

Gruppo di lavoro “Epidemiologia “ del NIS:

**VALUTAZIONI EPIDEMIOLOGICHE
DOCUMENTO (2) IN PREPARAZIONE DELLE LINEE GUIDA PER ESPOSIZIONE
PROFESSIONALE A “SILICE LIBERA CRISTALLINA”.**

Componenti :

Franco Merlo, Pietro Barbieri, Maria Cabona, Pietro Comba, Francesco Forestiere, Bice Fubini, , Anna Maria Loi, Massimo Nesti, Stefano Silvestri, Angelo Giovanazzi.

Effetti sulla salute e cancerogenicità

L’inalazione di polveri contenenti silice cristallina può causare silicosi, tubercolosi polmonare, malattie respiratorie croniche ostruttive e cancro polmonare. La silicosi è la conseguenza della reazione del tessuto polmonare con le particelle di silice depositate nei polmoni che risulta nella formazione di tessuti cicatriziali. La progressione dei tessuti cicatriziali determina difficoltà respiratorie che possono essere fatali. La *silicosi acuta*, conseguente ad esposizioni ad elevate concentrazioni ambientali di silice cristallina si manifesta entro un periodo temporale che varia tra le poche settimane e 5 anni dall’esposizione, si manifesta con difficoltà respiratorie, tosse e perdita di peso seguiti da un rapido deterioramento del quadro respiratorio che può risultare fatale entro 1-2 anni. La *silicosi accelerata* è il risultato di esposizioni ad elevate dosi di silice cristallina e insorge tra i 5 ed i 10 anni dall’esposizione può determinare il decesso entro dieci anni dall’insorgenza. Entrambe queste forme di silicosi sono rare e sono state associate con i processi di sabbiatura. La *silicosi cronica* è la forma più comune di silicosi e si manifesta dopo dieci anni di esposizione a dosi ambientali di silice cristallina relativamente basse. Le difficoltà respiratorie iniziali peggiorano col tempo sino a determinare il decesso.

Nei soggetti affetti da silicosi si riscontra una mortalità per tubercolosi più elevata rispetto a quella rilevabile in presenza di altre pneumoconiosi, asbestosi ed in assenza di silicosi e/o altre pneumoconiosi (NIOSH, 2002).

Nel 1987 l’Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro di Lione (IARC, 1987) sulla base della revisione sistematica della letteratura scientifica sperimentale ed epidemiologica, si esprimeva a favore di una “sufficiente” evidenza della cancerogenicità della silice cristallina negli animali di laboratorio mentre considerava “limitata” l’evidenza di cancerogenicità nell’uomo.

Nel 1997, la IARC (IARC, 1997), sulla base dell’evidenza scientifica resasi disponibile successivamente alla pubblicazione della monografia del 1987 (IARC 1987) concludeva che “*la silice cristallina inalata nella forma di quarzo o cristobalite in ambienti occupazionali è cancerogena per l’uomo*”. Specificatamente la IARC (IARC 1997) rilevava che gli studi condotti su popolazioni di lavoratori negli Stati Uniti (Steenland, 1995, Costello, 1995, 1988; Checkoway, 1993, 1996), in Italia (Puntoni, 1988; Merlo, 1991), nel Regno Unito (Cherry, 1995, 1997; McDonald, 1995, 1997; Burgess, 1997) ed in Cina (Dong, 1995, McLaughlin, 1992) ed in coorti di silicotici identificate negli USA (Amandus, 1991, 1992) ed in Finlandia (Kurppa, 1986; Partanen, 1994) contribuivano a fornire, al di là di possibili effetti attribuibili a fattori di confondimento, un’evidenza dell’associazione tra silice cristallina e cancro polmonare. Gli studi condotti sui lavoratori esposti riportavano un rischio di cancro polmonare che tendeva ad aumentare con l’esposizione cumulativa a silice cristallina (Checkoway,

1993, 1996¹), la durata cumulativa dell'esposizione (Costello, 1988; Merlo, 1991; Partanen, 1994; Costello, 1995; Dong, 1995), con picchi di intensità di esposizione (Burgess, 1997; Cherry, 1995; McDonald, 1997), mentre quelli condotti in coorti di silicotici mostravano incrementi di rischio in presenza di silicosi definita radiograficamente (Amandus, 1992; Dong, 1995) e con l'aumentare della durata del follow-up dalla diagnosi di silicosi (Partanen, 1994). La conclusione dell'Agenzia riflette il fatto che le associazioni osservate nei numerosi studi considerati (nonostante gli studi negativi) e le evidenti relazioni di tipo dose-risposta sono difficilmente attribuibili a fattori confondenti o ad altri bias intrinseci agli studi e che quindi, nel loro complesso, gli studi pubblicati forniscono un'evidenza scientifica che è a favore del nesso di causalità tra esposizione a silice cristallina (quarzo e cristobalite) e l'incremento del rischio di cancro polmonare.

La IARC tuttavia notava che la cancerogenicità della silice cristallina non veniva rilevata in tutte le condizioni di esposizione industriale studiate e che ciò poteva dipendere dalle caratteristiche fisiche specifiche di una data polvere di silice e/o a fattori esterni che possono determinare la sua attività biologica o la distribuzione dei suoi polimorfi (IARC, 1997). A questo giudizio fecero seguito lavori sperimentali programmati per indagare quali fossero le cause della variabilità della patogenicità delle silici (Donaldson, 1998; Elias, 2000; Fubini, 1998, 2003; Cakmak, 2003; Bruch, 2003; Seiler, 2004, 2004). In relazione alla citata variabilità nelle risposte patogene a diverse polveri di quarzo è opportuno segnalare i fatti seguenti:

1. ricerche condotte in svariati laboratori in EU e presso il NIOSH in USA hanno largamente confermato la patogenicità delle polveri generate durante le lavorazioni (Vallyathan, 1995; Castranova, 1996; Chen, 2004; Seiler, 2004);
2. la maggioranza dei lavori sperimentali condotti in EU hanno usato come standard una polvere di quarzo, non particolarmente pura, denominata DQ12, che lungi dal presentare caratteristiche intermedie è il campione di silice più fibrogenico che si conosca (Bruch, 2004) rispetto al quale altre sorgenti di polveri di quarzo risultano sempre molto meno attive (Clouter, 2001);
3. se le particelle di quarzo sono occluse in altro minerale, ad esempio argilla, condizione facilmente ottenibile durante la macinazione mediante l'aggiunta di additivi, la risposta patogena è inibita perché non vi è contatto tra la superficie della silice e la materia vivente.

La classificazione della silice cristallina quale cancerogeno per l'uomo ha indotto alcune critiche specifiche, critiche che sono sintetizzate in Soutar, 1997, 2000 ed in Hessel, 2000. Tra le principali critiche va ricordata la mancanza di un'evidente relazione di tipo dose risposta (Soutar, 2000; Hessel, 2000) quale criterio di valutazione della reale esistenza di un rapporto di causalità. Tale relazione è stata confermata da recenti revisioni sistematiche degli studi epidemiologici pubblicati (Rice, 2001; Steenland, 2001). Al riguardo, di particolare rilevanza risulta l'analisi pooled di 10 studi di coorti di esposti a silice cristallina (di cui 5 in lavorazioni svolte in miniera) e che riporta un aumento del rischio di cancro polmonare con l'aumento dell'esposizione cumulativa a silice cristallina (Steenland, 2001), con stime del rischio relativo di **1.3** (IC95%=1.1-1.7), **1.5** (IC95%=1.2-1.9) e **1.7** (IC95%=1.3-2.1) per intervalli di esposizione cumulativa di 2.0-5.4, 5.4-12.8 e >12.8 mg/m³-anni rispetto a lavoratori esposti a livelli < 0.4 mg/m³-anni. La relazione dose-risposta stimata dall'analisi pooled (basata su diversi modelli di regressione), è mostrata graficamente in Figura 1 (Steenland, 2001). L'esistenza di eccessi di mortalità per cancro polmonare (*e per silicosi e malattie renali*) è stata riportata tra gli addetti alla produzione di sabbie silicee in 8 industrie produttive USA (Rando, 2001;

¹ L'aggiornamento del follow up dello studio di Checkoway et al (1997) ha dimostrato un gradiente di rischio di cancro polmonare con l'esposizione cumulativa a silice cristallina che non risulta plausibilmente spiegabile da fattori di confondimento quali fumo di sigaretta o asbesto.

McDonald, 2001; Hughes, 2001), tra i quali è stata identificata una relazione di tipo dose-risposta (dopo correzione per l'effetto del fumo) sia con l'esposizione cumulativa a silice cristallina (≤ 0.3 , $>0.3-1.1$, $>1.1-3.3$, >3.3 mg/m³-anni: OR =1, **0.84**, **2.02**, **2.07**; $P_{\text{trend}} < 0.04$), sia con i valori medi esposizione (≤ 0.77 , $>0.07-0.16$, $>0.16-0.26$, >0.26 mg/m³: OR=1, **1.1**, **2.03**, **1.87**; $P_{\text{trend}} = 0.04$) (Figura 2a,b).

Uno studio condotto tra 4629 addetti alla produzione di sabbie silicee in 18 industrie produttive USA (Steenland, 2001a), ha riportato un eccesso di mortalità per tumore del polmone pari al 60% (SMR=1.6, IC95% =1.31-1.93) ed una mortalità per silicosi aumentata di circa 60 volte (SMR= 66.6, IC95%=33-118) rispetto alla mortalità attesa basata sui tassi di decesso della popolazione USA. Relazioni di tipo dose-risposta sono state riportate sia con l'esposizione cumulativa sia con i valori medi di esposizione a silice cristallina dalle analisi ristrette a 4027 lavoratori per i quali è stato possibile ricostruire una buona stima quantitativa di esposizione a polveri di silice cristallina (Figura 3a, b) e nel sottogruppo (n = 3361) con almeno 6 mesi di impiego nelle industrie considerate e dall'analisi caso-controllo nidificata nella coorte (Figura 4a, b). L'effetto confondente del fumo, stimato con metodi indiretti, è risultato essere in grado di spiegare il 10-20% dell'eccesso di mortalità per cancro polmonare osservato.

Altri studi che valutano l'associazione tra l'esposizione occupazionale a silice, la silicosi e l'insorgenza di cancro polmonare, considerando l'effetto confondente del fumo o di altri agenti occupazionali e/o l'esistenza di relazioni dose-effetto sono stati pubblicati a partire dal 1999 (Ulm, 2003; Bruske-Holdfeld, 2000; Martin, 2000; Cocco, 2001; Carta, 2001; Boffetta, 2001; Chen, 2002; Coggiola, 2003; Kauppinen, 2003; Westberg, 2003); Ogawa, 2003; Moshhammer, 2004; Berry, 2004; Graham, 2004).

Lo studio caso-controllo (Ulm, 1999) condotto all'interno di una coorte di lavoratori tedeschi dell'industria della ceramica, dei materiali lapidei e delle cave (247 casi di cancro polmonare appaiati per abitudini al fumo a 795 controlli), non ha evidenziato associazioni con indici di esposizione a silice. Lo studio escludeva i soggetti affetti da silicosi.

Uno studio caso-controllo di vaste dimensioni condotto in Germania (3498 casi di cancro polmonare e 3541 controlli) ha riportato un rischio aumentato negli esposti a silice cristallina (OR=1.41, IC95%=1.22-1.62) dopo aggiustamento per abitudine al fumo ed esposizione ad amianto (Bruske-Hohlfeld, 2000).

Un aumentato rischio per il cancro polmonare è stato riportato da uno studio caso-controllo condotto all'interno di una coorte di lavoratori della Compagnia Nazionale Francese dell'Elettricità e Gas : OR=2.27 (IC95%=1.10-4.68) nelle categorie con elevata esposizione a silice. Lo studio non riporta valutazioni del ruolo del fumo di sigaretta.

Uno studio caso-controllo (Cocco et al. 2001) condotto all'interno di una coorte di lavoratori cinesi in 4 miniere di stagno, 10 di tungsteno, 6 di rame e ferro, una di argille ed in 8 fabbriche per la produzione di ceramiche (già considerato nella revisione della monografia IARC del 1997), ha evidenziato una modesta associazione tra l'esposizione a silice ed il cancro polmonare, riportando eccessi di rischio del 60% (OR=1.6, IC95% =1.0-2.4) e del 20% (OR=1.2, IC95%=0.8-1.9) rispettivamente nei quartili di esposizione cumulativa 19.8-26.9 e ≥ 27 mg/m³/anno. I risultati dell'analisi statistica suggeriscono "...la necessità di valutare esposizioni professionali e non nello studio della relazione silice cristallina-cancro polmonare per valutare se, ed in che misura, tali fattori agiscono sul potenziale cancerogeno della silice".

Un aggiornamento del follow-up di una coorte di silicotici sardi (Carta et al., 2001, già considerato nella revisione della monografia IARC del 1997), ha confermato l'esistenza di un moderato eccesso di mortalità per cancro polmonare (SMR=1.35, IC95%=0.98-1.91) nell'intera coorte e, dopo un periodo di 20 anni dalla diagnosi di silicosi, un raddoppio della mortalità per cancro polmonare nei silicotici (categoria radiografica ILO 3/2+, SMR=1.91, IC95%=0.92-3.95) e con esposizione cumulativa a silice respirabile > 10 gh/m³ (SMR=2.08, IC95%=0.88-4.91). L'eccesso di mortalità

risultava essere associato con un'elevata esposizione a radon nell'industria estrattiva mineraria (SMR=2.35, IC95% =1.20-4.61).

Uno studio caso-controllo condotto all'interno di una coorte di lavoratori cinesi addetti all'estrazione dello stagno (Chen, 2002), ha confermato il ruolo dell'esposizione ad arsenico nell'insorgenza del cancro polmonare riportato in precedenza (McLaughlin, 1992; Chen, 1992, citati in IARC 1997). Il rischio di cancro polmonare (corretto per l'esposizione a fumo) aumentava con l'esposizione cumulativa a polveri totali (OR=2.8, IC95%=1.6-5 nella categoria di esposizione ≥ 120 mg/m³anno, $p_{\text{trend}} = 0.004$), raggiungendo un valore di 3.5 (IC95%=1.8-7) negli esposti a livelli cumulativi di arsenico ≥ 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -anno. Il rischio era comunque elevato (OR=2.2, IC95%=0.9-5.0) in minatori esposti a bassi livelli di arsenico (<100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -anno) ma con elevata esposizione cumulativa a polveri totali (120 mg/m³-anno). Gli autori affermano che lo studio “..non permette di escludere la cancerogenicità della silice cristallina visti gli eccessi di rischio osservati a basse dosi di esposizione a polveri respirabili”.

Un aggiornamento della mortalità di una coorte di esposti a polveri di talco (n=1974 lavoratori) in Val Chisone (TO), ha evidenziato una riduzione della mortalità per cancro polmonare (SMR=0.93.8, IC95%=0.68-2.26), limitatamente alla coorte di 1795 (90.9%) lavoratori per i quali erano disponibili dati di follow-up completi (Coggiola et al, 2003). Va osservato che il talco estratto dal giacimento di Fontane in Val Germanasca presso Pinerolo è un minerale molto puro, in cui il quarzo risulta al nono posto in ordine di abbondanza dopo clorite, magnesite, dolomite, zoisite, epidoto, rutilo, tremolite ed actinolite (Zucchetti, 1969) e che valutazioni puntuali non hanno rilevato presenza di silice cristallina né al diffrattometro né allo spettrofotometro infrarosso (Verdel, 1985). Anche se è verosimile che nello stabilimento di Pinerolo venissero lavorate miscele di talco locale con altro di diversa provenienza, sembra comunque che esse contenessero meno del 2% di quarzo (Verdel, 1985). Questa tipologia dell'esposizione e l'elevata percentuale di soggetti persi al follow-up (9%) rendono lo studio di limitata utilità per la valutazione dell'associazione tra esposizione a silice cristallina e l'insorgenza del cancro polmonare.

Un'associazione tra dose qualitativa di esposizione a silice cristallina e rischio di cancro polmonare è stata riportata tra i 5676 dipendenti –per almeno 6 mesi- di compagnie Finlandesi addetti ad operazioni di asfaltatura/costruzione delle strade (Kauppinen, 2003). L'analisi dei dati finlandesi, parte della coorte Europea di asfaltatori identificata dalla IARC (Boffetta, 2001), confermava i risultati ottenuti dallo studio Europeo coordinato dalla IARC che identificava l'esposizione a silice quale responsabile di parte degli eccessi di cancro polmonare osservati in particolare nei lavoratori francesi e dei Paesi Bassi (Boffetta, 2001). L'effetto di variabili di confondimento e la breve durata del follow-up, a detta degli stessi autori, rappresentano però una limitazione alla validità delle associazioni riportate, incluse le associazioni di tipo dose-effetto tra il cancro polmonare ed indici di esposizione quantitativa a silice cristallina, fumi diesel e di bitume e qualitativa a catrame e sostanze organiche volatili.

Uno studio caso-controllo condotto all'interno di una coorte di lavoratori di fonderie dell'alluminio svedesi (Westberg, 2003) ha evidenziato una relazione dose-effetto tra esposizione cumulativa a silice cristallina e cancro polmonare riportando stime del rischio relativo (OR), rispettivamente di 1.6, IC95%=0.54-4.6 e di 2.5, IC95%=0.67-9.2 per esposizioni cumulative di 0.001-1.0 e ≥ 1 mg/m³ anno tra i lavoratori con almeno un anno di impiego.

Una elevata mortalità per silico-tubercolosi (SMR=3.47, IC95%=1.61-22.36) e per cancro polmonare (SMR=1.24, IC95%=0.65-11.3) è stata evidenziata in un limitato gruppo di lavoratori (n=200) addetti al taglio di pietre abrasive in Giappone (Ogawa, 2003). La dimensione dello studio ed il possibile effetto del fumo di sigaretta rappresentano un limite per l'interpretazione dei risultati.

L'associazione tra l'esposizione a polveri respirabili ed eccessi di rischio di cancro polmonare è stata riportata in uno studio di 3260 lavoratori Viennesi seguiti per 50 anni (Moshhammer, 2004). Il confronto interno di specifiche categorie di lavoro (vs tutte le altre categorie con esposizioni a polveri)

ha evidenziato eccessi di mortalità per carcinoma bronchiale nei lavoratori dell'industria dei mattoni e delle pietre (SMR=1.76, IC95%=1.06-2.94) e della ceramica e del vetro (SMR=1.61, IC95%=1.03-2.22). Gli autori concludono che “..la silice cristallina pur rappresentando un'importante componente dell'esposizione a polveri possa non essere l'unico fattore di rischio per il cancro polmonare in questa industria”.

Un eccesso di mortalità per cancro polmonare veniva evidenziato in uno studio condotto in una coorte di 1467 silicotici Australiani (Berry, 2004) dopo aggiustamento per effetto del fumo (SMR=1.9, IC95%=1.5-2.3). Gli autori osservavano che l'eccesso poteva “..non essere del tutto attribuibile alla silicosi ma in parte a misclassificazioni nella diagnosi di silicosi attribuibili alla presenza di malattia polmonare cronica ostruttiva”.

L'aggiornamento dello studio di mortalità condotto nei lavoratori dell'industria del granito in Vermont (già citato nella monografia IARC 1997) ha evidenziato eccessi di mortalità per cancro polmonare negli addetti alla lavorazione del granito con durata di impiego >30 anni e latenza >40 anni (Graham, 2004), indipendentemente dal fatto che fossero stati assunti prima o dopo l'introduzione di sistemi di abbattimento della polverosità (rispettivamente SMR=1.63, IC95%=1.24-2.1 e SMR=2.17, IC95%=1.21-3.58). Gli autori affermano che “..gli eccessi di mortalità riportati per le due sottocoorti (alta e bassa esposizione a quarzo) non depongono a favore di un'associazione causale tra esposizione a silice cristallina e cancro polmonare”.

Una meta analisi di trenta studi epidemiologici pubblicati tra il 1960 ed il 2001 (Kurihara, 2004) ha stimato un meta-rischio relativo (MRR) per l'esposizione a silice di 1.32 (IC95%=1.23-1.41). Il rischio risultava essere aumentato nei silicotici (MRR= 2.37, IC95%=1.98-2.84 nei non fumatori e MRR=4.47, IC95%=3.17-6.3 nei fumatori), ma non nei non silicotici (MRR=0.96, IC95%=0.81-1.15). Gli autori concludevano che l'esposizione a “silice cristallina induce il cancro polmonare nell'uomo, che la silicosi per sé rappresenta un fattore di rischio rilevante e che l'abitudine al fumo ha un effetto sul rischio nei silicotici”, che “per ridurre il rischio di cancro nei lavoratori esposti occorre prevenire completamente l'insorgenza di silicosi ed incoraggiare la disassuefazione al tabagismo” e raccomandano la sorveglianza sanitaria dei soggetti silicotici mediante programmi di screening per il cancro polmonare.

L'insieme degli studi recenti (successivi alla valutazione IARC del 1997) conferma la valutazione espressa dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC, 1997): la silice cristallina è un cancerogeno per l'uomo in determinate condizioni di esposizione professionale. In particolare, il peso dell'evidenza di effetti di tipo dose-risposta riportati dagli studi condotti tra gli addetti alla produzione di sabbie silicee in USA (Hughes et al, 2001, Steenland & Sanderson, 2001), tra i lavoratori delle fonderie in Germania (Westberg, 2003) e dalle analisi sistematiche della letteratura epidemiologica (Rice, 2001; Steenland, 2001) e l'evidenza del marginale ruolo del fumo di sigaretta (Bruske-Hohlfeld, 2000, Steenland, 2000, Steenland, 2004) quale confondente delle associazioni osservate aggiungono evidenza scientifica al nesso di causalità riconosciuto dalla IARC nel 1997 (IARC, 1997).

Le stime del rischio assoluto per la silicosi (1.9%, IC95%=0.8%-2.9%) e dei rischi in eccesso per il cancro polmonare (1.7%, IC95%=0.2%-3.6%) e per le malattie renali (5.1%, IC95%=2.2%-7.3%) conseguenti ad un'esposizione di 45 anni al livello attualmente adottato dalla Occupational Health and Safety Administration (OSHA) di 0.1 mg/m³ di silice cristallina respirabile indicano che gli attuali

standard in vigore negli USA² non sono sufficienti a proteggere la salute dei lavoratori esposti (Finkelstein, 1998; Greaves, 2000; Steenland, 2001b; 2002, 2002a; Stayner, 2002).

Oltre alla chiara evidenza epidemiologica a sostegno di un'associazione causale tra esposizione occupazionale a silice cristallina e silicosi, cancro polmonare, tubercolosi e malattia polmonare cronica ostruttiva (WHO, 2000), le recenti evidenze epidemiologiche suggeriscono anche la possibilità dell'esistenza di associazioni tra esposizione a silice cristallina e malattie autoimmuni (sclerosi sistemica, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide) e malattie renali (glomerulonefrite) (ATS 1997, Parks 1999, Rapiti 1999, Forestiere, 2002; NIOSH 2002, Gregorini 1993, 2002, Calvert 2003, Mulloy 2004).

Nonostante l'evidenza disponibile, la silice cristallina non è compresa nella "Lista delle sostanze classificate cancerogene e/o mutagene dalla CE (28° adeguamento al progresso tecnico della direttiva 67/548/CEE del Consiglio)", concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose.

Le evidenze epidemiologiche accumulate a tutt'oggi non permettono di identificare le tipologie professionali / settori industriali dove, in base alle caratteristiche fisiche specifiche delle polveri di silice cristallina, la distribuzione dei suoi polimorfi e/o i fattori esterni che possono influenzarne l'attività biologica, si verificherebbero condizioni di esposizione a silice cristallina che non rappresentano un rischio cancerogeno per i lavoratori esposti.

Sorveglianza epidemiologica di lavoratori esposti ed ex-esposti a silice cristallina

Le evidenze epidemiologiche in tema di effetti sulla salute da esposizione a silice cristallina giustificano la messa a punto e la realizzazione di un piano d'azione che dovrebbe prevedere:

1. la revisione delle evidenze epidemiologiche e di letteratura più recenti in tema di patologie silico-correlate, con particolare riguardo alle neoplasie polmonari e delle prime vie respiratorie, associate o meno a silicosi, e alle patologie associate a disordini immunitari (sclerosi sistemica, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide) e renali (glomerulonefrite);
2. la predisposizione di azioni di sensibilizzazione e stimolo alla valutazione e misura dell'esposizione nelle lavorazioni a rischio di esposizione a polveri contenenti silice cristallina;
3. la predisposizione di azioni di sensibilizzazione e stimolo alla istituzione dei registri degli esposti a sostanze cancerogene e/o mutagene ex D.Lgs. 66/2002 con particolare riferimento agli esposti a silice cristallina (i modelli sono già stati elaborati dall'ISPESL), anche in mancanza dei Decreti Attuativi;
4. la realizzazione di schemi operativi utili al pieno utilizzo dei flussi informativi INAIL-ISPESL sulle malattie professionali che già vengono messi a disposizione di tutte le regioni;

• ² Limiti di esposizione: sulla base delle evidenze epidemiologiche sono stati proposti i seguenti limiti di esposizione a silice cristallina: **OSHA**, USA Occupational Health and Safety Administration: 0.1 mg/m^3 (per il 100 % di silice cristallina); **ACGIH**, American Conference of Industrial Hygienists: $0,05 \text{ mg/m}^3$; **NIOSH**, USA National Institute for Occupational Safety and Health: 0.05 mg/m^3 ; Germania: $MAK 0.15 \text{ mg/m}^3$; Australia: 0.20 mg/m^3

5. l'attivazione da parte delle AASSLL di sistemi di ricerca attiva dei tumori polmonari di sospetta origine professionale per agevolare quanto previsto dall'art. 71 D.Lgs. 626/94. In proposito, le regioni e l'ISPESL potrebbero concordare un protocollo d'intesa per favorire con procedure standard e strumenti operativi tale attività e l'invio dei dati all'ISPESL;
6. la valutazione della possibilità di adottare, ove vi siano i presupposti organizzativi (SDO e mortalità informatizzate in modo completo ed esaustivo), il sistema informativo OCCAM (<http://www.istitutotumori.mi.it/INT/AreaProfessionale/progettoOCCAM>) messo a punto dall'ISPESL e dall'Istituto dei Tumori di Milano, sistema basato sul linkage dei casi di tumore con gli archivi previdenziali per la ricostruzione completa delle storie lavorative.
7. la promozione di studi epidemiologici finalizzati ad esplorare aspetti controversi degli effetti biologici dell'inhalazione di particelle di silice, anche a dosi inferiori rispetto al passato, con particolare riguardo alle neoplasie e alle patologie a sfondo autoimmune.

Ricostruzione dell'esposizione progressa a polveri di silice aerodisperse.

L'inquinamento da polveri di silice aerodisperse è stato oggetto di monitoraggio in vari comparti industriali italiani. Molti dati sono stati pubblicati su importanti riviste scientifiche ma anche riportati in atti di convegni regionali-nazionali organizzati dalla rete nazionale dei Servizi di Prevenzione nei luoghi di lavoro e dalla Associazione degli Igienisti Industriali. Molti dati ambientali sono stati raccolti anche dalla CONTARP-INAIL in occasione di verifiche indirizzate al pagamento del sovrappremio ex 1124 (Silicosi - asbestosi).

Nel complesso possiamo affermare che il "rischio silicotigeno" è stato nel nostro paese discretamente monitorato, rispetto ad altri rischi non certo meno importanti per la gravità delle patologie ad essi connesse. Nel contempo esistono molte situazioni-comparti che potremmo definire "orfani" per i quali non sono ad oggi disponibili risultati di monitoraggi ambientali idonei ad una definizione dell'esposizione. Fanno parte di questi l'agricoltura e l'edilizia abitativa e stradale (escluso i lavori di perforazione di tunnel) che annoverano peraltro un altissimo numero di addetti.

La ricostruzione delle esposizioni progressa a fini epidemiologici si presenta relativamente semplice per i comparti che sono stati oggetto di monitoraggi. Si tratta, in questi casi, di organizzare dei database ad hoc che permettano la costruzione di matrici mansione/esposizione ben definite nel tempo per il calcolo di esposizioni cumulative e verificare se queste matrici siano mutuabili all'intero comparto introducendo eventuali correttivi. E' indispensabile comunque che tali dati siano verificati per ottimizzare una singola "chiave di lettura" , introducendo, se necessario, fattori di correzione alle diverse metodiche utilizzate (dal campionamento all'analisi)

Più complesso risulta il compito per i comparti che non dispongono di dati ambientali. Da più parti sono state sviluppate tecniche che permettono la costruzione di matrici mansione/esposizione valutandola in termini semiquantitativi (alta, media, bassa) o applicando un punteggio che permetta calcoli matematici per la definizione dell'esposizione cumulativa. Tecniche di questo tipo ben si adattano a studi epidemiologici occupazionali di singole aziende, più difficoltosi possono essere i confronti dei punteggi tra realtà diverse.

Allo scopo di delineare il profilo delle esposizioni a silice cristallina nel tempo occorrerà avviare programmi di ricerca con gli obiettivi di

- a) raccogliere i dati sulla produzione di materiali contenenti silice cristallina relativamente al periodo post bellico e
- b) ricostruire i dati sulla forza lavoro suddivisa nei grandi comparti a rischio nello stesso periodo.

Bibliografia

- Amandus HE, Shy C, Wing S, Blair A, Heineman EF Silicosis and lung cancer in North Carolina dusty trades workers. *American journal of industrial medicine*, 20: 57-70 (1991)
- Amandus HE, Castellan RM, Shy C, Heineman EF, Blair A Reevaluation of silicosis and lung cancer in North Carolina dusty trades workers. *American journal of industrial medicine*, 22:147-153(1992)
- ATS (American Thoracic Society). Adverse effects of crystalline silica exposure. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 155, 761-768 (1997)
- Berry G., Rogers A., Yeung P. Silicosis and lung cancer: a mortality study of compensated men with silicosis in New South Wales, Australia. *Occupational Medicine* 54: 387-394 (2004).
- Boffetta P, Burstyn I, Partanen, Kromhout H, Svane O, Langard S, Jarvholm B, Frenze.Beyme R, Kauppinen T, Stucker I, Shaham J, Heederik D, Ahrens W, Bergdahl I, Cenee S, Ferro G, Heikkila P, Hooiveld M, Johansen C, Randem B, Schill W. IARC epidemiologic study of cancer mortality among European asphalt workers. *Lyon: International Agency for Research on Cancer* (2001)
- Burgess GL, Turner S, McDonald JC, Cherry NM Cohort mortality study of Staffordshire pottery workers: (I) Radiographic validation of an exposure matrix for respirable crystalline silica. *Annals of occupational hygiene*, 41 (Suppl. 1):403-407 (1997)
- Bruch, J., Rehn, S., Rehn, B.: Determining significant variance of biological activity between respirable quartz by a vector model. *Int. J. Hyg. Envir. Health* 207, 1-14 (2003)
- Bruch J, Rehn S, Rehn B, Borm PJ, Fubini B. Variation of biological responses to different respirable quartz flours determined by a vector model. *Int J Hyg Environ Health*;207(3):203-16 (2004).
- Bruske-Hohlfeld I, Mohner M, Pohlabein H, Ahrens W, Bolm-Audorff U, Kreienbrock L, Kreuzer M, Jahn I, Wichmann HE, Jockel KH. Occupational lung cancer risk for men in Germany: results from a pooled case-control study. *Am J Epidemiol* ;151:384-95 (2000).
- Cakmak, G.D., Schins, R.P.F., Shi, T., Fenoglio, I., Fubini, B., Borm, P.: In vitro genotoxicity assessment of commercial quartz flours in comparison to standard DQ12 quartz. *Int. J. Hyg. Envir. Health* 207, 105-113 (2003)
- Calvert G.M., Rice F.L., Boiano J.M., Sheehy J.W., Sanderson W.T. Occupational silica exposure and risk of various diseases: an analysis using death certificates from 27 states of the United States. *Occupational and Environmental Medicine* 60:122-129 (2003).
- Carta P., Aru G., Manca P. Mortality from lung cancer among silicotic patients in Sardinia: an update study with 10 more years of follow-up. *Occup Environ Med* 58:786-93 (2001)
- Castranova V, Pailes W, Judy D, Blake T, Schwegler-Berry D, Jones W. In vitro effects of large and small glass fibers on rat alveolar macrophages. *J Toxicol Environ Health*. 49(4):357-69 (1996)
- Checkoway H, Heyer NJ, Demers PA, Breslow NE Mortality among workers in the diatomaceous

earth industry. *British journal of industrial medicine*, 50:586-597 (1993).

Checkoway H, Heyer NJ, Demers PA, Gibbs GW. Reanalysis of mortality from lung cancer among diatomaceous earth industry workers, with consideration of potential confounding by asbestos exposure. *Occupational and environmental medicine*, 53:645-647 (1996).

Checkoway H., Heyer, N.J., Seixas, N.S., Welp, E A. E., Demers, P.A., Hughes, J.M. and Weill, H. Dose-response associations of silica with non-malignant respiratory disease and lung cancer mortality in the diatomaceous earth industry. *American Journal of Epidemiology* **145**, 680-688 (1997).

Chen W, Chen J. Nested case-control study of lung cancer in four Chinese tin miners. *Occup Environ Med* 59:113-118 (2002)

Chen W., Stempel K., S Rehn, Diederichs H., Rehn B., Bruch J. Biological responses of workplace particles and their association with adverse health effects in miners. *J Environ Monit* 6(12): 967-72, 2004.

Cherry N, Burgess G, McNamee R, Turner S, McDonald C Initial findings from a cohort mortality study of British pottery workers. *Applied occupational and environmental hygiene*, 10(12):1042-1045 (1995)

Cherry NM, Burgess GL, Turner S, McDonald JC. Cohort study of Staffordshire pottery workers: (II) Nested case referent analysis of lung cancer. *Annals of occupational hygiene*, 41 (Suppl. 1): 408-411 (1997).

Cherry NM, Burgess GI, Turner S McDonald JC. Crystalline silica and risk of lung cancer in the potteries. *Occup Envir Med*, 55:779-85 (1998).

Clouter A, Brown D, Hohr D, Borm P, Donaldson K. Inflammatory effects of respirable quartz collected in workplaces versus standard DQ12 quartz: particle surface correlates. *Toxicol Sci*. Sep;63 (1):90-8 (2001).

Cocco PL, Rice CH, Chen JQ, McCawley MA, McLaaughlin JK, Dosemeci M. Lung cancer risk, silica exposure and silicosis in Chinese mines and pottery factories: the modifying role of other workplace lung carcinogens. *Am J Ind Med* 40: 674-682, (2001).

Coggiola M, Bosio D, Pira E, Piolatto PG, La Vecchia C., Negri E, Michelazzi M, Bracaloni A. An update of a mortality study of talc miners and millers in Italy. *Am J Ind Med* 44:63-69 (2003).

Costello J, Graham WGB Vermont granite workers' mortality study. *American journal of industrial medicine*, 13:483-497 (1988)

Costello J, Castellan RM, Swecker GS, Kullman GJ. Mortality of a cohort of U.S. workers employed in the crushed stone industry, 1940-1980. *American journal of industrial medicine*, 27:625-640 (1995).

Donaldson, K. and Borm, P.J.A. The quartz hazard: a variable entity. *Ann. Occup. Hyg.* **42**, 287-294 (1998).

- Dong D, Xu G, Sun Y, Hu P Lung cancer among workers exposed to silica dust in Chinese refractory plants. *Scandinavian journal of work, environment and health*, 21 (Suppl. 2):69-72 (1995).
- Elias Z., O. Poirot, M.C. Danière, F. Terzetti, A.M. Marande, S. Dzwigaj, H. Pezerat, I. Fenoglio and B. Fubini Comparative study of cytotoxicity and morphological transformation of Syrian hamster embryo cells induced by silica with different surface properties, *Toxicol. in vitro*, 14, 409-422 (2000).
- Finkelstein MM. Radiographic silicosis and lung cancer risk among workers in Ontario. *Am J Ind Med* 34:244-251 (1998)
- Forastiere F, Goldsmith DF, Sperati A, Rapiti E, Miceli M, Cavariani F, Peducci CA. Silicosis and lung function decrements among female ceramic workers in Italy. *Am J Epidemiol.* 156(9):851-6 (2002).
- Fubini, B. Surface chemistry and quartz hazard, *Ann. Occup. Hyg.*, **42**, 521-530 (1998).
- Fubini B., I. Fenoglio, R. Ceschino, M. Ghiazza, G. Martra, M. Tomatis, P. Borm, R. Schins, J. Bruch Relationships between the state of the surface of four commercial quartz flours and their biological activity in vitro and in vivo *Int. J. Hyg. Envir. Health* 207, 84-104 (2003).
- Graham W.G.B., Costello J, Vacek P M. Vermont granite mortality study: an update with emphasis on lung cancer. *JOEM*, 46 : 459-66 (2004)
- Greaves IA. Not-so-simple silicosis: a case for public health action. *Am J Ind Med* 37(3):245-51 (2000)
- Gregorini G, Ferioli A., Donato F. et al. Association between silica exposure and necrotizing crescentic glomerulonephritis with p-ANCA and anti-MPO antibodies: a hospital based case-control study. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 336 435-40 (1993).
- Gregorini G, Tira P, Crippa M. ANCA positive vasculitis and silica exposure: the fifteen years experience of the Brescia area. *Presentato al "3rd International Symposium on Silica, Silicosis, Cancer and Other Diseases. Santa Margherita, Italy. October 25 (2002).*
- Hessel, P.A. , Gamble J F, Gee J.B.L., Gibbs G., Green F.H.G., Morgan W.K.C., Mossman B.T. Silica, silicosis, and lung cancer: a response to a recent working group report. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 42, 7,704-720 (2000).
- Hughes J. M., Weill H., Rando R. J., Shi R., McDonald A. D. and McDonald J. C. Cohort Mortality Study of North American Industrial Sand Workers. II. Case-Referent Analysis of Lung Cancer and Silicosis Deaths. *Ann. occup. Hyg.*, Vol. 45, No. 3, pp. 201–207 (2001).
- IARC - International Agency for Research on Cancer, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 68. *Silica, Some Silicates, Coal Dust and Para-Aramid Fibrils*, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (1997).
- Kauppinen T., Heikkila P, Partanen T., Virtanen S.V., Pajjula E., Ylostalo P., Burstyn I., Ferro G. Boffetta P. Mortality and cancer incidence of workers on Finnish road paving companies. *Am J Ind Med* 43:49-57 (2003).

- Kurihara N, Wada O. Silicosis and smoking strongly increase lung cancer risk in silica exposed workers. *Industrial Health* 42: 303-314 (2004).
- Kurppa K, Gudbergsson H, Hannunkari I, Koskinen H, Hernberg S, Koskela R-S, Ahlman K Lung cancer among silicotics in Finland. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, eds. *Silica, silicosis, and cancer: Controversy in occupational medicine. Cancer Research Monographs*, Vol. 2 pp. 311-319 New York, NY, Praeger Publishers, (1986)
- Martin J.C., Imbernom E., Goldberg M., Chevalier A., Bonenfant S. Occupational risk factors for lung cancer in the French electricity and gas industry: a case-control survey nested in a cohort of active employees. *Am J Epidemiol* 151: 902-12 (2000).
- McDonald JC, Cherry N, McNamee R, Burgess G, Turner S Preliminary analysis of proportional mortality in a cohort of British pottery workers exposed to crystalline silica. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 21 (Suppl. 2):63-65 (1995).
- McDonald JC, Burgess GL, Turner S, Cherry NM Cohort study of Staffordshire pottery workers: (III) Lung cancer, radiographic changes, silica exposure and smoking habit. *Annals of occupational hygiene*, 41 (Suppl. 1):412-414 (1997).
- McDonald A. D., McDonald J. C., Rando R. J., Hughes J. M. and Weill H.. Cohort Mortality Study of North American Industrial Sand Workers. I. Mortality from Lung Cancer, Silicosis and Other Causes. *Ann. occup. Hyg.*, Vol. 45, No. 3, pp. 193–199 (2001).
- McLaughlin JK, Jing-Qiong C, Dosemeci M, Rong-An C, Rexing SH, Zhien W, Hearl FJ, McCawley MA, Blot WJ. A nested case-control study of lung cancer among silica exposed workers in China. *British journal of industrial medicine*, 49:167-171(1992).
- Merlo F, Costantini M, Reggiardo G, Ceppi M, Puntoni R Lung cancer risk among refractory brick workers exposed to crystalline silica: a retrospective cohort study. *Epidemiology*, 2(4):299-305 (1991).
- Moshhammer H., Neubergen M. Lung cancer and dust exposure: results of a prospective cohort study following 3260 workers for 50 years. *Occup Environ Med* 61:157-62 (2004).
- Mulloy K.B. Silica exposure and systemic vasculitis. *Environmental Health Perspectives* 111: 1933-38 (2004)
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH Hazard Review: Health Effects of Occupational Exposure to Respirable Crystalline Silica. DHHS (NIOSH) Publication No. 2002-129, Cincinnati, Ohio (2002).
- Ogawa S, Imai H, Ikeda M. Mortality due to silico-tuberculosis and lung cancer among 200 whetstone cutters. *Industrial Health* 41:231-235 (2003).
- Parks C, Conrad K, Cooper G, Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease, *Environ Health Perspect* 107 Suppl 5:793-802 (1999).

Partanen T, Pukkala E, Vainio H, Kurppa K, Koskinen H Increased incidence of lung and skin cancer in Finnish silicotic patients. *Journal of occupational medicine*, 36(6):616-622 (1994).

Puntoni R, Goldsmith DG, Valerio F, Vercelli M, Bonassi S, Di Giorgio F, Ceppi M, Stagnaro E, Filiberti R, Santi L, Merlo F. A cohort study of workers employed in a refractory brick plant. *Tumori*, 74:27-33 (1988).

Rafnsson V., Gunnardottir H. Lung cancer incidence among an Icelandic cohort exposed to diatomaceous earth and cristobalite. *Scand J Work Environ Health* 23: 187-182 (1997).

Rando RJ, Shi R, Hughes JM, Weill H, McDonald AD, McDonald JC. Cohort mortality study of North American industrial sand workers. III. Estimation of past and present exposures to respirable crystalline silica. *Ann Occup Hyg* ;45(3):209-16 (2001).

Rapiti E, Sperati A, Miceli M, Forastiere F, Di Lallo D, Cavariani F, Goldsmith, DF, Perucci CA. End stage renal disease among ceramic workers exposed to silica. *Occup Environ Med.* Aug; 56(8):559-61 (1999).

Rice FL, Park R, Stayner L, Smith R, Gilbert S, Checkoway H Crystalline silica exposure and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers: a quantitative risk assessment. *Occup Environ Med* 58(1):38-45 (2001).

Seiler, F., Rehn, B., Rehn, S., Bruch, J., Different toxic, fibrogenic and mutagenic effects of four commercial quartz flours in the rat lung *Int. J. Hyg. Envir. Health* 207, 115-124 (2004).

Soutar CA, Robertson A, Miller BG, Searl A *Epidemiological evidence on the carcinogenicity of silica: factors in scientific judgement*. Edinburgh, Institute of Occupational Medicine (1997).

Soutar, C.A., Robertson, A., Miller, B.G., Searl, A. and Bignon, J. Epidemiological evidence on the carcinogenicity of silica: factors in scientific judgement. *Annals of Occupational Hygiene* **44**, 3-14 (2000).

Stayner L.T., Rice F, Park R., Kuempel E., Bena J., Smith R., Steenland K., Checkoway H. How Risky are Current Standards for Occupational Exposures to Crystalline Silica? *Presentato al "3rd International Symposium on Silica, Silicosis, Cancer and Other Diseases. Santa Margherita, Italy. October 25 (2002)*

Steenland K, Brown D. Mortality study of gold miners exposed to silica and nonasbestiform amphibole minerals: an update with 14 more years of follow-up. *American journal of industrial medicine*, 27:217-229 (1995).

Steenland K, Mannetje A, Boffetta P, Stayner L et al. . Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicentre study. *Cancer Causes and Control* 12;773-784 (2001).

Steenland K, Sanderson W. Lung cancer among industrial sand workers exposed to crystalline silica. *Am J Epidemiol* 153: 696-703 (2001a).

Steenland K, Sanderson W, Calvert G. , Kidney disease and arthritis among workers exposed to silica, *Epidemiology* 12: 405-412, (2001b).

Steenland K, Mannetje A, Attfield M, Pooled analysis of kidney disease mortality and silica exposure in three cohorts, *Annals of Occupational Hygiene* 46:suppl 14-9 (2002).

Steenland K. One agent, many diseases: exposure response data and comparative risks of different outcomes following silica exposure. *Presentato al "3rd International Symposium on Silica, Silicosis, Cancer and Other Diseases. Santa Margherita, Italy"* (2002a)

Steenland K, Greenland S. Monte Carlo sensitivity analysis and Bayesian analysis of smoking as an unmeasured confounder in a study of silica and lung cancer. *Am J Epidemiol* 160:384-92 (2004).

Stratta P., Canavese C., Messuerotti A., Fenoglio I., Fubini B. Silica and renal diseases: no longer a problem in the 21st century? *J. Nephrol.* 14, 228-247 (2001).

Ulm K, Waschulzik B, Ehnes H, Guldner K, Thomasson B, Schwebig A, Nuss H. Silica dust and lung cancer in the German stone, quarrying, and ceramics industries: results of a case-control study. *Thorax*;54(4):347-51 (1999).

Ulm K, Gerein P, Eigenthaler J, Schmidt S, Ehnes H. Silica, silicosis and lung-cancer: results from a cohort study in the stone and quarry industry. *Int Arch Occup Environ Health*; 77(5):313-8 (2004).

Vallyathan,V.,Castranova, V., Pack D., Leonard S., Shumaker J., Hubbs A.F. Shoemaker D.A., Ramsay D.M. Pretty J.R. McLaurin J.L. Khan A., and Teass A.Freshly fractured quartz inhalation leads to enhanced lung injury and inflammation in rats *Am J. Respir. Crit. Care Med.* **152** 1003-1009 (1995).

Verdel U., Sperduto B., Ricciardi P., Laurini G.: Caratteristiche dei talchi italiani e possibilità di associazione con minerali nocivi, *Ind. min.* 2: 25 – 33 (1985).

Zucchetti S.: Osservazioni sul giacimento di talco della Val Germanasca (Torino). *Boll. Ass. Min. Subalpina*, 2: 240 – 248, (1969).

Westberg HB, Bellander T. Epidemiological adaptation of quartz exposure modeling in Swedish aluminum foundries: nested case-control study of lung cancer. *Appl Occup Environ Hyg* 18:1006-13 (2003).

WHO-CICAD. Crystalline silica, quartz. *Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) no. 24.* Geneva, Switzerland: World Health Organization (2000).

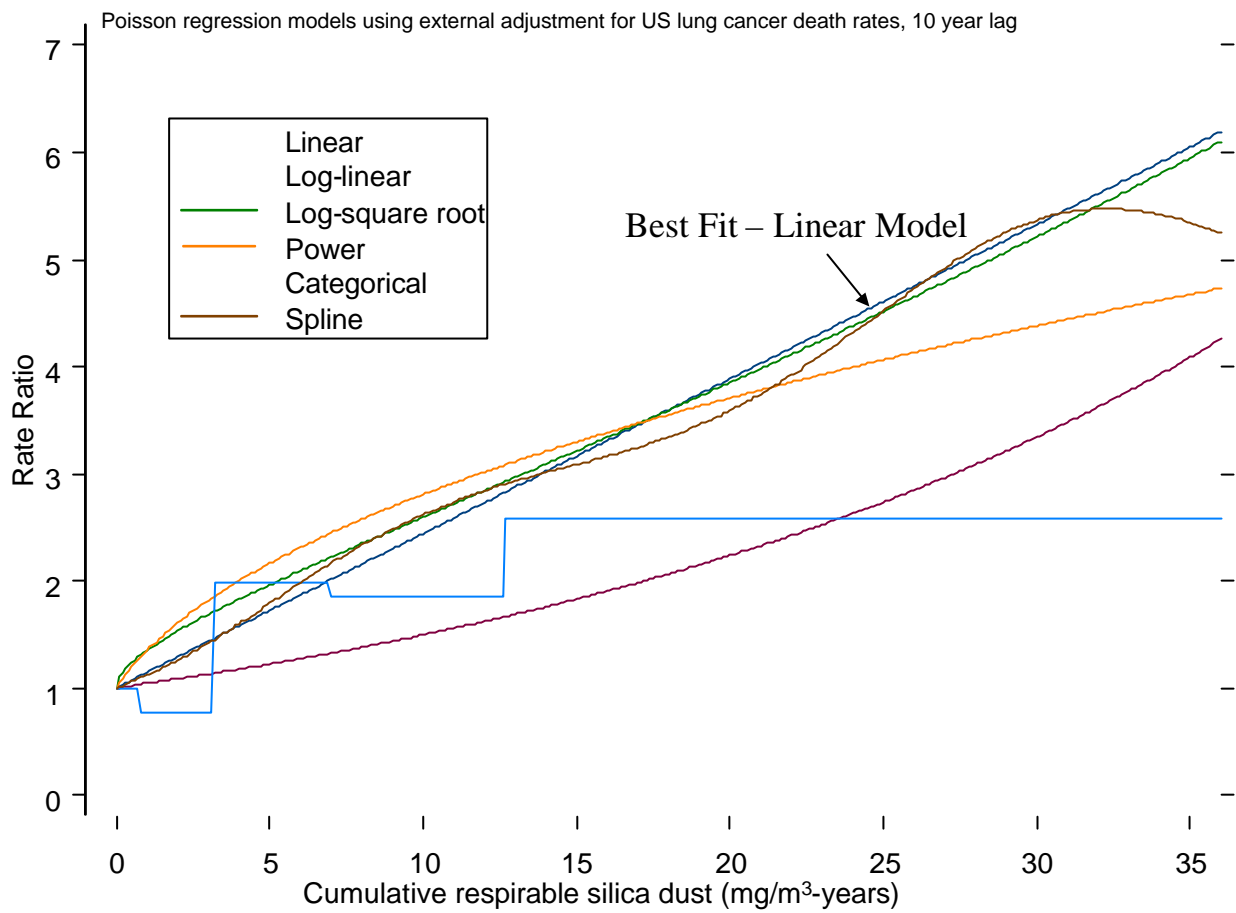


Figura 1. Rapporto dei tassi di mortalità per cancro polmonare in funzione dell'esposizione cumulativa a polveri di silice (da: Steenland , 2001)

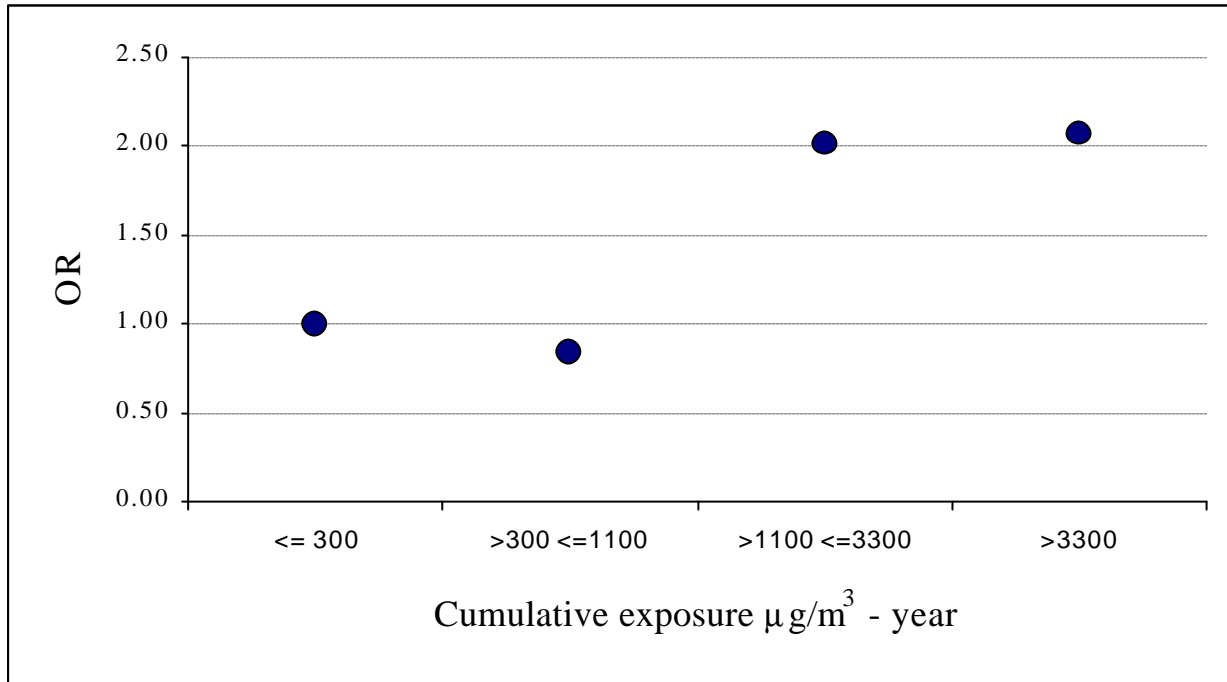


Figura 2a. Rischio di cancro polmonare in funzione dell'esposizione cumulativa a silice tra gli addetti alla produzione di sabbie silicee negli USA (da Hughes, 2001)

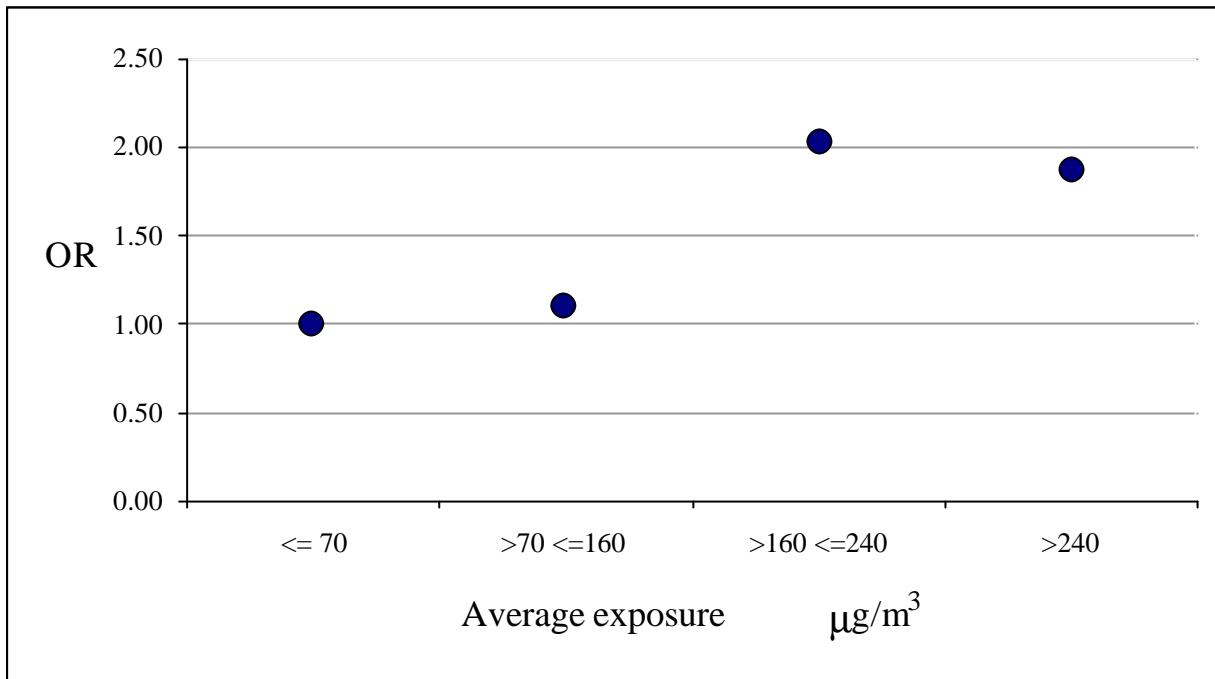


Figura 2b. Rischio di cancro polmonare in funzione dell'esposizione a silice tra gli addetti alla produzione di sabbie silicee negli USA (da Hughes, 2001)

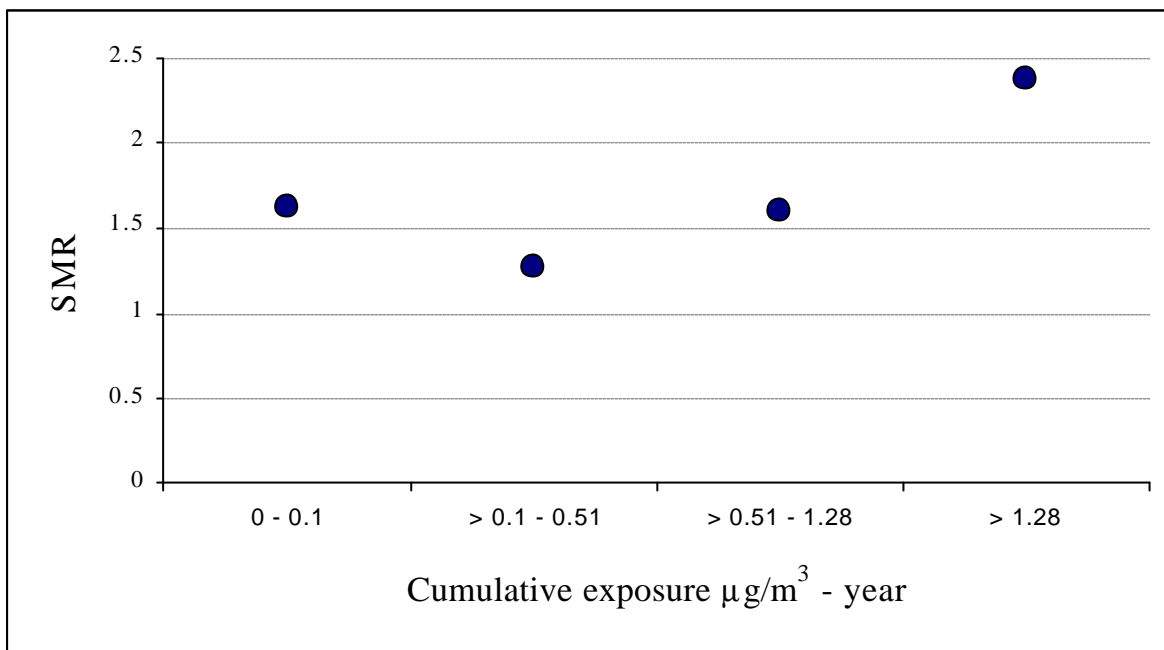


Figura 3a. Rischio di cancro polmonare (SMR) in funzione dell'esposizione cumulativa a silice (quartili) tra 4027 addetti alla produzione di sabbie silicee negli USA (da Steenland, 2001)

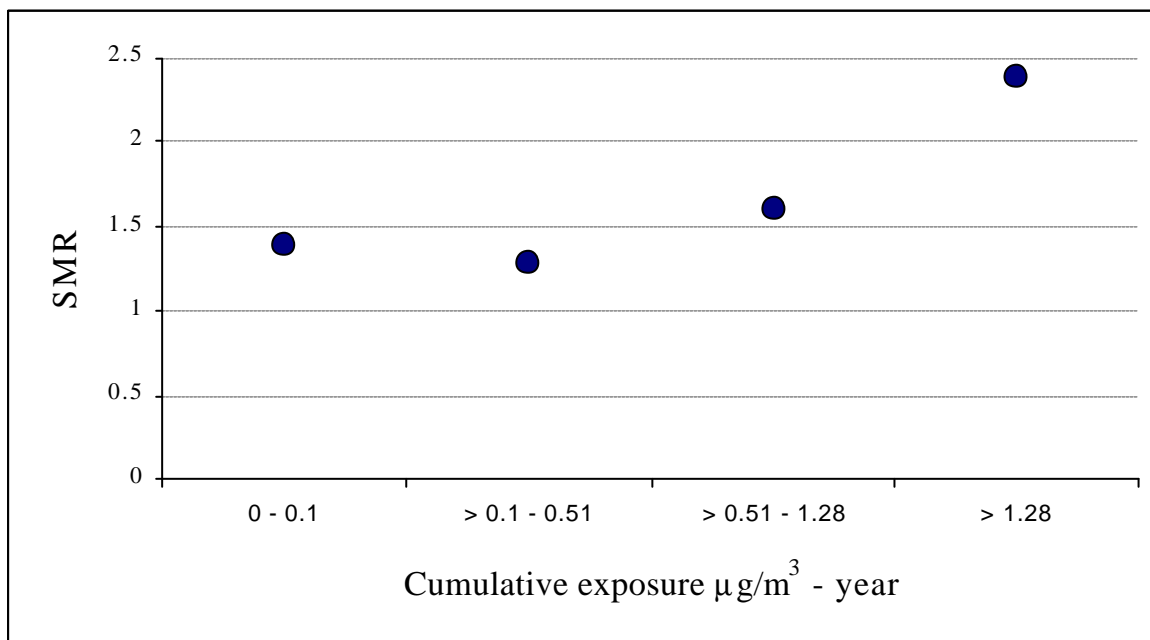


Figura 3b. Rischio di cancro polmonare (SMR) in funzione dell'esposizione cumulativa a silice (quartili) tra 4027 addetti alla produzione di sabbie silicee negli USA (da Steenland)

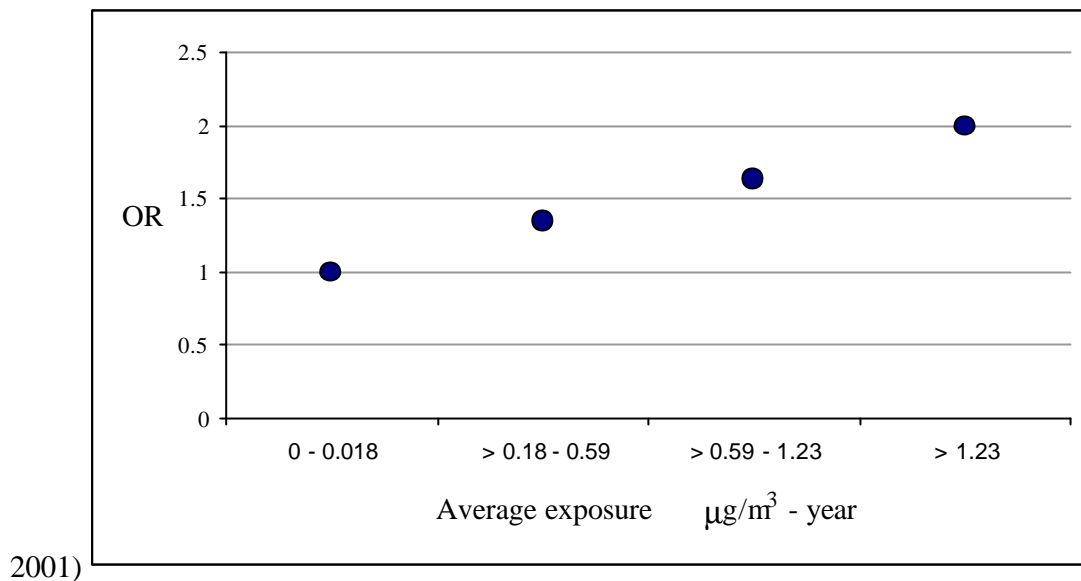


Figura 4a. Rischio di cancro polmonare (OR) in funzione dell'esposizione cumulativa a silice (quartili) tra addetti alla produzione di sabbie silicee negli USA: studio caso-controllo condotto all'interno della coorte di 3361 lavoratori con almeno 6 mesi di impiego (da Steenland, 2001)

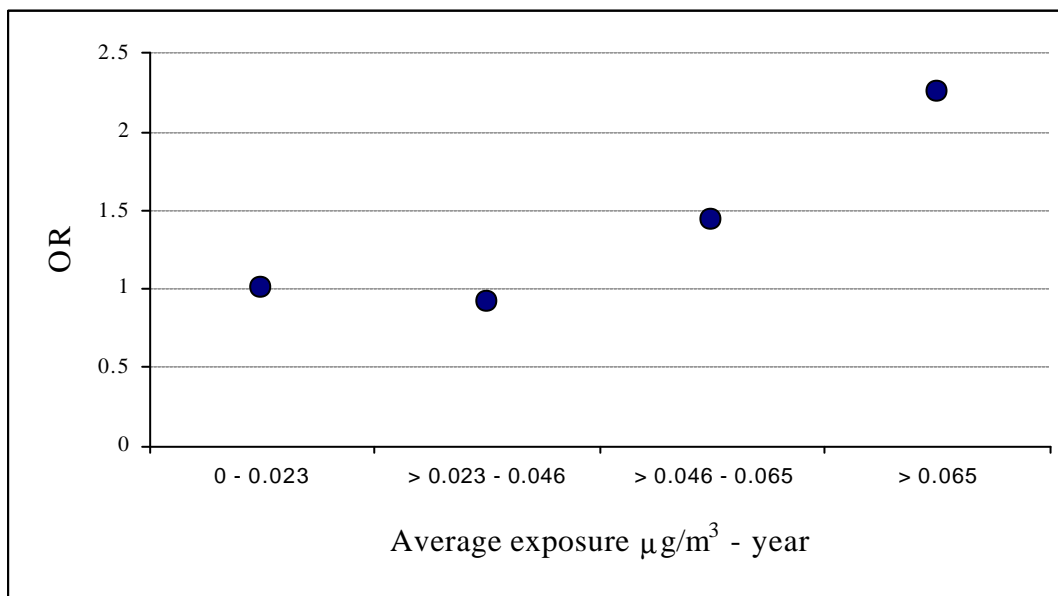


Figura 4b Rischio di cancro polmonare (OR) in funzione dell'esposizione a silice (quartili) tra addetti alla produzione di sabbie silicee negli USA: studio caso-controllo condotto all'interno della coorte di 3361 lavoratori con almeno 6 mesi di impiego (modificato da Steenland, 2001).