

Lotta contro il cancro professionale: passato e presente

Prof. Giuseppe Mastrangelo

Dipartimento di Scienze Cardiologiche Toraciche e Vascolari
Università di Padova

La Medicina del Lavoro

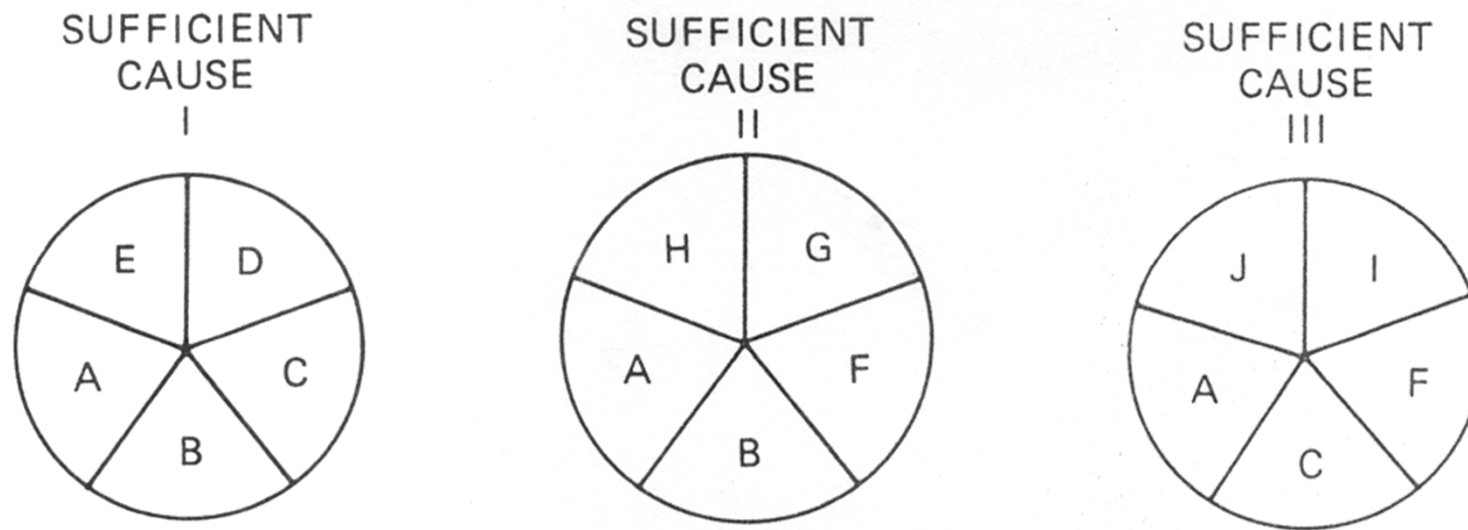
La disciplina specialistica «Medicina del Lavoro» è emersa in risposta all'esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici che causavano malattie gravi e/o mortali

Per la gestione dei rischi professionali è stato sviluppato un quadro di riferimento:

- valutazione del rapporto tra esposizione e malattia
- riduzione/rimozione dell'agente nocivo (miglioramenti ingegneristici, uso DPI)
- monitoraggio ambientale e sorveglianza sanitaria per verificare l'efficacia del controllo dell'esposizione

Questo approccio ha avuto successo, riducendo la morbilità e la mortalità

Relazioni causali: le "torte" di Rothman

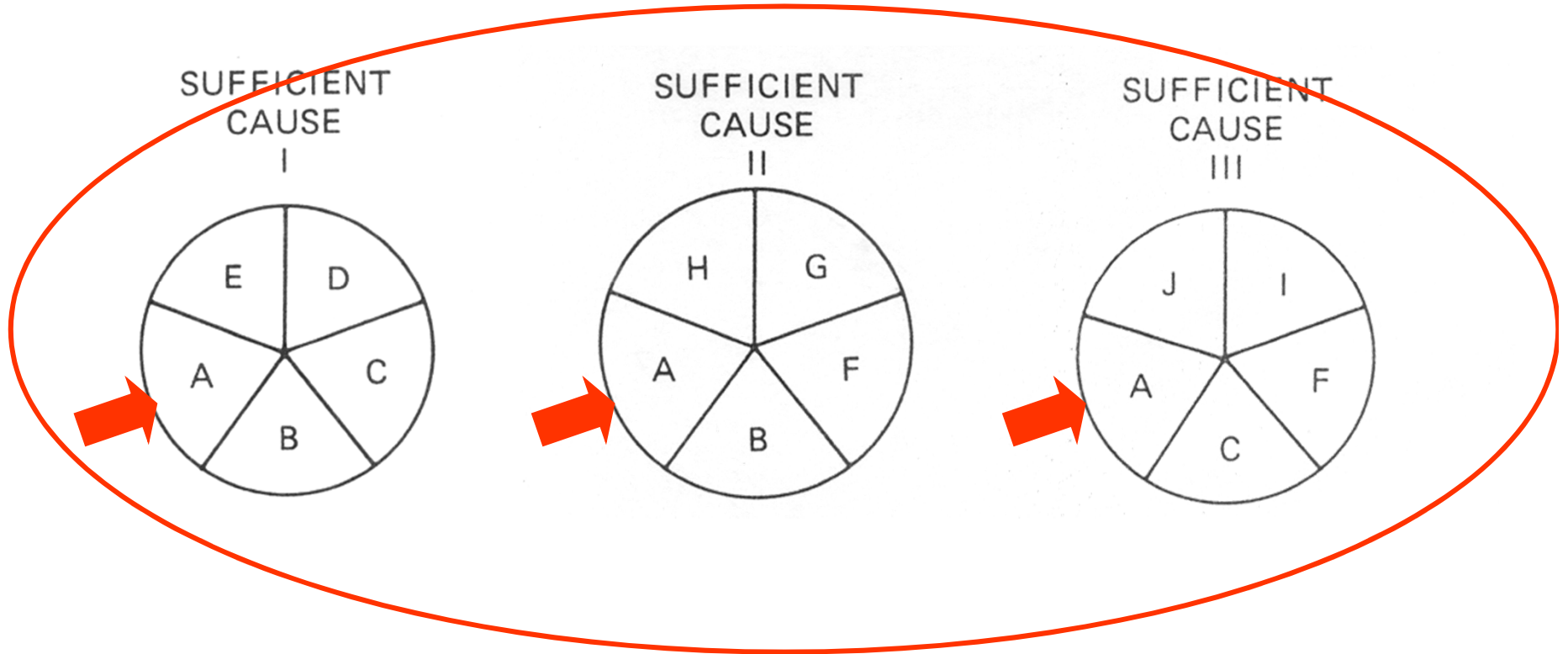


Si chiama causa sufficiente quella che inevitabilmente comporta la comparsa della malattia

Una stessa malattia può essere dovuta a più cause sufficienti.

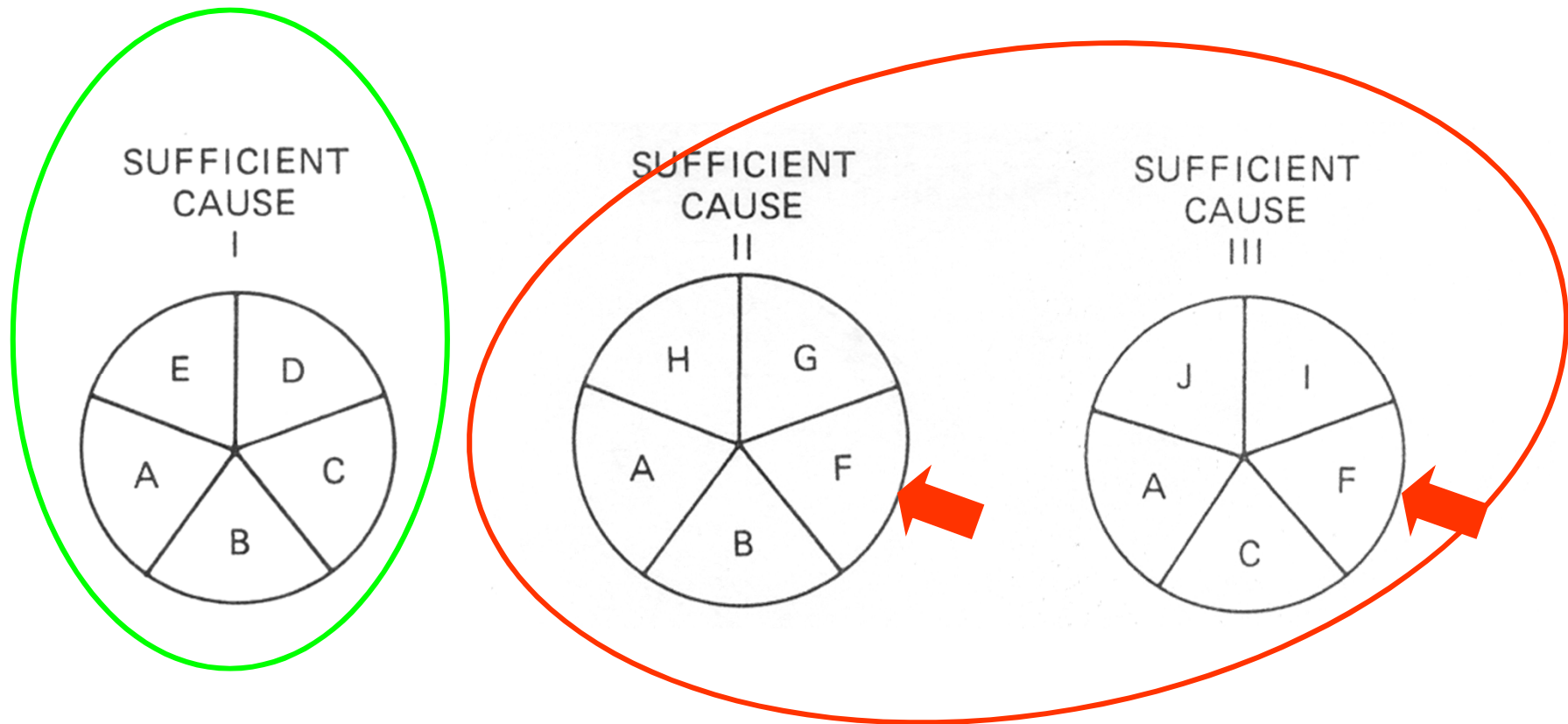
Una causa sufficiente è solitamente composta di varie componenti chiamate cause contribuenti

Malattie professionali "classiche"



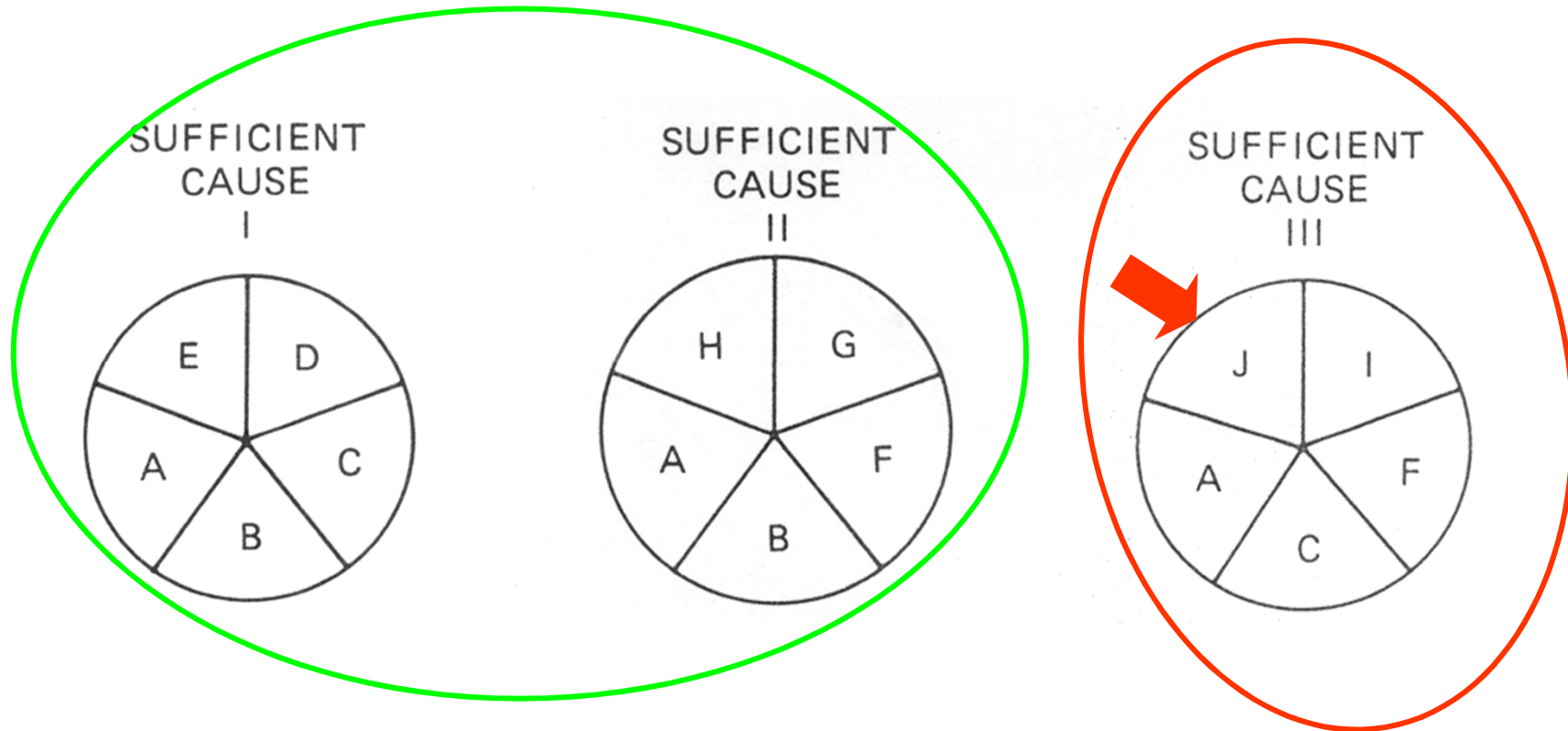
Se "A" è una esposizione professionale, tutte le malattie sono "malattie professionali classiche" (frazione eziologica=1)

Malattie lavoro-correlate ad alta FE



Se "F" è una esposizione professionale, una malattia lavoro-correlata si può originare dalle cause sufficienti II e III (malattia ad alta frazione eziologica)

Malattie lavoro-correlate a bassa FE



Se "J" è una esposizione professionale, la malattia lavoro-correlata si può originare solo dalla causa sufficiente III (malattia a bassa frazione eziologica)

Epidemiologia professionale: relazioni quantitative

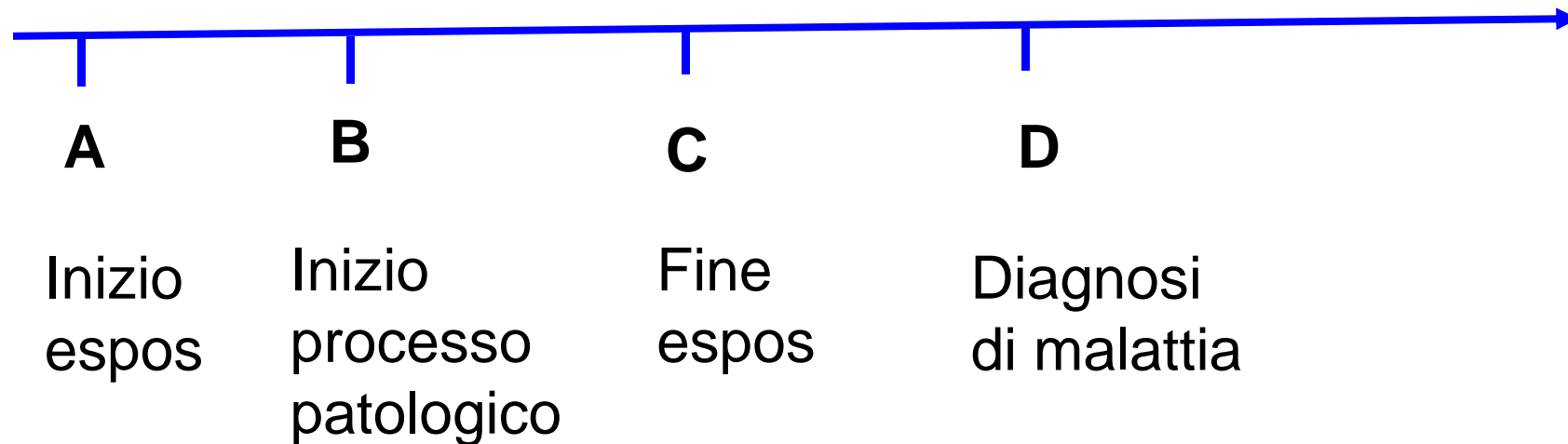
Una volta stabilita una relazione qualitativa tra esposizione e malattia, si cerca di investigare la relazione quantitativa

- *relazione esposizione-risposta*: l'ammontare della causa necessaria per raggiungere una determinata incidenza dell'effetto; questo procedimento è di fondamentale importanza per stabilire gli standard di igiene industriale
- *relazione tempo-risposta*: il periodo che intercorre tra l'esposizione alla causa e l'osservazione dell'effetto

Relazione tempo-risposta

Time since first exposure (TSFE)

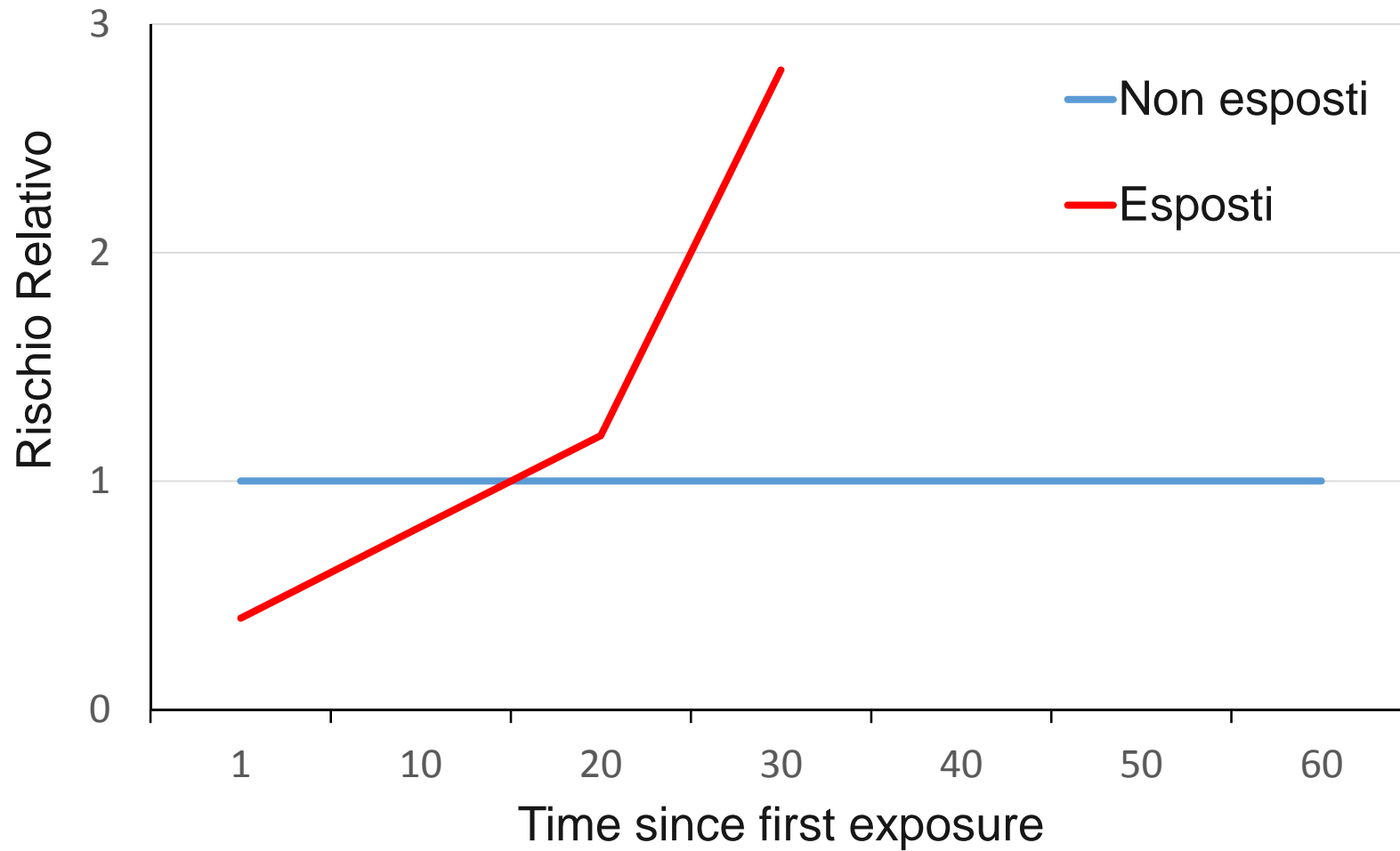
A-D = anni dalla prima esposizione alla malattia



Time since last exposure (TSLE)

C-D = anni dalla fine dell'esposizione alla malattia

Time since first exposure

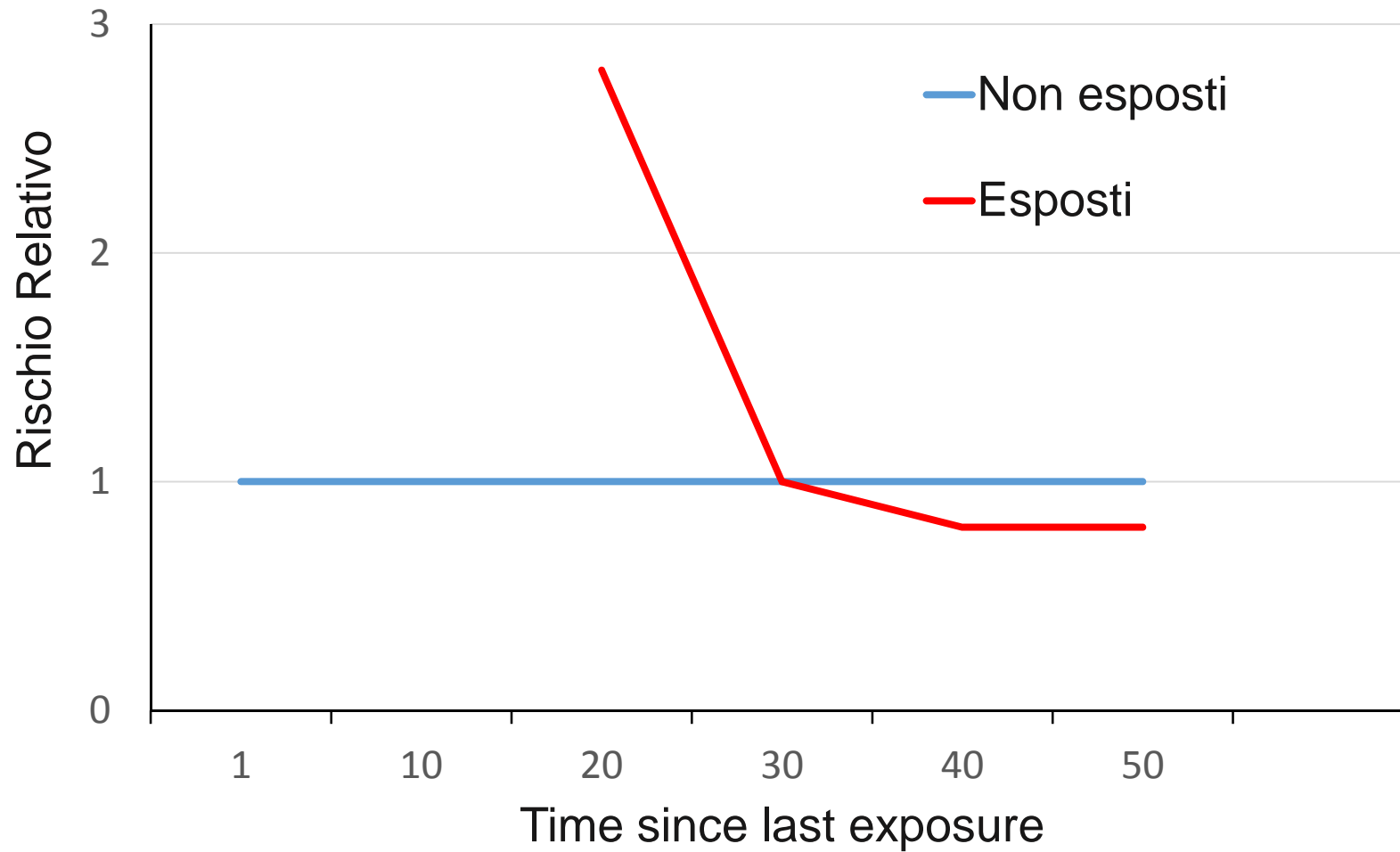


Relazione tempo-risposta

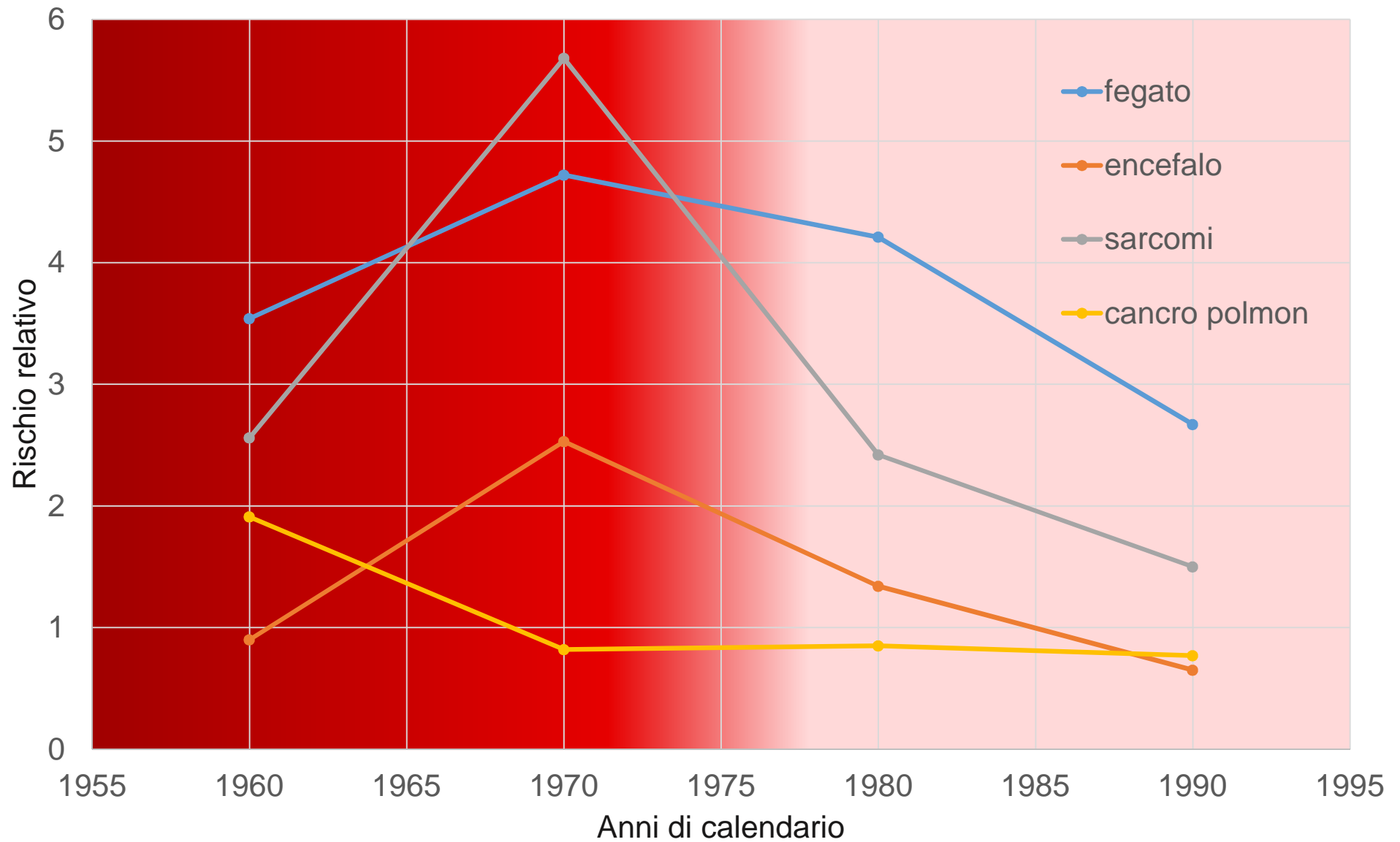
Due aspetti

- *time since first exposure* (TSFE) = dalla prima esposizione alla manifestazione della malattia
- *time since last exposure* (TSLE) = dalla cessazione dell'esposizione all'incidenza della malattia

Time since last exposure



Un esempio: i lavoratori del cloruro di vinile



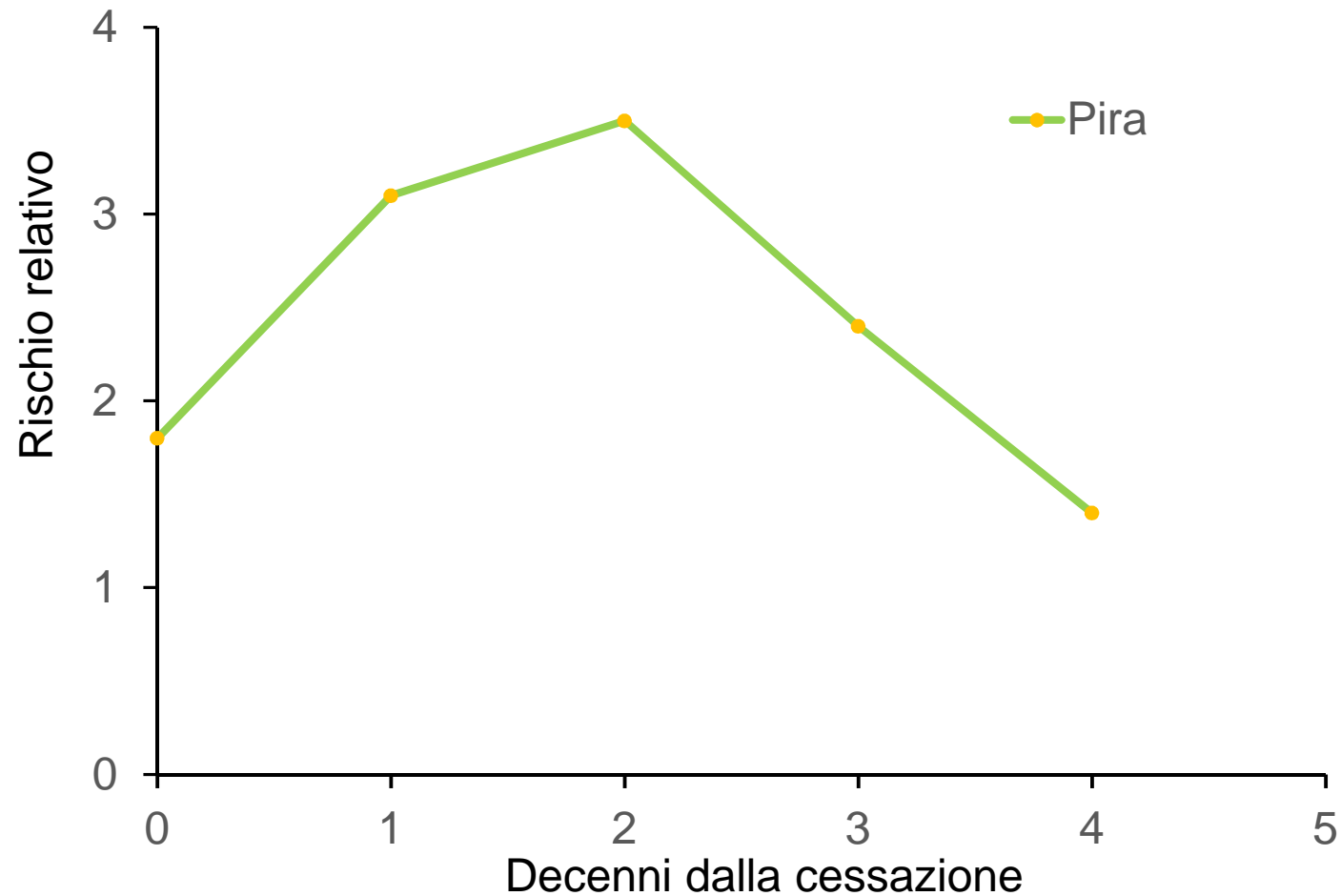
British Journal of Cancer (2005) 92, 580–586

Cancer mortality in a cohort of asbestos textile workers

E Pira¹, C Pelucchi^{*2}, L Buffoni¹, A Palmas¹, M Turbiglio¹, E Negri², PG Piolatto¹ and C La Vecchia^{2,3}

Uno studio coorte di lavoratori del tessile (889 maschi e 1.077 femmine) impiegati per almeno 1 mese tra 1946 e 1984, fortemente esposti a vari tipi di amianto tra cui crocidolite, ha mostrato una riduzione di SMR dopo 15-25 anni dalla cessazione del rapporto di lavoro

Rischio di cancro polmonare dalla cessazione di esposizione ad asbesto



0054

TIME OF EXPOSURE AND RISK OF ASBESTOS RELATED LUNG CANCER

Benqt Järholm, Evelina Åström. *Umeå University, Umeå, Sweden*

Esposizione:

- alta = gruppi con più alto rischio di mesotelioma
- bassa = gruppo con il più basso rischio di mesotelioma

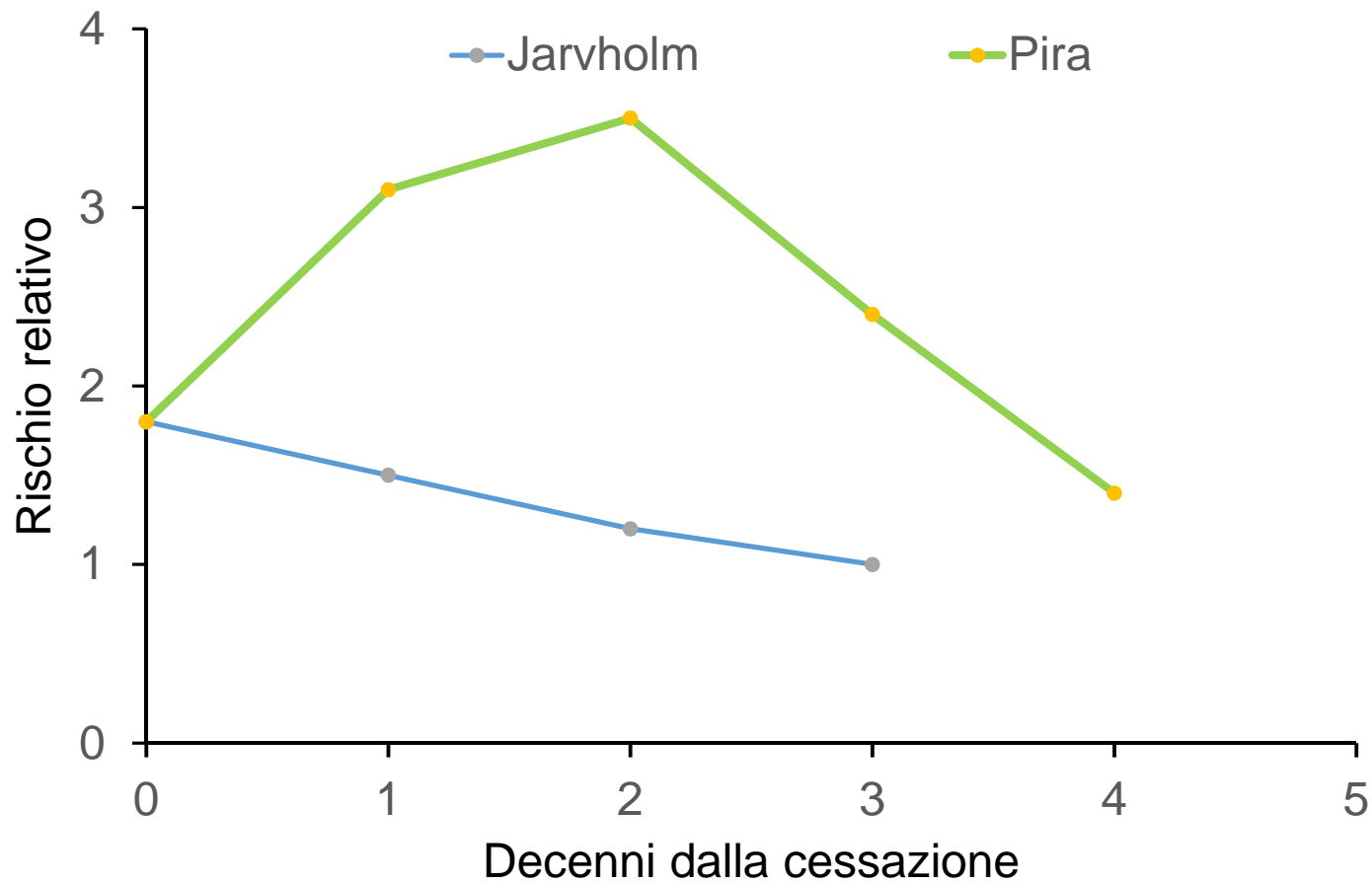
Casi di cancro polmonare:

- 600 nel gruppo più esposto
- 668 nel gruppo meno esposto

Rischio relativo: Confronto tra alta e bassa esposizione

Decennio fine esposizione	Decenni successivi		
	Decennio 1	Decennio 2	Decennio 3
1.8	1.5 (1.3-1,9)	1.2 (1.0-1.5)	1.0 (0.8-1.2)

Rischio di cancro polmonare dalla cessazione di esposizione ad asbesto



Occup Environ Med 2007;**65**:164–170.

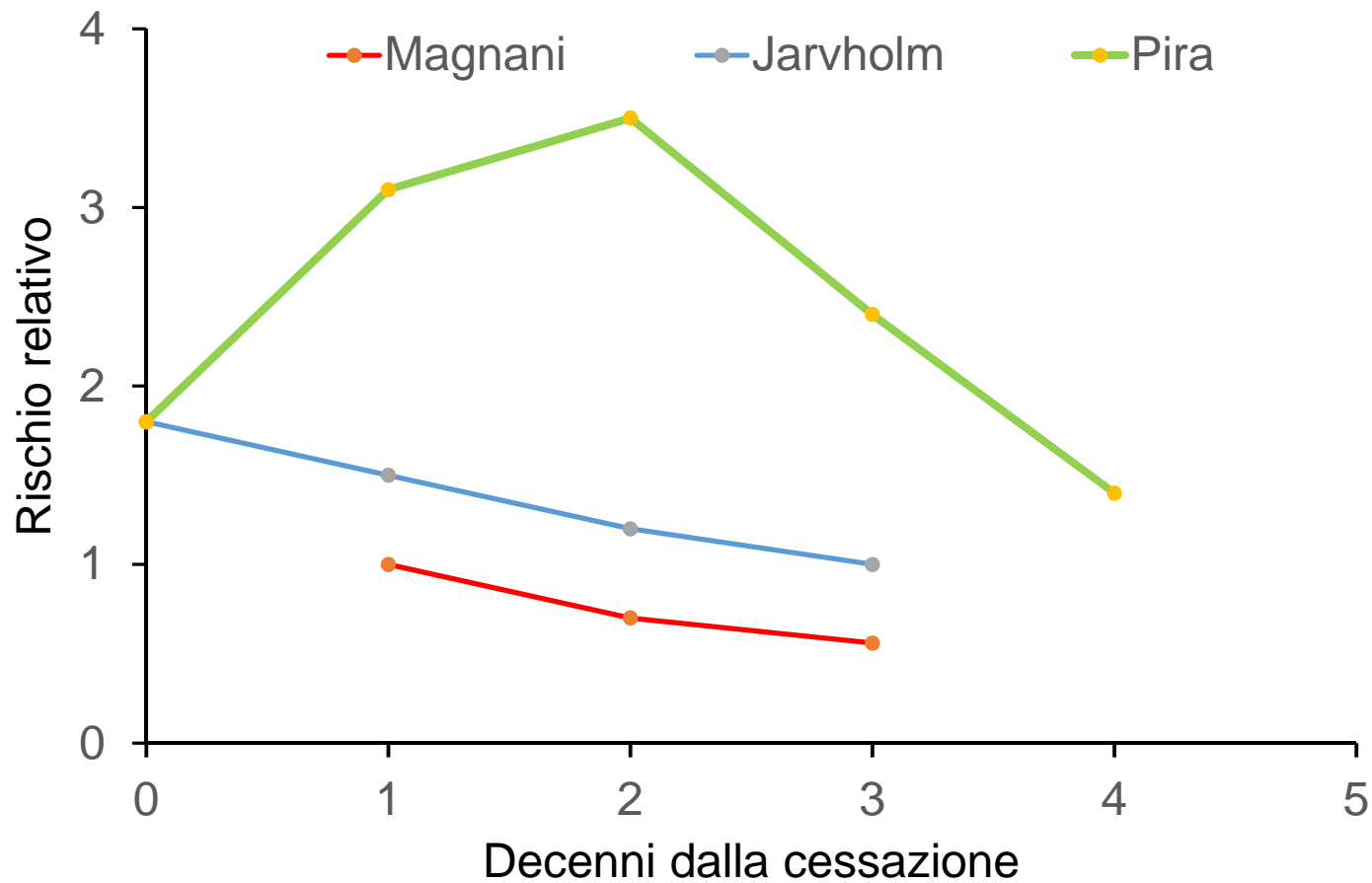
Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study of Italian asbestos cement workers

C Magnani,^{1,2,3} D Ferrante,² F Barone-Adesi,^{1,3} M Bertolotti,^{2,3} A Todesco,²
D Mirabelli,^{1,3} B Terracini^{1,3}

La fabbrica Eternit ha operato dal 1907 al 1986. La coorte comprendeva 3.434 soggetti attivi nel 1950 o assunti nel 1950-86, accertati da documenti aziendali.

Il rischio relativo di cancro polmonare si riduceva dopo 15 anni dalla cessazione dell'esposizione

Rischio di cancro polmonare dalla cessazione di esposizione ad asbesto

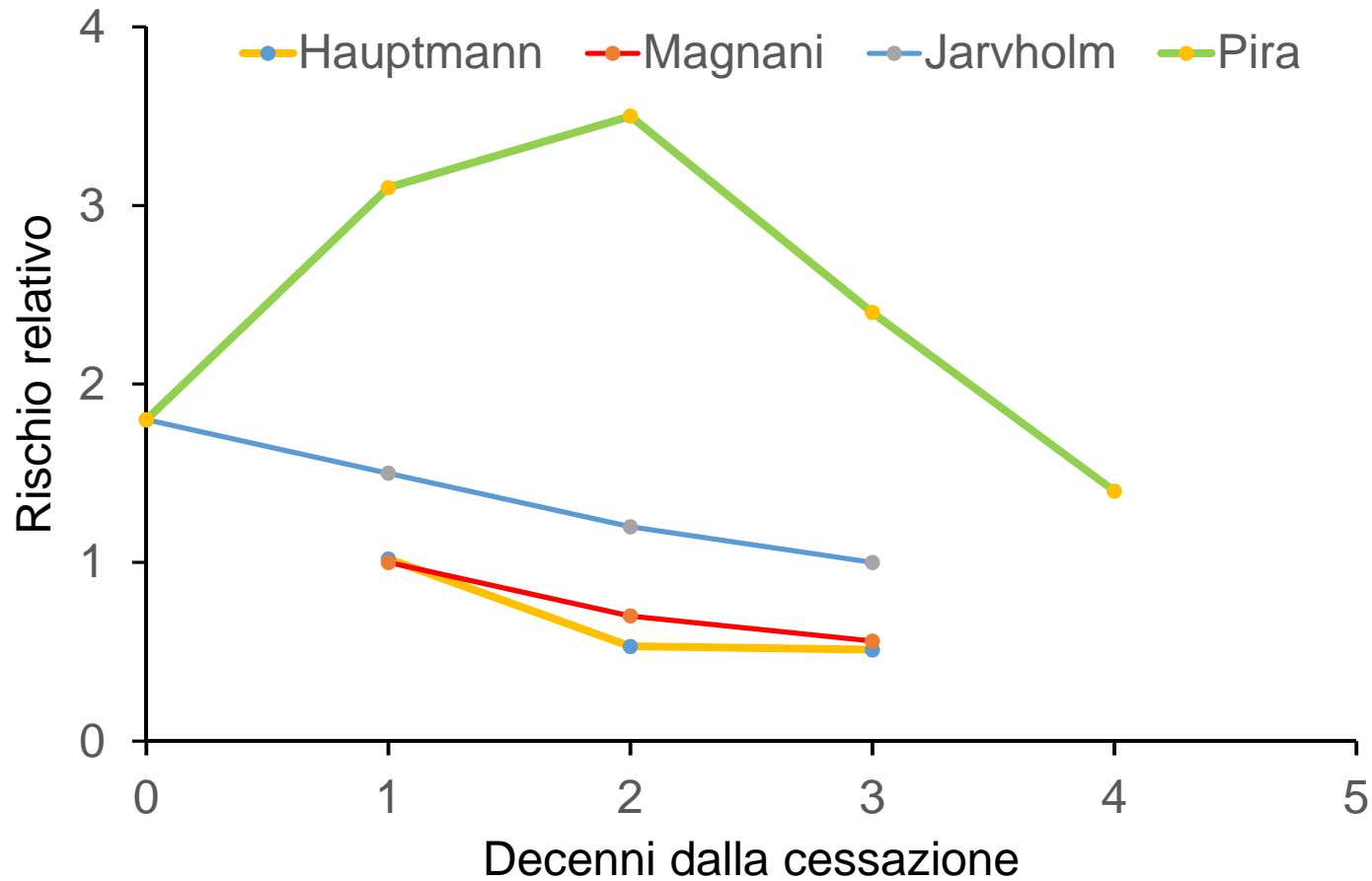


The Exposure-Time-Response Relationship Between Occupational Asbestos Exposure and Lung Cancer in Two German Case-Control Studies

**Michael Hauptmann, PhD,^{1*} Hermann Pohlabein, MSc,² Jay H. Lubin, PhD,¹
Karl-Heinz Jöckel, PhD,³ Wolfgang Ahrens, PhD,² Irene Brüske-Hohlfeld, MD,⁴
and H.-Erich Wichmann, MD, PhD⁴**

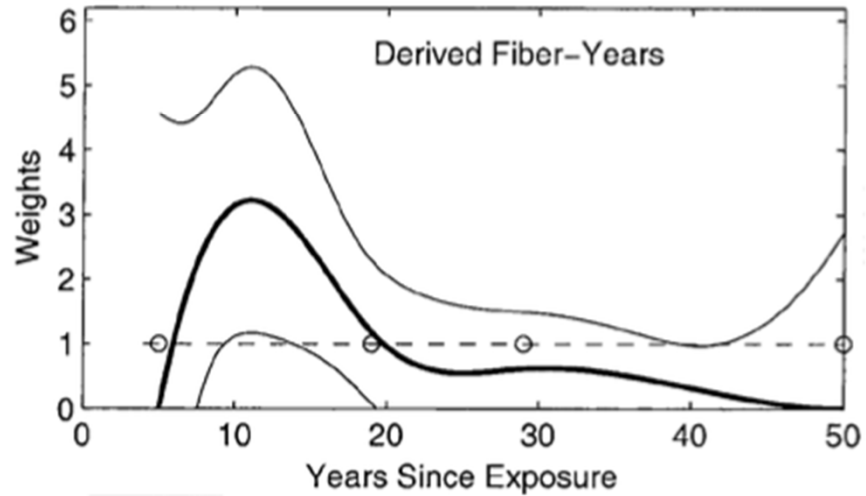
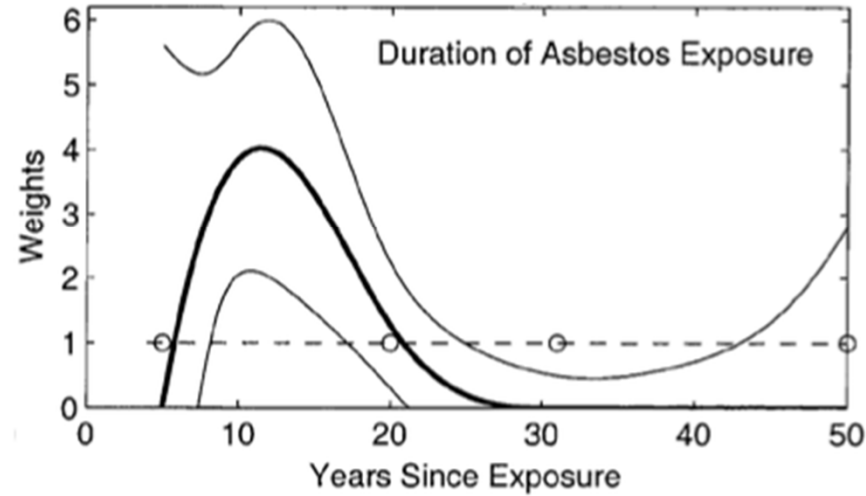
In un'analisi combinata di due studi caso-controllo con dati di esposizione occupazionale ad asbesto, il rischio di cancro polmonare aumentava subito dopo l'esposizione all'amianto - con effetto massimo dopo 10-15 anni dall'esposizione - poi gradualmente diminuiva: l'OR era diminuito a circa metà dopo più di 20 anni dalla cessazione dell'esposizione

Rischio di cancro polmonare dalla cessazione di esposizione ad asbesto



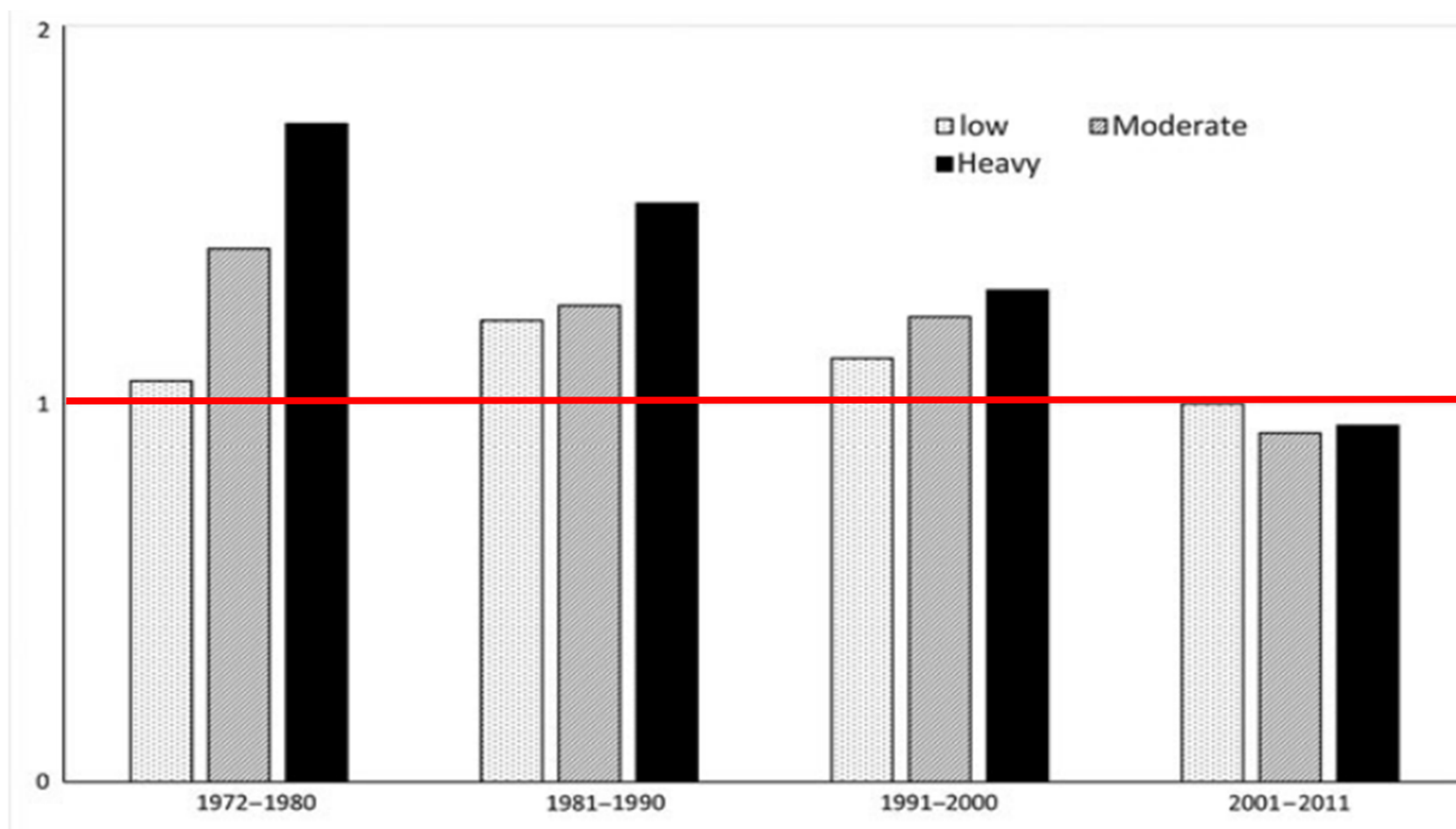
The Exposure-Time-Response Relationship Between Occupational Asbestos Exposure

Michael
Karl-Hei



The Risk of Lung Cancer After Cessation of Asbestos Exposure in Construction Workers Using Pleural Malignant Mesothelioma as a Marker of Exposure

Bengt Järnholm, MD, PhD and Evelina Åström, MD



Mortalità per cancro polmonare in 1558 ex-esposti del Veneto

		Casi	RR	95% CI	p-value
No malattie da asbesto		9	-		
Placche lapidee che contiene asbesto, sottoposti a TC a bassa dose nell'ambito del programma regionale di sorveglianza dal 2000 in poi, che sono stati seguiti dal 2000 al 2010 per la mortalità da cancro polmonare		1558	1.03	0.85-2.45	0.88
Asbestos		2	4.70	0.99-22.3	0.05
Non fumatori		2	-		
Ex fumatori		12	4.35	0.97-19.5	0.06
Fumatori		6	6.82	1.38-34.4	0.02
Esposizione cumulativa ad asbesto	1°terzile	6	-		
	2°terzile	8	1.55	0.52-4.61	0.43
	3°terzile	6	1.47	0.44-4.89	0.53

Bias di sopravvivenza

Tutti i soggetti erano vivi nel 2000 e, di conseguenza, la mancanza di associazione tra esposizione ad asbesto e cancro polmonare potrebbe essere un bias (survival bias o bias di sopravvivenza)

Questo bias è un errore logico dovuto al focalizzare l'attenzione solo sui sopravvissuti (persone meno esposte o meno sensibili all'esposizione)

Invece, i soggetti più esposti e più suscettibili non sono stati osservati perché avevano sviluppato il cancro polmonare – ed erano già morti – prima dell'inizio del follow-up

Il survival bias impedisce di trarre qualsiasi conclusione circa il ruolo dell'esposizione sul rischio di malattia

Il mistero dei gatti volanti

Secondo uno studio da meno di sei piani più gravi dei gatti c

La spiegazione sarà raddrizzarsi circa a punto si rilassano. riportano lesioni me



37, i gatti che cadono n vita, hanno lesioni di sei piani

caduta riescono a piano, e dopo questo duti da sei o più piani

Survival bias

Un'altra possibile spiegazione sarebbe il survival bias. Rispetto ai gatti feriti dopo una caduta, i gatti morti hanno meno probabilità di essere portati da un veterinario. Quindi, molti dei gatti deceduti dopo caduta dagli edifici più alti non sono riportati nello studio

Clearance polmonare

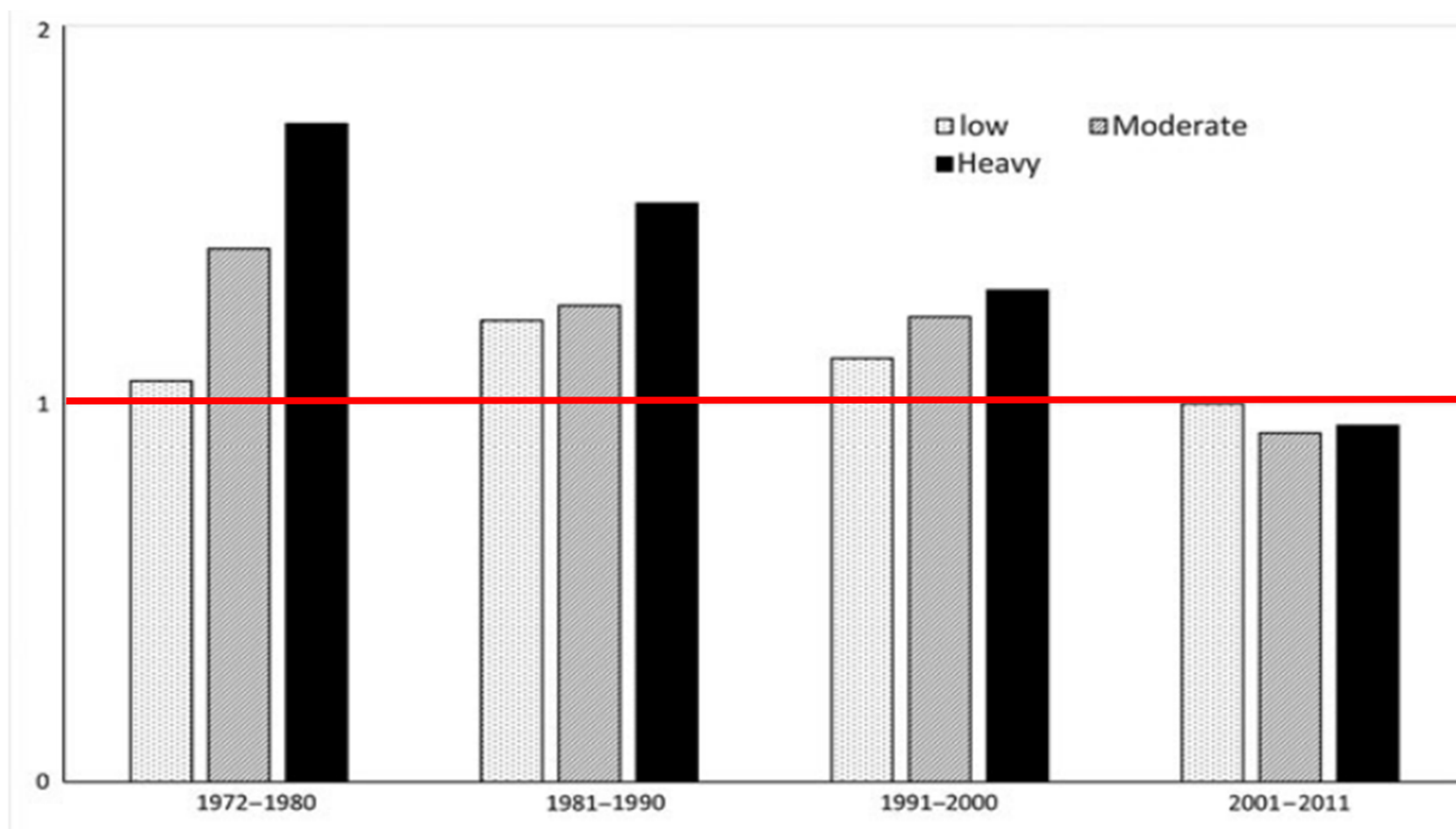
Un'altra ipotesi (non-alternativa) può essere che il carico polmonare di fibre di amianto diminuisce nel tempo

Il crisotilo viene eliminato in modo estremamente rapido, la stragrande maggioranza delle fibre sono rimosse dal polmone nel giro di settimane o mesi dopo l'inalazione

La clearance degli anfiboli è più lenta: il tempo di dimezzamento è di circa 20 anni per l'amosite e di circa 6 anni per la crocidolite

The Risk of Lung Cancer After Cessation of Asbestos Exposure in Construction Workers Using Pleural Malignant Mesothelioma as a Marker of Exposure

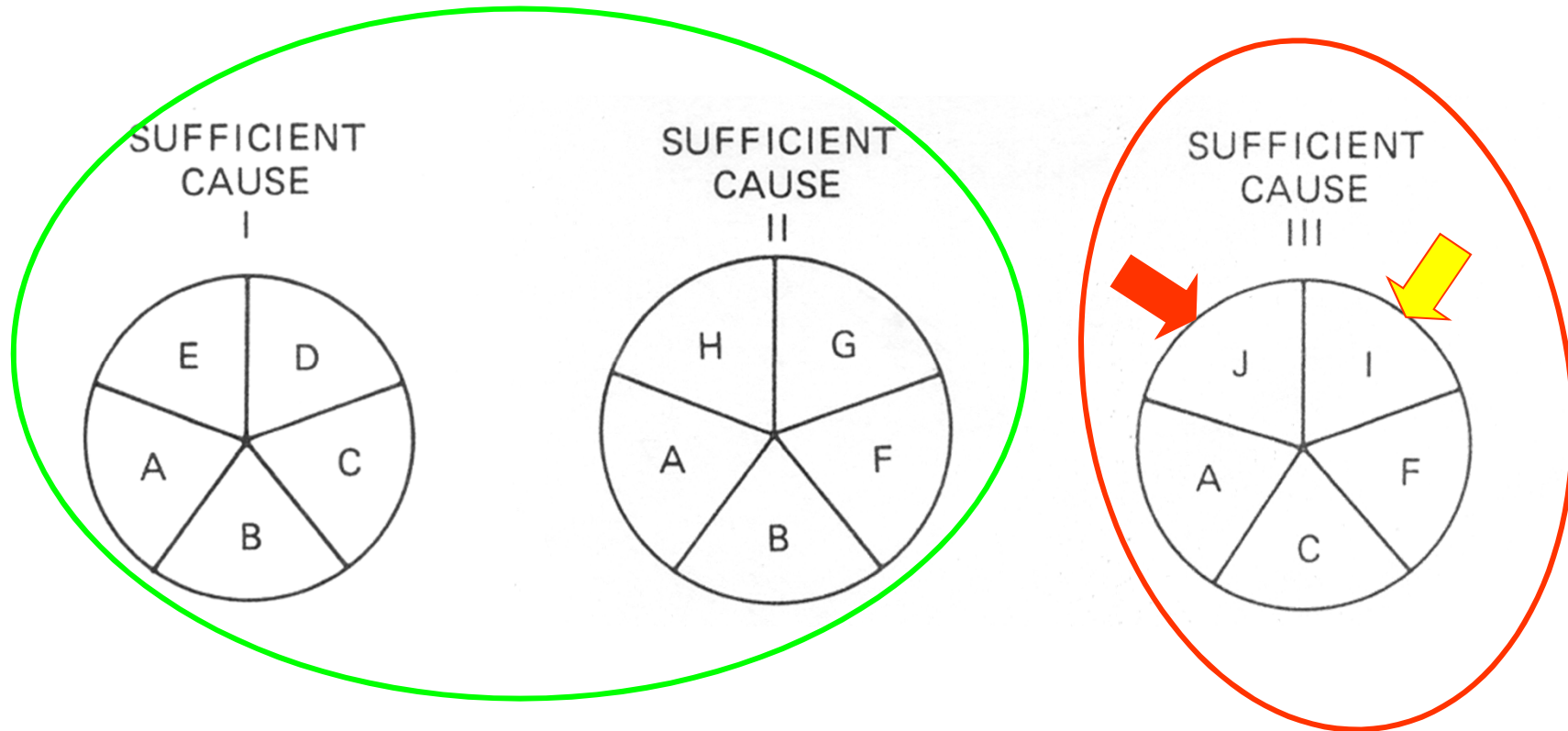
Bengt Järnholm, MD, PhD and Evelina Åström, MD



Quesito

Nei soggetti con elevata esposizione ad asbesto, i casi di cancro polmonare diagnosticati dopo il 2000 possono essere attribuiti alla precedente esposizione?

Malattie lavoro-correlate a bassa FE



Se "J" è una esposizione professionale, la malattia lavoro-correlata si può originare solo dalla causa sufficiente III (malattia a bassa frazione eziologica)

a condizione che il soggetto sia suscettibile

Suscettibilità

Comunemente si pensa che la carcinogenesi dipenda da mutazioni genetiche e da inibizione di soppressori di crescita, seguita da proliferazione cellulare, invasione dei tessuti, e rischio di metastasi

Una nuova ipotesi postula che il cancro si origini dopo una sequenza di eventi:

- (1) stimolo patogeno (biologico o chimico)
- (2) infiammazione cronica, da cui si sviluppa
- (3) fibrosi con cambiamenti del microambiente cellulare

Da questi cambiamenti si sviluppa una nicchia pre-cancerosa, entro cui si verifica la transizione da cellula normale a cellula tumorale. Le alterazioni genetiche potrebbero essere successive e non precedenti

Database epidemiologico obsoleto

Vi è un consenso generale sul fatto che i livelli di esposizione agli agenti cancerogeni nei luoghi di lavoro sono diminuiti negli ultimi 20-40 anni. Questo cambiamento è stato a volte enorme visto che i livelli di esposizione del passato erano due, tre o anche più ordini di grandezza superiori

Per questo motivo, secondo Guidotti [2000], la base epidemiologica per la valutazione del rischio in molte, se non nella maggior parte, delle occupazioni è diventata obsoleta

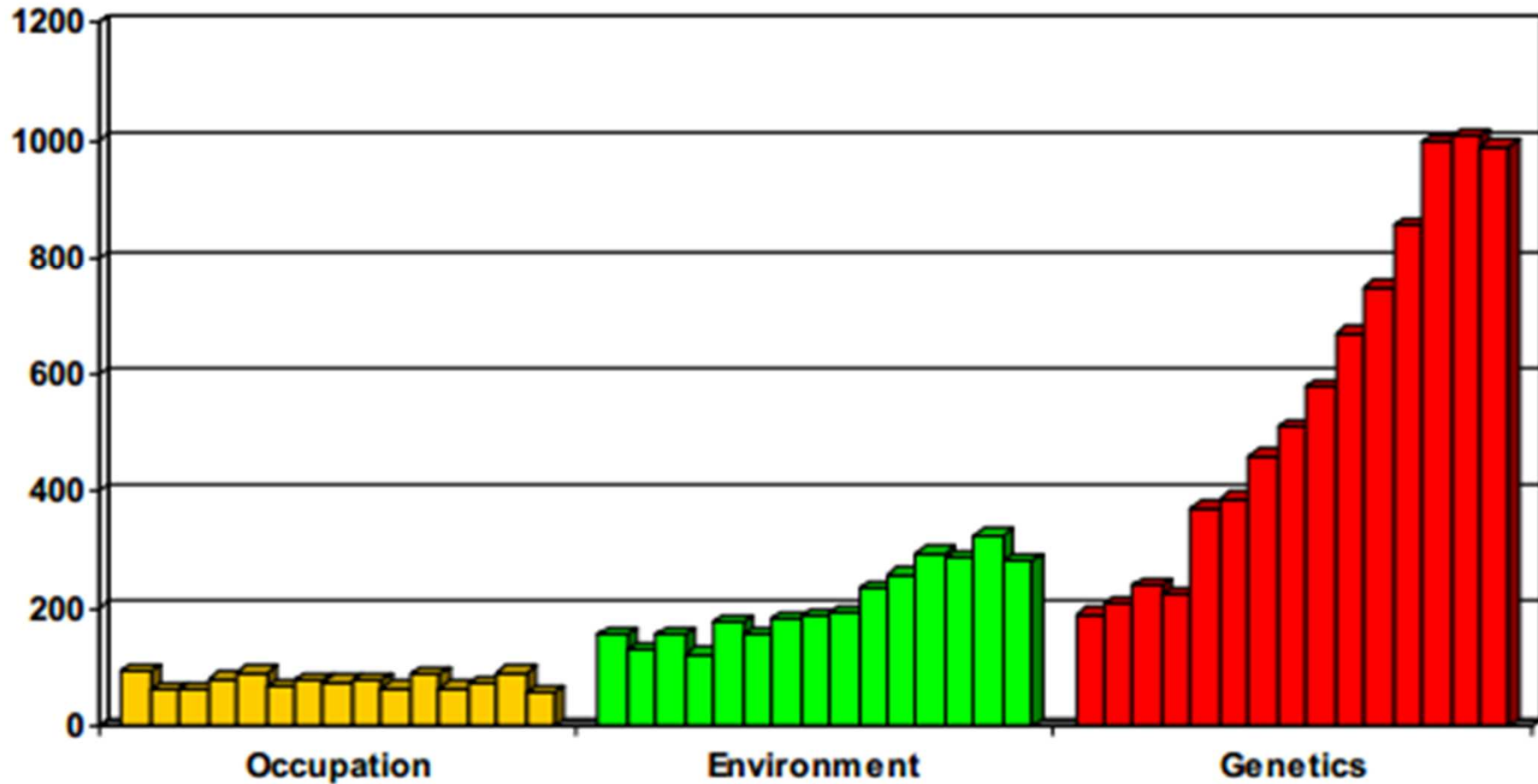
Database epidemiologico obsoleto

Se il vasto database di informazioni epidemiologiche è obsoleto, la pratica della medicina del lavoro diventa fuorviante

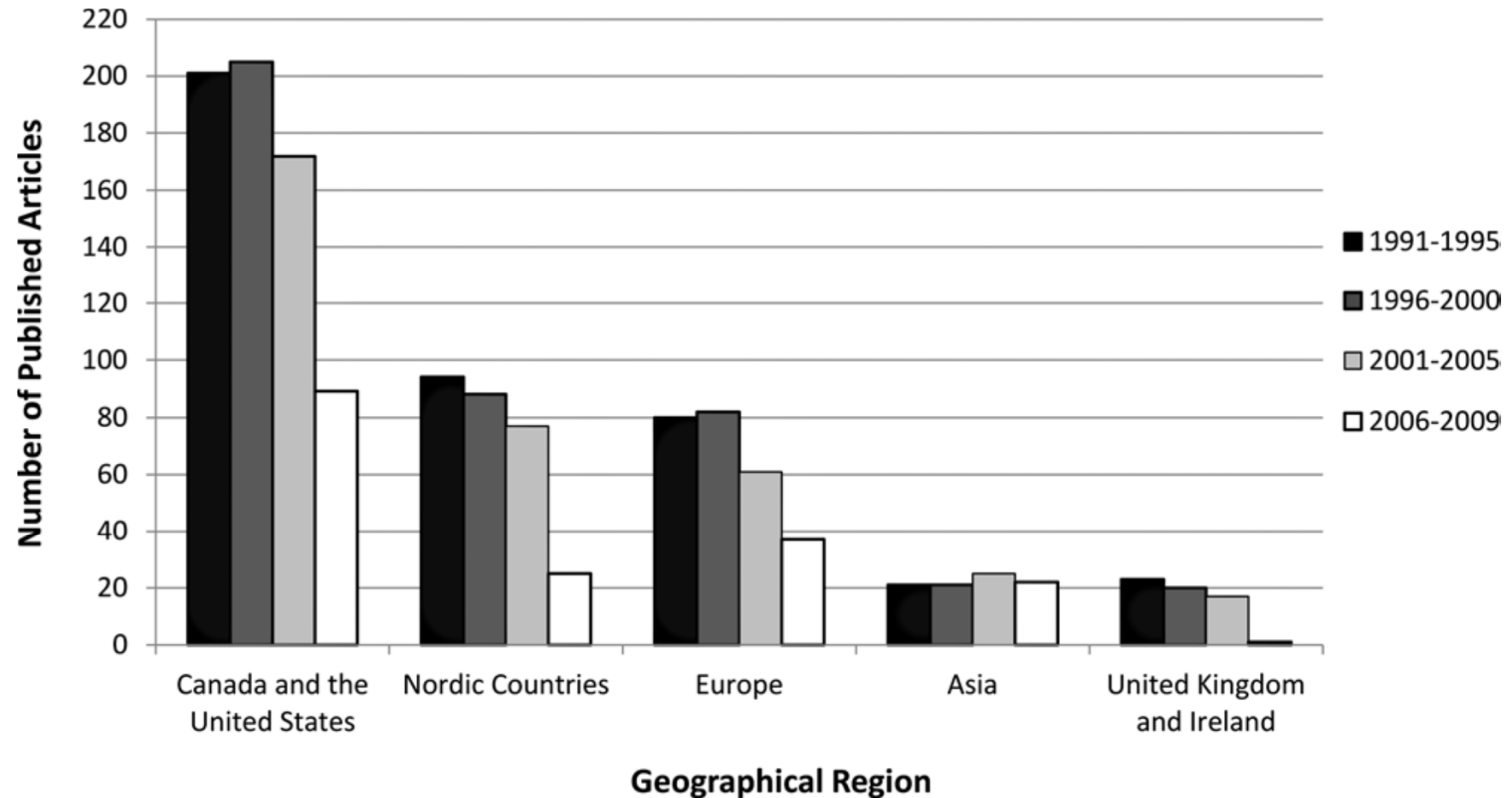
In particolare, le funzioni critiche per la risoluzione delle controversie mediche basate sull'evidenza, che ora agiscono per tutelare gli interessi sia dei lavoratori e datore di lavoro, saranno scollegate dalla realtà

Le richieste di invalidità o mortalità correlata ai rischi lavorativi possono essere ingiustamente respinte o ingiustamente riconosciute

Time trends of publications in cancer epidemiology, 1995-2009, PubMed



Articoli pubblicati: trend temporale per regione geografica



Trend temporale in Italia

	2005	2010	2011- 2013
Malattie professionali @	224	170	100/anno
Infortuni sul lavoro @	39	24	3/anno

@ Sorgente: PubMed

Riduzione della ricerca epidemiologica sui tumori professionali

La diminuzione della ricerca epidemiologia sui tumori professionali è preoccupante per diversi motivi. Circa un terzo dei cancerogeni per l'uomo (gruppo 1 IARC) sono esposizioni professionali. Molte altre esposizioni professionali (gruppo 2A), identificati come "potenzialmente cancerogeni" in base a studi animali, non sono stati definitivamente caratterizzati come agenti cancerogeni a causa della mancanza di dati sull'uomo o perché le prove epidemiologiche erano incerte

Occupation and cancer in Britain

SCOPO

Stabilire priorità evidence-based nella prevenzione dei tumori professionali (IARC gruppo 1 e 2A) in UK

METODI

Calcolo della frazione attribuibile (stime di rischio della letteratura + dati nazionali di esposti)

CONCLUSIONI

La strategia di riduzione del rischio deve focalizzarsi sui luoghi di lavoro ad alta frazione attribuibile, riducendo l'esposizione ove tale esposizione si verificasse ancora

Invece in Italia ...

Registro degli esposti a cancerogeni

RIFERIMENTI NORMATIVI

- *D.M. 12/07/2007, n. 155 del Ministero della Salute. Regolamento attuativo dell' art. 70, comma 9, del D.Lgs 626/1994. Registri e cartelle sanitarie dei lavoratori esposti durante il lavoro ad agenti cancerogeni.*
- *D.Lgs 81/2008. Attuazione dell'art. 1 della Legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di salute e sicurezza nei luoghi di lavoro (artt. 243-236-242).*

Registro degli esposti a cancerogeni

- **Chi deve istituire il Registro?** Il datore di lavoro ... tramite il medico competente
- **Quali lavoratori devono essere iscritti nel Registro?** I lavoratori per i quali la **valutazione** dell'esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni ha evidenziato un *rischio per la salute*, e quindi sottoposti a sorveglianza sanitaria
- **Quali sono le informazioni da registrare?** L'attività svolta, l'agente cancerogeno o mutageno utilizzato, il valore dell'esposizione a tale agente (**ove noto**)
- **Quali sono i modelli da utilizzare e dove trasmetterli?** 5 modelli (vedi all'indirizzo sotto)
- **Quali sono le modalità di tenuta del Registro?** Vedi all'indirizzo riportato sotto

Registro degli esposti a cancerogeni

Al 31 dicembre 2008 risultavano registrate informazioni relative a 6.000 ditte, 79.000 lavoratori, 164.000 esposizioni e 100.000 misurazioni

Il sistema consente di programmare studi analitici per la:

- verifica degli effetti dell'esposizione anche a basse dosi
- valutazione dell'efficacia delle norme di prevenzione

Invece in Italia ...

Sorveglianza Epidemiologica dei Rischi Cancerogeni Occupazionali, SERICO

È un'applicazione ISPESL-INAIL pensata per il medico che deve identificare un tumore di sospetta origine professionale

È composta di tre moduli:

1. [OCCAM](#) (Occupational cancer monitoring)
2. [Matrice di letteratura di epidemiologia occupazionale](#)
3. [Catalogo degli agenti cancerogeni e mutageni](#)

OCCAM

	Casi	Controlli
Esposti	a	b
Non esposti	c	d

Casi (fonti: registri tumori, SDO, archivi di mortalità)
soggetti con diagnosi di cancro

Controlli (sorgente: anagrafe residenti)
campione casuale stratificato per età e sesso

Esposti (sorgente = INPS)
soggetti con >12 mesi di lavoro nell'industria privata
(settori: Gomma, Cuoio e Calzature, Trasporti, ecc)

Non esposti (sorgente = INPS)
dipendenti del terziario e dei servizi

Restituisce eccessi di tumori (RR) per sede tumorale,
settore produttivo e area geografica

Ruolo dell'epidemiologia

In altri paesi:

1. identificazione degli agenti eziologici
2. quantificazione dei loro effetti
3. rimozione degli agenti (attenzione al futuro)

In Italia:

1. identificazione degli agenti eziologici
2. quantificazione dei loro effetti
3. indennizzo dei casi (attenzione al passato)

CAUSALITÀ GENERALE

Criteria di Hill per formulare un giudizio sul nesso di causalità:

1. Forza dell'associazione
2. Relazione temporale
3. Relazione dose-risposta
4. Replicazione dei risultati
5. Plausibilità biologica
6. Considerazione di spiegazioni alternative
7. Cessazione dell'esposizione
8. Specificità dell'associazione
9. Coerenza con altre conoscenze

Percentuale di tumori attribuibili ad agenti esogeni

	USA 1981	USA 2006	Europa 2008
Tabacco	30	30	16–24
Alcol	3	4	4–7
Dieta	35	10–25	30 (♂)
Obesità	-	15	5
Virus	10	3	8 (♂)
Professione	4	-	5 (♂)
Inquinamento	2	-	
Radiaz solare	-	-	8–10 (♂)

A new paradigm

Noi sosteniamo un nuovo paradigma di prevenzione del cancro che si basa sulla comprensione che il cancro è in ultima analisi causato da molteplici fattori che interagiscono, piuttosto che un paradigma basato su dubbie frazioni attribuibili. Questo nuovo paradigma richiede di limitare l'esposizione a cancerogeni ambientali e professionali evitabili in combinazione con altri importanti fattori di rischio come la dieta e lo stile di vita

Legge 23.12.1978 N. 833

Secondo la legge istitutiva, il Servizio Sanitario Nazionale “persegue la sicurezza del lavoro, con la partecipazione dei lavoratori, per prevenire ed eliminare condizioni pregiudizievoli alla salute ... nelle fabbriche e negli altri ambienti di lavoro”

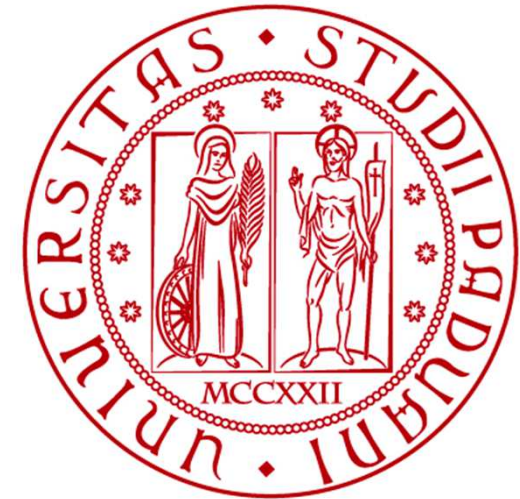
Decreto legislativo 9.04.2008 n. 81

Con l'art. 20 (Obblighi dei lavoratori) che stabilisce che ciascun lavoratore debba prendersi cura della salute e della sicurezza propria e di tutte le altre persone che sono presenti sul luogo di lavoro (colleghi o altri) sui quali possono ricadere gli effetti nocivi delle sue azioni od omissioni

Epidemiologia

- Studio della distribuzione delle malattie nel tempo, nello spazio e nelle popolazioni nel tentativo di spiegare le motivazioni di questa distribuzione
- Applicazione di questo studio al controllo dei problemi sanitari (to promote, protect and restore health)

Progetto Prevenzione Rischio Cardiovascolare negli Ambienti di Lavoro



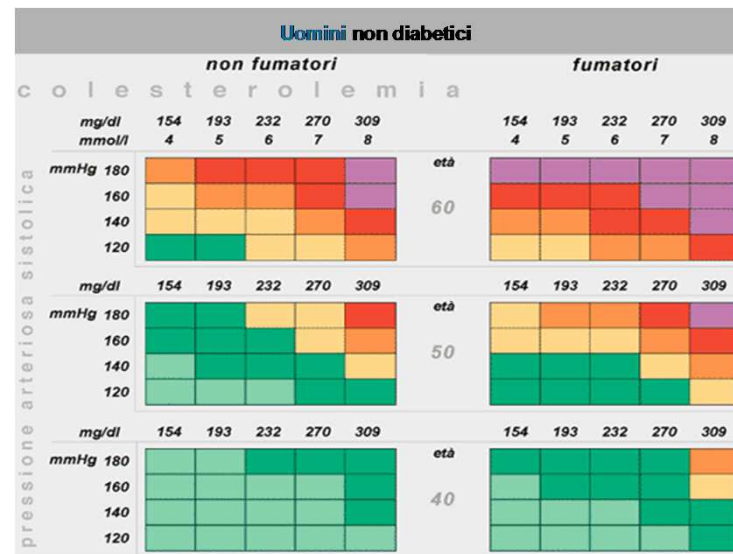
Metodi

Sono stati selezionati i Medici Competenti che a loro volta hanno scelto le aziende di diversi comparti produttivi del Veneto

Metodi

I Medici Competenti hanno:

- raccolto l'anamnesi di malattie cardiovascolari e dei fattori di rischio
- misurato colesterolo e glicemia e, utilizzando la carta del rischio cardiovascolare dell'ISS, stimato la probabilità di malattie cardiovascolari
- inviato i soggetti con valori elevati al MMG, acquisendo la diagnosi finale



Metodi

I Medici Competenti hanno:

- definito una popolazione di lavoratori con età >40 anni, sani con rischio >5% e inferiore al 20%
- fornito ai soggetti di questo gruppo una “diagnosi motivazionale” e un “counseling” diretto a cessare l’abitudine al fumo ed aumentare l’attività fisica
- ripetuto dopo 12 mesi le misure condotte all’inizio. I dati “before” sono stati confrontati con i dati “after” per la dimostrazione di efficacia

Cambiamenti after vs. before

	Cambiamenti	Test McNemar	p-value
Rischio CV	-26%	92.0	0.0000
Attività fisica	+43%	51.2	0.0000
Fumo	-23%	27.9	0.0000
PAO	-21%	16.5	0.0000
Potus	-15%	13.7	0.0002
Colesterolo	-16%	12.7	0.0004