

**COMUNICAZIONI**  
**EPIDEMIOLOGIA OCCUPAZIONALE ED AMBIENTALE**

Pagina 8  
Bianca

R. Falcetta<sup>1</sup>, C. Sacerdote<sup>2</sup>, M. Bazzan<sup>3</sup>, B. Pollio<sup>4</sup>, M.A. Ciocca Vasino<sup>5</sup>, G. Ciccone<sup>2</sup>, P. Vineis<sup>2</sup>

## Fattori di rischio occupazionali e ambientali per la Trombocitemia Essenziale: uno studio caso controllo

<sup>1</sup> Servizio di Medicina del Lavoro, Azienda Ospedaliera OIRM Sant Anna, Torino

<sup>2</sup> Servizio di Epidemiologia dei Tumori, Azienda Sanitaria Ospedaliera San Giovanni Battista di Torino

<sup>3</sup> Servizio di Ematologia, Ospedale Evangelico Valdese di Torino

<sup>4</sup> Divisione Universitaria di Ematologia, Azienda Sanitaria Ospedaliera San Giovanni Battista di Torino

<sup>5</sup> Divisione di Ematologia, Azienda Sanitaria Ospedaliera San Giovanni Battista di Torino

**RIASSUNTO.** *Introduzione:* la Trombocitemia Essenziale (TE) è un disordine mieloproliferativo cronico solitamente caratterizzato da una lunga sopravvivenza, ma non sono infrequenti gravi complicanze come eventi trombotici o emorragici acuti. I fattori di rischio per la TE sono ancora in gran parte sconosciuti a causa della mancanza di studi epidemiologici sull'argomento. *Materiali e metodi:* abbiamo condotto uno studio caso-controllo per analizzare la possibile associazione fra la TE e alcuni fattori di rischio occupazionali e ambientali. Sono stati reclutati 93 pazienti arruolati in due ospedali di Torino e 280 controlli selezionati con metodica random dalla popolazione generale. *Risultati:* abbiamo trovato un'associazione fra la TE e alcune professioni. Gli OR suggeriscono un'associazione significativa fra la TE e la professione di cuoco e cameriere (OR 4,96, CI 1,59-16,9) e di impiegato (OR 2,63, CI 1,53-4,51) e una associazione non significativa con le professioni di parrucchiere (OR 5,10, CI 0,82-31,4), infermiere (OR 3,75, CI 0,80-19,4), agricoltore (OR 1,74, CI 0,84-3,56), elettricista (OR 1,42, CI 0,48-3,78), e fotografo (OR ∞). I dati non hanno suggerito nessuna forte associazione tra i rischi ambientali e la TE. *Conclusioni:* Alcune professioni sembrano essere associate alla TE. L'associazione della TE con le professioni di parrucchiere, agricoltore e elettricista potrebbe essere causata da fattori di rischio conosciuti per altre malattie oncoematologiche come tinture per capelli, pesticidi e campi magnetici. La associazione con altre professioni è invece più difficile da spiegare, ma tutti i risultati presentati sono consistenti con i risultati di altri studi sulle malattie oncoematologiche.

**Parole chiave:** trombocitemia, trombocitemia essenziale, disordini mieloproliferativi, fattori di rischio, rischio occupazionale, studi caso-controllo.

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

**OCCUPATIONAL AND LIFESTYLE RISK FACTORS FOR ESSENTIAL THROMBOCYTOSIS: A CASE CONTROL STUDY.** **Background:** Essential Thrombocythemia (ET) is a chronic myeloproliferative disorder characterized by a long median survival, even though serious complications such as acute hemorrhagic or thrombotic events are not infrequent. Very few information are available about risk factors for ET because of lack of epidemiological studies focused on this topic. **Methods:** We conducted a case-control study in order to analyze the possible association between ET and some occupational and environmental risk factors. A total of 93 patients enrolled in two hospitals in Turin (Italy) and 280 subjects randomly selected from the general population as controls, were included in the analysis. **Results:** We found an association between ET and selected occupations. OR estimates suggest a significant association between ET cooks/waiters (OR 4.96, CI 1.59-16.9) and clerks (OR 2.63, CI 1.53-4.51) and a non significant association between ET and hairdressers (OR 5.10, CI 0.82-31.4), nurses (OR 3.75, CI 0.80-19.4), farmers (OR 1.74, CI 0.84-3.56), electricians (OR 1.42, CI 0.48-3.78), and photographers (OR ∞). Data did not suggest any strong association between environmental risk factors and ET. **Conclusions:** Selected occupations seem to be associated to ET. The association of ET with occupations as hairdressers, farmers and electricians could be attributable to known risk factors for other hematolymphopietic malignancies such as hair dye, pesticides and magnetic fields. The association with other occupations is more difficult to explain, but all the results we presented are consistent with data from previous studies on onco-hematological diseases.

**Key words:** thrombocytosis, essential thrombocytosis, myeloproliferative disorders, risk factors, occupational risk, case-control.

### Introduzione

La Trombocitemia Essenziale (TE) è una malattia mieloproliferativa cronica caratterizzata da una pronunciata iperplasia megacariocitica del midollo osseo, trombocitosi periferica, eventi trombotici e/o emorragici e sintomi vasomotori (1). L'incidenza annuale di TE in Europa è di 0,1-2,4/100.000 e il rapporto donne/uomini è di 2/1 (2).

I pazienti solitamente hanno una lunga sopravvivenza, ma non sono infrequenti gravi complicanze come eventi trombotici e emorragici acuti (arteriosi e venosi) e disordini del microcircolo (3). Un'altra rara ma grave sequela della malattia è la leucemia acuta.

I fattori di rischio per la TE sono fino ad ora sconosciuti a causa della grande scarsità degli studi epidemiologici sull'eziologia di questa patologia. È stato ipotizzato che i fattori di rischio per la TE potrebbero essere simili a quelli per la leucemia mieloide acuta, considerando la TE come una possibile condizione preleucemica. Per quanto è in nostra conoscenza, solo uno studio caso controllo ha valutato l'associazione fra esposizioni professionali e non professionali ad agenti chimici e fisici e lo sviluppo della TE, focalizzando le analisi sulle tinture di capelli, alcune professioni e la residenza in case di tufo (4). Gli autori hanno trovato una associazione significativa con l'utilizzo delle tinture per capelli scure (se l'esposizione eccedeva i 10 anni), con la residenza in case di tufo e una associazione non significativa con la professione di calzolaio e elettricista.

Abbiamo condotto questo studio caso controllo come un'estensione di un precedente ampio studio caso controllo multicentrico sulle malattie oncoematologiche condotto a Torino (5). Nello studio multicentrico sono stati arruolati 2737 casi (1450 NHL, 365 HD, 652 leucemie, 270 mielomi multipli) e 1779 controlli in 12 aree italiane. Abbiamo esteso l'arruolamento dei casi a Torino ad un gruppo di pazienti con TE.

### Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto in tre reparti ematologici di due differenti ospedali di Torino, questi tre reparti ricoverano circa l'80% del numero stimato di casi di TE fra i residenti dell'area Torinese.

Sono stati reclutati come casi tutti i pazienti che sono stati ricoverati per TE, diagnosticata fra il 1990 e il 2000, di età compresa fra i 20 e i 74 anni e residenti a Torino. I criteri diagnostici sono stati: una conta piastrinica > 600000/μL per almeno due volte consecutive, esclusione di ogni causa di trombocitosi reattiva, emoglobina <13 g/dl o volume eritrocitico normale (uomini <36 mL/kg, donne <32 mL/kg), assenza di sideropenia, assenza di cromosoma Philadelphia, fibrosi minore del 30% alla biopsia del midollo (1).

Il gruppo di controllo è il medesimo del precedente studio e rappresenta un campione random della popolazione generale residente a Torino di 20-74 anni, con distribuzione di età e sesso condizionata dalla distribuzione dei casi inclusi nel precedente studio sulle malattie oncoematologiche.

Il presente studio ha esteso il reclutamento dello studio originale ai casi di TE, limitatamente alla popolazione residente a Torino, usando lo stesso protocollo di reclutamento, questionario e consenso informato.

Le interviste sono state condotte 'face to face'. Sono state seguite procedure identiche per i casi e i controlli; entrambi i gruppi sono stati intervistati con lo stesso questionario dalla stessa intervistatrice, ma in due periodi temporali diversi. I casi sono stati intervistati in ospedale (tra il 2000 e il 2001), mentre i controlli sono stati intervistati a domicilio (nel periodo 1990-1995). Le interviste sono durate approssimativamente 45 minuti sia per i casi che per i controlli.

I questionari usati sono strutturati in 11 sezioni con circa 100 domande e una specifica checklist per le esposizioni chimiche per ciascun lavoro in agricoltura e nell'industria. Le sezioni principali del questionario riguardano in particolare: il titolo di studio, l'abitudine al fumo e il consumo di alcolici, la storia occupazionale, le esplosioni extraprofessionale a solventi e pesticidi, l'utilizzo di tinture di capelli.

L'anamnesi professionale è stata raccolta a due livelli: 1) una raccolta della completa storia professionale, prima della data della diagnosi per i casi e della data del reclutamento per i controlli (titolo della professione e descrizione della professione, anno in cui il lavoro è iniziato e finito, nome dell'industria o della azienda agricola, tipo di attività) per tutti i lavori svolti per più di 6 mesi; 2) raccolta di dati più specifici e dettagliati sulle professioni attraverso un questionario specifico per professione.

I titoli delle professioni ottenuti dalla storia occupazionale sono stati successivamente codificati con International Standard Classification of Occupations [ILO, 1968]. Le domande sulle esposizioni non professionali sono focalizzate principalmente sui solventi, pesticidi e tinture di capelli poiché sono fattori di rischio conosciuti per altre malattie oncoematologiche (come ad esempio la leucemia mieloide) (6) (7) (8).

Le analisi dei dati sono state effettuate con il pacchetto statistico per Personal Computer (SAS Inc. V 8.2, Cary, NC). Le stime degli Odds Ratio (OR) e i corrispondenti intervalli di confidenza sono stati calcolati utilizzando modelli di regressione logistica aggiustati per età come variabile continua e stratificati per genere.

Le analisi occupazionali sono state effettuate sui codici ILO a 3 digit. In una prima fase abbiamo condotto una analisi *a priori* calcolando OR per professioni che avevamo ipotizzato essere dei potenziali fattori di rischio (per analogia con altri tumori ematologici), nella seconda fase abbiamo effettuato un'analisi *a posteriori* identificando tutte le occupazioni in cui era presente un eccesso di casi (con un OR non aggiustato > 1.2 e numero di casi ≥3).

## Risultati

Il tasso di rifiuti è stato del 9% per i casi e 19% per i controlli. Sono stati inclusi nelle analisi 93 pazienti, 34 (36.5%) maschi e 59 (64.5%) femmine. I controlli erano 280: 129 (46.1%) maschi e 151 (53.9%) femmine.

La tabella I mostra la frequenza nelle diverse classi di età e livello di istruzione dei casi e controlli divisi per sesso. L'età media dei casi è 52.51±14.7 (maschi = 51.82±13.8, femmine = 52.9±15.2); l'età media dei controlli è 53.02±14.9 (maschi = 52.58±15.4, femmine = 53.4±14.5). La media degli anni di istruzione è 9.8±4.0 per i casi e 9.6±4.4 per i controlli.

Il numero di fumatori e ex fumatori è maggiore fra i casi che fra i controlli (dati non mostrati). Non abbiamo trovato nessun rischio associato al fumo di sigaretta, né al numero di sigarette fumate al giorno o al numero di anni di fumo.

Per quanto riguarda le altre esposizioni ambientali, non abbiamo trovato nessun rischio associato alle tinture per capelli (anche analizzando le esposizioni per colore) e ai pesticidi, ma abbiamo trovato un rischio non significativo per l'utilizzo di DDT e solventi. Non abbiamo invece rilevato nessun rischio per l'utilizzo di smacchiatori, sverniciatori e mastici utilizzati per bricolage (tabella II).

La tabella III mostra la lista delle professioni dei casi e controlli (abbiamo selezionato la professione svolta più a lungo nella vita).

Nell'analisi *a priori* abbiamo identificato alcune occupazioni "a rischio" per analogia con altri tumori ematologici: parrucchiere, estetista, agricoltore, calzolaio, conciatore, operaio dell'industria plastica, dell'industria chimica e delle raffinerie di petrolio. Gli OR sono stati calcolati tra coloro che hanno svolto per almeno 6 mesi una professione ritenuta "a rischio" e le persone che non hanno mai svolto una professione a rischio (tabella IV).

Abbiamo inoltre svolto una analisi *a posteriori*. In questa analisi abbiamo calcolato gli OR per gruppi professionali in cui abbiamo trovato un eccesso nella frequenza dei casi. Abbiamo selezionato solo le professioni in cui il rischio era >1.4 e il numero di casi era ≥3 (tabella V). Le analisi sulla durata (3 e 5 anni) e quelle effettuate escludendo gli ultimi 3 o 5 anni di lavoro prima della diagnosi hanno dato gli stessi risultati.

## Discussione

Abbiamo condotto uno studio caso-controllo sulla TE come estensione di un più ampio studio sulle malattie oncoematologiche (5). Per quanto è in nostra conoscenza, è stato pubblicato solo uno studio sui fattori di rischio della TE (basato su 39 casi e 156 controlli) (4). Nel presente studio abbiamo analizzato i fattori di rischio professionali e non professionali che Mele et al. hanno suggerito potessero essere associati con TE, e abbiamo investigato altre possibili nuove associazioni in un più ampio numero di casi e controlli.

L'età media dei casi è minore (ma non in modo significativo) rispetto a quella dei controlli e la distribuzione per titolo di studio è bilanciata nei casi e nei controlli.

Dai nostri dati non risulta nessun rischio nell'utilizzo di tinture di capelli permanenti e semipermanenti al contrario di Mele et al che hanno trovato un rischio in coloro che ne facevano uso da più di 10 anni(4).

Alcune associazioni invece emergono nel nostro studio fra la TE e alcune specifiche professioni: impiegati, cuochi e camerieri, parrucchieri, infermieri, agricoltori, elettricisti e fotografi.

Abbiamo trovato fra i casi un eccesso di personale amministrativo, contabili e segretarie. Non è chiaro a quali fattori di rischio siano esposti questi lavoratori e devono essere considerate alcune possibili spiegazioni per questo risultato. Una spiegazione potrebbe essere che l'associazione fra la professione di impiegato e la TE sia dovuta ad un bias di selezione per i casi e i controlli. Ad ogni modo non c'è ragione di ritenere che nel nostro studio casi e controlli non provengano dalla stessa popolazione. Un'altra spiegazione potrebbe essere un confondimento dovuto alla classe sociale. La classe sociale elevata potrebbe esporre ad un più alto rischio di TE (come avviene nelle leucemie, nei linfomi non Hodgking e nell'Hodgking (9)). Inoltre una grande proporzione di casi di TE sono diagnosticati occasionalmente prima della comparsa di sintomi e dello sviluppo di complicanze. Se chi appartiene ad un elevato livello socioeconomico

Tabella I. Classi di età e titolo di studio in casi e controlli per sesso

CLASSI DI ETÀ	UOMINI		DONNE	
	Casi (%)	Controlli (%)	Casi (%)	Controlli (%)
<40	5 (16.1)	27 (21.3)	12 (22.3)	33 (22.8)
40-49	6 (19.4)	19 (14.9)	7 (12.9)	22 (15.2)
50-59	9 (29.0)	32 (25.2)	10 (18.5)	27 (18.6)
>59	11 (35.5)	49 (38.6)	25 (46.3)	63 (43.4)
TITOLO DI STUDIO				
Elementari	9 (27.2)	34 (26.7)	17 (29.4)	59 (40.1)
Medie	9 (27.2)	33 (26.1)	23 (39.6)	53 (36.0)
Superiori	13 (39.4)	43 (33.8)	16 (27.6)	22 (15.1)
Università	2 (6.2)	17 (13.4)	2 (3.4)	13 (8.8)

**Tabella II. OR per esposizioni non professionali**

	OR aggiustato per età							
	UOMINI				DONNE			
	Casi esposti	Controlli esposti	OR	95% CI	Casi esposti	Controlli esposti	OR	95% CI
Tinture di capelli	1 (2.94)	4 (3.10)	0.94	0.04-6.69	37 (62.7)	95 (62.9)	0.99	0.53-1.88
Pesticidi	10 (29.4)	42 (32.6)	0.86	0.36-1.90	12 (20.3)	37 (24.5)	0.79	0.36-1.61
DDT	22 (64.7)	61 (47.3)	2.09	0.96-4.75	33 (55.9)	83 (54.9)	1.05	0.57-1.97
Sverniciatori	2 (5.84)	6 (4.61)	1.23	0.18-5.83	1 (1.69)	3 (1.98)	0.85	0.04-6.79
Solventi	4 (11.76)	4 (3.10)	4.26	0.92-19.83	1 (1.69)	3 (1.98)	0.84	0.04-6.74

**Tabella III. Professioni dei casi e dei controlli (svolte più a lungo nella vita)**

GRUPPO PROFESSIONALE	UOMINI		DONNE	
	Casi (%)	Controlli (%)	Casi (%)	Controlli (%)
Professioni area sanitaria	6 (17.6)	29 (22.6)	9 (15.2)	15 (9.9)
Dirigenti	0	3 (2.3)	0	2 (1.3)
Impiegati	9 (26.7)	21 (16.4)	22 (37.2)	33 (21.8)
Commercianti	3 (8.7)	12 (9.3)	6 (10.2)	14 (9.3)
Lavoratori nei servizi	2 (5.8)	10 (7.6)	9 (15.3)	24 (15.9)
Agricoltori	0	6 (4.6)	1 (1.7)	6 (3.9)
Lavoratori manuali	14 (41.2)	46 (35.7)	8 (13.6)	38 (25.2)
Condizione non professionale	0	2 (1.6)	4 (6.8)	19 (12.6)
TOTALE	34	129	59	151

**Tabella IV. OR delle professioni a rischio a priori**

	OR aggiustato per età								OR aggiustato per età e sesso	
	UOMINI				DONNE				UOMINI E DONNE	
	Casi esposti	Controlli esposti	OR	95% CI	Casi esposti	Controlli esposti	OR	95% CI	OR	95% CI
Tutte le profess. a rischio	9	21	1.74	0.68-4.44	10	18	1.51	0.6-3.60	1.61	0.83-3.04
Parrucchieri	1	2	1.98	0.09-21.47	2	0	/	/	5.12	0.82-39.8
Agricoltori	7	15	1.68	0.55-4.63	6	11	1.48	0.4-4.57	1.64	0.52-3.61

**Tabella V. OR delle professioni a rischio a posteriori**

	OR aggiustato per età								OR aggiustato per età e sesso	
	UOMINI				DONNE				UOMINI E DONNE	
	Casi esposti	Controlli esposti	OR	95% CI	Casi esposti	Controlli esposti	OR	95% CI	OR	95% CI
Impiegati	7	15	2.07	0.73-5.47	26	33	2.98	1.55-5.78	2.63	1.53-4.51
Parrucchieri	1	2	1.96	0.09-21.2	2	0	/	/	5.10	0.82-31.4
Agricoltori	7	15	2.01	0.70-5.34	6	11	1.49	0.48-4.20	1.74	0.84-3.56
Elettricisti	5	12	1.66	0.48-5.06	1	3	0.83	0.04-6.70	1.42	0.48-3.78
Infermieri	0	1	/	/	4	2	5.41	1.02-39.8	3.75	0.80-19.4
Cuochi e camerieri	2	2	3.92	0.44-34.4	6	3	5.57	1.41-27.2	4.96	1.59-16.9

ha più facilmente accesso ai servizi sanitari pubblici o privati di coloro che appartengono alle classi più basse, è possibile che la diagnosi di TE sia più frequente. La terza ipotesi è legata al fatto che l'esposizione al pubblico potrebbe essere più elevata negli impiegati che nelle altre professioni. Lo studio multicentrico italiano sulle malattie oncematologiche ha trovato un rischio aumentato di malattia di Hodgkin e di linfoma non Hodgkin negli impiegati e insegnanti (10).

I nostri risultati indicano che la professione di parrucchiere potrebbe essere associata alla TE. I parrucchieri sono esposti a un'ampia varietà di sostanze chimiche come solventi nelle lacche (propellente e formaldeide) e tinture di capelli (11). Il precedente studio sulla TE non ha mostrato un eccesso di rischio per i parrucchieri mentre è stato dimostrato un eccesso di rischio per il linfoma non Hodgkin, il mieloma multiplo e la leucemia (12).

Nel presente studio abbiamo trovato un eccesso di elettricisti fra i casi. L'associazione è stata segnalata anche nello studio di Mele in cui però non è stato possibile calcolare un OR a causa della mancanza di esposti fra i controlli. La relazione fra la leucemia e la professione di elettricista è ancora controversa (13) in quanto non è conosciuto il meccanismo biologico di una possibile associazione. È stato ipotizzato che i campi elettromagnetici riducano la produzione di melatonina pineale. Bassi livelli di melatonina possono ridurre la risposta immunitaria e incrementare il danno ossidativo al DNA (4).

I nostri risultati indicano un'associazione fra la TE e la professione di agricoltore. Gli agricoltori possono essere esposti a pesticidi, agenti chimici utilizzati nel nutrimento degli animali e malattie trasmesse dagli animali. A questo livello di analisi, è possibile che venga sottostimato il rischio di alcune categorie di agricoltori poiché la definizione di agricoltore non ci permette di sapere se il contadino applica direttamente i pesticidi e quanto frequentemente e se è a stretto contatto con gli animali.

Lo studio di Mele non ha analizzato il rischio associato alla professione di agricoltore, soltanto gli studi con un disegno che permettesse di ottenere esposizioni dettagliate a pesticidi hanno ottenuto rischi elevati per malattie oncoematologiche (14).

Abbiamo inoltre trovato fra i casi un eccesso di cuochi e camerieri. Mele et al non hanno analizzato queste professioni, mentre nel precedente studio sulle malattie oncoematologiche abbiamo trovato che queste professioni sono a rischio di linfoma non-Hodgkin (10).

I nostri risultati indicano che esiste un'associazione fra la TE e la professione di infermiere. Gli infermieri sono anche a rischio di linfoma non-Hodgkin (10). Non è chiara quale esposizione intervenga in questa professione: un'ipotesi è legata alla esposizione al pubblico e al più facile accesso al sistema sanitario di questa professione rispetto alle altre.

Infine abbiamo trovato un'associazione fra la TE e la professione di fotografo ma non è possibile stimare l'OR, a causa della mancanza di controlli esposti (2 casi / 0 controlli). Questa associazione non è stata riportata precedentemente.

Per quanto è in nostra conoscenza il presente studio è il più ampio studio caso-controllo population based sulla TE. Sono risultate alcune associazioni fra professioni che espongono a fattori di rischio conosciuti e altre in cui l'associazione è più difficile da spiegare. Tutti i risultati presentati però sono consistenti con i risultati di altri studi sulle malattie oncoematologiche.

---

## Bibliografia

- 1) Nimer SD. Essential Thrombocythemia: another 'heterogeneous disease' better understood? *Blood* 1999; 93 (2): 415-416.
- 2) Michielis JJ, Kutti J, Stark P et al. Diagnosis, pathogenesis and treatment of myeloproliferative disorders essential thrombocythemia, polycythemia vera and essential megakaryocytic granulocytic metaplasia and myelofibrosis. *Proceeding of the Rotterdam MPD-Workshop*. 13-14 march, 1998. European Group on Myeloproliferative Disorders.
- 3) Bazzan M, Tamponi G, Schinco P, Vaccarino A, Foli C, Gallone G, Pileri A. Thrombosis-free survival and life expectancy in 187 consecutive patients with essential thrombocythemia. *Ann Hematol* 1999; 78(12): 539-43.
- 4) Mele A, Visani G, Pulsoni A, et al. Risk factors for Essential Thrombocythemia: a case-control study. *Cancer* 1996; 77(10): 2157-61.
- 5) Vineis P, Crosignani P, Sacerdote C, et al. Hematopoietic cancer and peptic ulcer: a multicenter case-control study. *Carcinogenesis* 1999; 20(8): 1459-63.
- 6) Zahm SH, Weisenburger DD, Babbitt PA, Saal RC, Vaught JB, Cantor KP, Blair A. A case-control study of non Hodgkin's lymphoma and the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in eastern Nebraska. *Epidemiology* 1990; 1(5): 349-56.
- 7) Wicolsky TC, Checkoway H, Marshall EG, Tyroler HA. Cancer mortality and solvent exposures. *Am Ind Hyg Assoc J* 1984; 45: 809-11.
- 8) Cantor KP, Blair A, Everett G, et al. Hair dye use and risk of leukemia and lymphoma. *Am J Public Health* 1988; 78(5): 570-1.
- 9) Miligi L, Seniori Costantini A, Crosignani P, et al. Occupational, environmental and lifestyle risk factors associated with the risk of hematolymphopoietic malignancies in women. *Am J Ind Med* 1999; 36(1): 60-9.
- 10) Costantini AS, Miligi L, Kriebel D, et al. A multicenter case-control study in Italy on hematolymphopietic neoplasms and occupation. *Epidemiology* 2001; 12(1): 78-87.
- 11) International Agency for research on Cancer. Occupational exposure of hairdressers and barbers and personal use of hair colorants. *IARC monographs on the evaluation of risks to humans*. 1993; Vol 57. Lyon, France.
- 12) Boffetta P, Andersen A, Lynge E, Barlow I, Pukkala E. Employment as hairdresser and risk of ovarian cancer and non-Hodgkin's lymphoma among women. *J Occup med* 1994; 36: 61-65.
- 13) Savitz DA, Loomis DP. Magnetic field exposure in relation to leukemia and brain cancer mortality among electric utility workers. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 123-34.
- 14) Nanni O, Amadori D, Lugaesi C, Falcini F, Scarpi E, Saragoni A, Buiatti E. Chronic lymphocytic leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas by histological type in farming-animal breeding workers: a population casecontrol study based on a priori exposure matrices. *Occup Environ Med* 1996; 53(10): 652-7.

S. Tringali, E. Finozzi, G. Catenacci

## VDT e lavoro: indagine epidemiologica descrittiva

Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS. Istituto Scientifico di Pavia. UO OML

**RIASSUNTO.** Viene riportata l'elaborazione statistica di alcuni dati relativi ad una popolazione di esposti professionalmente a VDT. Questi primi dati confermano tra l'altro che la durata dell'adibizione a VDT non influisce sulla formulazione del giudizio di idoneità.

**Parole chiave:** VDT, giudizio di idoneità al lavoro, patologie oculari.

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

*We report the statistical elaboration of some data pertinent to a population of workers professionally exposed to VDT. These first data also confirm that the length of the use of VDT doesn't influence the judgement of fitness to work.*

**Key words:** judgement of fitness to work, ocular pathologies.

In questa prima fase di uno studio sulla relazione qualità ambiente-adibizione a VDT-salute degli operatori, riportiamo alcuni dati descrittivi relativi alla sorveglianza sanitaria svolta nel corso dell'anno 2002, presso alcune sedi dell'Italia centro-settentrionale di una società bancaria di rilevanza nazionale, che ha interessato n. 2898 lavoratori (età media  $39.9 \pm 9.5$  aa, range 20-64), di cui 1668 maschi (età media  $40.4 \pm 9.4$  aa, range 20-64) e 1230 femmine (età media  $39.2 \pm 9.5$  aa, range 20-64), identificati dalla Direzione aziendale come videoterminalisti (uso di VDT > 20 ore/settimana, ex L. 29 dicembre 2000, n. 422), e sottoposti pertanto a visita di idoneità specifica alla mansione.

Gli accertamenti eseguiti sono consistiti in una visita specialistica di Medicina del lavoro effettuata dal Medico Competente, con compilazione della cartella sanitaria e di rischio e in una visita ergoformologica corredo di referto, effettuata dallo specialista Oculista.

Negli ambienti di lavoro dei soggetti sottoposti a sorveglianza sanitaria è stata effettuata una indagine campionaria mirata alla valutazione della qualità dell'aria, dei parametri illuminotecnici, microclimatici ed ergonomici ed alla determinazione della rumorosità ambientale che non ha evidenziato significative alterazioni dei parametri esaminati.

L'esame dei dati raccolti ha consentito al Medico Competente la formulazione dei giudizi di idoneità alla mansione specifica che sono riportati nella tabella I.

Tra i giudizi di idoneità vanno annoverati quelli relativi a 16 lavoratori (età media  $32.0 \pm 3.8$  aa; range 26-40), espressi secondo l'articolo 12 Legge 53/2000.

Complessivamente 104 lavoratori (età media  $42.5 \pm 8.2$  aa; range 24-59) di cui 69 maschi (età media  $44.1 \pm 8.2$  aa) e 35 femmine (età media  $39.5 \pm 7.3$  aa) sono risultati invalidi civili o appartenenti a categorie protette.

Sono state anche valutate le patologie di più frequente riscontro e la loro distribuzione.

- Nei 2316 soggetti con giudizio di idoneità senza limitazioni e/o prescrizioni, sono stati riscontrati:
  - 1610 vizi di refrazione adeguatamente corretti (913 maschi, 697 femmine, età media  $40.2 \pm 9.7$  aa); 130 alterazioni della visione binoculare (75 maschi, 55 femmine, età media  $40.3 \pm 9.0$  aa); 132 patologie oculari (84 maschi, 48 femmine, età media  $41.7 \pm 10.2$  aa). Tra questi lavoratori, 34 sono risultati invalidi civili o appartenenti a categorie protette (22 maschi, 12 femmine, età media  $41.6 \pm 8.8$  aa).
- Nei 381 soggetti con giudizio di idoneità con prescrizione sono stati riscontrati:
  - 346 vizi di refrazione non adeguatamente corretti (173 maschi, 173 femmine, età media  $47.2 \pm 7.3$  aa); 22 alterazioni della visione binoculare (9 maschi, 13 femmine, età media  $46.2 \pm 8.6$  aa); 29 patologie oculari (18 maschi, 11 femmine, età media  $45.5 \pm 7.6$  aa). Tra questi lavoratori, 12 (10 maschi, 2 femmine, età media  $48.7 \pm 7.4$  aa) sono risultati invalidi civili o appartenenti a categorie protette.
- Nei 29 soggetti con giudizio di idoneità con limitazioni sono stati riscontrati:
  - 8 vizi di refrazione non adeguatamente corretti (3 maschi, 5 femmine, età media  $51.0 \pm 6.8$  aa); 10 alterazioni della visione binoculare (8 maschi, 2 femmine, età media  $51.2 \pm 7.5$  aa); 6 patologie oculari (4 maschi, 2 femmine, età media  $47.0 \pm 10.7$  aa); 10 altre patologie

**Tabella I. Numero, sesso, età e tipologia dei giudizi relativi alla popolazione lavorativa indagata**

Giudizio	Maschi+Femmine			Maschi			Femmine		
	n°	età (aa)		n°	età (aa)		n°	età (aa)	
		media	ds		media	ds		media	ds
idoneità	2316	38.5	9.3	1350	39.0	9.2	966	37.8	9.4
id. con prescrizioni	381	46.8	7.5	195	47.3	7.7	186	46.3	7.3
id. con limitazioni	29	45.9	9.9	18	50.3	7.9	11	38.8	8.7
id. con prescrizioni e limitazioni	167	42.7	8.6	101	43.9	8.6	66	41.0	8.3
non idoneità	2	42.0	-	2	42.0	-	-	-	-
Totale	2898	39.9	9.5	1668	40.4	9.4	1230	39.2	9.5

(6 maschi, 4 femmine, età media  $40.6 \pm 8.6$  aa). Tra questi lavoratori, 10 (6 maschi, 4 femmine, età media  $40.6 \pm 8.6$  aa) sono risultati invalidi civili o appartenenti a categorie protette.

- Nei 167 soggetti con giudizio di idoneità con prescrizioni e limitazioni sono stati riscontrati:
  - 121 vizi di refrazione, non adeguatamente corretti (76 maschi, 45 femmine, età media  $43.8 \pm 7.9$  aa); 112 alterazioni della visione binoculare (73 maschi, 39 femmine, età media  $42.5 \pm 8.4$  aa); 52 patologie oculari (41 maschi, 11 femmine, età media  $43.8 \pm 8.2$  aa); 12 altre patologie (6 maschi, 6 femmine, età media  $43.6 \pm 8.9$  aa). Tra questi lavoratori, 46 (30 maschi, 16 femmine, età media  $42.0 \pm 7.6$  aa) sono risultati invalidi civili o appartenenti a categorie protette.
- 1 lavoratore di sesso maschile (età 33 aa) è stato ritenuto temporaneamente non idoneo per altra patologia.
- 1 lavoratore di sesso maschile (età 51 aa) è stato ritenuto non idoneo per altra patologia.

Le alterazioni e patologie riscontrate si sono presentate singolarmente o variamente associate tra loro.

In 24 soggetti (14 maschi, 10 femmine) il giudizio di idoneità è stato condizionato da patologie non di pertinenza oculistica.

In conclusione, le alterazioni o patologie di interesse oculistico di più frequente riscontro sono state i vizi di refrazione (80.87%), di cui il 77.22% adeguatamente corretto e il 22.78% non corretto; le alterazioni della visione binoculare 10.63% e le patologie oculari 8.50%. A conferma che la durata dell'adibizione a VDT è di per sé ininfluenza sulla comparsa di alterazioni o patologie a carico dell'apparato visivo, in grado di condizionare il giudizio di idoneità, i dati in nostro possesso non hanno evidenziato differenze nella prevalenza di giudizi di non totale idoneità tra lavoratori esposti da 10 o più anni e lavoratori esposti da meno di 10 anni.

#### Bibliografia

Romano C, Piccoli B, Bergamaschi D, et al. Linee guida tematiche per l'attività dei Medici del Lavoro. Videoterminali. 65° Congresso Nazionale SIMLII. Messina-Giardini Naxos, 11-14 settembre 2002.

T. Panzone, M. Pellegrini, E. Marzuoli, A. Fedi

## Indice di morbilità in una popolazione lavorativa esposta a basse temperature ambientali

U.F. P.I.S.L.L. Azienda U.S.L. n° 3 PT Zona Valdinievole

**RIASSUNTO.** Sono state esaminate quattro fabbriche con una popolazione lavorativa di 85 soggetti, 34 uomini e 51 donne addetti a varie mansioni come pulire e tagliare il pesce e impacchettarlo e stoccarlo in celle refrigerate. Abbiamo analizzato le assenze dal lavoro per malattie comuni in queste quattro fabbriche dal 1999 al 2001 e abbiamo calcolato l'indice di morbilità. Per caratterizzare la temperatura ambientale in queste fabbriche abbiamo usato un indice denominato Temperatura Operativa (TO). Abbiamo osservato una diretta associazione tra l'incremento della morbilità e bassi livelli di temperatura operativa.

**Parole chiave:** indice di morbilità, basse temperature ambientali.

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

**MORBIDITY INDEX IN WORKING PEOPLE EXPOSED TO LOW TEMPERATURE.** We have examined 4 factories with a working people of n° 85 employees, 34 men and 51 women, that are employed in several jobs, like cutting and cleaning fish or canning, packaging and storing in refrigerator cells. We have analysed absences out of work because of common diseases in 4 factories from 1999 to 2001 and we have calculated the morbidity index. To characterize the environmental climate in factories we have used a very known index called: the operative temperature (T.O.). Supposing that environmental microclimatic conditions could influence a lot of absences out of work because of diseases, we have studied and compared the average operative temperature measured in 4 factories and respective index of morbidity. We have observed direct association between increasing of morbidity and low operative temperature. Cold temperature is not the only environmental risk factor but surely it is an important evidence based working risk factor even if it needs further studies in other industrial activities.

**Key words:** morbidity index, low operative temperature.

### Introduzione

L'esposizione a basse temperature ambientali quali quelle che si riscontrano nella lavorazione degli alimenti congelati e/o surgelati è chiamata in causa nel determinare una maggiore prevalenza di malattie specifiche da lavoro, quali le malattie muscolo-scheletriche, come l'artrosi e l'ernia del disco (insieme ad altri fattori di rischio quali le posizioni di lavoro scorrette e obbligate), le malattie respiratorie e cardiovascolari, nonché le criopatie. Inoltre, dai dati della letteratura si evince come il lavoro in ambienti freddi è caratterizzato da maggior frequenza di infortuni a causa di fattori di rischio ambientali (pavimento scivoloso, utilizzo di attrezzature taglienti, movimentazione manuale di carichi) ma anche a causa della minor destrezza delle mani e della riduzione di "performance" provocate dal freddo. La U.F. di PISLL Zona Valdinievole dell'Azienda USL 3 Pistoia, nell'ambito del piano di comparto riguardante quattro aziende di prodotti ittici congelati e surgelati, ha analizzato le assenze dal lavoro per malattia di una popolazione lavorativa costituita da 85 addetti, di cui 51 femmine e 34 maschi adibiti a varie mansioni, dal taglio e pulitura del pesce alla conservazione in celle frigo. È stata effettuata una indagine sanitaria su un campione di 65 lavoratori (di cui 41 donne con età media di 34 anni e anzianità lavorativa media di 7 anni e 24 maschi con età media di 35,7 anni e anzianità lavorativa media di 8,9 anni), addetti alla manipolazione del pesce surgelato con particolare riferimento alle malattie muscolo-scheletriche e alle criopatie. Inoltre, le 4 aziende sono state caratterizzate dal punto di vista microclimatico. Le principali fasi di lavorazione del pesce surgelato sono individuabili come segue:

PREPARAZIONE	CONGELAMENTO E GLASSATURA	INSCATOLAMENTO
--------------	------------------------------	----------------

CONFEZIONAMENTO PANCALI	STOCCAGGIO IN CELLE FRIGO
----------------------------	------------------------------

Caratteristica comune a tutte le fasi della produzione, data la necessità di ottenere produzioni igieniche attraverso il controllo della moltiplicazione batterica, è la condizione di freddo ambientale assicurata da impianti di refrigerazione.

Nell'ipotesi che le condizioni microclimatiche, particolarmente sfavorevoli, potessero influenzare in qualche modo l'indice di morbilità, è stato effettuato un confronto tra quest'ultimo e la temperatura operativa media registrata nelle aziende.

### Materiali e metodi

Sono stati sottoposti ad indagine sanitaria n° 65 addetti di cui 41 donne con età media di 34 anni e anzianità lavorativa media di 7 anni e 24 maschi con età media di 35,7 anni e anzianità lavorativa media di 8,9 anni. Per la rilevazione delle alterazioni del rachide e degli arti superiori, è stata seguita la metodologia proposta dall'unità di ricerca EPM di Milano con somministrazione di questionario anamnestico ed esame clinico funzionale del rachide e degli arti superiori. Sono state prese in conside-

razione le giornate di assenza dal lavoro per malattia comune in ciascuna azienda, per il periodo 1999/2001 ed è stato calcolato l'indice di morbilità secondo la formula seguente:

$$\text{MORBILITÀ} = \frac{\text{N° GIORNATE DI MALATTIA (ASSENZE DAL LAVORO)}}{\text{N° GIORNATE LAVORATIVE}} \times 100$$

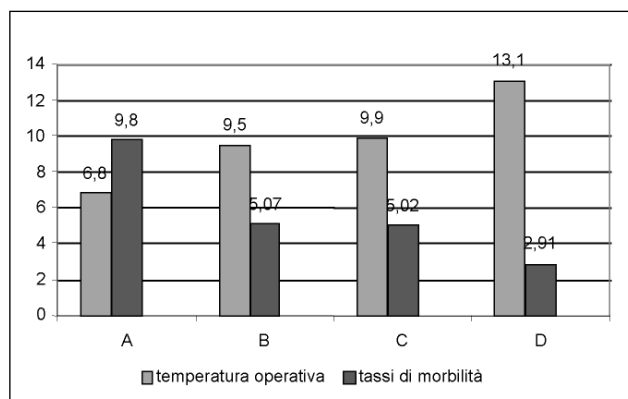
I dati sulle assenze dal lavoro e sulle ore lavorate sono stati forniti dalle aziende.

Le condizioni microclimatiche sono state studiate mediante l'utilizzo di una centralina LSI equipaggiata con sonde per l'acquisizione dei principali parametri climatici (temperatura secca e umida, umidità relativa, velocità dell'aria e temperatura del globotermometro).

Per la caratterizzazione dell'ambiente termico è stato utilizzato un indice molto conosciuto per il favore incontrato negli studi sugli ambienti moderati e moderati freddi: la Temperatura Operativa (T.O.). Nel caso specifico, date le condizioni operative ambientali caratterizzate da una bassissima velocità dell'aria e da una bassa differenza fra le temperature dell'aria e del globotermometro, si è fatto ricorso alla versione semplificata di questo indice che può essere descritta come la media aritmetica tra la temperatura dell'aria e la temperatura radiante, in termini analitici: **T.O. = 0.5 T.A. + 0.5 T.G.**

## Risultati

È stata evidenziata una notevole prevalenza di disturbi al rachide ed agli arti superiori sia nei maschi che nelle femmine, mentre i principali disturbi da ipersensibilità al freddo riscontrati sono: acrocianosi (56% nelle femmine e 29,2% nei maschi), sintomi compatibili per sindrome di



**Figura 1. Temperatura operativa e indici di morbilità in 4 aziende**

Raynaud (4,9% femmine e 20,8% maschi) e geloni (2,4% femmine e 4,2% maschi). L'indice di morbilità risulta essere diverso nelle quattro aziende esaminate, in rapporto alle caratteristiche microclimatiche degli ambienti di lavoro, che si differenziano per tipologia di produzione, procedure di lavorazione e maggiore o minore presenza di macchine criogene (tunnel di congelamento e/o surgelazione), elementi che possono determinare, in questi ambienti, temperature anche molto basse e addirittura al di sotto del limite imposto dalla vigente legislazione (+12°). Abbiamo constatato come l'indice di morbilità si correla bene con quello della temperatura operativa (T.O.) e precisamente ad una maggiore morbilità corrisponde una più bassa temperatura operativa, mentre si assiste ad una riduzione della morbilità man mano che la temperatura operativa ambientale aumenta.

## Conclusioni

Appare evidente una correlazione inversa tra indice di morbilità e temperatura operativa (T.O.), suggestiva per i rapporti che le basse temperature possono avere nei confronti dello stato di salute di una popolazione lavorativa esposta a tali condizioni microclimatiche.

Nel comparto preso in esame, le malattie professionali classiche risultano misconosciute e gli infortuni sul lavoro sono fortemente sottostimati, dato che molte delle lesioni dorso lombari, che si determinano in occasione di posture incongrue e scorrette procedure di movimentazione manuale di carichi, vengono considerate e trattate come "malattie comuni".

Riteniamo, pertanto, di un certo interesse, sulla base dei risultati dello studio da noi effettuato, individuare nell'indice di morbilità un indicatore dello stato di salute di una popolazione lavorativa esposta a rischi professionali "non tradizionali".

Le condizioni di freddo ambientale non sono l'unico fattore di rischio in questi ambienti, in quanto molti altri fattori possono intervenire sul fenomeno dell'"assenteismo", ad esempio l'organizzazione del lavoro, lo stress psicofisico, il lavoro monotono e ripetitivo o anche situazioni di conflittualità interne.

Tuttavia, è verosimile che ciò rappresenti una evidenza significativa, suscettibile di ulteriori approfondimenti anche in altre realtà lavorative.

## Bibliografia

- 1) Basso A, Soleo L, Labellarte G, Poli LD, Candilio G, Mariani G, Ambrosi L. Health survey on morbidity and accidents in various productive agricultural sectors. *G Ital Med Lav* 1988 Jul-Sep; 10(4-5): 155-64.
- 2) Parvis D. *Compendio di Igiene*. (1978) Monduzzi editore Bologna.
- 3) *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety - 4th Edition, 1998. Food Industry Processes.*
- 4) *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety - 4th Edition, 1998. Cold Environments and Cold Work.*
- 5) Eva Buiatti, Marco Geddes, Gavino Maciocco: *Manuale di Sanità Pubblica* 1982. La Nuova Italia Scientifica.

P. Carta<sup>1</sup>, G. Aru<sup>1</sup>, C. Cadeddu<sup>1</sup>, V. Nieddu<sup>1</sup>, M. Polizzi<sup>1</sup>, P. Nurchis<sup>2</sup>, C. Flore<sup>1</sup>, S. Salis<sup>3</sup>, F. Sanna Randaccio<sup>1</sup>

## Mortalità per cancro polmonare in lavoratori di una fonderia di piombo della Sardegna [Follow-up: 1972-2001]

<sup>1</sup> Dipartimento di Sanità Pubblica - Sezione di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Cagliari

<sup>2</sup> Dipartimento di Prevenzione, ASL N° 7 di Carbonia

<sup>3</sup> Servizio Sanitario Portovesme srl

**RIASSUNTO.** Vengono riportati i risultati dello studio della mortalità di 918 lavoratori di una fonderia di piombo della Sardegna osservata tra il 1972, anno di inizio dell'attività dell'impianto, ed il 31 Dicembre 2001. I lavoratori sono stati suddivisi in 5 gruppi a differente livello di esposizione a piombo definita sulla base delle misure ambientali di piombo aerodisperso e di piombemia disponibili, per raggruppamenti di mansione, per il periodo 1985-2001. Nel complesso dell'intera coorte la mortalità per tutte le neoplasie è risultata non differente dall'atteso (SMR 1.01, n 108) mentre la mortalità per il cancro dello stomaco (SMR 1.22, n 4), per il cancro del polmone (SMR 1.21, n 18) e per le neoplasie del sistema emolinfopoietico (SMR 1.82, n 6) era, anche se in maniera statisticamente non significativa, più elevata rispetto a quella attesa sulla base dei tassi regionali. Solo la mortalità per il cancro polmonare è risultata significativamente correlata con i livelli di esposizione al piombo inorganico, raggiungendo valori di SMR prossimi a 2.0 nel sottogruppo degli operai a più elevata esposizione. Il nostro studio, per quanto di modeste dimensioni e bassa potenza statistica, mostra una probabile associazione tra esposizione al piombo e neoplasie del polmone, significativamente evidente, per altro, solo per elevati livelli di esposizione.

**Parole chiave:** piombo inorganico, mortalità, cancro del polmone.

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

**LUNG CANCER MORTALITY AMONG WORKERS OF A SARDINIAN LEAD SMELTER.** The mortality of 918 Sardinian lead-smelter workers followed between 1972 and 2001 is reported. The assessment of individual exposure to inorganic lead was based on several environmental and blood lead measurements available, for each department and task, between 1985 and 2001. The mortality for all cancers was within the expected numbers (SMR 1.01, n 108). Even if not statistically significant, the mortality for gastric cancer (SMR 1.22, n 4), for lung cancer (SMR 1.21, n 18) and for lymphomas and leukaemias (SMR 1.82, n 6) was higher than that expected from the regional rates during the follow-up. Only for the lung cancer mortality a statistically significant upward trend with increasing categories of lead exposure was observed (SMR 1.96, 95% CI 1.02-3.68 for the highest exposure group). Our study, even if of small size, suggests an association between occupational exposure to inorganic lead and lung cancer risk.

**Key words:** inorganic lead, mortality, lung cancer.

### Introduzione

Il piombo ed i suoi composti inorganici sono classificati dalla IARC (1) come possibili cancerogeni per l'uomo (gruppo IARC 2B). Nella meta-analisi dei principali studi epidemiologici occupazionali reperibili in letteratura, Fu H e Boffetta P (2) concludevano per una associazione tra esposizione ad elevati livelli di piombo inorganico in fonderie primarie e neoplasie di diverse sedi, quali polmone, rene e stomaco. Le conclusioni traibili da un'altra recente rivista della letteratura (Steenland K e Boffetta, 2000) (3) depongono per una modesta evidenza di associazione tra l'esposizione occupazionale al piombo inorganico ed il cancro, con particolare riguardo per il cancro polmonare (RR combinato di 8 studi = 1.30, LC95% 1.15-1.46), quello gastrico (RR = 1.34, 1.14-1.57) e le neoplasie cerebrali (RR = 1.06, 0.81-1.40). Per altro, nella maggior parte delle indagini citate non era evidenziabile una chiara relazione dose-risposta con l'esposizione al piombo e per alcuni studi non si poteva escludere completamente il ruolo di confondimento legato al fumo di tabacco o alla contemporanea esposizione ad altri metalli quali arsenico e cadmio.

### Materiali e metodi

La coorte studiata comprende 918 lavoratori di una fonderia primaria di piombo e zinco del sud della Sardegna assunti tra il 1972, anno di inizio dell'attività dell'impianto, ed il dicembre 1980 con almeno un anno di anzianità lavorativa nel periodo del follow-up. L'esposizione al piombo dei membri della coorte è stata valutata a partire dalle misure ambientali di piombo aerodisperso e di piombemia disponibili nel dettaglio per raggruppamenti di mansione e di reparto per il periodo 1985-2001.

Per ciascun membro della coorte sono state raccolte anche le informazioni sul fumo di sigaretta a partire dalle cartelle cliniche conservate nell'infermeria aziendale. L'accertamento dello stato in vita al 31 dicembre 2001, eseguito tramite analisi del registro RENCAM dell'ASL N° 7 di Carbonia, è stato completato per il 99.2% dei casi (911 su 918). Il certificato di morte e/o la scheda ISTAT sono risultati disponibili per 107 dei 108 soggetti deceduti a tale data. Il Rapporto Standardizzato di Mortalità (SMR) e i relativi limiti di confidenza per cause specifiche è stato calcolato sulla base degli attesi ottenuti dai tassi regionali età-specifici per ciascun anno di calendario del follow-up, stratificando la coorte in rapporto a livelli decrescenti di esposizione al piombo come di seguito riportato:

Gr A) N° 251	Operai: Agglomerazione, Materie prime	PbB mediana 54.4 µg/dl
Gr B) N° 134	Operai: Forni Waeltz, Imperial Smelting, Kvicet	PbB mediana 30.2 µg/dl
Gr C) N° 139	Operai: Raffinazione Zinco, Arrostitimento	PbB mediana 22.2 µg/dl
Gr D) N° 137	Operai: Servizi generali e tecnici	PbB mediana 15.0 µg/dl
Gr E) N° 257	Impiegati: Servizi tecnici e amministrativi	Esposizione irrilevante

**Risultati**

I risultati sono riassunti nelle successive tabelle relativamente agli SMR per patologie non neoplastiche (tabella I) e per quelle tumorali (tabella II) osservate nell'intera coorte e nella figura 1 relativamente al trend di mortalità per neoplasie polmonari in rapporto alle categorie di esposizione crescente al piombo.

**Tabella I. Coorte totale: N° 918; PA: 23762.6**

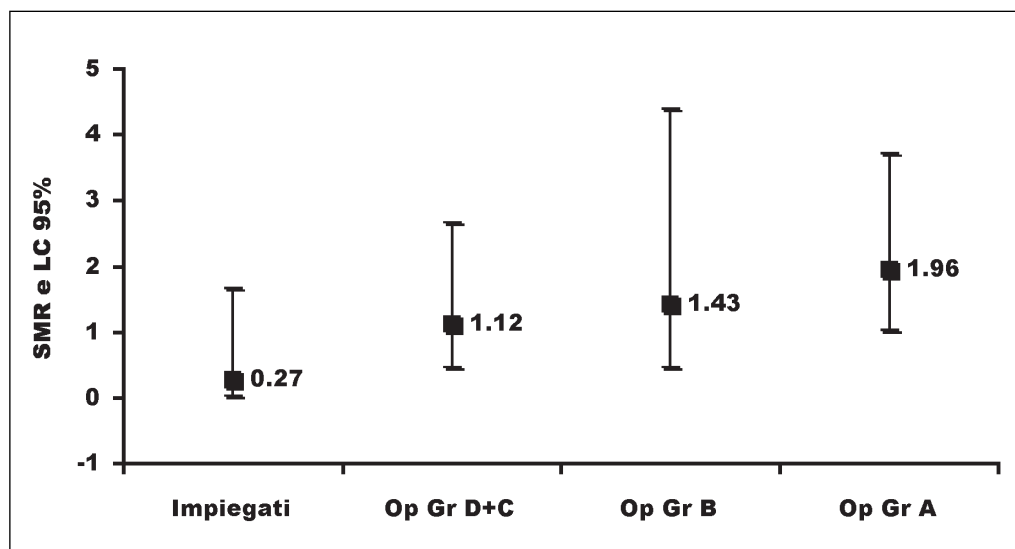
Cause di morte	Oss	Att	SMR	L. C. 95%
Tutte le cause	108	156.3	0.69	0.57-0.83
<i>Cause non neoplastiche</i>				
- Apparato cardiovascolare	28	34.8	0.80	0.56-1.16
- Apparato respiratorio	15	12.0	1.25	0.75-2.07
- Apparato digerente	8	16.4	0.49	0.25-1.00
- Altre cause	11	47.5	0.23	0.13-0.40

**Tabella II. Coorte totale: N° 918; PA: 23762.6**

Cause di morte	Oss	Att	SMR	L. C. 95%
Tutti i tumori	46	45.6	1.01	0.76-1.35
- Stomaco	4	3.3	1.22	0.46-3.23
- Colon-Retto	4	2.8	1.45	0.55-3.84
- Pancreas	3	2.3	1.29	0.42-3.98
- Polmone	18	14.9	1.21	0.76-1.92
- Urinario	5	4.3	1.16	0.48-2.79
- Linfomi - Leucemie	6	3.3	1.82	0.83-4.00
- Altre sedi	6	14.7	0.41	0.19-0.88

I 108 decessi osservati nel complesso della coorte sono risultati significativamente inferiori agli attesi (n° 156.3). Mentre la mortalità per malattie dell'apparato cardiocircolatorio è risultata inferiore all'atteso (SMR: 0.80; 28 casi osservati / 34.8 attesi), la mortalità per patologie respiratorie (ICD IX: 460-519.9) è risultata del 25% superiore all'atteso (15 osservati / 12.0 attesi) senza per altro raggiungere la significatività statistica. In otto dei 15 decessi osservati la prima causa di morte era attribuita a pneumoconiosi da silice (ICD: 502), in quattro a bronchite cronica (ICD: 491.2), in un caso ad asma bronchiale (ICD: 493.9) ed in due casi rispettivamente a broncopolmonite e polmonite (ICD: 485 e 486).

I decessi per neoplasie maligne sono risultati esattamente corrispondenti agli attesi (SMR: 1.01; LC95% 0.76 -1.35). Per quanto riguarda le singole neoplasie, si osserva un modico incremento, per altro statisticamente non significativo, degli SMR per le neoplasie dello stomaco (SMR: 1.22), per le neoplasie del colon-retto (SMR: 1.45), tre neoplasie del colon ed una del retto, per le neoplasie del pancreas (SMR: 1.29), per quelle dell'apparato urinario, tre neoplasie vescicali e due renali, (SMR: 1.16). I sei decessi per neoplasie del sistema emolinfopoietico (2 linfomi e 4 leucemie) sono risultati discretamente in eccesso rispetto ai numeri attesi (SMR: 1.82) senza per altro raggiungere la significatività statistica. Nell'intera coorte sono stati osservati 18 decessi per cancro polmonare rispetto ai 14.9 attesi, con un eccesso pari al 21% (SMR: 1.21; LC95% 0.76-1.92). Le restanti 6 neoplasie sono rispettivamente due neoplasie epatiche, una neoplasia ossea della colonna e tre neoplasie di sede non definita. Sia la mortalità per tutte le neoplasie in generale che quella per le neoplasie dello stomaco e del sistema emolinfopoietico non mostrano alcun trend in ascesa con l'aumentare dei livelli di esposizione al piombo. Viceversa, la mortalità per il cancro polmonare risulta in maniera statisticamente significativa correlata al crescere dei livelli di esposizione al piombo inorganico, raggiungendo valori significativamente elevati di SMR (1.96) nel sottogruppo degli operai a più elevata esposizione.



**Figura 1. Trend degli SMR per cancro del polmone nei gruppi ad esposizione crescente al piombo**

Chi<sup>2</sup> Trend = 5.16; P: 0.05

**Conclusioni**

Il nostro studio, per quanto di modeste dimensioni e bassa potenza statistica, mostra una probabile associazione tra esposizione al piombo e neoplasie del polmone, significativamente evidente, per altro, solo per elevati livelli di esposizione. Sulla significatività del trend osservato per le neoplasie polmonari al crescere dei livelli di esposizione al piombo non sembra avere influito l'abitudine al fumo in quanto la percentuale dei fumatori è risultata sovrapponibile tra le categorie di esposizione considerate. L'analisi della letteratura più recente suggerisce una modesta associazione tra esposizione occupazionale al piombo inorganico e una aumentato rischio per neoplasie dello stomaco e del polmone. La mancata osservazione di una chiara relazione esposizione-risposta negli studi analizzati e la presenza di potenziali

fattori di confondimento e di altre esposizioni (fumo di sigaretta, cadmio, arsenico etc) limita la rilevanza di tale associazione.

**Bibliografia**

- 1) International Agency for Research on Cancer (IARC). Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs, volumes 1 to 42. Lyon, 1987. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, supplement 7.
- 2) Fu H, Boffetta P. Cancer and occupational exposure to inorganic lead compounds: a meta-analysis of published data. Occup Environ Med 1995; 52: 73-81.
- 3) Steenland K, Boffetta P. Lead and cancer in human: where are we now? Am J Ind Med 2000; 38: 295-299.

T.E. Iaia<sup>1</sup>, D. Bartoli<sup>2</sup>, P. Calzoni<sup>1</sup>, P. Comba<sup>3</sup>, M. De Santis<sup>3</sup>, F. Dini<sup>1</sup>, G.A. Farina<sup>1</sup>, R. Pirastu<sup>4</sup>, M. Valiani<sup>5</sup>

## Studio di coorte di mortalità degli addetti alla concia del cuoio e delle pelli nel territorio dell'azienda USL 11 - zona Valdarno Inferiore

<sup>1</sup> Azienda USL 11 - Valdarno Inferiore

<sup>2</sup> Azienda USL 11 - Empoli

<sup>3</sup> Istituto Superiore di Sanità, Roma

<sup>4</sup> Università La Sapienza, Roma

<sup>5</sup> Dipartimento della Prevenzione, Azienda USL 11 - Empoli

### Introduzione

Secondo l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro la concia e lavorazione delle pelli non sono classificabili in termini di cancerogenicità per l'uomo; va notato che tale lavorazione comporta l'esposizione contemporanea a numerose sostanze chimiche, per alcune delle quali esiste evidenza di cancerogenicità nell'uomo e/o nell'animale (6); una precedente Monografia IARC (7), segnalava, in un unico studio di addetti alla concia, un aumento di rischio per il tumore della vescica.

Studi epidemiologici hanno mostrato, tra i conciatori, incrementi di rischio per tumori di polmone (1, 5, 9 - 13, 15, 16), vescica (2, 8, 13, 15), pancreas (4, 11 - 13, 16), naso e seni paranasali (3, 11, 14, 17), per l'insieme delle leucemie (16, 17), per leucemia linfatica cronica e mieloma multiplo (11) e per sarcoma dei tessuti molli (14, 16).

Il presente studio ha l'obiettivo di esaminare la mortalità degli addetti alla concia delle pelli nelle aziende del comparto conciario del Valdarno Inferiore.

### Metodi

La coorte comprende 4874 soggetti (4150 uomini e 724 donne) impiegati in 92 aziende attive al Censimento 1996 nel comparto conciario del Valdarno Inferiore e che erano attive al 31-12-1970. Lo stato in vita alla fine del follow-up (31 dicembre 1998) è noto per tutti i membri della coorte, come lo è la causa di morte per tutti i deceduti. I dati individuali, anagrafici e lavorativi sono stati registrati dai libri matricola. La popolazione di confronto è quella toscana, i risultati sono espressi come rapporto standardizzato di mortalità (SMR) e dai relativi intervalli di confidenza al 90%

**Tabella I. Mortalità per causa nella coorte degli addetti alla concia delle pelli. Rifinitori, bottalisti ed operai al cromo, bottalisti ed operai al tannino. Uomini. Popolazione di riferimento: regione Toscana**

Causa di morte (IX ICD)	Rifinitori		Bottalisti e operai al cromo		Bottalisti e operai al tannino	
	OSS	SMR	OSS	SMR	OSS	SMR
Tutte le cause (001-999)	103	94	68	83	57	70 *
Tumori maligni (140-208)	44	105	21	66*	24	77
Apparato digerente e peritoneo (150-9)	11	74	8	72	11	98
Stomaco (151)	2	39	1	27	4	104
Intestino e retto (152-4)	5	141	3	113	2	75
Fegato e dotti intraepatici (155)	2	89	1	58	2	118
Pancreas (157)	2	120	0	-	1	82
Apparato respiratorio (160-5)	20	134	5	44*	6	54
Laringe (161)	1	81	1	108	1	110
Polmone (162)	19	145	4	39*	5	51
Organi genito-urinari (179-189)	4	90	2	61	5	145
Prostata (185)	2	122	0	-	3	224
Vescica (188)	2	125	2	168	2	161
Sistema nervoso (190-2)	1	81	1	106	1	118
Ghiandole endocrine (193-4)	1	562	1	732	0	-
Tessuto linfoemopoietico (200-8)	5	168	3	135	1	48
Leucemie (204-8)	3	233	2	210	0	-
Leucemia mieloide (205)	2	327	2	428	0	-
Malattie del sangue (280-289)	1	343	1	452	0	-
Disturbi psichici (290-319)	4	541*	1	158	1	179
Malattie del sistema nervoso (320-359)	0	-	2	148	1	75
Malattie del sistema circolatorio (390-459)	25	72	21	83	17	63 *
Malattie dell'apparato respiratorio (460-519)	4	78	3	82	2	48
Malattie dell'apparato digerente (520-579)	5	73	2	59	1	20*
Malattie apparato genito-urinario (580-629)	1	92	11	134	0	-
Cause violente (800-999)	14	124	0	-	8	120

\* Limite inferiore dell'Intervallo di Confidenza al 90% superiore a 100

(IC). Oltre all'analisi della coorte nel suo insieme è stata condotta, per i soli uomini, ed è riportata in Tabella, un'analisi separata per i rifinitori, i bottalisti ed operai addetti alla concia al cromo ed al tannino.

## Risultati

Nel totale di 1044 rifinitori si sono verificati 103 decessi, gli anni persona assommano a 19.434, di cui 90% con durata dell'impiego inferiore a 10 anni e 80% con latenza di meno di 20 anni. Tra i 972 bottalisti ed operai al cromo i decessi sono 68, gli anni-persona 14.402, di cui l'80% e l'87% con durata e latenza rispettivamente inferiori a 10 e 20 anni. I bottalisti ed operai al tannino sono 766 con 57 decessi, gli anni-persona totali sono 11.668, di cui l'85% con durata meno di 10 anni e 84% con latenza inferiore a 20 anni.

I risultati in Tabella I mostrano un incremento di mortalità, tra i rifinitori per tumore polmonare (SMR 145, 19 oss, IC 90% 95-212; SMR, Rapporto Standardizzato di Mortalità; oss, osservati; IC 90% Intervallo di Confidenza al 90%), tumore della vescica (SMR 125, 2 oss, IC 90% 22-393) e del pancreas (SMR 120, 2 oss, IC 90% 21-379). L'incremento di mortalità per tumori del tessuto linfoemopoietico è dovuto principalmente alla leucemia mieloide, sia tra i rifinitori (SMR 327, 2 oss, IC 90% 59-1049) che tra i bottalisti ed operai al cromo (SMR 428, 2 oss, IC 90% 71-1259). Nella coorte totale degli uomini (dati non in Tabella) si osserva un decesso per tumore di naso e seni paranasali (SMR 550, IC 90% 28-2607) ed incrementi di mortalità per tumori delle ghiandole endocrine (SMR 566, 4 oss, IC 90% 194-1297), disturbi psichici (SMR 195, 6 oss, IC 90% 85-385) e malattie del sangue (SMR 329, 4 oss, IC 90% 112-752). Non si sono osservati decessi per sarcoma dei tessuti molli.

## Conclusioni

Nel presente studio l'incremento di mortalità per tumore del polmone, della vescica e del pancreas tra i rifinitori confermano quanto indicato dall'evidenza epidemiologica relativa agli addetti alla concia. Elementi di interesse dell'indagine sono l'osservazione di un decesso per tumore di naso e seni paranasali, l'aumento di mortalità per leucemia mieloide, e, tra le cause non tumorali, per disturbi psichici e malattie del sangue. L'assenza di decessi per tumori maligni del connettivo, categoria nosologica nella quale rientra una parte rilevante di casi di sarcoma dei tessuti molli è anch'essa da considerare alla luce delle potenziali esposizioni.

I risultati dello studio vanno interpretati con cautela per il numero esiguo di osservati e per il carattere di novità di alcuni di essi.

La presente ricerca è inserita nel "Piano Mirato di Prevenzione" del comparto conciario definito dal Dipartimento di Prevenzione dell'Azienda USL 11 che, attraverso questo programma affronta i vari aspetti inerenti il rischio infortunistico, il rischio chimico e gli aspetti connessi all'organizzazione del lavoro nel comparto conciario. Lo studio della mortalità occupazionale costituisce un approfondimento della "valutazione del rischio" e i suoi risultati contribuiscono all'individuazione di situazioni sulle quali indirizzare interventi di prevenzione mirati

## Bibliografia

- 1) Bonassi S, Merlo F, Puntoni R, Ferraris F, Bottura G. *Epidemiol & Prev* 1990; 44: 25-30.
- 2) Cartwright RA, Boyko RW. *Lancet* 1984; i: 850-851.
- 3) Comba P, Battista G, Belli S et al. *Am J Ind Med* 1992; 22: 511-520.
- 4) Edling C, Kling H, Flodin U, Axelson O. *Br J Ind Med* 1986; 43: 494-496.
- 5) Garabrant DH, Wegman DH. *Am J Ind Med* 1984; 5: 303-314.
- 6) International Agency for Research on Cancer. *Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Suppl. 7. IARC* 1987.
- 7) International Agency for Research on Cancer. *Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 25. Lyon: IARC* 1981.
- 8) Malke HR, Malke BK, McLaughlin J, Blot WJ. *Lancet* 1984; i: 56.
- 9) Menegozzo M, Colicchio G, Di Cintio P et al. *Atti del 50<sup>o</sup> Congresso Nazionale Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale. Roma 21-24 Ottobre 1987 a*: 481-484.
- 10) Menegozzo M, Colicchio G, Di Cintio P et al. *Atti 50<sup>o</sup> Congresso Nazionale Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale. Roma 21-24 Ottobre 1987 b*: 485-487.
- 11) Mikoczy Z, Schütz A, Hagmar L. *Occup Environ Med J* 1994; 51: 530-535.
- 12) Mikoczy Z, Schütz A, Strömberg U, Hagmar L. *Occup Environ Med J* 1996; 53: 463-467.
- 13) Montanaro F, Ceppi M, Demers PA, Puntoni R, Bonassi S. *Occup Environ Med J* 1997; 54: 588-591.
- 14) Pippard EC, Acheson ED, Winter PD. *Br J Ind Med* 1985 a; 42: 285-287.
- 15) Puntoni R, Valerio A, Cresta E, Filiberti R, Bonassi S, Vercelli M. *Med Lav* 1984; 75(6): 471-477.
- 16) Seniori Costantini A, Paci E, Miligi L, Buiatti E, Martelli C, Lenzi S. *Br J Ind Med* 1989; 46: 384-388.
- 17) Stern FB, Beaumont JJ, Halperin WE, Murthy LI, Hills BW, Fajen JM. *Scand J Work Environ & Health*. 1987; 13: 108-117.

F. Mocchi, A.L. De Biasio, M. Nettuno

## Anticorpi anti-p53 come marker di cancerogenesi nella esposizione a cloruro di vinile

Istituto di Medicina Legale e di Medicina del Lavoro - Università di Sassari

**RIASSUNTO.** Lo studio è stato finalizzato a valutare il possibile utilizzo degli anticorpi anti-p53 come marker precoce di cancerogenesi tra i lavoratori esposti a cloruro di vinile (CV). L'indagine, condotta in una popolazione di 167 soggetti esposti a concentrazioni crescenti di CV (4-2823 ppm), ha evidenziato 5 casi (3.3%) p53Ac-positivi, distribuiti nelle classi ad alta esposizione (>100 ppm). Nessuna positività, invece, è stata riscontrata tra i controlli. Il rapporto stratificato tra sieropositività ed esposizione è apparso essere statisticamente significativo ( $X^2$  23.65). L'analisi dei dati ha, inoltre, evidenziato un trend positivo tra presenza nel siero di anti-p53 ed entità d'esposizione al CV. In conclusione, lo studio conferma la relazione tra CV e comparsa dell'anti-p53 solamente nei soggetti che annoverano nella propria storia esposizioni al CV superiori a 1000 ppm. Abbiamo ipotizzato, sulla base dello studio e dell'esperienza clinica, la presenza di una soglia minima all'effetto del cancerogeno.

**Parole chiave:** p53, cloruro di vinile, marcatori biologici.

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

*The aim of the study was to estimate the possible use of plasma anti-p53 antibodies as marker premature of cancerogenesis. The study carried on 167 male subject exposed to vinyl chloride (CV) (cumulative concentration ranged from 4 to 2823 ppm) tested anti-p53 positive in 5 cases (3.9%), all distributed in the high exposure group (>1000 ppm); No subject in the control group tested positive. There was a significant association, between cumulative VC exposure concentration ( $P < 0.002$ ) and positive anti-p53 expression. In summary, the study support a significant relationship between plasma anti-p53 and VC only for heavy exposure. The authors assume the existence of a threshold limit to the effectiveness.*

**Key words:** p53, vinyl chloride, biological markers.

### Introduzione

Il Cloruro di Vinile (CV) è un gas usato nell'industria plastica per la produzione del PVC la cui cancerogenicità è nota dal 1974 (1, 2, 3, 4, 5). L'esposizione al CV è andata drasticamente riducendosi nel corso degli anni se si considera che tra il 1940 ed il 1960 le esposizioni raggiungevano, soprattutto per alcune mansioni, valori di diverse migliaia di ppm e che attualmente sono limitate, particolarmente nei paesi occidentali, a valori non superiori ai 7 ppm. Con riferimento all'Italia nel 1982 viene promulgato il Decreto n° 962, che imponeva un VLTLD (Valori limite tecnico di breve durata) di 3 ppm. Attualmente è vigente (D.L. 66/2000) un TLV di 3 ppm (media ponderata calcolata su un turno di 8 ore).

Il cancerogeno, la cui esposizione ad alte concentrazioni ha interessato negli anni suddetti decine di migliaia di soggetti, ha comportato l'insorgenza di meno di 200 casi di ASL (benché altri tumori vengano correlati alla sua esposizione), mentre non sono stati segnalati tumori in soggetti caratterizzati da storia espositiva a basse concentrazioni.

A distanza di decenni dalla scoperta della cancerogenicità, in molti impianti sono ancora operativi soggetti che hanno lavorato negli anni '60 quando le esposizioni al CV erano ancora elevate. La tutela di questi soggetti ai fini di una diagnosi precoce, nell'ambito di una possibile evoluzione in senso tumorale, costituisce una problematica di rilievo nella sorveglianza sanitaria. D'interesse non inferiore appare inoltre il problema dei soggetti ex esposti attualmente in pensione.

In tale contesto la messa a punto di biomarkers tumorali utili ai fini di una diagnosi precoce appare particolarmente importante. Di sicuro interesse sono i risultati raggiunti da recenti ricerche di epidemiologia molecolare (6,7,8) dove il riscontro di p53 mutata ed anticorpi anti-p53 è apparso essere strettamente correlato con la presenza di ASL. Tali biomarkers sono caratterizzati da una sensibilità stimata del 95% ma presentano una specificità decisamente inferiore, valutata in misura prossima al 20-40% (9). Con riferimento a quanto riportato in letteratura noi abbiamo indagato la presenza di anticorpi anti-p53 nel siero di lavoratori esposti al CV, indagando una coorte di soggetti esposti a concentrazioni differenti, risultanti dallo loro storia espositiva perdurante dal 1969 a tutt'oggi.

### Materiali e metodi

Per il nostro studio ci siamo avvalsi di una coorte di 167 lavoratori di un'industria di PVC, 16 dei quali costituivano il gruppo controllo non esposto al CV. I 151 soggetti sono stati suddivisi in classi di esposizione in base all'esposizione cumulativa (CVM max), 1-100 ppm (n=86), 100-1000 ppm (n=34), 1000-2000 ppm (n=17) e >2000 ppm (n=9). Per tutti gli individui selezionati, le informazioni raccolte includevano oltre alla valutazione dell'esposizione lavorativa (totale degli anni di impiego, concentrazione cumulativa di esposizione), anche età, sesso, funzionalità (GOT, GPT, GGT, Bilirubina) e struttura epatica (ECO-addome), condizioni di epatite cronica (HCV ed HBV), abitudine al fumo, consumo alcolico, e stato clinico, incluso la presenza di neoplasia epatica o di altro genere. Lo studio è stato articolato in due successivi momenti; nel primo (condotto nel 1999) le analisi si limitavano allo studio in tutti i soggetti dell'anti-p53; l'indagine è stata quindi ripetuta 18 mesi più tardi includendo l'analisi della p53 mutante. In questo lavoro vengono presentati i dati relativi all'anti-p53.

Il gruppo controllo è costituito da 16 soggetti, con caratteristiche omogenee al gruppo di esposti per ciò che concerne età, abitudine al fumo e consumo di alcolici. Nessuno dei controlli, inoltre, presenta positività clinica per neoplasia epatica o di altro genere.

Ciascuno soggetto in esame ha fornito un campione di sangue (20 mL) che è stato conservato a - 80°C fino al tempo dell'analisi.

### Analisi

#### Plasma anti-p53 antibody enzymelinked immunosorbent assay

I campioni diluiti (1:160) e i controlli prediluiti (controllo negativo, inferiore, medio ed superiore) sono stati caricati (100 µl) su una piastra rivestita con proteina p53 ricombinante umana ed incubata a 37°C per un'ora (Oncogene Science). Dopo essere stati lavati, gli anticorpi anti-p53, sono stati coniugati agli anticorpi policlonali anti-IgG umane e successivamente colorati, previa incubazione con TM blu (3.3 5,5 tetrametilbenzidina). La densità ottica (OD) del campione (analisi spettrofotometrica a 450/595 nm) è stata considerata positiva per l'espressione di anticorpi anti-p53 quando superiore al 90% del controllo inferiore.

#### Analisi dei dati

I dati sono stati analizzati con SPSS v. 11.1 PC. È stata eseguita una regressione logistica al fine di calcolare l'associazione tra il tasso di positività per anti-p53 e concentrazione cumulativa del CV, dopo aggiustamento per fattori di confondimento. Il grado di esposizione la CV è stato, inoltre, stratificato in quattro gruppi ad esposizione crescente (meno di 100 ppm, da 100 a 1000 ppm, da 1000 a 2000 ppm, and più di 2000 ppm). Le differenze tra i gruppi sono state saggiate con t test e chi-square. Sono stati, inoltre, calcolati gli odds ratios per valutare l'entità e la significatività della differenza nella prevalenza di p53 positivi tra esposti e gruppo controllo. Il chi-square test è stato, altresì, impiegato al fine di stimare il trend lineare tra la concentrazione espositiva e la positività per tale marker.

### Risultati

Nella Tab. I sono illustrate le caratteristiche del campione dei soggetti esposti e dei controlli. Dal confronto non emergono differenze significative per quanto attiene età, fumo e consumo alcolico.

Nella Tab. II vengono illustrati i risultati suddivisi per esposizioni crescenti, nelle sue sessioni di indagine. Tra i 151 lavoratori esposti al CV, 5 di essi (3.3%) sono risultati sieropositivi per anti-p53. Di questi, quattro hanno riportato una sieropositività nelle due sessioni di esame e sono distribuiti nelle classi ad alta esposizione (>1000 ppm), mentre il quinto caso, che pre-

**Tabella I. Caratteristiche dei lavoratori CV-esposti e dei controlli**

Caratteristiche	Controlli n. 16	CV-esposti n. 151
Età, anni*	53.3±7.23 (34-63)	51.9±7.2 (28-65)
Durata d'impiego*	---	21 ± 8.9 (7-31)
Esposizione cumulativa*		484 ± 725 (4-2823)
Fumo, n° (%)	10 (62.5)	88 (60.7)
Alcol, n° (%)	13 (81.3)	113 (74.8)
Anti-p53 (+)	---	5 (3.3)

\* Media ± deviazione standard (range)

**Tabella III. Relazione dose risposta tra evidenza serica di anti-p53 ed esposizione a CVM. In assenza di riscontro positivo nella classe < 100 ppm, il gruppo di riferimento usato per il trend è quello > 1000 ppm**

Esposizione	Negativi	Positivi	Odds ratio*	95% CI
< 100 (n=102)	102	0	---	
100-1000 (n=35)	34	1	1	
1000-2000 (n= 18)	17	1	2	0.1-33.9
>2000 (n=12)	9	3	11.33	1.04-122.3

\*  $\chi^2$  for trend 5.06 p=0.02

senta un'esposizione di 100-1000 ppm, nel corso della prima sessione d'analisi presentava un titolo anticorpale poco sotto il cut-off mentre risultava positivo nella seconda sessione. Tra i controlli, nessuno ha presentato anticorpi a livello sierico. Il rapporto stratificato tra sieropositività ed esposizione è apparso essere statisticamente significativo ( $\chi^2$  23.65 p<0.001).

Nessuna significativa differenza è emersa tra esposti e non esposti per quanto attiene a epatite virale, indagine ecografica (negli stessi soggetti, avevamo già descritto un aumento della ecogenicità delle pareti della vena porta riconducibile ad una fibrosi periportale (10)) o ai dati di funzionalità epatica (GGT, GTP, SGOT, Bilirubina).

Nella Tab. III viene descritto un trend positivo tra presenza nel siero di anti-p53 ed entità d'esposizione al CV ( $\chi^2$  for trend 5.06 p= 0.02); il trend è stato calcolato nelle esposizioni superiori a 100 ppm, che presentano una positività al marker, utilizzando il gruppo 100-1000 ppm come confronto con un odds ratio assegnato di 1.

Abbiamo eseguito, inoltre, una regressione logistica con anti-p53 come variabile dipendente; controllando l'analisi per i fattori età, fumo, e consumo di alcol, l'esposizione cumulativa al CV risulta l'unico predittore significativo.

### Discussione

Il nostro studio è stato promosso con l'intento di indagare la possibile utilità clinica della determinazione della p53Ab ai fini di una diagnosi precoce di ASL. Lo studio è stato condotto in uno degli ultimi gruppi di soggetti (almeno nei paesi occidentali) ancora inseriti in ambito lavorativo, e quindi sottoposti a sorveglianza sanitaria, che annotassero nella loro storia un'esposizione a CV elevata. Il lavoro descritto, pur con le dovute differenziazioni, appare concorde con quanto già acquisito nell'ambito dell'epidemiologia molecolare (6,7,8) della cancerogenesi dell'ASL CV-indotto. In primo luogo lo studio conferma il riscontro di un'espressione anticorpale (anti-p53) positivamente correlata con esposizioni crescenti al CV. Nella popolazione esposta a CV, esaminata nel nostro studio, la positività si attesta intorno a valori del 3%, ma presenta una distribuzione solamente nelle classi alte di esposizione mentre nei soggetti di controllo e nella fascia di soggetti esposti fino a 100 ppm, non si rileva alcuna espressione. Su di un totale di 5 casi, 4 sono infatti distribuiti nelle classi ad alta esposizione. Il quinto caso è collocato nella fascia 100-1000 ppm (con un'esposizione puntuale attribuita di 263 ppm) e si caratterizza in quanto è risultato borderline alla prima sessione di studio del 1999 e positivo nella seconda. Nel soggetto era successivamente diagnosticata la comparsa di una patologia tumorale (non riconducibile a quelle fino ad oggi inquadrate nell'esposizione al CV). Tale riscontro sembra supportare, da un lato, la precoce positivizzazione della p53Ac rispetto alla manifestazione clinica del tumore, (evento ampiamente descritto in letteratura (11, 22); dall'altro che tale positività non debba attribuirsi all'esposizione al CV, ma trovi giustificazione in un processo neoplastico a genesi differente.

**Tabella II. Anti-p53 positivi \* Gruppi esposizione CVM**

	Controlli	Gruppi esposizione CVM (ppm)				Total	$\chi^2$
		1-100	100 - 1000	1000-2000	>2000		
N. soggetti 1999 -	16	86	34	17	9	162	
Anti-p53 2000 +	---	---	---	1 (5,6%)	3 (25,0%)	4 (,0%)	
Anti-p53 -			1 (2,9%)	1 (5,6%)	3 (25,0%)	5 (3,0%)	23.65 p<0.001

Tra gli aspetti che caratterizzano il nostro studio (Tab. III), vi è il mancato riscontro di una positività nel gruppo di controllo mentre in altri studi questa veniva riscontrata in misura prossima al 5%. In questi il gruppo di controllo era costituito da soggetti ospedalizzati (in alcuni casi affetti da patologie tumorali), e tale fatto aveva già costituito una delle limitazioni riconosciute dagli autori. Considerato che in letteratura il riscontro di una sieropositività per anti-p53 nella popolazione generale è notoriamente molto raro, il dato descritto nel nostro studio appare in linea con quanto atteso.

In nostro interesse verso questo marker ai fini di una diagnosi precoce ha preso indubbiamente corpo dopo la descrizione di alcuni casi di ASL23 dove l'anti-p53 si era positivamente meso e talvolta anni prima della manifestazione clinica del tumore (evento già descritto per il tumore polmonare (11, 12, 13, 14) mammario (15, 16, 17) e lesioni maligne asbesto-correlate (18, 19, 20, 21, 22). Le conoscenze finora acquisite (recenti in quanto i lavori descritti vengono condotti dopo il 1996) pongono tuttavia alcuni punti critici che necessitano di riflessione. Negli studi descritti, la positività a tale marker, nei soggetti esposti a concentrazioni superiori a 2000 ppm, era non inferiore al 50%. Tale percentuale di positivizzazione appare molto elevata se si considera che l'ASL è un tumore molto raro, ed è pertanto molto inverosimile che tutti questi casi possano andare incontro ad un tumore. La determinazione del marker in questa eventualità apparirebbe di scarso interesse prognostico, in quanto scarsamente sensibile (ovvero inducente troppi falsi positivi). Questo risultato inoltre sarebbe in palese contrasto con quanto acquisito e ben supportato in letteratura, dove si riconosce al marker una sensibilità elevata (24, 25) attorno al 95% (9); la sua presenza infatti è sempre da ascriversi alla presenza o futuro sviluppo del tumore.

Pur mantenendo un trend crescente di positività dell'anti-p53 con l'esposizione al CV, nel nostro studio questa non viene rilevata fin quando l'esposizione cumulativa non supera i 1000 ppm. Tale aspetto non trova conforto in altri studi, che rilevano positività anche per basse esposizioni al CV, talvolta equivalenti agli attuali TLV (tanto da indurre gli autori a ritenere l'esposizione agli attuali TLV comunque potenzialmente pericolosa). La positività nel nostro lavoro è, invece, netta quando le esposizioni superano i 2000 ppm. In sostanza si riscontra la presenza di un'apparente soglia minima che non è stata rilevata in altri studi (7, 8, 23, 25). Considerando che il CVM si è storicamente dimostrato cancerogeno nelle alte esposizioni, non appare utile ignorare, senza sminuire per questo la necessaria attenzione nei confronti di un cancerogeno, la possibilità che esista una soglia minima di efficacia dello stesso.

Un criterio di prudenza fino ad oggi sollevato nei confronti della possibile pericolosità delle attuali basse esposizioni è stato l'assenza di una storia sufficientemente lunga che permetta di escludere, sulla base dell'esperienza, lo sviluppo di una neoplasia. È d'altra parte noto che il tempo medio di latenza nella comparsa dell'ASL nei soggetti con storia di alta esposizione è stato di circa 22 anni. Sono passati ormai 30 anni da quando nei paesi occidentali sono state ridotte le esposizioni, ed almeno da 25 anni queste risultano ben controllate e limitate in un range molto ristretto (normalmente inferiore ai 3 ppm). Il mancato riscontro di un solo caso di neoplasia in queste realtà conforta indirettamente verso la possibile presenza di una soglia di attività del tossico ai fini cancerogeni.

Indubbiamente la possibilità di disporre nella sorveglianza sanitaria di soggetti esposti a pregresse elevate concentrazioni di CV, di markers dotati di elevata sensibilità appare di grande interesse medico. È peraltro evidente che il semplice riscontro di una positivizzazione di tali markers non è di grande aiuto ai fini di una diagnosi precoce in ragione della scarsa specificità della quale sono dotati (valutata in misura prossima al 20-40% (9)) che limita pesantemente la possibilità di individuare precocemente la natura della lesione tumorale. L'individuazione di questi marker rappresenta comunque un importante passo in avanti ai fini di una diagnosi precoce, ed è verosimile che ulteriori ricerche (ad esempio attraverso l'associazione di markers differenti) possano elevarne la specificità.

Deve inoltre essere tenuto in considerazione che tali informazioni a fronte di un indiscutibile vantaggio scientifico dato dalla possibilità di documentare il processo di cancerogenesi in vivo, attualmente presentano una ricaduta solo futuribile nella clinica pratica. La loro positivizzazione infatti induce il medico a sospettare la presenza di un processo cancerogeno in atto, ma l'assenza di contestuali ulteriori informazioni sulla natura o sulla sede della lesione crea difficoltà circa un intervento diagnostico, e quindi terapeutico.

## Bibliografia

- 1) Viola PL. Pathology of vinyl chloride. *Med Lav* 1970; 61: 147-80.
- 2) Creech JL Jr, Johnson MN. Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J Occup Med* 1974; 16: 150-1.
- 3) Maltoni C, Lefemine G, Chieco P, Carretti D. Vinyl chloride carcinogenesis: current results and perspectives. *Med Lav* 1974; 65: 421-44.
- 4) Maltoni C, Lefemine G, Ciliberti A, Cotti G, Carretti D. Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride monomer: a model of risk assessment on an experimental basis. *Environ Health Perspect* 1981; 41: 3-29.
- 5) Hollstein M, Marion MJ, Lehman T, Welsh J, Harris CC, Martel-Planche G, Kusters I, Montesano R. p53 mutations at A:T base pairs in angiosarcomas of vinyl chloride-exposed factory workers. *Carcinogenesis* 1994; 15: 1-3.
- 6) Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 4855-4878.
- 7) Marion MJ, DeVivo I, Smith S, et al. The molecular epidemiology of occupational carcinogenesis in vinyl chloride workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1996; 68: 394-8.
- 8) Smith SJ, Li Y, Whitley R, Marion MJ, Partilo S, Carney WP, Brandt-Rauf PW. Molecular epidemiology of p53 protein mutations in workers exposed to vinyl chloride. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 302-8.
- 9) Soussi T. p53 Antibodies in the Sera of Patients with Various Types of Cancer: A Review. *Cancer Research* 2000; 60: 1777-1788.
- 10) Maroni M, Mocchi F, Visentin S, Preti G, Fanetti AC. Periportal fibrosis and other liver ultrasonography findings in vinyl chloride workers. *Occup Environ Med* 2003; 60: 60-5.
- 11) Schlichtholz B, Tredaniel J, Lubin R, Zalcmán G, Hirsch A, Soussi T. Analyses of p53 antibodies in sera of patients with lung carcinoma define immunodominant regions in the p53 protein. *Br J Cancer* 1994; 69: 809-16.
- 12) Lubin R, Zalcmán G, Bouchet L, Tredaniel J, Legros Y, Cazals D, Hirsch A, Soussi T. Serum p53 antibodies as early markers of lung cancer. *Nat Med* 1995; 1: 701-2.
- 13) Winter SF, Minna JD, Johnson BE, Takahashi T, Gazdar AF, Carbone DP. Development of antibodies against p53 in lung cancer patients appears to be dependent on the type of p53 mutation. *Cancer Res* 1992; 52: 4168-74.
- 14) Schlichtholz B, Legros Y, Gillet D, Gaillard C, Marty M, Lane D, Calvo F, Soussi T. The immune response to p53 in breast cancer patients is directed against immunodominant epitopes unrelated to the mutational hot spot. *Cancer Res* 1992; 52: 6380-4.
- 15) Green JA, Mudenda B, Jenkins J, Leinster SJ, Tarunina M, Green B, Robertson L. Serum p53 auto-antibodies: incidence in familial breast cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30: 580-4.
- 16) Davidoff AM, Iglehart JD, Marks JR. Immune response to p53 is dependent upon p53/HSP70 complexes in breast cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3439-42.
- 17) Partanen R, Koskinen H, Oksa P, Hemminki K, Carney W, Smith S, Brandt-Rauf P. Serum oncoproteins in asbestosis patients. *Clin Chem* 1995; 41: 1844-7.
- 18) Hemminki K, Partanen R, Koskinen H, Smith S, Carney W, Brandt-Rauf PW. The molecular epidemiology of oncoproteins. Serum p53 protein in patients with asbestosis. *Chest* 1996; 109: 22-26.
- 19) Brandt-Rauf PW, Smith S, Hemminki K, et al. Serum oncoproteins and growth factors in asbestosis and silicosis patients. *Int J Cancer* 1992; 50: 881-5.
- 20) Husgafvel-Pursiainen K, Kannio A, Oksa P, Suijala T, Koskinen H, Partanen R, Hemminki K, Smith S, Rosenstock-Leibu R, Brandt-Rauf PW. Mutations, tissue accumulations, and serum levels of p53 in patients with occupational cancers from asbestos and silica exposure. *Environ. Mol Mutagen* 1997; 30: 224-30.
- 21) Levesque MA, Dcosta M, Diamandis EP. p53 protein is absent from the serum of patients with lung cancer. *Br J Cancer* 1996; 74: 1434-40.
- 22) Trivers GE, Cawley HL, DeBenedetti VM, Hollstein M, Marion M, J, Bennett WP, Hoover ML, Prives CC, Tamburro CC, Harris CC. Anti-p53 antibodies in sera of workers occupationally exposed to vinyl chloride. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1400-7.
- 23) Mao L, Lee JS, Kurie JM, Fan YH, Lippman SM, Lee JJ, Ro JY, Broxson A, Yu R, Morice RC, Kemp BL, Khuri FR, Walsh GL, Hittelman WN, Hong WK. Clonal genetic alterations in the lungs of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 857-862.
- 24) Winter SF, Sekido Y, Minna JD, McIntire D, Johnson BE, Gazdar AF, Carbone DP. Antibodies against autologous tumor cell proteins in patients with small-cell lung cancer-association with improved survival. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 2012-2018.
- 25) Luo JC, Liu HT, Cheng TJ, Du CL, Wang JD. Plasma p53 protein and anti-p53 antibody expression in vinyl chloride monomer workers in Taiwan. *J Occup Environ Med* 1999; 41: 521-6.

D. Sivo, L. Bisceglia, G. de Nichilo, S. Bruno, G. Assennato

## Studio di mortalità di lavoratori addetti alla produzione di cellulosa e carta in Puglia

**RIASSUNTO.** Sono stati studiati 2660 lavoratori addetti alla produzione di cellulosa e carta in Puglia. Per confrontare il tasso di mortalità di questa coorte con quello della popolazione pugliese è stato usato il Tasso Standardizzato di Mortalità. È stato osservato un significativo rischio di cancro associato al lavoro.

**Parole chiave:** studio di mortalità, lavoratori della cellulosa e della carta, cancro.

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

**MORTALITY STUDY ON PULP AND PAPER WORKERS IN APULIA (ITALY).** The authors studied a cohort of 2660 pulp and paper workers in Capitanata, Apulia (Italy). All workers with at least 1 year of employment on January 1 1965 or thereafter until March 30, 2000 were studied. Standardized Mortality Ratios (SMRs) were used to compare the mortality rates of the cohort with those of Apulian population. Ninetyfive percent confidence intervals (CIs) for SMRs were obtained. Cancer risks significantly associated with work were observed: all causes for males (SMR 112.09, 95% CI 104.91 - 119.77), brain cancer for males (SMR 206.04, 95% CI 103.04 - 412.01), digestive tract for males (SMR 126.78, CI 100.63 - 159.73). Association with other malignancies are suggested in this study for Laryngeal and Kidney. These malignancies have been associated with different exposures in the production cycle: biocides (Kidney), Formaldehyde (Kidney, Brain). Unclear is the risk factor for the excess showed in digestive tract cancer.

**Key words:** mortality study, pulp and paper workers, cancer.

### Introduzione

L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) sta conducendo uno studio internazionale sul possibile rischio di cancro legato al ciclo produttivo della carta. In totale sono 19 i centri di 15 paesi partecipanti allo studio con un totale di circa 100.000 lavoratori su cui è in corso un follow-up onde determinarne mortalità e morbilità. Uno degli obiettivi dello studio è quello di identificare il rischio di cancro per fattori causali; ciò comporta la definizione di stime di esposizione per un grande numero di sostanze chimiche a cui i lavoratori sono esposti nel ciclo di produzione della carta. Dalla fine degli anni '30 una realtà importante del tessuto produttivo della Capitanata in Puglia è stata rappresentata dalla Cartiera.

Molti studi epidemiologici hanno dimostrato effetti sulla salute dei lavoratori addetti in aziende del ciclo della produzione della carta, con particolari evidenze per le patologie croniche dell'apparato respiratorio per alcune neoplasie.

Molte sono le fonti di esposizione accertate nel ciclo produttivo della carta: concentrazioni di composti solforati emessi nel processo di riduzione in polpa delle materie prime; composti clorurati sono stati impiegati per lo sbianchimento della polpa; composti organoclorurati sono stati generalmente identificati nei liquami residui della produzione delle materie prime. L'esposizione a diossine policlorinate ed a furani sono state stimate e misurate in alcuni studi (20, 21); polveri di carta, microrganismi ed endotossine sono state rilevate nelle aziende anche addette al riciclo della carta.

Altre ben note sostanze cancerogene, infine, sono state utilizzate nel processo di produzione: asbesto, polveri di legno e formaldeide.

Obiettivo del presente studio è di studiare la mortalità generale e causa specifica in una coorte di lavoratori di cartiera dell'Istituto Poligrafico Zecca dello Stato di Foggia.

### Materiali e Metodi

Sono stati ammessi allo studio tutti i soggetti di sesso maschile e di sesso femminile che avevano prestato servizio presso lo stabilimento IPZS di Foggia, come operai o impiegati, per almeno un anno, nel periodo compreso tra l'1 Gennaio 1965 ed il 31 Marzo del 2000.

La coorte è "troncata" "a sinistra" poiché i tassi regionali di riferimento sono disponibili a partire dal 1965.

La coorte è stata ricostruita partendo dai libri-matricola presenti nell'azienda.

Non sono state raccolte informazioni su fumo di tabacco e altri fattori di rischio correlati allo stile di vita.

Per tutti i soggetti della coorte è stato effettuato l'accertamento dello stato in vita alla data del 31/03/2000, tramite ricerca diretta presso l'anagrafe del Comune di residenza, annotato sui libri matricola.

Sono state raccolte le cause di morte registrate sulle rispettive schede di morte presso gli Uffici di Igiene delle AUSL di competenza.

La codifica delle cause di morte è stata realizzata mediante l'utilizzazione della IX Revisione della "Classificazione internazionale delle malattie, traumatismi e cause di morte". La codifica è stata effettuata da parte di personale medico opportunamente preparato. Al fine di comparare la mortalità della coorte con quella della popolazione pugliese sono stati utilizzati i Rapporti Standardizzati di Mortalità (SMR).

**Tabella I. Mortalità per tutte le cause e causa specifica nella coorte di lavoratori (SMR calcolati utilizzando i Tassi regionali Pugliesi)**

Sesso	Osservati	Attesi	SMR	IC 95%	Causa di Morte
Femmine	75	62.94	117.57	93.61 - 147.65	Tutte le cause
Maschi	876	781.49	112.09	104.91 - 119.77	Tutte le cause
Femmine	13	12.65	102.77	59.67 - 176.98	Tutti i tumori
Maschi	215	195.68	109.88	96.13 - 125.59	Tutti i tumori
Femmine	0	0.81	0.00		Tumori app. respiratorio
Maschi	71	69.92	101.54	80.47 - 128.13	Tumori app. respiratorio
Femmine	0	0.03	0.00		Tumori laringe
Maschi	10	5.70	175.29	94.32 - 325.79	Tumori laringe
Femmine	0	0.06	0.00		Tumori pleura
Maschi	1	1.81	55.30	7.80 - 392.61	Tumori pleura
Femmine	0	0.12	0.00		Tumori peritoneo
Maschi	2	0.82	242.96	60.76 - 971.45	Tumori peritoneo
Femmine	5	4.70	106.37	44.27 - 255.56	Tumori app. digerente
Maschi	72	56.79	126.78	100.63 - 159.73	Tumori app. digerente
Femmine	0	0.22	0.00		Tumori vescica
Maschi	12	13.13	91.39	51.90 - 160.93	Tumori vescica
Femmine	1	0.13	747.87	105.35 - 5309.31	Tumori rene
Maschi	6	2.91	205.91	92.51 - 458.32	Tumori rene
Femmine	1	0.29	347.96	48.94 - 2466.67	Tumori encefalo
Maschi	8	3.88	206.04	103.04 - 412.01	Tumori encefalo
Femmine	1	1.03	96.66	13.62 - 686.23	Tumori emolinfopoietico
Maschi	19	13.60	139.69	89.10 - 219.00	Tumori emolinfopoietico
Femmine	2	3.71	53.94	13.49 - 215.70	Malattie respiratorie
Maschi	96	89.52	107.24	87.79 - 130.98	Malattie respiratorie

I rapporti standardizzati di mortalità (SMR) sono stati calcolati mediante il software statistico "Stata vers. 7", utilizzando come riferimento i tassi di mortalità specifici per causa, sesso, classe di età e periodo di calendario della popolazione della Regione Puglia nel periodo 1970-1997. Per il quinquennio 1965-1969 sono stati utilizzati i tassi del 1965; per gli anni 1998, 1999 e 2000 sono stati utilizzati i tassi del 1997.

Gli intervalli di confidenza (I.C.) al 95% associati alle stime degli SMR sono stati calcolati in base alla distribuzione Poissoniana del numero delle morti osservate.

## Risultati

Eccessi di mortalità con intervallo minore dell'intervallo di confidenza superiore a 100 sono stati evidenziati per: tutte le cause nel sesso maschile (SMR=112.09, 95% CI 104.91- 119.77), per i tumori encefalici nel sesso maschile (SMR=206.04, 95% CI 103.04 - 412.01) e per i tumori renali nel sesso femminile (un solo caso osservato, 0.13 attesi, SMR=748.84, 95% CI 105.48 - 5316.10), per i tumori del tratto digerente negli uomini (SMR=126.78, 95% IC 100.63 - 159.73), per le cirrosi per le donne (SMR = 247.09, 95% IC 102.85 - 593.65). Poco al di sotto del valore 100 si trovano i limiti inferiori degli intervalli degli SMR di: tutti i tumori, tumori laringei, e malattie cardiocircolatorie per il sesso maschile e tutte le cause per il sesso femminile (Tab I).

## Discussione

I risultati del presente studio appaiono nel complesso in accordo con quanto emerge dalla letteratura nazionale ed internazionale sugli studi di mortalità in merito al settore della carta.

L'eccesso riscontrato per tumori encefalici nel sesso maschile trova riscontro nella letteratura internazionale in relazione al ciclo produttivo utilizzato e alla latenza. Circa l'ipotesi eziologica di tale eccesso, Matanosky et al., ne riferiscono la presenza nei lavoratori che utilizzano lo spapolamento mediante soda, la stessa tecnica utilizzata nello stabilimento di Foggia. Va inoltre sottolineato che la produzione dello stabilimento oggetto del nostro studio riguarda in ampia parte la cartotecnica e la produzione di targhe automobilistiche, operazioni che prevedono il trattamento della carta con numerosi solventi e collanti, molti dei quali noti cancerogeni; altri autori hanno postulato il possibile ruolo causale della esposizione a formaldeide nel determinismo degli eccessi di mortalità per neoplasie dell'encefalo in cartiera.

Non è emerso alcun eccesso nella mortalità per tumori di trachea bronchi e polmoni così come per le neoplasie delle fosse nasali e dei seni come è pure riportato in molti lavori. Tale assenza è verosimilmente legata alla possibile minore esposizione ad asbesto, noto cancerogeno per le vie respiratorie, nella coorte come è evidenziato dal singolo caso di mortalità per mesotelioma pleurico. Per quanto riguarda i seni e le fosse nasali il mancato incremento è legato verosimilmente alla non esposizione a polveri di legno duro visto il largo utilizzo di paglia nel ciclo produttivo.

Per quanto attiene all'eccesso riscontrato per mortalità dovuta a neoplasie del tratto digerente questo studio conferma quanto emerso in precedenza in letteratura; anche in questo caso, se si eccettua la generica esposizione a "polveri" come il talco non è possibile individuare agenti eziologici chiaramente legati allo sviluppo di neoplasie di esofago, stomaco e pancreas (la mortalità per tumori del colon e del fegato è confrontabile a quella attesa). È comunque importante ricordare come tali patologie (cr stomaco, esofago e pancreas) sono strettamente legate a fattori di tipo socioeconomico e voluttuario; il ruolo di possibili attori confondenti in tal senso non è stato valutato nel presente studio.

Ulteriori studi sono in corso al fine di meglio definire l'esposizione dei lavoratori; uno studio Caso-Controllo "nested" potrebbe essere utile allo scopo.

## Bibliografia

- 1) Anderson E, Nilsson R, Torden K. Gliomas among men employed in the Swedish pulp and paper industry. *Scand J Environ Health* 2002; 28: 333-340.
- 2) Band PR, Le ND, Fang R, Astrakianakis G, Bert J, Keefe A, Krewski D. Cohort cancer incidence among pulp and paper mill workers in British Columbia. *Scand J Work Environ Health* 2001; 27: 113-119.
- 3) Coble JB, Lees PS, Matanoski G. Time trends in exposure measurements from OSHA compliance inspections of the pulp and paper industry. *Apl Occup Environ Hyg* 2001; 16: 263-270.
- 4) Coggon D, Wield G, Pannett B, Campbell L, Boffetta P. Mortality in employees of a Scottish paper mill. *Am J Ind Med* 1997; 32: 535-53.
- 5) Fassa AG, Facchini LA, Dall'Agnol MM. The Brazilian cohort of pulp and paper workers: the logistic of a cancer mortality study. *Cad Saude Publica* 1998; 14 Suppl 3: 117-123.
- 6) Henneberger PK, Lax MB. Lung cancer mortality in a cohort of older pulp and paper workers. *Int J Occup Environ Health* 1998; 4: 147-154.
- 7) Henneberger PK, Ferris BG, Monson RR. Mortality among pulp and paper workers in Berlin, New Hampshire. *Br J Ind Med* 1989; 46: 658-664.

F. Giannandrea, P. Marini Bettolo, A. D'Onofrio, <sup>1</sup> F. Riccardi, P. Bernardini

## Reazioni sistemiche da punture di imenotteri: indagine epidemiologica su 100 agenti del corpo forestale dello Stato

Università Cattolica del S. Cuore - Roma - Istituto di Medicina del Lavoro e <sup>1</sup> Servizio Prevenzione e Protezione Coordinamento Regionale del Lazio del Corpo Forestale dello Stato

**RIASSUNTO.** È stato effettuato uno studio epidemiologico sulla prevalenza di reazioni sistemiche tra i lavoratori forestali esposti al rischio di puntura di imenotteri. È stato esaminato un campione di 100 agenti del Corpo Forestale del Lazio sottoposti a visita medica con anamnesi raccolte mediante un questionario predisposto allo scopo di valutare la prevalenza di reazioni sistemiche. È stato trovato che il 78% dei soggetti era stato vittima di punture di imenotteri e il 5% aveva sperimentato reazioni sistemiche. La percentuale risulta più alta rispetto a quella della popolazione generale stimata nel 0,3-3,3% e depono per una condizione di rischio specifico per tali lavoratori. Considerata la possibile gravità delle reazioni sistemiche si propongono alcuni interventi di prevenzione secondaria per migliorare la sicurezza di questi lavoratori.

**Parole chiave:** reazione sistemica, punture di imenotteri, indagine epidemiologica, corpo forestale dello Stato.

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

*An epidemiological study on the prevalence rate of systemic reactions among forestry workers exposed to hymenoptera stings was performed. A sample of 100 Forestry Department Agents was studied using a questionnaire with the purpose of evaluating the prevalence rate of systemic reactions due to hymenoptera stings. From the questionnaire it was found that 78 (78.0%) of the subjects had histories of Hymenoptera stings and 5.0% had experienced systemic reactions. In conclusion, we found that the percentage of systemic reactions was relatively higher than that in the general population previously reported (0,3-3,3%). Efforts should be made for the sake of these Hymenoptera hypersensitive workers to popularize venom immunotherapy.*

**Key words:** systemic reactions, hymenoptera stings, epidemiological survey, forestry department agents.

### Introduzione

Le reazioni da punture di Imenotteri (Apidi e Vespidi) vengono considerate comunemente un fenomeno raro e di elettiva pertinenza di branche come l'allergologia o la medicina d'urgenza, ma in realtà costituiscono un problema medico diffuso e sottostimato, che può interessare con variegata multiformità nosologica numerosi scenari della medicina del lavoro. Alcune categorie professionali, infatti, presentano un rischio di puntura di imenotteri più elevato rispetto alla popolazione generale; si tratta di apicoltori, agricoltori, operai forestali, giardinieri, fruttivendoli, addetti nelle serre, operatori ecologici, pompieri, operai che svolgono lavori all'aperto o in vicinanza di boschi, frutteti, ecc (1). Tra gli apicoltori, ad esempio, la percentuale di soggetti destinata a sviluppare reazioni sistemiche gravi e potenzialmente fatali è del 14-43% rispetto allo 0,15-3,3% della popolazione generale e circa la metà dei soggetti allergici a veleno di ape è rappresentata unicamente da questa categoria (1,2). Questo dato conferma che le frequenti esposizioni a punture, come può avvenire in alcuni ambiti lavorativi, favoriscono un incremento della suscettibilità a sviluppare reazioni sistemiche.

### Materiali e metodi

Abbiamo iniziato uno studio su 100 agenti del Corpo Forestale del Lazio sottoposti ad esame clinico completo e ad indagini ematochimiche e funzionali nell'ambito di un più vasto programma di sorveglianza sanitaria. L'età media era di 40 anni, l'anzianità lavorativa media di 17 e le mansioni erano varie e diversificate, svolte prevalentemente in ambienti esterni e di tipo rurale: attività di controllo del territorio, ispezione di discariche abusive, servizio anti-bracconaggio, attività anti-incendio durante i mesi estivi. È stato predisposto un questionario atto a valutare l'entità dell'esposizione a punture di imenotteri e le possibili reazioni conseguenti. Sono stati esaminati i seguenti aspetti: 1) Numero di punture avvenute in passato: nessuna, 1-4, 5-10, 11-30, più di 30. 2) Tipo di imenottero anamnesticamente coinvolto in una o più occasioni: ape, vespa, calabrone o più di uno. 3) Manifestazioni cliniche: reazione locale, locale estesa (definita come eritema esteso per più di 10 cm di diametro, della durata di almeno 24 ore, senza segni e sintomi di reazione sistemica) e reazioni sistemiche (uno o più dei seguenti sintomi: orticaria generalizzata, vomito, dispnea, vertigini, perdita di coscienza). 4) Se il soggetto era stato o meno visitato da un medico dopo la puntura e se si era sottoposto o meno ad un trattamento immunoterapico specifico.

### Risultati

Dei 100 soggetti esaminati, 78 presentavano una storia pregressa di punture di imenotteri. 5 di essi avevano sperimentato una reazione sistemica così caratterizzata: angioedema 4 casi, dispnea 1 caso, orticaria generalizzata 1, ma in nessun caso si è verificata perdita di coscienza da stato di shock. In un caso il soggetto vittima della reazione sistemica era stato trattato precedentemente con immunoterapia specifica. Tra gli agenti con storia di punture, 45 (58%) sono stati punti da 1 a 4 volte, 22 (28%)

5-10 volte, 7 (9%) da 11 a 30 volte e 4 (5%) più di 30 volte. Gli imenotteri implicati erano in 20 casi api, in 33 più di un imenottero (ape e/o vespa e/o calabrone), 19 soggetti furono punti da vespe e 6 da calabrone (Tab. I).

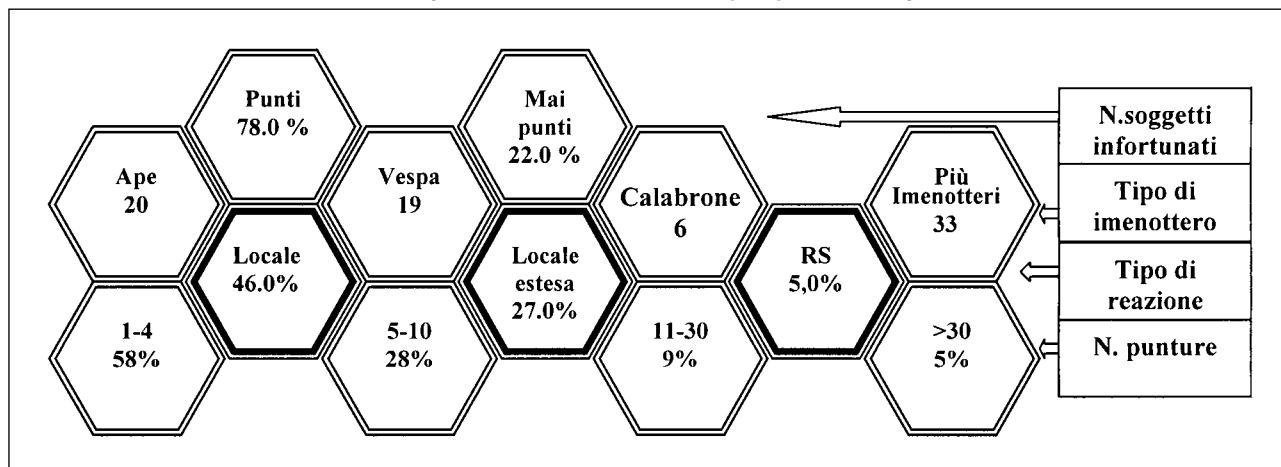
**Tabella II. Prevalenza delle reazioni sistemiche (RS) in diverse popolazioni lavorative a rischio**

GRUPPI A RISCHIO	PREVALENZA DELLE SR
APICOLTURA	14-43% (3)
ATTIVITÀ FORESTALI	21,4% (4)
LAVORI IN SERRE	10% (5)
ATTIVITÀ URBANE	1% (6)
POPOLAZIONE GENERALE	0.02-3,3% (2)

**Commento e conclusioni**

La prevalenza di reazioni sistemiche (RS) da puntura di imenotteri nella popolazione generale riportata in letteratura varia dallo 0.15 al 3.3% (2). La percentuale di reazioni sistemiche è più alta, dal 14 al 43%, in popolazioni lavorative fortemente esposte come gli apicoltori (3). Tra i lavoratori forestali questa percentuale risulta essere del 21,4% secondo Shimizu e coll. (4). La frequenza di reazioni negli addetti in serre che utilizzano bombi per l'impollinazione è del 10% secondo Kochuyt e coll. (5); i valori più bassi rispetto a quelli riscontrati in altre categorie professionali a rischio possono essere attribuiti ad un periodo più breve di esposizione (Tab. II). La prevalenza di reazioni sistemiche osservate nel presente studio è risultata essere del 5%, superiore al più alto valore riscontrato nella popolazione generale (Tab. II). Il valore è tuttavia inferiore alla percentuale riportata tra i forestali di Shimizu e coll. e questo è senz'altro frutto della diversità dei due campioni: il campione studiato dai ricercatori giapponesi era costituito fondamentalmente da una popolazione di addetti al disboscamento, di provenienza prevalentemente rurale, mentre il nostro gruppo svolgeva mansioni assai diversificate che andavano dal controllo dell'abusivismo edilizio, alla protezione del territorio, al servizio anti-incendio durante la stagione estiva. I dati presentati richiedono approfondimenti allergologici e costituiscono un passaggio preliminare per una indagine su un campione più ampio. In Italia non esistono a tutt'oggi dati che permettano di definire la reale dimensione del fenomeno che, per le categorie esposte a rischio specifico, è inquadrabile come un infortunio sul lavoro. In base a questi primi riscontri ed alla letteratura appare opportuno suggerire una maggiore attenzione da parte dei medici del lavoro verso le reazioni da punture di imenotteri, definendo accuratamente le professioni a rischio e proponendo misure preventive per i lavoratori allergici. Chi scrive ritiene che in tutti i casi di sospetta reazione sistemica vada effettuata una valutazione allergologica mirata e nei casi in cui si evidenzino una sensibilizzazione allergica vada approntato un ciclo di terapia desensibilizzante secondo i protocolli attualmente ritenuti più efficaci.

**Tabella I. Dati ricavati dal questionario somministrato agli agenti del Corpo Forestale dello Stato**



**Bibliografia**

1) Giannandrea F, Brandi G, Patriarca G, Nucera E, Schiavino D, Bernardini P. Rischio professionale di anafilassi da puntura di Imenotteri: il metodo di desensibilizzazione Ultra Rush. Atti del 65° Congresso S.I.M.L.I.I., Giardini Naxos-Taormina 11-14 Settembre 2002.  
2) Charpin et al. Epidemiology of hymenoptera allergy. Clin Exp Allergy 1994; 24; 1010-1015.

3) Annila I et al. Bee and wasp sting reactions in current beekeepers. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 77: 423-7.  
4) Shimizu T et al. Clinical and immunologic surveys of Hymenoptera hypersensitivity in Japanese forestry workers. Ann Allergy Asthma Immunol 1995; 74: 495-50.  
5) Kochuyt AM et al. Occupational allergy to Blumbe bee venom. Clin Exp Allergy.1993 Mar; 23(3): 190-5.  
6) Pucci S et al. Insect sting allergy: are fireman a category of risk? Allergy 37 (52 suppl.): 222, 1997.

F. Nori, I. Figà-Talamanca

## Esposizioni ambientali/occupazionali e tumore testicolare: esiste una relazione?

Dipartimento di Biologia Animale e dell'Uomo - Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

**RIASSUNTO.** L'incidenza del tumore del testicolo è aumentata, in molti paesi, negli ultimi 50 anni. Le differenze geografiche osservate e l'età di insorgenza bassa hanno sollevato l'ipotesi che fattori ormonali endogeni ed esogeni possano giocare un ruolo importante nello sviluppo del tumore. Tale ipotesi è sostenuta da studi sperimentali, da esperienze derivanti da disastri ecologici e da studi epidemiologici anche se l'eziologia del tumore testicolare è ancora sconosciuta. L'unico fattore di rischio resta, ad oggi, il criptorchidismo. **Obiettivo:** Il presente studio si propone di identificare possibili fattori di rischio per il tumore del testicolo in relazione ad esposizioni ambientali/occupazionali anche materne, ad "endocrine disrupters" durante il periodo critico dello sviluppo del testicolo. **Materiali e metodi:** Studio epidemiologico di tipo caso-controllo con popolazione ospedaliera. I casi sono stati identificati attraverso le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) e di Day-Hospital (DH) di pazienti con diagnosi di tumore del testicolo dal 1995 al 2002. I controlli, si stanno reclutando nei reparti di ortopedia di ciascun ospedale di provenienza dei casi. Ai casi (intervistati telefonicamente) e ai controlli (intervistati *vis-a-vis*) viene somministrato un questionario preparato *ad hoc*, che tiene conto di tutti i possibili fattori di rischio esaminati ad oggi nella letteratura scientifica e di tutti i possibili fattori di confondimento. Questionari specifici riportanti informazioni sullo stato di salute della madre durante la gravidanza, oltre alla professione e allo stile di vita, sono somministrati telefonicamente anche alle madri sia dei casi sia dei controlli. L'elaborazione dei dati e l'analisi dei risultati sarà effettuata con l'aiuto di un software statistico specifico per gli studi caso-controllo. **Conclusioni:** Questo studio costituisce una ulteriore indagine epidemiologica sulla possibile associazione tra esposizione ad endocrine disrupters nel periodo critico dello sviluppo del testicolo, ed insorgenza di tumore.

**Parole chiave:** esposizione ambientale, esposizione occupazionale, cancro testicolare.

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

**ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL EXPOSURE AND TESTICULAR CANCER: IS THERE A RELATIONSHIP?** Although the incidence and mortality of testicular cancer are low (1), it is of interest because of its increasing incidence, its earlier onset and its geographical distribution. A part for cryptorchidism, the aetiology is unknown but previous studies have raised the hypothesis that exogenous hormones like endocrine disrupters may play a role in the development of testicular cancer. **Objective:** The aim of this study is to identify possible risk factors of testicular cancer in relation to environmental and occupational exposure, of the subject himself and of his mother. In particular the study attempts to evaluate exposure to endocrine disrupters during the critical period of the development of the testis. **Material and methods:** This is an on going hospital case-control study conducted, at least, in six Roman hospitals. Cases were recruited from hospital discharge records from 1995 to 2002. Controls were selected randomly from the orthopaedics' division. We are therefore collecting data with personal interviews from patients and their mother. Subjects are interviewed by phone (cases) or face-to-face (controls). We are interviewing also the mothers to received information on pregnancy. Estimate odds ratio (OR) and 95% confidence interval will be calculated, using a statistical software program specific for case-control studies. **Conclusions:** The study will contribute to clarify if the hypothesis that exposure to endocrine disrupters may be involved in the development of testicular cancer.

**Key words:** environmental exposure, occupational exposure, testicular cancer.

Pur essendo caratterizzato da un bassi tassi di incidenza e mortalità, il tumore del testicolo ha mostrato, negli ultimi cinquanta anni, un incremento dell'incidenza in quasi tutti i paesi del mondo (1). In Italia il tasso di incidenza, standardizzato sulla popolazione nazionale, oscilla tra 1,1 per 100000 nella provincia di Ragusa e 5,1 per 100000 nella provincia di Parma (2). Un analogo incremento è stato osservato per altri disordini della salute riproduttiva maschile quali il criptorchidismo e l'ipospadia (3). Inoltre, la qualità e la quantità dello sperma sembrano essere in progressivo declino (4). Questo simile andamento suggerisce che dette alterazioni sono sintomi di una patologia comune definita "sindrome disgenica del testicolo" (5). L'eziologia del tumore testicolare è tuttora sconosciuta e il criptorchidismo è l'unico fattore di rischio accreditato (6). La precoce insorgenza di questo tumore in giovani adulti di 25-40 anni, con un picco massimo intorno ai 30 anni, lascia ragionevolmente pensare che fattori prenatali possano intervenire nel processo di cancerogenesi. La vita intrauterina e quella perinatale sono, infatti, periodi critici per la suscettibilità nell'esposizione a cancerogeni. Gli steroidi sessuali svolgono un ruolo importante nello sviluppo del testicolo ed agiscono precocemente nella vita di un individuo. Studi epidemiologici hanno evidenziato che alcune condizioni materne durante la gravidanza, quali età, peso eccessivo, nausea eccessiva farmacologicamente trattata, parità (condizioni tutte indicative di alterazioni ormonali), sono associate ad un incremento di rischio di tumore testicolare nella progenie (7-10).

Inoltre, le variazioni geografiche osservate nell'incidenza di paesi diversi e all'interno di uno stesso paese, sollevano l'ipotesi del coinvolgimento di fattori ambientali ed occupazionali. A riguardo studi internazionali hanno trovato associazioni positive tra alcune professioni ed incremento di rischio di tumore testicolare (Tab. I). Soltanto alcuni di essi hanno identificato specifiche sostanze probabilmente responsabili di un incremento del rischio negli esposti (11).

L'ipotesi di un coinvolgimento di xenoestrogeni, ormoni esogeni dalla potenziale attività estrogenica, è supportata da esperienze derivanti da disastri ecologici, da studi sperimentali e da studi epidemiologici (12). Sostanze dotate di attività estrogenica sono ubiquitarie. Alcune di esse sono "endocrine disrupters" accertate (pesticidi, fitoestrogeni, steroidi sessuali, alcuni farmaci) ma molte altre non sono state ancora oggi sufficientemente testate.

### Obiettivo

Il presente studio si propone di identificare possibili fattori di rischio per il tumore del testicolo in relazione ad esposizioni ambientali/occupazionali, anche materne, ad "endocrine disrupters" durante il periodo critico dello sviluppo del testicolo.

### Materiali e metodi

Il presente studio epidemiologico di tipo caso-controllo si sta conducendo nella città di Roma. Sono stati contattati dieci ospedali romani, selezionati in funzione del loro bacino d'utenza. La numerosità del campione, minima, prevedendo una frequenza di esposizione tra i casi del 20% e considerando il limite fiduciario del 95%, è di 100 casi e almeno 200 controlli. I casi sono stati identificati attraverso le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) e di Day-Hospital (DH) di pazienti con diagno-

**Tabella I. Studi epidemiologici sul tumore del testicolo in associazione con l'occupazione**

<b>Autori</b>	<b>Occupazioni a rischio</b>	<b>Risultati (CI or Pvalue)</b>
Mills et al. 1984	Minatori Attività agricola Industria agricola	OR=2,41 (1,09-5,36) OR=6,27 (1,83-21,49) OR=4,18 (1,55-11,3)
Mc Dowall et al. 1986	Addetti alle preparazioni alimentari Agricoltori Disegnatori	RR=1,82 (1,04-3,19) OR=1,85 (1,10-3,11) RR= 2,62 (1,23-5,55)
Marshall et al. 1990	Industria conciaria	OR=7,2 (1,9-27,7)
Hayes et al. 1990	Dirigenti Insegnanti Addetti ai servizi/commercio Operai addetti alla produzione	OR= 2,1 (1,1-4,2) OR=3,0 (1,4-6,7) OR=1,9 (1,0-3,5) OR=1,8 (1,1-2,7)
Kardaun et al. 1991	Attività materna nel settore sanitario	OR= 4,6 (1,1-19,1)
Van Den Eeden et al. 1991	Manager Tecnici del settore sanitario Commercianti Marinai, pescatori, piloti Elettricisti Lavori di precisione sul metallo Manovali Industria alimentare	OR= 1,5 (1,1-2,2) OR= 5,5 (1,1-26,3) OR= 1,5 (1,0-2,2) OR= 3,1 (1,2-7,9) OR= 2,8 (1,2-6,4) OR= 1,3 (1,5-3,9) OR= 1,5 (1,0-2,2) OR= 2,2 (1,0-4,9)
Zandjani et al. 1994	Lavoratori agricoli	SIR=333 (p<0,05)
Kristensen et al. 1996	Occupazione agricola paterna	RR=4,53 (2,17-9,44)
Knight et al. 1996	Settore ricreativo Servizi di business Minatori Processi preparazione bevande e alimenti	OR= 2,15 (1,17-3,95) OR= 1,66 (1,04-2,63) OR= 12,39 (2,22-69,27) OR= 3,20 (1,39-7,35)
Knight et al. 1997	Occupazione paterna nell'industria del legno Occupazione paterna nell'industria siderurgica Occupazione paterna nell'industria di prodotti alimentari Occupazione paterna nell'industria di preparazione di alimenti e bevande	OR= 10,46 (1,20-91,14) OR=3,28 (1,03-10,52) OR=2,79 (1,34-5,79) OR=4,36 (1,50-12,63)
Hardell et al. 1997	Esposizione a PVC	OR= 5,6 (1,1-196)
Ohlson et Hardell 1999	Industria della plastica PVC	OR=2,9 (1,3-6,5) OR=5,6 (1,1-196)
Knoke et al. 1999	Riparatori di attrezzature elettriche Riparatori elettronici/meccanici	RR=1,56 (1,23-2,00) RR=1,26 (1,01-1,58)

si di tumore del testicolo dal 1995 al 2002. I controlli, si stanno reclutando nei reparti di ortopedia di ciascun ospedale di provenienza dei casi.

Le cartelle cliniche dei casi e dei controlli riportano il tipo istologico e l'età di insorgenza. Le restanti informazioni sono ottenute tramite interviste. Mentre i casi sono intervistati telefonicamente, i controlli saranno intervistati *vis-a-vis*. Il questionario è stato preparato *ad hoc* e tiene conto di tutti i possibili fattori di rischio esaminati ad oggi nella letteratura scientifica e di tutti i possibili fattori di confondimento. Sono richieste informazioni relative alla residenza, all'anamnesi, alle professioni e allo stile di vita (abitudini alimentari, attività ricreative). Questionari specifici riportanti informazioni sullo stato di salute della madre durante la gravidanza, oltre alla professione e allo stile di vita, sono somministrati telefonicamente alle madri sia dei casi sia dei controlli. L'elaborazione dei dati e l'analisi dei risultati sarà effettuata con l'aiuto di un software statistico specifico per gli studi caso-controllo.

### Considerazioni e conclusioni

Questo lavoro presenta uno studio caso-controllo in corso sul tumore del testicolo. Le informazioni desunte dalle cartelle cliniche sono insufficienti per studiare esposizioni ambientali ed occupazionali come possibili fattori di rischio. Le stesse, oltre ad essere incomplete, non hanno un modello con formato univoco per tutte le strutture sanitarie.

Al momento sei ospedali su dieci stanno collaborando mentre due hanno rifiutato. Il tasso di risposta dei casi ad oggi contattati è del 85%. L'età media di insorgenza del tumore testicolare risulta essere di 30 anni. Il 58% dei casi è affetto da seminoma, il tipo istologico più comune.

Questo studio costituisce una ulteriore indagine epidemiologica sulla possibile associazione tra esposizione a sostanze con potenziale attività estrogenica, durante il periodo critico dello sviluppo del testicolo, ed insorgenza di tumore.

### Bibliografia

- 1) Parkin et al. Cancer incidence in five continents, VOL VI, IARC Scientific Publication 120, International Agency for Research on Cancer, Lyon 1992.
- 2) Zanetti R, Crossignani P. Il Cancro in Italia. I dati di incidenza dei Registri Tumori. 1988-1992. Volume II.
- 3) Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. Environ Health Perspec 1999 April; 107(4): 297-302.
- 4) Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Sakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. Br Med J 1992; 305: 609-613.
- 5) Skakkebaek NE, Rajpert-De-Meyts E, Main KM. Testicular Dysgenesis Syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Human Reproduction 2001; 16(5): 972-978.
- 6) Henderson BE, Benton B, Jing J, Yu MC, Pike MC. Risk factors for cancer of the testis in young men. In J Cancer 1979; 23: 598-602.
- 7) Møller H, Skakkebaek NE. Testicular cancer and cryptorchidism in relation to prenatal factors: case-control studies in Denmark. Cancer Causes Control 1997; 8: 904-12.
- 8) Akre O, Ekblom A, Hsieh CC, Trichopoulos D, Adami HO. Testicular nonseminoma and seminoma in relation to perinatal characteristics. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 883-8.
- 9) Depue RH, Pike MC, & Henderson BE. Oestrogen exposure during gestation and risk of testicular cancer. J Nat Cancer Inst 1983; 71: 1151-5.
- 10) Moss AR, Hosmond D, Bacchetti P, Torti FM, Gurgin V. Hormonal risk factors in testicular cancer. A case-control study. Am J Epidemiol 1986; 124: 39-52.
- 11) Hardell L, Ohlson CG, Fredrikson M. Occupational exposure to polyvinyl chloride as a risk factor for testicular cancer evaluated in a case-control study. Int J Cancer 1997; 73: 828-830.
- 12) Toppari J, Larsen J Chr, Christiansen P et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. Environ Health Perspec 1996 August; 104(suppl. 4): 741-803.

M. Menegozzo<sup>1</sup>, G. Diglio, M.L. Canfora, S. Menegozzo<sup>1</sup>, R. Quagliuolo<sup>1</sup>, S. Trinca<sup>2</sup>, P. Comba<sup>2</sup>

## Distribuzione della incidenza dei tumori maligni della pleura in campania nei periodi 1988-1994 e 1995-1997

<sup>1</sup> II Università degli Studi di Napoli - Dipartimento di Medicina Sperimentale - Registro dei Mesoteliomi della Campania

<sup>2</sup> Istituto Superiore di Sanità - Roma

**RIASSUNTO.** I dati di mortalità per tumore maligno della pleura in Campania sono stati disaggregati nei due periodi 1988-94 e 1995-97. Dalla valutazione comparata dei due periodi si identifica per il periodo 1995-1997 una area della Regione Campania, corrispondente alle cosiddette zone interne, nella quale si registra la emersione ex novo di un consistente cluster di mesoteliomi.

Tali dati sono analizzati ai fini di una possibile correlazione con cause professionali e/o extraprofessionali.

**Parole chiave:** mesoteliomi, mortalità in Campania.

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

Campania mortality data for pleura malignant tumor have been disaggregated in two periods 1988-94 and 1995-97. From the comparative appraisal, an area is identified for the period 1995-1997, corresponding to the so-called inner zones, in which the "ex novo" emersion of consisting cluster of mesotheliomas is recorded. Such data are analyzed for a possible correlation with professional and/or extraprofessional causes.

**Key words:** mesotheliomas, Campania mortality.

Nella Regione Campania, nel periodo 1988 - 1997 (1) si sono verificati 529 decessi per tumori maligni della pleura (344 maschi e 185 femmine) con un tasso standardizzato di mortalità x 100.000 pari a 1.24 così ripartito per genere:

- Tasso standardizzato (maschi): 1.65
- Tasso standardizzato (femmine): 0.84

La distribuzione dei tumori maligni della pleura in Campania nel periodo 1988 - 1997 è rappresentata dalla tabella I.

**Tabella I. Mortalità per mesotelioma pleurico  
Periodo 1988 - 1997**

**Casi e Tassi standardizzati di mortalità x 100.000  
Campania - Distribuzione per Provincia**

Provincia	Maschi		Femmine		Totale	
	n. casi	tasso	n. casi	tasso	n. casi	tasso
Caserta	39	1.36	28	0.94	67	1.15
Benevento	11	0.73	04	0.27	15	0.50
Napoli	227	2.30	110	1.03	337	1.63
Avellino	15	0.70	12	0.56	27	0.64
Salerno	52	1.17	31	0.69	83	0.94
<b>Totale Campania</b>	<b>344</b>	<b>1.65</b>	<b>185</b>	<b>0.84</b>	<b>529</b>	<b>1.24</b>
<b>ITALIA</b>	<b>5.942</b>	<b>2.17</b>	<b>3.152</b>	<b>1.09</b>	<b>9.094</b>	<b>1.61</b>

Emerge da questi dati che la Provincia di Napoli presenta il numero più elevato di tumori maligni della pleura (337) ed un tasso (1.63) superiore al tasso medio sia della Campania che della Italia.

Questo dato non sorprende dal momento che la provincia di Napoli è sede di storiche preesistenze di insediamenti produttivi legati alla accertata esposizione professionale ad amianto (cantieristica navale, costruzione e riparazione di rotabili ferroviari, industrie del cemento amianto, chimica e raffinazione del petrolio, industria siderurgica).

L'ulteriore analisi dei dati riportati nella tabella I, considerando una parziale disaggregazione per i periodi 1988-1994 e 1995-1997 mette in luce a partire dal 1995 una area territoriale della Campania che fornisce un gettito di tumori maligni della pleura che interessa zone dove non esistono storiche preesistenze di lavorazioni che comportano l'uso di materiali contenenti amianto.

In particolare nella tabella II è possibile evidenziare come tali aree di nuova emergenza di mesoteliomi interessano gli ambiti territoriali della provincia di Avellino (ASL AV1 ed ASL AV2), di Benevento (ASL BN1) e parzialmente di Salerno (ASL SA2 ed ASL SA3).

In particolare l'area di nuova emersione di mesoteliomi così rilevata coincide con l'area di più bassa densità di lavoratori ex esposti ad amianto (2) (118 ex esposti) rispetto alle aree di riconosciuta esposizione professionale ad amianto (con un totale di 9998 ex esposti).

**Tabella II**

ASL	Ex esposti ad amianto	Pop 1991	Mesot 88-97	Mesot 88-94	Mesot 95-97
AV 1	06	176.936	14	03	11
AV 2	71	257.788	13	05	13
BN 1	15	292.207	15	02	13
CE 1	112	310.511	32	16	16
CE 2	180	473.629	35	22	13
NA 1	3.779	1.054.601	153	111	42
NA 2	2.837	523.000	46	29	17
NA 3	673	439.590	33	25	08
NA 4	462	259.006	21	12	09
NA 5	1.860	719.874	84	56	28
SA 1	95	302.510	27	21	06
SA 2	24	480.669	36	07	29
SA 3	02	277.990	20	00	20
<b>TOT</b>	<b>10116</b>	<b>5589597</b>	<b>529</b>	<b>309</b>	<b>220</b>

Le ipotesi di lavoro formulate per la interpretazione della emersione di questa nuova area di incidenza di tumori maligni della pleura sono:

- ✓ Presenza di aree di lavoro nero decentrato in cui sono state trasferite attività con esposizione professionale ad amianto.
- ✓ Presenza di discariche abusive ed illegali nelle quali sono state riversate rilevanti quantità di materiali contenenti amianto in matrice friabile.
- ✓ Possibile contaminazione da insediamenti abitativi temporanei (containers, prefabbricati contenenti amianto) nella area del "cratere del sisma del 1980".

---

#### **Bibliografia**

- 1) Mastrantonio M, Belli S, Binazzi A, Carboni M, Comba P, Fusco P, Grignoli M, Iavarone I, Martuzzi M, Nesti M, Trinca S, Uccelli R" La mortalità per tumore maligno della pleura nei comuni italiani (1988 - 1997). Rapporto Istisan 02/12.
- 2) Menegozzo M, Battipaglia G, Menegozzo S, Quagliuolo R, Sturchio A. Mesoteliomi: esposizione non professionale nell'area del cratere in Irpinia. SUN - Giornate Scientifiche della Facoltà 2002 - Napoli 4 - 6 giugno 2002.

G.M. Ferri<sup>1</sup>, A. Gallo<sup>1</sup>, M. Sumerano<sup>1</sup>, M.R. De Nicolì<sup>1</sup>, A. Izzotti<sup>2</sup>, M. Conversano<sup>4</sup>, F. Bailardi<sup>4</sup>,  
G. Antonelli<sup>5</sup>, R. Crescenzo<sup>5</sup>, V. Ricci<sup>6</sup>, F. Cassano<sup>1</sup>, G. DeMarinis<sup>3</sup>, G. Elia<sup>3</sup>, V. Corrado, A. Lo Izzo<sup>1</sup>,  
G. De Nichilo<sup>1</sup>, A. Ferranini<sup>1</sup>, G. Assennato<sup>1</sup>

## Esposizione a IPA, 1-idrossipirene urinario e addotti al DNA in campioni di popolazione residenti a diversa distanza da un polo siderurgico

<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 Genova. Dipartimento di Scienze della Salute - Genova

<sup>3</sup> Fondazione "S. Maugeri" Pavia. Centro di Igiene Ambientale di Bari

<sup>4</sup> ASL/TA1. Dipartimento di Prevenzione - Taranto

<sup>5</sup> ASL/BA5 - Locorotondo (BA)

<sup>6</sup> ASL/BA5 - Alberobello (BA)

**RIASSUNTO.** Nello studio della associazione fra esposizione a sostanze presenti nell'ambiente è possibile utilizzare degli indicatori biologici, i quali, forniscono una informazione "integrata" che tiene conto delle diverse fonti di esposizione presenti nell'ambiente di lavoro e di vita, delle capacità di attivazione metabolica dei singoli individui e delle abitudini di vita che alla fine influiscono sulla quantità di sostanza che si bio-distribuisce all'interno dell'organismo. Questo studio si propone di valutare i livelli di esposizione ambientale ad IPA e i livelli di 1-idrossipirene urinario quale indicatore di dose interna di esposizione globale ad IPA, nonché di studiare l'eventuale associazione fra di loro come relazione dose-risposta. L'indagine è uno "studio trasversale o di prevalenza". La ricerca non studia l'associazione tra il fattore di rischio e la malattia, ma l'associazione tra il livello di idrossipirene nell'uomo, che rileva l'esposizione ad IPA, e una serie di fattori di rischio ritenuti tali poiché rappresentano possibili fonti di esposizione ad IPA. Di conseguenza molti fattori come il riscaldamento domestico, i gas di scarico veicolari, la combustione di carbone, legno ed oli, i cibi cotti alla brace, l'uso del caminetto, il piano di abitazione, possono determinare una esposizione ambientale ad IPA. Attualmente si riferirà sui risultati dello studio pilota.

**Parole chiave:** esposizione ad IPA, idrossi-pirene urinario, addotti al DNA, area industriale, campioni di popolazione.

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

**PAHs EXPOSURE, URINARY 1-PYRENOL AND DNA ADDUCTS AMONG POPULATIONS LIVING AT DIFFERENT DISTANCE FROM AN ITALIAN STEEL PLANT.** This study aims at measuring association between environmental exposure to PAHs and internal or biologically effective dose biomarkers among 212 individuals living at different distance from the industrial area of Taranto, Italy. Environmental PAH exposure was determined by area monitoring. PAH levels was measured by HPLC UV/FL. Urinary 1-hydroxypyrene levels were measured by HPLC/Fluorescence. The levels of DNA adducts were determined by <sup>32</sup>P-postlabelling. A questionnaire was administered to gather personal data, residence, occupational history, alcohol, tobacco smoke, and diet, to control for other sources of exposure to PAH. Blood and urinary samples, drawn from the subjects studied were collected and analysed. A multivariate regression model was used to investigate the influence of several confounding factors. Housing was placed within 1 km from smokestacks in Taranto and Statte, whereas they were more far away in Locorotondo and in Alberobello. The prevalence of current smokers was 31.6%.

**Key words:** PAHs exposure, Urinary 1-pyrenol, Dna adducts, industrial areas, population samples.

### Popolazione in studio

I campioni di popolazione sono costituiti da volontari reclutati fra i genitori di alunni iscritti in scuole elementari allo scopo di facilitare il reclutamento e per permettere una interazione con le stesse strutture scolastiche utile per la pianificazione di seminari di educazione ambientale ad alunni, genitori e docenti. Lo studio si è suddiviso in due campagne: una durante la stagione invernale ed una durante la stagione estiva.

La prima ha avuto inizio il 04/03/2002 e terminata il 27/03/2002, per un totale di 208 soggetti in studio.

La seconda campagna ha avuto inizio il 27/05/2002 e terminata il 17/07/02 per un totale di 118 soggetti in studio (di cui la maggioranza erano gli stessi soggetti della prima campagna). Questo perché nel periodo invernale ci si aspetta di ottenere livelli di 1-idrossipirene più alti a causa del maggiore inquinamento causato dal massiccio utilizzo del riscaldamento domestico.

I soggetti che hanno fornito il proprio consenso sono stati invitati a compilare due questionari.

Il primo somministrato dai medici della sezione conteneva informazioni su dati anagrafici, residenza, storia lavorativa, abitudini voluttuarie (alcol e fumo) e dietetiche al fine di controllare altre fonti di esposizione ad IPA in fase di analisi.

Il secondo questionario (autosomministrato) conteneva informazioni riguardanti abitudini di tipo voluttuario con maggiore attenzione rivolta alle abitudini alimentari.

Ogni soggetto è stato sottoposto a prelievo ematico ed urinario.

Un soggetto di ogni gruppo giornaliero veniva invitato ad indossare un campionatore personale. Inoltre un campione di urina veniva raccolto alle ore 06.00 e alle ore 08.00 del giorno successivo al trasporto del campionatore personale.

Tali campioni sono stati conservati ed analizzati in condizioni standardizzate.

Per la raccolta ed il prelievo dei campioni biologici sono stati attivati i servizi di Igiene delle ASL competenti; i campioni sono stati quindi inviati per l'analisi ai laboratori del Centro di Igiene ambientale e di Epidemiologia molecolare del D.I.M.I.M.P. dell'Università di Bari.

### Materiali e metodi

Uno studio del sample size è stato effettuato.

Le indagini di tipo molecolare, sono effettuate a partire da DNA estratto da linfomonociti isolati da sangue periferico.

Per determinare la presenza di polimorfismi genetici si utilizza la tecnica della PCR, coadiuvata dall'analisi di frammenti specifici di restrizione e/o da particolari tecniche elettroforetiche (SSCP) a seconda del tipo di polimorfismo da indagare:

Per individuare gli addotti al DNA causati da agenti cancerogeni, tra cui i composti policiclici aromatici, verrà utilizzata la tecnica del postlabelling con P32.

I livelli ambientali di IPA sono stati stimati mediante campionatori attivi di area sequenziali "sentinel" della ditta Tecora posizionati in punti rappresentativi delle aree in studio (tetti degli edifici scolastici); Tali campionatori sono dotati di membrana a fibra di vetro del diametro di 47 mm e con flusso di aspirazione di 20lt/min. Il monitoraggio è durato 12 ore al giorno, nelle diverse aree prestabilite per un totale di 12 posizioni; il monitoraggio ambientale è stato effettuato dal Centro di Igiene ambientale della fondazione Maugeri di Pavia -sede di Bari presso il D.I.M.I.M.P. dell'Università di Bari.

Per il campionamento personale sono stati utilizzati campionatori della ditta Giliam modello Gil Air 5 dotato di membrana in fibra di vetro del diametro di 20mm, e un flusso di aspirazione di 2,5 lt/min (dalle ore 8 alle ore 14 e dalle ore 14 alle ore 22)

Le analisi sia qualitative che quantitative degli IPA saranno effettuate in cromatografia abbinata ad un rilevatore UV/Fluorimetrico (HPLC UV/FL). I livelli di 1-idrossipirene urinario saranno determinati mediante HPLC/Fluorescenza. Per il calcolo della numerosità campionaria sarà scelto come obiettivo la evidenziazione di differenze statisticamente significative tra i due gruppi in studio riguardo ad un indicatore di dose biologicamente efficace. Per la stima delle medie attese nei due gruppi saranno utilizzati i valori riscontrati in esperienze precedenti nell'area tarantina.

Inoltre, sia i dati raccolti con il questionario, che quelli ottenuti dalle analisi di laboratorio saranno analizzati mediante il software "EPI-LOG PLUS" versione 3.0. Saranno effettuate analisi univariate e di correlazione su dati log trasformati; le differenze tra sottogruppi genotipici saranno valutate con il test del chi quadro o con il test esatto di Fisher quando questi saranno appropriati. Saranno usati test non parametrici come il kruskall Wallis e il Mann Whitney per le distribuzioni non simmetriche. Saranno usate inoltre analisi multivariate per studiare i determinanti della esposizione legati ai luoghi di vita e di lavoro dei soggetti reclutati per lo studio controllando per i principali fattori di confondimento. Le analisi multivariate saranno effettuate testando vari modelli e scegliendo infine il modello logistico non condizionale come modello migliore sui nostri dati.

### Caratteristiche della popolazione

Le determinazioni delle caratteristiche del gruppo di popolazione mostrano che: il sesso non varia in modo significativo tra i diversi gruppi di studio; gli uomini e le donne risultano essere distribuiti uniformemente nelle varie sottopopolazioni; vi è inoltre in generale una prevalenza di donne rispetto agli uomini; il campione è infatti costituito al 60,4% da donne e per il 39,6% da uomini, per la maggior parte persone coniu-

gate (87,1%). In realtà quest'ultimo risultato non deve stupire perché i soggetti che hanno aderito alla ricerca sono volontari arruolati tra i genitori di alunni di scuole elementari.

Il livello di istruzione invece, varia in maniera significativa tra i vari gruppi evidenziando un'associazione tra la scolarità e il luogo di residenza tale associazione risulta importante nell'analisi di alcune variabili. Il rione Tamburi di Taranto presenta un livello di istruzione inferiore a quello dei paesi di controllo. Nel rione Tamburi infatti, il 52,1% del campione ha come titolo di studio la licenza media, il 29,2% la licenza elementare, nei paesi di Locorotondo e Alberobello invece, vi è un'alta percentuale di diplomati (rispettivamente 43,5% e 52,9%). Locorotondo inoltre presenta una percentuale piuttosto alta di laureati (23,5% rispetto a quella relativa ad Alberobello (10,9%)), questo anche a causa del fatto che gli insegnanti della scuola di Locorotondo hanno partecipato attivamente alla ricerca compilando anche il questionario.

Al più basso livello di istruzione del quartiere Tamburi di Taranto rispetto agli altri paesi di studio, corrisponde una differenza significativa del tipo di mansioni svolte sul lavoro. Nel rione Tamburi infatti, vi è una bassa frequenza di impiegati, liberi professionisti, imprenditori, mentre sono fortemente rappresentate le casalinghe (63,9%) e gli agricoltori (19,4%). Nelle località di controllo e a Statte invece, la mansione che si presenta con la più alta frequenza è quella dell'impiegato. Alberobello inoltre, presenta la più alta percentuale di agricoltori (25,6%) ma questo risultato è da collegarsi direttamente alle caratteristiche prevalentemente rurali del paese. Nella città di Locorotondo invece, le casalinghe sono poco rappresentate al contrario dei liberi professionisti e degli imprenditori che si presentano con una frequenza piuttosto elevata; questo risultato può essere associato anche al fatto che Locorotondo è la città con il livello di istruzione più elevato.

### Caratteristiche abitative

Per quanto riguarda le caratteristiche abitative, il sottogruppo relativo al rione Tamburi di Taranto ha dichiarato di abitare prevalentemente in periferia, a Statte invece, le case si distribuiscono equamente tra la periferia e il centro della città; praticamente nessun individuo abita in zone rurali. Inoltre, nel quartiere Tamburi la maggior parte delle abitazioni è collocata all'interno di un'area distante circa 1 km dalle ciminiere industriali (91,7%), a Statte e Locorotondo solo una minima parte è situata a ridosso di ciminiere industriali (rispettivamente il 17,3% e 17,6%). Nei paesi di Alberobello e Locorotondo le case sono situate prevalentemente in periferia, ma vi è anche una percentuale piuttosto significativa di abitazioni collocate in zone rurali (26,1% ad AI-

**Tabella I. Unconditional logistic regression with dummy variables on place of residence**

Urinary hydroxypyrene categorized = 2 ( $\geq 0.08 \mu\text{M}/\text{M creat}$ )  
Cases: 55 Controls: 116 Chi-square 13.83 (7 DF)  $p = 0.05$

Variable	B	Exp(B)	S.E.(B)	B/SE	P
Place = Locorotondo	0.9034	2.468	0.5147	1.7553	0.0792
			95% c.l. 0.900 - 6.767		
<b>Place = Statte</b>	<b>1.3915</b>	<b>4.021</b>	<b>0.5782</b>	<b>2.4067</b>	<b>0.0161</b>
			<b>95% c.l. 1.295 - 12.488</b>		
Place = Taranto Tamburi	0.9871	2.683	0.6147	1.6058	0.1083
			95% c.l. 0.804 - 8.953		
Current smoking	0.2619	1.299	0.3795	0.6902	0.4900
			95% c.l. 0.618 - 2.734		
<b>Urban/Rural house</b>	<b>1.1362</b>	<b>3.115</b>	<b>0.4388</b>	<b>2.5894</b>	<b>0.0096</b>
			<b>95% c.l. 1.318 - 7.361</b>		
Floor	-0.2285	0.796	0.1592	-1.4354	0.1512
			95% c.l. 0.582 - 1.087		
Windows	-0.1012	0.904	0.1030	-0.9829	0.3257
			95% c.l. 0.739 - 1.106		
Constant	-2.0951	0.123	Stratum constant(s): 1.0572		0.0475
			95% c.l. 0.015 - 0.977		

berobello, 19,6% a Locorotondo): Ad Alberobello la popolazione non è esposta ad alcun tipo di inquinamento di tipo industriale; non vi è infatti presenza di ciminiera all'interno di un raggio di 1 km dal luogo in cui sono collocate le abitazioni.

Lo studio ha evidenziato un'associazione tra il luogo di residenza e il piano di abitazione: mentre Alberobello è caratterizzata da abitazioni che non superano il secondo piano così come prevede il suo piano regolatore (case costituite dal piano terra e al più dal primo piano), nelle località di Tamburi e Statte (quartieri popolari) sono presenti palazzine con piani superiori al secondo.

Ad Alberobello e Locorotondo i soggetti hanno utilizzato con maggiore frequenza il caminetto (rispettivamente il 71,7% e il 45,1%), mentre a Taranto nessun individuo ha utilizzato il caminetto nella settimana precedente il giorno del prelievo. Questo risultato non deve stupire; infatti se si tiene conto delle caratteristiche abitative del luogo di residenza si deduce facilmente che un individuo residente ad Alberobello ha una probabilità maggiore di possedere un caminetto e di usarlo rispetto a uno che abita nel rione Tamburi.

---

## Conclusioni

Il progetto di ricerca è ancora in corso. Ci aspettiamo di consolidare i risultati dello studio pilota che ha mostrato l'utilità dell'uso dell'idrossipirene urinario come biomarker di esposizione ad IPA anche a basse dosi, quali possono considerarsi le esposizioni misurate all'interno di popolazioni a diversa distanza da un centro siderurgico che si aggirano intorno all'ordine di grandezza dei nanogrammi. Questa utilità viene evidenziata soltanto se si controlla (attraverso l'uso di modelli multivariati) la associazione in studio per il peso di fattori determinanti contestuali quali possono considerarsi: le caratteristiche abitative, il traffico veicolare, il fumo di sigaretta e la dieta (tab. I). Alla luce dei risultati relativi alla determinazione dei polimorfismi genetici già disponibili potremo valutare la componente della variabilità dell'1-OHP urinario e degli addotti legata alla suscettibilità genetica.

---

## Bibliografia

- 1) Siwinska E, Mielzynska D, Smolik E, Bubak A, Kwapulinski J. Evaluation of intra and interindividual variation of urinary 1-hydroxypyrene, a biomarker of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *The Science of the Total Environment* 1998; 217: 175-183.
- 2) Bouchard M, Pinsonneault L, Tremblay C, Weber J-P. Biological Monitoring of environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in subjects living in the vicinity of a creosote impregnation plant. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 505-513.
- 3) Phillips DH. Polycyclic aromatic Hydrocarbons in the diet. *Mutation Research* 1999; 443: 139-147.
- 4) Viau C, Vyskocil A, Martel L. Background urinary 1-hydroxypyrene levels in non-occupationally exposed individuals in the Province of Québec, Canada, and comparison with its excretion in workers exposed to PAH mixtures. *The Science of the Total Environment* 1995; 163: 191-194.
- 5) Van Delft JHM, Steenwinkel M-J ST, Van Asten JG, De Vogel N, Bruijntjes-Rozier T CDM, Schouten T, Cramers P, Maas L, Van Herwijnen MH, Van Schooten F-Jan, Hopmans P MJ. Biological Monitoring to exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons of coke-oven workers in relation to smoking and genetic polymorphism for GSTM1 and GSTT1. *Ann Occup Hyg* 2001; 45 (5): 395-408.
- 6) Bouchard M, Krishnan K, Viau C. Urinary excretion kinetics of 1-hydroxypyrene following intravenous administration of binary and ternary mixtures of polycyclic aromatic hydrocarbons in rat. *Arch Toxicol* 1998; 72: 475-482.
- 7) Teixeira JP, Gaspar J, Martinho G, Silva S, Rodriguez S, Mayan O, Martin E, Farmer PB, Rueff J. Aromatic DNA adduct levels in coke oven workers: correlation with polymorphism in genes GSTP1, GSTM1, GSTT1 and CYP1A1. *Mutation Research* 2002; 517: 147-155.
- 8) Rojoa M, Cascorbi I, Alexandrov K, Kriek E, Auburtin G, Mayer L, Kopp-Schneider A, Roots I, Bartsch H. Modulation of benzo(a)pyrene diol-epoxide-DNA adduct levels in human white blood cells by CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 polymorphism. *Carcinogenesis* 2000; 21 (1): 35-41.