

Enrico Oddone, Marcello Imbriani

Approcci allo studio delle neoplasie occupazionali a bassa frazione eziologica

Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense, Unità di Medicina del Lavoro "Salvatore Maugeri", Università degli Studi di Pavia
Unità Operativa Ospedaliera di Medicina del Lavoro (UOOML), Istituto scientifico di Pavia, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS

RIASSUNTO. I tumori a bassa frazione eziologica professionale continuano ad essere un problema sanitario di rilievo, sia considerando che circa il 2-8% di tutti le neoplasie riconosce una esposizione lavorativa come agente concausale, sia considerando l'alto numero di lavoratori tutt'oggi esposti ad agenti cancerogeni sui luoghi di lavoro. Lo studio dei tumori "a bassa frazione" risulta quindi di grande interesse tanto da essere inserito come obiettivo dei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) del Ministero della Salute. In Italia sono stati utilizzati due principali metodologie di studio dei tumori a bassa frazione eziologica professionale, l'una basata sulla ricerca attiva "al letto del malato" e caratterizzata da un approccio maggiormente clinico-diagnostico, l'altra realizzata tramite studi di record-linkage e caratterizzata da un approccio maggiormente epidemiologico di popolazione. Il presente lavoro ha condotto una breve analisi comparativa dei due approcci e dei relativi risultati, il cui esito indica una validità di entrambi i metodi e una complementarietà degli approcci che ne suggeriscono l'utilizzo anche per l'attività di registri tumori specificamente dedicati alla ricerca dei tumori a bassa frazione eziologica professionale.

Parole chiave: tumori professionali, ricerca sistematica, progetto Occam, bassa frazione eziologica.

ABSTRACT. *Cancers with a low occupational etiologic fraction are still a major health issue, taking into account both that 2-8% of all neoplasm is attributable to occupational exposures and that a large amount of workers are still exposed to carcinogens in their occupational environments. The study of cancers with a low occupational etiologic fraction is to date of great interest, and consequently the Italian Ministry of Health have included this kind of research among the Essential Levels of Assistance (Livelli Essenziali di Assistenza, LEA), which represent the goals of the Italian Public Health System for the next years. In Italy, two major methodologies were used to monitor cancers with a low occupational etiologic fraction: the first one has been based on an active search carried out during the patients' hospitalization and featured by a clinical approach, while the second one, based on record-linkage studies, has been characterized by an epidemiological approach. This paper aims to briefly review these approaches and their major results, and, as a result, it indicates that both the methods could be useful for the study of cancers with a low occupational etiologic fraction, due to their complementary and interesting results.*

Key words: occupational cancers, systematic search, Occam Project, low etiologic fraction.

Introduzione

I tumori di origine professionale restano a tutt'oggi un problema sanitario rilevante essendo stato stimato che una percentuale compresa tra il 2 e l'8% di tutte le neoplasie maligne riconosca come causa o concausa una pregressa esposizione sul luogo di lavoro (1). Questo dato è rimasto sostanzialmente stabile dagli anni '80 del secolo scorso (2) e non sembra avere marcate differenze geografiche nei paesi più sviluppati, attestandosi, anche in tempi più recenti, al 2.4-4.8% negli Stati Uniti (3), al 2% nell'Europa del Nord nel suo complesso (4), all'8% nella sola Finlandia (5), al 5.3% in Gran Bretagna (6) e al 4% in Nuova Zelanda (7).

La dimensione del problema appare chiara anche considerando i dati dei lavoratori esposti. L'applicazione della metodologia CarEx (Carcinogenes Exposure) al contesto canadese mostra come sarebbero circa 4 milioni i lavoratori esposti a cancerogeni certi (Gruppo 1 IARC), pari a circa il 24% della forza lavoro totale (8). Nell'intera Unione Europea, negli anni '90, sempre secondo lo stesso strumento di stima, i lavoratori esposti a cancerogeni sarebbero stati circa 22 milioni, il 16% del totale dei lavoratori (9), mentre solo in Italia nello stesso periodo sarebbero stati circa 4 milioni, pari al 24% della popolazione di lavoratori (10). Analogamente, nell'Europa centro-orientale la percentuale di lavoratori esposti è risultata pari al 28% in Lettonia, Estonia e Lituania, e pari al 29% in Repubblica Ceca (11). Nonostante le valutazioni ottenute utilizzando il metodo CarEx siano state considerate sovrastimate o comunque non aderenti a risultati di analisi più accurate in alcuni contesti locali (12), hanno il pregio di conferire peso alla dimensione del fenomeno espositivo che appare comunque imponente anche utilizzando stime più prudenziali: ad esempio, in Italia, alcuni autori suggeriscono che gli esposti a cancerogeni siano stati al 2005 pari a 1,5 milioni (13), un dato in ogni modo da considerare con grande attenzione.

La grande maggioranza dei casi di neoplasia occupazionale osservati oggi sono il prodotto di esposizioni lontane nel tempo anche diversi decenni, data la lunga latenza che le malattie neoplastiche possiedono. Questa caratteristica, oltre alla possibile presenza di altri fattori espositivi causali non lavorativi, comporta la non sempre

facile attribuzione del nesso causale tra le esposizioni occupazionali stesse e i casi di neoplasia. Infatti, se alcune specie tumorali riconoscono un ridottissimo numero di agenti causali come, ad esempio, nel caso dei mesoteliomi o dei tumori naso-sinusal, la quasi totalità delle restanti sono attribuibili a diversi agenti con-causali, varianti presenti nei singoli casi patologici. Le neoplasie professionali in cui l'esposizione lavorativa sia riconosciuta come causa pressoché esclusiva della manifestazione patologica vengono generalmente definite "ad alta frazione eziologica professionale": a questo proposito è possibile citare, con intento esemplificativo non esaustivo, il caso paradigmatico del mesotelioma pleurico nei lavoratori del cemento-amianto (14, 15). Le restanti sono definite "a bassa frazione eziologica professionale" e proprio su queste ultime si sta concentrando sempre più l'attenzione sia dei ricercatori, sia delle autorità sanitarie, come dimostra l'inserimento dell'implementazione di specifici registri tumori "a bassa frazione" nel documento descrittivo dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) elaborato dal Ministero della Sanità (paragrafo Sorveglianza, prevenzione e tutela della salute e sicurezza nei luoghi di lavoro, punto C6).

Il presente lavoro ha lo scopo di cercare di delineare i principali approcci allo studio dei tumori "a bassa frazione eziologica" utilizzati nel nostro paese, in modo da fornire una breve panoramica dei risultati ottenuti e contribuire quindi alla discussione sul tema.

Tumori a bassa frazione eziologica e loro studio

I tumori "a bassa frazione eziologica" professionale rappresentano una sfida piuttosto importante per la medicina del lavoro. Data la possibile ampiezza dei fattori con-causali e l'intreccio di esposizioni professionali ed esposizioni voluttuarie e personali, ogni caso di neoplasia rappresenta, in un certo senso, un *unicum*. Il compito del medico del lavoro è quindi delicato e comporta la necessità dell'utilizzo di diverse competenze, sia clinico-diagnostiche sia epidemiologiche, per riuscire a ricondurre le osservazioni ad un quadro coerente che risponda contemporaneamente alle esigenze delle singole persone colpite dalla neoplasia, come anche alle necessità di studio dei tumori professionali tanto per quanto riguarda i singoli casi, tanto per quanto invece concerne la loro distribuzione a livello di popolazione. Ad oggi, nel nostro paese, sono state implementati due principali approcci, tra loro differenti, per assolvere a questi compiti, di seguito schematicamente descritti.

Approccio di ricerca sistematica

Come visto precedentemente, la stima della percentuale di tumori attribuibili alle esposizioni professionali sul totale dei tumori diagnosticati varia tra il 2 e l'8%, valore che può salire fino a circa il 25% (con singoli studi riportanti frazioni attribuibili del 40%) per alcune specifiche neoplasie come quella polmonare (16), comunque considerata "a bassa frazione". A fronte di queste osservazioni, in Italia, le segnalazioni di neoplasia profes-

sionale che giungono agli organi competenti sono estremamente ridotte (17), generando così una certa "perdita" di casi. La sottostima della percentuale delle neoplasie professionali è quindi particolarmente rilevante per i tumori "a bassa frazione eziologica", in qualche modo orfani di specifici Registri di patologia, presenti invece per le i mesoteliomi e i tumori naso-sinusal (Registro Nazionale Mesoteliomi - ReNaM e Registro Nazionale Tumori Naso-sinusal - ReNaTuns), considerati ad "alta frazione eziologica" professionale. Secondo Porru et al. (17) le ragioni di questa sottostima sono varie: mancanza di anamnesi lavorative accurate e dettagliate, difficoltà diagnostica per le caratteristiche intrinseche delle neoplasie a "bassa frazione eziologica" (lunga latenza, variabilità della durata dei periodi espositivi e della modalità espositiva, possibile molteplicità dei cancerogeni presenti sui luoghi di lavoro, evoluzione continua delle conoscenze scientifiche sui differenti xenobiotici o attività produttive di importanza cancerogena, ecc.), difficoltà burocratiche e amministrative per la segnalazione dei casi. Come osservano correttamente Porru et al., in linea teorica, ognuna di queste motivazioni è "aggredibile" implementando un sistema di ricerca attiva dei tumori professionali "perduti".

Lo schema di ricerca attiva, posto in essere in particolare per lo studio del tumore del polmone presso gli Spedali Civili di Brescia (17, 18), è schematizzabile come segue: a) sensibilizzazione alla problematica del personale dei reparti in cui più frequentemente viene posta diagnosi di tumore polmonare e ne viene effettuata la terapia (pneumologia, chirurgia toracica, radiologia e radioterapia, medicina interna); b) predisposizione di una scheda informativa sintetica la cui compilazione viene affidata ai medici dei reparti ricordati per ogni nuovo caso di neoplasia primitiva polmonare, i quali provvedono a inviare le schede informative ai colleghi del servizio di medicina del lavoro; c) prima valutazione delle segnalazioni da parte dello specialista in medicina del lavoro, con archiviazione dei casi in cui non vi è ragionevole sospetto di eziologia professionale della neoplasia; d) approfondimento dei rimanenti casi attraverso anamnesi occupazionale (raccolta nella quasi totalità dei casi direttamente dal paziente durante il periodo di ricovero nella struttura ospedaliera o il day hospital), anamnesi professionale (volta soprattutto all'individuazione di altri fattori di rischio non lavorativi, come ad esempio l'abitudine al fumo di sigaretta), anamnesi patologica (indirizzata in particolare alla valutazione di concomitanti patologie neoplastiche o di altre affezioni polmonari non tumorali), e valutazione ricostruttiva dell'ambiente di lavoro anche tramite collaborazione con il personale aziendale o i servizi ASL; e) predisposizione di relazione riguardante ogni singolo caso, corredata di giudizio diagnostico e considerazioni sul nesso di causalità; f) feed-back allo specialista ospedaliero, con indicazione sulla necessità di adempiere agli obblighi medico-legali; g) archiviazione dei singoli casi in apposita banca dati informatizzata, disponibile per la consultazione e l'elaborazione dei dati contenuti.

L'approccio descritto ha portato a risultati apprezzabili: nel periodo compreso tra il 1998 e il 2013 sono stati

valutati 3274 casi (circa 218 casi/anno), di cui 1522 (46.5%) sono stati ulteriormente approfonditi tramite l'iter precedentemente descritto, portando ad un riconoscimento di origine professionale del tumore polmonare in 395 casi (25.9% dei casi approfonditi). Il progresso rispetto al periodo precedente (1987-1998) in cui, come riportato dagli autori (17), solo poche decine di casi erano state oggetto di approfondimenti specifici appare evidente, come anche l'elevato numero di tumori occupazionali "ritrovati".

Approccio con record linkage

La possibilità di incrociare i dati disponibili in diversi database può essere sfruttata anche in ambito epidemiologico, ed in particolare nello studio dei tumori "a bassa frazione eziologica" occupazionale. Il progetto OcCaM (Occupational Cancer Monitoring), iniziato circa 10 anni fa (19) è concepito per produrre una serie di studi caso-controllo di popolazione in cui i casi di una o più patologie tumorali vengono individuati tramite i dati disponibili presso i registri tumori o attraverso i codici delle schede di dimissione ospedaliera (SDO). A questi vengono affiancati gli adeguati controlli, provenienti dalla stessa popolazione che ha generato i casi nello stesso arco temporale, generalmente in proporzione variabile tra 1:2 e 1:4 con procedura di *frequency matching* che tenga conto della struttura per sesso ed età dell'insieme dei casi selezionati. Da un punto di vista pratico, i controlli vengono casualmente selezionati dalle liste di cittadini iscritti al Sistema Sanitario Nazionale, secondo i criteri precedentemente descritti. Una volta terminata la selezione di casi e controlli, l'insieme delle persone selezionate viene inviato all'Istituto Nazionale di Previdenza Sociale (INPS), senza indicazione dello stato di caso o controllo, perché tramite il codice fiscale, usato come chiave di linkage, possa a ciascuno dei soggetti essere attribuita la propria storia lavorativa, disponibile in forma digitalizzata presso gli archivi INPS dal 1974. I soggetti che non hanno mai lavorato o che hanno lavorato nel settore pubblico non avranno nessuna corrispondenza nel database INPS e verranno pertanto esclusi dallo studio. Generalmente questa quota si assesta a circa il 40% del totale dei soggetti inizialmente selezionati (20). L'esposizione dei soggetti (sia casi che controlli) viene quindi determinata per molteplici settori industriali definiti sulla base dei codici Ateco 81, utilizzando i lavoratori del terziario e del commercio al dettaglio e all'ingrosso come popolazione di riferimento non esposta (19).

La metodologia sinteticamente descritta ha consentito di portare a termine, nei circa dieci anni di attività, diversi studi su tumori "a bassa frazione eziologica occupazionale", come quello del polmone (21), della vescica (22) e della mammella (20, 23). Inoltre, la metodologia OcCaM ha contribuito in alcuni casi, tramite condivisione dei risultati con i servizi territoriali delle ASL, all'individuazione di alcuni casi di tumori professionali fino a quel momento non denunciati, fornendo la base per un approfondimento clinico necessario alle successive procedure di segnalazione alle strutture competenti (24).

Discussione

Lo studio dei tumori "a bassa frazione eziologica" occupazionale si presenta non agevole per via della difficoltà della loro diagnosi, della necessaria valutazione di fattori di rischio non occupazionali, della non sempre ottimale conoscenza dei rischi connessi alle innumerevoli esposizioni lavorative, i cui effetti cancerogeni sono spesso riconosciuti a grande distanza dall'inizio dell'esposizione. Ciò nonostante, l'approfondimento da parte del medico del lavoro di questo campo di ricerca risulta essenziale, sia da un punto di vista clinico-diagnostico, sia da un punto di vista epidemiologico e di sanità pubblica, oltre che delle conseguenze medico-legali e assicurative.

A queste esigenze provano a dare una risposta entrambi le metodologie descritte, le quali posseggono sia innegabili punti di forza, sia alcuni limiti.

La ricerca attiva presso le strutture ospedaliere, come prospettata e compiuta da Porru et al. (17, 18), ha il limite materiale di potersi concentrare su una ridotta porzione di patologie tumorali, quelle più frequenti e quelle per cui più forte è il dato di letteratura indicante una correlazione con una o più esposizioni lavorative. Inoltre, richiede un ampio utilizzo di tempo e di personale medico specializzato per l'approfondimento di ogni singolo caso. Quest'ultimo è contemporaneamente anche il maggior punto di forza della metodologia che consente, con i più classici strumenti clinico-diagnostici, di valutare attentamente tutti i fattori di rischio che hanno interagito nel singolo paziente e, altro aspetto di rilievo, di contribuire alla diagnosi di altre patologie occupazionali, magari misconosciute dai colleghi specialisti in altre discipline. Infine, l'approfondimento dei casi, per così dire "a letto del malato", durante il periodo di ricovero o di terapia può indubbiamente fornire dei risultati immediatamente utili al paziente anche in ambito medico-legale e assicurativo.

Per quanto concerne la metodologia di record-linkage, come descritta da Crosignani et al. (19), occorre rilevare come non sia esente da limiti. In particolare, non consente di indagare altri fattori di rischio che possono agire come fattori confondenti (come ad esempio il fumo di sigaretta), e non permette, in linea di principio, una puntuale verifica dei casi soprattutto quando vengono utilizzate le SDO come fonte di rilevazione dei casi. Inoltre, esclude dalla possibilità di essere studiati tutti i lavoratori del settore pubblico che possono rappresentare, per taluni comparti produttivi, la maggioranza dei lavoratori. Infine, la metodologia descritta consente di analizzare solamente macrosettori produttivi, senza la possibilità immediata di valutare le singole esposizioni di ogni lavoratore.

Accanto a questi limiti, la metodologia di record-linkage possiede alcuni vantaggi come ad esempio il basso costo di esecuzione sia per l'utilizzo di banche dati già esistenti sia per la ridotta richiesta di personale per l'effettuazione degli studi. Inoltre, la possibilità di riprodurre studi caso-controllo a costi contenuti consente anche di porre in essere ampie analisi su popolazioni molto vaste, come ad esempio una intera regione (20), fornendo una base per generare nuove ipotesi eziologiche da sottoporre

in un secondo tempo a verifica tramite più precisa valutazione delle esposizioni a livello dei singoli lavoratori (23). Infine, la possibilità di indagare interi settori produttivi può efficacemente indirizzare l'attività di controllo dei servizi ASL competenti e contribuire all'emersione di casi di tumore professionale misconosciuti (24).

Conclusioni

La problematica della valutazione, della diagnosi e dello studio dei tumori professionali, specie di quelli "a bassa frazione eziologica", rimane ad oggi fondamentale. Gli approcci descritti e commentati in questo lavoro si presentano entrambi come metodiche di interesse specifico e appaiono non essere tra loro in contrasto, ma, al contrario, sinergici e complementari consentendo l'uno (il metodo di record linkage) di vagliare ampie popolazioni, di generare ipotesi eziologiche e di contribuire all'osservazioni di settori produttivi in cui possa permanere un rischio cancerogeno, mentre l'altro (l'approccio di ricerca sistematica "al letto del malato") consente indubbiamente una precisa definizione dei singoli casi, la verifica puntuale delle ipotesi espositive ed eziologiche, oltre alla completa segnalazione alle autorità competenti per le necessità di ordine medico-legale e assicurativo.

In conclusione, le due metodiche sinteticamente analizzate si presentano entrambe come un valido supporto all'attività clinico-assistenziale e di ricerca sui tumori professionali "a bassa frazione", suggerendo quindi un loro possibile e proficuo utilizzo anche nell'ambito di Centri Operativi Regionali dedicati a questo ambito assistenziale.

Bibliografia

- Purdue MP, Hutchings SJ, Rushton L, et al. The proportion of cancer attributable to occupational exposures. *Ann Epidemiol* 2015; 25(3): 188-92.
- Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66(6): 1191-308.
- Steenland K, Burnett C, Lalic N, et al. Dying for work: The magnitude of US mortality from selected causes of death associated with occupation. *Am J Ind Med* 2003; 43(5): 461-82.
- Dreyer L, Andersen A, Pukkala E. Avoidable cancers in the Nordic countries. *Occupation. APMIS Suppl.* 1997. 76: 68-79.
- Nurminen M, Karjalainen A. Epidemiologic estimate of the proportion of fatalities related to occupational factors in Finland. *Scand J Work Environ Health*, 2001;27(3): 161-213.
- Rushton L, Hutchings SJ, Fortunato L, et al. Occupational cancer burden in Great Britain. *Br J Cancer* 2012; 107 Suppl 1: S3-7.
- Mannetje A, Pearce N. Quantitative estimates of work-related death, disease and injury in New Zealand. *Scand J Work Environ Health* 2005; 31(4): 266-76.
- Peters CE, Ge CB, Hall AL, et al. CAREX Canada: an enhanced model for assessing occupational carcinogen exposure. *Occup Environ Med* 2015; 72(1): 64-71.
- Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, et al. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med* 2000; 57(1): 10-8.
- Mirabelli D. Estimated number of workers exposed to carcinogens in Italy, within the context of the European study CAREX. *Epidemiol Prev* 1999; 23(4): 346-59. Italian.
- Kauppinen T, Pajarskiene B, Podniece Z, et al. Occupational exposure to carcinogens in Estonia, Latvia, Lithuania and the Czech Republic in 1997. *Scand J Work Environ Health* 2001; 27(5): 343-5.
- de Grado Andres A, Molinero Ruiz E, van der Haar R. Occupational exposure to carcinogens: analysis of the application of the CAREX information system to Catalonia. *Arch Prev Riesgos Labor* 2014; 17(2): 74-83. Spanish.
- Pira E, Ciocan C, Garzaro G. Neoplasie Occupazionali. In: Alessio L, Franco G, Tomei F (editors). *Trattato di Medicina del Lavoro*, Piccin, Padova 2015. Vol. II, pp. 1541-74.
- Bertolotti M, Ferrante D, Mirabelli D, et al. Mortality in the cohort of the asbestos cement workers in the Eternit plant in Casale Monferrato (Italy). *Epidemiol Prev* 2008; 32(4-5): 218-28. Italian.
- Oddone E, Ferrante D, Cena T, et al. Asbestos cement factory in Broni (Pavia, Italy): A mortality study. *Med Lav* 2014; 105(1): 15-29. Italian.
- De Matteis S, Consonni D, Bertazzi PA. Exposure to occupational carcinogens and lung cancer risk. Evolution of epidemiological estimates of attributable fraction. *Acta Biomed* 2008; 79 Suppl 1: 34-42.
- Porru S, di Carlo AS, Placidi D, et al. Occupational cancer. The role of the occupational physician in systematic search and aetiological diagnosis of lung cancer. Analysis of a case list. *Med Lav* 2006; 97(4): 565-80. Italian.
- Porru S, Carta A, Toninelli E, et al. Reducing the underreporting of lung cancer attributable to occupation: outcomes from a hospital-based systematic search in Northern Italy. *Int Arch Occup Environ Health* 2016; 89(6): 981-9.
- Crosignani P, Massari S, Audisio R, et al. The Italian surveillance system for occupational cancers: characteristics, initial results, and future prospects. *Am J Ind Med* 2006; 49(9): 791-8.
- Oddone E, Edefonti V, Scaburri A, et al. Female breast cancer in Lombardy, Italy (2002-2009): A case-control study on occupational risks. *Am J Ind Med* 2013; 56(9): 1051-1062.
- Panizza C, Bai E, Oddone E, et al. Lung cancer risk in the electroplating industry in Lombardy, Italy, using the Italian Occupational Cancer Monitoring (OCCAM) information system. *Am J Ind Med* 2012; 55(1): 1-4.
- Amendola P, Audisio R, Scaburri A, et al. The active search for occupational cancer cases: bladder cancer in Lombardy Region. *Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6): 253-8. Italian.
- Oddone E, Edefonti V, Scaburri A, et al. Female breast cancer and electrical manufacturing: results of a nested case-control study. *J Occup Health* 2014; 56(5): 369-78.
- Aiani MR, Bai E, Oddone E, et al. From the research of occupational cancer cases to prevention interventions: The use of the OCCAM method in the local health unit of Como. *G Ital Med Lav Ergon* 2011; 33(4): 381-386. Italian.

Corrispondenza: Enrico Oddone, Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense, Unità di Medicina del Lavoro "Salvatore Maugeri", Università degli Studi di Pavia, via Severino Boezio 24, 27100 Pavia, Italy, Tel.: +390382592708, Fax: +390382592839, Email: enrico.oddone@unipv.it