. Objective occupational discomfort and stress perception are related to biological changes in catecholamine excretion and blood pressure. The latter, in males, is proposed as a biological index of stress perception. However it is not clear if these changes are a consistent contribution in increasing prevalence of major cardiovascular risk factors, coronary disease severity and incidence, although case fatality seems undoubtedly associated to low socio-occupational status. Consequent directions for future research are proposed.

**Key words:** stress, occupation, cardiovascular disease.

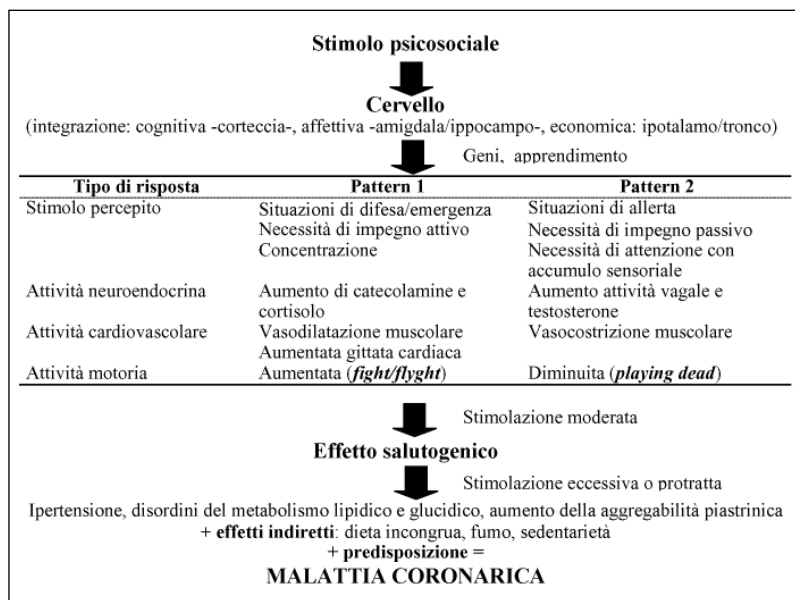
Selye, con la sua identificazione della reazione di stress come fenomeno psico-fisiologico, ha contribuito grandemente a costituire il fondamento biologico delle teorie di Alexander sulle malattie psico-somatiche; è stato anche proposto che la denominazione di queste malattie fosse cambiata in "disordini psicofisiologici" (1). Come è noto le osservazioni di Selye collegavano le emozioni e qualunque stimolo alla evocazione di una reazione adattativa aspecifica coinvolgente l'asse ipofisi-cortico-surrenale e il sistema neurovegetativo, soprattutto simpatico (2). Le cose non sono molto cambiate rispetto a 30 anni fa, anche se le teorie sono state affinate, includendo l'analisi della personalità nello sviluppo di reazioni attive e passive e recentissimamente gli effetti positivi, "salutogenici" dello stress (3) (fig. 1).

Le teorie sullo stress sono state particolarmente innovative nell'ambito della medicina del lavoro dove si sono cominciati a studiare come fattori di nocività non solo quelli fisico-chimici, ma anche quelli organizzativi, secondo varie definizioni del rischio, di cui la più semplice è: *troppo o troppo poco da fare; responsabilità nulla o eccessiva; estrema rigidità o ambiguità dei compiti; assenza o esasperazione dei conflitti di ruolo*. Ovviamente valgono anche le combinazioni. Le teorie dello stress sono state un contributo maggiore all'inquadramento delle malattie lavoro-associate, ovvero delle malattie che, diffuse a tutta la popolazione, nel lavoro trovano tuttavia una componente etiologica importante.

Tra queste malattie le più significative sono quelle cardiovascolari, non solo perché sono la prima causa di morte e di invalidità anche nella popolazione lavorativa, ma anche perché sono paradigmatiche dei processi che possono condurre dall'emozione alla alterazione biologica (4). Il fenomeno sul piano clinico è noto da tempo: già nel 1897 il grande medico inglese Sir William Osler, descriveva "una degenerazione arteriosa" risultante "dalle preoccupazioni e dalla pressione della vita moderna" costretta "a far lavorare la macchina biologica al massimo delle capacità" (5). Il problema è se tale fenomeno valga, oltre che per il singolo individuo, anche per interi gruppi di popolazione omogeneamente esposti a rischio. Le implicazioni preventive e assicurative sono facilmente prevedibili.

Seguendo i criteri dettati dagli studi pionieristici svolti in Svezia e negli Stati Uniti (6), noi abbiamo cercato di documentare il legame tra stress e rischio cardiovascolare da due punti di vista: a) l'evidenza della alterazione fisiologica indotta dallo stress; b) l'evidenza di maggior insorgenza o gravità della patologia cardiovascolare in condizione documentate come stressanti.

Nel primo tipo di studi lo stress è stato identificato come obiettivamente determinato dalla organizzazione del lavoro (per esempio, turni notturni) o soggettivamente percepito. La "misura" della percezione soggettiva dello stress - *job strain* - è stata favorita dalla popolarità acquisita dal modello di Karasel, che valuta lo stress in base alla entità della domanda imposta al lavoratore alla libertà di questi nell'assolverla (7). Il *job strain* è massimo in presenza di un'elevata domanda e di un basso controllo del lavoro, è minimo ovviamente nella condizione contraria; vi sono poi due condizioni intermedie di *strain* decrescente, *passiva* e *attiva*, come descritto dalla figura 2. Gli indicatori biologici utilizzati sono stati in un primo tempo catecolamine, cortisolo e attività linfocitaria, poi a causa della loro scarsa affidabilità l'attenzione è stata rivolta allo studio della pressione arteriosa (8). Anche questa presenta problemi di affidabilità, ma è sicuramente un fattore di rischio cardiovascolare e il coinvolgimento del no-



**Figura 1. Caratteristiche psicofisiologiche della reazione di stress e dei suoi possibili contributi alla insorgenza di patologia cardiovascolare**

		DOMANDA	
		bassa	alta
C O N T R O L L O	basso	<b>PASSIVE</b> <i>PAS</i> 24h 118.2 lavorativa 125.4	<b>HIGH STRAIN</b> 24h 119.8 lavorativa 126.2
	alto	<b>LOW STRAIN</b> 24h 115.8 lavorativa 122.0	<b>ACTIVE</b> 24h 117.7 lavorativa 123.7

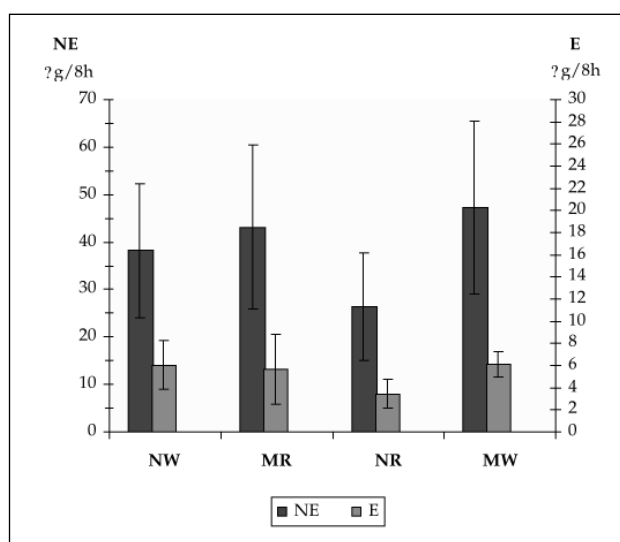
**Figura 2. Il modello di Karasek per la misura della percezione dello stress lavorativo - job strain. Nei quadranti sono riportati i valori medi di pressione sistolica ambulatoriale (PAS) rilevati nei soggetti maschi, normotesi, risultati correntemente occupati in un campione di popolazione generale di età 25-54 anni (n. 393) nell'ambito del Progetto MONICA-OMS (Studio PAMELA, Pressioni Ambulatoriali e Loro Associazioni)**

stro gruppo di ricerca in studi epidemiologici internazionali con accurati controlli di qualità, ha favorito rilevazioni altamente standardizzate. In base ai risultati fin qui acquisiti si può dire che l'alterazione fisiologica indotta dallo stress non è semplice da individuare, è complessa nella sua determinazione, può essere "piccola", ma esiste. Il primo esempio riguarda il rapporto tra catecolamine e turni (fig. 3): l'escrezione urinaria di catecolamine rimane elevata e non torna ai livelli di riposo durante il sonno mattutino (9). Il secondo esempio riguarda l'incremento progressivo della pressione arteriosa sistolica ambulatoriale di lavoratori normotesi che si sentono esposti a livelli di stress crescente (fig. 2) (10). Quest'ultima osservazione è stata ripetuta per la pressione arteriosa misurata con il comune sfigmomanometro a mercurio nei soggetti correntemente occupati sottoposti a screening nell'ambito del Progetto MONICA-OMS

dell'Area Brianza (tab. I). Essa è di grande importanza perché riferita a quattro campioni di popolazione generale indagati nell'arco di dieci anni e a un indicatore semplice da rilevare (anche se la metodologia deve essere molto precisa) come la pressione arteriosa. Nell'articolo che sta per essere pubblicato su *Psychosomatic Medicine* la pressione arteriosa clinica viene proposta, almeno nei maschi normotesi, come indice biologico di esposizione allo stress (11).

Per quanto riguarda il secondo tipo di studi, la condizione di stress è stata identificata con l'appartenenza a una situazione socio-economica (*socio-economic status*, SES) disagiata, valutata attraverso il livello di scolarità e/o il livello occupazionale (12). Gli esiti patologici sono stati individuati nella prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare, nell'insorgenza di malattia coronarica, nella fatalità della stessa. Mentre la relazione tra basso SES e fattori di rischio cardiovascolare è risultata incerta eccetto che per l'obesità e la pressione arteriosa nelle donne (13), la relazione con l'insorgenza e soprattutto la fatalità è risultata chiara (fig. 4), a parità di trattamento pre- e intra-ospedaliero (14).

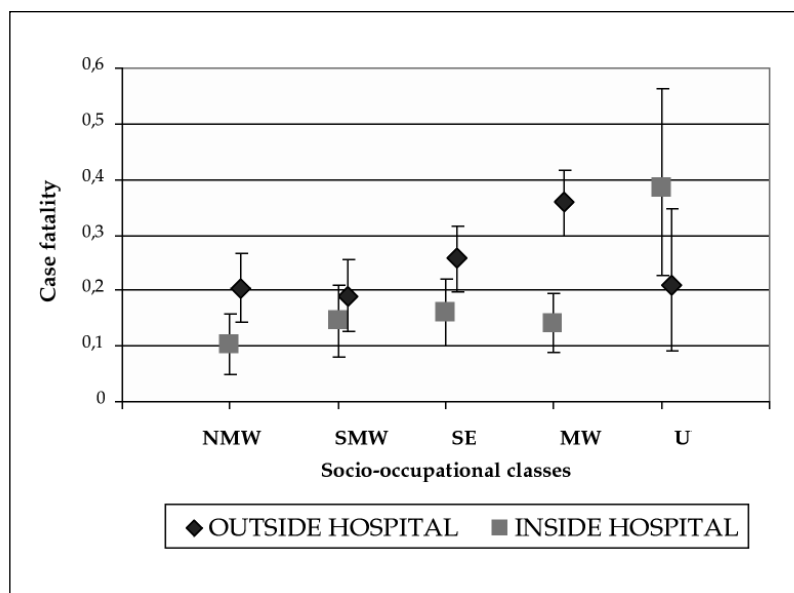
E qui veniamo ai nodi da sciogliere in futuro e che sono stati recentemente fatti oggetto di un esteso dibattito sull'*International Journal of Epidemiology* (15). Lo stress è in grado di produrre alterazioni fisiologiche non solo negli individui ma anche nei gruppi omogeneamente esposti ad esso. Tuttavia deve essere ancora chiarito "quanto" queste alterazioni siano in grado di indurre fattori di rischio maggiori, che spieghino tanto l'aumento della insorgenza che della letalità della malattia coronarica. Una possibilità alternativa è che fattori di rischio, insorgenza e letalità siano semplicemente la conseguenza di uno svantaggio sociale, il quale più che stress determina minor accesso a diagnosi precoce e prevenzione. Autorevoli partecipanti al dibattito sopra citato insistono che più importante della ricerca di fattori di rischio nuovi, è la ricerca dei modi migliori per abbattere quelli vecchi e noti. Infine ci si chiede quale ruolo giochi la predisposizione genetica in combinazione con l'ambiente. Tali sono i quesiti a cui rispondere attraverso studi resi oggi possibili dalle estese indagini epidemiologiche, ormai presenti anche in Italia e in alcuni casi condotte con stoccaggio di campioni biologici che permetteranno analisi più dettagliate anche da un punto di vista genetico. Resta comunque la considerazione che il disagio, sia esso soggettivo (*strain*) od obiettivo (SES), impone una fatica adattativa sul piano fisiologico e psicologico, che impegna la medicina a uscire dall'organicismo in cui tende troppo spesso a rifugiarsi.



**Figura 3. Escrezione urinaria media di catecolamine (NE = noradrenalina; E = adrenalina) in un gruppo di infermiere (n. 15), esposte a turno notturno a rotazione (3x8x2), durante la notte di lavoro (NW), il mattino di riposo (MR), la notte di riposo (NR), il mattino di lavoro (MW)**

**Tabella 1. Livelli medi (X; errore standard, SE) di pressione arteriosa clinica (mmHg) negli uomini (n. 1799) e nelle donne (n. 1010) correntemente occupati, di età 25-54 anni, estratti da quattro campioni di popolazione generale, indagati per i fattori di rischio cardiovascolare nell'ambito del progetto MONICA-OMS, dal 1985 al 1994. Le medie sono aggiustate per età, indice di massa corporea, assunzione di alcool, fumo, scolarità, attività fisica e anno di indagine**

	MEN			WOMEN	
	Clinic BP	Values of F		Clinic BP	Values of F
<b>Stress perception</b>	X	SE		X	SE
Low strain	124.1	0.904		123.3	1.442
Active	125.6	0.942	4.91	120.9	1.613
Passive	127.5	0.720	P < 0.02	122.0	1.395
High strain	127.4	0.865		122.3	1.475
<b>Job demand</b>	X	SE		X	SE
Low	125.7	0.796	2.73	123.2	1.379
Medium	127.6	0.718	n.s.	121.9	1.361
High	125.3	0.849		121.1	1.503
<b>Job control</b>	X	SE		X	SE
High	124.7	0.835	5.74	122.4	1.441
Medium	126.0	0.806	P < 0.01	122.4	1.405
Low	127.6	0.690		122.2	1.380



**Figura 4. Tassi standardizzati per età di letalità, intra- ed extra-ospedaliera, per infarto miocardico (hard incident MI) nei maschi, suddivisi per categoria socio-occupazionale (NMW, non manual workers; SMW, skilled manual workers; SE, self employed; MW, manual workers; UW, unclassified workers)**

## Bibliografia

- 1) Yuwiler A. Stress, anxiety and endocrine function. In Grenel RG, Gabay S (eds): Biological foundation of psychiatry. New York, Raven Press. 1976.
- 2) Selye H. Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions. Can Med Ass J 1976; 115: 53-56.
- 3) Nelson DI, Simmons BL. Health psychology and work stress. A more positive approach. In Campbell Quick J, Tetrick LE (eds): Handbook of occupational health psychology. Baltimore, United Book Press, 2002, 97-119.
- 4) Cesana GC, Ferrario M. L'ambiente di lavoro come sede di prevenzione della cardiopatia ischemica. Atti II Conferenza Nazionale sulla Prevenzione della Cardiopatia Ischemica. G It Cardiol 1999; 29: suppl. 2, 80-85.
- 5) Osler W. Lectures on angina pectoris and allied states. New York, Appleton, 1897.
- 6) Landsbergis PA, Schnall PL, Bethic KL, Schwartz JE, Pickering TG. The workplace and cardiovascular disease: relevance and potential role for occupational health psychology. In Campbell Quick J, Tetrick LE (eds): Handbook of occupational health psychology. Baltimore, United Book Press, 2002: 265-287.
- 7) Karasek RA. Job demands, job decision latitude and mental strain: implication for job redesign. Administrative Science Quarterly 1979; 24: 285-30.
- 8) Cesana GC. Physiological reactions in epidemiological studies. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 1993, 283-301.
- 9) Panza G, Cesana GC, Giavelli S et al. Excretion of urinary catecholamines and plasma cortisol levels in female nurses on short rotating shift. Med Lav 1985; 76:30-34.
- 10) Cesana GC, Ferrario M, Segar R, Milesi C, De Vito G, Mancina G, Zanchetti A. Job strain and ambulatory blood pressure levels in a population-based employed sample of men in Northern Italy. Scand J Work Environ Health 1996; 22: 294-335.
- 11) Cesana GC, Segar R, Ferrario M, Chiodini P, Corrao G, Mancina G. Job strain and blood pressure. A pooled analysis of several general population samples. Psychosom Med 2003; 65: in press.
- 12) Cesana GC, Ferrario M, De Vito G, Grieco A. La valutazione dello stato socio-economico nelle indagini epidemiologiche: ipotesi di studio nell'ambito del Progetto MONICA-Area Brianza. Med Lav 1995; 86: 16-26.
- 13) Ferrario M, Segar R, Chatenoud ML, Mancina G, Mocarrelli P, Crespi C and Cesana GC. Time trends of major coronary risk factors in a northern Italian population (1986-1994). How remarkable are socio-economic differences in an industrialised low CHD incidence country? Int J Epidemiol 2001; 30: 285-291.
- 14) Cesana GC, Ferrario M, Segar R, Cera T, Toso C. Socio-occupational differences in acute myocardial infarction case fatality and coronary cares in a northern Italian population. Int J Epidemiol 2001; 30: 553-558.
- 15) AA VV. Point-counterpoint. The search for new risk factors for coronary heart disease: occupational therapy for epidemiologists? Int J Epidemiol 2002; 31: 1117-1135.

U. Carbone, V. Pizzorusso, L. Grieco, E. Della Valle, S. Stranges, E. Farinaro

## Un nuovo modello di sorveglianza sanitaria: lezioni dall'epidemiologia

Università degli Studi di Napoli Federico II, Dipartimento di Scienze Mediche Preventive, Sezione di Medicina del Lavoro

**RIASSUNTO.** La medicina del lavoro si è adattata, nel corso degli ultimi anni, alle mutate esigenze provenienti dalla società. La continua diminuzione dell'incidenza delle malattie professionali, progressivamente sostituite da patologie a carattere cronico degenerativo, impone un cambiamento delle strategie atte a tutelare la salute del lavoratore. La sorveglianza sanitaria non deve limitarsi unicamente alla formulazione del giudizio di idoneità, ma deve essere il punto di partenza per la programmazione di interventi operativi utili non solo al lavoratore ma anche all'intera società. Ciò sarà possibile solo con l'unione del momento assistenziale che essa prevede con un'attività di ricerca, a carattere epidemiologico, indirizzata al miglioramento della qualità della vita e del lavoro, anche della popolazione generale.

**Parole chiave:** sorveglianza sanitaria, ricerca epidemiologica.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**NEW MODEL OF HEALTH SURVEILLANCE: LESSONS FROM EPIDEMIOLOGY.** Occupational medicine in the last few years is trying to tune its objectives to the changing needs of the working world. The continuous reduction of incidence of work related diseases progressively substituted with chronic degenerative ones, suggests a different strategy to prevent occupational diseases and to protect workers health. Health surveillance should not be limited only to draw up the work qualification but should be the starting point to plan intervention useful both to workers and to the general population. Corner stone of this endeavour is the epidemiological research focused on the improvement of quality of life.

**Key words:** health surveillance, epidemiological research.

Le richieste che pervengono alla Scienza Medica dalla società sono sempre più indirizzate a prevenire l'insorgenza di eventi sfavorevoli ed hanno conseguentemente determinato radicali cambiamenti dell'assetto dei Sistemi Sanitari e dei paradigmi scientifici ed operativi della Medicina. Nel caso delle istanze provenienti dal mondo del lavoro, la progressiva riduzione delle patologie professionali ad eziologia certa, che avevano prodotto la filiazione della Medicina del Lavoro dall'area disciplinare della Medicina interna all'inizio del XX secolo, la maggiore consapevolezza sociale del diritto alla salute di chi lavora, la scelta politica di investire sempre più risorse in ambito preventivo, sono state le motivazioni del progressivo orientamento di questa disciplina nella direzione di branca a carattere prevalentemente preventivo. La moderna Medicina del Lavoro, pur mantenendo una componente clinica di tipo multispecialistico, ha sviluppato aree di ricerca e d'intervento che mirano a definire i meccanismi patogenetici delle malattie da lavoro e ad individuare e prevenire tutti i potenziali rischi, peculiari degli ambienti o delle situazioni lavorative, o conseguenti all'interazione ed alla sinergia tra rischi individuali e rischi lavorativi (1).

Uno dei modelli operativi, messi in atto nella nostra Divisione di Medicina del Lavoro, applica alla Disciplina le conoscenze desunte dall'epidemiologia delle malattie cronico-degenerative, nel convincimento che questo tipo di malattie rappresentano un problema, con il quale il Medico del Lavoro dovrà confrontarsi nel prossimo futuro. In questo complesso confronto, il Medico Competente possiede uno strumento di straordinaria importanza, la Sorveglianza Sanitaria che, qualora opportunamente utilizzata, può essergli di valido ausilio. Dalla Sorveglianza Sanitaria possono essere dedotte, senza trascurare le informazioni essenziali, sia da un punto di vista strettamente sanitario, sia per intraprendere indagini epidemiologiche sulla popolazione lavorativa assistita notizie anamnestiche, abitudini e stili di vita, notizie di carattere socio-economico, misure di parametri antropometrici e risultati di indagini di laboratorio ad ampio raggio. La Sorveglianza Sanitaria dunque assume chiaramente anche la funzione di occasione e metodo per indagini a carattere epidemiologico di assoluto rilievo purché eseguite su campioni numericamente significativi. Questo modello organizzativo è volto a costruire una rete integrata di sistemi preventivi, che sia in grado di migliorare realmente la qualità della vita e della salute dell'intera popolazione, partendo da campioni di tipo lavorativo, purché adeguatamente rappresentativi.

Un esempio del modello proposto è costituito dallo studio trentennale presso l'industria metalmeccanica Olivetti, effettuato su un campione di circa mille lavoratori degli Stabilimenti Campani di Pozzuoli e di Marcianise, che può essere considerato un'esperienza unica nel suo genere. Grazie ad una normativa pattizia, stabilita con il management ed i sindacati ed in collaborazione con il servizio sanitario aziendale, è stato organizzato uno studio epidemiologico prospettico sui fattori di rischio per le malattie cronico-degenerative, compresi i determinanti genetici e metabolici delle patologie cardio-vascolari (2). Come risultato del lavoro svolto sono ora disponibili, una banca dati, una banca biologica, una banca genomica. La prima raccoglie informazioni demografiche, misure antropometriche, notizie concernenti le abitudini alimentari e l'attività fisica, compresa quella extralavorativa, valori della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, risultati di esami elettrocardiografici; la seconda contiene, invece, aliquote di campioni urinari ed ematici; l'ultima raccoglie materiale genetico per ulteriori studi sui determinanti genetici dell'iper-

tensione arteriosa, dell'obesità, del diabete mellito, dell'alterato handling urinario del sodio, della suscettibilità al danno d'organo ed altri fenotipi intermedi. È attualmente in corso il follow-up a trenta anni che, oltre ad aggiornare i dati precedenti, si prefigge di valutare il danno d'organo a livello cardiaco, attraverso indagini ecocardiografiche; le alterazioni vascolari, attraverso l'esame ultrasonografico dei tronchi sovra-aortici; la patologia aortica, mediante ultrasonografia addominale; il danno renale, attraverso test di funzionalità; la ricerca dei markers di infiammazione e di danno endoteliale. Un altro nuovo aspetto concerne la valutazione del rischio cardio-vascolare, attraverso l'analisi di fattori recentemente inquadrati come corresponsabili biochimici del danno, quali le molecole di adesione, nonché alterazioni del metabolismo idro-elettrolitico, come la clearance del litio endogeno. Lo studio sarà anche in grado di eseguire indagini di associazione relative a geni predisponenti alle malattie cardio-vascolari e metaboliche. A circa trenta anni di follow-up, quest'attività rappresenta emblematicamente l'anello di congiunzione tra una norma operativa di Sorveglianza Sanitaria dei lavoratori, volta all'accertamento clinico-diagnostico delle malattie professionali, ed una prassi operativa, che ha, quali presupposti teorici, la valutazione eminentemente preventiva di tutti i rischi per la salute (3, 4). Da questa indagine, come appare evidente, è stata ottenuta una serie di informazioni, che ha consentito di stabilire la natura dei rapporti fra le patologie cronico-degenerative cardiovascolari, le situazioni individuali e gli stressor lavorativi, fisici ed organizzativi. È stato chiarito come la relazione fra lo stile di vita del lavoratore e l'organizzazione delle attività sia capace di contribuire allo sviluppo delle malattie cronico-degenerative (5, 6). È importante sottolineare che, per tali patologie, i vari fattori di rischio agiscono con un meccanismo moltiplicativo e non additivo, motivo per il quale l'evento patologico aumenta all'aumentare del numero dei fattori, anche quando essi, considerati singolarmente, possono sembrare di scarso significato clinico. Lo studio Olivetti è un chiaro esempio di quanto possa essere estrapolato da una Sorveglianza Sanitaria ad ampio raggio, cui sia accoppiata una produttiva attività di ricerca. La fusione fra questi due aspetti della Medicina del Lavoro dimostra come le conoscenze, che da essa derivano, possano essere utilizzate sia a vantaggio dei lavoratori, sia della popolazione generale. A tal proposito, sia sufficiente ricordare quanto la determinazione dei livelli sierici del colesterolo, la quantificazione del body-mass-index, la stima del ruolo di un'attività fisica costante abbiano influito nella elaborazione di strategie preventive (7). A tutti è noto quanto sia elevato il costo sociale dei danni prodotti dalle malattie cronico-degenerative e quanto sia impellente il bisogno di trovare adeguate strategie, volte a diminuirne l'incidenza e la prevalenza: basti ricordare che le patologie cardiovascolari assorbono, da sole, circa il 15% della spesa sanitaria nei Paesi industrializzati e ad alto sviluppo economico. L'infarto del miocardio e l'ictus cerebrale, universalmente riconosciute come le patologie più costose in termini di assistenza diretta, per effetto delle implicazioni negative sulla qualità della vita, hanno anche alti costi indiretti, legati alla perdita di produttività (assenza dal lavoro, pensionamento anticipato, necessità di sostituzione del lavoratore, spesso di alta qualificazione professionale) ed alla ricaduta sul sistema previdenziale indiretto. È stimata a circa un terzo la quota di lavoratori, che, a causa di queste patologie, esce definitivamente dal mercato del lavoro, rappresentando un notevole aggravio economico per le singole famiglie e per l'intera società. Lo studio Olivetti si configura, pertanto, come uno strumento operativo parimenti utile al progresso scientifico ed al contenimento dei costi sociali delle malattie cronico-degenerative. L'esperienza positiva ci induce a ritenere che un metodo analogo d'indagine ad ampio raggio potrà dare risultati proficui anche su altre tematiche, che ancora non hanno trovato interpretazioni certe, quali, ad esempio, l'esposizione professionale alle basse dosi di agenti chimici e quella ai campi elettromagnetici, il ruolo delle indagini di biologia molecolare nella diagnosi precoce delle neoplasie professionali. Relativamente ai problemi appena elencati, bisogna riconoscere che esistono aspetti non del tutto chiariti, incentrati su alcune caratteristiche individuali del lavoratore, quali lo stile di vita e il pattern genetico. Tra i primi, il fumo di sigaretta, il regime alimentare, il consumo di alcolici, l'uso abituale di farmaci hanno la potenzialità di esporre il lavoratore singolo a meccanismi addizionali di danno: è, pertanto, quanto mai necessario che la Sorveglianza Sanitaria effettui valutazioni in tal senso (8, 9). Al pattern genetico corrispondono le differenze qualitative delle risposte singole, che costituiscono la ben nota ipersuscettibilità individuale, meccanismo per il quale un individuo sviluppa una risposta anomala ad un fattore di rischio, diversamente da quanto ri-

scontrabile in altri soggetti. L'adozione di tali metodologie non deve essere esclusivamente indirizzata alla formulazione del giudizio di idoneità, poiché una simile destinazione d'uso finirebbe con limitarne il significato scientifico e quello epidemiologico. Nell'accezione che più ci convince, la Sorveglianza di intere popolazioni è un processo dinamico, in cui lo stato di salute del singolo rappresenta lo spunto per elaborare nuove strategie, che possano essere applicate anche alla popolazione generale. Proponiamo un nuovo ricordo esemplificativo del nostro convincimento. Poco più di trent'anni fa i livelli dei lipidi plasmatici erano totalmente sottovalutati nel processo patogenetico della cardiopatia ischemica, poiché il colesterolo, ritenuto una sostanza omobiotica, non era considerato un fattore di rischio. Studi approfonditi di epidemiologia clinica, culminati nel 1985 con la consegna del Premio Nobel a Goldstein e Brown per le loro scoperte sui meccanismi di regolazione del metabolismo del colesterolo, riconobbero la responsabilità dei lipidi (10). Senza questo tipo di studi, mai si sarebbe pervenuti a quelle conclusioni, che oggi hanno un rilevante peso in termini di salute pubblica.

Da oltre un anno siamo impegnati in programmi di Sorveglianza Sanitaria dei dipendenti di aziende di pubblico servizio della Regione Campania; l'attività assistenziale scaturisce direttamente dall'impostazione scientifico-epidemiologica, poiché il punto di partenza del lavoro risiede in un attento processo di standardizzazione delle metodiche, di cui ci avvaliamo, non disgiunto da una periodica verifica della sua validità. Ogni atto diagnostico è eseguito tenendo conto di una metodologia, programmata e validata in ogni singolo aspetto. L'inchiesta anamnestica, la visita medica, il rilievo delle variabili antropometriche e della pressione arteriosa, le indagini di laboratorio, sono solo alcuni delle fasi, eseguite secondo una prassi finemente organizzata. Questo ci ha consentito di ottenere risultati omogenei e di operare interpretazioni e confronti di essi, pur con le inevitabili limitazioni, imposte dalla particolarità del campione. Nei lavoratori sinora osservati, i casi "classici" di malattia correlata con il lavoro sono presenti in percentuali assolutamente trascurabili.

L'approccio integrato proposto può consentire non solo di definire le patologie, ma anche di intervenire attivamente sui processi ad esse legati e sul cambiamento degli stili di vita, cui è da imputare gran parte della responsabilità dell'insorgenza delle malattie: poiché essi sono suscettibili di variazione, il Medico può disporre di molti provvedimenti volti alla modifica e alla tutela della salute. Per questo è, però, necessario che egli disponga di validi sistemi di riferimento, teorici ed operativi. Riteniamo che il modello proposto abbia le caratteristiche per essere considerato una tappa obbligata nel percorso di tutela della salute, non solo del lavoratore ma della popolazione generale.

## Bibliografia

- 1) La medicina del lavoro 2001; Vol. 92, n 6.
- 2) Cappuccio FP, Strazzullo P, Farinaro E, Trevisan M. Uric acid metabolism and tubular sodium handling. Results from a population based study. *JAMA* 1993; 270: 354-59.
- 3) Strazzullo P, Iacone R, Iacoviello L et al. Genetic variation in the renin-angiotensin system and abdominal adiposity in men: the Olivetti Prospective Heart Study. *Ann Intern Med* 2003; 138: 17-23.
- 4) Strazzullo P, Iacone R, Siani A et al. Relationship of the Trp64Arg polymorphism of the beta3- adrenoceptor gene to central adiposity and high blood pressure: interaction with age. Cross-sectional and longitudinal findings of the Olivetti Prospective Heart Study. *J Hypertens* 2001; 19: 399-406
- 5) Kristensen TS. Job stress and cardiovascular diseases. A critical review. *J Occup Health Psychol* 1996; 1: 246-260
- 6) Theorrel T, Karasek RA. Current issues relating to job strain and cardiovascular diseases research. *J Occup Health Psychol* 1998; 1: 9-26.
- 7) Della Valle E, Stranges S, Trevisan M. Self rated measures of physical activity and cardiovascular risk profile in a sample of Southern Italy male workers - the Olivetti Heart Study. In press.
- 8) McGhee SM, Hedley AJ, Ho LM. Passive smoking and its impact on employees in Hong Kong. *Occup Environ Med* 2002; 59: 842-6.
- 9) Johnsson T, Tuomi T, Hyvarinen M et al. Occupational exposure of non smoking restaurant personnel to environmental tobacco smoke in Finland. *J Ind Med* 2003; 43: 523-31.
- 10) Brown MS, Goldstein JL. The receptor model for transport of cholesterol in plasma. *Ann N Y Sci* 1985; 454: 178-82.