

# Inserto BEN

## Bollettino Epidemiologico Nazionale

### RISCHIO DEI MAGGIORI SOTTOTIPI DI LINFOMA E ABITUDINI ALIMENTARI IN UN'AREA DEL MEDITERRANEO: UNA QUESTIONE DI GENERE?

Marina Padoan<sup>1</sup>, Mariagrazia Zucca<sup>2</sup>, Sonia Sanna<sup>2</sup>, Maria Grazia Ennas<sup>2</sup>, Giannina Satta<sup>2</sup>, Corrado Magnani<sup>1,3</sup> e Pierluigi Cocco<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unità di Statistica Medica e SC Epidemiologia dei Tumori, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara e CPO Piemonte, Novara; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione di Citomorfologia e Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Cattedra di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Cagliari; <sup>3</sup>Unità di Epidemiologia dei Tumori, CeRMS e CPO Piemonte, Università degli Studi di Torino

**SUMMARY** (*Risk of lymphoma subtypes and dietary habits in a Mediterranean area: a gender issue?*) - Several studies have explored the risk of non Hodgkin lymphoma in relation to dietary habits. We used a case-control study design to investigate whether dietary items typical of the Mediterranean diet might affect risk of lymphoma and/or its specific subtypes. Study subjects were 322 incident cases of lymphoma and 446 population controls resident in the Sardinia region of Italy. Our findings show that a frequent intake of very well done roasted chicken increases risk of lymphoma (all subtypes combined) among women ( $p$  for trend = 0.0025), but not among men; a daily intake of olive oil appears to convey protection in both genders; and adherence to the Mediterranean diet does not seem to affect risk in either gender. However, in a previous analysis of lymphoma subtypes, we observed a protective effect of adherence to a Mediterranean diet against diffuse large B-cell lymphoma. Our results need replication in larger pooled data sets.

**Key words:** Mediterranean diet, lymphoma, case-control study

padoan@med.uniupo.it

#### Introduzione

Alcuni studi osservazionali hanno indagato l'influenza dei regimi dietetici sul rischio di linfoma: in particolare, gli studi che hanno valutato il rischio di linfoma non Hodgkin (LNH) in relazione al consumo di carni rosse hanno mostrato risultati contraddittori, anche considerando i metodi e i gradi di cottura, che tipicamente portano alla formazione di ammine eterocicliche e idrocarburi policiclici aromatici (1, 2). D'altra parte, in uno studio canadese, un alto consumo di pesce è risultato protettivo nei confronti del rischio di LNH (3) e risultati simili sono stati osservati per un elevato consumo di frutta e verdura fresca (4, 5). Tuttavia, il ruolo della dieta nell'insieme di fattori causali e protettivi nei confronti dello sviluppo di linfomi è controverso. Inoltre, i risultati in letteratura appaiono difficilmente interpretabili e confrontabili per l'applicazione di diverse classificazioni dei linfomi. In questo lavoro abbiamo approfondito l'analisi del rischio di linfoma e dei suoi principali sottotipi definiti secondo l'ultima versione della Classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (6), in relazione alla dieta che si segue in Sardegna, conducendo un'analisi stratificata per genere, allo scopo di esplorare eventuali associazioni sesso-specifiche. L'analisi è stata condotta utilizzando la banca dati della Sardegna meridionale nell'ambito dello studio caso-controllo multicentrico europeo EpiLymph.

#### Materiali e metodi

Disegno e metodi dello studio caso-controllo multicentrico EpiLymph e le informazioni sulle abitudini dietetiche raccolte mediante questionario sono stati precedentemente illustrati (7). In breve, nel corso dello studio, 322 casi di linfoma (tutti i sottotipi, compreso il mieloma multiplo e la leucemia linfatica cronica, 88% nei casi eleggibili), di età compresa tra 25 e 75 anni, incidenti nel periodo 1998-2004, sono stati identificati e reclutati presso i due principali centri di oncematologia della Sardegna (Ospedale Oncologico A. Businco di Cagliari e Ospedale San Francesco di Nuoro). Dai registri degli assistiti delle ASL di provenienza dei casi, sono stati estratti a caso due controlli per ciascun caso, all'interno di categorie di quinquennio di età, genere e ASL di residenza. Il tasso di partecipazione dei controlli è stato pari al 60,9%, a causa di un numero di rifiuti pari a 221 (30,2% dei controlli eleggibili) e dell'impossibilità di rintracciarne 65, lasciandone 446 utili ai fini dell'analisi. Casi e controlli sono stati intervistati presso il loro domicilio da intervistatori appositamente addestrati (7). Le domande sulle abitudini dietetiche riguardavano la frequenza di assunzione di 112 prodotti alimentari, con riferimento a 2-3 anni prima della diagnosi. L'indicazione della porzione di ciascun item dietetico consumata abitualmente o delle modalità di cottura della pizza, se mediante forno a legna o elettrico, non era parte dell'intervista. Per la definizione del grado di aderenza alla ►

dieta mediterranea si è ricorso, con alcune modificazioni, allo *score* costruito da Buckland *et al.* (8). È stata inoltre analizzata separatamente l'associazione con specifici item dietetici che erano stati valutati in precedenti studi, quali il consumo di carni rosse e/o bianche, di verdure (a foglia larga e crocifere), di frutta (agrumi e frutta estiva), e delle bevande nervine (tè, caffè, coca cola). Per otto tipi di carni rosse, sono state inoltre chieste le modalità di cottura preferite e il grado di cottura come segue: al sangue, cottura media, ben cotta, o molto ben cotta con bruciature sulla superficie. La frequenza di assunzione di ciascun alimento è stata categorizzata come segue: mai, occasionale (meno di una volta al mese), 1-4 volte al mese, 2-6 volte alla settimana o giornaliera. Nel caso di raggruppamenti di alimenti, la loro caratterizzazione è stata effettuata sulla base dei percentili (quintili o quartili), con riferimento al percentile inferiore o alla categoria dei non consumatori se quest'ultima categoria avesse presentato una sufficiente numerosità degli *score* di consumo ottenuti dalla somma degli *score* dei loro componenti.

L'associazione tra specifici item dietetici o loro raggruppamenti e il rischio di linfoma e dei suoi sottotipi a maggiore prevalenza (linfoma diffuso a grandi cellule di tipo B, linfoma follicolare, leucemia linfatica cronica, mieloma multiplo e linfoma di Hodgkin), associato a uno *score* di aderenza alla dieta mediterranea e al consumo di alcuni specifici alimenti è stata studiata mediante il calcolo dell'*odds ratio* (OR) e del suo intervallo di confidenza al 95% (IC 95%), utilizzando modelli di regressione logistica non condizionata, corretti per età (continua), genere, e scolarità, separatamente nei maschi e nelle femmine. È stata inoltre analizzata, mediante Q test, l'eterogeneità di genere delle stime di rischio calcolate. Altre variabili, quali obesità, fumo e consumo di bevande alcoliche non sono state considerate come confondenti, in quanto la loro associazione con il rischio di linfomi non è stata confermata in precedenti studi (9,10). In ogni caso, l'introduzione di queste variabili nel modello di regressione logistica non ha dato luogo a variazioni sostanziali delle stime di rischio.

## Risultati

Non si sono rilevate differenze di rilievo per quanto riguarda la distribuzione dei casi e controlli per età, genere e scolarità, né per quanto riguarda il fumo di sigaretta, il consumo quotidiano di bevande alcoliche e l'indice di massa corporea (7).

La Tabella 1 riporta la suddivisione dei casi nei vari sottotipi istologici di linfoma e il rispettivo rapporto tra i generi, che come atteso, varia in maniera sostanziale tra i vari istotipi. In accordo con tutte le casistiche pubblicate, il sottotipo prevalente è risultato il linfoma diffuso a grandi cellule di tipo B (DLBCL, 28,4%). Il rapporto tra generi ha mostrato una larga variazione tra i sottotipi più rappresentati, compresa tra 0,88 (linfoma di Hodgkin) e 2 (mieloma multiplo).

Nell'analisi sulla popolazione complessiva dello studio, il rischio di linfoma (tutti i sottotipi combinati) mostra un aumento in relazione alla frequente assunzione di carne bovina (OR = 1,4, IC 95% 1,0-1,9 per consumo >2 volte a settimana vs un'assunzione meno frequente), di pizza (OR = 1,8, IC 95% 1,1-3,1 per consumo >2 volte a settimana vs un'assunzione meno frequente), di pollame ben arrostito (OR = 1,8, IC 95% 1,2-2,9 per consumo quotidiano vs mai), e un significativo effetto protettivo per il consumo di olio d'oliva (OR = 0,4, IC 95% 0,2-1,0 per consumo quotidiano vs meno che quotidiano), mentre non è stata rilevata

**Tabella 1** - Ripartizione dei casi partecipanti allo studio nelle categorie OMS 2008 di specifici sottotipi di linfoma

| Diagnosi                           | Maschi     |              | Femmine    |              | Totale     |              | M/F         |
|------------------------------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|-------------|
|                                    | n.         | %            | n.         | %            | n.         | %            |             |
| Linfoma diffuso a grandi cellule B | 53         | 28,2         | 39         | 29,1         | 91         | 28,4         | 1,36        |
| Linfoma follicolare                | 17         | 9,0          | 18         | 13,4         | 35         | 10,9         | 0,94        |
| Leucemia linfatica cronica         | 41         | 21,8         | 26         | 19,4         | 67         | 20,7         | 1,58        |
| Mieloma multiplo                   | 16         | 8,5          | 8          | 6,0          | 24         | 7,7          | 2,00        |
| Altri linfomi a cellule B          | 26         | 13,8         | 10         | 7,5          | 36         | 11,4         | 2,60        |
| <b>Totale linfomi a cellule B</b>  | <b>153</b> | <b>81,4</b>  | <b>101</b> | <b>75,4</b>  | <b>256</b> | <b>79,0</b>  | <b>1,52</b> |
| Linfoma di Hodgkin                 | 15         | 8,0          | 17         | 12,9         | 32         | 9,9          | 0,88        |
| Linfomi a cellule T                | 9          | 4,8          | 6          | 4,5          | 15         | 4,6          | 1,50        |
| Linfomi non specificati            | 11         | 5,9          | 10         | 7,5          | 21         | 6,5          | 1,10        |
| <b>Tutti i linfomi</b>             | <b>188</b> | <b>100,0</b> | <b>134</b> | <b>100,0</b> | <b>322</b> | <b>100,0</b> | <b>1,40</b> |

alcuna associazione con il consumo di latte, latticini, pesci o frutti di mare (7). L'analisi separata per genere qui presentata ha mostrato un analogo effetto protettivo del consumo quotidiano di olio d'oliva in entrambi i generi e un trend significativo del rischio di linfoma (tutti i sottotipi) associato al consumo di pollame ben arrostito nei soli partecipanti di genere femminile, con una significativa eterogeneità per genere (Tabella 2). Anche l'assunzione regolare di agrumi (OR = 0,5, IC 95% 0,2-0,9 nella categoria di consumo più elevata verso i non consumatori) e di verdure a foglia larga (OR = 0,6, IC 95% 0,3-1,2 nella categoria di consumo più elevata verso i non consumatori) è apparsa inversamente associata con il rischio di linfoma, ma solo tra le donne, senza una significativa eterogeneità tra generi. L'adesione alla dieta mediterranea non ha mostrato alcuna associazione con il rischio di linfoma (tutti i sottotipi) analogamente nei soggetti di genere maschile e in quelli di genere femminile. Nell'analisi per sottotipi di linfoma, riportata nella precedente pubblicazione (7), l'aderenza alla dieta mediterranea ha mostrato un effetto protettivo per il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL, OR = 0,4; IC 95% 0,1-1,0), ma non per l'insieme dei linfomi (tutti i sottotipi combinati).

**Tabella 2** - Rischio di linfoma (tutti i sottotipi) associato alla frequenza di consumo di alcuni alimenti o loro raggruppamenti in relazione al genere. I risultati del Q test per eterogeneità tra generi sono riportati nei sottotitoli

|                                                                                                                                     | Frequenza del consumo |                |                              |                |              |                |                                      |                |              |                |                     |                |              |                | Test per il trend (p) |            |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------|------------------------------|----------------|--------------|----------------|--------------------------------------|----------------|--------------|----------------|---------------------|----------------|--------------|----------------|-----------------------|------------|--|
|                                                                                                                                     | Mai                   |                | Non più di una volta al mese |                |              |                | Non più di una volta volta/settimana |                |              |                | 2-6 volte/settimana |                |              |                |                       | Quotidiano |  |
|                                                                                                                                     | Cas/<br>ctrl          | OR<br>(IC 95%) | Cas/<br>ctrl                 | OR<br>(IC 95%) | Cas/<br>ctrl | OR<br>(IC 95%) | Cas/<br>ctrl                         | OR<br>(IC 95%) | Cas/<br>ctrl | OR<br>(IC 95%) | Cas/<br>ctrl        | OR<br>(IC 95%) | Cas/<br>ctrl | OR<br>(IC 95%) |                       |            |  |
| <i>Carni rosse grigliate o arrostate, molto ben cotte con bruciature in superficie (Q test per eterogeneità = 2.206; p = 0,137)</i> |                       |                |                              |                |              |                |                                      |                |              |                |                     |                |              |                |                       |            |  |
| Maschi                                                                                                                              | 25/34                 | 1,0            | -                            | 38/44          | 1,2          | 0,6-2,4        | 29/35                                | 1,1            | 0,5-2,2      | 27/41          | 0,8                 | 0,4-1,7        | 69/98        | 0,9            | 0,5-1,7               | 0,390      |  |
| Femmine                                                                                                                             | 22/43                 | 1,0            | -                            | 30/43          | 1,3          | 0,7-2,7        | 25/34                                | 1,3            | 0,6-2,8      | 16/27          | 1,0                 | 0,5-2,4        | 41/47        | 1,7            | 0,9-3,3               | 0,223      |  |
| <i>Pollo (arrosto, ben cotto) (Q test per eterogeneità = 3.157; p = 0,076)</i>                                                      |                       |                |                              |                |              |                |                                      |                |              |                |                     |                |              |                |                       |            |  |
| Maschi                                                                                                                              | 55/87                 | 1,0            | -                            | 40/52          | 1,2          | 0,7-2,0        | 39/40                                | 1,5            | 0,9-2,6      | 22/39          | 0,9                 | 0,5-1,6        | 32/34        | 1,4            | 0,8-2,5               | 0,466      |  |
| Femmine                                                                                                                             | 37/87                 | 1,0            | -                            | 24/30          | 1,9          | 1,0-3,7        | 22/29                                | 1,7            | 0,9-3,4      | 23/22          | 2,4                 | 1,2-4,9        | 28/26        | 2,5            | 1,3-4,9               | 0,0025     |  |
| <i>Olio d'oliva (Q test per eterogeneità = 0,552; p = 0,457): riferimento: consumo meno che quotidiano</i>                          |                       |                |                              |                |              |                |                                      |                |              |                |                     |                |              |                |                       |            |  |
| Maschi                                                                                                                              |                       |                |                              |                |              |                |                                      |                |              | 4/8            | 1,0                 | -              | 20/63        | 0,5            | 0,1-2,1               |            |  |
| Femmine                                                                                                                             |                       |                |                              |                |              |                |                                      |                |              | 8/9            | 1,0                 | -              | 10/32        | 0,3            | 0,1-0,9               |            |  |
| <b>Percentili degli score di consumo</b>                                                                                            |                       |                |                              |                |              |                |                                      |                |              |                |                     |                |              |                |                       |            |  |
|                                                                                                                                     | Q1                    |                |                              | Q2             |              |                | Q3                                   |                |              | Q4             |                     |                | Q5           |                |                       |            |  |
| <i>Crucifere (Q test per eterogeneità = 0,149; p = 0,700)</i>                                                                       |                       |                |                              |                |              |                |                                      |                |              |                |                     |                |              |                |                       |            |  |
| Maschi                                                                                                                              | 24/50                 | 1,0            | -                            | 51/54          | 2,1          | 1,1-3,9        | 49/53                                | 2,2            | 1,2-4,2      | 64/95          | 1,5                 | 0,8-2,7        |              |                |                       | 0,499      |  |
| Femmine                                                                                                                             | 16/21                 | 1,0            | -                            | 37/52          | 1,0          | 0,4-2,1        | 39/60                                | 0,9            | 0,4-1,9      | 42/61          | 0,9                 | 0,4-2,0        |              |                |                       | 0,825      |  |
| <i>Verdure a foglia larga* (Q test per eterogeneità = 1.738; p = 0,187)</i>                                                         |                       |                |                              |                |              |                |                                      |                |              |                |                     |                |              |                |                       |            |  |
| Maschi                                                                                                                              | 35/45                 | 1,0            | -                            | 43/56          | 1,0          | 0,6-1,9        | 31/50                                | 0,8            | 0,4-1,5      | 79/101         | 1,0                 | 0,6- 1,8       |              |                |                       | 0,945      |  |
| Femmine                                                                                                                             | 23/23                 | 1,0            | -                            | 45/56          | 0,7          | 0,4-1,5        | 24/44                                | 0,5            | 0,2-1,1      | 42/71          | 0,6                 | 0,3- 1,2       |              |                |                       | 0,104      |  |
| <i>Agrumi *(Q test per eterogeneità = 3.592; p = 0,058)</i>                                                                         |                       |                |                              |                |              |                |                                      |                |              |                |                     |                |              |                |                       |            |  |
| Maschi                                                                                                                              | 57/93                 | 1,0            | -                            | 27/48          | 0,9          | 0,5-1,7        | 74/70                                | 1,8            | 1,1-2,9      | 30/41          | 1,2                 | 0,7-2,2        |              |                |                       | 0,078      |  |
| Femmine                                                                                                                             | 49/67                 | 1,0            | -                            | 19/35          | 0,7          | 0,4-1,5        | 50/46                                | 1,5            | 0,8-2,5      | 16/46          | 0,5                 | 0,2-0,9        |              |                |                       | 0,334      |  |
| <i>Aderenza alla dieta mediterranea (Q test per eterogeneità = 1.435; p = 0,231)</i>                                                |                       |                |                              |                |              |                |                                      |                |              |                |                     |                |              |                |                       |            |  |
| Maschi                                                                                                                              | 43/63                 | 1,0            | -                            | 48/47          | 1,6          | 0,9-2,8        | 34/50                                | 1,1            | 0,6-1,9      | 34/52          | 1,0                 | 0,6-1,9        | 30/41        | 1,2            | 0,6-2,2               | 0,945      |  |
| Femmine                                                                                                                             | 20/29                 | 1,0            | -                            | 32/24          | 1,8          | 0,8-4,0        | 26/44                                | 0,9            | 0,4-1,8      | 29/39          | 1,1                 | 0,5-2,3        | 27/58        | 0,7            | 0,3-1,5               | 0,102      |  |

(\*) A causa della difficoltà di individuare un valore separatore tra i quintili della distribuzione degli score di consumo, gli ultimi due per le verdure crucifere e per quelle a foglia larga e il terzo e il quarto per gli agrumi sono stati combinati in una sola categoria

## Discussione

In accordo con alcuni dati della letteratura, i nostri risultati suggeriscono che la dieta possa modulare il rischio di alcuni sottotipi di linfoma, soprattutto nel sesso femminile. È verosimile che lo sviluppo di ammine eterocicliche nelle superfici bruciate per le alte temperature di cottura sviluppate in forno a legna sia responsabile degli elevati rischi di linfoma osservati nel nostro studio. Peraltro, l'adesione a una dieta mediterranea non sembra apportare una protezione nei confronti dello sviluppo di linfoma, tranne per il linfoma diffuso a grandi cellule di tipo B.

Siamo tuttavia consapevoli dei limiti del nostro studio. È possibile che le variazioni in eccesso o in difetto delle stime di rischio osservate siano state determinate dal caso, viste le ridotte dimensioni dello studio. Inoltre, il numero elevato dei confronti effettuati potrebbe avere dato luogo, per semplice casualità, alle apparenti associazioni positive o inverse rilevate. Le nostre stime di rischio non sono state corrette per indice di massa corporea, consumo di alcol o fumo di tabacco. Tuttavia, l'inserimento di queste covariate nei modelli di regressione logistica ha dato luogo a minime variazioni delle stime di rischio; precedenti studi collaborativi di grandi dimensioni non hanno confermato l'associazione con questi confondenti (9, 10). Nel presente studio non è stato possibile approfondire l'indagine dietetica con la determinazione della porzione media degli alimenti o la quantificazione di specifici nutrienti. Infine, l'accuratezza del ricordo degli intervistati sulle proprie abitudini alimentari 2-3 anni prima dell'intervista è certamente discutibile. Nessun tentativo è stato messo in atto per validare l'informazione fornita attraverso i questionari. Tuttavia, visto che la dieta non è comunemente considerata un fattore di rischio per linfoma, siamo ragionevolmente fiduciosi del fatto che l'eventuale inaccuratezza nelle risposte fosse uniformemente distribuita tra casi e controlli. In questo caso, la conseguenza attesa sarebbe una sottostima delle eventuali associazioni reali, positive o protettive che fossero. Per tutte le suddette motivazioni, la nostra analisi non ci permette di trarre delle conclusioni definitive.

Va comunque evidenziato il fatto che si tratta del primo studio sugli effetti della dieta mediterranea sul rischio di linfoma e la prima valutazione dell'eterogeneità per genere del rischio di linfoma associate alla dieta. A questo riguardo, dobbiamo ricordare che l'algoritmo da noi utilizzato per calcolare uno score di aderenza a una tipica dieta mediterranea è derivato da quello applicato da Buckland *et al.* (8); è stato, inoltre, efficacemente testato in uno studio sulla malattie coronariche nella coorte EPIC, ma è stato in parte modificato e non altrettanto validato in relazione a patologie sicuramente influenzate dai modelli dietetici. Nonostante le motivazioni dei cambiamenti da noi introdotti siano state spiegate (7), anche questo aspetto costituisce un limite dei nostri risultati. Tuttavia, l'applicazione dell'algoritmo per la valutazione dell'aderenza alla dieta mediterranea proposto da Buckland *et al.* ha sostanzialmente confermato i nostri risultati (7).

In conclusione, riteniamo utile esplorare le ipotesi sollevate dai nostri risultati attraverso la condivisione dei dati originali degli studi internazionali che hanno finora esplorato la relazione tra dieta e rischio di linfomi. Tale possibilità è offerta dalla partecipazione del nostro gruppo al Consorzio internazionale InterLymph. A tale proposito, il principale ostacolo potrebbe essere quello di uniformare le variabili dietetiche raccolte in Paesi caratterizzati da modelli di consumo alimentare molto differenti tra di loro.

## Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

## Riferimenti bibliografici

1. Chang ET, Smedby KE, Zhang SM, *et al.* Dietary factors and risk of non-Hodgkin lymphoma in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:512-20.
2. Rohrmann S, Linseisen J, Jakobsen MU, *et al.* Consumption of meat and dairy and lymphoma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2011;128:623-34.
3. Fritschi L, Ambrosini GL, Kliewer EV, *et al.* Dietary fish intake and risk of leukaemia, multiple myeloma, and non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:532-7.
4. Kelemen LE, Cerhan JR, Lim U, *et al.* Vegetables, fruit, and antioxidant-related nutrients and risk of non-Hodgkin lymphoma: a National Cancer Institute-Surveillance, Epidemiology, and End Results population-based case-control study. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1401-10.
5. Chiu BCH, Kwon S, Evens AM, *et al.* Dietary intake of fruit and vegetables and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control* 2011;22:1183-95.
6. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translation research. *Haematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:523-31.
7. Campagna M, Cocco P, Zucca M, *et al.* Risk of lymphoma subtypes and dietary habits in a Mediterranean area. *Cancer Epidemiol* 2015;39:1093-8.
8. Buckland G, Gonzalez CA, Agudo A, *et al.* Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2009;170:1518-29.
9. Willett EV, Morton LM, Hartge P, *et al.* Non-Hodgkin lymphoma and obesity: a pooled analysis from the InterLymph consortium. *Int J Cancer* 2008;122:2062-70.
10. Besson H, Brennan P, Becker N, *et al.* Tobacco smoking, alcohol drinking and non-Hodgkin's lymphoma: an European multi-centre case-control study (EpiLymph). *Int J Cancer* 2006;119:901-8.

# ECCESSO DI TUMORI ASBESTO-CORRELATI IN UNO STUDIO DI COORTE SU ADDETTI ALLA COSTRUZIONE E RIPARAZIONE DI MEZZI FERROVIARI

Paolo Girardi<sup>1,2</sup>, Vittoria Bressan<sup>1</sup>, Francesco Giofrè<sup>3</sup>, Margit Eder<sup>4</sup> e Enzo Merler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Registro Regionale Veneto dei Casi di Mesotelioma, Servizio Prevenzione Igiene e Sicurezza Ambienti di Lavoro (SPISAL) AULSS 16, Padova;

<sup>2</sup>Sistema Epidemiologico Regionale, Regione Veneto, Padova; <sup>3</sup>SPISAL AULSS 16, Padova; <sup>4</sup>SPISAL AULSS 15, Cittadella (PD)

**SUMMARY** (*Excess of asbestos-related cancer mortality in a cohort of workers in the construction and repair of railway carriages*) - In the Veneto Region, two large factories of the same property (Stanga and Cittadella) has been involved in the period 1960-80 in the production and the maintenance of passenger carriages and coaches that were insulated with crocidolite asbestos. Among the workers employed since 1960 (n. 2,564), 50 deaths from mesothelioma (pleural and peritoneal) and 189 deaths from lung cancers has been observed - (mesothelioma Standardized Mortality Ratio - SMR = 16.72 (95% CI: 12.54-21.87); (lung cancer SMR = 1.25 (95% CI: 1.08-1.44) - with a marked increase in risk for those with longer duration of exposure. The risk for both cancers was higher among workers at Stanga factory, where exposure started earlier and workers had a longer latency. Additional asbestos-related cancers are still expected to occur.

**Key words:** asbestos; cohort studies; mesothelioma

paolo.girardi@sanita.padova.it

## Introduzione

Nella produzione e riparazione di carrozze ferroviarie è stato fatto largo uso di amianto dal dopoguerra. Fino a metà degli anni '80 le lavorazioni si sono svolte senza che fosse stato messo in atto alcun sistema di protezione all'esposizione.

Amianto è stato usato inizialmente per isolare le caldaie delle locomotive a vapore (crisotilo) e nei freni; in seguito amianto crocidolite è stato applicato a spruzzo per isolare l'intera scocca di carrozze e motrici. Studi italiani (1, 2) e non (3, 4) testimoniano come l'esposizione ad amianto sia causa di insorgenza di mesoteliomi negli addetti alla costruzione e riparazione di carrozze ferroviarie (5). In Italia sono numerose le aziende coinvolte (6).

In provincia di Padova due ditte, Officine Meccaniche Stanga (OMS) e Officine Meccaniche Cittadella (OMC), hanno svolto attività di coibentazione e decoibentazione dell'amianto su mezzi ferroviari che ha comportato un'esposizione diretta e indiretta sul luogo di lavoro. Nel 2004 è stata svolta una valutazione sulla mortalità riguardante gli addetti in queste due ditte al lavoro nel periodo dal 1946 al 1999, con follow up al 2001; tale valutazione aveva evidenziato un'aumentata mortalità per tumori pleurici (TPP) e tumori polmonari (TP), quest'ultima solamente nei lavoratori che avevano cessato l'impiego prima del 1960 e quindi presumibilmente non esposti ad amianto (7).

## Obiettivi

Lo scopo dello studio è: i) valutare la mortalità per TPP e TP nei lavoratori delle ditte OMS e OMC dove si sono effettuate operazioni di coibentazione e decoibentazione di amianto sui mezzi ferroviari; ii) individuare i periodi temporali a maggior rischio; iii) verificare se un aumentato rischio di TP sia ancora presente tra i lavoratori esposti.

## Materiali e metodi

Lo studio di mortalità è stato condotto nel 2016 e i dipendenti di OMC e OMS sono stati identificati utilizzando i libri matricola. Tenendo conto delle pregresse informazioni sull'utilizzo di amianto da parte delle due aziende, sono stati considerati esposti ad amianto e inclusi nello studio i soggetti che erano al lavoro dal 1956 per OMS, dal 1964 per OMC, o assunti entro il 1986, con almeno 6 mesi di lavoro per entrambe le aziende. Questa decisione deriva dalle informazioni ricavate dalle commesse delle Ferrovie dello Stato e dalla documentazione che è emersa in occasione di procedimenti penali passati in giudicato. Di ciascuno è stato ricercato lo stato in vita al 31 ottobre 2012 attraverso l'anagrafe sanitaria. La causa di morte è stata ricostruita per mezzo del Registro di Mortalità del Veneto e codificata con ICD9, mentre l'esperienza di lavoro (data d'inizio e di fine) è stata ricavata dai libri matricola.

Sulla base dei criteri così definiti, lo studio di coorte ha riguardato 1.743 addetti della OMS, 821 della OMC (Tabella). L'analisi si basa su 64.895 e 31.048 persone-anno, rispettivamente. L'età media al 1° gennaio 1992 è di  $61,0 \pm 15,8$  anni per OMS,  $52,0 \pm 13,7$  anni per OMC. Al termine del follow up risultavano deceduti 941 lavoratori per OMS e 282 per OMC. Per un sottoinsieme di lavoratori (598 OMS; 192 OMC), sottoposto ad accertamenti sanitari da medici e igienisti presso il Servizio di Prevenzione, Igiene e Sicurezza negli Ambienti di Lavoro (SPISAL), sono disponibili informazioni su mansioni, abitudine al fumo e una stima dell'esposizione cumulativa ad amianto.

Sono stati calcolati i rapporti standardizzati di mortalità (RSM) e relativi IC al 95% per mezzo di una regressione di Poisson, utilizzando i tassi di mortalità del Veneto aggiornati al 2012. È stato valutato l'andamento della mortalità per TP e TPP al variare della durata del lavoro, periodo di assunzione e latenza. Il numero previsto di nuovi casi di TPP tra le due coorti è stato calcolato per mezzo di modelli età-periodo-coorte (8). L'analisi statistica è stata svolta con il software STATA 12 e R 3.2. ►

**Tabella** - Principali caratteristiche tra le due coorti e rapporto standardizzato di mortalità con IC 95% per le principali cause di morte

|                                           | Officine Meccaniche Stanga |               | Officine Meccaniche Cittadella |              |
|-------------------------------------------|----------------------------|---------------|--------------------------------|--------------|
|                                           | n.                         | %             | n.                             | %            |
| Lavoratori totali                         | 2.267                      | 100,0         | 1.384                          | 100,0        |
| Dimessi <1960 o assunti >1986             | 404                        | 17,8          | 505                            | 36,5         |
| Durata lavoro <6 mesi                     | 120                        | 5,3           | 58                             | 4,2          |
| Lavoratori inclusi                        | 1.743                      | 76,9          | 821                            | 59,3         |
|                                           | anni                       | media ds      | anni                           | media ds     |
| Durata lavorativa                         | 14,0                       | 9,9           | 16,1                           | 9,7          |
| Età al 1° gennaio 1992                    | 1,0                        | 15,8          | 52,0                           | 13,7         |
|                                           | %                          | n.            | %                              | n.           |
| Periodo di assunzione                     |                            |               |                                |              |
| <1950                                     | 34,9                       | 609           | 9,6                            | 79           |
| 1950-1959                                 | 18,3                       | 319           | 14,9                           | 122          |
| 1960-1969                                 | 19,5                       | 339           | 39,4                           | 324          |
| 1970-1979                                 | 18,5                       | 323           | 24,0                           | 197          |
| ≥1980                                     | 8,8                        | 153           | 12,1                           | 99           |
| Decessi                                   | 54,0                       | 941           | 34,4                           | 282          |
| Tumori maligni di cui per sede primitiva: | 41,1                       | 387           | 43,6                           | 123          |
| peritoneo                                 | 1,3                        | 5             | 0,0                            | 0            |
| polmone                                   | 35,4                       | 137           | 36,6                           | 45           |
| pleura                                    | 10,6                       | 41            | 7,3                            | 9            |
| sistema circolatorio                      | 32,8                       | 309           | 26,6                           | 75           |
| sistema respiratorio                      | 5,4                        | 51            | 6,7                            | 19           |
| altre cause                               | 16,3                       | 154           | 19,1                           | 54           |
| causa non identificata                    | 4,3                        | 40            | 3,5                            | 11           |
| Rapporto Standardizzato di Mortalità      | IC 95%                     |               | IC 95%                         |              |
| Tutti i decessi                           | 0,98                       | 0,93-1,04     | 0,89                           | 0,80-1,00    |
| Malattie cardio-respiratorie              | 0,91                       | 0,81-1,01     | 0,74                           | 0,60-0,91 *  |
| Tumori maligni                            | 1,17                       | 1,06-1,29 *   | 1,03                           | 0,86-1,23    |
| Tumore polmone                            | 1,30                       | 1,11-1,54 *   | 1,20                           | 0,90-1,62    |
| Tumore peritoneo                          | 4,37                       | 1,84-13,04 *  | -                              | -            |
| Tumore primitivo pleurico                 | 19,48                      | 14,34-26,91 * | 10,1                           | 5,46-21,44 * |

(\*) Rapporto standardizzato di mortalità statisticamente significativo (p <0,05)

## Risultati

In Tabella sono riportati i risultati dello studio. Le due coorti di lavoratori sono entrate al lavoro in periodi diversi: in OMS la maggior parte degli addetti inclusi nello studio è stata assunta prima del 1960 (53,2%; n. 928), mentre in OMC la maggior parte dopo il 1960 (75,5%; n. 620), con una frazione importante assunta dopo il 1970 (36,1%). I lavoratori delle due aziende hanno una durata lavorativa comparabile (14 anni OMS; 16,1 anni OMC).

La mortalità per tutte le cause è influenzata dalla diversa età media delle due coorti: in OMC, dove gli addetti sono mediamente più giovani (52 anni vs 61 anni), la percentuale di decessi nel periodo di follow up è pari a 34,4%, mentre in OMS del 54%. In entrambe le coorti la causa principale di decesso è costituita da tumori maligni (ICD9 140-208; 41,1% per OMS, 43,6% per OMC), seguita da decessi per malattie al sistema circolatorio (ICD9 390-459; 32,8% e 26,6% per OMS e OMC, rispettivamente).

Entrambe le coorti presentano un marcato numero di decessi per TPP (ICD9 163), che si traduce in un aumento della mortalità rispetto all'atteso e statisticamente significativo: si osservano 41 decessi tra i dipendenti OMS con associato un RSM di 19,5 (IC 95%: 14,4-26,9) e 9 decessi tra i dipendenti OMC con RSM pari a 10,1 (IC 95%: 5,5-32,4). In aggiunta, 5 decessi per tumore del peritoneo sono avvenuti tra i dipendenti OMS.

La latenza media dall'assunzione o dall'ingresso nello studio al decesso per TPP è simile tra le ditte e pari a 37,4 anni per OMS e 36,5 anni per OMC. Entrambe le coorti presentano un aumento del rischio maggiore per TPP in coloro che hanno lavorato per più di 20 anni con un RSM pari a 26,3 (IC 95%: 17,0-40,8) per OMS e 11,0 (IC 95%: 4,1-29,4) per OMC.

Per il TP (ICD9 162), l'indice RSM è aumentato in entrambe le coorti, ma l'eccesso è statisticamente significativo solamente per la coorte OMS (138 casi; RSM: 1,36; IC 95%: 1,16-1,62) e non nella coorte OMC (51 casi; RSM: 1,21; IC 95%: 0,92-1,60).

L'ampio numero di casi di TP permette un'analisi della mortalità per TP, considerando durata di esposizione e latenza. L'andamento appare differente tra le due coorti: in OMS sono presenti rischi elevati per la latenza di 15-30 anni e durata lavorativa maggiore di 20 anni (RSM: 9,7; IC 95%: 5,2-20,0); la coorte OMC non permette di osservare combinazioni di durate e latenze elevate e il rischio maggiore per TP è osservato per la combinazione di latenza 15-30 anni e durata lavorativa 5-10 anni (RSM: 6,0; IC 95%: 3,4-11,1).

Il 34,3% e il 23,3% dei lavoratori, per OMS e OMC rispettivamente, è stato sottoposto ad accertamento sanitario e il 61,1% per OMS e il 60,4% per OMC ha dichiarato di essere stato fumatore o ex fumatore.

Considerando un modello età-periodo-coorte con intervalli temporali di 5 anni e con follow up al 2010, si stima che nei successivi 20 anni ci saranno 21 e 18 nuovi casi di TPP per OMS e OMC, rispettivamente.

## Conclusioni

Si conferma l'elevato rischio di mesotelioma, maggiore nella coorte OMS come conseguenza della diversa storia di utilizzo di amianto tra le due aziende. Considerando la lunga latenza tra la prima esposizione e l'insorgenza di TPP si potranno verificare ulteriori nuovi casi attribuibili all'esposizione ad amianto, soprattutto nella coorte degli addetti della OMC, più giovane della OMS. Tuttavia, le nostre stime restano solo indicative, basandosi su pochi casi e non tenendo conto dell'eventuale effetto della clearance delle fibre dal polmone.

L'eccesso statisticamente significativo di TPP non può essere spiegato dalla percentuale di fumatori che risulta simile a quella della popolazione generale (nell'indagine DOXA del 1965 il 60% degli uomini risultava fumatore). Inoltre, il rischio per TP risulta maggiore in OMS, ma opportune combinazioni di latenza e durata lavorativa fanno emergere un rischio elevato anche per OMC.

In numerose aziende italiane si sono svolte lavorazioni simili per modalità di esposizione ad amianto e ne consegue che quanto osservato può essere esteso ad altre situazioni di rischio.

## Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

## Riferimenti bibliografici

1. Pavone VL, Scarnato C, Marinilli P, *et al.* Mortality in a cohort of railway rolling stock construction and repair workers in Bologna. *Med Lav* 2012;103:112-22.
2. Battista G, Belli S, Comba P, *et al.* Mortality due to asbestos-related causes among railway carriage construction and repair workers. *Occup Med* 1999;49(8):536-9.
3. Ohlson CG, Klaesson B, Hogstedt C. Mortality among asbestos-exposed workers in a railroad workshop. *Scand J Work Environ Health* 1984;10:283-91.
4. Schenker MB, Garshick E, Muñoz A, *et al.* A population-based case-control study of mesothelioma deaths among U.S. railroad workers. *Am Rev Respir Dis* 1986;134(3):461-5.
5. Gerosa A, Ietri E, Belli S, *et al.* High risk of pleural mesothelioma among the state railroad carriage repair workers. *Epidemiol Prev* 2000;24:117-9.
6. Marinaccio A, Binazzi A, Marzio DD, *et al.* Pleural malignant mesothelioma epidemic: incidence, modalities of asbestos exposure and occupations involved from the Italian National Register. *Int J Cancer* 2012;130:2146-54.
7. Tessari R, Canova C, Simonato L. Epidemiological investigation on the health status of employees in two factories manufacturing and repairing railway rolling stock: a historical perspective study of mortality. *Med Lav* 2004;95:381-91.
8. Møller B, Fekjær H, Hakulinen T, *et al.* Prediction of cancer incidence in the Nordic countries: empirical comparison of different approaches. *Stat Med* 2003;17:2751-66.

### Comitato scientifico, ISS

A. Bella, C. Donfrancesco, A. Filia, L. Galluzzo, C. Giambi, I. Lega, L. Penna, P. Luzi, M. Maggini, S. Mallone, L. Nisticò, L. Palmieri, P. Barbariol, P. Scardetta, S. Spila Alegiani, A. Tavilla, M. Torre

### Comitato editoriale, ISS

P. De Castro, C. Faralli, M. Maggini, A. Spinelli

### Istruzioni per gli autori

[www.epicentro.iss.it/ben/come-preparare.asp](http://www.epicentro.iss.it/ben/come-preparare.asp)

e-mail: [ben@iss.it](mailto:ben@iss.it)