

Neoplasie transizionali della vescica di origine professionale: valutazione della accuratezza di un metodo di screening basato su intervista strutturata

ROSSANA BORCHINI*, M. BONZINI*, **, G. VERONESI**, C. FAVA***, MARIA CHIARA CARENZI*, ****, SILVIA MOMBELLI*, A. MARCONI****, A.V. BONO****, M.M. FERRARIO*, **

* Medicina del Lavoro e Preventiva. Ospedale di Circolo – Fondazione Macchi, Varese

** Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche. Università degli studi dell'Insubria, Varese

*** Urologia. Istituto Clinico Mater Domini, Castellanza

**** Servizio di Medicina Preventiva dei Lavoratori. Ospedale di Circolo, Busto Arsizio

***** Urologia. Ospedale di Circolo – Fondazione Macchi, Varese

KEY WORDS

Bladder cancer; occupational exposure

SUMMARY

«**Validation of a screening method for occupational bladder cancer**». **Background:** Transitional bladder cancer is the most frequent malignant urinary neoplasm. Occupational exposure to aromatic amines and to polycyclic aromatic hydrocarbons are the main risk factors, in addition to cigarette smoking, recurrent inflammatory diseases of the urinary tract, consumption of certain drugs and a positive family history. Nevertheless cases of work-related bladder cancer are poorly identified in Italy. **Objective:** The aim of this study is to assess the screening accuracy of a short structured interview to detect suspected cases of occupational bladder cancer, which may be confirmed in a second step assessment by an occupational physician. **Methods:** The study sample consisted of 94 transitional bladder cancer patients, first hospitalised in 2004 and 2005 at the Department of Urology of the Ospedale di Circolo – Fondazione Macchi, in Varese, Italy. Based on data collected through a simple structured interview, it was possible to estimate two occupational exposure indices: one taking into account only the length of employment in industrial settings (DS Index) and the other considering job title in addition (DSM Index). For all cases a second-step assessment by an occupational physician (gold standard) made it possible to establish the occupational origin of cancer and to assess accuracy. **Results:** Satisfactory values of the area under the ROC curve were found for both indices (AUC 0,81 for DS and 0,87 for DSM). In particular at the same level of sensitivity (90%), the DSM Index showed a better specificity (72%) in comparison to the DS Index (64%). **Conclusions:** The short structured interview proposed here proved to be a valuable tool for general practitioners and urologists to detect cases of bladder cancer of suspected occupational aetiology, which can be referred to an occupational physician for further investigations.

RIASSUNTO

Il carcinoma transizionale della vescica è il tumore di più frequente riscontro tra le neoplasie maligne dell'apparato urinario. I principali fattori di rischio sono rappresentati da fumo di sigaretta, patologie infiammatorie ricorrenti

Pervenuto il 9.3.2009 - Accettato il 18.6.2009

Corrispondenza: Prof. Marco M. Ferrario, Medicina del Lavoro e Preventiva, Ospedale di Circolo – Fondazione Macchi, Viale Borri 57, 21100 Varese - Tel. +39.0332.393069 - Fax +39.0332.278986 - E-mail: marco.ferrario@uninsubria.it

Lo studio è stato realizzato con i fondi del Progetto Attuativo Locale (PAL) Tumori Professionali 2004-2006, della Regione Lombardia

delle vie urinarie, assunzione di alcuni farmaci, familiarità ed esposizione professionale ad amine aromatiche e idrocarburi policiclici aromatici. Ciononostante i tumori della vescica di origine professionale sono spesso poco riconosciuti. Obiettivo del presente studio è valutare la capacità discriminante di una breve intervista strutturata per l'identificazione di casi di urotelioma di sospetta origine professionale, da sottoporre a valutazione specialistica di Medicina del Lavoro. Il campione allo studio è costituito da 94 soggetti, ricoverati per la prima volta per neoplasia transizionale della vescica negli anni 2004 e 2005 presso il Reparto di Urologia dell'Ospedale di Circolo - Fondazione Macchi di Varese. Sulla base di tale intervista strutturata è stato possibile stimare due indici di esposizione professionale: l'Indice Durata-Settore (DS) e l'Indice Durata-Settore-Mansione (DSM). La valutazione specialistica di secondo livello ha consentito di assegnare o meno l'origine professionale agli uroteliomi. I valori dell'area sotto la curva ROC hanno indicato una accettabile accuratezza per entrambi gli Indici (AUC 0,81 per DS e 0,87 per DSM). In particolare a parità di sensibilità (90%), l'Indice DSM evidenzia una miglior specificità (72%) rispetto all'Indice DS (64%). La breve intervista strutturata si è dunque rivelata un valido strumento per identificare casi di neoplasie uroteliali meritevoli di un'ulteriore valutazione specialistica di Medicina del Lavoro.

INTRODUZIONE

L'incidenza del tumore della vescica in Italia, come nella maggior parte dei paesi industrializzati, è in costante aumento, nonostante la mortalità risulti in diminuzione. Tale neoplasia rappresenta la quarta causa per frequenza di tumore negli uomini (caratterizzati da una probabilità di diagnosi nel corso della vita del 4,2%) e la undicesima nelle donne (22, 25).

Tra i fattori di rischio il fumo di sigaretta svolge un ruolo primario. Una recente *pooled-analysis* di 11 studi caso-controllo (6) ha messo in luce non solo una chiara relazione dose-risposta in termini di durata di esposizione e di numero di sigarette fumate (fino a 20 sig/die), ma ha anche evidenziato una progressiva riduzione del rischio per coloro che smettono di fumare. Lo stesso studio ha stimato una frazione eziologica del fumo pari al 66%. È stata inoltre evidenziata una interazione positiva tra fumo di sigaretta ed esposizioni professionali (9, 20). Evidenze contrastanti sono state riportate per quanto concerne le associazioni tra urotelioma e consumi di alcol e di caffè. Sono stati riportati eccessi di rischio anche per ridotto introito di liquidi, familiarità per tumori uroteliali, polimorfismi del gene della N-acetiltransferasi, infezioni ricorrenti delle vie urinarie, uso protratto di analgesici a base di fenacetina ed uso di tinture per capelli (18, 19).

Considerando i fattori occupazionali, una recente revisione sistematica (2) degli studi italiani ha stimato una frazione eziologica attribuibile alle

esposizioni lavorative compresa tra il 4 ed il 24%. Risultati simili sono stati forniti dalla revisione effettuata da Olfert e colleghi (19). L'ampia imprecisione della stima della frazione eziologica attribuibile alle esposizioni occupazionali dipende principalmente dalle differenti prevalenze di lavorazioni a rischio nei differenti gruppi lavorativi considerati. Tenuto conto che in Regione Lombardia sono stati stimati 1568 casi incidenti tra la popolazione maschile nel corso dell'anno 2000 (1), ci si può attendere dai 63 ai 376 casi di uroteliomi professionali per quell'anno, tra i soli maschi. La provincia di Varese è considerata tra le aree a più alta mortalità per tumori delle vie urinarie (8).

Numerosi studi epidemiologici, condotti in diversi paesi, hanno individuato molteplici lavorazioni ed esposizioni professionali a rischio. I risultati sono stati riportati in recenti reviews (5, 10, 12, 13, 18, 19, 23) e meta-analisi (3, 24). L'esposizione ad amine aromatiche è stata sufficientemente documentata nella produzione dei coloranti e nei settori di utilizzo degli stessi; nella produzione della gomma, dove le amine aromatiche vengono utilizzate come antiossidanti; nella lavorazione della plastica (amine utilizzate come stabilizzanti); nei laboratori d'analisi (ortotoluidina come reagente) e tra i parrucchieri per l'utilizzo di tinture per capelli. Possibili esposizioni rilevanti sono inoltre presenti nell'industria della plastica (esposizioni a stirene) (14, 21) e nell'industria conciaria delle pelli e del cuoio (17).

Meno univoche sono le evidenze circa un incremento di rischio di tumore della vescica nella indu-

stria del petrolio, dovuto alla esposizione ad idrocarburi policiclici aromatici (IPA). In particolare una meta-analisi di studi di coorte (24), che ha considerato distintamente i rischi relativi alle attività di raffinazione e di distribuzione, non ha rilevato significativi incrementi di rischio di tumore vescicale. Tuttavia, studi di coorte più recenti hanno evidenziato un incremento di rischio (10-12, 16). In particolare Golka e colleghi (10) hanno evidenziato un eccesso di rischio (SIR 1,3-2,0) tra gli esposti a benzopirene (forni a carbone e produzione di alluminio tramite processo elettrolitico) e per le esposizioni protratte (superiori a 20 anni) a basse dosi di prodotti di combustione. Un incremento di rischio di tumore della vescica negli esposti a IPA è stato confermato anche dalla meta-analisi di Boffetta e colleghi (3).

Nonostante le evidenze consolidate, si stima che il numero di tumori della vescica per i quali venga considerato il ruolo causale o cancausale dell'esposizione professionale sia frequentemente sottostimato (1). Per ovviare a questa mancanza è necessario un attivo coinvolgimento dei medici di Medicina Generale e degli specialisti urologi, per avviare i casi sospetti ad una valutazione specialistica di Medicina del Lavoro.

Scopo del presente studio è la valutazione della accuratezza di un metodo per l'individuazione di uroteliomi di sospetta origine professionale che utilizza una breve intervista strutturata, volta a ricostruire le attività lavorative svolte, considerando in dettaglio settore lavorativo, mansione e durata dell'impiego. Tale metodica è stata applicata ad un'ampia casistica di pazienti ricoverati presso l'Urologia con diagnosi istologica di neoplasia uroteliale, successivamente sottoposti a valutazione specialistica di Medicina del Lavoro per la determinazione del nesso di causalità.

MATERIALI E METODI

Campione indagato

Tramite revisione sistematica delle accettazioni dell'Unità Operativa di Urologia dell'Ospedale di Circolo - Fondazione Macchi di Varese, occorse negli anni 2004 e 2005, sono stati individuati un totale

di 124 primi ricoveri per neoplasia transizionale della vescica, con diagnosi istologica effettuata su materiale proveniente da resezione endoscopica. Sono stati inclusi nello studio soggetti di entrambi i sessi e di età non superiore a 75 anni, per garantire l'effettiva possibilità di una corretta raccolta anamnestica. Tutti i casi individuati sono stati ricercati telefonicamente: 8 pazienti sono risultati non più rintracciabili, 2 deceduti, 14 non hanno aderito allo studio. Infine, 3 pazienti sono stati esclusi perché hanno dichiarato di non avere mai lavorato. Sono stati quindi arruolati per la prima fase dell'indagine 97 pazienti (82% degli eleggibili). Per la seconda fase dell'indagine sono stati valutati 94 pazienti in quanto 2 soggetti non hanno aderito ed 1 è deceduto dopo il primo arruolamento.

Intervista strutturata

Obiettivo principale dell'intervista è stata la ricostruzione dettagliata della storia lavorativa del soggetto, specificando per ciascun lavoro svolto date di inizio e fine attività, settore lavorativo e mansione. I settori lavorativi potevano essere selezionati da un elenco di 27 disponibili, desunti dalla Classificazione Internazionale dell'*International Labour Office* (ILO) (7). Le mansioni sono state sinteticamente suddivise in: operaio di produzione, operaio di servizi, amministrativo, altro.

Da queste informazioni è stata costruita una matrice di esposizione lavorativa che ha tenuto conto:

a) del settore di attività, assegnando ad ognuno dei 27 settori lavorativi un Coefficiente S, con valori da 0 a 3, in base al rischio di esposizione significativa ad amine aromatiche e IPA, stimato sulla base delle evidenze scientifiche disponibili (10);

b) della mansione lavorativa, (Coefficiente M), con valori di 0 per amministrativo, 1 per operaio di servizi o altro lavoratore e 2 per operaio di produzione;

c) della durata (Coefficiente D), calcolata come sommatoria di periodi lavorativi con analoghe caratteristiche espositive, attribuendo un peso di 0,75 per il primo anno, con incrementi di 0,2 per ogni intervallo triennale successivo.

Per ogni singolo caso è stato quindi possibile stimare due indici di esposizione professionale, che

sono stati denominati: Indice Durata-Settore (Indice DS) ed Indice Durata-Settore-Mansione (Indice DSM), secondo le seguenti formule:

Indice DS = \sum_i (Coefficiente D_i * Coefficiente S_i);

Indice DSM = \sum_i (Coefficiente D_i * Coefficiente S_i * Coefficiente M_i);

ove i considera i differenti periodi lavorativi svolti, specifici per settore o per settore-mansione.

Il periodo di latenza è stato stimato come differenza tra la data della diagnosi e la data del primo periodo lavorativo caratterizzato da coefficiente D e coefficiente S contemporaneamente >0. Analogamente sono state calcolate la durata dell'esposizione e l'età all'inizio dell'esposizione.

L'intervista ha inoltre indagato in dettaglio l'abitudine al fumo di sigaretta. Sulla scorta delle informazioni raccolte è stato possibile classificare i soggetti in *never-smokers* (mai fumatori), *former smokers* (ex-fumatori) e *current smokers* (attuali fumatori). Per i fumatori attuali o passati sono stati calcolati il numero di anni di esposizione a fumo attivo ed il numero di sigarette fumate nel corso della vita.

Tutte le interviste sono state effettuate da un unico medico specialista urologo, in occasione di una visita di controllo presso gli ambulatori divisionali, previa acquisizione di consenso informato alla partecipazione all'indagine. È stato anche predisposto un software dedicato, per la raccolta delle semplici informazioni sopra riportate, che provvede al calcolo dei parametri espositivi indicati.

Valutazione specialistica di Medicina del Lavoro

Al fine di verificare l'accuratezza di quanto emerso dalla intervista strutturata, i pazienti sono stati indirizzati alla valutazione specialistica di Medicina del Lavoro. Tale valutazione è stata effettuata per 94 soggetti su 97 (96%) da due medici della Unità Operativa di Medicina del Lavoro e Preventiva dell'Ospedale di Circolo – Fondazione Macchi di Varese.

La valutazione specialistica si è basata su anamnesi familiare per neoplasie vescicali, abitudine al fumo, anamnesi patologica remota (con particolare attenzione per alcune patologie vescicali quali le infezioni croniche, le calcolosi ricorrenti vescicali, l'u-

so pregresso e protratto di fenacetina o il pregresso trattamento con farmaci antineoplastici, in particolare con ciclofosfamide) (4, 19) e sull'anamnesi lavorativa.

L'anamnesi lavorativa di ogni soggetto è stata accuratamente valutata dopo ricostruzione dei cicli produttivi, ricercando la presenza eventuale di potenziali cancerogeni uroteliali (amine aromatiche ed IPA). In particolare sono stati considerati i settori lavorativi che prevedevano l'impiego di benzidina, b-naftilamina, 4-aminodifenile, 4-nitrodifenile, 4,4-metilene-bis-2cloroanilina (MOCA) e ortotolidina, presenti prevalentemente in coloranti, ma anche in stabilizzanti, anti-ossidanti e reagenti chimici, utilizzati in industrie chimiche, della produzione e lavorazione di gomma e plastica, tessili, automobilistiche, carrozzerie, concerie, industrie farmaceutiche e laboratori di chimica clinica. Per la possibile esposizione ad IPA sono state indagate le attività in raffinerie di petrolio e di carbon-coke, in centrali elettriche ed in inceneritori; nelle industrie della gomma, della plastica e della carta; nella produzione di catrame e bitume; nell'asfaltatura ed in alcuni settori industriali metalmeccanici.

Per la ricostruzione del nesso di causalità professionale sono state considerate intensità, continuità e durata di ciascuna esposizione e la congruità del periodo di latenza tra esposizione e manifestazione della neoplasia. L'eventuale tabagismo non è stato considerato come fattore eziologico escludente una possibile eziologia professionale, bensì come fattore sinergico (4, 9, 20).

Al termine dell'indagine di secondo livello si è formulato un giudizio sul nesso di causa tra neoplasia ed esposizione professionale. Sono stati classificati come *neoplasie ad eziologia non professionale* i casi per i quali dall'anamnesi lavorativa non emergeva l'esposizione a cancerogeni noti. Sono stati classificati come *neoplasie ad eziologia professionale possibile* i casi in cui settore lavorativo e mansione svolta dal paziente risultavano potenzialmente a rischio per l'esposizione a cancerogeni uroteliali, in assenza tuttavia di dati anamnestici suggestivi per una reale esposizione (per effettiva assenza di esposizione o per lacune mnestiche del paziente). Come *neoplasie ad eziologia professionale probabile* sono stati classificati i casi in cui settore lavorativo e mansione svolta

dal paziente risultavano potenzialmente a rischio, in presenza di dati anamnestici fortemente suggestivi per una reale esposizione a cancerogeni uroteliali.

Ai fini della successiva analisi statistica si sono confrontati i casi ad eziologia non professionale (UNP) e i casi ad eziologia professionale almeno possibile (UPP), costituiti dalla somma dei casi ad eziologia professionale possibile e dei casi ad eziologia professionale probabile.

Analisi statistica

I soggetti allo studio sono stati suddivisi in due categorie di esposizione, sulla base di quanto emerso dall'intervista strutturata (soggetti con Indice DSM rispettivamente inferiore e pari o superiore al secondo terzile di distribuzione [DSM=9]) e sulla base del giudizio di eziologia professionale, formulata tramite valutazione specialistica di Medicina del Lavoro (UNP e UPP). Le differenze tra le diverse categorie sono state indagate con il test t di Student per campioni indipendenti in caso di variabili continue e con il test esatto di Fisher per le variabili categoriche. Il coefficiente di correlazione di Pearson è stato utilizzato per stimare il grado di associazione tra i diversi Indici di esposizione (DS e DSM).

La capacità discriminante dei due Indici DS e DSM è stata valutata mediante modelli di regressione logistica, dove ciascun Indice è stato considerato come variabile indipendente e la diagnosi eziologica professionale dicotomizzata (UNP *vs.* UPP) come variabile dipendente. È stato così possibile calcolare sensibilità e specificità a differenti soglie della variabile indipendente, costruire le curve ROC (*Receiver Operating Characteristics*) e calcolare la relativa area sotto la curva (AUC=*Area Under the Curve*), indicatore della capacità predittiva complessiva di ciascun indicatore.

Tutte le analisi dei dati sono state effettuate mediante software statistico SAS (versione 9.1.3).

RISULTATI

In tabella 1 sono riportati i dati sintetici relativi alle caratteristiche demografiche, stili di vita e dati occupazionali della popolazione allo studio.

Suddividendo la popolazione in base all'Indice DSM (valore cut-off=9, corrispondente al terzile superiore della distribuzione) non sono emerse differenze significative per sesso (90% di uomini in entrambi i gruppi), età alla diagnosi (intorno ai 65 anni nei due gruppi), stadio e *grading* del tumore, abitudini al fumo (con una prevalenza di *ever-smokers* [attuali ed ex-fumatori], superiore all'80% in entrambi i gruppi).

Tra le variabili di stima della esposizione lavorativa, non sono emerse differenze statisticamente significative per anzianità lavorativa complessiva, risultata elevata per entrambi i gruppi (media 42 anni), per durata ed età di inizio dell'esposizione e per periodo di latenza.

Per i soggetti con una esposizione almeno minima (Indice DSM >0) si sono evidenziate differenze statisticamente significative tra i due gruppi a differente esposizione, sia per il coefficiente di settore lavorativo (S) che per il coefficiente di durata di esposizione (D), che inaspettatamente è risultato superiore a 30 anni nel 78% dei soggetti con Indice DSM <9. Come atteso l'Indice DS, determinato dalla somma dei prodotti dei due coefficienti, è anch'esso risultato differentemente distribuito nelle due categorie espositive ($p < 0,0001$) ad indicare che, per le caratteristiche con le quali è stato costruito, la contemporanea connotazione di settore e durata è già discriminante nella differenziazione della esposizione.

In tabella 1 si riporta anche un confronto dei soggetti in base ai risultati della valutazione specialistica di Medicina del Lavoro (effettuata per 94 soggetti) che ha valutato come uroteliomi ad origine professionale almeno possibile (UPP) 20 casi (21% del totale), dei quali 14 ad eziologia professionale possibile e 6 probabile. Non sono emerse significative differenze tra i due gruppi a confronto considerando sesso, età alla diagnosi, stadio e *grading* del tumore, anni di esposizione al fumo e numero di sigarette-vita fumate.

Considerando le variabili che descrivono l'esposizione professionale è emersa, per i casi UPP, una maggiore durata complessiva sia dell'attività lavorativa che dell'esposizione. L'età all'inizio dell'esposizione è risultata inferiore tra gli UPP ($p=0,01$). Il coefficiente di settore lavorativo (S) è risultato di-

Tabella 1 - Confronto delle caratteristiche demografiche, abitudini di vita ed esposizione lavorativa della popolazione allo studio, suddivisa in base al risultato dell'intervista strutturata e della valutazione specialistica di Medicina del Lavoro*Table 1 - Demographic characteristics, life habits and occupational exposure of the study population, by screening interview score and occupational physician's assessment*

	Indagine strutturata			Valutazione specialistica ML		
	DSM<9 (n=62)	DSM≥9 (n=35)	p-value	UNP (n=74)	UPP (n=20)	p-value
Maschi (%)	89	91	0,99 ^c	88	95	0,99 ^c
Età alla diagnosi (anni)	65±9	64± 8	0,54 ^a	65±8	64±9	0,86 ^a
Stadio: T1-T2-Tis (%)	43,5	40,0	0,73 ^b	43	35	0,51 ^b
Grading 3 (%)	40,3	31,4	0,38 ^b	39	25	0,45 ^b
Ever Smokers (%)	82	82	0,94 ^b	84	70	0,20 ^c
Durata esposizione a fumo (anni) [§]	39±15	41±12	0,50 ^a	39±14	41±15	0,72 ^a
Numero di sigarette-vita fumate (x1000) [§]	291±164	330±181	0,32 ^a	297±162	300±183	0,96 ^a
Durata attività lavorativa complessiva (anni)	41±10	42±9	0,73 ^a	40±9	45±9	0,09 ^a
Periodo di latenza (anni) ^	49±9	47±9	0,40 ^a	47±9	50±9	0,27 ^a
Durata Espositiva (anni)^	29±18	35±12	0,08 ^a	29±16	37±14	0,06 ^a
Età all'inizio dell'esposizione (anni)^	16±5	16±6	0,91 ^a	17±6	14±4	0,01 ^a
Coefficiente S* (%)						
Settore a rischio basso	94	42	<0,0001 ^c	70	41	0,01 ^c
Settore a rischio moderato	0	19		4	24	
Settore a rischio elevato	6	39		16	35	
Coefficiente D* (%)						
Fino a 18 anni (D=0)	0	13	0,0004 ^c	7	6	0,90 ^c
Da 19 a 30 anni (D=1)	22	55		35	41	
Più di 30 anni (D=2)	78	32		58	53	
Coefficiente M** (%)						
Mansione a rischio moderato (M=1)	32	17	0,17 ^c	29	18	0,51 ^c
Mansione a rischio elevato (M=2)	68	83		71	82	
Indice DS	2,8±2,5	8,3±2,4	<0,0001 ^a	3,9±3,3	7,7±3,2	<0,0001 ^a
Indice DSM	3,8±2,9	14,8±4,0	<0,0001 ^a	5,8±5,2	14,1±5,8	<0,0001 ^a

Ove non diversamente riportato, i valori tabulati rappresentano la media±STD

^aTest t di Student per dati non appaiati; ^bTest Chi-quadrato; ^cTest esatto di Fisher[§]Dati relativi ai soli ever-smokers (fumatori attuali o ex)

* Attività lavorativa prevalentemente svolta, in settori almeno a rischio basso (N=63)

** Attività lavorativa prevalentemente svolta, in settori almeno a rischio basso e mansioni a rischio moderato (N=58)

^ Calcolati considerando l'Indice DSM solo su soggetti esposti (Indice DSM >0)

scriminante ($p=0,01$), mentre non sono emerse differenze significative per il coefficiente di durata di esposizione D e per il coefficiente M. L'Indice DS è risultato invece estremamente differente nei due gruppi eziologici ($p<0,0001$), così come l'Indice DSM ($p<0,0001$).

Per una maggiore valutazione della concordanza tra gli Indici DS e DSM, in figura 1 è riportato lo *scatter-plot* tra i due indicatori. Il relativo coefficiente di correlazione di Pearson è risultato elevato

($r=0,81$), ad indicare una forte relazione lineare positiva.

Nella tabella 2 sono riportate in dettaglio le caratteristiche principali dei 20 casi per i quali è stata riconosciuta una causa professionale. Tutti i pazienti sono risultati negativi per familiarità, per patologie tumorali vescicali, per utilizzo di farmaci cancerogeni e per pregresse patologie vescicali di rilevanza eziologica. Non sono nemmeno emersi hobbies extralavorativi a rischio di esposizione a

Tabella 2 - Principali caratteristiche espositive dei 6 casi di urotelioma definiti di probabile origine professionale e dei 14 casi di possibile eziologia professionale

Table 2 - Main exposure characteristics of the 6 probable and of the 14 possible occupational bladder cancers

Eziologia professionale	Sesso	Età	Fumo	FAM	FAR	PAT	Hobbies	LAT	Attività lavorativa	EC
Probabile	M	63	No	Neg	No	No	NR	47	Operaio tintore in pelletteria Falegname verniciatore	31
	M	71	15 sig/die per 53 aa	Neg	No	No	NR	50	Operaio tintore e conciatore	30
	M	71	10 sig/die per 61 aa	Neg	No	No	NR	47	Operaio tintore in pelletteria	41
	M	42	Ex; 10 sig/die per 10 aa	Neg	No	No	NR	19	Operaio verniciatore	15
	M	65	No	Neg	No	No	NR	36	Autotrasportatore di carburanti	28
	M	69	Ex; 2 sig /die per 10 anni	Neg	No	No	NR	54	Cesellatore dell'argento	54
Possibile	M	63	Ex; 35 sig/die per 20 aa	Neg	No	No	NR	45	Operaio tintore in pelletteria	6
	M	73	Ex; 10 sig/die per 47 aa	Neg	No	No	NR	50	Operaio verniciatore	17
	M	62	30 sig/die per 50 aa	Neg	No	No	NR	46	Carrozziere - Verniciatore	35
	M	73	Ex; 20 sig/die per 52 aa	Neg	No	No	Giardinaggio	52	Falegname e saldatore (esposizione ambientale a vernici)	14
	F	54	No	Neg	No	No	NR	39	Operaio tintore di filati	23
	M	75	10 sig/die per 60 aa	Neg	No	No	Restauro mobili	47	Operaio alla produzione di PVC (utilizzo di coloranti e stabilizzanti)	5
	M	53	40 sig/die per 35 aa	Neg	No	No	NR	39	Operaio saldatore (esposizione ambientale a vernici)	28
	M	59	40 sig/die per 40 aa	Neg	No	No	Giardinaggio	31	Autotrasportatore di bitume e asfalto	29
	M	68	No	Neg	No	No	NR	42	Operaio alla produzione di PVC (utilizzo di coloranti e stabilizzanti)	10
	M	74	15 sig/die per 57 aa	Neg	No	No	NR	35	Operaio verniciatore	20
	M	72	No	Neg	No	No	NR	57	Operaio addetto al confezionamento di vernici	38
	M	72	Ex; 40 sig/die per 33 aa	Neg	No	No	NR	57	Autotrasportatore Benzinaio	50
	M	75	Ex; 15 sig/die per 55 aa	Neg	No	No	NR	60	Operaio calzaturiero	6
	M	69	No	Neg	No	No	NR	42	Operaio saldatore (esposizione ambientale a vernici)	10

Legenda: FAM=Familiarità per neoplasia uroteliale; FAR=Farmaci cancerogeni per urotelio; PAT=Patologie vescicali; LAT=Latenza (anni); EC=Esposizione cumulativa (anni); NR=non rilevante

sostanze potenzialmente cancerogene per l'urotelio. Il periodo di latenza è risultato molto lungo (dai 31 ai 57 anni, con la sola eccezione di un caso con latenza di soli 19 anni). Gli anni di esposizione cumulativa sono risultati molto variabili: da un minimo di 5 ad un massimo di 54 anni. Tra le attività lavorative si segnalano: verniciatura in pelletterie (n. 4); industrie metalmeccaniche (n. 3); in falegnamerie (n. 2); in carrozzerie (n. 1); tintura di filati (n. 1); produzione di PVC con utilizzo di coloranti e stabilizzanti (n. 2); autotrasporto di asfalto e bitume (n. 1); autotrasporto e distribuzione di carburanti (n. 2); cesellatura di manufatti in argento con utilizzo di pece di carbone (n. 1). In tre casi l'esposizione ambientale è stata di tipo indiretto: saldatura in prossimità di postazioni di verniciatura in industria metalmeccanica, falegname in postazione prossima alla verniciatura ed operaio addetto al-

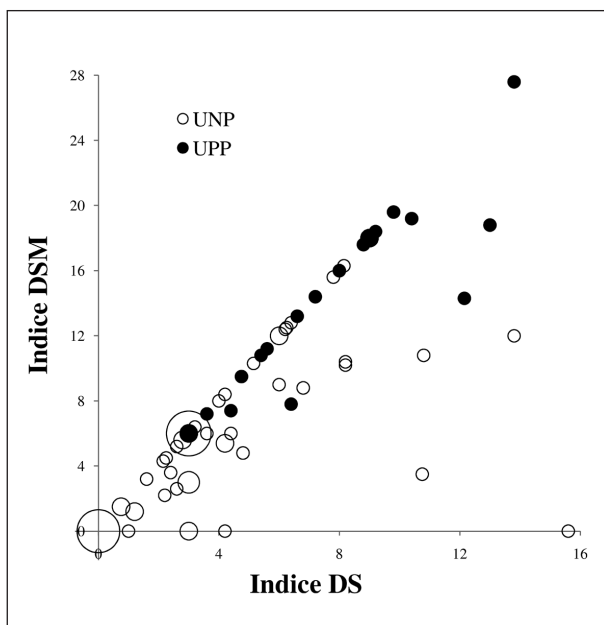


Figura 1 - Concordanza tra gli Indici di esposizione DS e DSM nella popolazione allo studio (n=94). I cerchi neri indicano i casi UPP, quelli bianchi i casi UNP. L'area di ciascun cerchio è proporzionale al numero di soggetti corrispondenti a ciascuna combinazione DS/DSM

Figure 1 - Concordance between the two indices DS and DSM in the study population (n=94), by occupational etiology (UPP in black, UNP in white). The area of each circle is proportional to the number of subjects with those particular values of DS and DSM (UPP: possible occupational; UNP: not occupational)

l'imballaggio in reparto non distinto dalla produzione di vernici.

L'accuratezza predittiva degli Indici DS e DSM, valutata tramite Curve ROC, è riportata in figura 2. I valori della AUC sono risultati rispettivamente 0,81 e 0,87. Considerando l'Indice DSM, il migliore valore cut-off (oltre il quale inviare i casi a valutazione specialistica) è risultato essere pari a 7,2, con una sensibilità del 90% ed una specificità del 72%. Lo stesso livello di sensibilità viene raggiunto dall'Indice DS ad una soglia di 4,4 con una specificità del 64%. Entrambi i punti di cut-off determinano una prevalenza di casi da avviare alla valutazione di secondo livello di Medicina del Lavoro pari al 41% del totale.

Da ultimo si è cercato di valutare se altre variabili raccolte allo screening potessero migliorare la accuratezza predittiva. Età alla diagnosi, sesso, durata dell'attività lavorativa, periodo di latenza, incluse separatamente, come variabili indipendenti, in modelli di regressione logistica multivariata, in

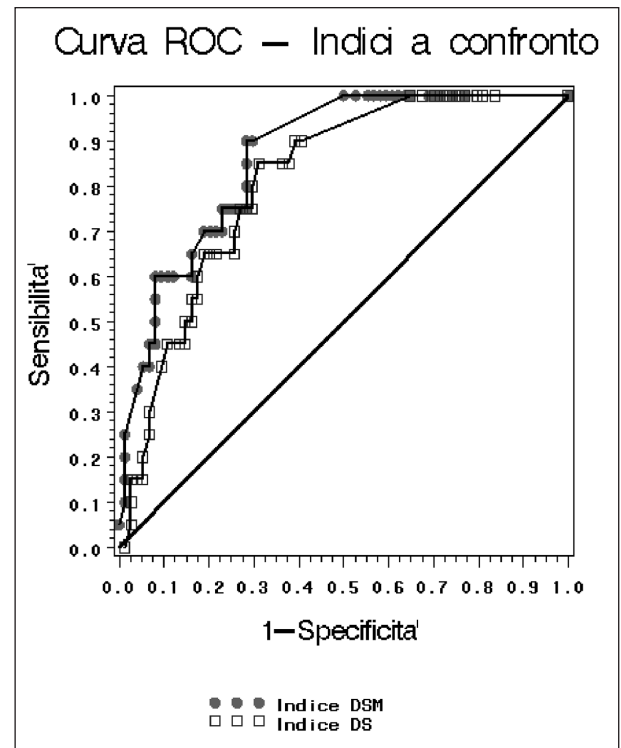


Figura 2 - Confronto tra l'Indice DSM e l'Indice DS, considerando sensibilità e specificità

Figure 2 - Sensitivity and specificity of the two indices, DSM and DS.

aggiunta all'Indice DSM o DS, non sono risultate in grado di migliorare la predizione della patologia professionale. Con analoga procedura è stato valutato il contributo predittivo di: condizione di fumatore, durata di esposizione a fumo e numero di sigarette-vita, risultato non di rilievo nel migliorare i valori di AUC. La consistenza numerica della casistica non permette di valutare possibili interazioni tra i fattori considerati.

DISCUSSIONE

In questo studio sono stati indagati 94 casi di neoplasia vescicale transizionale, ricoverati nel reparto di Urologia di un ospedale lombardo, tramite un'intervista strutturata di screening ed una successiva valutazione specialistica di Medicina del Lavoro, che ha consentito di identificare 20 casi di origine professionale (6 probabili e 14 possibili), pari al 21% del campione. Tale percentuale è in accordo con i dati relativi alla frazione eziologica professionale per questo tipo di neoplasia, indicata da indagini epidemiologiche italiane (1, 2).

Per ciascun soggetto i dati espositivi sono stati stimati sulla base dell'indagine anamnestica, integrata dalle conoscenze dello specialista in ambito tossicologico e di tecnologia industriale, non essendo disponibili dati quali-quantitativi derivanti da monitoraggio ambientale e/o biologico. L'esposizione, considerata in termini di durata e di intensità, è risultata per tutti i casi classificati di probabile o possibile malattia professionale (UPP) decisamente superiore ai livelli minimi accettabili, indicati in letteratura, per la ricostruzione del nesso causale (10, 19, 23).

Il periodo di latenza, definito come l'intervallo temporale tra inizio dell'esposizione e diagnosi di patologia, è risultato per alcuni dei casi UPP particolarmente prolungato, ma sempre compatibile con la ricostruzione del nesso di causalità.

Sia che si consideri quanto emerso dall'indagine strutturata che dalla valutazione specialistica di secondo livello, non sono emerse differenze statisticamente significative tra i soggetti esposti e i non esposti per abitudine al fumo, età alla diagnosi, stadio e *grading* della neoplasia. Ciò sta ad indicare

che tali fattori non hanno rappresentato, nel nostro studio, elementi in grado di influenzare la ricostruzione del nesso di causalità.

È invece emersa una differenza statisticamente significativa nell'età di inizio dell'esposizione, che è risultata inferiore nel gruppo degli UPP ($p=0,01$). Questo dato potrebbe suggerire una possibile maggiore vulnerabilità all'azione di cancerogeni per l'urotelio nell'età giovanile, ma è meritevole di ulteriori approfondimenti attraverso un ampliamento della casistica indagata.

Non sono invece emerse differenze significative per quel che riguarda latenza e durata dell'esposizione.

La breve intervista strutturata calcola due indici espositivi: l'Indice DS e l'Indice DSM, la cui accuratezza si è dimostrata adeguata. Considerando infatti i risultati della valutazione specialistica emersa, tra i casi ad eziologia professionale, una differenza statisticamente significativa sia delle medie dell'Indice DSM che dell'Indice DS ($p<0,0001$), indicando che la contemporanea connotazione di durata e settore lavorativo rappresenta già una valida caratterizzazione espositiva a prescindere dalla completa conoscenza della mansione svolta, che talvolta non è di facile caratterizzazione.

Questa osservazione supporta metodi di ricerca di casi di analoghe neoplasie professionali, attualmente in fase di realizzazione in Italia, basati sull'incrocio di database di schede di dimissione ospedaliera con settori d'impiego e durata dei medesimi, tratti da archivi INPS (1).

Il metodo adottato permette una maggiore precisione della connotazione dell'effettivo settore lavorativo del paziente, talvolta non disponibile dagli archivi INPS, che connotano solo il settore principale dell'azienda, ed una maggiore specificità dell'esposizione che, considerando classi di mansioni, migliora l'accuratezza predittiva dei casi di malattia professionale.

In conclusione una intervista strutturata, come quella da noi messa a punto, può rappresentare uno strumento accurato e di semplice utilizzo da parte del medico di famiglia e dello specialista urologo, per la selezione di casi di urotelioma meritevoli di ulteriore indagine specialistica di Medicina del Lavoro, per confermarne l'effettiva eziologia e quindi

ottemperare agli obblighi medico legali vigenti (DM 14 Gennaio 2008).

Considerando la prevalenza non trascurabile di uroteliomi di sospetta eziologia professionale e le importanti ripercussioni per il paziente e i suoi familiari, connesse al riconoscimento di malattia professionale, riteniamo che il presente studio meriti di essere replicato su di una casistica più ampia e in condizioni espositive più eterogenee, al fine di incrementare il potere dello studio e connotare con maggiore precisione la soglia migliore per ciascun Indice espositivo.

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED

BIBLIOGRAFIA

1. AMENDOLA P, AUDISIO R, SCABURRI A, et al: The active search for occupational cancer cases: bladder cancer in Lombardy Region. *Epidem Prev* 2005; *29*: 253-257
2. BARONE-ADESI F, RICHIARDI L, MERLETTI F: Population attributable risk fo occupational cancer in Italy. *Int J Occup Environ Health* 2005; *11*: 23-31
3. BOFFETTA P, SILVERMAN DT: A meta-analysis of bladder cancer and diesel exhaust exposure. *Epidemiology* 2001; *12*: 125-129
4. BONADONNA G, ROBUSTELLI DELLA CUNA G, VALAGUSSA P: *Medicina oncologica*. VII ed. Masson, 2004
5. BOSETTI C, PIRA E, LA VECCHIA C: Bladder cancer risk in painters: a review of the epidemiological evidence, 1989-2004. *Cancer Causes Control* 2005; *16*: 997-1008
6. BRENNAN P, BOGILLOT O, CORDIER S, et al: Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000; *86*: 289-294
7. BUREAU INTERNATIONALE DU TRAVAIL: *Classification International Types des Professions*. Genève, 1980
8. CISLAGHI C, DAL CASON M, CAMNASIO M, MONTALBETTI C: *Atlante Italiano di Mortalità*. Cilea, 1998
9. D'AVANZO B, NEGRI E, LA VECCHIA C, et al: Cigarette smoking and bladder cancer. *Eur J Cancer* 1990; *26*: 714-718
10. GOLKA K, WIESE A, ASSENNATO G, BOLT HM: Occupational exposure and urological cancer. *World J Urol* 2004; *21*: 382-391
11. GUN RT, PRATT NL, GRIFFITH EC, et al: Update of a prospective study of mortality and cancer incidence in the Australian petroleum industry. *Occup Environ Med* 2004; *61*: 150-156
12. GUO J, KAUPPINEN T, KYIRONEN P, et al: Risk of esophageal, ovarian, testicular, kidney and bladder cancers and leukaemia among finnish workers exposed to diesel or gasoline engine exhaust. *Int J Cancer* 2004; *111*: 286-292
13. KOGEVINAS M, SALA M, BOFFETTA P, et al: Cancer risk in the rubber industry: a review of the recent epidemiological evidence. *Occup Environ Med* 1998; *55*: 1-12
14. LA DOU J: *Current Occupational and enviromental medicine*. Lange Medical Book. III Ed. McGraw Hill, 2004
15. LEVY BS, WEGMAN DH: *Occupational Health*. II Ed. Little Brown and C, 1988
16. LO PRESTI E, SPERATI A, RAPITI E, e coll: Mortalità per causa dei lavoratori della raffineria di Roma. *Med Lav* 2001; *92*: 327-337
17. MONTANARO F, CEPPI M, DEMERS PA, et al: Mortality in a cohort of tannery workers. *Occup Environ Med* 1997; *54*: 588-591
18. NEGRI E, LA VECCHIA C: Epidemiology and prevention of bladder cancer. *Eur J Cancer Prev* 2001; *10*: 7-14
19. OLFERT SM, FELKNOR SA, DELCOS GL: An updated review of the literature: risk factors for bladder cancer with focus on occupational exposures. *South Med Ass* 2006; *99*: 1256-1263
20. PANEU C, SCHAFFER P, BOLLACK C: Epidemiology of bladder cancer. *Ann Urol (Paris)* 1992; *26*: 281-293
21. RUDER AM, WARD EM, DONG M, et al: Mortality patterns among workers exposed to styrene in the reinforced plastic boatbuilding industry: an update. *Am J Ind Med* 2004; *45*: 165-176
22. TUMORI IN ITALIA. RAPPORTO 2006: Incidenza, mortalità e stime. *Epidem Prev* 2006; *30* (Suppl 2): 122-123
23. WARD EM, BURNETT CA, RUDER A, DAVIS-KING K: Industries and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; *8*: 356-370
24. WONG O, RAABE GK: A critical review of cancer epidemiology in the petroleum industry, with a meta-analysis of a combined database of more than 350,00 workers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000; *32*: 78-98
25. ZANETTI R, GIACOMIN A: Urinary tract cancers: kidney and urinary bladder. *Epidemiol Prev* 2004; *28*: 82-87