



EX-ESPOSTI A CARCEROGENI OCCUPAZIONALI - OCCUPATIONAL EXPOSURE TO CARCINOGENS

EX-ESPOSTI A CARCEROGENI OCCUPAZIONALI:

quale prevenzione?

OCCUPATIONAL EXPOSURE TO CARCINOGENS:

which prevention for the previously exposed subjects?

ISBN 88-89216-04-2

ISPESL



WHO Collaborating Centre
for Occupational Safety and Health

EX-ESPOSTI A CANCEROGENI OCCUPAZIONALI:

quale prevenzione?

Occupational exposure to carcinogens:

which prevention for the previously exposed subjects?



WHO Collaborating Centre
for Occupational Safety and Health

In copertina: "Vecchi amici" di Giorgio Ciavaglia
On the cover: "Old friends" by Giorgio Ciavaglia

EX-ESPOSTI A CANCEROGENI OCCUPAZIONALI: quale prevenzione?

EDITO DA

Coordinamento editoriale:

*Sergio Iavicoli (ISPESL),
Giuseppe Della Porta (IEO)*

Team editoriale:

Benedetta Persechino, Carlo Petyx, Marta Petyx

Pubblicazione realizzata da:

ISPESL
Istituto Superiore per la Prevenzione e la
Sicurezza del Lavoro
Dipartimento di Medicina del Lavoro
**Centro di Collaborazione dell'Organizzazione
Mondiale della Sanità**

Progetto grafico:

Graphicon sas

Un progetto in collaborazione tra:



Presidente: *Antonio Moccaldi*

Direttore Generale: *Umberto Sacerdote*



Direttore Scientifico: *Umberto Veronesi*

Amministratore Delegato: *Carlo Ciani*

INDICE

Presentazione	6
<i>Umberto Veronesi, Antonio Moccaldi</i>	
Prefazione	8
<i>Coordinamento editoriale</i>	
Il punto di vista della medicina del lavoro sul problema degli ex-esposti a cancerogeni occupazionali	13
<i>Enrico Pira, Gianluigi Discalzi, Davide Bosio, Antonio Palmas, Marco Manzari</i>	
La TC spirale nella prevenzione secondaria del tumore polmonare: l'esperienza dello IEO <i>Francesco Petrella, Giulia Veronesi, Lorenzo Spaggiari</i>	21
Metodologie non invasive per la ricerca di marcatori da utilizzare nella prevenzione secondaria di soggetti a rischio di tumore del polmone	27
<i>Massimo Corradi, Antonio Mutti</i>	
Sorveglianza epidemiologica in ambito professionale	35
<i>Pier Alberto Bertazzi, Matteo Bonzini, Angela Pesatori</i>	
Sistemi di sorveglianza nazionale in tema di cancerogenesi professionale: il ruolo dell'ISPESL	45
<i>Massimo Nesti, Alessandro Marinaccio, Stefania Massari, Alberto Scarselli</i>	
Ex-esposti a cancerogeni professionali: ruolo e bisogni formativi dei Medici di Medicina Generale	61
<i>Sergio Iavicoli, Benedetta Persechino, Marta Petyx, Bruna Rondinone</i>	
Prevenzione e diagnosi negli ex-esposti a cancerogeni professionali: il contributo della Medicina Generale	77
<i>Paolo Spriano</i>	

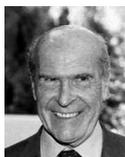
PRESENTAZIONE

“Se oggi la possibilità di curare i tumori sta diventando reale e la loro guaribilità è aumentata dal 30% a circa il 60%, il merito va a tre grandi rivoluzioni che hanno aperto la strada alla possibilità di sconfiggere il cancro: la diagnosi precoce, la conoscenza dei meccanismi molecolari all’origine della malattia e un nuovo rapporto tra medico e paziente”.

In tale ottica l’ISPESL, Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro, quale centro nazionale di riferimento per la ricerca e la sperimentazione in tema di tutela della salute dei lavoratori, ha elaborato, nel contesto dell’Accordo di collaborazione ISPESL – Ministero della Salute del 21 dicembre 2001, in collaborazione con l’Istituto Europeo di Oncologia, un progetto per lo sviluppo di misure di prevenzione e sorveglianza sanitaria degli ex-esposti a cancerogeni occupazionali.

In molti casi la diagnosi dei tumori correlabili ad esposizioni lavorative avviene molti anni dopo la cessazione dell’esposizione a causa dei lunghi tempi di latenza; è quindi necessario il coinvolgimento di diverse figure professionali del Servizio Sanitario e la stretta collaborazione tra la medicina generale, l’oncologia e la medicina del lavoro. Inoltre, le novità in tema di diagnosi precoce dei tumori aprono nuovi spiragli anche per la prevenzione delle patologie neoplastiche associate a rischi lavorativi.

Il presente Report include alcune relazioni presentate al Convegno “Ex-esposti a cancerogeni occupazionali: quale prevenzione?” svoltosi a Milano nel novembre 2004 con l’intento di offrire un momento di approfondimento sul tema della cancerogenesi professionale ed un’occasione di confronto sulle possibilità di prevenzione per patologie a così elevato impatto di sanità pubblica nonché sul contributo che possono fornire le diverse professionalità.



Umberto Veronesi
Direttore Scientifico dello IEO



Antonio Moccaldi
Presidente dell’ISPESL

PREFAZIONE

È noto fin dagli anni '60 che una percentuale non trascurabile delle morti ogni anno dovute a cancro siano correlabili ad esposizioni lavorative; le ricerche di Doll e Peto le stimano pari al 4% di tutte le morti per tumore, in Italia circa 6500 morti/anno.

Dall'applicazione del sistema informativo CAREX (CARcinogen EXposure) ai 15 Paesi Membri dell'Unione Europea per il periodo 1990-1993, è emerso che circa 32 milioni di lavoratori (23% del totale degli occupati) è esposto ai 139 agenti cancerogeni inclusi nello studio.

La cancerogenesi professionale risulta al primo posto tra le priorità di ricerca in medicina del lavoro in Italia nello Studio Delphi, condotto dall'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL) e concluso nel 2000; il fabbisogno formativo, per i medici del lavoro, in tema di cancerogenesi professionale, risulta di grado elevato, come emerso in un'indagine promossa dall'ISPESL.

La normativa di tutela dei lavoratori dal rischio da agenti cancerogeni ha attribuito ulteriori compiti istituzionali; in particolare, il D.Lgs 277/91 ha costituito, presso l'ISPESL, un "Registro dei casi accertati di asbestosi e di mesotelioma asbesto-correlati" con l'obiettivo di stimare, in Italia, l'incidenza delle suddette patologie, definire e registrare l'esposizione ad amianto, verificare l'impatto e la diffusione della malattia nella popolazione e identificare possibili cause ignote di contaminazione ambientale con amianto. Inoltre, con D.P.C.M. n. 308 del 10/12/2002, è stato emanato il "Regolamento per la determinazione del modello e delle modalità di tenuta del registro dei casi di mesotelioma asbesto-correlati ai sensi dell'art. 36, comma 3 del D.Lgs n. 277 del 1991".

È da sottolineare che dal Piano Sanitario Nazionale 2003-2005 emerge prioritaria la prevenzione secondaria ed il sostegno psico-sociale delle persone esposte in passato ad amianto nonché il potenziamento degli studi epidemiologici e della mappatura delle esposizioni attuali e pregresse.

È presumibile che la diagnosi dei tumori lavoro-correlati avvenga molti anni dopo la cessazione dell'esposizione a causa dei lunghi tempi di latenza e che quindi sia il medico di famiglia deputato alla gestione degli stessi.

Nel contesto dell'Accordo di collaborazione tra ISPESL e Ministero della Salute – Progetto 3 "I tumori di origine professionale: malattie perdute da rivalutare", il modulo 2, "Studio di fattibilità per le misure di prevenzione e sorveglianza sanitaria degli ex-esposti a cancerogeni professionali", approntato e coordinato dall'ISPESL con la partecipazione dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano e con il successivo concorso anche dell'Università di Torino, Dipartimento di Traumatologia, Ortopedia e Medicina del Lavoro, è nato con l'obiettivo di indagare, in un campione di medici di medicina generale, il livello di conoscenza, sensibilità e tempo dedicato alla problematica degli ex-esposti a cancerogeni occupazionali. I risultati della ricerca sottolineano la necessità e il bisogno di formazione/informazione sulle problematiche connesse alla identificazione e gestione degli ex-esposti a cancerogeni professionali.

Alla luce di quanto sopra, è imprescindibile il coinvolgimento di altre figure professionali

del SSN e la stretta collaborazione tra la medicina generale, l'oncologia e la medicina del lavoro.

Il presente Report include alcune delle relazioni presentate al convegno "Ex-esposti a cancerogeni occupazionali: quale prevenzione?" tenutosi a Milano il 29 novembre 2004 ed offre una visione globale della problematica e delle strategie di intervento.

Peraltro, la tematica degli ex-esposti a cancerogeni occupazionali occupa un posto di rilievo nel Piano Triennale dell'attività di ricerca dell'ISPESL e pertanto l'attività di studio sulle problematiche connesse continuerà nei prossimi anni con un largo coinvolgimento delle componenti istituzionali sociali e scientifiche del settore quali Università, Enti di Ricerca, IRCCS, organi del Servizio Sanitario Nazionale, Regioni e Parti Sociali.

Coordinamento editoriale

IL PUNTO DI VISTA DELLA MEDICINA DEL LAVORO SUL PROBLEMA DEGLI EX-ESPOSTI A CANCEROGENI OCCUPAZIONALI

*Enrico Pira, Gianluigi Discalzi, Davide Bosio,
Antonio Palmas, Marco Manzari*

*Dipartimento di Traumatologia, Ortopedia e Medicina del Lavoro
Università di Torino*

Riassunto

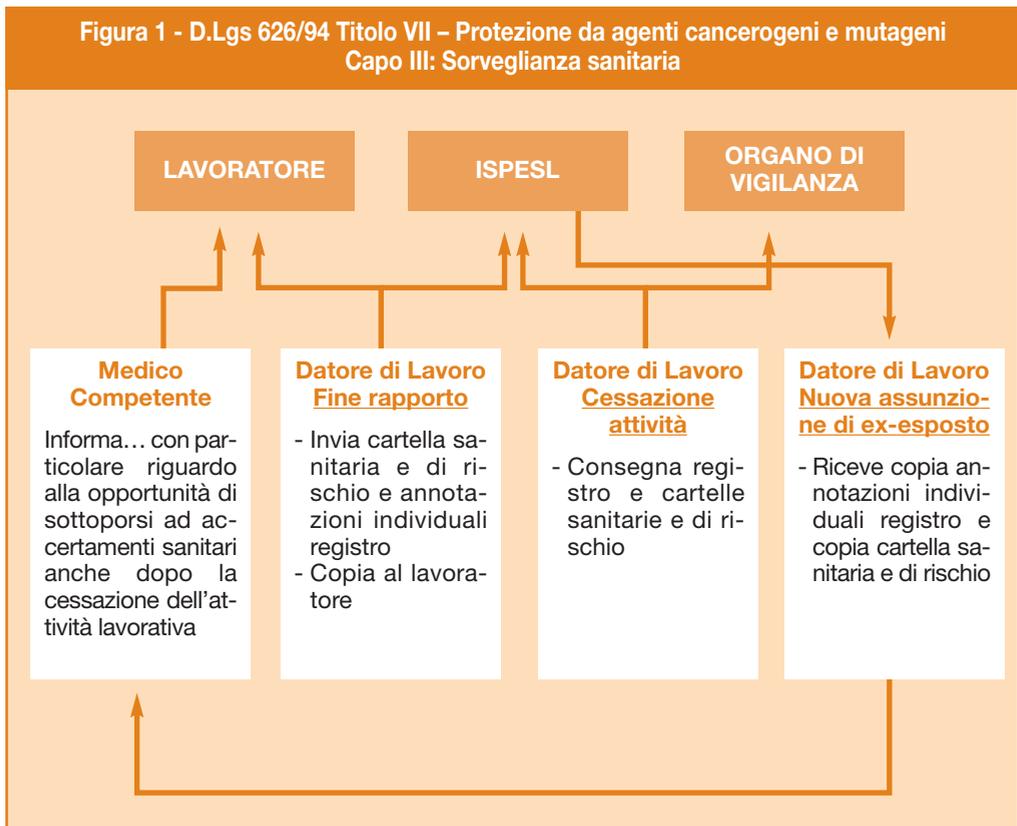
Nel nostro attuale ordinamento legislativo la definizione di “esposto” a sostanze cancerogene comporta una serie di adempimenti che dovrebbero consentire l’identificazione del lavoratore che abbia maturato tale esposizione e permettere quindi il follow-up dello stesso anche alla cessazione della stessa.

Tuttavia, nella pratica, sorge il problema della sorveglianza sanitaria soprattutto per quei soggetti per cui non sussiste più la condizione di esposizione ad agenti cancerogeni a seguito della cessazione dell’attività lavorativa avvenuta già precedentemente all’effettiva attuazione di detto ordinamento legislativo.

Presso il Dipartimento di Medicina del Lavoro dell’Università di Torino è in fase di realizzazione un sistema esperto in grado di fornire un utile ausilio ai medici territoriali per individuare tali lavoratori, per gestirne la sorveglianza sanitaria a fini preventivi ed eventualmente, in caso di riscontro di patologia professionale, per supportarli nell’adempimento degli obblighi previsti per legge.

Introduzione

Nel nostro attuale ordinamento legislativo la definizione di “esposto” a sostanze cancerogene comporta una serie di adempimenti che dovrebbero consentire l’identificazione del lavoratore che abbia maturato tale esposizione e permettere quindi il follow-up dello stesso anche alla cessazione, per qualsiasi motivo, di tale esposizione. Il flusso informativo può essere schematizzato come segue (figura 1):



Nella pratica sorge il problema della sorveglianza sanitaria per quei soggetti per cui non sussiste più la condizione di esposizione ad agenti cancerogeni a seguito della cessazione dell’attività lavorativa specifica. Questa condizione può occorrere per motivi diversi, come desumibile dalla tabella 1 e, ad ognuno di essi si applicano o si possono applicare modalità

differenti di attivazione o prosecuzione di sorveglianza sanitaria.

Riguardo alla sorveglianza sanitaria dei soggetti che abbiano cessato l'attività lavorativa, sorgono problemi di identificazione, organizzazione e gestione. Più volte è stato identificato tra gli Enti cui attribuire gli obblighi di sorveglianza degli ex-esposti, il Servizio Sanitario Nazionale.

Confortano questa interpretazione alcune indicazioni riguardanti la sorveglianza sanitaria degli ex-esposti ad agenti cancerogeni o ad amianto. Infatti, nel provvedimento 8 marzo 2001 relativo all'Accordo tra il Ministero della Sanità e le regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sulle Linee-Guida concernenti la prevenzione, la diagnostica e l'assistenza in oncologia si "rimanda all'iniziativa regionale l'elaborazione di piani per la prevenzione di tumori professionali" mentre nel Piano Sanitario Nazionale 2003-2005 è indicata la necessità "di elaborare ed adottare d'intesa con le Regioni, Linee Guida che indirizzino l'attività delle strutture sanitarie a fini di prevenzione secondaria e sostegno psico-sociale delle persone esposte in passato ad amianto."

Tabella 1 - Definizioni di ex-esposto e criteri per l'identificazione

Ex-esposto	Come si identifica	Chi sorveglia
Cessata esposizione specifica e prosegue attività in azienda	Cartella sanitaria e di rischio e registro esposti	Medico del lavoro competente aziendale
Cessata esposizione in quanto trasferito in altra azienda non a rischio	Cartella sanitaria e di rischio e registro esposti	Medico del lavoro competente nuova azienda (?)
Cessazione totale dell'attività lavorativa successivamente all'entrata in vigore del d.lgs 626/94	Cartella sanitaria e di rischio e registro esposti	Servizio Sanitario Nazionale (medico di base territorialmente competente, servizi di prevenzione territoriali)
Cessazione totale dell'attività lavorativa precedentemente all'entrata in vigore del d.lgs 626/94	Ricostruzione esposizione: fondamentale ruolo del medico di base	Servizio Sanitario Nazionale (medico di base territorialmente competente, servizi di prevenzione territoriali) (?)

L'identificazione degli esposti dovrebbe essere possibile/agevole per i

soggetti che abbiano cessato la loro attività successivamente all'entrata in vigore di disposti di legge che prevedono l'identificazione, la registrazione e la trasmissione agli Enti competenti dei nominativi dei soggetti esposti, le loro condizioni di esposizione nonché la documentazione sanitaria relativa alla sorveglianza intrapresa.

Rimane invece problematica l'identificazione di quei soggetti che abbiano lavorato con agenti cancerogeni e cessato la propria attività prima dell'entrata in vigore dei provvedimenti legislativi citati. Per questi ultimi si rende necessaria l'attivazione di un progetto che consenta di procedere alla loro identificazione e successiva valutazione quali/quantitativa della esposizione, che costituisce momento indispensabile per modulare un qualsiasi progetto di sorveglianza sanitaria efficace.

Metodo

Successivamente ad una attenta valutazione di queste problematiche, viene proposto un progetto che tenga in considerazione sia l'identificazione degli ex-esposti, sia l'applicazione di protocolli di sorveglianza sanitaria efficaci.

In merito all'identificazione degli esposti, si ritiene indispensabile l'apporto dei medici di base che dovranno partecipare alla ricerca attiva degli esposti tra i loro assistiti, attraverso una valutazione anamnestica dell'effettiva esposizione.

Considerando che la definizione dell'esposizione ad agenti cancerogeni non è agevole neppure per gli specialisti del settore e considerata la necessità di ottenere un dato omogeneo, confrontabile e correttamente interpretabile sul piano epidemiologico, si è ritenuta opportuna la progettazione di un sistema esperto che consenta al medico di base di dialogare con un centro di riferimento in grado di fornire un supporto adeguato per trasformare l'informazione anamnestica, raccolta in forma descrittiva, in una classificazione che identifichi in modo sistematico l'avvenuta esposizione definendone, per quanto possibile, i parametri qualitativi e quantitativi propri del periodo storico di riferimento.

Presso il Dipartimento di Medicina del Lavoro dell'Università di Torino

è in fase di realizzazione un sistema esperto in grado di fornire un utile ausilio ai medici territoriali per individuare i lavoratori che, nell'arco della propria attività professionale, siano stati esposti ad agenti cancerogeni, per gestirne la sorveglianza sanitaria a fini preventivi ed eventualmente, in caso di riscontro di patologia professionale, per supportarli nell'adempimento degli obblighi previsti per legge.

Risultati e discussione

Il servizio, denominato OCPnet (*Occupational Cancer Prevention network*), prevede l'utilizzo di un applicativo informatico, consultabile gratuitamente sul web o facilmente integrabile con software già esistenti e diffusamente utilizzati tra i medici di base, che permette di ricostruire, con percorsi semplici e codificati, la storia lavorativa dell'assistito intervistato.

La matrice dell'algoritmo si basa su 2 classificazioni internazionali, l'A-TECO 2002 e l'ISTAT 2001, riportanti gli elenchi esaustivi di tutte le attività lavorative. La loro consultazione integrata costituisce il punto di partenza dell'identificazione univoca delle professioni e dei settori produttivi in cui il paziente ha prestato la propria attività lavorativa.

Tale dettagliata, ma al tempo stesso facile e rapida ricostruzione anamnestica, è lo strumento necessario per permettere ad un pool di esperti in Medicina del Lavoro, attraverso un collegamento diretto col medico di base, di individuare le possibili fonti cancerogene di esposizione professionale. L'analisi quali-quantitativa dell'esposizione consente di suggerire al medico di medicina generale un congruo protocollo di sorveglianza sanitaria per il proprio assistito.

La codifica dell'esposizione lavorativa e la stima del suo grado di intensità si fonda su una dettagliata valutazione della letteratura scientifica disponibile, analizzata in modo sistematico per ogni singolo agente cancerogeno e per la relativa condizione di esposizione.

Ad ogni attività lavorativa, col relativo profilo di rischio cancerogeno a seconda delle sostanze utilizzate, attraverso una procedura di analisi standardizzata, viene attribuito un determinato livello di rischio stratificato anche sulla base del periodo storico di esposizione specifico.

I dati e il relativo grado di importanza nella decodifica del livello di esposizione finale vengono ricavati dall'analisi degli studi di coorte e *case report* delle più importanti riviste del settore, con particolare interesse per i risultati delle testate scientifiche nazionali, maggiormente rappresentativi della situazione espositiva italiana.

La ricostruzione del livello espositivo e l'identificazione del relativo organo bersaglio tiene conto dei dati delle più autorevoli agenzie internazionali riportati nelle relative collane monografiche (ad es.: IARC).

In caso di esposizioni multiple a cancerogeni, anche in periodi differenti nell'arco della storia lavorativa del paziente, il sistema prevede l'integrazione dei profili e dei livelli di rischio per addivenire ad un modello finale unico su cui programmare la sorveglianza sanitaria mirata. I protocolli che ne derivano, suggeriti successivamente al medico di base, tramite contatto diretto per via telematica da parte del servizio, sono elaborati da specialisti, tenuto conto di quanto previsto dalle Linee Guida della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale (SIMLII).

Il portale internet dedicato prevede, inoltre, di mettere a disposizione dei medici aderenti all'iniziativa, servizi per la formazione e l'aggiornamento su temi di cancerogenesi occupazionale con la possibilità di partecipare a forum coordinati da esperti dei diversi settori della disciplina e ricevere pertanto un supporto diretto alla propria quotidiana attività.

Conclusione

Il progetto prevede la necessità di verificare nel tempo se il flusso operativo adottato presenti caratteristiche validate scientificamente e compatibili con una "*evidence based medicine*" o se, per contro, necessita di un aggiornamento sulla base delle nuove conoscenze scientifiche disponibili.

Un esempio può essere rappresentato dai recenti dati di letteratura relativi al possibile beneficio nell'utilizzo della TC spirale (LDTC) nella diagnosi precoce del tumore del polmone negli ex-esposti ad amianto. Allo scopo è stato proposto uno studio pilota con l'obiettivo di valutare l'impatto clinico di questa nuova metodica diagnostica di "imaging" in una popolazione costituita da

1000 soggetti reclutati utilizzando le liste del personale di Aziende per le quali si è documentato un pregresso utilizzo di amianto o di materiali contenenti amianto nella regione Piemonte.

Al termine dello studio si dovrà valutare se, sulla base dei risultati raggiunti e alla luce delle ulteriori evidenze scientifiche ricavabili dai dati di letteratura, rimanga scientificamente valido ed accettabile un flusso operativo basato sull'utilizzo della LDCT o se, per contro, sia necessario rivedere il protocollo identificando eventuali aree di intervento che, per durata ed intensità di esposizione, rendano ragionevoli interventi diagnostici con diverse metodologie.

RIFERIMENTI

1. Pira E, Detragiache E, Discalzi G, Apostoli P, Mutti A, Ghigo D, Iavicoli S: Linee guida per la sorveglianza sanitaria degli esposti ad agenti cancerogeni e mutageni in ambiente di lavoro. Linee guida per la formazione continua e l'accREDITAMENTO del medico del lavoro. Pavia, Apostoli, Imbriani, Soleo, Abbritti, Ambrosi eds., Tipografia Pime Editrice SrL. 2003
2. Pira E: Commento alle note sulle Linee Guida per la sorveglianza sanitaria degli esposti a cancerogeni negli ambienti di lavoro – Lettere in redazione. Med Lav 2004; 95(6): 486-7

Corrispondenza:

Prof. Enrico Pira
Dipartimento di Traumatologia, Ortopedia e Medicina del Lavoro
Università di Torino - C.T.O.
Via Zuretti 29 – 10126 Torino
e-mail: enrico.pira@unito.it

LA TC SPIRALE NELLA PREVENZIONE SECONDARIA DEL TUMORE POLMONARE: L'ESPERIENZA DELLO IEO

Francesco Petrella, Giulia Veronesi, Lorenzo Spaggiari

*Divisione di Chirurgia Toracica
Istituto Europeo di Oncologia – Milano*

Riassunto

Il tumore del polmone rappresenta la prima causa di morte oncologica; circa l'85% dei casi vengono diagnosticati in fase avanzata, quando le possibilità di trattamento efficace della malattia sono estremamente ridotte.

Ad oggi non esistono linee guida nel mondo che raccomandino uno screening per il tumore polmonare, poiché ancora non ne risulta comprovata l'efficacia.

La nostra sperimentazione mira ad ottenere una diagnosi di neoplasia polmonare in uno stadio precoce che, proprio poiché tale, si giovi efficacemente di una terapia che non risulta parimenti efficace quando realizzata per neoplasie diagnosticate in stadi avanzati.

Alla luce dei risultati ottenuti dal primo studio, nonché dei risultati preliminari ottenuti dallo studio Cosmos, si evince il notevole impatto che l'anticipazione diagnostica può avere sulla prognosi del tumore polmonare; tuttavia si rende necessaria la conclusione del follow-up a 5 anni del primo studio e la prosecuzione dello Studio Cosmos per l'analisi completa dei dati ottenuti.

Introduzione

Il tumore del polmone rappresenta la prima causa di morte oncologica; circa l'85% dei casi vengono diagnosticati in fase avanzata, cioè quando le possibilità di trattamento efficace della malattia sono estremamente ridotte. Tuttavia, va ricordato come un tumore del polmone diagnosticato in fase iniziale (stadio I) possa giovare di una terapia efficace, con una sopravvivenza a 5 anni di circa il 60%-70%.

Considerato che è definibile una popolazione ad alto rischio per lo sviluppo di questa malattia, rappresentata dai forti fumatori ultracinquantenni, ed appurato che la TC del torace a basso dosaggio multidetettore è uno strumento sensibile e non invasivo per ottenere una diagnosi precoce del tumore polmonare, considerato inoltre che, al momento, non esistono linee guida nel mondo che raccomandino uno screening per il tumore polmonare con TC spirale, poiché ancora non ne risulta comprovata l'efficacia, lo scopo della nostra sperimentazione è quello di validare l'assunto che una neoplasia del polmone, diagnosticata in stadio precoce in modo non invasivo, possa essere trattata in modo molto più efficace di una analoga neoplasia diagnosticata solo in fase sintomatica.

Fra gli agenti etiologici del tumore polmonare, il fumo di sigaretta riveste un ruolo predominante; l'inquinamento ambientale riveste un ruolo decisamente meno influente mentre l'esposizione occupazionale a inquinanti professionali quali il radon e l'asbesto o lo stesso fumo passivo hanno globalmente un peso significativo [1].

In merito alla sinergia degli etiopatogeni del tumore primitivo del polmone, è stato osservato come il rischio di sviluppare una neoplasia polmonare aumenti di 10 volte nei soggetti esposti all'amianto con un picco di incidenza che si verifica 30-35 anni dopo l'inizio della esposizione e come il fumo di sigaretta e l'esposizione all'amianto presentino un'azione sinergica con effetto moltiplicativo nella determinazione del rischio di sviluppo del tumore polmonare [2,3].

La IV commissione per l'effetto biologico delle radiazioni ionizzanti, inoltre, ha attribuito all'esposizione al radon da 15000 a 22000 morti per tumore polmonare, di cui più di 2000 in soggetti non fumatori [4].

Metodo

Nella presente relazione riportiamo l'esperienza del primo studio realizzato dall'Istituto Europeo di Oncologia, su 1000 volontari sani ed iniziato nel 2000; inoltre presentiamo i risultati preliminari su 1000 pazienti ottenuti da un secondo studio iniziato dall'IEO nel 2004 su 5000 volontari sani, denominato Studio Cosmos.

Studio IEO anno 2000

Sono stati arruolati 1035 volontari sopra i 50 anni, fumatori o ex fumatori di più di 20 packs/yr, reclutati nel 2000. Tutti sono stati sottoposti ad una TC spirale del torace a basso dosaggio (0.7 mSv), annuale per 5 anni. È stato eseguito un work up diagnostico sulle lesioni > 5 mm, con TC a strato sottile, enhancement e PET scan (> 7 mm) e studio del tempo di raddoppiamento.

Studio Cosmos

A partire dal 18/10/2004 è stato avviato un programma di arruolamento di 5000 pazienti con le stesse prerogative dello studio illustrato in precedenza; la PET scan è stata realizzata a controllo di noduli superiori agli 8 mm.

Risultati e discussione

Studio IEO anno 2000

La somma della prevalenza e dell'incidenza di tumori polmonari in 4 anni è stata del 3,7%; il 76% dei tumori polmonari sono stati diagnosticati in stadio I; il primo anno sono stati riscontrati 13 tumori (l'1,3% dell'intera popolazione esaminata pari a 1035 pazienti) e di questi 13 tumori 7 sono stati diagnosticati in stadio I A; il secondo anno sono stati diagnosticati 12 tumori (1,2% dell'intera popolazione costituita da 996 pazienti) di cui 10 in stadio IA; il terzo anno sono stati diagnosticati 7 tumori (0,7% dell'intera popolazione in esame pari a 972 pazienti) di cui 5 in stadio IA; il quarto anno sono stati diagnosticati 5 tumori (lo 0,5% dei 958 pazienti studiati) e di questi 3 sono risultati in stadio IA.

Il 12% delle TC a basso dosaggio eseguite sono risultate positive, con

un tasso di richiamo per l'ulteriore approfondimento e caratterizzazione del nodulo del 4.3%.

Dei 37 tumori diagnosticati 20 sono risultati essere adenocarcinomi, (55%) 8 carcinomi squamocellulari (22%), 4 bronchioloalveolari (11%), 2 carcinomi neuroendocrini (5%), 1 è risultato essere un carcinoma a piccole cellule, 1 un MALT ed 1 un carcinoide. Di questi il 67% è risultato essere in stadio IA e l'8% in stadio IB. Dei 153 noduli riscontrati inferiori ai 5 mm di diametro, solo 3 (2,1%) sono risultati essere carcinomi, tutti diagnosticati come T1 N0 M0; ne consegue che le lesioni fino a 5 mm possono essere controllate a 12 mesi senza rischi maggiori di progressione. La PET scan, utilizzata a conferma del sospetto diagnostico emerso dopo TC low dose per noduli superiori ai 7 mm di diametro, ha mostrato un'accuratezza dell'84%, con una sensibilità dell'88% ed una specificità del 79%. Possiamo quindi concludere che la PET scan è efficace nella diagnosi precoce del tumore polmonare per completare il work-up diagnostico entro un tempo breve. L'81% dei pazienti trattati è vivo senza malattia ad un follow up di 4 anni; 2 pazienti sono vivi con metastasi e 4 sono deceduti per carcinoma polmonare.

Studio Cosmos

Fra i primi 1012 pazienti studiati, 573 hanno mostrato avere dei noduli; fra questi, 44 hanno mostrato avere noduli meritevoli di approfondimento, secondo il protocollo dello studio, perché dubbi o sospetti. Di questi 44 pazienti ne sono stati operati 9 sul totale dei 1012 arruolati (0,9%). Sono state realizzate 6 lobectomie, 1 segmentectomia atipica, 1 mediastinoscopia, 1 biopsia sovraclaveare secondo Daniels. Istologicamente sono stati diagnosticati 8 adenocarcinoma ed una neoplasia indifferenziata non a piccole cellule. La stadiazione ha evidenziato 3 stadi IA (T1 N0 M0), 4 stadi IB (T2 N0 M0), 1 stadio IIIA per localizzazione N2 alla mediastinoscopia, 1 stadio III B per localizzazione N3 sovraclaveare alla biopsia sec. Daniels.

Nel post operatorio 1 paziente ha presentato 1 fistola broncopleurica dopo lobectomia inferiore destra che ha reso necessario eseguire una pneumonectomia di completamento.

Parallelamente allo studio Cosmos sono in corso di sviluppo alcuni sottoprogetti che illustriamo brevemente. Un ampio e articolato studio di biologia molecolare mira ad individuare le principali mutazioni nelle fasi precoci di can-

cerogenesi, i fattori genetici di predisposizione individuale al tumore polmonare nonché marcatori biologici di diagnosi precoce; uno studio randomizzato di farmacoprevenzione prevede l'arruolamento di circa 200 soggetti allo scopo di studiare l'effetto di farmaci antinfiammatori quale la budesonide per via locale (inalatoria) sui noduli polmonari periferici precancerosi; uno studio epidemiologico mira a evidenziare sottogruppi a diverso rischio di tumore tenendo in considerazione alcune caratteristiche cliniche (età, sesso, entità del fumo, durata e durata della sospensione, tipo di sigarette fumate, concomitanza con esposizione ad altri cancerogeni, dieta alimentare); un quarto studio mira alla valutazione funzionale dei soggetti fumatori e alla correlazione tra tumore polmonare e bronchite cronica ostruttiva.

Oltre ai nostri due studi riportati nella presente relazione e che considerano entrambi come prerequisito di inclusione e fattore di rischio comune a tutti i partecipanti il solo fumo di sigarette, sono riportati in letteratura i risultati di alcuni studi di diagnosi precoce del tumore polmonare che includono come categorie di rischio l'esposizione a inquinanti professionali: Das ha condotto uno studio su 100 ex lavoratori in stazioni generatrici sottoposti a TC multi-detettore a basso dosaggio caratterizzati da alto rischio secondo il modello di Doll e Peto [(età/50)³ x esposizione in tempo all'asbesto x fumo di sigaretta] ed ha riscontrato un'incidenza di tumore polmonare del 4% [1]. Meduri ha condotto uno studio fra 1000 ex lavoratori esposti all'asbesto (Monfalcone) tra 40 e 75 anni con TC a basso dosaggio riscontrando un'incidenza di tumore polmonare dello 0,6% e di mesotelioma maligno dello 0,1% [4]. Miller, in uno studio condotto su 3500 lavoratori esposti a combustibile nucleare (asbesto, radiazioni, berillio), con TC spirale mobile in tre stati americani ha riscontrato un'incidenza di tumore polmonare dello 0,6% (53% stadio I) [5].

Conclusione

Alla luce dei risultati ottenuti dall'esperienza dello IEO sulla diagnosi precoce del tumore polmonare, nonché dall'analisi dei risultati degli studi riportati in letteratura, già emerge l'importanza che l'anticipazione diagnostica può avere sulla prognosi del tumore polmonare. Si è infatti dimostrato che l'incidenza del tumore polmonare nella popolazione a rischio sottoposta a screening si aggira intorno all'1% e che la percentuale di stadi iniziali, che permettono un trattamento chirurgico o combinato più efficace, risulta maggiore nella popolazione sottoposta a screening rispetto alla popolazione generale in cui

la diagnosi di tumore viene effettuata in seguito alla comparsa di sintomi; tuttavia si rende necessaria la conclusione del follow up a 5 anni del primo studio e la prosecuzione dello Studio Cosmos per l'analisi completa dei dati ottenuti.

RIFERIMENTI

1. Das M, Wildeger JE, Felten MK, Mahnken A, Kohl G, Fraus T et al. Baseline screening for lung cancer in asbestos exposed high risk individuals using low dose multidetector - row CT. European respiratory Conference 2004 B – 285
2. Alberg AJ, Park JW, Hager BW, Brock MV, Diener-West M. The use of “overall accuracy” to evaluate the validity of screening or diagnostic tests. J Gen Intern Med 2004 May;19(5 Pt 1):460-5
3. Samet J M Environmental causes of lung cancer. What do we know in 2003? Chest 2004; 125:80S – 83S
4. Meduri S, Grossi F, Belvedere O, Zanetti S, Cassetti P, Fasola G. Screening di neoplasie polmonari e mesotelioma pleurico mediante TAC spirale a bassa dose (LDCT) in 1000 lavoratori esposti ad asbesto: studio dell'Alpe Adria Thoracic Oncology multidisciplinary group (ATOM002)
5. Miller A, Markowitz S, Manowitz A, Miller J. Lung cancer screening using low dose high resolution CT scanning in a high risk workforce. Chest 2004; 125:152S – 153S

Corrispondenza:

Dott. Lorenzo Spaggiari
Divisione di Chirurgia Toracica
Istituto Europeo di Oncologia
Via Ripamonti, 435 - Milano
e-mail: lorenzo.spaggiari@ieo.it

METODOLOGIE NON INVASIVE PER LA RICERCA DI MARCATORI DA UTILIZZARE NELLA PREVENZIONE SECONDARIA DI SOGGETTI A RISCHIO DI TUMORE DEL POLMONE

Massimo Corradi, Antonio Mutti

*Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione,
Università degli Studi di Parma*

Riassunto

Le recenti acquisizioni in ambito di conoscenza sui meccanismi di cancerogenesi polmonare associate alle nuove possibilità d'analisi biologica (analisi proteomica, genomica, cromatografica), potrebbero indirizzare verso una diagnosi onco-biologica del tumore del polmone. Le anomalie molecolari presenti nel tumore polmonare invasivo sono ben caratterizzate e molte di queste alterazioni si riscontrano già nelle lesioni pre-invasive e nella mucosa bronchiale sana del tratto respiratorio.

L'aria esalata è una matrice ideale per individuare indicatori biologici di patologia polmonare utili per la diagnosi precoce di tumore polmonare: oltre a consentire un campionamento dell'organo bersaglio, è raccolta in modo non invasivo ed è quindi particolarmente adatta a strategie di prevenzione.

In questa relazione scientifica, saranno descritte quelle che sono le attuali conoscenze sulle potenzialità analitiche che può offrire l'analisi dell'aria espirata come nuova metodica non invasiva per la ricerca di marcatori da utilizzare nella prevenzione secondaria di soggetti a rischio di tumore del polmone.

Il tumore polmonare è la principale causa di morte nei paesi sviluppati ed è in rapida espansione epidemica nel mondo [1]. In Europa si registra un'incidenza di 150.000 nuovi casi per anno, 35.000 dei quali in Italia. Con i metodi correnti di diagnosi e trattamento, la sopravvivenza globale di questi pazienti è del 15%. Tuttavia, se il cancro polmonare è diagnosticato ad uno stato iniziale (stadio I), la resezione chirurgica può ottenere fino all'80% di sopravvivenza a cinque anni. I pazienti con lesioni pre-invasive e tumori microinvasivi, quindi lesioni diagnosticate molto precocemente con l'esame citologico dell'espettorato o con broncoscopia, raggiungono il 90% di sopravvivenza dopo intervento chirurgico o terapie localizzate, ma purtroppo questo gruppo costituisce meno dell'1% dei nuovi casi diagnosticati.

Si rende quindi necessario lo sviluppo di strategie per prevenire lo sviluppo di cancro in fumatori ed ex-fumatori e per mettere a punto nuovi metodi più sensibili per la diagnosi in fase molto precoce della malattia in gruppi di soggetti a rischio, quali i forti fumatori affetti o meno da malattie broncopolmonari croniche od esposti all'azione di cancerogeni ambientali (popolazione urbana delle grandi città, lavoratori d'industrie con lavorazioni a rischio, minatori) [2].

La diagnosi precoce di un carcinoma polmonare non è molto frequente perché sono rari i programmi di screening, quei programmi cioè che prevedono, per i soggetti a rischio, esami di controllo da effettuarsi in maniera sistematica. Anche se con la radiografia del torace è possibile rilevare piccoli tumori e con la TAC tumori ancora più piccoli, si continua a ricorrere a queste due tecniche diagnostiche solo in presenza di sintomi. Nella maggior parte dei casi, il carcinoma è scoperto quanto il paziente si reca dal medico per la cura di un sintomo, come ad esempio tosse persistente, che non migliora e che induce il medico a sospettare si tratti di cancro. In alcuni casi il tumore viene individuato durante un normale controllo di routine.

Studi che hanno impiegato la radiografia del torace in combinazione con la citologia dell'escreato, eseguite a cadenza annuale, in popolazione a rischio (forti fumatori), non hanno dimostrato benefici in termini di riduzione di mortalità, pur permettendo diagnosi più precoci [3].

L'utilizzo di metodiche d'immagine più raffinate, come la tomografia assiale computerizzata (TAC) a spirale, ha dato risultati incoraggianti, ma ancora difficili da applicare su larga scala [4].

Le recenti acquisizioni in ambito di conoscenza sui meccanismi di cancerogenesi polmonare, associate alle nuove possibilità d'analisi biologica (analisi proteomica, genomica, cromatografica), potrebbero indirizzare verso una diagnosi onco-biologica del tumore del polmone. Le anomalie molecolari presenti nel tumore polmonare invasivo sono ben caratterizzate e molte di queste alterazioni si riscontrano già nelle lesioni pre-invasive e nella mucosa bronchiale sana del tratto respiratorio.

Le metodiche tradizionalmente impiegate per lo studio della flogosi bronchiale, (broncoscopia, lavaggio bronchiale, biopsia bronchiale e trans-bronchiale), nonostante rappresentino il gold standard di riferimento per lo studio dei processi infiammatori polmonari, a causa della loro invasività non sono adeguate ad un utilizzo routinario nella clinica e nella ricerca ed in protocolli di prevenzione sanitaria. Negli ultimi anni sono state introdotte con successo alcune metodiche d'indagine meno invasive tra cui l'analisi dell'espettorato indotto e la misura delle sostanze esalate.

L'espettorato indotto mediante inalazione di soluzione salina ipertonica ed isotonica, infatti, è un campione di materiale biologico proveniente dalle vie respiratorie alte e centrali, le cui cellule sono più abbondanti e più vitali rispetto a quelle provenienti da espettorato spontaneo [5]. L'induzione dell'espettorato è una procedura molto meno invasiva della broncoscopia con BAL ed offre ampie possibilità diagnostiche sia citologiche [6] che biochimiche [7]. Tuttavia, non tutti i soggetti sono in grado di produrre un'adeguata quantità d'espettorato, quindi il suo utilizzo su vasta scala è difficile.

Le ricerche si sono ulteriormente concentrate su tecniche ancora meno invasive, tra cui l'analisi dell'aria esalata. L'aria esalata, valutata sia nella sua componente volatile che non volatile, rappresenta una matrice ideale da utilizzare per individuare indicatori biologici di patologia polmonare [8]. Infatti, oltre a consentire un campionamento locale, è raccolta in modo completamente non invasivo, il che la rende particolarmente adatta nelle strategie di prevenzione.

L'aria esalata, poiché contiene più di 200 sostanze organiche volatili (VOCs) di natura sia esogena che endogena, rappresenta una matrice importante per valutare l'esposizione e/o l'effetto dell'esposizione lavorativa ad agenti tossici o ad inquinanti ambientali. D'altra parte, si è rivelata di grande utilità anche nella diagnosi di alterazioni metaboliche legate all'insorgenza di varie patologie neoplastiche [9].

Di recente, è stato pubblicato un lavoro in cui si dimostra che l'aria espirata contiene un particolare profilo VOCs con una sensibilità del 90% ed una specificità dell'83%. Da segnalare anche l'elevato valore predittivo negativo (99%) [10]. Questi dati, se confermati, potrebbero aiutare a superare alcuni problemi di falsi positivi derivati dalla valutazione morfologica con TAC e potrebbero quindi consentire un approccio integrato per ottimizzare le procedure diagnostiche.

In un precedente lavoro del nostro gruppo [11], sono stati riportati risultati preliminari relativi all'identificazione ed alla quantificazione di 13 composti organici volatili (VOCs), 7 alifatici e 6 aromatici, discriminanti fra soggetti con tumore non a piccole cellule (NSCLC) e controlli asintomatici (fumatori e non).

Lo studio è stato poi completato sia aumentando la casistica di soggetti con NSCLC che considerando un gruppo di soggetti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), situazione che spesso precede la condizione di neoplasia polmonare.

Le concentrazioni dei VOCs selezionati vanno dalle nanomoli/l per l'isoprene alle picomoli/l per il pentametilpentano. Le concentrazioni di 10 analiti su 13 sono significativamente diverse fra i valori misurati nell'aria espirata di pazienti NSCLC ed i controlli, mentre i livelli di solo 4 sostanze differiscono in modo significativo fra NSCLC e BPCO e di 3 fra NSCLC e fumatori. Nessuna sostanza è in grado di distinguere in modo univoco fra tutti i gruppi selezionati. D'altra parte, la regressione logistica multinomiale eseguita considerando tutti gli analiti, permette una classificazione generale corretta pari all'82.5% (dal 72.2% per i NSCLC all'87.8% per i controlli).

L'analisi dell'aria esalata può anche essere utilizzata in maniera qualitativa, ovvero tramite l'analisi con naso elettronico. Con il termine "naso elettronico" s'intende uno strumento in grado di generare delle mappe digitali d'odori complessi, dette anche immagini chimiche o immagini olfattive. Il sistema olfattivo si compone di un naso elettronico e di un personal computer ad esso connesso, dotato di un opportuno software dedicato all'elaborazione dei dati. L'apparato sensibile è costituito da una matrice di 8 sensori al quarzo ricoperti ciascuno di un'opportuna sostanza chimica (metalloporfirina), detta materiale chimicamente interattivo, con la caratteristica di non essere selettiva rispetto alle sostanze volatili presenti nell'ambiente da analizzare. Questo aspetto conferisce a ciascuna di tali sostanze la capacità di "sentire" diverse caratteri-

stiche dell'atmosfera circostante, in modo che la combinazione delle risposte fornisca un'immagine olfattiva la più completa possibile. Esistono interessanti dati secondo i quali l'applicazione del naso elettronico potrebbe anche essere utile nella diagnosi di tumore del polmone [12].

Anche sostanze poco o non volatili possono essere determinate nell'aria espirata, tramite l'analisi dell'espirato condensato (CAE). Il CAE è una matrice biologica relativamente poco esplorata. La sua composizione può essere usata per identificare marcatori biologici d'esposizione, d'effetto e di suscettibilità per monitorare la tossicità polmonare risultante dall'esposizione a composti chimici, in particolar modo metalli contenuti nel fumo di sigaretta e negli ambienti di lavoro (e di vita) inquinati [13].

I meccanismi che regolano la formazione di CAE non sono del tutto noti, tuttavia s'ipotizza che le goccioline di liquido del rivestimento delle vie aeree siano liberate e trasportate dalla corrente di vapore espirata e possano in seguito essere raccolte nel condensatore. I fattori che determinano il numero di aerosol formati non sono stati studiati in dettaglio, anche se è probabile che l'equilibrio fra tensione superficiale, velocità ed umidità dell'aria inalata e cambiamenti nella turbolenza espiratoria svolgono un ruolo importante [14].

La raccolta di CAE è un metodo completamente non-invasivo per campionare le vie respiratorie, facilmente applicabile anche a casa e che può essere ripetuto anche parecchie volte in studi longitudinali. Varie molecole sono state rilevate nel CAE, compreso perossido di idrogeno, nitrito, nitrato, prostaglandine, leucotrieni, aldeidi, metalli tossici, ecc [15]. Inoltre, varie sostanze sono determinabili nell'EBC, comprese alcune che possono avere rilevanza per lo studio della cancerogenesi polmonare. L'EC, infatti, può essere utilizzato come matrice biologica per studiare l'accumulo polmonare di sostanze cancerogene, ad esempio metalli tossici o metaboliti del fumo di sigaretta, da utilizzare come indicatori di esposizione al bersaglio. Questo potrebbe permettere di selezionare individui particolarmente suscettibili ai danni polmonari da fumo o ambientali.

Il CAE può essere utilizzato per quantificare indicatori di infiammazione [16] e di stress ossidativo [17], ovvero fenomeni che precedono e che sono fortemente collegati allo sviluppo della neoplasia. Ma nell'EC sono inoltre valutabili sostanze che possono avere direttamente una provenienza neoplastica, come il DNA di cellule neoplastiche, a livello del quale si possono ricercare

specifiche mutazioni. Recenti studi, infatti, hanno dimostrato come sia possibile identificare la mutazione del gene p53 nei soggetti con tumore del polmone [18]. Altri Autori hanno infine evidenziato una maggiore frequenza di alterazioni microsatellitari nel CAE rispetto al sangue in soggetti con tumore del polmone rispetto ai soggetti di controllo [19], dimostrando inoltre una chiara correlazione tra il numero di questa AM e la storia di fumo.

Dall'analisi del CAE è quindi possibile avere informazioni sia sui meccanismi fisiopatologici in atto nelle vie aeree che sulla composizione del fluido di rivestimento broncoalveolare. Queste informazioni possono essere utili per una migliore comprensione delle risposte cellulari e biomolecolari a livello dell'apparato respiratorio in soggetti esposti a sostanze cancerogene.

Sembra quindi oramai chiaro come l'analisi dell'aria espirata abbia una forte potenzialità diagnostica in soggetti con tumore del polmone, permettendo quindi di proporre la sua analisi come nuova metodologia non invasiva per la ricerca di marcatori da utilizzare nella prevenzione secondaria di soggetti a rischio di tumore del polmone.

RIFERIMENTI

1. Spiro SG, Silvestri GA. 100 Years of Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;16 Epub ahead of print
2. Pira E, Pelucchi C, Buffoni L, Palmas A, Turbiglio M, Negri E et al. Cancer mortality in a cohort of asbestos textile workers. *Br J Cancer* 2005;92:580-6
3. Bach PB, Kelley MJ, Tate RC, McCrory DC. Screening for Lung Cancer. A Review of the Current Literature. *Chest* 2003;123:72S-82S
4. Murakami T, Yasuhara Y, Yoshioka S, Uemura M, Mochizuki T, Ikezoe J. Pulmonary lesions detected in population-based CT screening for lung cancer: reliable findings of benign lesions. *Radiat Med* 2004;22:287-95
5. Spanevello A, Confalonieri M, Sulotto F, Romano F, Balzano G, Migliori GB, et al. Induced sputum cellularity. Reference values and distribution in normal volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1172-4
6. Kraemer PS, Sanchez CA, Goodman GE, Jett J, Rabinovitch PS,

- Reid BJ. Flow cytometric enrichment for respiratory epithelial cells in sputum. *Cytometry A* 2004;60:1-7
7. Jheon S, Hyun DS, Lee SC, Yoon GS, Jeon CH, Park JW et al. Lung cancer detection by a RT-nested PCR using MAGE A1--6 common primers. *Lung Cancer* 2004;43:29-37
 8. Kharitonov SA. Exhaled markers of inflammatory lung diseases: ready for routine monitoring? *Swiss Med Wkly* 2004;134:175-92
 9. Miekisch W, Schubert JK, Noeldge-Schomburg GF. Diagnostic potential of breath analysis--focus on volatile organic compounds. *Clin Chim Acta* 2004;347:25-39
 10. Phillips M, Cataneo RN, Cummin AR, Gagliardi AJ, Gleeson K, Greenberg J, et al. Detection of lung cancer with volatile markers in the breath. *Chest* 2003;123:2115-23
 11. Corradi M, Poli D, Selis L, Carbognani P, Acampa O et al. Volatile hydrocarbons in exhaled air: preliminary data on the characteristic profile associated with lung tumors. *G Ital Med Lav Ergon* 2003;Suppl(3):59-60
 12. Di Natale C, Macagnano A, Martinelli E, Paolesse R, D'Arcangelo G, Roscioni C et al. Lung cancer identification by the analysis of breath by means of an array of non-selective gas sensors. *Biosens Bioelectron* 2003;18:1209-18
 13. Goldoni M, Catalani S, De Palma G, Manini P, Acampa O, Corradi M et al. Exhaled breath condensate as a suitable matrix to assess lung dose and effects in workers exposed to cobalt and tungsten. *Environ Health Perspect* 2004;112:1293-8
 14. Effros RM, Peterson B, Casaburi R, Su J, Dunning M, Torday J et al. Epithelial Lining Fluid Concentrations in Chronic Obstructive Lung Disease Patients and Normal subjects. *J Appl Physiol* 2005; 26: Epub ahead of print
 15. Rahman I, Kelly F. Biomarkers in breath condensate: a promising new non-invasive technique in free radical research. *Free Radic Res* 2003;37:1253-66
 16. Carpagnano GE, Foschino-Barbaro MP, Resta O, Gramiccioni E, Carpagnano F. Endothelin-1 is increased in the breath condensate of patients with non-small-cell lung cancer. *Oncology* 2004;66:180-4
 17. Carpagnano GE, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Carpagnano F. Interleukin-6 is increased in breath condensate of patients with non-small cell lung cancer. *Int J Biol Markers*

- 2002;17:141-5
18. Gessner C, Kuhn H, Toepfer K, Hammerschmidt S, Schauer J, Wirtz H. Detection of p53 gene mutations in exhaled breath condensate of non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2004;43:215-22
 19. Carpagnano GE, Foschino-Barbaro MP, Mule G, Resta O, Tommasi S, Mangia A et al. 3P Microsatellite Alterations in Exhaled Breath Condensate from Non-small Cell Lung Cancer Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;9: Epub ahead of print

Corrispondenza:

Prof. Antonio Mutti
Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università degli Studi di Parma.
Via Gramsci 14 - 43100 Parma
e-mail: antonio.mutti@unipr.it

SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA IN AMBITO PROFESSIONALE

Pier Alberto Bertazzi, Matteo Bonzini, Angela Pesatori

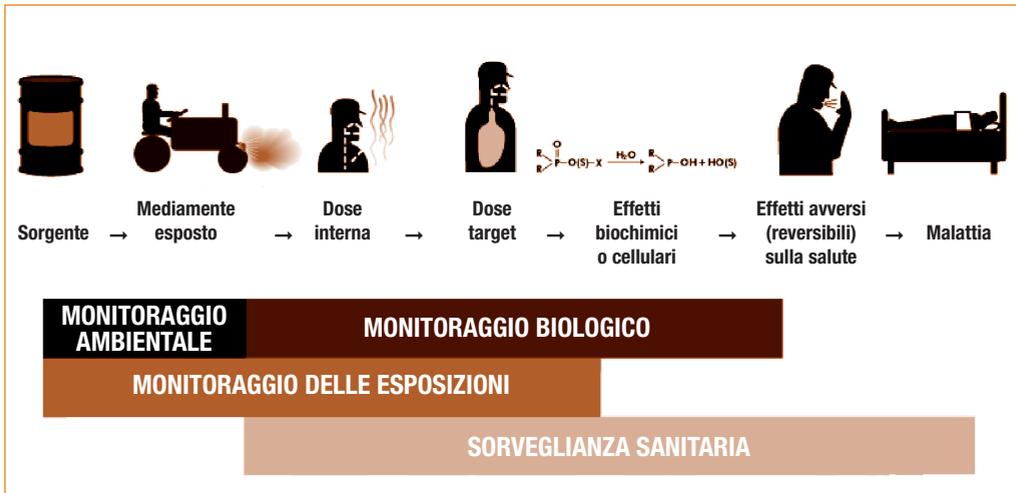
*Dipartimento di Medicina del Lavoro “Clinica del Lavoro Luigi Devoto”
Università degli Studi e Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano*

In un contesto professionale la sorveglianza sanitaria si pone come un unico continuum di attività (figura 1) per la tutela della salute e della sicurezza dei lavoratori [1]. Obiettivo primario della pratica di medicina del lavoro è quello di identificare i rischi professionali di natura fisica, chimica e organizzativa nell’ambiente di lavoro allo scopo di controllarli e prevenirne gli effetti. Nel caso in cui un agente di rischio non possa venire eliminato o sostituito, occorre controllarne attivamente la presenza per ridurne al massimo gli effetti.

Una delle modalità è ridurne il livello al di sotto dei valori limite o di riferimento. Mentre il monitoraggio ambientale (MA) valuta il livello degli agenti tossici in uno o più matrici ambientali (aria, acqua, superfici e simili), quello biologico (MB) valuta il livello di quegli agenti o di loro metaboliti nel soggetto esposto prendendone in considerazione tutte le caratteristiche (da polimorfismi metabolici geneticamente determinati a fattori correlati allo stile di vita) che possano contribuire all’esposizione individuale. MB viene definito come “misura e valutazione di agenti o loro metaboliti in tessuti, secreti, escreti o aria espirata per valutare l’esposizione ed i rischi per la salute in relazione ad un adeguato riferimento” [2].

I marcatori di esposizione biologica nei fluidi corporei comprendono la dose interna, la dose all’organo critico o all’organo bersaglio ed i marcatori di effetto biologico e cellulare reversibile. La sorveglianza sanitaria è la fase logica seguente e viene definita come “l’esame medico-fisico periodico di lavoratori esposti allo scopo di tutelarne la salute e prevenirne le malattie”. Dopo aver controllato l’esposizione mediante misure ambientali e attività di informazione e formazione, oltre all’utilizzo di strumenti di protezione indivi-

Figura 1 – Rapporto tra monitoraggio ambientale, monitoraggio biologico e sorveglianza sanitaria. (Foà e Alessio 1998)



duale, è tuttavia ancora necessario valutare l'efficacia delle misure di protezione adottate. È questo l'obiettivo principale della sorveglianza sanitaria dei lavoratori.

Secondo la legislazione italiana, se si riscontra un rischio rilevante sul luogo di lavoro, si prevede l'attivazione sia del monitoraggio biologico (quando se ne dimostri l'opportunità e ove vi sia l'indicazione) sia di programmi di sorveglianza sanitaria. Come illustrato nella figura 2, la sorveglianza sanitaria deve essere effettuata da un medico competente e ha due obiettivi primari: il primo è quello di valutare, prima dell'assunzione, la compatibilità tra lo stato di salute del lavoratore ed il lavoro che dovrà svolgere per identificare le eventuali controindicazioni per la sua salute; il secondo, per coloro che già svolgono un lavoro specifico, è quello di verificare che non si verifichino con il tempo controindicazioni relative al lavoro. La sorveglianza sanitaria comprende ricerche sulla salute in campo clinico, biologico e funzionale.

In contesti lavorativi, per sorveglianza epidemiologica si intende un programma di sorveglianza sanitaria applicato a larghi strati di popolazione. Non è una procedura diagnostica ma piuttosto un'attività continua, sistematica e preventiva basata su protocolli di esame della esposizione e della salute allo scopo di avviare interventi correttivi, ove necessario. Si basa sulla misura

Figura 2 - Titolo I del Dlgs 626/1994 - Capo IV - Sorveglianza sanitaria

Art. 16: Contenuto della sorveglianza sanitaria

1. La sorveglianza sanitaria è effettuata nei casi previsti dalla normativa vigente.
2. La sorveglianza di cui al comma 1 è effettuata dal medico competente e comprende:
 - a) accertamenti preventivi intesi a constatare l'assenza di controindicazioni al lavoro cui i lavoratori sono destinati, ai fini della valutazione della loro idoneità alla mansione specifica;
 - b) accertamenti periodici per controllare lo stato di salute dei lavoratori ed esprimere il giudizio di idoneità alla mansione specifica.
3. Gli accertamenti di cui al comma 2 comprendono esami clinici e biologici e indagini diagnostiche mirati al rischio ritenuti necessari dal medico competente.

quantitativa dei marcatori di esposizione pertinenti (dose interna e biologicamente efficace) ed effetti pre-clinici correlati prendendo in considerazione tutte le fonti di variabilità interindividuale (compresi gli indicatori di suscettibilità, sia genetica che acquisita). Si possono raggiungere rilevanti obiettivi di natura scientifica e preventiva mediante i programmi di sorveglianza delle popolazioni lavorative, tra cui l'eventuale chiarimento del meccanismo di azione di alcuni agenti nocivi, esaminando i rapporti dose-effetto nel range di esposizione sperimentato da quelle popolazioni. Un secondo obiettivo è quello di identificare in tempo utile marcatori di effetto dell'esposizione di interesse, che richiedono un intervento preventivo più efficace. Un terzo è quello di identificare condizioni specifiche dell'ospite (determinate geneticamente o in altro modo) che possano influenzare i rapporti esposizione-effetto ed esposizione-risposta. Infine, i risultati di tali programmi forniscono le basi per la valutazione dell'efficacia delle misure di prevenzione attivate in quei particolari contesti.

Particolare interesse riveste il problema della sorveglianza di lavoratori esposti a sostanze i cui effetti diventano evidenti molto tempo dopo l'esposizione, talvolta persino dopo decine di anni. È questo il caso delle sostanze cancerogene, tra cui, esempi tipici sono l'amianto e il cloruro di vinile monomero (VCM). La figura 3 [4] mostra l'andamento del consumo di amianto e l'indice di esposizione (curva sinistra) e la curva epidemiologica osservata e stimata (curva destra) della frequenza del mesotelioma in Gran Bretagna. Dato il lungo periodo di latenza e di induzione [3] del mesotelio-

ma correlato all'amianto (circa 25 anni in media), la curva epidemiologica ha un chiaro andamento crescente solo dopo che l'utilizzo di amianto ha raggiunto il suo picco massimo, ed il rischio da mesotelioma continuerà ad aumentare fino a circa il 2015, malgrado l'enorme diminuzione verificatasi nel frattempo nell'uso di amianto.

Una esperienza simile è quella illustrata in figura 4 che riguarda i dati degli Stati Uniti [5]. L'incidenza di mesotelioma rispecchia in modo puntuale il consumo dell'amianto nel passato.

L'andamento specifico per sesso mette in luce la natura professionale dell'associazione: il numero di donne che lavoravano in quel periodo in ambienti industriali esposte ad inalazione di amianto era assai limitato.

Figura 3 - Numero di soggetti di sesso maschile nella fascia di età 20-89 anni morti per mesotelioma (dati osservati e stimati); importazione ed indice di esposizione ad amianto stimato (U HSE dicembre 2003).

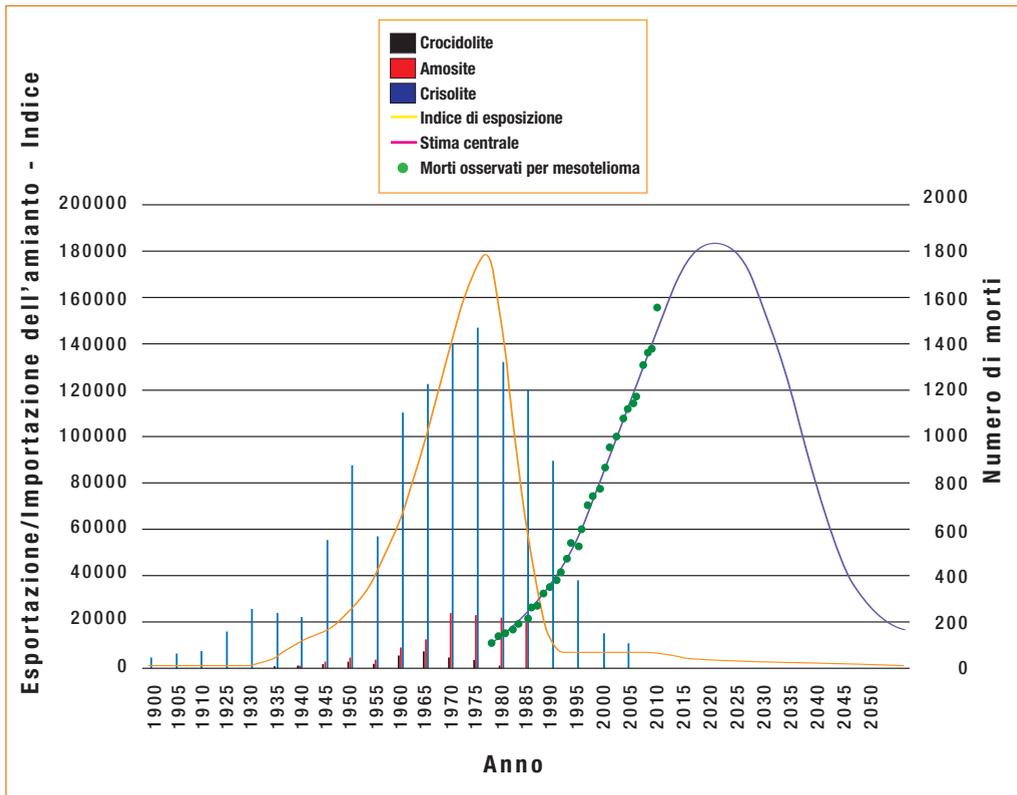
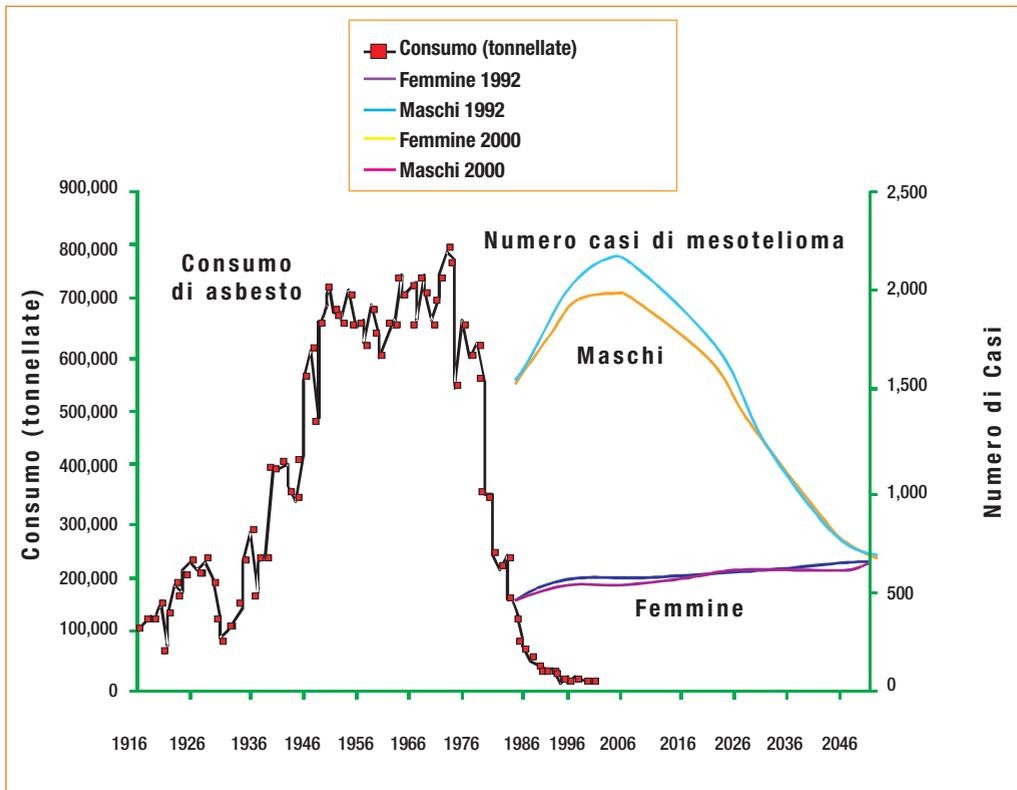


Figura 4 - (Price e Adam 2004)



La tabella 1 illustra i periodi di latenza dei casi di angiosarcoma del fegato calcolati per anno della prima esposizione al cloruro di vinile monomero. La media del periodo di latenza varia da 14 a 37 anni.

In casi quali l'amianto e il VCM, il rischio diventa evidente solo dopo che il lavoratore è andato in pensione. Vi sono interventi preventivi che si possono prevedere a questo stadio già avanzato? La risposta non è affatto scontata. Almeno due interventi tuttavia sembrano essere, oltre che possibili, anche auspicabili. Uno consiste nel procedere all'identificazione e al censimento di tutti i lavoratori pensionati che siano stati esposti a sostanze cancerogene durante la loro vita professionale. L'altro consiste nell'offrire loro di sottoporsi a programmi di screening per accertare fasi iniziali della malattia con ancora delle possibilità di cura, purché tali fasi esistano e siano evidenziabili e purché i programmi siano efficaci.

In molti paesi il primo obiettivo è stato affrontato mettendo a punto in ambito regionale e/o regionale/nazionale registri di lavoratori esposti nel passato ad

Tabella 1 - Periodo di latenza di casi di angiosarcoma del fegato in esposti a cloruro di vinile per anno di prima esposizione				
Max Latenza	Anno prima esposizione	Periodo di latenza (n. di anni)	Latenza media	
51	1939			
49	1940		298/8 = 37.25	
48	41	37, 21, 37, 41		
47	42	32, 38, 45, 47		
46	43	38,14,32,42,45		
42	44	28,11,24,20,24,34,39,44	886/31 = 28.58	
	45	27,22,28,29,37		
	46	21,29,31,26,28,15,23,30,35		
	47	29,24,29,28		
41	48	28,24,34		
37	49	30,26,20,38	559/22 = 25.41	
	1950	26,22,31,19,23,14,33		
	51	19,28,17,28,34,29		
	52	21,15		
36	53	25,23,22,20,31,22,32,30,23		
32	54	21,21,25,25,21,28,22,34,34	1010/42 = 24.04	
	55	22,23,24,14,19,21,27,27,24,28,30,33		
	56	21,12,27,32,29		
	57	19,17,15,13,16,28,30		
31	58	18,18,15,17,20,29,28		
27	59	16,21,25,27	626/32 = 19.56	
	1960	13,18,21,25,24,25		
	61	15,16,16,16,19,19,12,28		
	62	13,18,17,12,18,21,26		
26	63	16,17,20,21,25,25,26		
22	64	16,17,25	347/18 = 19.23	
	65	11,19,20		
	66	9,18,21		
	67	16		
21	68	18,5,18,14,19		
17	69	13,16	116/8 = 14.50	
	1970			
	72	13		VIOLA
	Totale	161 Casi	3846/161 = 23.89	MALTONI GOODRICH

agenti cancerogeni. In tal modo si può procedere al follow-up di tali soggetti per incidenza di tumore e mortalità il che è di utilità sia per obiettivi assicurativi sia per scopi scientifici; inoltre i lavoratori sani vengono invitati a sottoporsi a programmi di screening per una diagnosi precoce del tumore. In effetti esistono programmi di screening di tumore ed alcuni di essi si sono dimostrati efficaci [5].

Le popolazioni di ex-esposti potrebbero essere particolarmente adatte per programmi di sorveglianza. In effetti in media il loro rischio è alto – data la loro esperienza di esposizione nei vecchi luoghi di lavoro e la loro esposizione è piuttosto ben documentata ed è corredata da dati su alcune caratteristiche (ad esempio co-esposizione, stile di vita) che potrebbero essere importanti come fattori confondenti o di modificazione.

L'utilità di tali interventi sui lavoratori ex-esposti dovrebbe giudicarsi alla luce di vari fattori compreso la stretta associazione tra esposizione e rischio di tumore, la prevalenza della condizione (rischio di tumore) nella popolazione e la verifica di efficacia delle procedure di screening proposte.

Per quanto riguarda il primo punto, la tabella 2 ne illustra un esempio riportando la correlazione tra tutti gli agenti riconosciuti dallo IARC come cancerogeni per il polmone [7] ed il rischio di tumore al polmone, così come viene valutato da una serie di studi italiani caso-controllo condotti tra il 1983 ed il 2004.

Gli *odds ratios* (OR, stimatori del rischio relativo) variano da 1,3 a 4, 1 ed

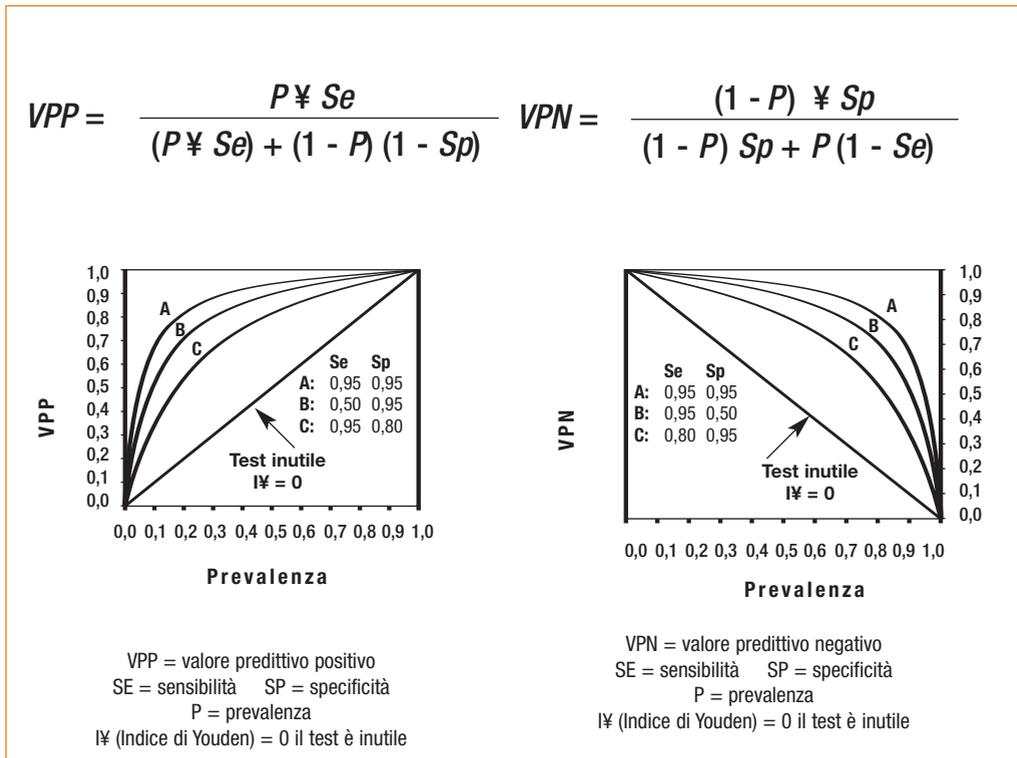
Tabella 2 - Studi caso-controllo in Italia su tumore del polmone, odds ratio (OR) e frazione attribuibile di popolazione (FAP%) per agenti cancerogeni riconosciuti

Riferimento	Tipo di studio* - luogo (periodo)	OR	FAP%
Riboli et al. <i>SJWEH</i> , 1983	P - Pioltello (1976-1979)	1,7	16,6
Pastorino et al. <i>IJC</i> , 1984	P - Milano (1976-79)	2,1	33,0
Ronco et al. <i>Int J Cancer</i> , 1988	P - Torino (1976-80)	2,3	12,0
Ciccone et al. <i>Med Lav</i> , 1988	P - Torino (1976-80)	4,1	37,9
Bovenzi et al. <i>IAOEH</i> , 1993	H - Trieste (1979-81; 1985-86)	2,3	16,0
Merletti et al. <i>Epid Prev</i> , 1999	P - Torino (1991-92)	2,0	10,0
Simonato et al. <i>Eu J Ca Prev</i> , 2000	P - Venezia, Mestre/Laguna (1992-94)	1,3	5,2
Richiardi et al. <i>Ca Caus&Con</i> , 2004	P - Torino, Veneto Est (1990-92)	2,1	9,5
Bertazzi et al., 2004	P - Milano, Pavia, Varese, Brescia, (2000-4)	2,4	5,7

* P = studio caso-controllo sulla base della popolazione; H = studio caso controllo sulla base degli ospedali

il rischio di tumore attribuibile a quelle esposizioni varia da 5,2% al 37,9%. Sulla base di tali risultati, l'evidenza della associazione tra esposizione professionale e rischio di tumore polmonare è difficilmente discutibile. Un fattore estremamente importante è la prevalenza della condizione (rischio di tumore o, meglio, presenza di un marcatore pre-clinico di identificazione precoce della malattia) nella popolazione esaminata. Presupponendo l'esistenza di tale condizione, la sua prevalenza nella popolazione di studio è uno dei principali determinanti dell'efficacia del programma di screening. Ciò appare chiaro nella figura 5 che illustra la valutazione del valore predittivo di un test [8]. Il valore predittivo (VP) positivo (VPP) o negativo (VPN) rappresenta la parte di soggetti di una popolazione correttamente classificata come positiva o negativa dall'applicazione di un determinato test. VP dipende dalla sensibilità (Se) e dalla specificità (Sp) del test e dalla prevalenza (P) della condizione nella popolazione. È evidente che maggiore è Se (e/o Sp) maggiore è VP. Tuttavia, dati gli

Figura 5 - Calcolo Valori Predittivi (Se= sensibilità; Sp= specificità; P= prevalenza)



stessi valori di sensibilità e di specificità, il valore di VP è fortemente dipendente dalla prevalenza della condizione. È ragionevole supporre che nelle popolazioni esposte professionalmente, la prevalenza della condizione (per es. il rischio di tumore al polmone) è maggiore, diciamo, che nella popolazione generale di soggetti della stessa età con simili abitudini al fumo.

Sembra prudente, in ogni modo, proporre l'applicazione alle popolazioni professionalmente esposte soltanto dei programmi di screening di prevenzione secondaria o di diagnosi precoce che siano già stati verificati efficaci nella popolazione generale asintomatica. Il Codice Europeo contro il cancro del 2003 ha fornito una valutazione del grado di validità ed efficacia di diversi screening [6]. Per quanto riguarda gli agenti cancerogeni professionali ed ambientali, l'approccio da suggerire rimane basato sulle misure di prevenzione primaria.

Per alcuni rischi di tumore (tra cui il tumore al polmone), vengono continuamente aggiornati e migliorati gli strumenti e le procedure di diagnosi precoce nel presupposto (verificato) che minore (più precoce) è la lesione, più efficace è la terapia. Sarebbe auspicabile e di estrema utilità che l'ISPESL si mettesse alla guida del coordinamento e dell'armonizzazione del follow up delle popolazioni soggette a programmi di sorveglianza sanitaria una volta cessata l'esposizione professionale ad agenti cancerogeni. Non ci sono dubbi sulla importanza di acquisire dati riguardanti l'efficacia di tali programmi sia per scopi scientifici e di sanità pubblica sia per ragioni assicurative.

RIFERIMENTI

1. Foà V and Alessio L. Biological Monitoring: General principles. In: JM Stellman ed. Encyclopedia of Occupational Health and Safety. 4th edition. Vol I:27.2-27.6. 1998 Geneva ILO
2. Berlin A, Yodaiken RE, Henman BA. Assessment of toxic agents at the workplace. Roles of ambient and biological monitoring. Lancaster UK; Martinus Nijhoff. 1980
3. Rothman KJ. Induction and latent period. Am J Epidemiol 1981;114:253-259
4. Health and Safety Executive: Mesothelioma mortality in Great Britain: estimating the future burden. National Statistics.UK Health and Safety Executive, 2003
5. Price B, Ware A. Mesothelioma trends in the United States: an up-

- date based on surveillance, epidemiology, and end results program data for 1973 through 2003. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 107-112
6. Boyle P et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). *Annals of Oncology* 2003;14:973-1005
 7. International Agency for Research on Cancer: www.iarc.fr
 8. Consonni D, Pesatori AC, Bertazzi PA. Utilizzo di indicatori biologici in indagini epidemiologiche. In: Alessio L et al eds; *Il monitoraggio biologico dei lavoratori esposti a tossici industriali. Advances in Occupational Medicine Series vol. 1. Maugeri Foundation Books.* 2000:291-314

Corrispondenza:

Prof. Pier Alberto Bertazzi
Direttore del Dipartimento di Medicina del Lavoro "Clinica del Lavoro Luigi Devoto"
Via San Barnaba, 8 - 20122 Milano
e-mail: pieralberto.bertazzi@unimi.it

SISTEMI DI SORVEGLIANZA NAZIONALE IN TEMA DI CANCEROGENESI PROFESSIONALE: IL RUOLO DELL'ISPESL

*M. Nesti, A. Marinaccio, S. Massari, A. Scarselli
Laboratorio Epidemiologia e Statistica Sanitaria Occupazionale
Dipartimento Medicina del Lavoro - ISPESL*

Riassunto

La recente legislazione individua l'ISPESL quale "centro di riferimento nazionale" per la raccolta ed il "trattamento" dei dati relativi ai livelli individuali di esposizione ed alle patologie professionali. In assenza di Regolamenti attuativi, è stato realizzato un sistema di sorveglianza epidemiologica dei tumori professionali a struttura "modulare" che racchiude i registri degli esposti ad agenti cancerogeni, il Registro nazionale dei mesoteliomi, il progetto OCCAM ed il sistema di notifiche di tumore a sospetta origine professionale. Il sistema così articolato ha gettato le basi per la stima quali-quantitativa del fenomeno della cancerogenesi occupazionale in Italia attraverso la messa a punto di reti informative distribuite sul territorio e di procedure metodologiche ad hoc applicabili ad archivi correnti di natura previdenziale.

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

Introduzione

In tema di cancerogenesi professionale, la recente legislazione preven-

zionale, emanata in recepimento di una serie di Direttive Comunitarie, prevede l'attivazione di numerosi flussi informativi inerenti sia la caratterizzazione (natura, durata e livelli) delle esposizioni ad agenti cancerogeni che la notifica di patologie tumorali di sospetta origine professionale individuando l'ISPESL quale "centro di riferimento nazionale" per la raccolta ed il "trattamento" dei dati.

Per la prima volta in Italia viene regolata da una serie di articoli di legge (artt. 4,21,35,36,49 D.Lgs. 277/91, artt. 70,71,87,88 D.Lgs. 626/94, art. 92 D.Lgs. 230/95, artt. 6, 7 D.Lgs. 66/00, D.Lgs 25/02) la sistematica raccolta di dati sulla morbosità e mortalità per patologia tumorale, opportunamente integrata da informazioni sul tipo e sui livelli di esposizione ad agenti cancerogeni presenti nei luoghi di lavoro.

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

In realtà, la mancata emanazione dei Regolamenti Attuativi che dovevano indicare, in ogni Decreto, i percorsi operativi e gli standard di riferimento necessari per generare e governare i flussi informativi in questione ha sollevato molti dubbi e perplessità rendendo in concreto inapplicabile quanto i provvedimenti legislativi prevedevano in termini di adempimenti operativi e documentali.

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

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

Le stime di massima che fanno riferimento alla letteratura scientifica [1], [2] indicano, in media, in un 4% (6.400 casi di decesso) la percentuale di casi attribuibili alle esposizioni lavorative che le statistiche ufficiali degli indennizzi (INAIL) riescono a descrivere solo in minima parte [3].

In questo contesto l'ISPESL, pur in assenza di dispositivi di legge (Regolamenti attuativi), ha progettato, sviluppato e, in parte, realizzato un sistema di sorveglianza epidemiologica dei tumori professionali e di registrazione dei livelli individuali di esposizione ad agenti cancerogeni [4], [5], [6] a struttura "modulare".

SISTEMA DI REGISTRAZIONE DEI LIVELLI INDIVIDUALI DI ESPOSIZIONE AD AGENTI CANCEROGENI

L'attività di registrazione ed archivio degli esposti ad agenti fisici, cancerogeni, mutageni e biologici è costituita dalle segnalazioni delle aziende che si autonotificano all'ISPESL.

Per quanto riguarda l'esposizione al rumore, il Registro dispone di un archivio di circa 5.500 aziende con più di 45.000 lavoratori con esposizioni superiori ai 90 dBA. [7]

Per gli agenti cancerogeni, mutageni e biologici sono pervenuti i registri di circa 1.400 aziende nel periodo che va dai primi mesi del 1998 a fine 2004. Il 95% di queste notifiche è relativo al rischio derivante da esposizione ad agenti cancerogeni e/o mutageni, il restante 5% concerne gli agenti biologici. In questo contesto, sono state archiviate anche più di 6.000 cartelle sanitarie e di rischio inviate dalle aziende per quei lavoratori che hanno cessato il rapporto di lavoro. Per quanto riguarda l'esposizione professionale ad agenti cancerogeni si contano più di 26.000 lavoratori esposti e per circa 18.000 di essi se ne conoscono anche le esposizioni.

Tra gli agenti notificati con maggior frequenza segnaliamo: gli Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA), il Benzene, i composti del Cromo VI, l'1,2-Dicloroetano, l'1,3-Butadiene e la polvere di legno duro. Questo ultimo agente, anche se l'obbligo dell'istituzione del registro è entrato in vigore solo con il D.Lgs. n. 66 del 2000, risulta essere quello con maggior numero di notifiche (circa il 45% del totale). I lavoratori esposti a tale agente sono circa 6.000.

La distribuzione per regione delle notifiche mostra una notevole variabilità. Confrontando i dati in possesso dell'IspeSl con quelli dell'ultimo censimento Istat dell'industria e dei servizi, il Friuli-Venezia Giulia, il Veneto, l'Um-

bria e la Toscana sembrano le regioni nelle quali il numero di aziende notificate è più vicino a quello atteso per gli esposti a polveri di legno.

Per quanto riguarda la distribuzione delle notifiche per attività economica, anche se le informazioni non sono sempre chiare ed esaustive, possiamo dire che i settori maggiormente coinvolti sono:

- Produzione di legno e dei prodotti in legno incluso la fabbricazione di mobili (Polvere di legno duro);
- Commercio all'ingrosso e al dettaglio, con particolare riferimento alla vendita al dettaglio di carburante per autotrazione (Benzene ed IPA);
- Fabbricazione e lavorazione dei prodotti in metallo, con particolare riferimento al trattamento e rivestimento dei metalli (Composti del Cromo).

Per implementare l'informazione acquisita dai registri di esposizione in tema di numero di lavoratori esposti a sostanze cancerogene, l'ISPESL ha realizzato una anagrafe dei luoghi di lavoro, costruita tramite procedure di "record-linkage" fra gli archivi delle Camere di Commercio e gli archivi INPS.

Le anagrafi così aggiornate al 31.12.2002 sono riferite a tutti i settori economici. Questo permette da un lato di poter fornire alle Regioni il loro archivio anagrafico di riferimento (sia in termini complessivi che suddiviso secondo la giurisdizione territoriale delle Asl) dall'altro di quantificare gli esposti ai fattori di rischio occupazionale secondo il livello territoriale (Comune, ASL, Provincia, Regione e Nazionale), il tipo di attività economica (secondo la classificazione internazionale ATECO '91) e la dimensione aziendale (dato occupazionale riferito a impiegati ed operai).

Un esempio applicativo è dato dalle anagrafi regionali amianto (AReA), silice (AReS) e Polveri di Legno e Cuoio (tabella 1) [8], [9].

Tabella 1 - Aziende a potenziale rischio di esposizione e stima dei lavoratori esposti		
Amianto - 1991	Silice - 1999	Polveri di legno e cuoio-1999
50.000 Aziende	90.000 Aziende	48.000 Aziende
120.000 Esposti	450.000 Esposti	270.000 Esposti

SISTEMA DI SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA DEI TUMORI PROFESSIONALI

Tra le ragioni che sono alla base di una difficile valutazione delle neoplasie professionali vanno menzionate la lunga latenza tra l'esposizione e la malattia, la difficoltà ad ottenere una dettagliata anamnesi professionale, la non conoscenza dei rischi oncogeni lavorativi da parte delle strutture di cura, l'impossibilità ad individuare, per tumori a limitata frazione eziologica, i casi da attribuire a fattori occupazionali, l'insorgenza della patologia in soggetti non più professionalmente attivi, la genesi multifattoriale della patologia (abitudini voluttuarie, esposizioni ambientali extralavorative, suscettibilità individuale).

Riguardo alla sorveglianza epidemiologica dei tumori occupazionali in Italia, è opportuno differenziare i modelli di raccolta e definizione dei casi in funzione del livello della frazione eziologica professionale.

Per i così detti "eventi sentinella", la cui quota attribuibile ad esposizione professionale è stimabile nell'ordine del 80%, l'approccio migliore è rappresentato da attività di ricerca sistematica di tipo attivo mentre per i tumori diffusi nella popolazione a limitata frazione eziologica professionale l'approccio più adatto risulta essere quello di tipo probabilistico legato alla valutazione di eccessi di rischio per sede e comparto produttivo.

Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi (Re.Na.M.)

Il DPCM 308/2002 ha previsto l'istituzione del registro nazionale dei casi di mesotelioma asbesto-correlati, articolato sul territorio per mezzo di Centri Operativi Regionali deputati, sulla base di standard concordati e predefiniti dall'ISPESL, alla istituzione di una rete informativa per la rilevazione esaustiva dei casi nonché per la loro definizione diagnostica ed anamnestica.

Tale norma apre la strada alla ricerca attiva di altri tumori professionali ad elevata frazione eziologica quali i tumori del naso e degli angiosarcomi epatici.

Al Registro Nazionale dei Mesoteliomi attualmente collaborano 16 regio-

ni ed una provincia autonoma (Piemonte, Liguria, Emilia-Romagna, Toscana, Puglia, Lombardia, Sicilia, Veneto, Basilicata, Marche, Campania, Friuli Venezia Giulia, Umbria, Provincia Autonoma di Trento, Abruzzo, Calabria e Valle d'Aosta) e la copertura territoriale del Registro è più dell'90% della popolazione nazionale [10], [11].

Attualmente negli archivi del Re.Na.M. sono presenti informazioni su 4.961 casi di mesotelioma e sono disponibili informazioni sulle modalità di esposizione ad amianto per 3.453 casi. Il 67,4% degli ammalati è stato esposto ad amianto per motivi lavorativi ma non irrilevante è anche il ruolo delle esposizioni ambientali (4%) (vedi tabella 2 e 3). Il rapporto fra i casi di sesso maschile e femminile è di 5:2. Per i 429 casi di mesotelioma incidenti nelle regioni del Piemonte, Liguria, Emilia-Romagna, Toscana e Puglia nel 1997 il tasso standardizzato di incidenza è pari a 2,21 per 100.000 residenti (3,24 negli uomini e 1,22 nelle donne) per tutte le sedi.

La mediana di sopravvivenza per i casi di mesotelioma della pleura risulta pari a 275 giorni e la quota di sopravvissuti a tre e ad un anno dalla diagnosi di mesotelioma pleurico è pari al 7,1% e 35,3% rispettivamente. Risultano avere influenza sulla prognosi l'età ed il tipo istologico, nel senso che ad età avanzata e tipo istologico fibroso sono associate sopravvivenze significativamente più brevi [12], [13], [14].

Il quadro complessivo delle esposizioni professionali che hanno prodotto casi di mesotelioma risulta altamente differenziato e comprende numerosi settori produttivi. In molti casi si tratta di esposizioni, non solo collegate all'uso di amianto come materia prima, ma alla presenza del materiale nei cicli produttivi o negli ambienti di lavoro. Insieme ai settori di attività tipicamente propri della lavorazione dell'amianto, quali la produzione di manufatti in cemento amianto, emergono i settori nei quali si è verificato uso di amianto per l'isolamento termico e la protezione dal fuoco, come la cantieristica navale e la produzione e manutenzione di rotabili ferroviari.

Tuttavia, è importante osservare che un rilevante gettito di casi si associa invece ad altri settori di produzione, caratterizzabili come "utilizzatori a valle", nel senso che non impiegavano l'amianto direttamente, ma piuttosto manufatti in amianto, talora nemmeno come materia prima, ma come materiale ausiliario: l'edilizia, la metallurgia e siderurgia, la raffinazione del petrolio, le vetrerie, il tessile.

Tabella 2 - Casi di mesotelioma segnalati al Registro Nazionale (Re.Na.M.) per Regione e periodo di incidenza*

Regione	Periodo di incidenza	Numero di casi
Piemonte	1993-2001	1.181
Liguria	1994-2001	885
Lombardia	2000-2001	457
Veneto	1993-2001	587
Friuli-Venezia Giulia	1995-1999	98
Emilia-Romagna	1993-2001	591
Toscana	1993-2001	430
Marche	1996-2001	141
Campania	2000-2001	12
Puglia	1993-2001	280
Basilicata	2000-2001	15
Sicilia	1998-2001	284
Totale		4.961

* Per il COR della Liguria la rilevazione parte nel 1994 per il solo comune di Genova, per il 1995 riguarda la provincia di Genova ed è estesa all'intera regione Liguria dal 1996. Per il periodo 1994-1996 la Liguria ha rilevato i soli casi di mesotelioma della pleura. I dati del COR dell'Emilia-Romagna per il periodo 1993-1995 si riferiscono quasi esclusivamente alla provincia di Reggio Emilia mentre dal 1996 l'incidenza è da ritenersi completa e riferita all'intera Regione. Negli archivi Re.Na.M. sono inoltre presenti 21 casi incidenti nella provincia di Sassari nel periodo 2000-2003. Per le Regioni della Basilicata, Campania, Friuli-Venezia Giulia e Marche i dati non possono essere ancora considerati di incidenza regionale. Le Regioni della Valle d'Aosta, P.A. di Trento, Umbria, Abruzzo e Calabria hanno istituito il COR ma non ancora inviato dati al Registro Nazionale.

Il progetto OCCupational CAncer Monitoring (OCCAM)

Per le neoplasie di sospetta origine occupazionale a limitata frazione eziologica e più diffuse nella popolazione è stato sviluppato un sistema di sorveglianza e stima dei rischi basato su fonti informative

Tabella 3 - Modalità di esposizione ad amianto per i casi attualmente registrati negli archivi del Registro Nazionale dei Mesoteliomi (Re.Na.M) *

Modalità di esposizione ad amianto	Numero di casi	% rispetto ai casi con esposizione definita
Esposizione professionale certa	1.479	41,2
Esposizione professionale possibile	372	10,4
Esposizione professionale probabile	477	13,3
Esposizione familiare	153	4,3
Esposizione ambientale	149	4,1
Esposizione extraprofessionale	50	1,4
Esposizione improbabile	219	6,1
Esposizione ignota	554	15,4
Esposizione in corso di definizione	1.367	-
Esposizione non classificata	141	3,9
Totale	4.961	

* Per il sistema di definizione e codifica delle esposizioni si veda Nesti M, Adamoli S, Ammirabile F, Ascoli V, Barbieri PG, Cacciarini V, Candela S, Cavone D, Cauzillo G, Chellini E, Chiappino G, Convertini L et al (a cura di) Linee guida per la rilevazione e la definizione dei casi di mesotelioma maligno e la trasmissione delle informazioni all'ISPESL da parte dei centri operativi regionali. Monografia ISPESL, Roma 2003.

Disponibile a <http://www.ispesl.it/ispesl/sitorenam/index.asp>

correnti (Progetto Oc.Ca.M - OCCupational CANCER Monitoring).

L'obiettivo del progetto è la determinazione di una stima del rischio di neoplasia per sede anatomica attribuibile all'esposizione professionale mediante uno studio epidemiologico caso-controllo su base di popolazione.

I risultati sono utilizzati per la generazione di ipotesi eziologiche per confermare associazioni fra settori produttivi e patologia note in letteratura e renderle disponibili per gli operatori sul territorio oppure per fornire

indicazioni e ipotesi di studio per associazioni meno note.

I casi sono tratti dagli archivi dei Registri Tumori (RT) italiani che coprono circa il 23% della popolazione residente, dagli archivi di mortalità o dalle schede di dimissione ospedaliera; i controlli sono campionati dalle anagrafi dei territori dove operano i RT; la storia lavorativa di ogni soggetto viene ricostruita mediante l'accesso agli archivi automatizzati dell'Istituto Nazionale della Previdenza Sociale (INPS).

La potenza di tale metodologia risiede nella sua applicazione a popolazioni di grandi dimensioni e ad aree territoriali prive di sistemi di registrazione mediante l'utilizzo di dati di incidenza ricavabili dalle schede di dimissione ospedaliera da cui ne deriva un maggior dettaglio ed una qualità superiore ai dati di mortalità.

I limiti riscontrati si concretizzano nell'impossibilità di tenere conto della mansione specifica svolta dal singolo lavoratore e nella mancata valutazione di fattori confondenti.

I risultati hanno mostrato, oltre a molte situazioni di rischio oncogeno occupazionale già note in letteratura (tumore del polmone e della vescica nella siderurgia e nel settore dei trasporti, mesotelioma pleurico nel settore delle costruzioni navali), anche un elevato numero di associazioni che seppure ipotizzate (leucemie nel comparto tessile) necessitano conferme ed approfondimenti (vedi tabella 4) [15]. Analizzando infatti popolazioni di notevoli numerosità, il sistema mette in luce numerose situazioni di potenziale pericolosità.

Per riuscire ad interpretare i risultati si è resa necessaria un'ampia ed approfondita disamina della letteratura scientifica, al fine di individuare quali, tra le numerose associazioni trovate, avessero riscontro in altri studi epidemiologici. Ciò al fine di individuare in quali dei settori produttivi e per quali rischi fosse prioritario l'intervento.

La raccolta dei dati di letteratura è stata effettuata utilizzando, attraverso parole chiave, la banca dati del U.S. National Library of Medicine (PubMed), 8600 Rockville, Bethesda, Maryland.

In ogni singola cella del data base sono stati riportati i dati di lette-

Tabella 4 - Associazioni (*) rilevate nello studio caso-controllo basato su sei Registri Tumori italiani mediante metodo OCCAM			
Ramo/sede del tumore SESSO	RR Rischio relativo	Intervallo di confidenza al 90%	N. casi di esposti
Siderurgia Polmone M Vescica M	1.28	1.13-1.45	369
	1.20	1.00-1.44	140
Metalmeccanica Colon-retto F	1.52	1.14-2.04	44
Industria tessile Stomaco F	1.88	1.26-2.80	35
Industria della carta Stomaco M	2.05	1.30-3.24	17
Stampe Vescica M	1.78	1.15-2.73	20
Edilizia Polmone M	1.28	1.17-1.41	961
Trasporti Polmone M Vescica M Leucemie M	1.40	1.23-1.59	349
	1.39	1.15-1.68	132
	1.52	1.06-2.18	32
Lavorazione metalli Polmone M	1.92	1.21-3.06	21
Costruzioni navali Mesotelioma Pleurico M	1.58	2.89-7.27	28

(*) Associazioni supportate da più di 5 lavori scientifici pubblicati.

ratura indicando il primo Autore dell'articolo citato, l'anno di pubblicazione ed il o gli indicatori di rischio di volta in volta utilizzati nello studio (Rischio Relativo, Odds Ratio, ecc).

Ne è derivata una matrice che raccoglie i dati maggiormente significativi disponibili in letteratura. Questa matrice, come il progetto in dettaglio, è già disponibile sul sito dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano (www.istitutotumori.mi.it) e, fra breve, sarà disponibile, integrata da un

software per la ricerca nei cataloghi delle sostanze cancerogene, sul sito dell'ISPESL (www.ispesl.it).

Il sistema delle notifiche

A completamento di un sistema di sorveglianza epidemiologica dei tumori professionali articolato in diversi moduli operativi, il flusso delle notifiche da parte dei soggetti istituzionali interessati costituisce una ulteriore fonte di informazioni di rilevante interesse.

Attualmente, la mancata emanazione dei Regolamenti attuativi, anche in presenza di standard di riferimento elaborati dall'ISPESL (www.ispesl.it), ha limitato notevolmente le potenzialità di questa ulteriore fonte di conoscenza. Infatti l'archivio delle notifiche dei tumori professionali, istituito presso l'Ispesl, a norma di quanto previsto dall'art. 71 del D.Lgs. 626/94 e art. 7 D.Lgs. 66/2000 fornisce uno spaccato parziale del fenomeno della cancerogenesi professionale nel nostro paese. I casi di notifiche di neoplasie di sospetta origine professionale segnalati nel periodo 1985-2002 sono stati 531 di cui 147 sono relativi a casi di mesotelioma. Il flusso di segnalazioni non risulta equidistribuito sul territorio ma presenta un evidente squilibrio nord-sud a sfavore delle regioni meridionali; solo il 74% di questi è corredato da una diagnosi di tipo istologico.

La distribuzione dei casi di tumore per settore di attività economica e sede tumorale mostra una prevalenza (45%) di neoplasie del polmone nei settori della metallurgia, navalmeccanica, chimica ed estrattiva (tabella 5) e la distribuzione temporale delle segnalazioni per sede ed anno di definizione della diagnosi mostra un incremento costante dal 1996 al 2000.

I limiti del sistema sono:

- la non uniformità delle segnalazioni dettata dalla mancata emanazione dei decreti attuativi che ne definiscono le modalità di raccolta delle informazioni,
- l'assenza di una fase di validazione della neoplasia con l'accertamento del nesso eziologico e della definizione diagnostica,
- il livello non soddisfacente di esaustività e qualità dei dati.

Tabella 5 - Notifiche dei tumori di sospetta origine professionale art. 71 D.Lgs. 626/94 per sede ed attività economica		
SEDE TUMORE	N° CASI	SETTORI DI ATTIVITÀ ECONOMICA MAGGIORMENTE INTERESSATI
POLMONE	239	Ind. estrattiva, Tessile, Cuoio, Gomma, Fabbr. di prodotti chimici, Prod. cemento, Metallurgia, Meccanica, Naval meccanica, Ferrovie, Costruzioni, Sanità
TESSUTO LINFATICO ED EMOPOIETICO	17	Vendita carburanti, Fabbr. di prodotti chimici, Ricerca e Sviluppo, Collaudi ed analisi tecniche, Sanità, Difesa nazionale
CUTE	20	Sanità
TIROIDE	15	Sanità
MAMMELLA	9	Istruzione universitaria, Sanità
CAVITÀ NASALI, ORECCHIO E SENI ACCESSORI	14	Ind. Calzature, Ind. Legno, Sanità
COLON	8	Metallurgia, Ricerca e sviluppo, Sanità
RENE, VIE URINARIE	9	Stampa, Fabbr. prodotti chimici, Sanità
CAVITÀ ORALE E FARINGE	12	Tessile, Metallurgia, Fabbr. di prodotti chimici, Costruzioni, Ricerca e sviluppo, Sanità
RETTO	5	Fabbr. di prodotti chimici, Sanità, Ricerca e Sviluppo
VESCICA	9	Tessile, Meccanica, Sanità
LARINGE	6	Fabbr. di prodotti chimici, Sanità, Costruzioni
FEGATO	4	Fabbr. di prodotti chimici, Fabbr. materie plastiche,
STOMACO	3	Fabbr. autoveicoli, Commercio combustibili, Sanità
ORGANI GENITALI MASCHILI	3	Ind. Manifatturiere, Fabbr. di prodotti chimici, Sanità
TIMO, CUORE, MEDIASTINO	3	Sanità
OVAIO	2	Sanità

segue Tabella 5 - Notifiche dei tumori di sospetta origine professionale art. 71 D.Lgs. 626/94 per sede ed attività economica

SEDE TUMORE	N° CASI	SETTORI DI ATTIVITÀ ECONOMICA MAGGIORMENTE INTERESSATI
PLEURA	1	Metallurgia
OSSA	4	Sanità
ALTRE GH. ENDOCRINE	1	Sanità
<i>MESOTELIOMA</i>	147	<i>Agricoltura, Alimentare, Tessile, Cokeria, Raffineria di petrolio, Carta, Fabbr. di prodotti chimici e di fibre sintetiche e artificiali, Gomma e materia plastica, Prod. cemento, Metallurgia, Siderurgia, Meccanica, Naval meccanica, Prod. energia ed app.el</i>
TOTALE	531	

Per questi motivi una sensibilizzazione dei medici di medicina generale affiancata da opportune iniziative di formazione risulta essere uno strumento idoneo per aumentare la numerosità del flusso delle segnalazioni dei casi di tumore di sospetta origine professionale. L'aspetto qualitativo viene ad essere colmato dall'attività di valutazione del nesso causale svolta sia dai medici stessi che dai Dipartimenti di prevenzione delle AASSLL che si attivano a seguito della comunicazione.

Conclusione

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

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

L'istituzione di registri di esposizione ed anagrafi dei luoghi di lavoro sono la piattaforma informativa iniziale da cui partire per una stima dei potenziali rischi occupazionali e del numero degli esposti a tali rischi, e rappresenta l'elemento primario per programmare e definire priorità d'intervento prevenzionali nei luoghi di lavoro.

Il Re.Na.M. ad esempio ha già elaborato un catalogo dei settori produttivi e delle mansioni specifiche associate a rischio di esposizione ad amianto; OCCAM, rilevando per ogni soggetto sia i dati anagrafici, sia le imprese presso cui ha svolto attività lavorativa (dopo il 1974), consente l'accertamento, mediante inchieste individuali, delle mansioni e delle esposizioni che hanno determinato il rischio. Con questo sistema informativo è sin da oggi possibile:

- valutare se ed in che misura siano stati notificati ed indennizzati gli esposti a rischi "noti".
- identificare all'interno di ciascun comparto produttivo le mansioni e le situazioni di rischio.
- ipotizzare l'esistenza di rischi ancora non noti in campo professionale.

In prospettiva s'intende procedere al consolidamento di quanto già avviato ed allo sviluppo di nuove linee operative.

In particolare, per quanto riguarda l'attività svolta dai Centri Operativi Regionali, oltre a incoraggiare l'istituzione di nuovi Centri territoriali, si cercherà di favorire la rilevazione anche dei tumori del naso.

Il progetto OCCAM è orientato a svolgere attività nelle due seguenti direzioni:

- creazione di una rete di sorveglianza sui tumori di origine professionale basata sull'abbinamento e sull'analisi periodica dei dati provenienti da INPS e RTI;
- estensione ad altre realtà. Infatti questo sistema informativo si presta ad essere esteso anche ad aree non coperte da RT utilizzando come fonti di casi i Registri Nominativi di Mortalità e/o le Schede di Dimissione Ospedaliera.

Per favorire poi il riconoscimento e la notifica dei casi di neoplasie da lavoro all'ISPESL, oltre che alle Istituzioni già competenti, sono in corso di pro-

grammazione iniziative volte ad informare ed a formare i medici di base sui rischi associati alle esposizioni ad agenti cancerogeni nei luoghi di lavoro ed a promuovere collaborazioni con i Dipartimenti di Prevenzione delle AASSLL che dovrebbero assumere il ruolo di centri di raccolta, verifica e smistamento delle segnalazioni di casi di tumore professionale all'ISPESL.

BIBLIOGRAFIA

1. Doll R., Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. New York: Oxford University Press, 1981
2. Boffetta P., Kogevinas M. Introduction: epidemiologic research and prevention of occupational cancer in Europe. *Env Health Perspect.* Vol.107, Suppl.2:229-231, 1999
3. Verdel U. et al. Considerazioni sui casi di neoplasia derivanti dall'esposizione ad alcuni agenti cancerogeni: l'esperienza dell'INAIL. *Rivista degli Infortuni e delle Malattie Professionali*, feb-mar 2001: 105-114
4. Nesti M, et al. Il sistema informativo di registrazione delle esposizioni e delle patologie (SIREP): uno strumento automatizzato per la registrazione dei dati prevenzionali. *Fogli d'informazione ISPESL*, Anno XI n. 2&3/98
5. Scarselli A, Nesti M, Erba P, Marinaccio A, Massari S, Tosi S, Di Paolo F: "Il sistema informativo per la registrazione dei dati espositivi (S.I.R.D.E.)" - *Fogli d'informazione ISPESL Trimestrale* - Anno XII - n. 4/99
6. Scarselli A, Nesti M "Valutazione del rischio e misure preventive: il registro ISPESL di esposizione a cancerogeni" *Ambiente&Sicurezza - Il Sole 24 Ore*, 5 ottobre 2004 n.18:(31-36)
7. Nesti M, Patussi V, Marinaccio A, Erba P, Petyx M, Scarselli A, Massari S. "Il D.Lgs. 277/91 e l'esposizione a rumore. Un'indagine pilota a sei anni dalla pubblicazione del decreto". *Fogli d'informazione ISPESL Trimestrale* - Anno XIII - n. 4/00
8. Erba P, et al. Studio di fattibilità per la realizzazione di una Anagrafe aziendale e degli esposti a rischio di Amianto
9. Scarselli A, Marinaccio A, Erba P, Marconi M "Rischio Silice ai raggi X. Ecco la situazione in Italia" *Ambiente & Sicurezza sul Lavoro*, Anno XXI n° 6 giugno 2005

10. Nesti M, Adamoli S, Ammirabile F ed al. (a cura di). Linee Guida per la rilevazione e la definizione dei casi di mesotelioma maligno e la trasmissione delle informazioni all'ISPESL da parte dei centri operativi regionali. Monografia ISPESL, Roma 2003. Disponibile a <http://www.ispesl.it/ispesl/sitorenam/index.asp>
11. Nesti M. et al. Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi: primo rapporto. Monografico Fogli d'Informazione ISPESL 2001
12. Marinaccio A., Nesti M & Regional Operational Centers. Survival analysis for mesothelioma cases in the Italian register (ReNaM). *Eur J Cancer* 2003 Jun; 39(9): 1290-5
13. Marinaccio A, Montanaro F, Mastrantonio M, Uccelli R, Altavista P, Nesti M, Seniori Costantini A, Gorini G. Predictions of mortality from pleural mesothelioma in Italy: a model based on asbestos consumption figures supports results from age-period-cohort models. *International Journal of Cancer* 2005 May 20; 115(1):142-7
14. Nesti M, Marinaccio A, Chellini E & Regional Operational Centers. Malignant mesothelioma in Italy, 1997. *Am J Ind Med* 2004 Jan;45(1):55-62;
15. Crosignani P, Nesti M, Audisio R, Amendola P, Cavuto S, Scaburri A, Zambon P, Nedoclan G, Stracci F, Pannelli F, Miligi L, Vercelli M. A monitoring system for occupational cancer. *Med Lav.* 2005 Jan-Feb;96(1):33-41

Corrispondenza:

Dott.ssa Stefania Massari
Lab. Epidemiologia e Statistica Sanitaria Occupazionale
Dipartimento Medicina del Lavoro - ISPESL
Via Alessandria 220/E - 00198 - Roma
e-mail: stefania.massari@ispesl.it

EX-ESPOSTI A CANCEROGENI PROFESSIONALI: RUOLO E BISOGNI FORMATIVI DEI MEDICI DI MEDICINA GENERALE

*Sergio Iavicoli, Benedetta Persechino, Marta Petyx
Bruna Rondinone*

*Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro – Dipartimento di
Medicina del Lavoro – Monteporzio Catone, Roma*

Riassunto

L'ISPESL (Istituto Superiore per la Prevenzione E la Sicurezza del Lavoro), in collaborazione con il Dipartimento di Traumatologia, Ortopedia e Medicina del Lavoro dell'Università di Torino, l'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano e la Società Nazionale di Aggiornamento Medico Interdisciplinare (S.N.A.M.I.D.) ha condotto uno studio su un campione di 745 Medici di Medicina Generale, provenienti da due regioni ad alta industrializzazione del Nord Italia (Piemonte e Lombardia) mediante la somministrazione di un questionario ad hoc, con l'obiettivo di indagare il livello di conoscenza epidemiologica, legislativa e il grado di sensibilità nei confronti della tematica degli ex-esposti a cancerogeni occupazionali.

Dall'elaborazione dei questionari è emersa la necessità e il bisogno di formazione/informazione sulle problematiche connesse all'identificazione e gestione degli ex-esposti a cancerogeni professionali.

Introduzione

Il dibattito circa la proporzione di neoplasie attribuibili ad esposizioni

professionali è già da molti decenni di ovvia rilevanza per la definizione di politiche di sanità pubblica ed è stato ampiamente approfondito nei primi anni '70, quando il numero rilevante di cancerogeni occupazionali identificato ha fatto sorgere delle preoccupazioni circa le dimensioni del problema.

Nonostante i primi tentativi per la stima della proporzione di neoplasie lavoro-correlate abbiano prodotto risultati molto diversi, con percentuali stimate variabili tra il 4% e il 40%, difficilmente confrontabili poiché basati su metodi e approcci non standardizzati, hanno avuto il merito di stimolare notevolmente il dibattito nella comunità scientifica portando allo sviluppo di nuovi approcci metodologici negli anni seguenti [1].

Le stime ampiamente accettate nella comunità scientifica sono state presentate nel 1981 da Richard Doll e Richard Peto i quali conclusero che circa il 4% di tutti i decessi per cancro fosse attribuibile ad esposizioni lavorative con limiti variabili tra il 2% e l'8% [2]. Tale percentuale, successivamente discussa e aggiornata, varia a seconda del settore economico e della sede anatomica della neoplasia; in particolare, si ritiene che nella popolazione maschile europea possa variare tra il 13 e il 18% per il polmone, il 2 e il 10% per la vescica e il 2 e l'8% per la laringe. Nelle donne queste percentuali si riducono all'1-5%, 0-5% e 0-1% rispettivamente [3,4,5].

Sulla base della stima effettuata da Doll e Peto e in considerazione dei 164.000 casi di decessi per tumore registrati in Italia nel 2001 [6], si stimano, anche applicando la percentuale più conservativa del 4%, più di 6500 casi attribuibili ad esposizioni lavorative.

Nella prima metà degli anni '90, l'Unione Europea nell'ambito del programma "L'Europa contro il cancro" ha avviato un progetto per la stima dell'impatto dei tumori professionali, che ha portato alla creazione del sistema informativo CAREX (CARcinogen EXposure), dalla cui applicazione ai 15 Paesi Membri dell'Unione Europea per il periodo 1990-1993 è emerso che circa 32 milioni di lavoratori (23% del totale degli occupati) è esposto ai 139 agenti cancerogeni inclusi nello studio e così definiti dall'International Agency for Research on Cancer (IARC), (inclusi tutti gli agenti del Gruppo 1 e 2A e alcuni agenti selezionati del Gruppo 2B) [7,8].

Tale studio, recentemente aggiornato per l'Italia per il triennio 2000-2003, ha valutato per i 21,8 milioni complessivi di occupati (19,4 nel settore dell'industria e dei servizi e 2,4 nell'agricoltura) un totale di 4,2 milioni di espo-

sizioni a cancerogeni, valore che, pur ignorando il problema delle esposizioni multiple, dovrebbe rappresentare circa il 19% di tutta la forza lavoro [9].

In particolare, in considerazione delle dimensioni del problema, in Italia sono stati sviluppati numerosi studi per l'esposizione ad amianto: ogni anno si registrano circa 1000 casi di tumore alla pleura e 1200 casi di tumore al polmone attribuibili a tale esposizione. Tra il 1950 e il 1980, infatti, l'Italia risulta essere stato, tra i paesi dell'Europa Occidentale, uno dei maggiori utilizzatori di amianto con più di 100.000 tonnellate/anno in vari settori industriali, in particolare nei settori della costruzione navale, dell'edilizia e dell'industria del cemento-amianto.

Con l'art. 36 comma 1 del Decreto Legislativo 277/91 è stato costituito, presso l'ISPESL (Istituto Superiore per la Prevenzione E la Sicurezza del Lavoro), un "Registro dei casi accertati di asbestosi e di mesotelioma asbesto-correlati" con l'obiettivo di stimare, in Italia, l'incidenza delle suddette patologie, definire e registrare l'esposizione ad amianto, verificare l'impatto e la diffusione della malattia nella popolazione e identificare possibili cause ignote di contaminazione ambientale con amianto.

Relativamente ai casi incidenti, le stime del Registro Nazionale dei Mesoteliomi evidenziano 2,46 casi ogni 100.000 abitanti, ossia circa 1250 casi di mesotelioma/anno sul totale della popolazione [10-13].

Secondo un recente studio, emerge che nei paesi industrializzati si registrano annualmente circa 20.000 casi di tumore al polmone dovuti ad amianto e 10.000 casi di mesotelioma, con un picco di incidenza previsto tra il 2010 e il 2020 [14], nonostante le restrizioni normative introdotte tra gli anni '80 e '90.

In Italia, con l'emanazione, negli ultimi decenni, di alcuni decreti (D.Lgs. 277/91, D.Lgs. 626/94 e s.m.i. e D.Lgs. 230/95 e s.m.i.) a tutela della salute e sicurezza dei lavoratori esposti ad amianto, sostanze cancerogene e mutagene, radiazioni ionizzanti, vengono ulteriormente identificati gli obblighi del datore di lavoro e del medico competente in merito alle misure preventive e alle azioni di sorveglianza sanitaria da intraprendere nei casi di esposizione ai suddetti fattori di rischio.

Per quanto concerne, invece, i casi di cessazione dell'esposizione a sostanze cancerogene o di cessazione del rapporto di lavoro, i suddetti decreti prevedono "informative al lavoratore" così come riportato in tabella 1.

Alla cessazione del rapporto di lavoro, pertanto, la tutela della salute dell'ex-lavoratore esposto passa dal Medico Competente al Medico di Medicina Generale, il quale diventa destinatario dell'obbligo deontologico della prevenzione delle malattie neoplastiche lavoro-correlate, oltre che di tutte le altre [15].

In considerazione della complessità delle problematiche connesse agli ex-esposti e sulla base degli studi relativi al fabbisogno formativo in medicina del lavoro [16], da cui è emerso un alto livello di necessità formativa per la valutazione dei rischi e per la sorveglianza epidemiologica, il presente studio si pone l'obiettivo di definire i bisogni formativi e il ruolo dei Medici di Medicina Generale nella gestione delle possibili misure preventive e previdenziali delle

Tabella 1 – Informative al lavoratore previste dai Decreti Legislativi 277/91, 626/94 e s.m.i. e 230/95 e s.m.i.	
NORMATIVA	
D.Lgs. 277/91	Art. 29 c. 4 Il medico competente fornisce ai lavoratori... adeguate informazioni sul significato delle visite mediche alle quali essi sono sottoposti e sulla necessità di sottoporsi ad accertamenti sanitari anche dopo la cessazione dell'attività che comporta esposizione alla polvere proveniente dall'amianto...
D.Lgs. 626/94 e s.m.i.	Art. 69 c. 6 Il medico competente fornisce ai lavoratori adeguate informazioni sulla sorveglianza sanitaria cui sono sottoposti, con particolare riguardo all'opportunità di sottoporsi ad accertamenti sanitari anche dopo la cessazione dell'attività lavorativa. Art. 72-decies c. 2 lett. c) La sorveglianza sanitaria viene effettuata:... c) all'atto della cessazione del rapporto di lavoro.
D.Lgs. 230/95 e s.m.i.	Art. 85 c. 4 Il datore di lavoro ha l'obbligo di disporre la prosecuzione della sorveglianza medica per il tempo ritenuto opportuno, a giudizio del medico, nei confronti dei lavoratori allontanati dal rischio perché non idonei o trasferiti ad attività che non espongono ai rischi derivanti dalle radiazioni ionizzanti. Art. 85 c. 5 Prima della cessazione del rapporto di lavoro il datore di lavoro deve provvedere a che il lavoratore sia sottoposto a visita medica. In tale occasione il medico deve fornire al lavoratore le eventuali indicazioni relative alle prescrizioni mediche da osservare.

neoplasie professionali, attraverso la valutazione del livello di conoscenza epidemiologica, legislativa, diagnostica e terapeutica della tematica ex-esposti.

Materiali e metodi

L'Istituto Superiore per la Prevenzione E la Sicurezza del Lavoro (ISPESL) ha approntato un questionario *ad hoc*, che grazie alla collaborazione con il Dipartimento di Traumatologia, Ortopedia e Medicina del Lavoro dell'Università di Torino, l'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano e la Società Nazionale di Aggiornamento Medico Interdisciplinare (S.N.A.M.I.D.) è stato somministrato, all'inizio dei loro corsi di formazione professionale tenutisi in Piemonte e in Lombardia e relativi rispettivamente ai mesoteliomi e alla prevenzione oncologica generale, ad un campione di Medici di Medicina Generale. Il questionario si articola in due sezioni: nella prima si richiedono informazioni generali relative all'età, al sesso, alla formazione e all'attività professionale quale Medico di Medicina Generale (anno di laurea, eventuali specializzazioni, numero di pazienti a carico, anni di attività, frequenza del corso di Medicina Generale ai sensi del D. Lgs. 256/91).

La seconda sezione, invece, è costituita da una serie di domande raggruppate in quattro macro-aree finalizzate ad approfondire diversi aspetti della tematica degli ex-esposti; in particolare:

1. il livello di conoscenza dell'epidemiologia occupazionale;
2. il livello di conoscenza dell'assetto normativo nazionale, nonché degli adempimenti formali e delle procedure da espletare per l'indennizzo delle neoplasie professionali;
3. l'importanza attribuita dai medici all'anamnesi lavorativa;
4. il grado di fattibilità che gli intervistati attribuiscono ad un programma di prevenzione per ex-esposti ad alto rischio ad agenti cancerogeni professionali.

Al questionario è stata allegata una nota informativa per il consenso informato e per il trattamento dei dati sensibili nel rispetto del D. Lgs. 196/2003.

Il campione è costituito da 745 Medici di Medicina Generale di cui 260 donne (34,9%) e 485 uomini (65,1%) con un'età media di 47,7 anni (deviazione standard=DS=6,4) provenienti da due regioni del Nord Italia ad elevata industrializzazione, 585 (78,5%) soggetti dal Piemonte e 160 (21,5%) dalla Lom-

bardia. In merito alla frequenza al Corso di Medicina Generale, solo il 9,0% dichiara di averlo frequentato contro l'81,9% che non l'ha seguito. Il 9,1% si astiene dal rispondere. L'anzianità lavorativa media del campione è di 16,2 anni (DS=7,9) con un numero medio di pazienti a carico pari a 1148 (DS=411,4).

Analisi statistica dei dati

L'analisi statistica dei dati si è concretizzata nel calcolo di indici sintetici per le prime tre macro-aree volti a quantificare il livello di conoscenza epidemiologica, legislativa e il grado di importanza attribuita all'anamnesi lavorativa dai medici intervistati.

Preliminare a questa fase è stato il calcolo delle frequenze di risposte esatte a ciascuna domanda del questionario, poiché gli indici sintetici sono stati ottenuti assegnando una scala di punteggi crescente a seconda del numero di risposte esatte, facendo corrispondere un punteggio minimo al caso di nessuna risposta esatta e un punteggio massimo al caso di nessuna risposta sbagliata.

Attraverso l'applicazione del test *t* di Student per campioni indipendenti e dell'ANOVA è stata verificata la presenza di differenze statisticamente significative tra i valori che l'indice assume nei vari sottogruppi generati nel campione a seconda della provenienza geografica (Piemonte, Lombardia), della frequenza del corso di Medicina Generale (Si, No), del numero di pazienti a carico (meno di 900, 900-1299, 1300-1499, oltre 1500 pazienti) e dell'anno di laurea (1958-1968, 1969-1978, 1979-1988, 1989-1994, 1995-1999).

Per quanto riguarda le diverse specializzazioni, sono stati presi in considerazione solo i medici del lavoro, gli oncologi e gli specialisti delle malattie dell'apparato respiratorio confrontando i valori dell'indice per ciascuno di questi gruppi con il valore medio del campione totale applicando il test *t* di Student per campione unico.

Per risultati significativi dell'ANOVA sono stati impostati i test *Post Hoc* al fine di valutare in dettaglio come si manifestano le differenze tra i singoli gruppi.

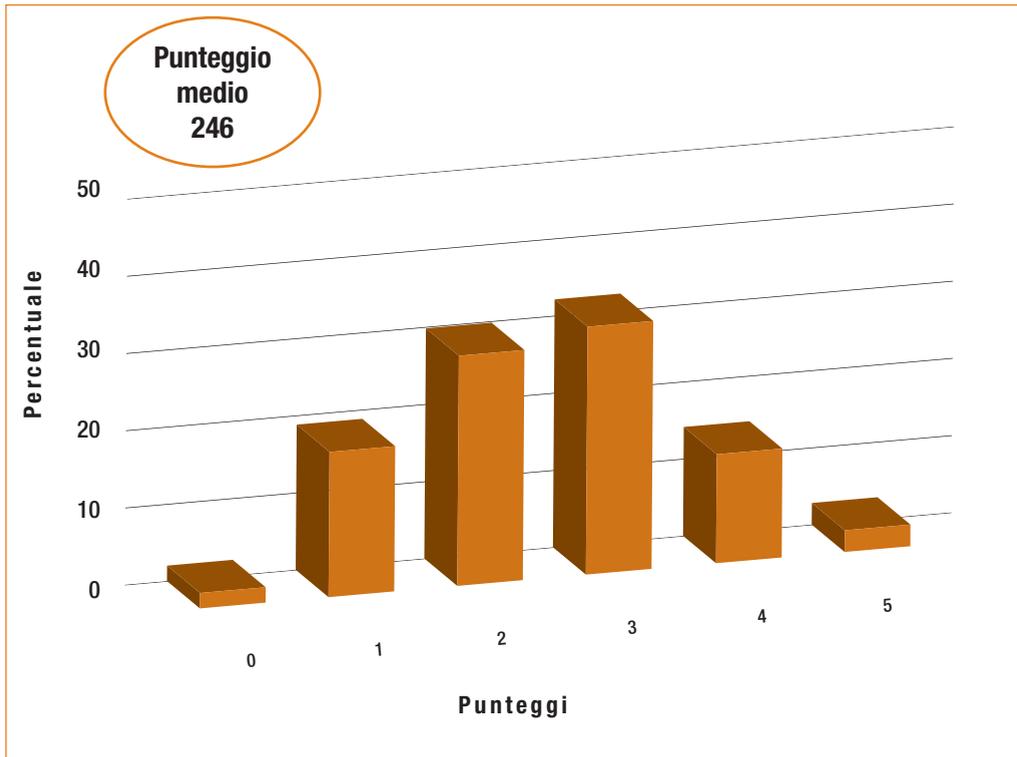
Sono stati considerati significativi tutti i valori della $p < 0,05$. Il software utilizzato per le analisi è SPSS 12.0.

Risultati

Prima macro-area “Conoscenza dell’epidemiologia occupazionale”

Per la prima macro-area finalizzata a quantificare il grado di conoscenza dell’epidemiologia occupazionale tra i Medici di Medicina Generale, l’indice riassuntivo varia tra 0 (nessuna risposta esatta) e 5 (nessuna risposta sbagliata) con un valore medio pari a 2,46. Dall’analisi della varianza effettuata per i diversi sottogruppi generati nel campione dalle variabili provenienza geografica, frequenza del corso, anno di laurea, numeri di pazienti a carico e specializzazione emerge un risultato significativo solo nel caso dell’Anno di laurea (p-value ANOVA=0,010). I test *Post Hoc* hanno poi dimostrato che i laureati nel periodo 1995-1999 hanno un valore dell’indice significativamente maggiore rispetto ai laureati di altri anni, anche se è opportuno mettere in evidenza la diversità della numerosità di ciascun gruppo.

Figura 1 - Indice sintetico per il livello di conoscenza epidemiologica



Nell'ambito di questa prima sezione merita una trattazione più approfondita la domanda relativa alle neoplasie che possono essere considerate ad elevata frazione eziologica. Le risposte previste dal questionario sono: angiosarcoma epatico, carcinoma sieroso dell'ovaio, adenocarcinoma pancreatico, tumore della vescica, mesotelioma pleurico e leucemia, di cui solo due esatte: angiosarcoma epatico e mesotelioma pleurico.

Dall'analisi delle frequenze (tabella 2) emerge che lo 0,3% degli intervistati sceglie le due alternative corrette. Nessuno dà come unica risposta "angiosarcoma epatico", mentre il 5,6% del campione sceglie come unica risposta l'alternativa "mesotelioma pleurico". Il 38,9% del campione ritiene che le due neoplasie ad elevata frazione eziologica siano il mesotelioma pleurico e il tumore della vescica.

Tabella 2 – Percentuali di risposta alla domanda relativa alle neoplasia ad elevata frazione eziologica+				
Domanda	Risposte	Percentuali di risposta		
Quali tra le seguenti neoplasie sono ad elevata frazione eziologica?	Angiosarcoma epatico	--	0,3%	38,9%
	Mesotelioma pleurico	5,6%		
	Tumori della vescica	0,3%		

Seconda macro-area "Conoscenza legislativa"

L'indice complessivo per la seconda macro-area relativa al livello di conoscenza degli adempimenti normativi, varia tra -2 (nessuna risposta esatta) e 7 (nessuna risposta sbagliata) con un punteggio medio di 3,38.

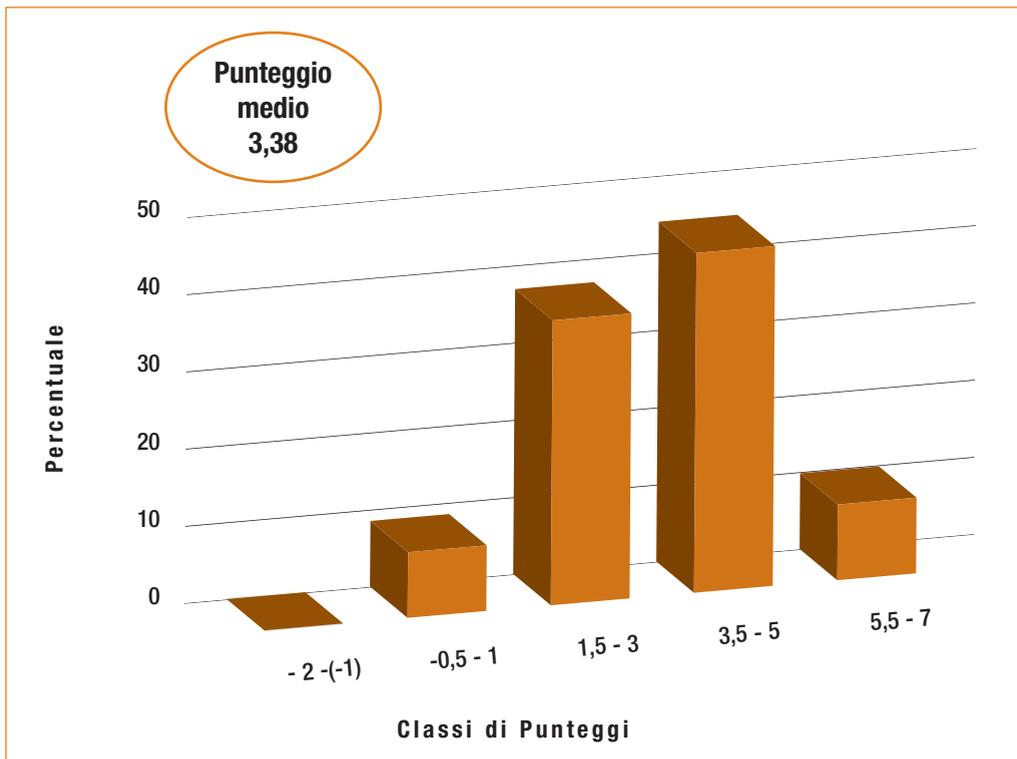
L'analisi della varianza ha dimostrato la presenza di differenze statisticamente significative quando l'indice complessivo viene disaggregato in base alla provenienza geografica e alle specializzazioni. Infatti i medici del Piemonte hanno totalizzato un punteggio medio pari a 3,59, significativamente più alto (*p-value t test Student per campioni indipendenti* < 0,05) di quello raggiunto in Lombardia (2,64).

In merito alle specializzazioni si mette in evidenza un indice significativamente maggiore per i medici del lavoro rispetto alla media totale del campione (3,90 vs 3,38, *p-value t test Student per campione unico*=0,020).

Per le altre variabili non emergono risultati statisticamente significativi ($p > 0,05$).

Merita una trattazione a parte l'analisi delle frequenze di due domande rientranti nella seconda macro-area.

Figura 2 - Indice sintetico per il livello di conoscenza legislativa



Nella prima si chiede agli intervistati quali siano, in virtù della normativa vigente, gli enti o le istituzioni a cui il Medico di Medicina Generale deve obbligatoriamente comunicare l'evento, con la relativa documentazione, di un paziente con mesotelioma pleurico derivante da esposizione ad amianto. Le alternative di risposta proposte nel questionario sono: Autorità giudiziaria, ASL territoriale competente, INAIL, Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL), Istituto Superiore di Sanità

(ISS), Ispettorato del Lavoro, Nessuno dei precedenti, di cui le prime quattro corrette. Il 3,1% del campione ha risposto esattamente indicando le quattro risposte esatte, mentre il 18,9% del campione totale ritiene che gli enti a cui notificare un caso di mesotelioma pleurico siano l'autorità giudiziaria, l'ASL e l'INAIL (tabella 3).

L'altra domanda esaminata in dettaglio chiede all'intervistato in quali casi subentra l'obbligo di referto tra le seguenti alternative: 1) diagnosi certa di neoplasia con eziologia professionale certa; 2) diagnosi certa di neoplasia con eziologia professionale sospetta; 3) diagnosi sospetta di neoplasia con eziologia professionale sospetta. La risposta giusta in questo caso prevedeva la scelta delle prime due alternative o anche solo della seconda. Le percentuali di risposta sono riportate nella tabella 4.

Tabella 3 – Percentuali di risposta alla domanda relativa agli enti a cui notificare un caso di mesotelioma pleurico, derivante da esposizione ad amianto

Domanda	Risposte	Percentuali di risposta		
Nel caso di un paziente con mesotelioma pleurico da esposizione ad amianto, in virtù della normativa vigente, il medico di base ha l'obbligo di comunicare l'evento e la relativa documentazione a:	Autorità giudiziaria	5,1%	3,1%	18,9%
	ASL territoriale competente	6,8%		
	INAIL	4,4%		
	ISPESL	3,9%		

Tabella 4 – Percentuali di risposta alla domanda relativa ai casi di obbligo di referto

Domanda	Risposte	Percentuali di risposta		
In quale/i dei seguenti casi subentra l'obbligo di referto?	Diagnosi certa di neoplasia con eziologia professionale certa	19,9%	17,0%	
	Diagnosi certa di neoplasia con eziologia professionale sospetta	27,1%		
	Diagnosi sospetta di neoplasia con eziologia professionale sospetta	21,6%		

Terza macro-area “Anamnesi lavorativa”

Per la terza macro-area, riguardante l'importanza e la sensibilità dimostrate dal Medico di Medicina Generale nei confronti dell'anamnesi lavorativa, si ottiene un indice medio pari a 5,08 in un range che va da 0 (nessuna importanza) a 6 (importanza elevata). Dall'analisi della varianza sono emersi risultati significativamente diversi (p -value t test Student per campioni indipendenti = 0,019) tra il gruppo piemontese che ha raggiunto valore pari a 5,12 e il gruppo della Lombardia che ha fatto registrare un indice medio pari a 4,92. Per le altre variabili non si è raggiunta la significatività ($p > 0,05$).

I risultati relativi ai tre indici complessivi e disaggregati in base alle variabili provenienza geografica, specializzazioni, etc. sono riportati in tabella 5.

Figura 3 - Indice sintetico per il grado di importanza dell'anamnesi lavorativa

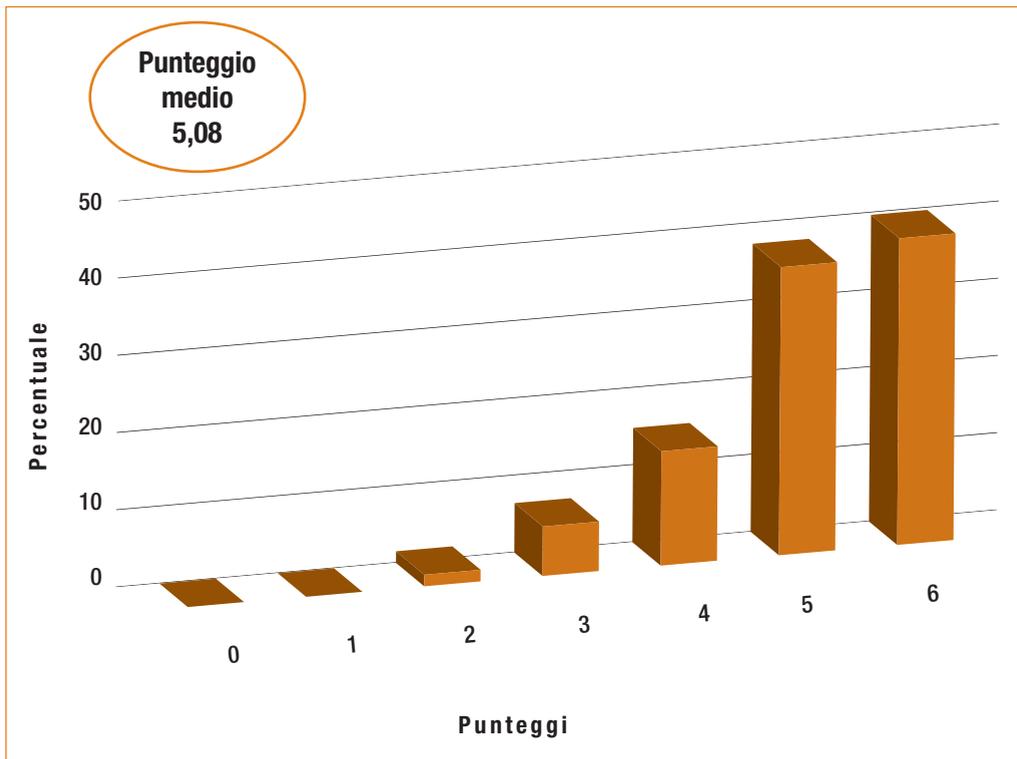


Tabella 5 – Indici complessivi e disaggregati relativi alla conoscenza epidemiologica e legislativa e all'importanza attribuita all'anamnesi lavorativa									
Indice medio (range)	Campione totale	Epidemiologia occupazionale		Conoscenze legislative		Anamnesi lavorativa			
		PUNTEGGI	P-VALUE	PUNTEGGI	P-VALUE	PUNTEGGI	P-VALUE		
VARIABILI		2,46 (0-5)		3,38 (-2-7)		5,08 (0-6)			
	SOTTOGRUPPI	PUNTEGGI	P-VALUE	PUNTEGGI	P-VALUE	PUNTEGGI	P-VALUE		
Provenienza geografica	Piemonte	2,48	p=0,477	3,59	p=0,000	5,12	p=0,019		
	Lombardia	2,41		2,64		4,92			
Frequenza del corso di Medicina Generale	Si	2,46	p=0,765	3,36	p=0,783	5,09	p=0,022		
	No	2,50		3,41		5,08			
Anno di laurea	1958-1968	2,00		3,68		5,38			
	1969-1978	2,43		3,34		4,08			
	1979-1988	2,44	p=0,010	3,37	p=0,676	5,06	p=0,228		
	1989-1994	2,62		3,43		5,09			
	1995-1999	3,38		3,94		4,50			
Specializzazioni	Mal. app. resp.	2,13	p=0,261	3,44	p=0,861	5,19	p=0,667		
	Med. del lavoro	2,56	p=0,495	3,90	p=0,020	5,13	p=0,733		
	Oncologia	2,70	p=0,444	2,60	p=0,164	4,67	p=0,190		
Numero di pazienti a carico	0-899	2,46		3,45		5,09			
	900-1299	2,45		3,19		5,04			
	1300-1499	2,52	p=0,665	3,57	p=0,145	5,09	p=0,799		
	1500-1700	2,38		3,36		5,14			

Il punteggio medio molto elevato per la terza macro-area trova un'ulteriore conferma nell'analisi delle frequenze delle singole risposte; infatti, emerge che l'87,8% dei medici intervistati è a conoscenza dell'attività lavorativa svolta dai propri pazienti e che l'89,7% del campione, al momento dell'acquisizione di un nuovo paziente, si sofferma sull'anamnesi lavorativa, indagando, in particolare, sulla mansione svolta, sul comparto e sulla qualifica. Il restante 10,3% del campione che ha dichiarato di non soffermarsi sulle informazioni anamnestiche di un nuovo paziente, ha imputato questa mancanza ad un eccessivo carico di lavoro, ad una mancanza di compliance del paziente e allo scarso supporto del Sistema Sanitario Nazionale.

Quarta macro-area "Fattibilità percepita di un programma di prevenzione"

La quarta macro-area essendo finalizzata a valutare la percezione della fattibilità di un programma di prevenzione per ex-esposti a cancerogeni non ha previsto il calcolo di un indice sintetico. Si riporta, quindi, un'analisi delle frequenze.

Alla domanda circa la possibilità di attuare un programma di screening per ex-esposti ad alto rischio a cancerogeni professionali con il supporto dei centri di II livello del SSN, l'83,9% del campione ne ha confermato la fattibilità, prevedendo tra le attività di supporto del SSN, l'introduzione di programmi di formazione *ad hoc* per i Medici di Medicina Generale, il supporto di attività di feedback tra i medici e i pazienti e attività di counseling. Per il 12,1% del campione che non ritiene fattibile un programma di screening, le motivazioni più ricorrenti riguardano un eccessivo carico di lavoro, le difficoltà di individuazione dei pazienti a rischio da sottoporre a tali programmi e la scarsa collaborazione dei pazienti. Il 4% degli intervistati non ha espresso nessun parere circa la fattibilità dei programmi di screening.

Discussione e conclusioni

Prima macro-area "Conoscenza dell'epidemiologia occupazionale"

In merito alle tematiche connesse con l'epidemiologia occupazionale, si profila la necessità di integrare le attività di formazione e informazione dei Medici di Medicina Generale, dal momento che nel campione esaminato l'indice complessivo calcolato è pari a 2,46 in un range che varia tra 0 e 5.

Il calcolo dell'indice di conoscenza epidemiologica nei vari sotto gruppi

generati da variabili quali la provenienza geografica, la specializzazione, la frequenza del corso di Medicina Generale, il numero di pazienti a carico e l'anno di laurea, ha delineato la presenza di differenze statisticamente significative solo per l'ultima variabile: in particolare, si noti che i laureati tra il 1995 e il 1999 hanno un livello medio di conoscenza maggiore rispetto ai laureati degli altri anni. Una possibile spiegazione potrebbe essere imputata alla revisione dei programmi dei corsi di laurea di Medicina e Chirurgia che ha previsto l'approfondimento di tematiche connesse alla medicina del lavoro.

Risalta, inoltre, la percentuale abbastanza elevata del campione che ha annoverato il tumore della vescica tra i tumori ad elevata frazione eziologica. L'ampio risalto dato dai mass media, durante gli anni '80, al riconoscimento, in sede giudiziaria, di un elevato numero di neoplasie della vescica da esposizione lavorativa, soprattutto in Piemonte, potrebbe spiegare questo dato.

Seconda macro-area "Conoscenza legislativa"

Anche le conoscenze legislative e gli adempimenti normativo-procedurali meriterebbero un'implementazione specifica, in considerazione dell'indice medio che è pari a 3,38 in un range che varia tra -2 e 7. La percentuale molto bassa (3,1%) di medici che sa esattamente quali siano gli enti a cui notificare un caso di mesotelioma pleurico da esposizione ad amianto, può essere spiegata, se si considera che alcuni obblighi di notifica sono stati introdotti in tempi relativamente recenti (1994) rispetto a quelli già previsti dal Codice Penale e dal DPR 1124/65 (Testo Unico sulle Assicurazioni obbligatorie infortuni e malattie professionali). Questa percentuale infatti, aumenta sensibilmente fino al 18,9% quando dall'elenco degli enti a cui trasmettere la notifica si esclude l'ISPESL.

Un'analisi più dettagliata ha inoltre fatto emergere delle differenze statisticamente significative nel livello di conoscenza legislativa in base alla provenienza geografica del campione (3,59 dei medici del Piemonte vs 2,64 dei medici della Lombardia) e in base alla specializzazione, da cui risulta che i medici del lavoro hanno un livello medio di conoscenza maggiore rispetto al campione totale (3,90 vs 3,38).

Terza macro-area "Anamnesi lavorativa"

Rispetto alle conoscenze epidemiologiche e legislative che hanno fatto registrare livelli medi dell'indice complessivo, la terza macro-area, relativa all'importanza che i Medici di Medicina Generale attribuiscono all'anamnesi la-

vorativa, è caratterizzata da un punteggio medio molto elevato, 5,08 in un range che va da 0 a 6.

La maggior parte del campione, infatti, dichiara di soffermarsi sull'approfondimento di informazioni anamnestiche al momento dell'acquisizione di un nuovo paziente, in particolare su informazioni riguardanti la mansione, il comparto e la qualifica. Tra le cause più frequenti che impediscono l'approfondimento dell'anamnesi lavorativa si riscontrano l'eccessivo carico lavorativo, la mancanza di compliance dei pazienti e lo scarso supporto del SSN.

In considerazione dei risultati raggiunti, si evidenzia la necessità e l'importanza di implementare e favorire programmi e corsi formativi per i Medici di Medicina Generale relativi alla cancerogenesi occupazionale e più in generale sulle modalità di ricostruzione della storia lavorativa dei singoli pazienti. Tale dato è supportato dalle dimensioni del problema degli ex-esposti per i quali i Medici di Medicina Generale costituiscono l'interfaccia privilegiata per la gestione di qualsiasi programma preventivo.

RIFERIMENTI

1. Barone-Adesi F, Richiardi L, Merletti F. Population attributable risk for occupational cancer in Italy. *Int J Occup Environ Health* 2005;11:23-31
2. 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
3. Boffetta P, Kogevinas M. Occupational cancer in Europe. *Environ Health Perspect* 1999 May; 107 Suppl 2:227
4. Boffetta P, Kogevinas M. Introduction: epidemiological research and prevention of occupational cancer in Europe. *Environ Health Perspect* 1999 May; 107 Suppl 2:229-231
5. Merler E, Vineis P, Alhaique D, Miligi L. Occupational cancer in Italy. *Environ Health Perspect* 1999 May; 107 Suppl 2:259-271
6. ISTAT. *Annuario Statistico Italiano 2004*, Cap. 3 Sanità e Salute
7. Mirabelli D. Stima del numero di lavoratori esposti a cancerogeni in Italia, nel contesto dello studio europeo CAREX. *Epid Prev* 1999; 23(4):346-359
8. Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, Young R, Ahrens W, Bof-

- fetta P, Hansen J, Kromhout H, Maqueda Blasco J, Mirabelli D, de la Orden-Rivera V, Plato N, Pannett B, Savela A, Vincent R, Kogevinas M. Occupational Exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med* 2000; 57:10-18
9. Mirabelli D, Kauppinen T. Occupational exposures to carcinogens in Italy: an update of CAREX database. *Int J Occup Environ Health*; 2005 Jan-Mar;11(1):53-63
 10. Marinaccio A, Nesti M, Regional Operational Centers. Analysis of survival of mesothelioma cases in the Italian Register (ReNaM). *Eur J Cancer* 2003; 39(9):1290-5
 11. Nesti M, Marinaccio A, Chellini E. Malignant mesothelioma in Italy, 1997. *Am J Ind Med* 2004; 45(1):55-62
 12. Nesti M, Marinaccio A, Chellini E. Surveillance of malignant mesothelioma cases and definition of asbestos exposure: 1997 ReNaM data. *Epid Prev* 2003; 27(3): 147-53
 13. Nesti M, Adamoli F, Ammirabile F, Ascoli V, Barbieri PG, Cacciarini V, et al. Linee Guida per la rilevazione e la definizione dei casi di mesotelioma maligno e la trasmissione delle informazioni all'ISPESL da parte dei centri operativi regionali. Monografia ISPESL, 2001
 14. Tossavainen A. International expert meeting on new advances in the radiology and screening of asbestos-related diseases. *Scand J Work Environ Health* 2000; 26(5):449-54
 15. Iavicoli S, Della Porta G, Natali E, Persechino B, Petyx M, Rondinone B, Pira E. Bisogni formativi e ruolo dei Medici di Medicina Generale per la prevenzione e la sorveglianza sanitaria degli ex-esposti a cancerogeni professionali. *G Ital Med Lav Erg* 2005; 27:3, 293-296
 16. Iavicoli S, Persechino B, Chianese C, Marinaccio A, Rondinone B, Abbritti G, et al. Indagine conoscitiva sul fabbisogno formativo in medicina del lavoro in Italia. *G Ital Med Lav Erg* 2004; 26:1, 12-18

Corrispondenza:

Dott. Sergio Iavicoli
ISPESL – Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro
Via Fontana Candida, 1 - 00040 Monteporzio Catone – Roma
e-mail: serlav@iol.it

PREVENZIONE E DIAGNOSI NEGLI EX-ESPOSTI A CANCEROGENI PROFESSIONALI: IL CONTRIBUTO DELLA MEDICINA GENERALE

Paolo Spriano

Responsabile Nazionale Area Oncologica SNAMID

Riassunto

Negli ultimi anni si è assistito al passaggio da una valutazione del rischio oncologico su base epidemiologica, e di conseguenza generica, ad una stima individuale che considera dati relativi alla storia familiare e ad altre caratteristiche di ogni specifico individuo, in particolare anche in relazione all'esposizione a cancerogeni professionali.

Il Medico di Medicina Generale (MMG) si trova quindi in una posizione ideale per effettuare una prima corretta valutazione del rischio oncologico individuale al fine di strutturare dei programmi di screening efficaci, sia per la prevenzione primaria che secondaria. Oggi è possibile utilizzare le conoscenze acquisite dal MMG sui propri pazienti con l'utilizzo appropriato dei data base clinici che tengano conto della storia professionale del paziente.

Le caratteristiche del Medico di Medicina Generale

Esistono una serie di definizioni del MMG (medico della mutua, di base, di famiglia ecc.) tese più a rendere l'idea di un ruolo "generico" che a definire quello che in realtà è il primo riferimento per qualsiasi persona sofferente. Il MMG è un medico che risponde direttamente ai bisogni dell'individuo, che ne

attiva la consultazione in base ai propri bisogni senza ostacoli burocratici.

Il profilo formativo del MMG in Italia è in evoluzione e si è passati da un'eterogeneità culturale, di esperienza e di modalità di lavoro, ad una sua più precisa connotazione nell'ambito delle cure primarie attraverso l'istituzione di corsi di formazione specifica. La Medicina Generale si caratterizza per un sapere orientato per problemi e non per patologie ed un insieme di capacità comunicative ed interpretative su cui si fonda un rapporto diretto e fiduciario per l'assistenza di tutti i problemi della persona, per tutta la vita. Da questo deriva che il MMG può svolgere un ruolo di gestione della salute del paziente, di coordinamento di altre figure professionali coinvolte nei processi clinico-diagnostici, nonché di un utilizzo appropriato ed ottimale delle strutture specialistiche e delle risorse economiche che ne fanno un punto di riferimento stabile per la gestione interdisciplinare della malattia neoplastica. Quindi la Medicina Generale sfrutta le caratteristiche delle discipline "orizzontali" come la Medicina Interna e la Pediatria che permettono la visione globale del malato rispetto alle discipline "verticali" iperspecialistiche e tecnologiche orientate a diagnosi e cura secondo un codice nosografico per organi ed apparati. Infatti il MMG rappresenta un professionista in cui si integrano due ruoli in modo complementare: un *ruolo tradizionale*, fatto di ascolto, di relazione interpersonale, di continuità dell'assistenza, di conoscenza della famiglia ed un *ruolo moderno* nel quale una elevata capacità clinica si coniuga al management del paziente. Rispetto ai problemi della salute dei pazienti il MMG ha il compito di prendersi cura della persona nella sua totalità attraverso *l'approccio globale e la continuità di cura*. Uno dei problemi cruciali è quindi comunicare con il paziente e la sua famiglia, fornire informazioni e spiegazioni semplici e chiare, mostrare comprensione, dare consigli efficaci, cercando di interpretare correttamente le richieste, sapendo che *il passaggio dall'informazione alla consapevolezza non sempre è automatico*.

Le caratteristiche del lavoro in Medicina Generale

Se si analizza il "setting" del MMG, cioè l'ambulatorio, scopriamo che questo è l'osservatorio privilegiato sulla popolazione oltre che rappresentare il "network" assistenziale più diffuso con 1 MMG ogni 1000 abitanti. Questo fa sì che in 1 anno l'80% della popolazione vi affluisce, raggiungendo, a 5 anni, il 100%. Dunque il MMG rappresenta per i pazienti il primo riferimento, facil-

mente accessibile e dal quale ci si attendono risposte esaustive ai problemi posti oltre che un atteggiamento empatico. Tali obiettivi vengono raggiunti fornendo informazioni precise, corrette e chiare; affrontando i problemi ad elevata complessità con un counseling mirato.

Oggi le insidie che si interpongono sono alimentate prevalentemente da due determinanti: il primo correlato all'eccesso di atti burocratici ed il secondo all'informazione già acquisita dal paziente, da notizie fuorvianti, ma soprattutto, dal farsi trovare impreparato e conseguentemente dal non gestire i problemi. Uno studio osservazionale sulla realtà dei MMG in Italia [1] ha dimostrato come un medico con 1200 assistiti effettua una media di 500 visite domiciliari/anno e 5000 consulti ambulatoriali/anno con un carico di lavoro correlato nel 70% a procedure burocratiche e prescrittive. A questo si deve aggiungere la clinica che, in 1 giorno di attività ambulatoriale, porta il medico ad affrontare 20-40 differenti situazioni che implicano decisioni inevitabili e prese in condizioni di incertezza [2]. Il suo lavoro è tanto più efficace quanto più corretta è l'informazione fornita, correlata al periodico aggiornamento e all'adeguamento delle soluzioni in base ai singoli pazienti.

Gli strumenti che generano la cultura utilizzata dal MMG per assolvere alla sua funzione primaria, che è quella di prendere continuamente decisioni nelle cure dei pazienti, sono *l'esperienza (every day learning)* e *la conoscenza scientifica*. Due fattori critici interferiscono pesantemente in questo processo e sono:

- 1. l'isolamento** inteso come distanza fisica (l'ambulatorio) e culturale dai centri che producono conoscenza (Ospedale - Università);
- 2. le fonti d'informazione** verso le quali si tende a privilegiare l'accessibilità alla credibilità risultando infine troppo "mediate" (industria, esperti, pubblicazioni ecc.) e condizionanti un bagaglio di conoscenze non adeguato.

L'utilizzo di evidenze consolidate con la rete telematica rappresentano gli strumenti sicuramente più efficaci disponibili per migliorare la capacità di orientarsi nello stato dell'arte e per creare canali preferenziali ed attivare board con gli specialisti. Internet e le banche dati "on line" hanno realizzato un più veloce accesso ad una maggiore quantità di informazioni a cui non è corrisposto un miglior controllo e verifica dei dati scientifici. Perciò l'Evidence-based Medicine non è facilmente praticabile in Medicina Generale. Comunque il

processo di formazione medica permanente, che era parte delle idee e dei principi sulla EBM [3] rappresenta per il MMG oltre che un valido strumento culturale un buon antidoto allo stress lavorativo indotto e al burnout [4].

Per quanto riguarda l'oncologia, la dimensione del problema, vista nella prospettiva delle cure primarie evidenzia come in Italia ci siano 270000 nuovi casi/anno di tumore con 150000 decessi/anno. Per ogni MMG si calcolano circa 25 pz. oncologici su 1000 assistiti, con un indice di prevalenza medio del 2%; di questi molti hanno una storia professionale positiva per esposizione a cancerogeni professionali.

Per questo il MMG è nella condizione ideale di poter verificare e valutare tutte le seguenti variabili: rischio individuale, aspettativa di vita, caratteristiche della neoplasia, stato di performance, capacità di controllo dei sintomi principali, tossicità della terapia, qualità di vita attuale e attesa, livello di consapevolezza e partecipazione attiva., aspetti psicologici, spirituali e religiosi, considerazioni economiche in termini di costo/efficacia e costo/beneficio.

Il rapporto con lo specialista

Per il MMG il follow up del paziente rientra nel suo ruolo fisiologico di osservazione longitudinale e, per i problemi attinenti ai rischi correlati all'ambiente di lavoro, è un momento in cui c'è la necessità di condividere le strategie con lo specialista. Diversi problemi medici e relazionali sono emersi in questi anni, tra i quali la difficoltà dei rapporti con gli specialisti per procedure diagnostiche scarsamente condivise e la difficoltà ad instaurare rapporti paritari. Comunque vi sono evidenze che confermano l'adeguatezza del MMG per l'attuazione di un follow-up oncologico e non che risponda a criteri di utilità. Ad Oxford, Grumfeld e coll. [5] hanno validato un sistema di follow – up in donne con tumore mammario in remissione centrato sul MMG vs uno equivalente in due Ospedali Generali, giungendo alla conclusione che il primo non comportava nessun incremento del tempo della diagnosi (ritardo diagnostico), nessun incremento di ansia del paziente., nessun deterioramento della qualità di vita rispetto al secondo. In Italia, in uno studio sul problema della gestione del follow –up nel tumore mammario [6], sono emerse tra le difficoltà principali, la mancanza di cooperazione ed integrazione nelle procedure tra MMG e Specialisti e l'esigenza da parte del MMG di avere un ruolo più attivo. La decisione su quale follow-up effettuare dovrebbe essere una decisione “condivisa”

tra Paziente/MMG/Specialista come idealmente qualsiasi decisione diagnostico terapeutica e un tale coinvolgimento potrebbe coniugare un alleggerimento della pressione diagnostica nella prospettiva di un'individualizzazione del programma di controllo.

Conclusione

La grande difficoltà per il futuro del MMG è il continuo adeguamento alle nuove conoscenze che si presentano in campo oncologico, oltre che nel saper scegliere tempi e modi adeguati per fare cose semplici, come l'acquisizione consapevole e organizzata di dati anamnestici utili per la definizione del rischio individuale.

L'analisi delle informazioni raccolte all'interno di banche dati, sempre più largamente disponibili in relazione agli sviluppi e alla diffusione delle metodologie informatiche, rappresenta una possibile integrazione allo svolgimento del normale lavoro del MMG [7]. Le notevoli dimensioni di tali casistiche e l'ampio spettro dei casi raccolti costituisce un vantaggio ai fini della generalizzabilità dei risultati. Attualmente, specie nel caso di dati raccolti nell'ambito della normale pratica clinica (*administrative databases*), accade che le informazioni siano incomplete o affette da errore. Per ovviare a ciò, è possibile realizzare i *clinical databases*, di natura prospettica, in cui la raccolta ed il controllo dei dati si basa su di un protocollo predefinito. La possibilità di integrare i due approcci di ricerca, quello sperimentale e quello osservazionale, mediante i *Randomized database studies* sarà una delle sfide future della Medicina Generale.

La necessità di una formazione specifica e la comunicazione fra operatori sanitari, famiglia e paziente ripropongono il problema della qualità delle cure come interdisciplinari e condivise dove ogni soggetto coinvolto deve tener conto degli aspetti relazionali della cura e della valutazione critica del proprio ruolo professionale, dei propri limiti e potenzialità.

Tenendo conto che la professione del MMG è strutturata in modo tale da affrontare alcuni problemi attinenti al paradigma della gestione dei soggetti esposti a sostanze cancerogene, in particolare nella fase di prevenzione (la comunicazione, il counseling, la definizione e la stima del rischio) e in fase di malattia (la comunicazione della diagnosi e la gestione del follow-up) tutto ciò fa sì che il MMG abbia un ruolo fondamentale di raccordo in questo ambito del-

le cure ed in particolare nella gestione longitudinale relativa ai soggetti esposti a sostanze cancerogene, assicurando un'informazione competente al paziente e mediando i rapporti tra questo e la struttura specialistica e i vari professionisti coinvolti.

RIFERIMENTI

1. Celentano C, Spriano P, Clerici S Ruolo del Medico di Medicina Generale nell'Assistenza Domiciliare. Assistenza Domiciliare Integrata, Masson ed 2000; 34-42
2. Weinstein MC, Fineberg HV. Medical decision making. Philadelphia, WB Saunders Company:1980; 18-20
3. Sackett DL, Rosemberg WMC, Gray MJA. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996; 312:71-2
4. Kushnir T, Cohen AH, Kitai E. Continuing medical education and primary physicians' job stress, burnout and dissatisfaction. Med Educ 2000; 34:430-6
5. Grunfeld E, Fitzpatrick R, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Stewart J, Cole D, Vessey M. Comparison of breast cancer patient satisfaction with follow-up in primary care versus specialist care: results from randomized controlled trial. Br J Gen Pract 1999; 49:705-10
6. Paradiso A, Nitti P, Frezza P, Scorpiglione NI. A survey in Puglia: the attitudes and opinions of specialists, general physicians and patients on follow up practice. Ann Oncol 6 Suppl 1995; 2:53-6
7. Benin AL, Vitkauskas G, Thornquist E, Shapiro ED, Concato J, Aslan M, Krumholz HM. Validity of using an electronic medical record for assessing quality of care in an outpatient setting. Med Care. 2005; 43:691-8

Corrispondenza:

Dott. Paolo Spriano
SNAMID - Società Nazionale di Aggiornamento per il Medico di Medicina Generale
Via Anguissola 2/a - Milano
e-mail: snamid@tin.it web: www.snamid.org