

Studio di mortalità degli addetti alla manifattura del tabacco di Lucca

Mortality among workers in a cigarette factory in Lucca (Tuscany)

Dino Ausilio Parducci,¹ Monica Puccetti,¹ Laura Bianchi Martini,¹ Maria Grazia Roselli,¹ Edoardo Vagheti,¹ Laura Settimi,² Daniela Orsi,³ Giuseppe Battista⁴

¹ UO Igiene e salute nei luoghi di lavoro, USL 2, Lucca

² Istituto superiore di sanità

³ Centro universitario per lo studio e lo sviluppo dei sistemi di prevenzione e protezione dei lavoratori, Università degli studi di Siena

⁴ Sezione di medicina preventiva dei lavoratori e tossicologia ambientale, Dipartimento di farmacologia «G. Segre», Università degli studi di Siena

Corrispondenza: Giuseppe Battista, Medicina preventiva dei lavoratori, Università degli studi di Siena, Policlinico «Le Scotte», viale Bracci 16, 53100 Siena; tel. 0577 586753; fax 0577 586148; e-mail: battista@unisi.it

Riassunto

Il presente studio di coorte è stato condotto per valutare il quadro di mortalità dei lavoratori occupati per almeno sei mesi nella Manifattura Tabacchi di Lucca, nel periodo 01.01.1960-01.01.1994. L'indagine ha preso in esame 2.341 lavoratori (1.585 donne e 756 uomini) iscritti nei libri matricola dell'azienda, per un periodo di follow-up che va dalla data di inizio dell'impiego fino al 01.06.2002 (complessivamente 74.363,5 anni-persona). Ambedue i sessi hanno evidenziato una riduzione di mortalità per tutte le cause (uomini: SMR= 0,8; IC 95% 0,7-0,9; 158 decessi; donne: SMR= 0,9; IC 95% 0,7-1,0; 584 decessi) e i decessi dovuti all'insieme delle patologie tumorali sono risultati confrontabili a quan-

to atteso. Tra le donne, il rischio di decesso per tumore maligno della pleura è risultato elevato (SMR= 6,0; IC 95% 2,4-12,6; 5 decessi osservati). Un decesso per questo tipo di tumore è stato anche osservato tra gli uomini rispetto a 0,4 attesi. Tutte le lavoratrici decedute per tumore maligno della pleura sono state impiegate presso la manifattura tabacchi per almeno 30 anni. L'eccesso di mesoteliomi da noi rilevato ribadisce la necessità di considerare il rischio legato all'uso dell'amianto in molti settori industriali, particolarmente nei casi di processi produttivi svolti con l'impiego di vapore acqueo a scopo estrattivo o energetico.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6): 271-77)

Parole chiave: rischi occupazionali, lavoratori del tabacco, amianto, mesotelioma

Abstract

Aim of the present cohort study was to evaluate the mortality pattern among workers in a cigar and cigarette factory in Lucca, Italy. The study followed 2341 workers (1585 women and 756 men) registered in the company payrolls and employed for at least six months from 1 January 1960 through 1 January 1994. Follow-up was between the start of employment in the factory and 1 June 2002 (totally 74363,5 person-years). For both sexes, all-causes mortality was lower than expected (men: SMR= 0.8; CI 95% 0.7-0.9; 158 deaths; women: SMR= 0.9; CI 95% 0.8-1.0; 584 deaths) and no excess of mortality was reported for all malignant

neoplasms. Among female workers, the frequency of deaths from pleural cancer was elevated at a statistically significant level (SMR= 6.0; CI 95% 2.4-12.6; 5 deaths). One death for pleural cancer also occurred among men versus 0.4 expected. All women deceased from pleural cancer had been working in tobacco manufacturing for at least 30 years. The excess of pleural neoplasms reported in this study suggests the opportunity to evaluate the risk due to asbestos use in many manufacturing industries, especially where steam was used for extractive or warming purpose.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6): 271-77)

Keywords: occupational risks, tobacco workers, asbestos, mesothelioma

Introduzione

I lavoratori addetti alla manifattura del tabacco possono risultare esposti a vari fattori di rischio in grado di contribuire all'insorgenza di patologie di tipo sia acuto sia cronico degenerativo. Tra questi, le polveri di tabacco sono state particolarmente studiate per la loro azione irritante e allergizzante, documentata in una serie di indagini, soprattutto in relazione ad alterazioni della funzione respiratoria.¹⁻¹⁰ Nel valutare gli effetti derivanti dall'esposizione a polveri di tabacco va tenuto presente che anche gli estratti di tabacco incombusto hanno fatto rilevare attività cancerogena su animali.¹¹ Inoltre, la masticazione delle foglie di tabacco e l'aspirazione volontaria della polvere ricavata dalle stesse sono state associa-

te a tumori della cavità orale, dei seni paranasali e dell'esofago nell'uomo.¹²

Altri inquinanti che devono essere considerati nell'ambito della manifattura del tabacco sono i preparati antiparassitari e le fibre di amianto. L'esposizione a residui di antiparassitari in tale ambiente produttivo potrebbe derivare dai trattamenti avvenuti in pieno campo, prima della raccolta delle foglie, oppure dall'impiego a scopo antifungino, nell'ambito della stessa manifattura, di composti per la conservazione del prodotto.¹³⁻¹⁸ Per quanto riguarda l'esposizione a fibre di amianto, in passato tale materiale è stato impiegato per l'isolamento termico delle caldaie e la protezione ignifuga di ambienti utilizzati nelle varie fasi di lavorazione.¹⁹ Inoltre, rimane da ve-

rificare se in Italia, analogamente a quanto avvenuto negli Stati Uniti, siano stati prodotti e utilizzati filtri per sigarette contenenti fibre di crocidolite.²⁰

Un numero limitato di indagini epidemiologiche ha valutato il quadro di mortalità o l'incidenza di patologie specifiche tra i produttori di manufatti del tabacco.

In una prima indagine di coorte, condotta agli inizi degli anni Cinquanta negli Stati Uniti, non emersero differenze tra i tassi di mortalità dei lavoratori dell'industria del tabacco e quelli osservati nella popolazione di riferimento.²¹ In uno studio di mortalità svolto in Inghilterra è emerso un incremento di rischio specifico per il cancro della vescica per gli addetti alla manifattura del tabacco basato su 5 decessi osservati rispetto a 0,7 attesi (rapporto standardizzato di mortalità, SMR= 6,9; IC 95% 2,2-16,2).²² In Italia, infine, un'indagine di coorte sulla manifattura tabacchi di Bologna ha evidenziato un eccesso di mortalità per linfomi non-Hodgkin tra le donne.²³ Per quanto riguarda gli studi di mortalità proporzionale, sempre negli Stati Uniti, su circa 3.000 decessi avvenuti nel periodo 1957-1978 tra gli addetti alla manifattura del tabacco, emerse un eccesso di mortalità per tumore del colon (rapporto di mortalità proporzionale, PMR= 1,3; $p < 0,05$) e per tumori polmonari (PMR= 1,6; $p < 0,05$), questi ultimi riferiti alle sole lavoratrici bianche.²⁴ L'eccesso di rischio per tumore del colon fu riprodotto anche in una successiva analisi di mortalità per occupazione dei veterani statunitensi identificati tra il 1914 e il 1954 e seguiti nel tempo fino al 1980.²⁵ In Danimarca, nell'ambito del programma di valutazione del rischio oncogeno per professione basato sul Registro nazionale dei tumori e su dati censuali, è stato rilevato un incremento di incidenza proporzionale (SPIR) per i tumori di trachea, bronchi e polmoni per i lavoratori dell'industria del tabacco sia uomini sia donne (uomini: SPIR= 1,4, IC 95% 1,0-2,0; donne: SPIR= 1,8, IC 95% 1,2-2,9); per i lavoratori di sesso maschile è stato riportato inoltre un incremento di rischio per leucemie di tipo acuto (SPIR= 3,5; IC 95% 1,1-10,9), mentre per le donne risultava accresciuto il rischio per tumori della laringe (SPIR= 5,6; IC 95% 2,1-14,8).²⁶ Indagini più recenti, riferite sempre alla Danimarca, hanno segnalato un aumento dell'incidenza del tumore della mammella associato all'attività di operaia specializzata nell'industria del tabacco (rapporto standardizzato di incidenza, SIR= 3,1; IC 95% 1,5-5,6).²⁷ L'esposizione a polveri di tabacco è stata altresì segnalata come legata a eccessi di rischio per tumori prostatici in una ricerca di tipo caso-controllo condotta in Canada.²⁸

Gli studi fin qui svolti mostrano notevoli discordanze per quanto riguarda gli organi bersaglio di eventuali fattori cancerogeni nell'industria del tabacco e non sono emerse ipotesi interpretative convincenti per spiegare gli eccessi specifici osservati dai vari autori.

La scelta della metodologia dello studio di coorte, trattandosi nel nostro caso di un'unica azienda, a occupazione preva-

lentemente di sesso femminile, è apparsa la più interessante a seguito della segnalazione di un caso di mesotelioma pleurico in una operaia deceduta nel 2001.

Popolazione in studio

Ciclo produttivo e ambiente di lavoro. La Manifattura Tabacchi di Lucca iniziò la sua attività nel 1865, dopo aver ottenuto la concessione per la produzione di una parte dei sigari toscani, nati a Firenze nel 1815; fino alla cessazione della produzione di sigarette, avvenuta nel 2001, la sede era situata nell'antico convento di San Domenico, in una vasta area del centro storico cittadino. Nel corso del tempo l'attività si è diversificata fino alla costituzione, nel periodo di massima espansione (1960-70), dei due reparti principali: quello per la produzione dei sigari (IV reparto) e quello per la produzione delle sigarette (V reparto). In quel periodo le maestranze contavano fino a 3.000 dipendenti; oggi, con la ristrutturazione dell'azienda e con la privatizzazione della produzione, sono meno di 500; lo stabilimento è stato trasferito recentemente nella zona industriale di Mugnano (LU). La Manifattura di Lucca ha rappresentato il centro di eccellenza per la produzione dei sigari italiani più pregiati («toscano originale», «toscano extra vecchio», «toscano antica riserva», «antico toscano», «moro», «senese», eccetera).

Dalla seconda metà del 1800, la Manifattura Tabacchi di Lucca ha prodotto ininterrottamente sigari, mentre la produzione delle sigarette è iniziata successivamente, tra il 1930 e il 1940; nel 2001 quest'ultima attività, svolta da molti anni anche su licenza della Philip Morris, è stata trasferita a un altro stabilimento del gruppo.

Almeno 7 manifatture tabacchi in Italia sono state attive sotto il controllo dell'Amministrazione monopoli di Stato del Ministero delle finanze e hanno impiegato in passato numerosa manodopera a Bologna, Rovereto, Chiaravalle (AN), Lecce, Scafati (SA), Lucca e Cava dei Tirreni (SA).

Da notare infine che le manifatture tabacchi risultano inserite tra le «industrie di prima classe» nell'elenco delle industrie insalubri (DM 05.09.1994) di cui all'art. 216 del Testo Unico delle leggi sanitarie e in quanto tali non possono operare nelle vicinanze dei centri abitati, a meno di speciali cautele per la salute della popolazione.²⁹

Il ciclo tecnologico per la produzione di sigari consiste sostanzialmente in fasi successive e alternate di scelta, taglio e tranciatura, fermentazione, essiccamento/umidificazione, confezionamento finale nella foglia esterna di tabacco, incollata con amido di mais, e di condizionamento.

La produzione delle sigarette è caratterizzata, oltre che da fasi simili a quelle del ciclo descritto precedentemente, dall'operazione specifica della «concia», effettuata mediante l'uso di sostanze (sodio nitrate, che aumenta il potere di combustione) e soluzioni concianti e aromatizzanti (vaniglia, vanillina, balsamo del Perù, mentolo, *lime*, estratti di tabacco, eccetera); l'avvolgimento del tabacco trinciato in lunghi e sot-

tili fogli di carta avveniva nel reparto macchine, fino alla costituzione di un unico prodotto continuo che veniva poi tagliato a intervalli regolari dalle taglierine, per formare le singole sigarette; per l'incollaggio della carta erano utilizzate colle viniliche.

E' importante ricordare che le partite di tabacco che giungevano nel corso dell'anno venivano stoccate nel magazzino e sottoposte a periodici trattamenti con pesticidi (insetticidi, fungicidi e fumiganti) per la conservazione del prodotto e per la protezione dai parassiti durante il periodo primavera-estate; l'applicazione di tali prodotti era effettuata da lavoratori stagionali o da personale di ditte in appalto, non presenti nella nostra coorte in quanto non registrati nei libri matricola aziendali.

L'ambiente di lavoro è stato studiato, nel corso degli anni Ottanta, in alcune indagini di igiene industriale mirate al contenimento della polverosità ambientale; in particolare la concentrazione di polveri totali in aria presentava valori di grande variabilità nei diversi reparti (range: 0,7-24,9 mg/m³), livelli molto elevati di ammoniaca nei reparti di condizionamento e concentrazioni in aria sostanzialmente accettabili di silice e nicotina.⁴ Non sono stati eseguiti o resi noti dosaggi di pesticidi né misure di fibre di amianto. E' noto tuttavia che le pareti degli essiccatori e le condotte per il trasporto del vapore e le relative guarnizioni potevano contenere asbesto quale materiale di

coibentazione per evitare la dispersione del calore almeno fino agli inizi degli anni Ottanta; in tale periodo, sarebbero state realizzate opere di sostituzione dei materiali contenenti amianto con fibre artificiali e con elementi in gomma.

Metodi

Sono stati considerati i lavoratori attivi nella Manifattura Tabacchi di Lucca per almeno 6 mesi nel periodo 1960-1994. I nominativi e le caratteristiche anagrafiche dei soggetti di interesse sono stati raccolti attraverso i libri matricola aziendali. Per i dipendenti non più in servizio si è proceduto all'accertamento dello stato in vita attraverso gli Uffici anagrafici dei rispettivi comuni di residenza. Il periodo di osservazione (follow-up) si estende dalla data di inizio dell'impiego in manifattura fino al 01.06.2002. I soggetti per cui è risultato impossibile accertare lo stato in vita sono stati considerati viventi alla fine del follow-up. Le cause di decesso rilevate dai certificati di morte sono state codificate da un gruppo di esperti utilizzando il Codice internazionale delle malattie (ICD) in vigore nel periodo storico in cui sono avvenuti i singoli decessi. I rapporti tra decessi osservati e decessi attesi per causa, standardizzati per classi quinquennali di periodo storico di osservazione e classi quinquennali di età, sono stati calcolati separatamente per uomini e per donne, e per la coorte nel suo insieme, una volta standardizzato

per sesso. I valori attesi sono stati ottenuti applicando i tassi regionali di mortalità per causa agli anni-persona di osservazione accumulati nella coorte. La significatività statistica degli SMR e i relativi intervalli di confidenza sono stati calcolati assumendo la distribuzione di Poisson per il numero dei decessi osservati. L'analisi dei dati è stata effettuata utilizzando il Programma di analisi di mortalità occupazionale (OCMAP).³⁰

Variabili	uomini		donne	
	n.	%	n.	%
stato in vita				
vivo	588	77,8	978	61,7
morto	158	20,9	584	36,8
perso al follow-up	10	1,3	23	1,5
totale	756	100	1.585	100
anni-persona				
	21.437,5		52.926	
età all'assunzione				
15-19	19	1,5	467	29,5
20-29	513	67,9	900	56,8
30-39	191	25,3	202	12,7
40-49	26	3,4	15	0,9
50+	7	0,9	1	0,1
periodo di assunzione				
< 1964	232	30,7	1.217	76,8
1965-1969	72	9,5	2	0,1
1970-1974	117	15,5	1	0,1
1975-1979	253	33,5	330	20,8
1980-1984	64	8,5	28	1,5
1985-1989	9	1,2	2	0,1
1990-1994	9	1,2	5	0,3
durata dell'impiego				
< 5	33	4,4	11	0,6
5-9	23	3,1	10	0,7
10-15	81	10,7	61	3,9
> 15	619	81,8	1.503	94,8

Tabella 1. Stato in vita e principali caratteristiche dei lavoratori della Manifattura Tabacchi di Lucca.

Table 1. Characteristics and vital status of workers of the cigarette factory in Lucca.

Causa di morte (ICD-9)	uomini			donne		
	oss.	SMR	IC 95%	oss.	SMR	IC 95%
tutte le cause (1-999)	158	0,8**	0,7 - 0,9	584	0,9**	0,8-1,0
malattie infettive (1-139)	0			4	1,1	0,4-2,6
tumori maligni (140-209)	62	0,9	0,7 - 1,1	200	1,0	0,9-1,2
tumori benigni (210-238)	2	5,4	0,9 - 16,9	0		
tumori di natura n.s. (230-239)	1	1,2	0,0 - 5,6	3	1,1	0,3-2,8
diabete (250)	2	0,6	0,1 - 1,8	14	0,5**	0,3-0,9
malattie del sangue (280-289)	2	3,8	0,7 - 11,9	0		
disturbi psichici (290-319)	0			5	1,0	0,4-2,0
malattie del sist. nervoso (320-358)	0			6	0,4**	0,2-0,8
malattie cardiovascolari (390-458)	59	0,8	0,7 - 1,0	215	0,7**	0,6-0,8
malattie dell'app. respiratorio (460-519)	2	0,2**	0,0 - 0,5	31	1,1	0,8-1,5
bronchite, enfisema, asma (490-493)	1	0,2**	0,0 - 0,7	14	1,2	0,7-1,8
malattie dell'app. digerente (520-577)	6	0,5	0,2 - 1,0	33	1,1	0,8-1,4
malattie dell'app. genito-urinario (580-629)	4	1,6	0,6 - 3,7	18	2,3**	1,5-3,4
cause mal definite (780-799)	4	2,7*	1,2 - 5,3	10	0,8	0,4-1,4
cause violente (800-999)	4	0,3**	0,0 - 0,6	16	0,6**	0,4-0,9

*p <0,05 **p <0,01

Tabella 2. Decessi osservati (oss.), rapporti standardizzati di mortalità (SMR) e intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) per causa. Manifattura Tabacchi di Lucca, 1960-2002.

Table 2. Observed deaths (oss.), Standardized Mortality Ratios (SMR) and 95% confidence intervals (CI 95%) by cause. Cigarette factory in Lucca, 1960-2002.

Risultati

Un totale di 2.341 lavoratori, di cui 756 uomini e 1.585 donne, sono stati compresi nello studio. Come mostrato in tabella 1, alla fine del follow-up (01.06.2002) sono stati accumulati 74.363,5 anni-persona (21.437,5 per gli uomini; 52.926,0 per le donne); circa il 70% della coorte è formato da sole donne. Il 32% dei soggetti in esame è risultato deceduto nel corso del periodo di osservazione, solo per l'1,4% non è stato possibile procedere all'accertamento dello stato in vita. La durata dell'impiego è descritta in tabella 1.

I risultati dell'analisi di mortalità per tutte le cause e per le principali patologie hanno evidenziato un quadro complessivamente favorevole per i lavoratori in esame (tabella 2), con una riduzione statisticamente significativa della mortalità per tutte le cause, tumorali e non tumorali, in ambo i sessi (uomini: SMR= 0,8; IC 95% 0,7-0,9; donne: SMR= 0,9; IC 95% 0,8-1,0). I decessi causati da malattie cardiovascolari sono inferiori a quelli osservati nella popolazione generale (uomini: SMR= 0,8; IC 95% 0,7-1,0; donne: SMR= 0,7; IC 95% 0,6-0,8). Tra gli uomini, si riscontra una riduzione di particolare rilievo per le malattie dell'apparato respiratorio (2 decessi osservati rispetto a 12 attesi), mentre tra le donne i decessi dovuti a queste patologie sono confrontabili con quanto atteso (SMR= 1,1; IC 95% 0,8-1,5).

Tra le lavoratrici, si osserva un incremento statisticamente significativo di decessi causati da nefrite (SMR= 2,8; IC 95% 1,8-4,3), basato su 16 casi osservati rispetto a 5,7 attesi. Questa stessa causa di morte risulta in eccesso anche tra gli uomini, sebbene l'incremento di rischio non raggiunga la significatività statistica (SMR= 2,7; IC 95% 0,9-6,2).

La mortalità per tutti i tumori maligni è confrontabile con quanto atteso sulla base dei dati regionali di riferimento (uomini: SMR= 0,9; IC 95% 0,7-1,1; donne: SMR= 1,0; IC 95% 0,9-1,2).

L'analisi di mortalità per specifiche cause tumorali (tabella 3) evidenzia invece una rilevante riduzione dei tumori gastrici in ambo i sessi (uomini: SMR= 0,3; IC 95% 0,1-0,9; donne: SMR= 0,4; IC 95% 0,2-0,7) calcolata per gli uomini su 3 casi osservati rispetto a 9,7 attesi e per le donne su 11 decessi rispetto a 25,0 attesi. Tra le lavoratrici, vengono osservati un eccesso di mortalità dovuto a tumori della cistifellea e dotti biliari (SMR= 2,0; IC 95% 1,1-3,4) e rilevanti incrementi di rischio per tumori della pleura (SMR= 6,0; IC 95% 2,4-12,6) e del connettivo (SMR= 6,5; IC 95% 1,8-16,7) basati, rispettivamente, su cinque casi osservati rispetto a 0,8 attesi e su tre casi osservati rispetto a 0,5 attesi. Tra gli uomini, si segnala un eccesso di mortalità anche per tumori della tiroide (SMR= 12,0; IC 95% 2,1-37,8), essendo stati rilevati due casi rispetto a 0,2 attesi; un caso di tumore della pleura (rispetto a 0,4 attesi) è stato registrato anche tra i lavoratori di sesso maschile.

E' stata verificata la registrazione nell'archivio regionale toscano dei mesoteliomi maligni, per tre dei sei casi di tumore della pleura osservati in questo studio, e deceduti successivamente alla data di attivazione (1988) del registro stesso, con i seguenti risultati: uno registrato e due non registrati. Per questi ultimi, si è proceduto a una operazione di «best evidence», recuperando le cartelle cliniche dei loro ricoveri ospedalieri le quali non contenevano informazioni sufficienti per porre una diagnosi certa di mesotelioma pleurico.

Discussione

I risultati del presente studio evidenziano una riduzione della mortalità nella coorte per tutte le cause, tumorali e non tumorali (come osservato anche nella coorte di Bologna)²³ ed eccessi di mortalità per tumori della pleura e tumori del connettivo non rilevati in altre indagini.

La riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause (*healthy worker effect*) riscontrata nella presente coorte appare sostenuta principalmente, per le femmine, dalla ridotta mortalità per malattie del sistema nervoso, diabete, cause violente e per malattie cardiovascolari; per i maschi, invece, la riduzione di mortalità per tutte le cause è spiegabile soprattutto dalla diminuita mortalità per malattie dell'apparato respiratorio e per cause violente.

Per quanto riguarda la patologia tumorale, la mortalità complessivamente osservata in questa coorte è praticamente uguale a quella risultante dai dati regionali di riferimento; il presente studio non ha messo in evidenza incrementi di rischio per patologie neoplastiche già riportati dalla letteratura scientifica in associazione alla produzione di derivati del tabacco. In particolare, non sono stati rilevati eccessi statisticamente

significativi di neoplasie del sistema linfemopoietico o di tumori del colon, della vescica, del polmone, della laringe, della mammella o della prostata, come segnalato in altri studi già pubblicati.^{21,23,24,27}

Ancora, analogamente a quanto rilevato nello studio sulla manifattura di Bologna,²³ nella nostra coorte risulta evidente la riduzione del rischio dei soggetti di sesso maschile per quanto riguarda la mortalità per tumore gastrico; occorre però tenere presente che il tasso di mortalità regionale, standardizzato sulla popolazione europea per il periodo 1998-2000 per tale causa è 23,8 per i maschi e 11,2 per le femmine (per 100.000) spinto in Toscana a valori più elevati che per la provincia di Lucca (rispettivamente 19,2 per i maschi e 6,4 per le femmine) dal contributo apportato dalle province di Siena e Arezzo che, come è noto, presentano tassi tra i più elevati in Italia.

E' risultato invece altamente significativo, con 6 casi osservati rispetto a 1,2 attesi, l'incremento di rischio per il mesotelioma pleurico. Le cinque donne decedute per tumore maligno della pleura sono risultate attive nella Manifattura Tabacchi di Lucca per almeno 31 anni, con una durata media

Patologia tumorale (ICD-9)	uomini			donne		
	oss.	SMR	IC 95%	oss.	SMR	IC 95%
esofago (150)	2	1,2	0,2-3,9	1	0,7	0,0-3,3
stomaco (151)	3	0,3**	0,1-0,9	11	0,4**	0,2-0,7
intestino (152-154)	8	1,3	0,6-2,3	28	1,2	0,8-1,6
fegato e dotti intraepatici (155)	5	1,4	0,5-2,9	13	1,3	0,8-2,1
cistifellea e dotti biliari (156)	0			10	2,0*	1,1-3,4
pancreas (157)	5	1,9	0,8-4,0	9	1,0	0,5-1,8
peritoneo e retroperitoneo (158)	1	3,5	0,2-16,6	2	1,5	0,3-4,6
digerente non specificato (159)	0			5	0,8	0,3-1,6
naso e seni paranasali (160)	0			1	6,7	0,3-31,7
laringe (161)	1	0,5	0,0-2,4	0		
trachea, bronchi e polmoni (162)	17	0,9	0,5-1,3	15	1,2	0,7-1,8
pleura (163)	1	2,6	0,1-12,4	5	6,0**	2,4-12,6
ossa (170)	0			2	1,8	0,3-5,6
connettivo (171)	0			3	6,5**	1,8-16,7
melanoma (172)	0			2	1,3	0,2-4,1
mammella (174)	0			32	1,0	0,7-1,4
utero (180-183)	-	-	-	18	1,4	0,9-2,0
ovaio (183)	-	-	-	11	1,2	0,7-2,0
prostata (185)	4	1,1	0,4-2,5	-	-	-
vescica (188)	2	0,7	0,1-2,2	5	1,6	0,6-3,3
organi genitourinari altri e non spec. (189)	0			2	1,1	0,2-3,4
sistema nervoso (190-192)	0			5	1,0	0,4-2,2
ghiandole endocrine (193-194)	3	12,4**	3,4-32,0	2	1,4	0,3-4,6
tumori maligni a sede n.s. (199)	1	0,7	0,0-3,2	3	0,6	0,2-1,6
linfomi e leucemie (200-208)	4	0,9	0,3-2,0	10	0,7	0,4-1,2

*p <0,05 **p <0,01

Tabella 3. Decessi osservati (oss.), rapporti standardizzati di mortalità (SMR) e intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) per cause tumorali. Manifattura Tabacchi di Lucca, 1960-2002.

Table 3. Observed deaths (oss.), Standardized Mortality Ratios (SMR) and 95% confidence intervals (CI 95%) by tumors. Cigarette factory in Lucca, 1960-2002.

dell'attività lavorativa di 36 anni; il tempo di induzione/latenza è compreso tra 39 e 59 anni (media: 49,6 anni); il lavoratore maschio, invece, ha svolto la sua attività nell'opificio di Lucca per 10 anni e presenterebbe un periodo di latenza di 11 anni qualora precedenti lavori non abbiano comportato altre esposizioni ad amianto.

Esistono varie segnalazioni di casi isolati di mesoteliomi della pleura in soggetti addetti alla manifattura del tabacco,^{20,31-33} e indagini ambientali hanno documentato la presenza dell'amianto in alcuni stabilimenti anche a distanza di molti anni dalle eventuali bonifiche poste in essere: nella Manifattura di Torino, attualmente dismessa, è stata specificamente evidenziata la presenza di crisotilo e amosite anche a distanza di anni dall'esecuzione di opere di ristrutturazione e di bonifica dei luoghi di lavoro;³¹ presso la Manifattura di Verona, anch'essa non più in funzione, l'amosite si presentava applicata a spruzzo sul soffitto dei locali di produzione delle sigarette¹⁹ e un'indagine condotta su 238 lavoratori ha portato al riconoscimento di 5 casi con placche pleuriche tra coloro che avevano lavorato nei suddetti locali;³⁴ la Manifattura di Chiaravalle (AN), infine, risulta essere stata oggetto di una campagna di bonifica da parte della Sadi spa di Altavilla Vicentina, azienda attiva nel campo delle bonifiche da amianto.³⁵ L'insieme di queste osservazioni risulta indicativo, nel settore, di una possibile esposizione a fibre di amianto di entità non trascurabile. L'uso dell'amianto è stato accertato per i decenni scorsi come coibentante di caldaie e tubi impiegati per la produzione e il trasporto del vapore acqueo necessario al trattamento del tabacco; le coibentazioni venivano poi rimosse periodicamente per usura e per interventi di manutenzione.

Nella presente coorte, non sono stati rilevati eccessi di mortalità per altre malattie correlabili all'esposizione professionale ad amianto o al fumo di tabacco; in particolare, gli SMR per carcinoma del polmone si aggirano intorno all'unità sia per gli uomini sia per le donne e la mortalità per malattie dell'apparato respiratorio e cardiovascolare è addirittura ridotta. Anche l'osservazione di tre casi di tumori del tessuto connettivo tra le femmine risulta altamente significativa; queste lavoratrici sono state attive presso la Manifattura di Lucca per almeno 30 anni, con una anzianità lavorativa media di 37 anni; il tempo di induzione/latenza risulta compreso tra 48 e 73 anni (media: 54,6 anni); due sarcomi sono stati registrati rispettivamente a carico del retto e del sottocutaneo della testa, uno senza indicazione di sede.

I sarcomi dei tessuti molli sono stati ripetutamente associati in letteratura a esposizioni occupazionali a erbicidi fenossiacidi, a clorofenoli e ai relativi contaminanti (diossine) sia tra gli addetti alla produzione sia tra gli addetti alla loro applicazione.^{14,36-39} Si può ipotizzare che l'esposizione a pesticidi si sia realizzata tra i lavoratori della Manifattura sia a causa dei residui derivanti dai trattamenti avvenuti prima della raccolta, sia a seguito dell'impiego di preparati antiparassitari nel magazzino. Si sarebbe, comunque, in ogni caso trattato di una

esposizione indiretta; va infatti ricordato che, per quanto è di nostra conoscenza, i lavoratori direttamente addetti all'applicazione dei pesticidi erano assunti con contratto stagionale o intermittente e non è stato possibile comprenderli nella coorte oggetto dell'analisi.

Considerazioni analoghe possono essere svolte per i decessi per tumori della cistifellea e dei dotti biliari da noi osservati tra le donne, con 10 casi rispetto a 4,9 attesi. Alcune indagini epidemiologiche hanno, infatti, evidenziato una più elevata frequenza di tali neoplasie tra i lavoratori addetti alla produzione, alla formulazione e all'applicazione dei pesticidi.^{16,17,40} Uno studio caso-controllo ha documentato una concentrazione biliare di insetticidi organoclorurati significativamente superiore nei pazienti con carcinoma della colecisti rispetto ai controlli⁴¹ e, d'altro canto, la persistenza degli antiparassitari applicati sul tabacco è stata documentata e segnalata da numerosi autori sin dagli anni Sessanta;^{13,42,43} attualmente la maggior parte dei paesi produttori, tra cui l'Italia, ha adottato leggi che impongono controlli di qualità sul prodotto finito per la determinazione dei livelli di contaminazione.⁴⁴

Per i due casi di tumori della tiroide occorsi tra i maschi non esistono spiegazioni plausibili e possono essere considerati, a nostro giudizio, come relativi a un evento casuale. Si segnala comunque, a carattere puramente speculativo, che recenti studi sperimentali hanno evidenziato incrementi di rischio per cancro della tiroide in seguito a esposizione a mancozeb, un ditiocarbammato usato come fungicida.^{15,45,46}

Non è possibile, inoltre, fornire un'interpretazione plausibile dal punto di vista biologico per l'incremento di mortalità osservato nella nostra coorte per malattie non neoplastiche dell'apparato genitourinario.

In sintesi le indagini che finora hanno preso in esame la mortalità o l'incidenza per patologie tumorali in relazione all'attività svolta nelle manifatture tabacchi non hanno ancora evidenziato risultati consistenti tra loro, suggerendo che nei diversi ambiti lavorativi potrebbero essersi verificate condizioni di esposizione a tossici ambientali anche diversificate tra loro.

Le nostre osservazioni sui tumori della pleura, tuttavia, inducono a un'attenta verifica delle opere di bonifica ambientale da effettuare anche in prospettiva di una riconversione degli stabilimenti industriali, spesso ubicati nei centri storici, ad altri usi pubblici o privati.

Conflitti di interesse: nessuno

Bibliografia

1. Gleich GJ, Welsh PW, Yunginger JW, Hyatt RE, Catlett JB. Allergy to tobacco: an occupational hazard. *N Engl J Med* 1980; 302: 617-619.
2. Huuskonen MS, Husman K, Järvisalo J et al. Extrinsic allergic alveolitis in the tobacco industry. *Br J Ind Med* 1984; 41: 77-83.
3. Huuskonen MS, Järvisalo J, Koskinen H, Kivistö H. Serum angiotensin-converting enzyme and lysosomal enzymes in tobacco workers. *Chest* 1986; 89: 224-228.

4. Viegi G, Paggiaro PL, Begliomini E, Vagheti E, Paoletti P, Giuntini C. Respiratory effects of occupational exposure to tobacco dust. *Br J Ind Med* 1986; 43: 802-808.
5. Lander F, Gravesen S. Respiratory disorders among tobacco workers. *Br J Ind Med* 1988; 45: 500-502.
6. Kjaergaard SK, Pedersen OF, Frydenberg M, Schonheyder H, Andersen P, Bonde GJ. Respiratory disease and lung function in a tobacco industry. *Arch Environ Health* 1989; 44: 164-170.
7. Kjaergaard SK, Pedersen OF. Dust exposure, eye redness, eye cytology and mucous membrane irritation in a tobacco industry. *Int Arch Occup Environ Health* 1989; 61: 519-525.
8. Mustajbegovic J, Zuskin E, Schachter EN, Kern J, Luburic-Milas M, Pucarin J. Respiratory findings in tobacco workers. *Chest* 2003; 123: 1740-1748.
9. Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN et al. Immunological and respiratory changes in tobacco workers. *Am J Ind Med* 2004; 45: 76-83.
10. Pecegueiro M. Airborne contact dermatitis to tobacco. *Contact Dermatitis* 1987; 17: 50-51.
11. Bock FG, Moore GE, Crouch SK. Tumor-promoting activity of extracts of unburned tobacco. *Science* 1964; 145: 831-833.
12. Jayant K, Balakrishnan V, Sanghvi D, Jussawalla DJ. Quantification of the role of smoking and chewing tobacco in oral, pharyngeal, and oesophageal cancers. *Br J Cancer* 1977; 35: 232-235.
13. International Agency for Research on Cancer. *Tobacco smoking*. Lyon, IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Vol. 38, 1986.
14. International Agency for Research on Cancer. *Overall Evaluation of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1-42*. Lyon, IARC Monographs, 1987; 7(suppl): 154-160.
15. Camoni I. Opinion Expressed by the Italian National Advisory Toxicological Committee on some active ingredients of pesticides. Istituto superiore di sanità (ISS), *Relazioni* 1996; 96/1: 85-89.
16. Brown DP. Mortality of workers employed at organochlorine pesticide manufacturing plants – an update. *Scand J Work Environ Health* 1992; 18: 155-161.
17. Figà-Talamanca I, Mearelli I, Valente P. Mortality in a cohort of pesticide applicators in an urban setting. *Int J Epidemiol* 1993; 22(4): 674-676.
18. Hardell L, Eriksson M, Degerman A. Meta-analysis of four Swedish case-control studies on exposure to pesticides as risk-factor for soft-tissue sarcoma including the relation to tumour localization and histopathological type. *Int J Oncol* 1995; 6: 847-851.
19. Verga V. Rimozione dell'amianto: l'esperienza di Verona. *Atti del Convegno «Problematiche Sanitarie Derivanti da Esposizione ad Amianto»*, Venezia, 22.1.1993.
20. Talcott JA, Thurber WA, Kantor AF et al. Asbestos-associated diseases in a cohort of cigarette-filter workers. *N Engl J Med* 1989; 321: 1220-1223.
21. Dorn HE, Baum WS. Mortality among workers in cigarette factories. *Ind Med Surg* 1955; 24(6): 239-241.
22. Dolin PJ, Cook-Mozaffari P. Occupation and bladder cancer: a death-certificate study. *Br J Cancer* 1992; 66: 568-578.
23. Settini L, Costellati L, Naldi M, Bersani G, Olanda S, Maiozzi P. Mortality among workers in an Italian cigarette factory. *Occup Med* 1999; 49: 361-364.
24. Blair A, Berney BW, Heid MF, White DW. Causes of death among workers in the tobacco industry. *Arch Environ Health* 1983; 38: 223-228.
25. Hrubec Z, Blair AE, Vaught J. Mortality risks by industry among U.S. veterans of known smoking status. *NIH Publication* 1995; 2: 95-2747.
26. Holsen JH, Jensen OM. Occupation and risk of cancer in Denmark. An analysis of 93810 cancer cases, 1970-1979. *Scand J Work Environ Health* 1987; 13(suppl 1): 1-72.
27. Rix Bo A, Skov T, Lyng E. Socioeconomic group, occupation and incidence of breast cancer and genital cancer among women in Denmark. *Eur J Pub Health* 1997; 7: 177-181.
28. Siemiatycki J. *Risk Factors for Cancer in the Workplace*. CRC Press, Boca Raton (USA), 1991.
29. DM 05.09.1994. «Elenco delle industrie insalubri di cui all'art 216 del testo unico delle leggi sanitarie». GU n. 220 del 20.09.1994.
30. Marsh GM, Preininger M, Ehland J et al. OCMAP/PC: A user-oriented occupational cohort mortality analysis program for the IBM PC. *The American Statistician* 1986; 40: 308-309.
31. Polizzi S, Falchetta R, Scansetti G, Massola A. Mesotelioma pleurico e industria del tabacco: descrizione di casi clinici. In: Minoia C, Scansetti G, Piolatto G, eds. *L'amianto: dall'ambiente di lavoro all'ambiente di vita. Nuovi indicatori per futuri effetti*. Pavia, Fondazione Salvatore Maugeri, 1997, pp. 313-318.
32. Huncharek M. Pleural mesothelioma in a cigarette filter factory worker. *Scand J Work Environ Health* 1994; 20: 146-147.
33. Regione Toscana, Giunta regionale. *Archivio regionale toscano dei mesoteliomi maligni. Rapporto sulla casistica 1988-2000*. Edizioni Regione Toscana, Firenze, 2002.
34. Sarto F. Significato e validità della sorveglianza sanitaria agli "ex esposti dimessi" ad amianto. *Ambiente Risorse e Salute* 1998; 64: 46-52.
35. SADI. Indirizzo internet: www.sadi.it/it/ambiente.html
36. Kogevinas M, Kauppinen T, Winkelmann R et al. Soft Tissue Sarcoma and Non-Hodgkin's Lymphoma in Workers Exposed to Phenoxy Herbicides, Chlorophenols, and Dioxins: Two Nested Case-Control Studies. *Epidemiology* 1995; 6(4): 396-402.
37. Kogevinas M, Becher H, Benn T et al. Cancer Mortality in Workers Exposed to Phenoxy Herbicides, Chlorophenols, and Dioxins. An expanded and updated international cohort study. *Am J Epidemiol* 1997; 145(12): 1061-1075.
38. Wingren G, Fredrikson M, Brage HN, Nordenskjold B, Axelson O. Soft tissue sarcoma and occupational exposures. *Cancer* 1990; 66(4): 806-811.
39. Saracci R, Kogevinas M, Bertazzi PA et al. Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols. *Lancet* 1991; 338(8774): 1027-1032.
40. Amoateng-Adjepong Y, Sathiakumar N, Delzell E, Cole P. Mortality among Workers at a Pesticide Manufacturing Plant. *JOEM* 1995; 37(4): 471-478.
41. Shukla VK, Rastogi AN, Adukia TK, Raizada RB, Reddy DC, Singh S. Organochlorine pesticides in carcinoma of the gallbladder: a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10(2): 153-156.
42. Domanski JJ, Haire PL, Sheets TJ et al. Insecticide residues on 1973 U.S. tobacco products. *Tob Sci* 1974; XVIII: 108-109.
43. Hueper WC. *Occupational and Environmental Cancers of the Respiratory System*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, 1966.
44. DM 22.01.1998. «Limiti massimi di residui di sostanze attive dei prodotti fitosanitari nei prodotti destinati all'alimentazione». GU n. 78 del 03.03.1998.
45. Hurley PM. Mode of carcinogenic action of pesticides inducing thyroid follicular cell tumors in rodents. *Environ Health Perspect* 1998; 106(8): 437-445.
46. Cocco P. On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disrupting health effects. *Cad Saude Publica* 2002; 18(2): 379-402.