

## Elevato rischio di mesotelioma pleurico e tumore del polmone tra i lavoratori esposti ad amianto titolati a richiedere un pensionamento anticipato

Increased risk of mesothelioma and lung cancer among workers exposed to asbestos who could require an anticipated retirement

Enzo Merler,<sup>1</sup> Paolo Girardi,<sup>1,2</sup> Chiara Panato,<sup>1</sup> Vittoria Bressan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Registro regionale veneto dei casi di mesotelioma, Servizio prevenzione igiene e sicurezza nei luoghi di lavoro (SPISAL), Azienda ULSS 16, Padova

<sup>2</sup> Sistema epidemiologico regionale, Regione Veneto, Padova

Corrispondenza: Enzo Merler, enzo.merler@sanita.padova.it

### RIASSUNTO

**OBIETTIVI:** valutare l'associazione tra mesotelioma maligno pleurico (MMP) e tumore del polmone (TP) in ex-esposti ad amianto che avevano la possibilità di richiedere il prepensionamento, grazie alla legge n.257 del 1992 che ha bandito l'amianto, nel quadro dei programmi per la loro sorveglianza epidemiologica in corso in Regione Veneto.

**SETTING E PARTECIPANTI:** in una coorte di lavoratori esposti all'amianto e vivi nel 1992, composta da addetti di un insieme di aziende, seguiti dal 1992 al 2012, sono stati identificati i casi di mesotelioma utilizzando il Registro regionale veneto dei casi di mesotelioma, e i casi di tumore del polmone attraverso il Registro tumori del Veneto, le schede di dimissione ospedaliera e le schede di morte. Il rischio di tumore connesso con l'esposizione all'amianto è stato calcolato attraverso regressione di Poisson a effetti misti.

**RISULTATI:** sia il rischio di mesotelioma pleurico sia quello per il tumore del polmone risultano aumentare all'incremento della durata del lavoro. Il rischio di mesotelioma raggiunge valori estremamente marcati con le durate lavorative più lunghe, mentre triplica in queste stesse condizioni il rischio per il tumore del polmone. Le domande di prepensionamento sono molto inferiori a quelle potenziali e il rischio non è risultato circoscritto a chi ha avanzato domanda.

**CONCLUSIONE:** l'insieme dei soggetti che sono stati esposti ad amianto dovrebbe essere oggetto di sorveglianza epidemiologica e di approfondimenti che portino a identificare i soggetti a maggior rischio di tumore del polmone sulla base dell'intensità dell'esposizione ad amianto e dell'abitudine al fumo, attualmente non note, con l'obiettivo di sviluppare, per quanto possibile, attività di contrasto del rischio accumulato e di diagnosi precoce.

**Parole chiave:** amianto, esposizione lavorativa, mesotelioma, tumore del polmone, studio di coorte

### ABSTRACT

**OBJECTIVES:** to assess the association among malignant pleural mesothelioma (MPM) and lung cancer (LC) among workers who have been exposed to asbestos and have or not have required an anticipated leave from work, a possibility offered by the 1992 law banning asbestos in Italy, in the framework of the health surveillance programmes on going in the Veneto Region (Northern Italy).

**SETTING AND PARTICIPANTS:** a cohort of asbestos workers derived from the rosters of selected factories and alive in 1992, followed from 1992 to 2012. MPM cases have been identified through the Regional Mesothelioma Registry, while LC cases through a link with the Regional Cancer Registry, hospital discharges, and death certificates. Risks related to asbestos exposure were calculated by mixed effects Poisson regression model.

**RESULTS:** the risk of MPM and LC increases at any additional duration of work, up to very high values for long term durations of work for MPM, and up to a three fold increase for LC. Early retirements have been requested by a fraction only in the position of submitting it.

**CONCLUSION:** subjects who have been exposed to asbestos should be the target of a post-occupational surveillance, and further work is suggested to identify subjects at high risk of LC because of smoking habits and more heavy exposure to asbestos, in order to develop programmes for primary and secondary cancer prevention.

**Keywords:** asbestos, occupational exposure, mesothelioma, lung cancer, cohort study

### COSA SI SAPEVA GIÀ

- Gli studi epidemiologici hanno indicato una relazione di proporzionalità tra esposizione cumulativa ad amianto e rischio di mesotelioma nell'uomo.
- Indicano una relazione lineare tra esposizione ad amianto e tumore del polmone con rischio aumentato anche per basse dosi.
- I lavoratori esposti ad amianto con le caratteristiche indicate dalla legge n.257/1992 potevano presentare una richiesta di pensionamento anticipato.

### COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

- Solo una parte dei lavoratori ha presentato richiesta di uscita anticipata dal lavoro.
- All'aumentare della durata del lavoro, nei soggetti in studio aumenta costantemente l'incidenza di mesotelioma.
- In questi soggetti, l'incidenza di tumore del polmone è superiore alla popolazione generale del Veneto e, a partire da durate del lavoro superiori a 10 anni, vi è un significativo e crescente aumento del rischio.

## INTRODUZIONE

Fino al 1992, in Italia l'amianto è stato utilizzato in una vasta gamma di applicazioni e produzioni, comportando spesso un'esposizione di forte intensità tra gli addetti. L'esposizione a fibre di amianto è causa certa di tumori nell'uomo, cioè di tumori respiratori (mesotelioma, tumore del polmone e della laringe) e tumori ovarici.<sup>1</sup>

L'associazione tra esposizione ad amianto e mesotelioma maligno pleurico (MMP) è talmente forte da determinare nella popolazione generale maschile una frazione attribuibile intorno al 90%, vicina al 100% tra i lavoratori.<sup>2-6</sup> L'aumento del rischio è proporzionale alla dose cumulativa; anche esposizioni di breve durata e intensità possono essere associate all'insorgenza di un mesotelioma.<sup>5,7,8</sup>

Una recente rassegna sistematica degli studi<sup>9</sup> mostra che la relazione dose-risposta tra amianto e tumore del polmone (TP) è sostanzialmente lineare e rimarca che studi caso-controllo più recenti e di qualità più elevata evidenziano un rischio significativamente aumentato anche per esposizione a basse dosi di amianto, stimate come fibre ml/anno.<sup>10,11</sup> Il più recente studio caso-controllo, effettuato in Lombardia, riporta *odds ratio* statisticamente maggiori dell'unità anche per basse esposizioni ad amianto.<sup>12</sup>

Inoltre, la contemporanea esposizione ad amianto e fumo aumenta il rischio di TP in maniera pressoché moltiplicativa.<sup>1</sup> In Italia, solo nel 1994 l'elenco delle malattie professionali ammesse al risarcimento è stato ampliato includendo mesotelioma (di ogni localizzazione) e tumore del polmone (di ogni tipo istologico), quando dovuti all'amianto. La legge che ha bandito in Italia l'amianto stabiliva che i soggetti al lavoro prima del 1992 potessero beneficiare di un pensionamento anticipato di cinque anni, su richiesta motivata presentata dal lavoratore all'Istituto nazionale di previdenza sociale (INPS), se l'Istituto nazionale di assicurazione (INAIL) avesse certificato otto ore di esposizione al giorno per più di 100 fibre/litro di amianto per non meno di dieci anni.

Le domande della prima tornata della legge (in seguito ampliata nei termini di ammissione ed estesa ad altre categorie, per esempio ai dipendenti delle Ferrovie dello Stato) sono state circa 240.000; di queste, circa 14.000 sono relative a lavoratori residenti in Veneto.

L'attività sistematica di rilevazione e approfondimento di ogni nuovo caso di mesotelioma maligno (MM) insorto in Veneto dal 1987 ad oggi ha stimolato un recupero dei libri matricola o dei dati nominativi degli esposti di aziende nelle quali si sono osservate insorgenze plurime di MM. Questi dati, integrati e validati, per esempio con i dati nominativi dei dipendenti memorizzati dall'INPS per le stesse aziende, ci hanno suggerito di utilizzare le fonti informatizzate esistenti in Regione per valutare:

■ se i lavoratori di età inferiore a 65 anni e ancora al

lavoro al 1992 in alcune aziende, quindi nelle stesse condizioni di coloro che potevano avanzare domanda di prepensionamento, stiano esprimendo un aumentato rischio di tumori respiratori (MMP e TP);

■ i fattori che possono aver influenzato la presentazione di una richiesta di prepensionamento;

■ se l'ammissione al prepensionamento abbia discriminato nel tempo lavoratori a rischio più elevato.

## MATERIALI E METODI

### Popolazione in studio

Lo studio è stato condotto partendo da una ricostruzione nominativa dei dipendenti iscritti nei libri matricola di aziende insediate in Veneto, selezionate in base a 2 fattori: il primo consiste nell'aver accertato l'uso di amianto o di materiali a base di amianto che hanno determinato un'esposizione ritenuta presente per tutti i lavoratori; il secondo nell'aver osservato che tra i dipendenti di queste ditte risultavano insorti casi di MMP. I dati raccolti hanno permesso di disporre della data di inizio e fine del lavoro per la quasi totalità dei dipendenti.

Si tratta di aziende che hanno svolto lavorazioni eterogenee: costruzione navale (con largo utilizzo di materiali in amianto, comprensivo di coibentazione a spruzzo); produzione di amianto-cemento; attività di coibentazione con amianto di strutture industriali; costruzione e riparazione di vagoni e carrozze ferroviarie (con coibentazione a spruzzo o coibentazione delle scocche); produzione di caldaie (con coibentazione in amianto di parti interne); produzione di detersivi (con larga presenza di coibentazioni in amianto delle strutture); produzione di sterilizzatrici coibentate con amianto. Solamente per un'azienda, addetta alla gestione di acqua e gas a livello municipale, gli addetti inclusi nello studio sono quelli coinvolti nella specifica attività di posa in opera e manutenzione di condotte in cemento-amianto per la distribuzione di acqua. In tutte queste attività produttive, il tipo commerciale di amianto utilizzato includeva fibre anfiboliche (amosite o crocidolite o entrambe) (tabella 1).

Al fine di valutare il rischio associato con MMP e TP in esposti ad amianto fino ad anni recenti, sono stati definiti i seguenti criteri di inclusione:

1. soggetti di età inferiore a 65 anni al 01.03.1992, quindi potenzialmente non pensionati;
2. viventi al 01.03.1992;
3. rimasti residenti in Veneto dal 1992 al termine dell'osservazione, secondo l'anagrafe sanitaria regionale.

I primi due criteri sono gli stessi che permettevano di avanzare domanda di prepensionamento per esposizione ad amianto.

Come conseguenza del bando, si assume che l'esposizione ad amianto sia terminata al 01.03.1992, o prima di tale

DITTA	ATTIVITÀ INDUSTRIALE	PROV.	TIPO DI FIBRA DI AMIANTO	FINE ESPOSIZIONE	SOGGETTI	CASI DI MMP	CASI DI TP
				ANNO	n.	n.	n.
1	Posa e manutenzione di condotte di cemento-amianto	PD	Mescola di fibre	1992	41	1	1
2	Commercio di prodotti in cemento-amianto	PD	Mescola di fibre	1992	18	1	2
3	Manifattura di prodotti in cemento-amianto	PD	Mescola di fibre	1992	193	–	14
4	Riparazione di carrozze ferroviarie	TV	Crocidolite	1992	728	8	32
5	Commercio di prodotti in cemento-amianto	PD	Mescola di fibre	1992	16	–	4
6*	Cantiere di costruzioni navali	VE	Mescola di fibre	1984	3.509	27	135
7	Costruzione di turbine a vapore	BL	Mescola di fibre	1992	337	3	–
8	Produzione e applicazione di isolanti	TV	Mescola di fibre	1992	142	5	6
9	Costruzione di turbine a vapore	VE	Mescola di fibre	1992	263	5	12
10*	Movimentazione di merci al porto	VE	Mescola di fibre	1990	1.318	23	100
11	Produzione di detersivi	VE	Mescola di fibre	1992	246	3	2
12	Riparazione di carrozze ferroviarie	PD	Crocidolite	1992	870	12	47
13	Messa in opera di impianti industriali	VI	Mescola di fibre	1992	790	2	19
14	Manifattura di strumentazione elettromedicale	PD	Mescola di fibre	1992	78	–	2
15*	Costruzione e riparazione di carrozze ferroviarie	PD	Crocidolite	1986	1.106	31	51
16	Manifattura di prodotti in cemento-amianto	RO	Mescola di fibre	1992	95	1	5
<b>Tot.</b>					<b>9.750</b>	<b>122</b>	<b>432</b>

MMP: mesotelioma maligno pleurico / *malignant pleural mesothelioma* / TP: tumore del polmone / *lung cancer*

\* Le ditte classificate come "Grandi ditte" riportano un numero di lavoratori >1.000 / *Factories classified as "Grandi ditte" reported a number of exposed workers >1,000.*

**Tabella 1.** Soggetti inclusi nello studio suddivisi per ditta e tumori amianto-correali registrati durante il follow-up (1992-2012).

**Table 1.** Subjects under study, by factory and asbestos-related cancers occurred during the follow-up period (1992-2012).

data, in relazione alle specifiche conoscenze sull'utilizzo dell'amianto, come mostrato in tabella 1.

I nominativi dei lavoratori che hanno presentato una richiesta di prepensionamento sono stati forniti dalla sede regionale INAIL assieme alla ricostruzione della storia lavorativa e al giudizio dell'Istituto sull'esposizione (durata e intensità). Dalle analisi sui prepensionamenti sono stati esclusi i dipendenti di un'azienda, Officina grandi riparazioni delle Ferrovie dello Stato (762 lavoratori), perché non ammessi ad avanzare domanda. Il periodo di osservazione è tra il 01.03.1992 e il 31.10.2012.

L'accertamento dello stato in vita è stato ottenuto attraverso *linkage* con l'anagrafe sanitaria regionale e informazione dalle anagrafi comunali. L'acquisizione e la codifica delle cause di morte per tumore del polmone e mesotelioma è avvenuta con l'utilizzo di due distinte fonti di dati: dal 01.03.1992 al 31.12.2010 utilizzando le informazioni raccolte dal Registro tumori regionale; mentre dal 01.01.2011 al 31.10.2012 è stato effettuato un *linkage* con le schede di dimissione ospedaliera (SDO) e le schede di morte ISTAT.

I nuovi casi di MMP sono stati identificati attraverso il Registro veneto dei casi di mesotelioma, che include solamente casi su base istologica o citologica (certezza diagnostica 1 e 2 delle linee guida ReNaM) ed esclude i decessi per tumore primitivo pleurico o peritoneale privi di diagnosi su base istologica o citologica (certezza diagnostica 3 delle linee guida ReNaM).<sup>13</sup> I nuovi casi di TP sono stati identificati attraverso almeno una delle seguenti fonti:

- incidenza per TP secondo il Registro tumori del Veneto;

- almeno una SDO codificata con codice ICD-9 per 162 o ICD-10 per C34;

- scheda di morte Istat codificata con gli stessi codici.

Lo studio è stato approvato dal Comitato etico (Comitato etico per la sperimentazione clinica della Provincia di Padova, Prot. 36972).

### Metodi statistici

Il confronto tra sottogruppi è stato eseguito utilizzando il test non parametrico Kruskal-Wallis per variabili continue e il test del chi-quadrato per variabili categoriali.

Sono stati calcolati i rapporti standardizzati di incidenza (RSI) e i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) secondo la distribuzione di Poisson, utilizzando la standardizzazione indiretta basata sui tassi d'incidenza della popolazione veneta per classe d'età e anno di calendario, e stratificando per durata lavorativa (*cut-off* per 10 anni di lavoro esposto), presentazione ed eventuale accettazione della domanda di prepensionamento.

La ricostruzione della storia lavorativa e sanitaria di ciascun soggetto ha consentito di utilizzare come denominatore delle stime di incidenza la durata in cui ciascun soggetto della coorte è stato a rischio di sviluppare le patologie in studio, calcolando anni-persona a partire dal 01.03.1992 fino alla fine del follow-up (31.10.2012), oppure al decesso o all'emigrazione, se avvenute prima.

Il *dataset* è composto dall'unione di più coorti lavorative composte dai dipendenti di diverse ditte: per valutare l'associazione tra MMP e TP e durata del lavoro con esposizione si è, quindi, scelto di stimare una regressione di Pois-

son a effetti misti. Sono stati calcolati gli *incidence rate ratios* (IRR) grezzi e i relativi IC95% per MMP e per TP in funzione della durata lavorativa. Quest'ultima è stata valutata sia in forma continua (durata in anni), sia suddividendola in categorie (<1 anno; 1-5 anni; 5-10 anni; 10-19 anni; 20-29 anni; ≥30 anni); in questo secondo caso, gli IRR sono stati calcolati rispetto alla categoria di riferimento (<1 anno). Come variabile di *off-set* è stato inserito il logaritmo degli anni-persona dal 01.03.1992 al 31.10.2012 calcolati per ogni lavoratore.

Il modello di Poisson a effetti misti consente di tener conto del differente andamento temporale dell'esposizione avvenuta nelle diverse ditte. Rispetto al classico modello di Poisson, è stata inserita un'intercetta casuale relativa al tipo di azienda e una pendenza casuale relativa alla durata lavorativa in ciascuna ditta. Occorre sottolineare che in questo modello sono stati inclusi solo i lavoratori appartenenti a ditte con numerosità maggiore di 200 unità, considerando che per valori inferiori non era possibile ottenere stime consistenti degli effetti casuali. Il calcolo del rischio relativo è, quindi, stato valutato per un sottoinsieme di lavoratori (n. 9.167).

Una successiva valutazione dei rischi è stata effettuata agguistando entrambi i modelli stimati (MMP e TP) per variabili temporali potenzialmente confondenti (tempo dalla fine del lavoro esposto, periodo al lavoro, classi di età al 2001) e successivamente categorizzate con lo scopo di minimizzare fenomeni di collinearità e identificabilità del modello.

I confondenti temporali sono stati definiti in categorie:

- tempo dalla cessazione dell'esposizione (<10 anni; 10-20 anni; 20-30 anni; ≥30 anni);
- periodo di lavoro (<1960; 1960-1970; 1970-1980; >1980);
- età al 2001 (<60 anni; 60-70 anni; >70 anni).

Per «periodo di lavoro» s'intende il momento centrale della durata del lavoro in azienda del soggetto calcolato come la media tra l'anno d'inizio e l'anno di fine del lavoro.

Infine, nel modello agguistato è stata inserita una variabile dicotomica che indica se il lavoratore ha presentato o meno la domanda di prepensionamento, al fine di valutare se chi ha sottomesso la richiesta all'INAIL risultasse a maggior rischio di MMP e TP.

E' stata stimata la propensione a presentare la domanda di pensionamento anticipato per mezzo di IRR calcolati stimando un modello di Poisson, stratificando l'*outcome* (domanda di prepensionamento) per durata del lavoro (10 anni), appartenenza a grandi ditte, tempo dalla fine del lavoro esposto, data di cessazione del lavoro esposto e classi di età. In quest'ultimo modello è stata inserita un'intercetta casuale relativa alla ditta di appartenenza.

Infine, utilizzando i tassi di incidenza della popolazione del

Veneto al 2001, è stata stimata la frazione attribuibile (FA) di casi di TP nella coorte come:

$$FA = (O_{TP} - E_{TP}) / E_{TP}$$

dove O ed E sono, rispettivamente, il numero osservato e il numero atteso di casi di TP.

Le analisi sono state effettuate utilizzando Stata 12.0 (Stata corporation, Texas, TX, USA).

## RISULTATI

Nello studio sono inclusi 9.750 soggetti. In via preliminare sono stati esclusi dall'analisi 247 soggetti di genere femminile (numerosità troppo limitata per gli obiettivi dello studio) e 162 soggetti perché privi delle informazioni necessarie per calcolare la durata del lavoro. Durante il follow-up si sono osservati 1.937 decessi, di cui 99 (5,1%) con causa di decesso non nota. Solo 46 lavoratori sono stati persi durante il follow-up, in quanto trasferiti fuori Veneto. In totale, lo studio ha permesso di seguire i lavoratori per circa 20 anni e mezzo (mediana del follow-up pari a 20,6 anni) per un totale di 173.610 anni-persona.

Solo un quarto del totale (il 27,7%, n. 2.702) risulta aver presentato domanda di prepensionamento. Le domande sono maggiormente influenzate da una più giovane età e, quindi, da coloro che hanno iniziato il lavoro più tardivamente. Tra coloro che hanno avanzato domanda si osserva un numero minore di decessi totali e casi incidenti di TP (3,0% vs. 5,0%), ma non di MMP (tabella 2).

Nei soggetti in studio, il RSI per MMP è 12,62 (IC95% 10,57-15,07), basato su 122 nuovi casi.

E' presente una netta relazione dose-risposta tra durata del lavoro a rischio e incidenza di MMP, anche agguistando per fattori di confondimento, analizzati sia come variabile continua sia categoriale: a ogni ulteriore anno di durata del lavoro corrisponde un incremento del 6% del rischio di MMP (p < 0,001). Una durata di lavoro di più di 30 anni aumenta il rischio di MMP di circa 15 volte rispetto a chi ha lavorato meno di un anno (OR: 14,80; IC95% 4,79-45,71) (tabella 3). Il rischio aumenta se si considerano gli IRR agguistati per variabili temporali confondenti (≥30 anni; OR: 26,62; IC95% 5,25-134,87) (tabella 4).

Nel periodo considerato, tra i soggetti in studio si è verificato un numero molto più marcato di TP rispetto ai MMP (rapporto TP/MMP pari a 3,37, basato su 432 nuovi casi incidenti o decessi per TP). Un numero consistente di TP (n. 51; 11,8%) è stato rilevato nei soggetti che hanno avuto meno di un anno di lavoro nelle aziende che espongono ad amianto. Il RSI per TP è significativamente maggiore rispetto all'atteso calcolato sulla popolazione generale del Veneto (RSI 1,44; IC95% 1,31-1,58). E' osservata un'associazione statisticamente significativa tra aumento della durata di lavoro e rischio di TP stimata attraverso una

	DOMANDE DI PREPENSIONAMENTO				P-VALUE
	SÌ (n. 2.702)		NO (n. 7.048)		
Età al 1992	media	(ds)	media	(ds)	<0,001
	44,7	(6,7)	49,4	(9,7)	
Decessi 1992-2012	n.	(%)	n.	(%)	<0,001
	303	(11,2)	1.634	(23,2)	
<b>Durata del lavoro</b>					
<1 anno	47	(1,7)	1.311	(18,6)	<0,001
[1-5) anni	143	(5,3)	1.761	(25,0)	
[5-10) anni	738	(27,3)	1.376	(19,5)	
[10-20) anni	1.227	(45,1)	1.444	(20,5)	
[20-30) anni	448	(16,6)	959	(13,6)	
≥30 anni	99	(3,7)	197	(2,8)	
<b>Periodo al lavoro</b>					
<1960	15	(0,6)	750	(10,6)	<0,001
[1960-1970)	92	(3,4)	1.177	(16,7)	
[1970-1980)	468	(17,3)	2.944	(41,8)	
≥1980	2.127	(78,7)	2.177	(30,9)	
<b>Tempo dall'inizio del lavoro</b>					
[0-15) anni	425	(15,7)	992	(14,1)	<0,001
[15-30) anni	2.075	(76,7)	4.472	(63,5)	
≥30 anni	202	(7,5)	1.584	(22,5)	
<b>Tempo dalla fine del lavoro</b>					
[0-10) anni	2.517	(93,1)	3.578	(50,8)	<0,001
[10-20) anni	119	(4,4)	1.656	(23,5)	
[20-30) anni	51	(1,9)	1.026	(14,6)	
≥30 anni	15	(0,6)	788	(11,2)	
Mesotelioma pleurico	32	(1,2)	90	(1,3)	0,713
Tumore del polmone	81	(3,0)	351	(5,0)	<0,001

**Tabella 2.** Principali caratteristiche dei soggetti in studio e differenze tra lavoratori che hanno presentato o meno domanda di prepensionamento.

**Table 2.** Main characteristics of the population under study and differences between workers who applied or not for an early retirement.

regressione di Poisson a effetti misti. Se la durata del lavoro è trattata come categorica, gli IRR grezzi risultano statisticamente significativi solo per la durata di lavoro a rischio maggiore di 30 anni (IRR: 2,50; IC95% 1,41-4,42) (tabella 3). Nell'analisi aggiustata (tabella 4) gli IRR mostrano un aumento statisticamente significativo del rischio a partire da 10 anni di esposizione, raggiungendo il valore di 2,95 (IC95% 1,33-6,56) in chi ha avuto più di 30 anni di durata del lavoro con esposizione. Il rischio di TP non è risultato influenzato dalla domanda di prepensionamento. E' stata svolta un'ulteriore analisi attraverso regressione di Poisson inserendo come confondente il tempo dall'ultima esposizione (risultati non presentati): i rischi calcolati non si modificano rispetto a quanto presentato in tabella 4, a testimoniare che la collinearità tra le variabili temporali non modifica i rischi stimati.

Applicando i tassi della popolazione del Veneto per età e sesso relativi all'anno 2001, il numero atteso di TP è pari a 304 casi, con un eccesso nella coorte di 128 casi. La frazione di casi in eccesso attribuibile all'esposizione lavorativa è, quindi, pari al 29,6%.

DURATA DEL LAVORO	MMP			TP		
	Casi	IRR	(IC95%)	Casi	IRR	(IC95%)
<1 anno	4	1,00	–	40	1,00	–
[1-5) anni	13	2,24	(0,73-6,90)	62	1,05	(0,71-1,58)
[5-10) anni	18	2,93	(0,86-10,01)	62	0,78	(0,52-1,17)
[10-20) anni	34	3,57	(1,19-10,71)	124	1,07	(0,73-1,57)
[20-30) anni	30	6,64	(2,17-20,31)	82	1,24	(0,78-1,97)
≥30 anni	15	14,80	(4,79-45,71)	27	2,50	(1,41-4,42)
Durata del lavoro incremento per ogni anno	–	1,06	(1,04-1,09)	–	1,03	(1,01-1,04)

IRR: rapporti fra i tassi di incidenza / incidence rate ratios

MMP: mesotelioma maligno pleurico / malignant pleural mesothelioma

TP: tumore del polmone / lung cancer

**Tabella 3.** IRR grezzi relativi a MMP e TP.

**Table 3.** Crude IRRs on MMP and TP.

DURATA DEL LAVORO	MMP			TP		
	Casi	IRR	(IC95%)	Casi	IRR	(IC95%)
<1 anno	4	1,00	–	40	1,00	–
[1-5) anni	13	2,68	(0,83-8,68)	62	1,18	(0,79-1,76)
[5-10) anni	18	5,09	(1,62-15,99)	62	1,38	(0,88-2,18)
[10-20) anni	34	9,13	(2,71-30,70)	124	1,94	(1,18-3,19)
[20-30) anni	30	16,67	(4,29-64,72)	82	2,26	(1,25-4,08)
≥30 anni	15	26,62	(5,25-134,87)	27	2,95	(1,33-6,56)
Durata del lavoro incremento per ogni anno	–	1,09	(1,05-1,14)	–	1,04	(1,02-1,07)
Domanda di prepensionamento	–	1,02	(0,61-1,71)	–	0,93	(0,69-1,26)

IRR: rapporti fra i tassi di incidenza / incidence rate ratios

MMP: mesotelioma maligno pleurico / malignant pleural mesothelioma

TP: tumore del polmone / lung cancer

**Tabella 4.** IRR aggiustati\* relativi a MMP e TP.

**Table 4.** Adjusted\* IRRs on MMP and TP.

\* Aggiustamento per classe di età, tempo dall'ultima esposizione, età alla prima esposizione, periodo di esposizione / Adjusted by age classes, time since last exposure, age at first exposure, exposure period.

I RSI calcolati per chi è stato al lavoro per più di 10 anni nelle aziende in studio rispetto a chi lo è stato per meno di 10 anni sono pari a 17,37 vs. 8,37 per MMP e 1,59 vs. 1,30 per TP, differenze entrambe statisticamente significative. Nel sottogruppo che ha avanzato domanda di prepensionamento i RSI risultano più elevati, ma non statisticamente diversi, sia per quanto riguarda i MMP sia per quanto riguarda i TP (tabella 5). Essere stati ammessi al prepensionamento non discrimina rispetto al rischio di MMP (RSI 17,48 per domanda accettata vs. RSI 12,56 per domanda non accettata), risultato che si inverte per il TP: è calcolato un RSI pari a 1,88 per i lavoratori che hanno visto rifiutata la richiesta rispetto a un RSI di 1,24 in chi ha avuto la domanda accettata.

La richiesta di prepensionamento è stata presentata con maggior frequenza dai lavoratori che hanno lavorato nelle situazioni di rischio per almeno dieci anni (IRR: 1,64; IC95% 1,40-1,91) ed erano dipendenti delle ditte di più

MESOTELIOMA		SI	NO
Domanda di prepensionamento		15,57 (10,65-21,98)	11,83 (9,51-14,53)
Accettazione domanda	Sì	17,48 (10,96-26,47)	–
	No	12,56 (6,02-23,10)	–
Almeno dieci anni di lavoro		17,37 (13,99-21,57)	8,37 (6,14-11,42)
TUMORE DEL POLMONE			
Domanda di prepensionamento		1,48 (1,18-1,83)	1,43 (1,29-1,59)
Accettazione domanda	Sì	1,24 (0,90-1,67)	–
	No	1,88 (1,32-2,58)	–
Almeno dieci anni di lavoro		1,59 (1,40-1,80)	1,30 (1,13-1,50)

RSI: rapporti standardizzati di incidenza / *standardised incidence ratios*

MMP: mesotelioma maligno pleurico / *malignant pleural mesothelioma*

TP: tumore del polmone / *lung cancer*

**Tabella 5.** RSI e IC95% relativi a MMP e TP per meno/almeno 10 anni di lavoro e richiesta ed eventuale accettazione della domanda di prepensionamento.

**Table 5.** SIR and 95%CI related to MMP and TP for no less/at least 10 years of work and submission and acceptance of a request for early retirement.

\* Standardizzazione indiretta sui tassi della popolazione della Regione Veneto, per classe di età e anno di calendario / *Indirect standardization based on the incidence rates of the population of the Veneto Region, by age classes and calendar year.*

ampie dimensioni (IRR: 1,55; IC95% 1,37-1,76). La pensione a presentare domanda di prepensionamento è maggiore per i soggetti che hanno cominciato a lavorare in queste aziende a un'età inferiore a 25 anni e che avevano cominciato negli anni Sessanta (figura 1). Ha mostrato una scarsa propensione ad avanzare la domanda di prepensionamento chi aveva smesso di lavorare da più di 15 anni al 1992, quindi prima del 1977.

## DISCUSSIONE

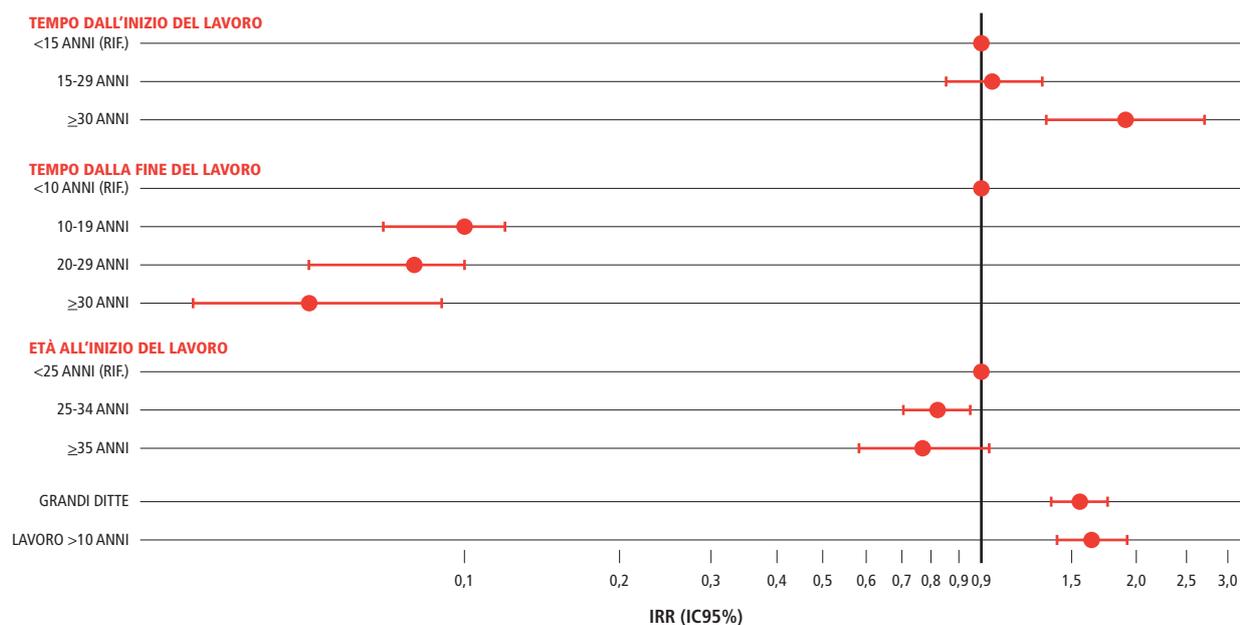
Obiettivo dello studio era stimare il rischio per alcuni tumori respiratori (mesotelioma maligno pleurico e tumore del polmone) in lavoratori esposti ad amianto e in vita al momento del bando.

Rilevare un rischio aumentato rispetto a quello della popolazione generale suggerisce la necessità di approfondire i

determinanti della relazione causale e di valutare le possibili azioni di contrasto al rischio accumulato.

Non vi sono evidenze di un impatto positivo di una diagnosi precoce del mesotelioma sulla mortalità. Tale diagnosi è stata ricercata attraverso *biomarker*, senza però dimostrarne l'efficacia.

Diverse sono, invece, le possibilità attuali di contrasto sui tumori polmonari: riguardano la possibilità di intervenire sullo stile di vita, in primo luogo suggerendo la cessazione dell'abitudine al fumo, se presente, e di ricercare una diagnosi precoce della neoplasia attraverso l'esecuzione periodica di tomografia computerizzata a basso dosaggio (*Low-Dose Computed Tomography* – LDCT), per la quale, tuttavia, non è ancora adeguata la valutazione costi-benefici. La precondizione di un effettivo programma di sorveglianza sanitaria per gli esposti ad amianto è l'identificazione più precisa



**Figura 1.** Fattori che influenzano la propensione alla domanda di prepensionamento valutata tramite rapporti fra i tassi di incidenza (IRR) calcolati attraverso regressione di Poisson.  
**Figure 1.** Factors influencing the propensity to submit a request for an early retirement: incidence rate ratios (IRR) calculated by Poisson regression model.

possibile dei soggetti effettivamente esposti e ad alto rischio. I nuovi criteri di Helsinki hanno raccomandato che la sorveglianza sanitaria sia rivolta alle persone ancora esposte o che hanno cessato l'esposizione ad amianto «in relazione alla durata e all'intensità dell'esposizione» e che venga data «priorità ai lavoratori con elevata esposizione cumulativa ad amianto», prolungando la sorveglianza fino ad almeno 30 anni dopo la cessazione dell'esposizione, con controlli medici almeno triennali.<sup>14</sup>

Nessun test di screening è disponibile per il MMP, mentre programmi di screening per il TP rivolti ai soggetti di età superiore a 50 anni e a più elevato rischio per esposizione ad amianto e al fumo potrebbero portare a una riduzione della mortalità, come già emerso dallo studio National Lung Screening Trial (NLST).<sup>15-17</sup>

I dati che abbiamo potuto analizzare contengono alcuni limiti e i risultati vanno giudicati criticamente.

Il rischio di tumori respiratori è stato qui calcolato sull'insieme degli addetti di genere maschile di alcune aziende avendo a disposizione solamente la data d'inizio e fine del lavoro a rischio e l'informazione sull'aver avanzato domanda di pensionamento anticipato e/o esserne stati ammessi, su giudizio dell'INAIL dell'esistenza di un'esposizione media giornaliera di 100 fibre/litro per non meno di 10 anni.

I lavoratori di questa coorte rappresentano una frazione di chi è stato professionalmente esposto ad amianto in Veneto, poiché lo studio ha riguardato solo una parte dei soggetti identificati come ex-esposti ed è stato limitato ai soggetti di età inferiore a 65 anni al 1992, limite di età per presentare richiesta di pensionamento anticipato.

Questa restrizione può aver comportato l'esclusione di soggetti che potrebbero aver avuto caratteristiche diverse di esposizione ad amianto rispetto alla coorte considerata, per esempio per durata o periodo di lavoro: si può ritenere che soggetti di età superiore a 65 anni al 1992 possano aver sperimentato esposizioni lavorative più consistenti, perché avvenute quando il controllo delle condizioni di lavoro era particolarmente carente. Questa "censura a sinistra" della coorte potrebbe aver comportato una sottostima del rischio. Tuttavia, non era obiettivo di questo lavoro stimare il rischio di tumori respiratori legati all'amianto, quanto piuttosto valutarne l'intensità in soggetti con attesa di vita potenzialmente ampia successivamente alla data di bando dell'amianto.

L'esclusione di soggetti che si sono trasferiti fuori dal Veneto e di quelli con informazioni incomplete per calcolare la durata del lavoro, oltre a essere limitata numericamente, non dovrebbe aver comportato misclassificazioni differenziali sul calcolo del rischio.

La mancanza di dati sulle caratteristiche dell'esposizione all'amianto non ha permesso stime dell'esposizione.<sup>18-19</sup> E' documentato che diverse attività e/o mansioni portano a intensità di esposizione molto diverse.<sup>20</sup>

Questo studio ha utilizzato criteri diversi nel definire un nuovo caso di MMP e di TP. I casi di MMP sono stati accettati in presenza di una conferma anatomo-patologica. Invece, un caso di TP poteva essere considerato tale anche solo attraverso la codifica per patologia di un ricovero ospedaliero o sulla base della causa di morte, senza verifiche della certezza diagnostica. Complessivamente l'82% dei casi di TP identificati sono stati confermati dal Registro tumori regionale o dal certificato di morte. Il restante 18% è stato definito attraverso SDO ospedaliera, in grande maggioranza a seguito di ricoveri plurimi con uguale diagnosi; anche se originata a scopi amministrativi, la definizione di malattia basata su codici di dimissione ospedaliera è ampiamente usata in Italia per valutazioni epidemiologiche.<sup>21</sup>

I risultati dello studio indicano che il rischio di MMP misurato come IRR è superiore all'unità in tutte le categorie di esposizione e aumenta linearmente a ogni successiva classe di durata del lavoro, raggiungendo valori marcatamente elevati per durata di lavoro maggiore di 20 anni. Il numero assoluto di casi di MMP è relativamente modesto tra i soggetti con breve periodo di lavoro, ma il rischio aumentato indica che il *cut-off* per l'ammissione al prepensionamento va valutato criticamente.<sup>5,22</sup>

L'importante numerosità di TP insorti nei soggetti con meno di un anno di lavoro a rischio indica che nella popolazione in studio sono rilevanti i fattori di rischio diversi dall'amianto, certamente legati anche all'abitudine al fumo di tabacco.

Nell'aggiornamento dei criteri di Helsinki viene rimarcato che «per attribuire un tumore del polmone all'amianto è necessario che sia trascorso un tempo minimo di dieci anni dalla prima esposizione»: è, quindi, sui TP con questa caratteristica di latenza che va considerata la possibile relazione causale con l'amianto.<sup>14</sup>

L'assenza di informazioni sull'abitudine al fumo nei soggetti in studio limita le valutazioni sui rischi di tumore polmonare, dato che è ben nota la presenza di un effetto sinergico tra fumo ed esposizione all'amianto per il rischio TP.<sup>23-24</sup> Tuttavia, in mancanza di indicazioni su una distribuzione differenziale dell'abitudine al fumo al variare della durata lavorativa, si può ipotizzare che l'eventuale effetto sul rischio per TP risulti minore rispetto all'esposizione occupazionale ad amianto.

Si sono potuti considerare la consistenza e, per quanto possibile, i fattori che possono aver influenzato la presentazione di una richiesta di prepensionamento per esposizione ad amianto, limitatamente alla prima tornata, per la quale la valutazione INAIL risultava disponibile. E' emerso che solo una frazione dei potenziali aventi diritto ha richiesto un prepensionamento e che, di conseguenza, un programma d'identificazione degli ex-esposti, se può avvantaggiarsi di una validazione dei dati INPS e INAIL sul

curriculum lavorativo, non può limitarsi all'utilizzo di questa fonte. In aggiunta, emerge che i lavoratori con richiesta di pensionamento anticipato esprimono un rischio di MMP e TP non diverso rispetto a coloro che non l'hanno presentata. I soggetti che non hanno richiesto un prepensionamento sono risultati più anziani, con ingresso al lavoro a rischio più lontano nel tempo e appartenenti a ditte di più modesta dimensione di occupati. Questo studio suggerisce che il *cut-off* su durata e intensità di esposizione per il beneficio del prepensionamento non è risultato idoneo a discriminare adeguatamente i soggetti a più alto rischio di tumori delle vie respiratorie.

### CONCLUSIONE

I lavoratori che in Veneto, per effetto del bando di usi e consumi dell'amianto, hanno cessato di lavorare in attività che espongono a questo materiale possono essere identificati attraverso varie fonti e facilmente seguiti prospetticamente attraverso le banche dati amministrative e sanitarie disponibili, identificando l'insorgenza o il decesso per neoplasie amianto-correlate. Questa attività va programmata periodicamente in modo da favorire l'identificazione dei tumori polmonari di origine professionale e la loro tutela assicurativa, integrando quella già presente per i soggetti che si ammalano per mesotelioma.

I soggetti in studio sono costituiti da una selezione dei dipendenti di aziende che in Veneto hanno utilizzato amianto e ne hanno esposto i propri lavoratori: in totale, al 2012 risultano identificati e viventi in Veneto circa 19.800 soggetti, dei quali 8.400 con meno di 65 anni al 1992.

E' emerso che, nel gruppo in studio, il rischio di MMP e TP è superiore a quello della popolazione regionale e aumenta per entrambe le neoplasie all'aumentare della durata lavorativa nelle condizioni di rischio.

Le ricadute di questo risultato possono essere di rilievo per quanto riguarda i tumori polmonari. I programmi di sorveglianza sanitaria dovrebbero differenziarsi in relazione all'intensità del rischio, quindi basarsi su informazioni qualitative e quantitative sulla pregressa esposizione ad amianto e sull'abitudine al fumo. Una proposta operativa per ottenere l'informazione è richiedere ai soggetti identificati come ex-esposti risposte a un questionario postale.

Sono attesi a breve i risultati di diversi trial sullo screening per i tumori polmonari con LDCT, che si è dimostrata capace di ridurre la mortalità per tumore del polmone in soggetti ad alto rischio perché fumatori ed ex-fumatori, ma servono ulteriori valutazioni sui vantaggi, gli effetti dannosi e gli aspetti economici.

Sia la presentazione della domanda di prepensionamento sia l'eventuale accoglimento di un beneficio previdenziale non sono risultate discriminanti adeguate per le persone a maggior rischio di tumori respiratori legati all'esposizione ad amianto.

**Conflitti di interesse dichiarati:** Enzo Merler ha svolto attività come consulente tecnico del Pubblico Ministero e della Procura in procedimenti penali per tumori ritenuti associati a esposizione ad amianto.

**Finanziamenti:** studio finanziato dal Ministero della salute, concessione PMS/45/07, nel quadro del Programma «Sistema di sorveglianza epidemiologica nazionale per la prevenzione di casi di tumori di origine occupazionale».

**Ringraziamenti:** lo studio non sarebbe stato possibile senza l'effettuazione del *linkage* svolto da Carmen Stocco del Registro tumori del Veneto. Si ringraziano Francesco Gioffrè (SPISAL AULSS 16), Maria Nicoletta Ballarin (SPISAL AULSS 12) e Tomaso Tidei (SPISAL AULSS 8) per l'aiuto nel recupero di libri matricola aziendali.

### BIBLIOGRAFIA

- IARC (International Agency for Research on Cancer). *Arsenic, metals, fibres, and dusts*. Volume 100C, A Review on human carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2012; vol 100C. Lyon, IARC, 2012. Disponibile all'indirizzo: [monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf](http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf)
- Marinaccio A, Scarselli A, Merler E, Iavicoli S. Mesothelioma incidence surveillance systems and claims for workers' compensation. Epidemiological evidence and prospects for an integrated framework. *BMC Public Health* 2012;12:314.
- Robinson BM. Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. *Ann Cardiothorac Surg* 2012;1(4):491-6.
- Price B, Ware A. Time trend of mesothelioma incidence in the United States and projection of future cases: an update based on SEER data for 1973 through 2005. *Crit Rev Toxicol* 2009;39(7):576-88.
- Lacourt A, Gramond C, Rolland P et al. Occupational and non-occupational attributable risk of asbestos exposure for malignant pleural mesothelioma. *Thorax* 2014;69(6):532-9.
- Brown T, Darnton A, Fortunato L, Rushton L; British Occupation Burden Study Group. Occupational cancer in Britain. Respiratory cancer sites: larynx, lung and mesothelioma. *Br J Cancer* 2012;107 Suppl 1:556-70.
- Magnani C, Fubini B, Mirabelli D et al. Pleural mesothelioma: epidemiological and public health issues. Report from the Second Italian Consensus Conference on Pleural Mesothelioma. *Med Lav* 2012;104(3):191-202.
- Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000;44(8):565-601.
- Nielsen LS, Bælum J, Rasmussen J et al. Occupational asbestos exposure and lung cancer – a systematic review of the literature. *Arch Environ Occup Health* 2014;69(4):191-206.
- Lenters V, Vermeulen R, Dogger S et al. A meta-analysis of asbestos and lung cancer: is better quality exposure assessment associated with steeper slopes of the exposure-response relationships? *Environ Health Perspect* 2011;119(11):1547-55.
- Lenters V, Burdorf A, Vermeulen R, Stayner L, Heederik D. Quality of evidence must guide risk assessment of asbestos. *Ann Occup Hyg* 2012;56(8):879-87.
- De Matteis S, Consonni D, Lubin JH et al. Impact of occupational carcinogens on lung cancer risk in a general population. *Int J Epidemiol* 2012;41(3):711-21.
- Nesti M, Adamoli S, Ammirabile F et al (ed). Linee Guida per la rileva-

- zione e la definizione dei casi di mesotelioma maligno e la trasmissione delle informazioni all'ISPESL da parte dei Centri Operativi Regionali. ISPESL, Seconda Edizione. Roma, Istituto Poligrafico dello Stato, 2003. Disponibile all'indirizzo: <http://docplayer.it/2697734-Ispesl-dipartimento-di-medicina-del-lavoro-laboratorio-di-epidemiologia-e-statistica-sanitaria-occupazionale.html>
14. Wolff H, Vehmas T, Oksa P, Rantanen J, Vainio H. Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations. *Scand J Work Environ Health* 2015;41(1):5-15.
  15. Ollier M, Chamoux A, Naughton G, Pereira B, Dutheil F. Chest CT scan screening for lung cancer in asbestos occupational exposure: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2014;145(6):1339-46.
  16. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.
  17. FIOH (Finnish Institute of Occupational Health) and IARC (International Agency for Research on Cancer). *The Helsinki Declaration on Management and Elimination of Asbestos-Related Diseases*. 2014. Disponibile all'indirizzo: [http://www.ttl.fi/en/international/conferences/helsinki\\_asbestos\\_2014/Documents/20%20March%202014%20Final%20Signed%20Declaration%20for%20website.pdf](http://www.ttl.fi/en/international/conferences/helsinki_asbestos_2014/Documents/20%20March%202014%20Final%20Signed%20Declaration%20for%20website.pdf)
  18. Burdorf A, Swuste P. An expert system for the evaluation of historical asbestos exposure as diagnostic criterion in asbestos-related diseases. *Ann Occup Hyg* 1999;43(1):57-66.
  19. Offermans NS, Vermeulen R, Burdorf A et al. Comparison of expert and job-exposure matrix-based retrospective exposure assessment of occupational carcinogens in The Netherlands Cohort Study. *Occup Environ Med* 2012;69(10):745-51.
  20. Behrens T, Taeger D. Exposure assessment in epidemiological studies: what has to be considered when comparing job-exposure matrices? *Occup Environ Med* 2012;69(11):850.
  21. Stura A, Gangemi M, Mirabelli D. Uso delle schede di dimissione ospedaliera per la stima dell'incidenza dei mesoteliomi maligni. *Epidemiol Prev* 2007;31(2-3):127-31.
  22. Hillerdal G. Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med* 1999;56(8):505-13.
  23. Wraith D, Mengersen K. Assessing the combined effect of asbestos exposure and smoking on lung cancer: a Bayesian approach. *Stat Med* 2007;26(5):1150-69.
  24. Markowitz SB, Levin SM, Miller A, Morabia A. Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer. New findings from the North American insulator cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(1):90-6.



Convegno organizzato dalla Fondazione vittime dell'amianto "Bepi Ferro" presso l'Aula magna di Palazzo Bo, Università degli Studi di Padova, 4 dicembre 2014.