

Matrice “*in progress*” per la consultazione dei dati bibliografici relativi alle neoplasie di sospetta origine professionale

R. AUDISIO, P. AMENDOLA*, M. IMBRIANI**, R. MARINACCIO***, A. SCARSELLI***, ALESSANDRA SCABURRI****, P. CROSIGNANI****

U.O. Ospedaliera di Medicina del Lavoro - Azienda Ospedaliera di Vimercate - P.O. di Sesto San Giovanni (MI)

* Centro Studi e Ricerche per l'Oncologia Professionale - Dipartimento di Medicina Preventiva Occupazionale e di Comunità - Università degli Studi di Pavia

** U.O. Medicina Occupazionale e Medicina Ambientale - Fondazione S. Maugeri, Pavia

*** Dipartimento di Medicina del Lavoro - ISPESL - Roma

**** U.O. Registro Tumori ed Epidemiologia Ambientale - Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori - Milano

KEY WORDS

Cancer; occupation; working tool

SUMMARY

«*In-progress matrix for occupational cancer recognition*». **Background:** *In Italy only a small proportion of all cancers is reported to the national labour insurance board and recognized as having an occupational origin. Cancers with a lower etiological fraction such as lung or bladder cancer have a lower rate of recognition than mesotheliomas or sino-nasal tumours either because of a lack of information obtained via specific occupational anamnesis or because knowledge concerning occupational carcinogens is still uncertain.* **Objectives:** *To interpret findings and advance new working hypotheses, within the framework of an occupational monitoring survey project (OCCAM) we performed an extensive bibliographical search in the scientific literature on occupational cancer.* **Methods and Results:** *We built an on-line “literature matrix” (www.occam.it) containing “positive” results from 685 cohort, case-control and cross-sectional epidemiological studies on occupational cancer, from which 1870 citations were obtained describing risk increases by type of cancer and industry. Production cycles or type of industry (iron foundry, leather and shoe manufacturing, etc.) constitute one axis of the matrix and the other consists of type of cancer by site.* **Conclusions:** *This tool is not only useful for interpretation of evidence arising from occupational cancer surveys but was also intended to be a fast and easy-to-use working tool for occupational physicians, general practitioners and many other specialists to investigate and ascertain the possible occupational origin of a cancer case.*

RIASSUNTO

In Italia solo una frazione minima di tumori viene segnalata e riconosciuta dall'ente assicurativo come professionale. Questo accade soprattutto per tumori come quelli polmonari e vescicali con una frazione eziologica minore rispetto a mesoteliomi o tumori dei seni paranasali, sia per carenze nella raccolta delle informazioni anamnestiche sia per l'incertezza delle conoscenze sui cancerogeni in campo occupazionale. Nell'ambito del progetto OCCAM per il monitoraggio dei tumori professionali per interpretare le evidenze emerse e formulare nuove ipotesi di lavoro è stata condotta una vasta ricerca bibliografica nella letteratura scientifica riguardante i tumori occupazionali. La ricerca ha

Pervenuto il 9.7.2007 - Accettato il 5.11.2007

Corrispondenza: Paolo Crosignani, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, U.O. Registro Tumori ed Epidemiologia Ambientale, Via Venezian 1, 20133 Milano - Tel. + 39-02-23902460 - Fax + 39-02-23902762

E-mail: occam@istitutotumori.mi.it

permesso di costruire e rendere disponibile online (www.occam.it) una “matrice” della letteratura che contiene i risultati “positivi” di 685 studi epidemiologici di coorte, di tipo caso-controllo e studi trasversali (cross-sectional) pubblicati in ambito occupazionale da cui sono state tratte 1870 citazioni riguardanti un aumento di rischio statisticamente significativo per sede delle neoplasie e tipologie di settore produttivo. Un asse della matrice è costituito dai settori produttivi o cicli (es: siderurgia, cuoio e calzature, ecc.) e l'altro dalle diverse sedi di neoplasia analizzati. Oltre che uno strumento di ricerca utile per l'interpretazione dei dati delle indagini condotte con il progetto OCCAM, la matrice è stata costruita per mettere a disposizione dei medici di base, medici d'azienda o di altri medici specialisti uno strumento di lavoro più rapido rispetto alla ricerca bibliografica convenzionale che almeno in una fase iniziale sia in grado di fornire elementi scientificamente fondati di “sospetto” della neoplasia professionale facilitandone l'identificazione e favorendone il riconoscimento.

INTRODUZIONE

Doll e Peto (6) avevano a suo tempo stimato che complessivamente circa il 4% del totale delle neoplasie riconosce una eziologia professionale. Valutazioni più recenti e maggiormente analitiche portano ad attribuire all'esposizione professionale percentuali variabili tra il 13% e il 18% dei tumori polmonari; tra il 2% e il 10% dei tumori vescicali; tra il 2% e 8% dei tumori della laringe negli uomini e rispettivamente 1-5%, 0-5% e 1% circa nelle donne per le stesse sedi (3). Altri autori stimano in popolazioni di lavoratori esposti ad amianto una frazione di tumori variabile in un range compreso tra il 3% ed il 52% attribuibile all'esposizione professionale. Fino al 24% delle neoplasie vescicali, secondo alcune stime possono essere attribuite alla professione (1).

Basandosi su questa valutazione nel nostro paese e tenendo conto della mortalità in Italia per tutti i tumori, possono essere attribuiti mediamente all'esposizione professionale circa 6000 decessi l'anno. Una recente raccomandazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (12) segnala che ancora oggi, ogni anno, almeno 200.000 persone muoiono per tumori correlati agli ambienti di lavoro e milioni di lavoratori corrono il rischio di sviluppare il tumore del polmone e il mesotelioma pleurico o la leucemia.

Nel nostro paese solo una frazione minima di tumori viene segnalata e riconosciuta come professionale. Tra il 1994 e il 2002 sono state denunciate all'ente assicurativo 6204 neoplasie. Di queste è stata riconosciuta l'origine professionale solo nel 35% dei casi (2407 casi). Dal 1994 si è verificato

un incremento pressoché costante delle segnalazioni pervenute all'Istituto nazionale per l'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro (INAIL). Il gettito maggiore è oggi in larga parte dovuto alle segnalazioni di mesoteliomi rilevati attraverso il sistema di registrazione nazionale dell'ISPEL. Secondo dati resi noti da INAIL, nel quinquennio 1999-2004 l'83% dei tumori riconosciuti è stato causato dall'esposizione ad amianto. Oltre l'80% di queste neoplasie era rappresentato dai mesoteliomi. Un ulteriore 8% del totale dei tumori riconosciuti da INAIL, è stato attribuito all'esposizione ad ammine aromatiche (sostanzialmente tumori della vescica), il 3% all'esposizione ad idrocarburi policiclici aromatici (IPA) (tumori della vescica e tumori polmonari), il 5,4% a polveri di legno e 2,4% a polveri di cuoio (tumori dei seni paranasali) (5).

Tumori con una frazione eziologica minore rispetto a mesoteliomi e tumori dei seni paranasali, come le neoplasie polmonari, vescicali e laringee, nonostante la grande quantità di informazioni disponibili che potrebbero farne sospettare l'origine professionale da parte di operatori del sistema sanitario, vengono raramente segnalati e ancor più raramente riconosciuti dall'ente assicurativo.

Carenze nella raccolta delle informazioni anamnestiche relative alla professione e riguardanti l'esposizione agli agenti cancerogeni che questa implica possono spiegare in parte la sottostima e il conseguente sottoriconoscimento della frazione dei tumori di origine professionale nel nostro paese. L'anamnesi occupazionale viene condotta solo saltuariamente dai medici, anche per casi sospetti e le informazioni riguardanti la professione, reperibili nella documentazione sanitaria (cartelle cliniche,

schede di morte, ecc.) sono generalmente scarse o assenti e quindi inutilizzabili; inoltre i casi di tumore di origine professionale sono clinicamente indistinguibili dai casi “spontanei”. Contribuisce anche l’incertezza delle conoscenze sui cancerogeni in campo occupazionale che rende l’approccio al problema dei tumori professionali complesso sia in termini di accertamento eziologico che di tipo medico legale. A questo riguardo un aspetto non secondario delle problematiche relative all’accertamento e valutazione dell’esposizione a cancerogeni è stato messo in evidenza da Mirabelli e Kauppinen (11) che fanno notare come nonostante il D.L.vo 626/94 abbia promosso la sostituzione o eliminazione delle sostanze etichettate con le sigle R 45 e 49, non si è verificato l’impatto voluto in termini igienistico-ambientali e preventivi in quanto la legge si riferisce solo ai cancerogeni volutamente introdotti nei cicli produttivi ed identificabili solo attraverso le etichette dei materiali usati. L’esposizione professionale può però essere dovuta in molti casi ad esempio alla formazione di cancerogeni come prodotti secondari e intermedi in molti cicli produttivi o ai prodotti di combustione.

Il D. Lgs 626/94 all’art. 71 con l’integrazione del D. Lgs 66 del 2000 ha istituito nel nostro paese un sistema di monitoraggio dei tumori di origine professionale basato “sui flussi informativi provenienti da diverse fonti di dati (sistemi di registrazione delle patologie attivi sul territorio regionale, nonché i dati di carattere occupazionale, anche a livello nominativo, rilevati nell’ambito delle rispettive attività istituzionali dall’Istituto Nazionale della Previdenza Sociale (INPS), dall’Istituto nazionale di statistica (ISTAT), dall’INAIL e da altre istituzioni pubbliche”. È stato quindi proposto e sperimentato “sul campo” un sistema di sorveglianza basato su fonti di dati automatizzate e disponibili su base territoriale: il progetto OCCAM (Occupational Cancer Monitoring), che ha dimostrato la possibilità di rilevare i rischi presenti sul territorio e di identificare casi di tumore di origine professionale che non sarebbero mai stati individuati (4).

Nell’ambito del progetto per interpretare le evidenze emerse e formulare nuove ipotesi di lavoro è stata condotta, indipendentemente dai risultati dell’attività di monitoraggio di OCCAM, una vasta

ricerca bibliografica nella letteratura scientifica riguardante i tumori di origine professionale nei diversi settori produttivi che ha permesso di costruire e mettere a disposizione di tutti gli operatori sanitari quella che abbiamo definito una “matrice” della letteratura.

MATERIALI E METODI

La matrice della letteratura di OCCAM

La raccolta delle fonti della bibliografia in una prima fase è stata effettuata consultando la documentazione reperibile sulle Monografie della *International Agency for Research on Cancer* (IARC) (Vol. 1-55). In esse sono riportate oltre che le indagini epidemiologiche relative all’esposizione a specifiche sostanze o agenti chimici anche quelle relative al rischio per “settore produttivo” o “lavorazione” come ad esempio nel Volume 25 dedicato al lavoro nel settore del “legno, cuoio ed industrie correlate”. Le monografie relative a singoli fattori di rischio sono state prese in considerazione e quindi recensite solo quando tale fattore entrava quale elemento fondamentale e caratterizzante in uno specifico comparto produttivo [es. prodotti chimici utilizzati nel settore della materie plastiche (Vol. 39)].

Successivamente la ricerca è stata ampliata consultando le banche dati on-line del *US National Library of Medicine and the National Institutes of Health* (PubMed) (www.pubmed.gov), adottando come criteri o parole chiave: il settore produttivo (es. *textile – industry, wood – processing, construction*, ecc.) in associazione con gli elementi “cancer” “occupational cancer” (es. *textile and cancer* ecc.); neoplasia per siti specifici (*bladder, lung*) o tipologia (*mesothelioma, angiosarcoma* ecc.) associata agli elementi “occupation” - “occupational” - “work-related” e “cancer” o “tumor” (es. *occupational/lung/cancer*).

Sono stati letti ed analizzati studi epidemiologici di coorte, di tipo caso-controllo e studi trasversali (*cross-sectional*) in ambito occupazionale. Sono stati quindi individuati all’interno di ciascun lavoro tutti i risultati degli studi ove veniva riportato un aumento di rischio statisticamente significativo od anche suggestivo per la presenza di una relazione dose-ri-

sposta, per neoplasie di diverse sedi e tipologia in uno specifico settore produttivo, di una tipologia di neoplasia in più settori produttivi o entrambi contemporaneamente. Non sono stati inclusi i reports riguardanti singoli casi o serie di casi. Al fine di raccogliere in maniera sistematica questi dati fornendo una chiave di lettura semplice è stata costruita una “matrice” in cui un asse è costituito da settori produttivi e cicli (es: siderurgia, cuoio e calzature, ecc.) e l'altro è costituito dalle diverse sedi di neoplasia indicate secondo le prime tre cifre della classificazione internazionale delle malattie (IX Revision of the International Classification of Disease – ICD IX). I settori nell'ambito del progetto OCCAM sono raggruppamenti o macrocategorie, costituiti con l'ausilio di un panel di igienisti industriali, che includono le singole tipologie di attività economica identificate dai codici ATECO 81 della classificazione ISTAT delle attività economiche (10).

Ogni cella della matrice contiene i dati di letteratura del singolo settore e della neoplasia. Il lavoro viene identificato mediante il primo autore e l'anno di pubblicazione. Vengono riportati per l'associazione settore-neoplasia della cella gli indicatori di rischio di volta in volta utilizzati nello studio (RR, OR, SMR, MRR, PRR, PMR ...) ed il valore nu-

merico dell'indicatore. Per alcuni lavori scientifici sono stati riportati in maniera differenziata (identificati da due barre affiancate “//”) eventuali indicatori di rischio emersi dalla stratificazione per periodo di lavoro o per specifica mansione o per particolari esposizioni. Nel settore dell'“Industria Chimica” e “Farmaceutica” per l'intrinseca eterogeneità delle lavorazioni si è scelto di riportare, sempre se espressi, i fattori di rischio specificatamente indagati o le singole mansioni svolte. I dati sono gestiti e archiviati con un sistema informatizzato basato su “MySQL” e pagine web.

RISULTATI

Per la costruzione della matrice sono state recensite, sino al maggio 2007, 685 voci bibliografiche ottenute consultando oltre 70 pubblicazioni prevalentemente appartenenti al settore specifico della medicina del lavoro e dell'igiene industriale. Nella figura 1 è riportata la distribuzione del numero di articoli per anno di pubblicazione (dal 1947 al 2007). La maggiore fonte di dati di letteratura è compresa tra i primi anni '80 ed il periodo attuale anche se nell'ultimo periodo si assiste ad una ridu-

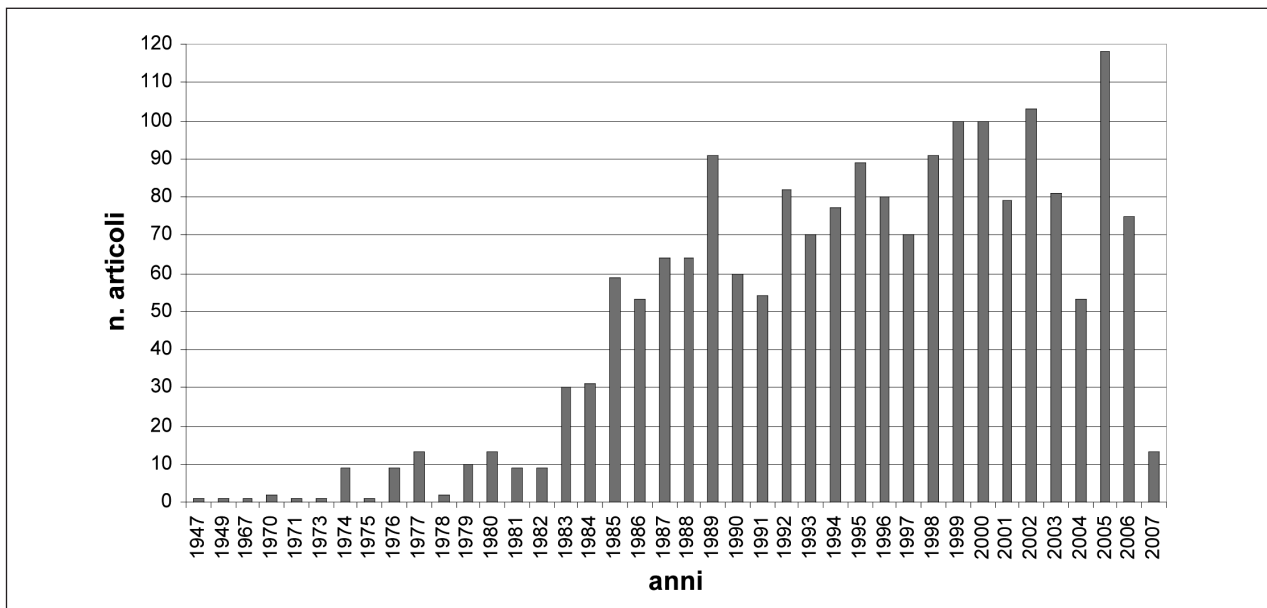


Figura 1 - Numero di articoli citati in matrice distribuiti per anno di pubblicazione

Figure 1 - Number of articles of the matrix by year of publication

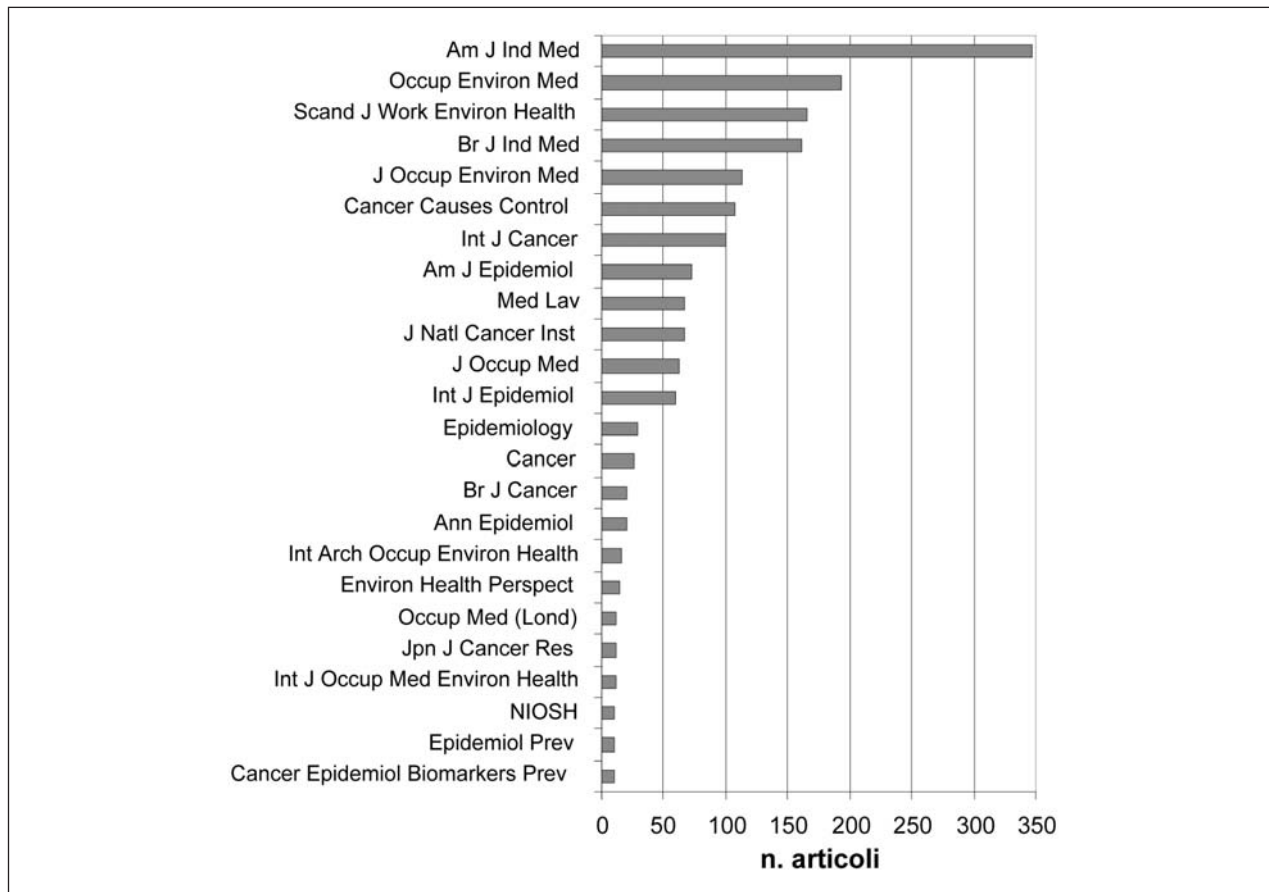


Figura. 2 - Numero di articoli in matrice suddivisi per rivista scientifica

Figure 2 - Number of articles by journal

zione del numero di studi epidemiologici riguardanti le neoplasie di origine professionale.

Nella figura 2 viene riportato in grafico il numero di articoli citato nella matrice per singola rivista scientifica. La maggior fonte di studi epidemiologici relativa ai tumori professionali è l'*American Journal of Industrial Medicine* con più di 300 articoli censiti. Seguono altre riviste specialistiche di Medicina del Lavoro ma non mancano anche pubblicazioni su riviste non di settore quali "*Cancer Causes Control*" ed "*International Journal of Cancer*" da cui sono stati riportati in matrice i risultati di più di cento lavori.

Dai lavori scientifici sono state tratte 1870 citazioni riguardanti eccessi o aumenti di rischio statisticamente significativi per tumori localizzati in diverse sedi e per diversi settori industriali. Le sedi di

insorgenza più citate e studiate sono trachea bronchi e polmone (ICD IX: 162) e a seguire la vescica (ICD IX: 188) e le leucemie (ICD IX: 204-208) (figura 3). Allo stato attuale della compilazione della matrice il numero maggiore di citazioni riguarda il settore dell'agricoltura, seguito da quello delle costruzioni meccaniche, da quello dei trasporti, dal settore tessile e a seguire gomma e cuoio e calzature (figura 4). In termini di densità di frequenza degli "items" per sede del tumore/settore il numero relativo più elevato di segnalazioni di un aumento di rischio riguarda il tumore del polmone e tumore della vescica nel settore dei trasporti (escluso quello marittimo). Nel settore agricolo un numero notevole di lavori segnala eccessi di rischio per tumore della prostata, leucemie e mieloma multiplo (figura 5).

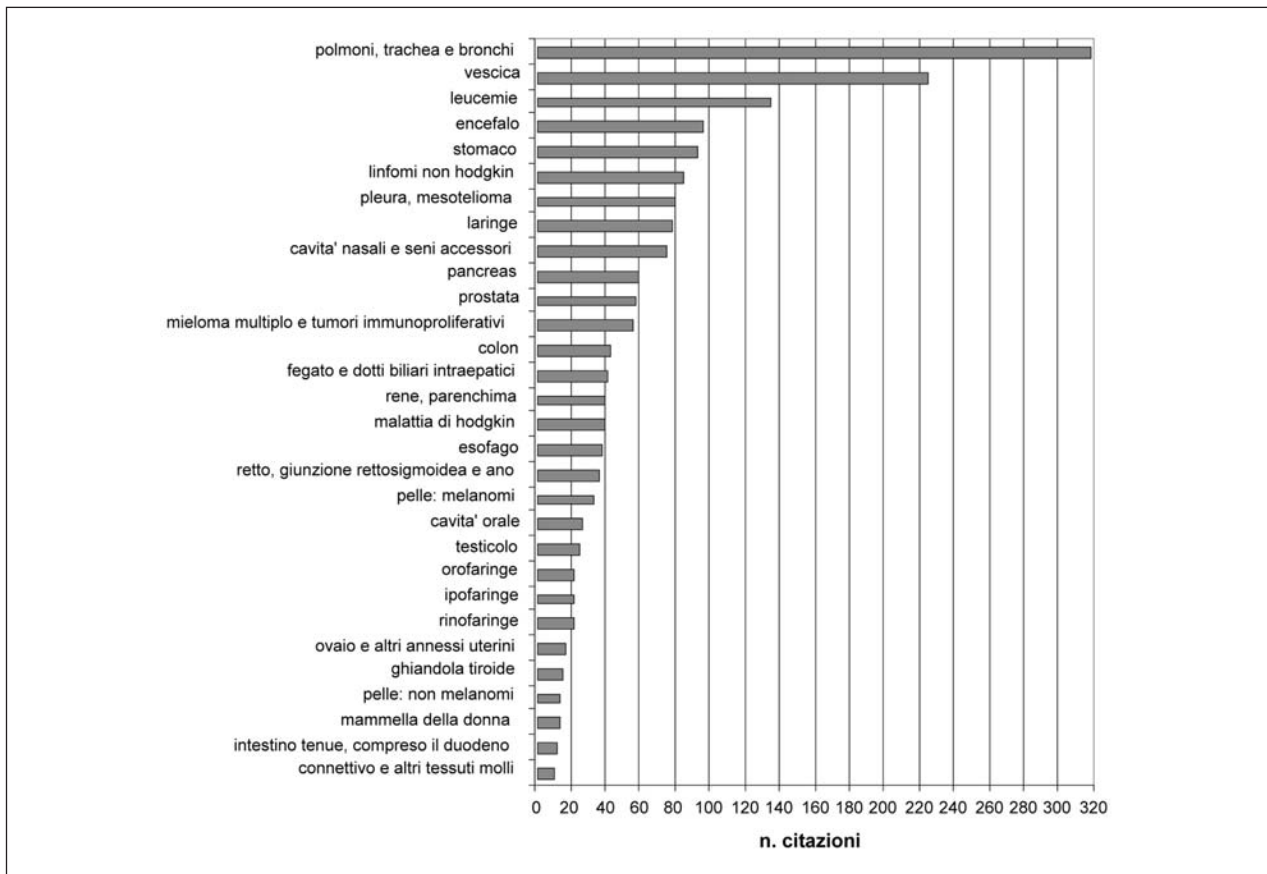


Figura 3 - Distribuzione del numero di citazioni bibliografiche suddivise per sede di neoplasia

Figure 3 - Frequency distribution of bibliographic quotations by cancer site)

DISCUSSIONE

Dalla matrice della letteratura di OCCAM risulta che i tumori maggiormente associati all'esposizione a cancerogeni in ambito occupazionale, concordemente con le considerazioni espresse da Tomatis nel 2002 (16) e da quanto emerge da una valutazione d'insieme delle monografie proposte da IARC sono tumori polmonari, vescicali e del sistema emopoietico. I settori dell'agricoltura e dei trasporti, insieme ad altre lavorazioni potenzialmente a rischio cancerogeno come l'edilizia e l'industria alimentare (figura 5) non sono stati finora presi in considerazione per una valutazione sistematica dalla IARC.

Nella matrice della letteratura sono stati citati solo studi che mostrano rischi aumentati e sono stati esclusi quelli che riportano risultati "negativi".

Le ragioni di questa scelta sono legate da un lato al fatto che "bias" negativi nelle indagini epidemiologiche si verificano più facilmente di quelli positivi e gli studi disegnati per escludere una o più condizioni non possono essere interpretati come dimostrativi della completa assenza di rischio o di un ruolo protettivo del fattore esaminato (9). D'altro canto risultati negativi emergono molto spesso da studi sponsorizzati da compagnie multinazionali (7, 14). Gennaro e Tomatis (8) riferendosi a lavori già pubblicati evidenziano come frequentemente gli interessi privati, piuttosto che la protezione della salute pubblica, possono condizionare la ricerca biomedica con la tendenza a non rilevare rischi o fattori di rischio cancerogeno (2, 13, 15). I risultati negativi di alcune indagini sempre secondo Gennaro e Tomatis, sono determinati in molti casi piuttosto che dall'assenza di rischio, dal disegno inad-

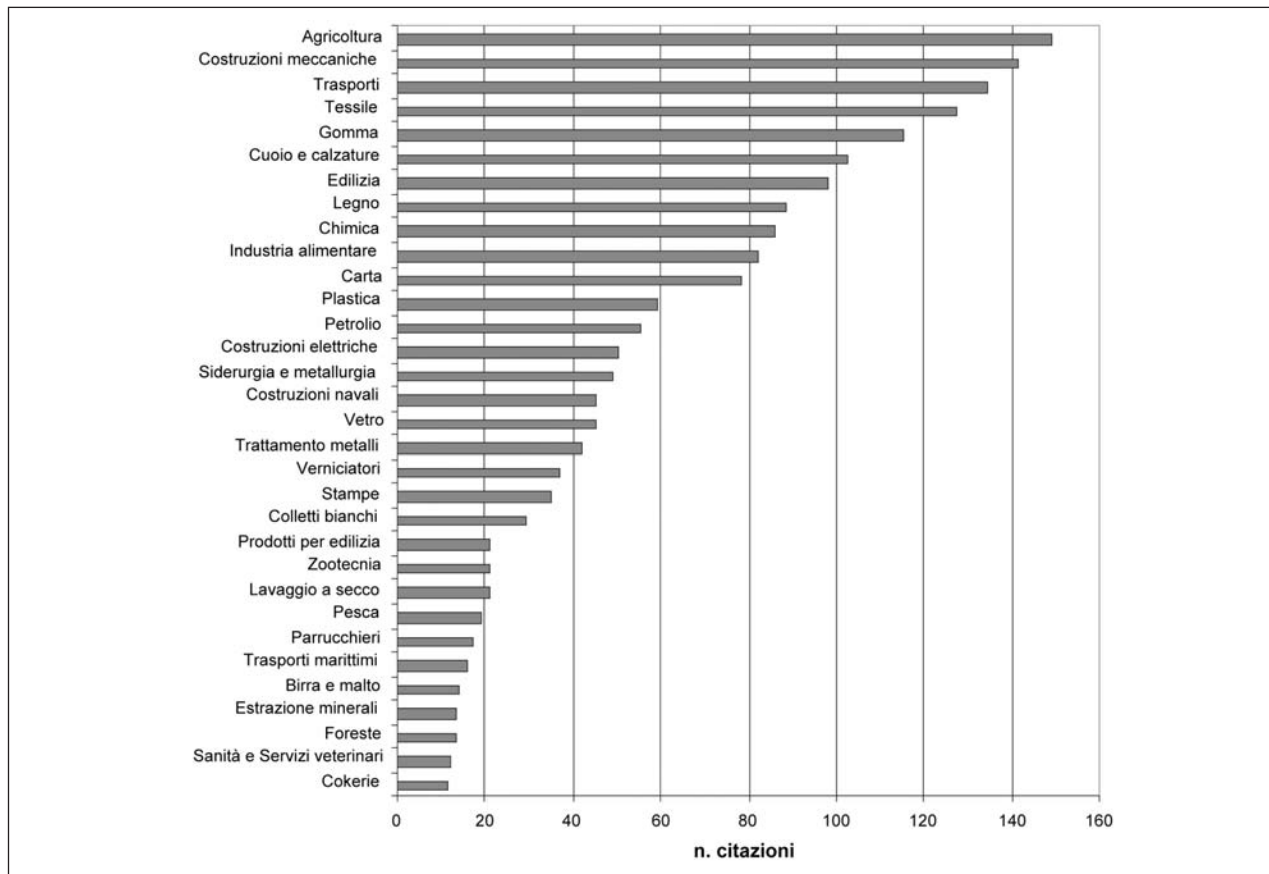


Figura 4 - Distribuzione delle citazioni bibliografiche per singolo settore produttivo
Figure 4 - Frequency distribution of bibliographic quotations by industry)

guato dello studio epidemiologico o da errori di interpretazione dei risultati indotti dall'effetto lavoratore sano.

La matrice della letteratura proposta nel progetto OCCAM più che uno strumento di valutazione scientifica epidemiologica ha come obiettivo quello di mettere a disposizione, ad esempio dei medici d'azienda, dei medici di base o degli specialisti ospedalieri uno strumento che almeno in una fase iniziale sia in grado di fornire elementi di "sospetto" della neoplasia professionale per procedere eventualmente alla segnalazione agli organi istituzionali competenti.

Nella compilazione della matrice si è voluto tenere conto della sua fruibilità da parte di tutti coloro che potessero trovarsi di fronte al dubbio di dover segnalare o meno una patologia tumorale come di sospetta origine professionale. Pertanto sia un me-

dico del lavoro che un medico di base o uno specialista ospedaliero possono disporre di uno strumento che, almeno in una fase iniziale, è in grado di fornire indicazioni in merito alla necessità di procedere o meno ad ulteriori indagini (es. ricostruzione dettagliata della anamnesi professionale, invio del paziente a strutture specialistiche di medicina del lavoro, ecc). La matrice potrebbe anche far nascere la curiosità di approfondire quali siano le situazioni che determinano l'eccesso di rischio all'interno di un settore produttivo. Ad esempio quali siano le produzioni e le mansioni che determinano l'aumento di rischio riportato frequentemente in letteratura per tumore del polmone nell'industria alimentare.

I limiti principali di questa matrice sono, a nostro giudizio, tre.

Il primo consiste nel fatto che è necessario un continuo lavoro di aggiornamento, anche se, come

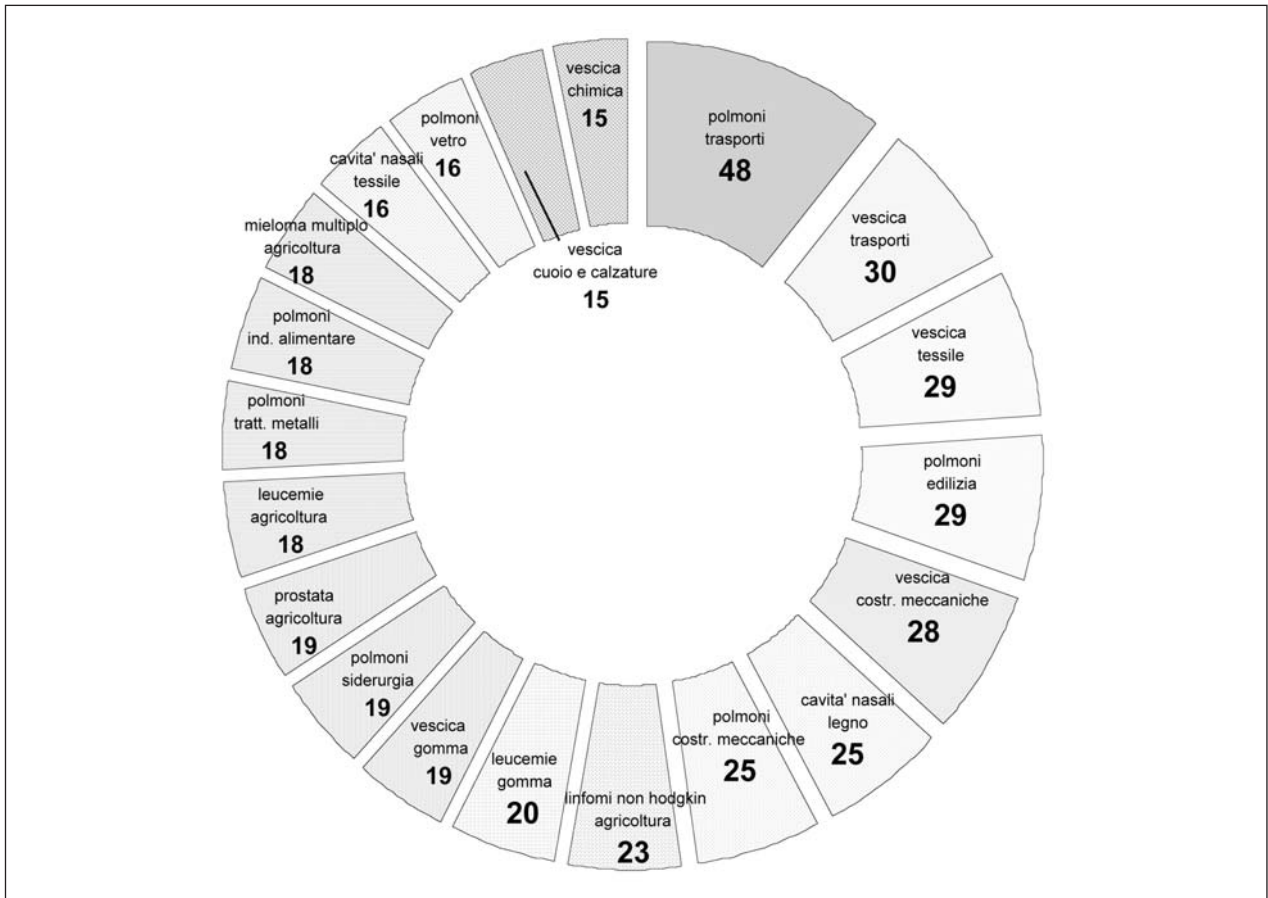


Figura 5 - Numero di citazioni, in numero superiore a 15, riportate in matrice raggruppate per sede di tumore e settore produttivo

Figure 5 - Density of quotations by site of cancer and industry - more than 15 refs.)

sopra accennato (figura 1), apparentemente negli ultimi anni gli studi epidemiologici relativi ai tumori da causa occupazionale siano in diminuzione forse per un minore interesse in questo campo.

Il secondo limite è insito nella scelta, sopra motivata, di aver voluto riportare esclusivamente i dati di letteratura che hanno evidenziato eccessi statisticamente significativi e di aver ignorato gli studi cosiddetti negativi o non statisticamente significativi.

Il terzo limite è insito nella scelta di avere voluto individuare quale "fattore di rischio" il settore produttivo. Tale modo di operare è stato dettato in primo luogo dal fatto che OCCAM utilizza i settori produttivi per il reperimento delle storie lavorative nella banca dati INPS. In secondo luogo i riferimenti della letteratura basati su singoli fattori di rischio come ad esempio IPA, amianto o beta-naftilamina

avrebbero reso la matrice tanto estesa e frammentata da essere inutilizzabile per la consultazione. L'approccio per settore industriale tiene conto inoltre che molti ambienti di lavoro e cicli produttivi possono essere caratterizzati dalla simultanea presenza di molteplici esposizioni che possono ognuna produrre uno stesso effetto cancerogeno (es. IPA e ammine aromatiche, amianto e silice cristallina ecc.) (11).

CONCLUSIONI

La matrice rappresenta uno strumento di lavoro per poter rilevare quanto il caso in esame sia coerente con quanto riportato nella letteratura scientifica (corrispondenza tra i dati di letteratura relativi a quella specifica neoplasia per quello specifico set-

tore produttivo). Può risultare anche utile per l'interpretazione dei dati delle indagini epidemiologiche riguardanti le neoplasie professionali, come gli studi avviati con OCCAM sul territorio nazionale o altre *surveys*.

Questo strumento si dimostra essere un sistema molto rapido rispetto alla ricerca bibliografica convenzionale; chi ricerca per parole chiave trova, infatti, numerosissimi lavori scientifici che poi vanno individualmente valutati, non tutti sono studi epidemiologici, non tutti sono studi "positivi".

Gli studi cosiddetti "negativi" non sono stati presi in considerazione poiché tale strumento deve servire per approfondire la ricerca su un caso reale di tumore che potrebbe avere una origine professionale; in altre parole interessa maggiormente verificare quante probabilità vi possano essere che questo caso sia effettivamente professionale piuttosto che ricercare il contrario (quanta evidenza epidemiologica nella letteratura scientifica escluda la possibilità della possibile attribuzione della neoplasia a cause professionali). Non è stata condotta una meta-analisi dei lavori ma semplicemente una raccolta di studi utile ad eventuali utenti della matrice quali i medici di medicina generale, specialisti di medicina del lavoro o di altre branche (urologi, pneumologi, oncologi, ematologi, ecc) per poter valutare l'opportunità di procedere ad ulteriori approfondimenti di tipo specialistico per la ricostruzione dettagliata della anamnesi lavorativa del soggetto in esame.

È per tale motivo che si è deciso di rendere disponibile questa matrice sul sito dedicato al metodo OCCAM (www.occam.it).

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED

BIBLIOGRAFIA

1. BARONE-ADESI F, RICHIARDI L, MERLETTI F: Population attributable risk for occupational cancer in Italy. *Int J Occup Environ Health* 2005; *11*: 23-31
2. BEKELMAN JE, LI Y, GROSS CP: Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003; *289*: 454-465
3. BOFFETTA P, KOGEVINAS M: Introduction: Epidemiologic research and prevention of occupational cancer in Europe. *Environ Health Perspect* 1999; *107*: s229-s231
4. CROSIGNANI P, MASSARI S, AUDISIO R, et al: The Italian Surveillance System for Occupational Cancers: Characteristics, Initial Results and Future Prospects. *Am J Ind Med* 2006; *49*: 791-798
5. D'ANGELO R: Neoplasie professionali: i dati INAIL. *Atti del Congresso: Rischi emergenti e tutela della salute sui luoghi di lavoro*, Napoli 2004
6. DOLL R, PETO R: The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; *66*: 1191-1308
7. GENNARO V, CEPPI M, MONTANARO F: Reanalysis of mortality in a petrochemical plant producing vinyl chloride and polyvinyl chloride. *Epidemiol Prev* 2003; *27*: 221-225
8. GENNARO V, TOMATIS L: Business bias: how epidemiologic studies may underestimate or fail to detect increased risks of cancer and other diseases. *Int J Occup Environ Health* 2005; *11*: 356-359
9. HERNBERG S: "Negative" results in cohort studies: how to recognize fallacies. *Scand J Work Environ Health* 1981; *7*: s121-s126
10. ISTITUTO NAZIONALE DI STATISTICA (ISTAT): *Metodi e Norme*, Serie C n. 11, 1991
11. MIRABELLI D, KAUPPINEN T: Occupational exposures to carcinogens in Italy: an update of CAREX database. *Int J Occup Environ Health* 2005; *11*: 53-63
12. Raj Pandey K: Occupational cancer kills more than 200000 people a year. *BMJ* 2007; *334*: 925
13. ROSENSTOCK L, LEE LJ: Attacks on science: the risks to evidence-based policy. *Am J Public Health* 2002; *92*: 14-18
14. SATIN KP, BAILEY WJ, NEWTON KL, et al: Updated epidemiological study of workers at two California petroleum refineries, 1950-95. *Occup Environ Med* 2002; *59*: 248-256
15. TOMATIS L: Can social injustice be compensated adequately? *Epidemiol Prev* 1994; *18*: 135-140
16. TOMATIS L: The IARC monographs program: changing attitudes towards public health. *Int J Occup Environ Health* 2002; *8*: 144-152