

## Mortalità nella coorte dei lavoratori del cemento amianto della Eternit di Casale Monferrato

## Mortality in the cohort of the asbestos cement workers in the Eternit plant in Casale Monferrato (Italy)

Marinella Bertolotti,<sup>1,2</sup> Daniela Ferrante,<sup>1</sup> Dario Mirabelli,<sup>2,3</sup> Mario Botta,<sup>4</sup> Marinella Nonnato,<sup>2</sup> Annalisa Todesco,<sup>1</sup> Benedetto Terracini,<sup>3</sup> Corrado Magnani<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Unità di statistica medica ed epidemiologia dei tumori, Dipartimento di scienze mediche, Università del Piemonte Orientale e CPO Piemonte, Novara.

<sup>2</sup> Registro mesoteliomi del Piemonte e CPO Piemonte, Torino.

<sup>3</sup> Università di Torino, Centro interdipartimentale G. Scansetti.

<sup>4</sup> UO oncologia, Ospedale S.Spirito di Casale Monferrato

Corrispondenza: Corrado Magnani, Dipartimento di scienze mediche, Università del Piemonte Orientale e CPO Piemonte, via Solaroli 17, 28100 Novara; tel. 0321 3732057; fax 0321 620421; e-mail: corrado.magnani@cpo.it

### Cosa si sapeva già

■ Lo stabilimento Eternit di Casale Monferrato, uno dei maggiori produttori del cemento-amianto in Italia, è stato attivo dal 1907 al 1986 e i principali tipi di amianto utilizzati erano il crisotilo e la crocidolite. Lo studio sulla mortalità della coorte di lavoratori è stato pubblicato per la prima volta nel 1987 con aggiornamento nel 1996.

Tali studi hanno evidenziato un aumento statisticamente significativo della mortalità per i tumori dell'apparato respiratorio, in particolare per il tumore del polmone, della pleura, del peritoneo e un incremento della mortalità per asbestosi.

### Cosa si aggiunge di nuovo

■ Si aggiorna al 2003 lo studio di mortalità della coorte di lavoratori dello stabilimento, con nuove analisi per durata di esposizione, latenza e periodo dalla cessazione dell'esposizione. In entrambi i sessi è stato confermato un aumento della mortalità per tutte le cause, tumore polmonare, tumore della pleura, tumore del peritoneo e asbestosi. Gli RSM per tumore polmonare e tumore della pleura hanno un andamento curvilineo con flessione alle latenze più lunghe e dopo oltre 30 anni dalla cessazione dell'esposizione. Gli RSM per il tumore del peritoneo hanno andamento monotono crescente. La latenza per queste neoplasie si riduce con le esposizioni di maggiore durata.

Tra le donne è stato inoltre confermato l'aumento della mortalità per tumore dell'ovaio e dell'utero.

### Riassunto

**Obiettivo:** il presente studio riguarda l'aggiornamento della mortalità dei lavoratori dello stabilimento Eternit di Casale Monferrato, uno dei più importanti stabilimenti italiani per la produzione di lastre piane e ondulate, tubi per canne fumarie e tubi per condutture ad alta pressione in cemento-amianto, attivo tra il 1907 e il 1986.

**Disegno:** studio di coorte storico.

**Setting:** la coorte ha incluso 3.443 lavoratori (2.663 maschi e 780 donne) in forza al 01.01.1950 fino alla chiusura dello stabilimento nel 1986. Nove soggetti sono stati esclusi per dati incompleti. Il follow-up è terminato nel 2003. Sono stati calcolati i rapporti standardizzati di mortalità (RSM) generale e causa-specifica nel periodo 1965-2003, ossia i rapporti tra i decessi osservati e quelli attesi in base ai tassi specifici per sesso, età e periodo in Piemonte.

**Outcome principali:** analisi di mortalità causa-specifica.

**Risultati:** il follow-up è stato completato per il 99% della coorte: il 42% dei soggetti era vivo, il 57% deceduto e il rimanente

1% era emigrato all'estero o irreperibile al censimento. In entrambi i sessi, è stato osservato un aumento statisticamente significativo della mortalità per tutte le cause (uomini: RSM 135,1; 1.438 oss *vs* 1.064,1 att;  $p < 0,01$ ; donne: RSM 149,5; 371 oss *vs* 248,2 att;  $p < 0,01$ ). Gli RSM per i tumori maligni del polmone, della pleura e del peritoneo e quelli per l'asbestosi sono largamente aumentati e tendono a crescere in funzione di durata di esposizione e latenza. In caso di esposizioni di maggior durata, aumenti significativi del RSM per i tumori pleurici sono presenti dopo latenze più brevi. Tra gli uomini, nelle fasce massime di latenza gli incrementi degli RSM si riducono di ampiezza per i tumori maligni del polmone e della pleura (ma non per i tumori del peritoneo, né per l'asbestosi); analoga riduzione di ampiezza si osserva al trascorrere del tempo dalla cessazione dell'esposizione.

Tra le donne è stato osservato un aumento significativo della mortalità per i tumori di corpo dell'utero (RSM 256,9; 15 oss *vs* 5,8 att;  $p < 0,01$ ), ovaio (RSM 227,3; 9 oss *vs* 4,0 att;  $p < 0,05$ ) e retto (RSM 318,6; 9 oss *vs* 2,8 att;  $p < 0,01$ ).

**Conclusioni:** è stato confermato l'aumento statisticamente significativo della mortalità per le principali patologie asbesto-correlate, proporzionale alla durata di esposizione. In rapporto alla latenza, gli RSM per tumori polmonari e pleurici hanno andamento curvilineo, con flessione alle latenze più lun-

ghie (e oltre 30 anni dalla cessazione dell'esposizione), mentre gli RSM per tumori peritoneali e asbestosi hanno andamento monotono crescente.

(*Epidemiol Prev* 2008; 32(4-5): 218-28)

**Parole chiave:** amianto; mortalità; rapporto standardizzato di mortalità (RSM)

## Abstract

**Objective:** the present report updates the mortality cohort study of «Eternit» workers in Casale Monferrato, one of the major plant for the production of corrugated and plain sheets, tubes and high-pressure pipes in asbestos-cement in Italy, active between 1907-1986.

**Design:** retrospective cohort study.

**Setting:** the cohort included 3,443 blue-collar workers (2,663 men and 780 women) active between 1950 and 1986. Nine subjects had been excluded because of incomplete data. The follow-up ended in 2003. Mortality in the cohort was compared to the cause-specific rates for age and period of the Piedmont population and the SMR values were calculated for the period 1965-2003.

**Main outcome:** analysis of cause-specific mortality

**Results:** follow-up was completed for 99.0% of the subjects. At the end of follow-up, 42% of the subjects were alive, 57% deceased and 1% lost to follow-up or moved abroad. In both sexes, a statistically significant increase of mortality for all causes (men: SMR 135.1; 1,438 obs vs 1,064.1 exp;  $p < 0.01$ ; women: RSM 149.5; 371 obs vs 248.2 exp;  $p < 0.01$ ) was observed. The SMRs for lung, pleural and peri-

toneal cancer and for asbestosis increased according to duration of exposure and latency. For pleural cancer, increasing risks at shorter latencies were observed as exposure length increased. In men, the increase in the SMRs for lung and pleural cancer was reduced in the category of longest latency; still increased but declining SMRs were also observed at longer time since first exposure. Mortality from peritoneal cancer and asbestosis, on the contrary, increased with latency and with time since last exposure. Among women, a significant increase of mortality for uterine cancer (SMR 256.9; 15 obs vs 5.8 exp;  $p < 0.01$ ), ovarian cancer (SMR 227.3; 9 obs vs 4.0 exp;  $p < 0.05$ ) and rectum cancer (SMR 318.6; 9 obs vs 2.8 exp;  $p < 0.01$ ) was observed.

**Conclusion:** a significant increase in mortality from the main asbestos-related diseases was confirmed by duration of exposure. In relation to latency, The SMRs for lung and pleural cancer present a curvilinear trend with a decrease for longest latency periods (after 30 years from the cessation of exposure). The SMRs for peritoneal cancer and asbestosis showed a monotonic increase.

(*Epidemiol Prev* 2008; 32(4-5): 218-28)

**Keywords:** Asbestos; mortality; standardized mortality ratio (SMR)

## Introduzione

In Italia la produzione di cemento-amianto ha costituito il principale uso della fibra di amianto in termini quantitativi ed è stata l'attività industriale che ha determinato il maggior numero di lavoratori esposti. L'uso di amianto è stato vietato dalla legge n. 257 del 13.04.1992, ma permane l'interesse scientifico e di sanità pubblica per la stima del rischio associato con alcune caratteristiche dell'esposizione, in particolare con il tempo trascorso dall'inizio e dalla fine. Nel 1987 è stato presentato il primo studio di mortalità sui lavoratori dello stabilimento Eternit di Casale Monferrato,<sup>1</sup> osservando un'elevata frequenza di neoplasie del polmone o della pleura e di asbestosi. Successivamente il follow-up della coorte dei dipendenti della Eternit fu esteso al 1993<sup>2</sup> e la maggiore durata del periodo di osservazione consentì di stimare con maggiore precisione la mortalità per i tumori in sedi diverse dal polmone e dalla pleura, in particolare osservando un aumento dei tumori maligni dell'ovaio e dell'utero tra le donne.

Questo studio presenta la mortalità per causa nella coorte fino al 2003 e l'incidenza di mesotelioma maligno della pleura e del peritoneo per il periodo dal 1990 al 2001. Ha come obiettivo l'analisi dell'effetto dell'esposizione ad amianto in relazione alla durata del periodo lavorativo, al tempo trascorso dall'inizio dell'esposizione e dopo la sua cessazione. Questo è il primo studio in cui è possibile una valutazione del ruolo del tempo dalla cessazione dell'esposizione nella mortalità per i tumori maligni della pleura e del peritoneo. Parte dei risulta-

ti sono stati presentati in una pubblicazione precedente sul medesimo argomento.<sup>3</sup> Rispetto a tale lavoro, qui vengono presentate nuove analisi e viene dato maggiore risalto alle analisi svolte per le diverse classi delle variabili temporali, presentando anche graficamente i risultati degli andamenti della mortalità per le principali patologie asbesto-correlate.

## Metodi

### Descrizione dello stabilimento

Lo stabilimento della Eternit di Casale Monferrato si estendeva su un'area di circa 94.000 m<sup>2</sup>, di cui 50.000 circa coperti (con lastre di fibrocemento). È stato in funzione dal 1907 al 1986, producendo lastre piane e ondulate, tubi per canne fumarie e tubi per condutture ad alta pressione in cemento-amianto.

La fabbrica utilizzava sia crisotilo sia crocidolite di diverse provenienze; la ditta ha riferito che nel 1981 sono state utilizzate complessivamente 15.000 tonnellate di amianto: la crocidolite rappresentava circa il 10% del totale e veniva prevalentemente impiegata nella fabbricazione dei tubi ad alta pressione, che corrispondevano nello stesso periodo al 20% della produzione. L'amianto proveniva per il 55% dal mercato nazionale (Balangero), e per il 45% dal Sud Africa.

Dispositivi di aspirazione delle polveri sono stati messi in opera sulle linee di produzione dopo il 1973. Le poche informazioni disponibili sulla concentrazione delle fibre di amianto nell'ambiente di lavoro furono riportate nel 1996 da Maggiani et al.<sup>2</sup>

**Descrizione della coorte**

Dalla sua apertura, nel 1907, le assunzioni nello stabilimento Eternit sono state 4.879; nel giugno del 1986 la produzione si è interrotta con l'allontanamento degli ultimi 350 lavoratori ancora occupati.

Questo studio di coorte ha incluso i 3.443 operai (2.663 uomini e 780 donne) in forza il 01.01.1950, o assunti successivamente, fino alla chiusura dello stabilimento. Rispetto agli

	Uomini		Donne	
<b>stato al termine del follow-up</b>				
vivo	1.057	39,8	384	49,5
decaduto *	1.573	59,2	387	49,8
emigrato estero **	21	0,8	5	0,6
irreperibile al censimento	6	0,2	1	0,1
	<b>n.</b>	<b>%</b>	<b>n.</b>	<b>%</b>
<b>anno di assunzione</b>				
1912-1949	860	32,3	415	53,4
1950-1964	1.347	50,7	311	40,0
1965-1974	137	5,2	13	1,7
1975-1986	313	11,8	38	4,9
Totale	2.657	100,0	777	100,0
<b>età all'assunzione</b>				
<20	321	12,0	347	44,7
20-29	1.100	41,4	240	30,9
30-39	804	30,3	144	18,5
40-49	340	12,8	41	5,3
50-59	92	3,5	5	0,6
	<b>media</b>	<b>deviaz. standard</b>	<b>media</b>	<b>deviaz. standard</b>
<b>durata media in azienda per anno di assunzione (esposizione)</b>				
1912-1949	24,6	9,3	22,8	10,1
1950-1964	14,2	8,9	11,6	9,1
1965-1974	6,1	5,4	7,0	4,9
1975-1984	4,4	3,2	4,5	2,7
<b>durata media del periodo dalla cessazione dell'esposizione per anno di assunzione</b>				
1912-1949	15,7	11,3	27,4	13,2
1950-1964	20,8	11,8	29,9	11,5
1965-1974	21,0	6,6	20,3	5,0
1975-1984	17,8	4,7	16,8	1,4
<b>durata media del periodo tra l'inizio del periodo lavorativo e la fine del follow-up (latenza)</b>				
1912-1949	42,6	13,1	52,5	12,8
1950-1964	35,2	10,0	41,6	8,4
1965-1974	27,2	5,1	27,4	4,7
1975-1984	22,2	4,4	21,3	2,8

\* 151 sono deceduti prima del 1965; di questi, 21 cause di morte non sono state rintracciate

\*\*8 sono emigrati prima del 1965

Tabella 1. Coorte dei lavoratori del cemento-amianto a Casale Monferrato. Descrizione della coorte.

Table 1. Cohort study of asbestos-cement workers a Casale Monferrato. Descriptive information on the cohort.

Età	Uomini	Donne
15-19	36	5
20-24	653	66
25-29	1.852	374
30-34	3.470	870
35-39	5.302	1.519
40-44	7.020	2.095
45-49	7.801	2.574
50-54	8.277	2.883
55-59	8.553	3.091
60-64	7.832	2.971
65-69	6.082	2.404
70-74	3.939	1.697
75-79	2.024	1.060
80-84	846	513
85+	311	245
<b>totale</b>	<b>63.998</b>	<b>22.367</b>

Tabella 2. Coorte dei lavoratori del cemento-amianto a Casale Monferrato. Distribuzione del numero di persone anno osservate (dal 1965 in poi) suddivise per sesso e per classe d'età.

Table 2. Cohort study of asbestos-cement workers a Casale Monferrato. Number of person-years (since 1965) by sex and age.

studi precedenti<sup>1,2</sup> sono stati aggiunti 79 soggetti assunti dopo il 31.12.1980. La coorte è stata ricostruita in base ai libri matricola dell'azienda, dove sono registrati con numerazione progressiva i dati anagrafici e le date di assunzione e licenziamento di tutti i dipendenti. La scelta di limitare la coorte ai soggetti in forza al 01.01.1950 o assunti successivamente è dovuta alla difficoltà di reperire le informazioni necessarie per il follow-up per i soggetti che avevano lasciato l'azienda in precedenza.

L'aggiornamento del follow-up ha riguardato il periodo 30.10.2001-30.04.2003; sono state incluse 3.434 persone (2.657 uomini e 777

donne) mentre 9 soggetti sono stati esclusi per dati non completi. Gli uffici anagrafe dei comuni di residenza hanno permesso di seguire i trasferimenti dei membri della coorte fornendo secondo il caso: un'attestazione di residenza, il comune presso cui la persona si era trasferita o il comune e la data di decesso. Abbiamo considerato perse al follow-up le persone di cui non si avevano notizie successivamente al 30.10.2001 (data di inizio del follow-up): di queste 7 erano irreperibili e 26 emigrate all'estero. La causa della morte dei deceduti è stata ottenuta dai Servizi di igiene e sanità pubblica competenti per il luogo di decesso. La codifica delle cause di morte è stata eseguita nel corso dello studio secondo le regole indicate dall'I-STAT. Le cause iniziali di morte sono state codificate secondo la classificazione ICD (8° e 9° rev)<sup>4</sup> da due degli autori (C.M. e A.T). Limitatamente ad alcune cause, in particolare per i decessi per tumore dell'ovaio e dell'utero nel periodo successivo al 1996, è stata cercata la documentazione clinica al fine di confermare la causa indicata nel certificato di morte. Anche per i decessi per neoplasia della pleura e del peritoneo è stato possibile un controllo a fronte delle informazioni del Registro dei Mesoteliomi del Piemonte.

La mortalità osservata nella coorte è stata confrontata con il numero di morti attese in base ai tassi di mortalità specifici per sesso, classe quinquennale di età e periodo in Piemonte, disponibili dal 1970 al 2002. Per stimare il numero di morti attese nel 1965-1969 si sono utilizzati i tassi del periodo 1970-1974, mentre per il 2003 si sono utilizzati i tassi del periodo 2000-2002. E' stato escluso dalle analisi di mortalità il

periodo precedente al 1965 per mancanza di tassi di riferimento locali. Ogni membro della coorte ha contribuito al calcolo delle persone-anno fino al momento del decesso, dell'ultimo accertamento di stato in vita o di fine del follow-up. Il numero di persone-anno di osservazione, il numero di morti attese, gli RSM e i relativi intervalli di confidenza (IC) sono stati calcolati utilizzando il programma OCMAP<sup>5</sup>. Gli IC sono stati calcolati assumendo una distribuzione poissoniana del numero di eventi osservati.<sup>6</sup> I rapporti standardizzati di mortalità (RSM) sono presentati come percentuali; il termine statisticamente significativo è riferito solo agli RSM la cui probabilità è inferiore alla soglia fissata (0,05) per l'errore statistico di primo tipo.

Sono state condotte analisi stratificate per durata del periodo lavorativo (durata dell'esposizione), latenza (tempo intercorso tra l'assunzione e il termine del follow-up), tempo trascorso dalla cessazione dell'attività lavorativa e anno di assunzione. La durata dell'esposizione è stata calcolata dall'inizio del primo periodo lavorativo e per le persone con più periodi sono state sommate le singole durate.

Sono inoltre stati individuati i casi incidenti di mesotelioma

ma maligno della pleura e del peritoneo nella coorte tramite record linkage con il Registro mesoteliomi del Piemonte<sup>7</sup> ed è stato calcolato il rapporto standardizzato di incidenza (RSI) per i casi confermati istologicamente o citologicamente. Il numero di casi di mesotelioma atteso nella coorte è stato stimato in base ai tassi d'incidenza di mesotelioma in Piemonte, disponibili per il periodo 1990-2001.

## Risultati

La tabella 1 presenta la coorte per stato al termine del follow-up, l'anno di assunzione, l'età all'assunzione e mostra la durata media dell'attività lavorativa, del periodo dalla cessazione dell'esposizione e della latenza, per anno di assunzione in azienda. Il follow up è stato completato per il 99% della coorte e la causa della morte è nota per il 98% dei deceduti. Prima del 1965 si sono osservati 151 deceduti e 8 emigrati all'estero. La distribuzione per anno d'assunzione è stata diversa nei due sessi, con una maggiore proporzione di donne assunte prima del 1950, in gran parte durante il periodo bellico, e una più giovane età all'assunzione per le donne.

Nel periodo 1965-2003 si sono osservate 63.998 persone an-

Causa di morte	Uomini				Donne			
	oss	att	RSM	IC 95%	oss	att	RSM	IC 95%
tutte le cause	1.438	1.064,1	135,1**	(128,2-142,3)	371	248,2	149,5**	(134,7-165,5)
tutti i tumori maligni	628	333,1	188,5**	(174,1-203,9)	169	74,1	228,2**	(195,1-265,3)
t.m. apparato digerente e peritoneo	147	116,2	126,5**	(106,9-148,7)	50	26,8	186,7**	(138,6-246,1)
t.m. intestino e retto	33	33,6	98,2	(67,6-137,9)	16	9,0	177,7*	(101,6-288,6)
t.m. retto	8	12,2	65,8	(28,4-129,6)	9	2,8	318,6**	(145,7-604,8)
t.m. peritoneo e retroperitoneo	36	1,3	2.786,6**	(1.951,7-3.857,8)	16	0,6	2567,3**	(1.467,4-4.169,1)
t.m. app. respiratorio	348	114,6	303,7**	(272,6-337,3)	52	6,5	799,4**	(597,0-1048,3)
t. m. laringe	15	12,0	124,9	(69,9 - 206,1)	1	0,2	480,6	(12,0-2.677,0)
t.m. polmone	237	97,7	242,5**	(212,6-275,5)	12	5,4	220,5*	(114,0-385,2)
t.m. pleura	96	3,0	3.203,9**	(2.595,2-3.912,5)	39	0,6	6208,6**	(4.415,0-8.487,4)
t.m. utero	-	-	-	-	15	5,8	256,9**	(143,8-423,8)
t.m. ovaio	-	-	-	-	9	4,0	227,3*	(103,9-431,5)
t.m. vescica	22	15,9	138,6	(86,8-209,8)	1	1,2	86,2	(2,2-480,4)
t.m. rene e di altri e non specificati organi urinari	6	6,9	87,4	(32,1-190,2)	0	1,1	-	-
t.m. sistema nervoso centrale	13	6,6	196,1*	(104,4-335,4)	2	1,7	117,9	(14,3-425,8)
t.m. a sede non specificata	15	7,8	192,5*	(107,7-317,4)	4	1,9	205,3	(55,9-525,6)
malattie cardiovascolari	340	427,1	79,6**	(71,4-88,5)	100	108,6	92,1	(74,9-112,0)
cardiopatie ischemiche	114	158,0	72,2**	(59,5-86,7)	19	25,6	74,1	(44,6-115,8)
malattie apparato respiratorio	236	70,9	332,8**	(291,6-378,0)	36	11,5	314,1**	(220,0-434,8)
bronchite, enfisema, asma	23	38,5	59,7**	(37,9-89,6)	6	4,8	123,8	(45,4-269,5)
pneumoconiosi	175	2,9	6.099,6**	(5.229,2-7.073,3)	24	0,04	64.305,1**	(41.200,8-95.680,6)
asbestosi	162	0,3	58.670,4**	(49.982,9-68.433,6)	24	0,02	122.146,7**	(78.260,4-181.744,2)
silicosi	9	2,4	371,8**	(170,0-705,7)	0	0,02	-	-
cause mal definite	27	10,0	269,2**	(177,4-391,7)	11	3,2	346,0**	(172,7-619,2)

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

Tabella 3. Coorte dei lavoratori del cemento-amianto a Casale Monferrato. Numero di morti osservate (oss) e attese (att), rapporto di mortalità standardizzato (RSM) e corrispondente intervallo di confidenza (IC 95%).

Table 3. Cohort study of asbestos-cement workers in Casale Monferrato. Observed deaths (obs), expected deaths (exp), standardized mortality ratio (SMR) and confidence interval (CI 95%).

Latenza	Durata del periodo lavorativo														
	0-4 anni			5-9 anni			10-19 anni			20-29 anni			≥30 anni		
	oss	att	RSM	oss	att	RSM	oss	att	RSM	oss	att	RSM	oss	att	RSM
<b>Tumore polmone</b>															
<10 anni	1	1,70	59,5	1	1,20	82,1	0	0,00	-	0	0,00	-	0	0,00	-
10-19 anni	5	3,30	149,2	5	2,60	192,5	6	5,20	115,4	0	0,00	-	0	0,00	-
20-29 anni	5	4,20	119,0	7	3,80	186,1	20	7,90	252,9**	18	8,20	218,8**	0	0,00	-
30-39 anni	10	4,70	210,8*	11	3,80	290,0**	37	8,20	451,8**	39	13,90	279,5**	7	2,40	294,3*
40-49 anni	3	1,50	201,9	5	1,20	405,8*	7	3,40	204,5	22	6,60	332,0**	8	5,40	149,3
≥50 anni	0	0,10	-	0	0,20	-	3	1,50	199,4	7	1,70	401,8**	10	4,80	210,1*
<b>Tumore pleura</b>															
<10 anni	1	0,04	2.285,3	0	0,03	-	0	0,00	-	0	0,00	-	0	0,00	-
10-19 anni	1	0,10	988,8	1	0,07	1.394,4	3	0,12	2.402,4**	0	0,00	-	0	0,00	-
20-29 anni	1	0,13	788,9	3	0,11	2.691,9**	6	0,22	2.785,8**	10	0,20	4.998,3**	0	0,00	-
30-39 anni	7	0,16	4.476,2**	6	0,13	4.761,2**	5	0,28	1.807,3**	17	0,42	4.041,7**	0	0,06	-
40-49 anni	0	0,05	-	3	0,04	7.202,1**	3	0,12	2.547,6**	13	0,23	5.636,9**	10	0,16	6.402,8**
≥50 anni	0	0,01	-	0	0,01	-	1	0,06	1.692,6	2	0,07	2.707,4**	3	0,19	1.607,4**

\* p &lt; 0,05; \*\* p &lt; 0,01

Tabella 4. Coorte dei lavoratori del cemento-amianto a Casale Monferrato. Mortalità per tumore polmonare e pleurico tra gli uomini in relazione alla durata del periodo lavorativo ed alla latenza.

Table 4. Cohort study of asbestos-cement workers in Casale Monferrato. Mortality for lung and pleural cancer among men by duration of exposure and latency.

Durata del periodo lavorativo	Anni dalla fine del periodo lavorativo														
	1-4 anni			5-9 anni			10-19 anni			20-29 anni			≥30 anni		
	oss	att	RSM	oss	att	RSM	oss	att	RSM	oss	att	RSM	oss	att	RSM
<b>Tumore polmone</b>															
0-9	1	1,30	77,2	4	2,50	160,9	13	7,50	172,3	16	8,20	196,2*	18	7,30	246,9**
10-19	5	2,20	224,2	10	4,00	252,9*	29	9,50	306,2**	22	4,70	468,9**	3	2,00	148,1
20-29	9	4,10	218,7	22	7,00	314,9**	42	13,20	319,1**	7	2,40	286,8*	0	0,30	-
≥30	5	1,60	316,9*	5	2,70	187,5	13	5,50	238,5**	2	1,90	107,0	0	0,04	-
totale	20	9,20	216,9**	41	16,10	254,7**	97	35,60	272,3**	47	17,20	273,9**	21	9,60	217,8**
<b>Tumore pleura</b>															
0-9	1	0,03	2.949,1	0	0,07	-	6	0,23	2.616,1**	8	0,25	3.164,2**	8	0,25	3.179,7**
10-19	3	0,05	5.480,7**	5	0,10	4.881,0**	4	0,30	1.344,1**	5	0,17	2.880,9**	0	0,08	-
20-29	10	0,10	10.003,9**	7	0,18	3.784,9**	20	0,44	4.577,0**	3	0,11	2.825,8**	0	0,01	-
≥30	2	0,04	4.966,9**	3	0,07	4.368,2**	6	0,18	3.364,4**	2	0,09	2.249,5**	0	0,00	-
totale	16	0,23	6.990,8**	15	0,42	3.543,4**	36	1,14	3.151,6**	18	0,62	2.896,4**	8	0,34	2.328,0**

\* p &lt; 0,05; \*\* p &lt; 0,01

Tabella 5. Coorte dei lavoratori del cemento-amianto a Casale Monferrato. Mortalità per tumore polmonare e pleurico in relazione al tempo dalla fine del periodo lavorativo ed esposizione, uomini.

Table 5. Cohort study of asbestos-cement workers in Casale Monferrato. Mortality for lung and pleural cancer among men by time since last exposure and duration of exposure.

no per gli uomini e 22.367 per le donne. La loro distribuzione per sesso e classe di età è presentata in tabella 2.

La tabella 3 presenta i risultati per le cause di morte con evidenza a priori di associazione ad amianto e le cause associate all'effetto lavoratore-sano. In particolare, si è evidenziato un aumento della mortalità statisticamente significativo per tutte le cause e per tutti i tumori maligni sia tra gli uomini (tutte le cause: 1.438 oss vs 1.064,1 att; p < 0,01; tutti i tumori maligni: 628 oss vs 333,1 att; p < 0,01) che tra le donne (tutte le cause: 371 oss vs 248,2 att; p < 0,01; tutti i tumori maligni: 169 oss vs 74,1 att; p < 0,01). Complessivamente nella coorte negli anni 1965-2003 si sono osservati 1.709 decessi contro 1.312,3 attesi.

In entrambi i sessi si è osservato un aumento della mortalità per i tumori maligni della pleura (p < 0,01), del polmone (p < 0,01 per gli uomini e p < 0,05 per le donne) e del peritoneo (p < 0,01).

L'asbestosi, oltre a essere la causa iniziale di 162 decessi (0,3 attesi) tra gli uomini e 24 (0,02 attesi) tra le donne, era indicata quale causa concomitante del decesso per 309 uomini e 52 donne.

Tra le donne sono stati più frequenti dell'atteso anche i tumori del corpo dell'utero (p < 0,01) e dell'ovaio (p < 0,05). Il nostro precedente studio aveva già osservato un possibile aumento di neoplasie in queste due sedi. Rispetto allo studio pubblicato nel 1996<sup>2</sup> si sono riscontrati 2 nuovi casi di tu-

more dell'ovaio *vs* 1,3 attesi (40 anni di esposizione e 66 di latenza; 16 anni di esposizione e 65 di latenza rispettivamente) e 1 del corpo dell'utero *vs* 1,6 attesi (24 anni di esposizione e 57 di latenza). Per uno dei casi di tumore dell'ovaio la documentazione clinica e l'istologia inquadravano la lesione come un tumore sieroso di origine peritoneale o ovarica mentre, nel caso restante, era disponibile solo un esame citologico di esito dubbio tra carcinoma ovarico e tumore non specificato. Il referto istologico ha confermato la diagnosi di carcinoma dell'utero.

Abbiamo osservato variazioni statisticamente significative nella mortalità anche per altre neoplasie, non evidenziate negli studi precedenti, che vengono riferite per completezza, anche se non erano «a priori» ritenute associate all'esposizione ad amianto. Tra le donne si è osservato un aumento statisticamente significativo della mortalità per tumore all'intestino (16 oss *vs* 9,0 att;  $p < 0,05$ ) principalmente attribuibile a un eccesso di mortalità per i tumori del retto (9 oss *vs* 2,8 att;  $p < 0,01$ ), mentre per gli uomini il corrispondente numero di casi osservati è stato uguale all'atteso (33 oss *vs* 33,6 att). Un aumento delle morti per tumore del sistema nervoso centrale è stato registrato per gli uomini (13 oss *vs* 6,6 att;  $p < 0,05$ ) ma non per le donne (2 oss *vs* 1,7 att; non significativo).

Sono aumentate le neoplasie in sede non specificata (uomini: 15 oss *vs* 7,8 att;  $p < 0,05$ ; donne: 4 oss *vs* 1,9 att; non significativo). La mortalità per tumori della laringe, del rene e della vescica non era diversa dall'atteso in modo statisticamente significativo.

Le morti per malattie cardiovascolari sono risultate meno frequenti dell'atteso in entrambi i sessi ma la differenza era statisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) solo tra gli uomini.

I grafici 1 e 2 presentano la mortalità in relazione alla latenza (intervallo tra la prima esposizione e il termine del follow-up) analizzata in classi decennali per tutte le cause, tutti i tumori maligni e le principali patologie asbesto-correlate. Nel primo decennio di latenza, per gli uomini, non si sono osservati aumenti di mortalità, anzi, la mortalità totale è risultata il 62,8% dell'atteso. Si è osservato un decesso per tumore della pleura. Tra le donne non si sono osservati decessi nel primo decennio di latenza (1,8 decessi attesi). Nei periodi di latenza successivi si è osservato in entrambi i sessi un aumento della mortalità per tutte le cause, per tutti i tumori e per i tumori del peritoneo e della pleura e per asbestosi. Infine, per i tumori del polmone e della pleura negli uomini, l'aumento ha mostrato una flessione dopo i 40 o i 50 anni di latenza. Tra le donne l'andamento della mortalità per i tumori dell'ovaio e dell'utero per periodo di latenza era irregolare (non rappresentato). Le malattie cardiovascolari per periodo di latenza sono sempre state in numero inferiore all'atteso tra gli uomini e prossimo all'atteso tra le donne.

I grafici 3 e 4 presentano l'andamento della mortalità in relazione alla durata dell'attività lavorativa in Eternit (assun-

	Oss	Att	RSM	IC 95%
<b>Uomini</b>				
<b>t.m. polmone</b>				
<1960	33	13,00	253,8	(174,7-356,4)
1960-1972	27	17,85	151,3	(99,7-220,1)
≥1973	8	7,29	109,7	(47,4-216,2)
<b>t.m. pleura</b>				
<1960	8	0,33	2.392,0	(1.032,7-4.713,0)
1960-1972	14	0,45	3.101,5	(1.695,7-5.203,9)
≥1973	4	0,24	1.674,2	(456,2-4.286,8)
<b>t.m. peritoneo</b>				
<1960	3	0,25	1.201,7	(248,0-3.511,9)
1960-1972	2	0,21	968,2	(117,2-3.497,6)
≥1973	0	0,09	-	(0,0-4.087,3)
<b>asbestosi</b>				
<1960	18	0,04	43.968,9	(26.058,9-69.490,4)
1960-1972	15	0,03	45.207,0	(25.300,9-74.561,4)
≥1973	0	0,01	-	(0,0-25590,5)
<b>Donne</b>				
<b>t.m. polmone</b>				
<1960	2	0,47	425,6	(51,5-1.537,3)
1960-1972	0	0,15	-	(0,0-2.399,5)
≥1973	0	0,13	-	(0,0-2.866,9)
<b>t.m. pleura</b>				
<1960	1	0,06	1.734,0	(43,3-9.661,7)
1960-1972	1	0,02	6.217,7	(155,4-34.645,1)
≥1973	1	0,01	6.715,8	(167,9-37.420,6)
<b>t.m. peritoneo</b>				
<1960	0	0,08	-	(0,0-4.349,6)
1960-1972	0	0,02	-	(0,0-24.562,9)
≥1973	0	0,01	-	(0,0-31.193,4)
<b>asbestosi</b>				
<1960	0	0,00	-	(0,0-218.064,0)
1960-1972	0	0,00	-	(0,0-977.218,4)
≥1973	0	0,00	-	(0,0-1.168.144,0)

Tabella 6. Coorte dei lavoratori del cemento-amianto a Casale Monferrato. Mortalità per tumore polmonare, pleurico, peritoneale e per asbestosi per anno di assunzione, nei primi 30 anni di latenza.

Table 6. Cohort study of asbestos-cement workers in Casale Monferrato. Mortality for lung, pleural and peritoneal cancer and for asbestosis by year of first exposure, in the first 30 years latency interval.

ta come rappresentativa della durata dell'esposizione). La mortalità per tumori maligni della pleura è aumentata già dopo esposizioni inferiori all'anno, in entrambi i sessi, e tende a crescere in funzione della durata; tra le donne l'andamento presenta peraltro alcune irregolarità nelle prime fasce di durata, dove il numero di attesi è assai ridotto. All'aumentare della durata tra gli uomini si è evidenziato anche un aumento statisticamente significativo della mortalità per tutti i tumori maligni, tumore maligno del peritoneo e per asbestosi (dopo 1-4 anni di esposizione) e per tumore polmonare (dopo 5-9 anni di esposizione). Per i tumori del polmone l'aumento della mortalità prosegue fino a 30 anni di esposizione, seguito da una diminuzione nel

	MM della pleura			MM del peritoneo		
	n.	RSI	IC 95%	n.	RSI	IC 95%
<b>maschi</b>	37 (1,12 attesi)	3300,5**	(2.323,8-4.549,4)	18 (0,11 attesi)	16.369,5**	(9.701,7-25.871,2)
<b>femmine</b>	12 (0,21 attesi)	5598,2**	(2.892,9-9.779,1)	5 (0,03 attesi)	16.870,5**	(5.476,2-39.369,0)

\* p <0,05; \*\* p <0,01

Tabella 7. Coorte dei lavoratori del cemento-amianto a Casale Monferrato. Rapporto standardizzato di incidenza (RSI) per mesotelioma maligno pleurico e peritoneale (MM) con conferma istologica e citologica alla diagnosi, 1990-2001.

Table 7. Cohort study of asbestos-cement workers in Casale Monferrato. Standardized Incidence Ratio (SIR) for pleural and peritoneal malignant mesothelioma (MM) with histological and cytological confirmation, 1990-2001.

periodo successivo. L'andamento della mortalità per tumore del polmone tra le donne è simile ma con maggiore variabilità negli RSM, in relazione al più piccolo numero di osservazioni (non rappresentato). Per le donne l'andamento per durata dell'esposizione della mortalità per i tumori del retto, dell'utero e dell'ovaio è irregolare.

La tabella 4 mostra la mortalità per tumori del polmone e della pleura tra gli uomini considerando contemporaneamente durata di esposizione e latenza. La mortalità per tumore del polmone è aumentata in modo statisticamente significativo dopo 20 anni di latenza per chi ha lavorato almeno 10 anni (20 oss vs 7,9 att; p <0,01) e dopo 30 anni tra chi ha lavorato per periodi più brevi. Per il tumore della pleura la latenza a cui compare un aumento significativo di mortalità si riduce in funzione della durata di esposizione. In particolare si è osservato un aumento statisticamente significativo della mortalità dopo 10 anni di latenza e 10 anni di esposizione (3 oss vs 0,12 att; p <0,01), dopo 20 anni di latenza e 5 di esposizione, mentre per periodi lavorativi inferiori a 5 anni l'aumento è stato significativo dopo 30 anni di latenza. La durata di esposizione più breve osservata per i tumori pleurici è stata di 2 mesi (32 anni di latenza) per gli uomini e di 4 mesi (18 anni di latenza) per le donne.

La tabella 5 mostra la mortalità tra gli uomini in relazione alla durata dell'esposizione e del periodo successivo alla fine dell'esposizione. La tabella considera solo il periodo dopo almeno un anno dalla fine dell'esposizione, a causa della presenza di soggetti deceduti in corrispondenza della fine dell'ultimo periodo lavorativo. E' evidente un costante aumento dell'RSM sia per il tumore del polmone sia per quello della pleura tra chi ha lavorato meno di 10 anni, con il massimo valore raggiunto nella classe di 30 anni e oltre dalla cessazione del lavoro. Per le categorie di durata di lavoro superiori a 10 anni, questa classe o è priva di osservazioni (nel caso dei tumori della pleura), o vi si coglie una flessione dell'eccesso (in quello dei tumori polmonari). Per le categorie di durata di lavoro superiore a rispettivamente 20 e 30 anni questa flessione è presente già nelle classi di 20-29 anni e, rispettivamente, 10-19 anni dalla cessazione.

La tabella 6 presenta gli RSM nei primi 30 anni di latenza per i tumori polmonari, pleurici e peritoneali e per l'asbestosi, separatamente per gli assunti prima del 1960, dal 1960 al 1972 e dal 1973 in poi, nei due sessi. Tra gli uomini si osserva una diminuzione della mortalità per tumore polmonare e per asbestosi mentre per le restanti cause non si osservano variazioni statisticamente significative. Per quanto

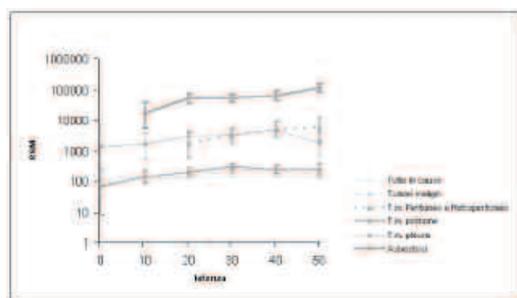


Figura 1. Mortalità in relazione al tempo trascorso dall'assunzione in azienda (classi di latenza: 0: 0-9; 10: 10-19; 20: 20-29; 30: 30-39; 40: 40-49; 50: 50+), uomini. Gli RSM sono presentati solo quando il numero di morti osservate è >0.

Figure 1. Mortality by time since first exposure to the end of follow-up (latency class: 0: 0-9; 10: 10-19; 20: 20-29; 30: 30-39; 40: 40-49; 50: 50+), men. The SMRs are presented when the number of observed deaths is >0.

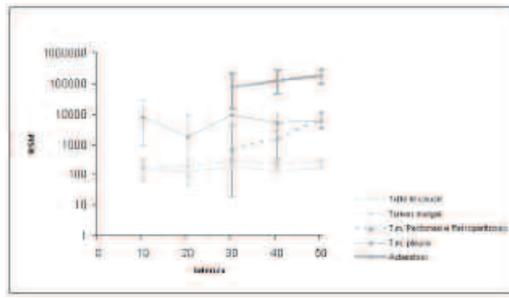


Figura 2. Mortalità in relazione al tempo trascorso dall'assunzione in azienda (classi di latenza: 0: 0-9; 10: 10-19; 20: 20-29; 30: 30-39; 40: 40-49; 50: 50+), donne. Gli RSM sono presentati solo quando il numero di morti osservate è >0.

Figure 2. Mortality by time since first exposure to the end of follow-up (latency class: 0: 0-9; 10: 10-19; 20: 20-29; 30: 30-39; 40: 40-49; 50: 50+), women. The SMRs are presented when the number of observed deaths is >0.

riguarda le donne, il numero di soggetti è troppo piccolo perché queste analisi siano informative.

La tabella 7 mostra il rapporto standardizzato di incidenza (RSI) per i mesoteliomi maligni (MM) della pleura e del peritoneo separatamente per i maschi e le femmine, secondo i dati forniti dal record linkage con il Registro dei mesoteliomi maligni del Piemonte. Sono inclusi i casi con diagnosi istologica e citologica di MM incidenti nel periodo 1990-2001. Il valore del RSI per entrambi i sessi è stato pari a 3.669,4 (IC 95% 2.714,6-4.851,1) per il MM della pleura e pari a 16.475,9 (IC 95% 10.444,3-24.721,8) per il MM del peritoneo.

### Discussione

Il presente studio ha indagato la mortalità causa-specifica nel periodo 1965-2003 nella coorte dei lavoratori dello stabilimento Eternit di Casale Monferrato in relazione alla durata dell'esposizione, al periodo intercorso tra la prima esposizione e la fine del follow-up (latenza) e al periodo dalla cessazione dell'esposizione alla fine del follow-up.

La coorte indagata riveste un particolare interesse, soprattutto per la durata del periodo di osservazione e per le sue dimensioni: lo stabilimento è stato attivo dal 1907 al 1986 e questo studio ha incluso i lavoratori in forza il 01.01.1950 o assunti successivamente fino alla chiusura dello stabilimento, per un totale di 3.443 persone e 86.365 persone anno. La qualità delle informazioni disponibili consente di escludere importanti bias di selezione o di osservazione. La coorte è stata costituita a partire dai libri matricola, che erano disponibili dall'inizio dell'attività dell'azienda. Questo ha permesso di completare le storie lavorative individuali, tenendo conto di tutti i periodi di lavoro in azienda. Nello studio abbiamo osservato una maggiore frequenza di cause di

morte non specificate rispetto all'atteso; si tratta comunque di un piccolo numero di soggetti e l'effetto sui risultati concernenti le cause di morte di interesse in relazione all'esposizione ad amianto è potenzialmente conservativo.

Analisi relative alla mortalità per tumore del polmone e per tumore pleurico e peritoneale condotte utilizzando il modello di regressione di Poisson sono state pubblicate altrove.<sup>3</sup> Le informazioni disponibili sui livelli di esposizione non erano sufficientemente dettagliate per consentire la stima delle dosi individuali di esposizione, per cui abbiamo condotto le analisi in relazione alle sole variabili temporali e in particolare alla durata e ai periodi di esposizione.

Lo studio ha evidenziato in entrambi i sessi un notevole aumento della mortalità complessiva, spiegato da quello delle morti per tumori del polmone e delle sierose pleurica e peritoneale e per asbestosi.

Si è osservata una riduzione statisticamente significativa della mortalità per malattie cardiocircolatorie, in particolare tra gli uomini, che presenta le caratteristiche attese in presenza di effetto lavoratore sano. In particolare gli RSM per le malattie cardiovascolari sono estremamente bassi nei primi anni dopo l'assunzione e, anche dopo latenze molto lunghe, sono sempre inferiori all'atteso. Risultati analoghi sono stati osservati anche in altri studi sull'esposizione ad amianto.<sup>8</sup> Relativamente alle malattie associate a esposizione ad amianto, lo studio ha confermato in entrambi i sessi gli eccessi di mortalità già noti, non solo in generale per gli esposti ad amianto ma più specificamente in questa coorte,<sup>1,2</sup> per i tumori polmonari, i tumori della pleura e del peritoneo e l'asbestosi. In questo studio il rischio di morte per tumore maligno peritoneale è risultato estremamente elevato e superiore a quanto osservato in altri studi sullo stesso settore. Per esempio, nessun mesotelioma peritoneale è stato identificato in

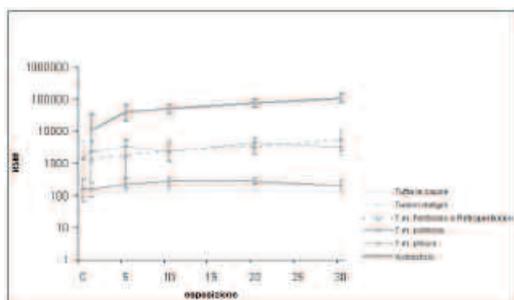


Figura 3. Mortalità in relazione alla durata del periodo lavorativo (classi di esposizione: 0: <1 anno; 1: 1-4; 5: 5-9; 10: 10-19; 20: 20-29; 30: 30+), uomini. Gli RSM sono presentati solo quando il numero di morti osservate è >0.

Figure 3. Mortality by duration of exposure (exposure class: 0: <1 year; 1: 1-4; 5: 5-9; 10: 10-19; 20: 20-29; 30: 30+), men. The SMRs are presented when the number of observed deaths is >0.

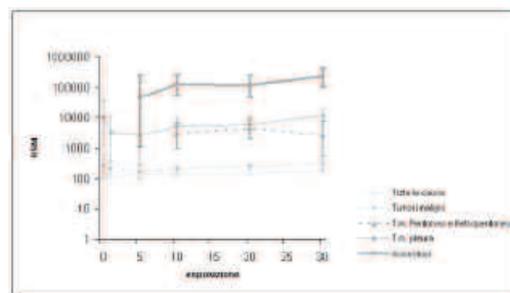


Figura 4. Mortalità in relazione alla durata del periodo lavorativo (classi di esposizione: 0: <1 anno; 1: 1-4; 5: 5-9; 10: 10-19; 20: 20-29; 30: 30+), donne. Gli RSM sono presentati solo quando il numero di morti osservate è >0.

Figure 4. Mortality by duration of exposure (exposure class: 0: <1 year; 1: 1-4; 5: 5-9; 10: 10-19; 20: 20-29; 30: 30+), women. The SMRs are presented when the number of observed deaths is >0.

una coorte di lavoratori del cemento-amianto in Norvegia.<sup>9</sup> Anche negli studi italiani condotti recentemente il rischio era inferiore rispetto a quanto osservato a Casale: Luberto et al.<sup>10</sup> in una coorte di lavoratori del cemento-amianto in Emilia-Romagna hanno osservato 4 decessi per neoplasia del peritoneo (RSM 414; IC 95% 113-1.060) mentre Coviello et al.<sup>8</sup> hanno osservato 2 casi (RSM 1.705; IC 90% 303-5.367). Inoltre, nel nostro studio l'incidenza di mesotelioma peritoneale era aumentata in misura assai superiore alla mortalità per tumore maligno del peritoneo. La minore specificità della diagnosi di tumore maligno del peritoneo come causa di morte ha comportato un'inflazione del numero di decessi attesi e una sottostima del rischio dovuto all'esposizione.

La mortalità per tumore maligno della pleura era aumentata in misura paragonabile a quella del tumore maligno del peritoneo e superiore a quella osservata in molti studi su lavoratori del cemento-amianto. Il rapporto standardizzato di incidenza per mesotelioma maligno della pleura è assai prossimo al rapporto standardizzato di mortalità per tumore maligno della pleura. Ciò non sorprende, poiché è stato mostrato che per questa sede la mortalità rappresenta con buona approssimazione l'incidenza, essendo il mesotelio l'origine di gran lunga più importante di tumori maligni primitivi della pleura.<sup>11</sup>

La mortalità per tumore polmonare era aumentata e l'entità dell'incremento, con un numero di osservati più che doppio rispetto all'atteso, corrisponde a quanto è stato riportato in coorti con livelli elevati di esposizione ad amianto.<sup>12</sup> Inoltre l'eccesso di tumori polmonari nelle donne era pressochè eguale a quello presente negli uomini. Ciò suggerisce livelli di esposizione uniformemente elevati nei diversi ambienti di lavoro, considerando che, secondo le informazioni riportate dai libri matricola e da altra documentazione dell'azienda, le donne erano impiegate in prevalenza in lavorazioni diverse da quelle cui erano adibiti gli uomini.

I decessi per asbestosi costituiscono da soli circa un terzo dell'eccesso di mortalità generale negli uomini, e circa un quinto nelle donne, il che rafforza l'ipotesi che questa coorte abbia sperimentato livelli generalmente elevati di esposizione.

I tumori maligni della pleura sono in chiaro eccesso anche tra lavoratori con impieghi di durata inferiore a un anno, dunque con esposizioni brevi. La loro latenza dall'inizio dell'esposizione spesso è lunga, ma vi sono anche casi con latenza inferiore a 20 anni. Anche i tumori maligni del peritoneo s'iniziano a verificare tra lavoratori con impieghi di durata 1-4 anni. Analoghe (tra le donne) o appena superiori (tra gli uomini) sono state le durate di impiego a cui si è osservato un eccesso statisticamente significativo di tumori del polmone. Gli eccessi di mortalità per queste sedi tumorali, nonostante siano presenti anche tra chi ha avuto esposizioni brevi, sono tanto più marcati quanto maggiore è la durata del periodo lavorativo.

Ciò detto, si evidenziano andamenti non lineari degli RSM

con la latenza e la durata, e diversi per le diverse cause di morte. In particolare negli uomini, il RSM del tumore del polmone ha presentato un andamento curvilineo: fino a 30 anni di esposizione e 40 anni di latenza si è osservato un incremento degli RSM, mentre successivamente l'incremento ha mostrato una flessione. Analogo andamento in relazione alla latenza e all'esposizione è stato osservato anche da Coviello et al.<sup>8</sup> in uno studio di mortalità di una coorte di lavoratori del cemento-amianto a Bari. Un analogo andamento curvilineo dei RSM con la latenza e la durata, analizzate separatamente, è stato osservato nel nostro studio anche per il tumore della pleura: in particolare negli uomini si è evidenziato un aumento del valore del RSM fino a 40-49 anni di latenza e 20-29 di durata, e una diminuzione per periodi di latenza superiori ai 50 anni e durate superiori ai 30.

Considerando la mortalità in funzione del tempo trascorso dalla cessazione dell'esposizione, è emersa una diminuzione del RSM per tumore della pleura al suo aumentare tra coloro che hanno lavorato più di 10 anni ma non per periodi di esposizione più brevi. In caso di durate di esposizione inferiori a 10 anni e di tempi dalla cessazione inferiori a 30 anni non era ancora trascorsa una latenza sufficiente a far raggiungere il picco dell'RSM, che negli uomini si verifica nella fascia 40-49 anni di latenza. Non è stato possibile analizzare in modo disaggregato tempi superiori a 30 anni dalla cessazione dell'esposizione, cosicché la fascia aperta «30 e più anni» dalla cessazione include, per le persone con durata di impiego inferiore a 10 anni, sia la fascia di latenza a cui ci attendiamo il massimo rischio, sia quelle successive in cui potrebbe essere presente una relativa diminuzione del rischio. Anche il tumore del polmone presenta un andamento analogo, con aumento monotono della mortalità tra chi ha lavorato meno di 10 anni e una diminuzione della mortalità dopo 30 anni dalla cessazione dell'esposizione tra chi ha lavorato dai 10 ai 19 anni.

Gli RSM per le neoplasie del peritoneo mostrano invece un andamento monotono crescente, per tutte le variabili temporali (esposizione, latenza, tempo dalla cessazione).

L'interpretazione di questi andamenti è compatibile con diverse ipotesi. Per quanto riguarda l'andamento degli RSM per tumore polmonare o pleurico con la durata di esposizione, è possibile che i lavoratori in azienda per tempi così lunghi non fossero impiegati negli ambienti a maggiore esposizione. In tal caso le massime durate di esposizione non corrisponderebbero alle massime categorie di dose e di rischio. Tuttavia, nelle donne l'RSM per tumore maligno della pleura non subisce flessioni nelle massime categorie di latenza e durata e per quanto riguarda gli uomini, l'analisi contestuale per durata e latenza (vedi oltre) non evidenzia flessioni nelle massime categorie di durata, ma solo in quelle di latenza.<sup>3</sup> L'andamento con il tempo dalla cessazione dell'esposizione è compatibile con l'effetto della clearance polmonare delle fibre, come nel modello proposto da Berry,<sup>13</sup> ed era già stato

interpretato in questo senso in uno studio di Walker sul rischio di tumore polmonare.<sup>14</sup> In alternativa, potrebbe essere spiegato dalla sopravvivenza, a lunga distanza dall'esposizione, dei lavoratori esposti a dosi relativamente più basse. In questo scenario i lavoratori a massimo rischio sarebbero già deceduti in precedenza a causa delle patologie asbesto-correlate a più breve latenza, in particolare l'asbestosi. Tuttavia la mortalità per asbestosi dovrebbe essere concentrata nelle fasce di latenza intermedie, mentre si può osservare che cresce senza alcuna flessione in funzione della latenza. Gli andamenti osservati per il tumore del peritoneo indicano il permanere dell'effetto oncogeno delle fibre almeno fino alle fasce di latenza osservabili attualmente in questa coorte. Nell'ultimo aggiornamento della coorte dei coibentisti Nordamericani, Selikoff e Seidman<sup>15</sup> avevano segnalato lo stesso fenomeno da noi osservato, cioè la flessione del RSM per tumori pleurici, ma non peritoneali, a latenze di 50 anni e oltre.

Nell'analisi stratificata sulla base di latenza e durata, limitata agli uomini, si è osservato un incremento di mortalità statisticamente significativo per cancro del polmone a partire dalla categoria di 20 anni di latenza per chi aveva lavorato almeno 10 anni; invece, per chi aveva le durate di lavoro più brevi un eccesso statisticamente significativo è osservabile solo dopo una latenza di almeno 30 anni. Nei tumori pleurici, dopo una latenza superiore a 30 anni, anche esposizioni molto brevi (inferiori a 1 anno) hanno dato origine ad aumento statisticamente significativo del RSM; invece, un aumento significativo era osservabile già dopo 20 anni di latenza nel gruppo di durata 5-9 e dopo soli 10 anni di latenza nel gruppo con 10-19 anni di lavoro. Come nel caso dei tumori polmonari, questa osservazione indica che dosi maggiori, associate a durate di lavoro maggiori, portano a una riduzione della latenza negli esposti.

Nell'analisi stratificata per durata e tempo trascorso dalla cessazione dell'esposizione, si osserva che nelle categorie maggiori di tempo trascorso vi è una riduzione dell'eccesso di mortalità per cancro del polmone. Per durate di lavoro di 30 o più anni, l'eccesso non è più presente già a partire dalla categoria 20-29 anni. Per durate di lavoro di 20-29 anni, è presente una riduzione dell'eccesso nella categoria 20-29 anni dalla cessazione, e il valore dell'RSM è inferiore a quello delle categorie precedenti, ma permane elevato. Per durate di lavoro di 10-19 anni, nessuna riduzione dell'eccesso è osservabile nella categoria 20-29 anni dalla cessazione, che anzi presenta il picco del RSM; la si trova invece nella categoria 30 anni dalla cessazione e oltre. Infine, per durate di lavoro più brevi, inferiori a 10 anni, nessuna diminuzione dell'eccesso è osservabile nemmeno nella categoria 30 anni dalla cessazione e oltre, che anzi è quella con il massimo RSM. Il tempo dalla cessazione del lavoro è anche contestualmente tempo dall'inizio dell'esposizione. Nel gruppo con minime durate di esposizione, inferiori a 10 anni, il RSM aumenta costantemente al passar del tempo, è minimo subito dopo la cessa-

zione ed è massimo dopo 30 anni; in questo gruppo appare dominante l'aumento del rischio al crescere della latenza. Nel gruppo con massime durate di esposizione (30 anni e oltre), al contrario, il RSM diminuisce al passar del tempo, è massimo subito dopo la cessazione, decresce nettamente dopo 5 anni ed è minimo dopo 20-29 anni; in questo gruppo, dove una latenza di 30 anni era già trascorsa al momento stesso della cessazione, appare dominante la diminuzione del rischio al passare del tempo dalla cessazione. Le categorie di durata di lavoro intermedie formano il quadro di passaggio dall'uno all'altro di questi estremi. Questo andamento suggerisce che il rischio di tumore polmonare tende a diminuire dopo la cessazione dell'esposizione, a partire da 5 anni circa dalla cessazione, purchè sia trascorso l'intervallo di induzione e latenza (30 anni circa dall'inizio dell'esposizione).

L'analisi stratificata per durata e tempo trascorso dalla cessazione dell'esposizione del RSM per tumore pleurico offre un quadro molto simile, nel suo andamento, a quello descritto a proposito del cancro del polmone. Nel gruppo con minime durate di esposizione, inferiori a 10 anni, il RSM aumenta al passar del tempo: è minimo nei primi 10 anni dopo la cessazione ed è massimo dopo 30 anni. In questo gruppo appare dominante l'aumento del rischio al crescere della latenza. Solo a questa distanza dalla cessazione dell'esposizione questo gruppo di lavoratori raggiunge una latenza di 30-39 dall'inizio dell'esposizione che, nelle analisi per latenza, è quella con un eccesso statisticamente significativo di mortalità per tumore della pleura anche nelle categorie di breve durata di esposizione. Nel gruppo con massime durate di esposizione, di 30 anni e oltre, il RSM diminuisce al passar del tempo: è massimo subito dopo la cessazione ed è minimo dopo 20-29 anni. In questo gruppo appare dominante la diminuzione del rischio al passare del tempo dalla cessazione. Ancora una volta le categorie di durata di lavoro intermedie realizzano la transizione dall'uno all'altro dei gruppi estremi.

Questo andamento suggerisce che anche il rischio di tumore maligno della pleura tende a diminuire dopo la cessazione dell'esposizione. I primi segni di diminuzione si osservano dopo 5 anni, e sono palesi a 20 anni circa dalla cessazione, purchè sia trascorso pienamente l'intervallo di induzione e latenza (30 anni circa dall'inizio dell'esposizione).

Pira et al.<sup>16</sup> hanno parimenti osservato un andamento disgiunto del rischio per i tumori peritoneali e pleurici. In particolare la mortalità per tumore peritoneale presenta un andamento monotono crescente in relazione a durata dell'esposizione e latenza. La mortalità per tumore pleurico, invece, mostra una flessione nelle categorie di maggiore latenza e tempo dalla cessazione dell'esposizione. Questa differenza costituisce a nostro avviso un motivo per evitare analisi *pooled* dei mesoteliomi pleurici e peritoneali.

È stato rilevato un incremento statisticamente significativo delle morti per pneumoconiosi (asbestosi), con un numero rilevante di decessi. A questo occorre aggiungere la frequenza con

cui l'asbestosi era indicata quale causa concomitante della morte. Tra gli studi italiani sull'argomento segnaliamo i risultati presentati da Germani et al.<sup>17</sup> in una coorte di donne indennizzate per esposizione ad amianto, e da Coviello et al.<sup>8</sup> che in particolare hanno osservato un incremento significativo già dopo i 10 anni di latenza e dopo 10 anni di esposizione.

Nelle donne si è rilevato un aumento significativo della mortalità per tumore dell'utero e ovaio. L'aumento di mortalità per tumore dell'ovaio in seguito a esposizione ad amianto corrisponde ai risultati di uno studio di coorte di Germani et al.<sup>17</sup> sulle donne indennizzate per essere state esposte ad amianto e ai risultati di altri studi di coorte.<sup>16-18</sup>

Questo studio non ha confermato le ipotesi di associazione tra esposizione ad amianto e sviluppo di tumori della laringe o dell'apparato digerente.<sup>19</sup> L'osservazione di un aumento della mortalità per tumori del retto è limitata alle donne e l'andamento non è coerente con ipotesi di aumento del rischio con la durata dell'esposizione o della latenza. Non è stato rilevato nella nostra coorte un eccesso di morti per tumore allo stomaco (uomini: 27 oss vs 32 att; donne: 8 oss vs 5,6 att) come osservato da Pang et al.<sup>20</sup> in una coorte di lavoratori che utilizzavano principalmente crisotilo né un eccesso di morti per tumore del colon (uomini: 21 oss vs 20,9 att; donne: 7 oss vs 6 att) come riscontrato da Berry et al.<sup>18</sup> in una coorte di lavoratori esposti ad amianto a Londra.

In conclusione, si conferma l'elevata mortalità per tutte le cause e per tutti i tumori nell'insieme della coorte. Il lungo periodo di follow-up ha consentito di studiare l'andamento dei rischi dopo lunghi periodi di latenza e dopo la cessazione dell'esposizione. In particolare, per periodi di latenza maggiori di 40 anni, si è osservata una flessione nell'eccesso di mortalità per tumore polmonare e per periodi di latenza superiori a 50 anni in quello per tumore della pleura.

Un ulteriore aggiornamento del follow-up potrà essere opportuno per la conferma di quanto osservato.

**Conflitti di interesse:** nessuno

**Ringraziamenti:** si ringrazia il Reparto di epidemiologia ambientale dell'Istituto superiore di sanità (Roma) per aver fornito i tassi di mortalità della Regione Piemonte. Lo studio ha ricevuto finanziamenti dall'Unità sanitaria locale di Casale Monferrato, dalla Regione Piemonte (Ricerca sanitaria finalizzata) e dall'Associazione italiana per la ricerca sul cancro.

Alcuni dei risultati oggetto di questo lavoro sono stati presentati recentemente<sup>3</sup> sulla rivista scientifica *Occupational and Environmental Medicine*, che ne ha consentito la pubblicazione in questa sede.

## Bibliografia

- Magnani C, Terracini B, Bertolone GP et al. Mortalità per tumori e altre malattie del sistema respiratorio tra i lavoratori del cemento-amianto a Casale Monferrato. Uno studio di coorte storico. *Med Lav* 1987; 78(6): 441-53.
- Magnani C, Terracini B, Ivaldi C, Mancini A, Botta M. Mortalità per tumori e altre cause tra i lavoratori del cemento-amianto a Casale Monferrato. *Med Lav* 1996; 87(2): 133-46.
- Magnani C, Ferrante D, Barone Adesi F et al. Cancer risk after cessation of asbestos exposure. A cohort study of Italian asbestos cement workers. *Occup Environ Med* 2008; 65(3): 164-70.
- World Health Organization. International Classification of Diseases, 9th Revision. Geneva: World Health Organization, 1975.
- Marsh GM, Youk AO, Sefcik ST, Alcorn CW. *Occupational Cohort Mortality Analyses Program OCMAP-PLUS v.3.10*. University of Pittsburgh, 2002.
- Breslow N.E. & Day N.E. *Statistical Methods in Cancer Research. Vol. II - The Design and analysis of Cohort Studies*. IARC, Lyon 1987.
- Mirabelli D, Stura A, Gangemi M, Bertolotti M, Maule MM, Magnani C. Incidenza del mesotelioma maligno in Piemonte, 1990-2001. *Epidemiol Prev* 2007; 31(2-3): 132-38.
- Coviello V, Carbonara M, Bisceglia L et al. Mortalità di una coorte di lavoratori del cemento amianto a Bari. *Epidemiol Prev* 2002; 26(2): 65-70.
- Ulvestad B, Kjaerheim K, Martinsen JI et al. Cancer incidence among workers in the asbestos-cement producing industry in Norway. *Scan J Work Environ Health* 2002; 28(6): 411-17.
- Luberto F, Amendola P, Belli S et al. Studio di mortalità degli addetti alla produzione di manufatti in cemento amianto in Emilia-Romagna. *Epidemiol Prev* 2004; 28(4-5): 239-46.
- Merler E, Lagazio C, Biggeri A. Andamento temporale della mortalità per tumore primitivo pleurico e incidenza del mesotelioma pleurico in Italia: una situazione particolarmente grave. *Epidemiol Prev* 1999; 23(4): 316-26.
- Peto J, Doll R, Hermon C, Binns W, Clayton R, Goffe T. Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. *Ann Occup Hyg* 1985; 29(3): 305-55.
- Berry G, de Klerk NH, Reid A et al. Malignant pleural and peritoneal mesotheliomas in former miners and millers of crocidolite at Wittenoom, Western Australia. *Occup Environ Med* 2004; 61(4): e14.
- Walker AM. Declining relative risks for lung cancer after cessation of asbestos exposure. *J Occup Med* 1984; 26(6): 422-26.
- Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos-associated deaths among insulation workers in the United States and Canada, 1967-1987. *Ann NY Acad Sci* 1991; 643: 1-14.
- Pira E, Pelucchi C, Buffoni L et al. Cancer mortality in a cohort of asbestos textile workers. *Br J Cancer* 2005; 92(3): 580-86.
- Germani D, Belli S, Bruno C et al. Cohort mortality Study of women compensated for asbestosis in Italy. *Am J Ind Med* 1999; 36(1): 129-34.
- Berry G, Newhouse ML, Wagner JC. Mortality from all cancer of asbestos factory workers in east London 1933-1980. *Occup Environ Med* 2000; 57(11): 782-85.
- Reid A, Ambrosini G, de Klerk N, Fritschi L, Musk B. Aerodigestive and gastrointestinal tract cancers and exposure to crocidolite (blue asbestos): incidence and mortality among former crocidolite workers. *Int J Cancer* 2004; 111(5): 757-61.
- Pang ZC, Zhang Z, Wang Y, Zhang H. Mortality from a chinese asbestos plant: overall cancer mortality. *Am J Ind Med* 1997; 32(5): 442-44.