

Il *linkage* tra le storie professionali di fonte INPS e i dati dei ricoveri ospedalieri per lo studio delle cause lavorative di alcuni tumori e degli aborti spontanei

A. D'ERRICO, C. MAMO, G. COSTA*, M. FILIPPI**, P. CROSIGNANI***

Servizio regionale di Epidemiologia, ASL 5, Grugliasco (TO)

* Dipartimento di sanità pubblica e microbiologia, Università di Torino

** Ricerche e Progetti R & P, Torino

*** Registro Tumori Lombardia, Provincia di Varese

KEY WORDS

Pension records; economic sector; neoplasms; hospital discharge records; incidence

SUMMARY

«Use of pension records for occupational health surveillance: example of record-linkage with hospital discharge records to study the association between work and the incidence of leukaemias, lung and bladder cancer, and miscarriage». Background: Epidemiologic surveillance of occupational health based on routinely collected data allows groups of workers to be studied, whose type of work (e.g. small enterprises, self-employed workers, artisans) makes it difficult to use a traditional cohort study design. Objective: To evaluate the validity of a study design based on the record-linkage between hospital discharge records and INPS social security records (National Institute for Social Security), in order to investigate the association between past employment in an economic sector and occurrence of diseases with a low fraction attributable to occupation and a high frequency in the population, where it is too costly to perform retrospective interviews to gather data from each recruited subject. Methods: A case-control study design was used in which hospital discharge records from 1995 in the Piedmont Region represented the source of subjects enrolled. Four series of cases were identified: males aged 40-75 years, with first hospital admission for leukaemia, lung or bladder cancer; and women aged 18-39 years, admitted for miscarriage. The controls were a random sample of patients admitted in the same year and matched by sex and age. The exposure variable was the prevalent economic sector in the occupational history of the subjects enrolled, as inferred from INPS social security records. Results: No economic sector examined showed a significant excess of incidence of bladder cancer or leukaemia. There was a significant excess of lung cancer in subjects with longest employment in the building industry, in metal working, and in the "foundries, heat pressing, forging, and rolling mills" sector. A significant excess of miscarriages was present only in women working in commerce. Discussion: The results demonstrated overall a low consistency compared with those obtained via other surveillance systems of occupational morbidity and mortality, as well as by means of analytical studies. The results appear more plausible for the sectors characterized by a low number of job tasks, or by a more homogenous exposure to risk factors among workers in different jobs. Among the limitations of this study the lack of a complete occupational history, the absence of information on potential confounders like smoking and alcohol consumption, and the probable non-differential misclassification of the longest held job need to be stressed.

RIASSUNTO

Obiettivo del presente studio era di valutare l'affidabilità di un modello di studio basato sul linkage tra gli archivi delle dimissioni ospedaliere e quelli pensionistici dell'INPS per indagare l'associazione tra esposizione lavorativa e occorrenza di patologie a bassa frazione attribuibile professionale, la cui frequenza nella popolazione è così elevata da rendere troppo dispendioso il ricorso sistematico ad un'intervista retrospettiva per ogni soggetto arruolato. Si è utilizzato un modello di studio di tipo caso-controllo in cui la fonte dei dati era rappresentata dall'archivio dei ricoveri ospedalieri del Piemonte. Si sono identificate quattro serie di casi: i maschi in età tra i 40 e i 75 anni con primo ricovero nel 1995 per leucemie, tumori maligni del polmone o tumori della vescica, e le donne tra i 18 e i 39 anni ricoverate nel 1995 per aborto spontaneo; i controlli erano costituiti da un campione casuale di soggetti ricoverati nello stesso anno e appaiati per sesso ed età. Come variabile determinante è stata posta l'attività economica prevalente nella storia occupazionale dei soggetti, come desunta dagli archivi pensionistici dell'INPS. Nessuno dei settori produttivi esaminati presentava un incremento significativo dell'incidenza di cancro della vescica o di leucemie. I tumori del polmone erano significativamente in eccesso tra i soggetti con attività prevalente nell'edilizia, nella "Prima trasformazione dei metalli" e in "Fonderie, stampaggio, forge e laminatoi". Un significativo incremento del rischio di aborto spontaneo è stato osservato solo a carico delle lavoratrici occupate nel commercio. I risultati mostrano nel loro complesso una scarsa consistenza sia con quelli ottenuti da altri sistemi di sorveglianza di mortalità e morbosità occupazionale, sia con i risultati di studi epidemiologici di tipo analitico. I risultati appaiono più plausibili per quei settori produttivi caratterizzati da un basso numero di mansioni, oppure da una maggiore omogeneità nell'esposizione a fattori di rischio tra gli addetti a mansioni diverse. Tra i limiti dello studio si sottolineano la mancanza di una storia occupazionale completa, l'assenza di informazioni su fattori di confondimento come tabacco e alcool, e la probabile misclassificazione non differenziale nell'attribuzione del settore produttivo prevalente.

INTRODUZIONE

Il valore dei sistemi di sorveglianza occupazionale basati sull'uso di dati amministrativi risiede nel poter analizzare in modo relativamente semplice ed economico le possibili associazioni tra occupazione e danni alla salute, generando eventualmente ipotesi utili per la pianificazione di indagini eziologiche specifiche. È stato tuttavia suggerito che tali sistemi di sorveglianza siano utilizzabili solo per studiare differenziali socio-economici di morbosità e mortalità, ma che non sarebbe possibile trarre inferenze sui rischi occupazionali principalmente a causa della bassa qualità dei dati amministrativi, dei possibili problemi di selezione e della mancanza di dati su importanti fattori di confondimento, come fumo e alcool (24). Un vantaggio di tali sistemi è il consentire di studiare categorie di lavoratori la cui organizzazione del lavoro (lavoratori in unità produttive piccole e disperse su un ampio territorio, lavoratori autonomi, artigiani)

non permette di utilizzare i metodi tradizionali del modello di coorte.

L'INPS (Istituto Nazionale di Previdenza Sociale) rappresenta una delle principali fonti amministrative di dati riguardanti soggetti che svolgono o hanno svolto un'attività lavorativa. Da tale fonte è possibile ottenere informazioni sull'attività svolta o, meglio, l'attività per la quale si versano contributi previdenziali.

Un modello di sorveglianza basato sul *linkage* tra gli archivi delle dimissioni ospedaliere e quelli pensionistici dell'INPS appare particolarmente appropriato per indagare patologie a bassa frazione attribuibile professionale (53, 83) e con frequenza nella popolazione così elevata da rendere troppo dispendioso il ricorso sistematico ad un'intervista retrospettiva per ogni caso.

Obiettivo del presente studio era valutare l'affidabilità di un modello di studio per indagare l'associazione tra esposizione lavorativa e occorrenza di patologie a bassa frazione attribuibile professionale

che abbiano portato al ricovero, basato sulle informazioni di fonte INPS per la ricostruzione dell'attività lavorativa.

METODI

Si è utilizzato un modello di studio di tipo caso-controllo su base ospedaliera in cui la fonte dei dati era rappresentata dall'archivio dei dimessi ospedalieri del Piemonte (27). Si sono identificate quattro serie di casi: i soggetti maschi in età compresa tra i 40 e i 75 anni che avevano subito nel corso del 1995 un primo ricovero per leucemie o tumori maligni del polmone o tumori della vescica, e le donne tra i 18 e i 39 anni ricoverate nel 1995 per aborto spontaneo; i controlli erano costituiti da un campione casuale di soggetti ricoverati nello stesso anno per ogni tipo di patologia tranne i tumori maligni, in numero equivalente a quello dei casi e ad essi appaiati per età.

Per questa via sono stati arruolati 6755 soggetti maschi con una diagnosi tumorale di interesse, di cui 2864 affetti da cancro della vescica, 3466 da cancro del polmone e 425 da leucemie, oltre a 3105 controlli. Riguardo alle donne, 1795 erano i casi di ricovero per aborto spontaneo e 1466 i corrispondenti controlli.

La ricerca delle storie professionali si è basata sul *record-linkage* automatico tra i registri dei ricoveri e gli archivi INPS degli occupati e delle ditte. Gli archivi INPS contengono dati relativi alle carriere lavorative dei lavoratori dipendenti a partire dal 1974.

Il *linkage* con gli archivi INPS ha permesso di ottenere informazioni sul settore economico di appartenenza per 2229 casi di tumori della vescica, 2766 tumori del polmone, 335 leucemie e 2661 controlli; tra le donne erano presenti nell'archivio INPS 801 casi di aborto spontaneo e 598 controlli.

Come variabile determinante si è considerata l'attività economica di appartenenza (codificata per le analisi secondo la classificazione ISTAT), definita operativamente come l'attività economica in cui, dalle informazioni contenute nell'archivio INPS, il soggetto ha trascorso il maggior numero di anni della sua attività lavorativa, escludendo, per le cause

tumorali, gli ultimi 3 anni di attività lavorativa precedenti la data del ricovero, al fine di tenere conto di un periodo minimo di latenza. Per gli aborti spontanei la variabile determinante era invece rappresentata dal settore di attività economica in cui il soggetto era occupato nell'anno precedente a quello del ricovero, per i ricoveri occorsi nei primi 6 mesi dell'anno, o nell'anno in corso, per quelli avvenuti negli ultimi 6 mesi.

Il rischio relativo di occorrenza di ogni patologia è stato stimato attraverso l'*odds ratio* (OR), utilizzando un modello di regressione logistica in cui sono state poste come variabili di controllo l'età (classi quinquennali), la posizione nella professione (manuali e non manuali), un indicatore di instabilità lavorativa (lavoro stabile, lavoro instabile, il cui formato è costruito sulla base del rapporto: numero di occupazioni/anni di versamento contributivo), l'area di nascita e la provincia di residenza.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Tumori della vescica

Nessuno dei settori produttivi esaminati presentava un incremento significativo dell'incidenza di cancro della vescica, mentre eccessi marginalmente significativi sono stati riscontrati a carico degli addetti dei comparti "Fonderie, stampaggio, forge, laminatoi" e "Prima trasformazione metalli". I lavoratori di questi comparti sono generalmente esposti ad elevati livelli di idrocarburi policiclici aromatici (IPA), per i quali è stato dimostrato un effetto dose-risposta con il rischio di cancro vescicale (79). All'esposizione ad IPA sono stati attribuiti gli eccessi di cancro vescicale osservati nella produzione di gas (17), nella raffinazione dell'alluminio (66), tra gli spazzacamini (28) e gli autotrasportatori (63, 73). Ciò appare in contrasto con i risultati del nostro studio, dove tutti gli altri settori con probabile esposizione ad IPA mostrano al massimo eccessi modesti.

L'esposizione ad amine aromatiche rappresenta il più conosciuto fattore di rischio in ambiente di lavoro per i tumori maligni della vescica (74). Tuttavia, nel presente studio (tabella 1) nessuno dei set-

tori dove l'utilizzo di queste sostanze è stato più diffuso in passato, tra cui la produzione di sostanze chimiche, di manufatti in gomma e l'industria tessile, presenta sostanziali eccessi di rischio. Dal momento che le storie lavorative analizzate riguardavano il periodo 1974-1992, è verosimile che i soggetti in studio non siano stati esposti ad amine ad elevata attività cancerogena, come benzidina, beta-naftilamina, e 4-cloro-orto-toluidina, sostituite con composti meno reattivi già nel decennio precedente.

Altri agenti trovati associati con un incremento dell'incidenza di tumori vescicali includono le vernici, gli inchiostri, i solventi, i metalli, gli oli minerali e da taglio (85). Tali esposizioni riguardano prevalentemente gli addetti del settore metalmeccanico, che tuttavia non mostra eccessi rilevanti in questo studio; tutti i gruppi di attività produttive appartenenti alla metalmeccanica presentano rischi relativi attorno all'unità, tranne le "Costruzioni ferroviarie" e la "Riparazione veicoli", dove si osserva comunque un eccesso moderato e non statisticamente significativo. Anche l'industria tipografica presenta solo un modesto eccesso di cancro vescicale (OR=1,2), nonostante i risultati della letteratura indichino un significativo ed elevato rischio tra gli addetti del settore (37, 40).

Non è invece possibile valutare la consistenza dei risultati per quanto concerne professioni del settore servizi ad elevato rischio di cancro vescicale, quali gli addetti delle lavanderie a secco (35) e i barbieri e parrucchieri (43): il livello di dettaglio consentito dai codici INPS permette solo di valutare l'insieme dei lavoratori dei "Servizi personali", i quali presentano un eccesso di rischio non significativo (OR=1,64).

Cancro del polmone

Tra i principali agenti chimici e fisici presenti in ambiente di lavoro considerati sicuramente associati ad un aumento dell'incidenza di tumori polmonari si annoverano l'arsenico, il cromo esavalente, il nichel, il cadmio, il berillio, l'asbesto, gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA), la silice e le radiazioni ionizzanti (9), tutti classificati dalla IARC in classe 1 (sicuramente cancerogeni per l'uomo). L'esposizione ad una o più di queste sostanze è considerata

causalmente responsabile degli eccessi di cancro del polmone consistentemente osservati in lavoratori impiegati in varie occupazioni ed attività produttive, mentre alcune lavorazioni o occupazioni sono state classificate come sicuramente cancerogene sulla sola base dell'osservazione di un aumento del rischio di tumori polmonari, senza che sia stato possibile identificare l'agente (o gli agenti) responsabile.

I nostri risultati (tabella 2) mostrano eccessi significativi, o al limite della significatività statistica, a carico dei soggetti con attività prevalente nell'edilizia, nella "Prima trasformazione dei metalli" e in "Fonderie, stampaggio, forge e laminatoi". Tutti questi settori presentano in letteratura un rischio di tumore polmonare consistentemente in eccesso (62), attribuibile all'esposizione ad amianto per l'edilizia, e ad idrocarburi policiclici aromatici negli altri due comparti. Elevati eccessi non significativi si osservano anche in altri comparti considerati ad alto rischio, principalmente in relazione all'esposizione ad amianto, come la cantieristica navale e la produzione e distribuzione di gas, nei quali questo materiale è stato ampiamente utilizzato in passato per scopi di coibentazione; non si riscontra invece un incremento di rischio tra gli addetti delle costruzioni ferroviarie o aeronautiche, che pure hanno un'alta probabilità di aver subito una pregressa esposizione ad amianto.

Il settore metalmeccanico non presenta eccessi rilevanti, essendo i rischi più elevati quelli osservati nei comparti "Costruzione e riparazione di macchine" (OR=1,41) e "Produzione di elettrodomestici e di materiale elettrico" (OR=1,2), mentre quasi tutti gli altri sottogruppi del comparto hanno un rischio relativo inferiore ad uno. In questo settore vi sono gruppi di lavoratori, (saldatori, meccanici, verniciatori a spruzzo, addetti alla prova motori, addetti ai bagni galvanici, ecc.), sicuramente esposti, almeno in passato, a cancerogeni polmonari quali nichel, cromo, idrocarburi policiclici aromatici, fumi di saldatura o derivanti dai processi di trattamento dei metalli, gas di scarico di motori diesel e a scoppio. In contrasto con i risultati del nostro studio, incrementi di rischio di cancro del polmone sono stati riportati da diversi autori a carico di operai del settore metalmeccanico (1, 4, 60).

Tabella 1 - Odds Ratio *di cancro della vescica per settore produttivo di appartenenza, controllati per età, area di nascita, provincia di residenza, instabilità lavorativa, posizione professionale*

Settore produttivo	Oss.	OR	I.C. 95%	
Agricoltura, zootecnia, foreste	3	1,03	0,22	4,71
Energia elettrica	11	0,52	0,25	1,06
Produzione e distribuzione di gas	5	1,77	0,42	7,55
Estrazione e prima lavorazione minerali metalliferi; carbone, torbiere, cokerie	8	1,08	0,41	2,84
Estrazione minerali non metalliferi	9	1,22	0,48	3,08
Laterizi, cemento, ceramica, vetro	37	0,71	0,46	1,07
Estrazione di petrolio e gas naturale e trasformazione di prodotti petroliferi	4	0,31	0,1	0,94
Prodotti chimici e farmaceutici	84	1,01	0,75	1,37
Prima trasformazione di metalli	68	1,39	0,97	1,99
Fonderie, stampaggio, forge, laminatoi	103	1,33	0,99	1,79
Costruzione di prodotti in metallo e lavorazioni meccaniche in genere	160	1,15	0,92	1,45
Automobilistica, cicli, moto, altri veicoli	390	1,07	0,91	1,26
Costruzioni ferroviarie	15	1,36	0,64	2,9
Costruzioni aeronautiche	14	0,95	0,47	1,92
Meccanica di precisione, produzione e riparazione orologi e gioielli	14	0,81	0,4	1,61
Costruzione di macchine e parti di macchine	111	1,04	0,8	1,36
Riparazione veicoli	21	1,36	0,73	2,51
Riparazioni meccaniche e di elettrodomestici	10	0,99	0,43	2,3
Costruzione e riparazione di macchine per ufficio ed elaboratori	39	1,03	0,65	1,61
Produzione di elettrodomestici e di materiale elettrico e elettronico	77	1,07	0,78	1,47
Industrie alimentari, bevande, tabacco	66	1,16	0,82	1,63
Macellazione	4	1,22	0,32	4,61
Tessile	100	1,08	0,8	1,45
Abbigliamento	17	0,77	0,41	1,44
Lavorazione pelli e cuoio, produzione e riparazione calzature	6	0,7	0,26	1,88
Legno, paglia, vimini	26	0,88	0,53	1,48
Mobili, strumenti musicali, giocattoli	7	1,32	0,45	3,88
Carta	32	1,38	0,83	2,29
Stampa, editoria, laboratori fotografici, registrazione dischi e video	36	1,2	0,75	1,92
Pneumatici e articoli in gomma	64	1,17	0,81	1,67
Prodotti in plastica	32	0,89	0,56	1,42
Costruzioni edili	186	0,95	0,77	1,17
Costruzione di strade, ferrovie, aeroporti	21	1,12	0,61	2,06
Installazione di impianti	19	1,39	0,72	2,67
Attività di finitura per l'edilizia	6	0,41	0,16	1,05
Commercio (escluso macellerie, panetterie)	93	1,12	0,84	1,49
Intermediazione commerciale	11	0,58	0,28	1,19
Ristoranti, bar, alberghi	19	0,93	0,51	1,71
Trasporti su strada di viaggiatori	56	0,98	0,68	1,41
Trasporti, altri	5	2,08	0,49	8,82
Servizi connessi ai trasporti, depositi	17	0,74	0,39	1,4
Telecomunicazioni	11	0,77	0,36	1,65
Agenzie di assicurazione, credito, immobili, viaggio e servizi alle imprese	67	0,87	0,63	1,2
Pubblica amministrazione, organizzazioni internazionali	107	0,68	0,53	0,88
Igiene pubblica e cimiteri, raccolta, depurazione e distribuzione acqua	9	0,53	0,24	1,19
Istruzione, ricerca	8	0,73	0,29	1,83
Sanità	5	2,14	0,49	9,23
Organizzazioni professionali, imprenditoriali, sociali, politiche e religiose	11	0,9	0,4	2,02
Cultura, sport e spettacolo	11	0,95	0,42	2,16
Servizi personali (domestici, lavanderie, estetici, mortuari)	5	1,64	0,42	6,42
Altre industrie manifatturiere	14	0,6	0,32	1,14

Tabella 2 - Odds Ratio *di cancro del polmone per settore produttivo di appartenenza, controllati per età, area di nascita, provincia di residenza, instabilità lavorativa, posizione professionale*

Settore produttivo	Oss.	OR	I.C. 95%	
Agricoltura, zootecnia, foreste	3	0,83	0,18	3,81
Pesca	2	-	-	-
Energia elettrica	16	0,67	0,35	1,25
Produzione e distribuzione di gas	7	2,24	0,58	8,76
Estrazione e prima lavorazione minerali metalliferi; carbone, torbiere, cokerie	7	0,7	0,26	1,89
Estrazione minerali non metalliferi	9	0,91	0,36	2,27
Laterizi, cemento, ceramica, vetro	69	1,13	0,79	1,61
Estrazione di petrolio e gas naturale e trasformazione di prodotti petroliferi	13	0,78	0,37	1,65
Prodotti chimici e farmaceutici	91	0,79	0,59	1,06
Prima trasformazione di metalli	88	1,39	0,99	1,95
Fonderie, stampaggio, forge, laminatoi	129	1,32	0,99	1,75
Costruzione di prodotti in metallo e lavorazioni meccaniche in genere	185	1,05	0,84	1,3
Automobilistica, cicli, moto, altri veicoli	420	0,93	0,79	1,09
Costruzioni navali	2	-	-	-
Costruzioni ferroviarie	11	0,88	0,39	1,99
Costruzioni aeronautiche	14	0,76	0,38	1,55
Meccanica di precisione, produzione e riparazione orologi e gioielli	15	0,66	0,34	1,3
Costruzione di macchine e parti di macchine	116	0,86	0,66	1,11
Riparazione veicoli	22	1,1	0,6	2,02
Riparazioni meccaniche e di elettrodomestici	12	0,92	0,42	2,04
Costruzione e riparazione di macchine per ufficio ed elaboratori	62	1,41	0,94	2,12
Produzione di elettrodomestici e di materiale elettrico e elettronico	112	1,2	0,9	1,6
Industrie alimentari, bevande, tabacco	66	0,87	0,62	1,22
Macellazione	6	1,12	0,34	3,72
Tessile	121	1,02	0,77	1,35
Abbigliamento	16	0,6	0,32	1,13
Concia	5	0,94	0,26	3,4
Lavorazione pelli e cuoio, produzione e riparazione calzature	4	0,32	0,1	0,99
Legno, paglia, vimini	32	0,89	0,55	1,44
Mobili, strumenti musicali, giocattoli	11	1,68	0,64	4,42
Carta	37	1,23	0,75	2
Stampa, editoria, laboratori fotografici, registrazione dischi e video	22	0,6	0,35	1,02
Pneumatici e articoli in gomma	78	1,16	0,83	1,64
Prodotti in plastica	38	0,85	0,54	1,32
Costruzioni edili	320	1,38	1,15	1,66
Costruzione di strade, ferrovie, aeroporti	33	1,33	0,77	2,31
Installazione di impianti	17	0,94	0,48	1,83
Attività di finitura per l'edilizia	17	0,99	0,5	1,95
Commercio (escluso macellerie, panetterie)	135	1,27	0,98	1,66
Intermediazione commerciale	17	0,72	0,38	1,36
Ristoranti, bar, alberghi	27	1,15	0,66	2,01
Trasporti su strada di viaggiatori	68	0,98	0,69	1,38
Trasporti, altri	6	2	0,49	8,08
Servizi connessi ai trasporti, depositi	28	1,07	0,62	1,86
Telecomunicazioni	3	0,18	0,05	0,62
Agenzie di assicurazione, credito, immobili, viaggio e servizi alle imprese	75	0,82	0,6	1,13
Pubblica amministrazione, organizzazioni internazionali	120	0,64	0,5	0,82
Igiene pubblica e cimiteri, raccolta, depurazione e distribuzione acqua	16	0,75	0,38	1,48
Istruzione, ricerca	10	0,89	0,38	2,08
Sanità	7	2,27	0,57	8,94
Organizzazioni professionali, imprenditoriali, sociali, politiche e religiose	11	0,84	0,37	1,87
Cultura, sport e spettacolo	11	0,86	0,38	1,94
Servizi personali (domestici, lavanderie, estetici, mortuari)	4	1,02	0,24	4,25
Altre industrie manifatturiere	30	0,96	0,58	1,61

Si segnala un aumento dell'incidenza tra i lavoratori del settore "Mobili, strumenti musicali, giocattoli", che appare consistente con un probabile modesto incremento del rischio di cancro del polmone in esposti a polvere di legno, osservato da studi caso-controllo (20, 39, 43, 55); inoltre, un recente studio su una coorte di falegnami del New Jersey (USA) ha trovato un elevato rischio (RR=4,5) tra coloro con almeno 30 anni di attività nel settore (15). Tale eccesso non è comunque significativo, oltre ad essere inconsistente con il deficit di rischio stimato per il settore della lavorazione del legno.

Non trova invece riscontri bibliografici l'eccesso stimato nei soggetti con attività prevalente nel commercio (OR=1,27), che approssima comunque la significatività statistica.

Leucemie

Le leucemie hanno due fattori di rischio occupazionali universalmente riconosciuti: le radiazioni ionizzanti e il benzene (48). Altri agenti presenti nei luoghi di lavoro sospettati di essere causa di leucemia sono i pesticidi, soprattutto quelli clorurati (57, 81), i solventi organici (6, 23) e i campi magnetici a bassa frequenza (EMF) (70, 82), sebbene per nessuno di essi sia stata provata in maniera definitiva l'esistenza di un'associazione causale con l'occorrenza di leucemia.

Tra i settori produttivi che in letteratura presentano sicuramente eccessi di leucemia si annoverano la produzione e riparazione di scarpe e la manifattura di prodotti in gomma, nei quali l'aumento dell'incidenza è stato attribuito principalmente all'esposizione a benzene, e la sanità, per esposizione a radiazioni ionizzanti. Altre occupazioni e attività produttive in cui è stato riportato un incremento del rischio sono l'agricoltura, l'industria chimica (limitatamente alla produzione di 1,3-butadiene, epichelidrina ed ossido di etilene), l'industria della carta, l'industria tipografica, la raffinazione del petrolio, la manifattura di gomma sintetica stirene-butadiene, la produzione e distribuzione di energia elettrica, la riparazione di veicoli a motore, la verniciatura industriale, le stazioni di rifornimento carburante e i laboratori (9).

Nessuno dei settori analizzati (tabella 3) mostra significativi eccessi di leucemia, ma l'industria della carta presenta un incremento del rischio marginalmente significativo (OR=2,1) che è consistente con i risultati di altri studi (5, 65). Anche l'incremento del rischio di leucemia osservato tra gli agricoltori (OR=3,85), pur se stimato su due soli casi, è ampiamente documentato in letteratura (7, 8).

L'aumentata incidenza di leucemie osservata nel settore "Estrazione minerali non metalliferi", appare consistente con gli eccessi trovati in minatori (14, 26), attribuiti principalmente all'esposizione a radon, presente in concentrazioni relativamente elevate soprattutto in rocce granitiche, che rappresentano il minerale più diffuso nelle montagne delle Alpi Occidentali.

Riguardo all'incremento di rischio nel settore "Fonderie, stampaggio, forge, laminatoi", solo uno studio di mortalità proporzionale ha osservato un significativo eccesso di leucemie in lavoratori di una fonderia di ghisa (75). Tale eccesso sarebbe spiegato dal fatto che alcuni gruppi di lavoratori in questo settore sono esposti a benzene, che si libera dalla decomposizione termica delle resine presenti nelle anime di fonderia (22, 64).

Anche il settore "Pneumatici e articoli in gomma" mostra una aumentata incidenza di leucemie, che è consistente con gli eccessi osservati in tre studi di coorte su lavoratori della gomma (58, 84, 85) e sarebbe attribuibile all'esposizione a benzene e ad altri solventi organici (tetracloruro di carbonio, solfuro di carbonio, toluene, xilene). Inoltre, un incremento del rischio di leucemia è stato riportato a carico degli addetti alla produzione di gomma sintetica stirene-butadiene, verosimilmente associato all'esposizione a 1,3-butadiene e a stirene (44, 49, 53, 68), classificati dalla IARC rispettivamente in classe 2A e 2B (35, 38).

Gli eccessi trovati in vari settori appartenenti all'industria metalmeccanica, tra cui "Costruzione di prodotti in metallo e lavorazioni meccaniche", "Costruzione e riparazione di macchine per ufficio ed elaboratori" e "Produzione di elettrodomestici e di materiale elettrico e elettronico", non sono stati segnalati da altri autori in questi specifici settori, anche se varie mansioni della metalmeccanica, trasversali a questi comparti, presentano in diversi stu-

Tabella 3 - Odds Ratio *di leucemie per settore produttivo di appartenenza, controllati per età, area di nascita, provincia di residenza, instabilità lavorativa, posizione professionale*

Settore produttivo	Oss.	OR	I.C. 95%	
Agricoltura, zootecnia, foreste	2	3,9	0,7	21,89
Estrazione minerali non metalliferi	3	2,47	0,66	9,18
Laterizi, cemento, ceramica, vetro	5	0,59	0,23	1,5
Prodotti chimici e farmaceutici	11	0,91	0,48	1,74
Prima trasformazione di metalli	6	0,8	0,34	1,88
Fonderie, stampaggio, forge, laminatoi	15	1,48	0,83	2,63
Costruzione di prodotti in metallo e lavorazioni meccaniche in genere	29	1,4	0,9	2,06
Automobilistica, cicli, moto, altri veicoli	52	1,01	0,72	1,41
Costruzioni ferroviarie	2	1,38	0,3	6,25
Costruzioni aeronautiche	2	0,86	0,2	3,72
Costruzione di macchine e parti di macchine	15	0,97	0,56	1,7
Costruzione e riparazione di macchine per ufficio ed elaboratori	9	1,8	0,9	3,85
Produzione di elettrodomestici e di materiale elettrico e elettronico	14	1,25	0,7	2,22
Industrie alimentari, bevande, tabacco	10	1	0,51	1,98
Tessile	13	1,13	0,61	2,09
Abbigliamento	4	1,22	0,42	3,54
Lavorazione pelli e cuoio, produzione e riparazione calzature	2	1,49	0,32	6,88
Legno, paglia, vimini	6	1,29	0,54	3,11
Carta	8	2,1	0,95	4,67
Stampa, editoria, laboratori fotografici, registrazione dischi e video	3	0,61	0,18	1,99
Pneumatici e articoli in gomma	12	1,41	0,75	2,67
Prodotti in plastica	4	0,68	0,24	1,92
Costruzioni edili	30	1,06	0,71	1,6
Costruzione di strade, ferrovie, aeroporti	4	1,65	0,56	4,91
Commercio (escluso macellerie, panetterie)	17	1,31	0,77	2,23
Intermediazione commerciale	2	0,66	0,15	2,82
Trasporti su strada di viaggiatori	10	1,12	0,57	2,22
Telecomunicazioni	2	0,87	0,2	3,83
Agenzie di assicurazione, credito, immobili, viaggio e servizi alle imprese	11	0,86	0,45	1,65
Pubblica amministrazione, organizzazioni internazionali	19	0,75	0,45	1,23
Igiene pubblica e cimiteri, raccolta, depurazione e distribuzione acqua	3	1,21	0,35	4,18
Cultura, sport e spettacolo	2	1,12	0,25	5,01

di un'aumentata incidenza di leucemie; tra queste vi sono i saldatori (13), i meccanici di motori (34), gli addetti alle lavorazioni meccaniche (18, 56) e i verniciatori (12).

Aborti spontanei

L'eziologia degli aborti spontanei è attribuibile in parte a caratteristiche intrinseche della madre (cause anatomico-fisiologiche, ormonali, immunologiche, malattie sistemiche) (77), in parte all'esposizione a fattori nutrizionali, ambientali e occupa-

zionali. Anche l'occupazione paterna riveste un ruolo nell'abortività spontanea (71). Per quanto riguarda l'esposizione a fattori di rischio ambientali e occupazionali, diversi agenti sono stati trovati associati ad un'aumentata incidenza di aborti spontanei, tra cui i più consistenti appaiono il fumo di tabacco (19), i farmaci antineoplastici (76, 80), i gas anestetici (10), l'ossido di etilene (3, 67), i solventi organici (52), il piombo (32) e il mercurio (25).

Le attività economiche che presentano consistenti eccessi di aborti spontanei sono i settori farmaceutico (21), elettronico (33, 61), della plastica

(46, 51), le lavanderie a secco (42, 59) e la lavorazione del cuoio e delle pelli (2). Tra le mansioni a rischio sono più spesso riportate, oltre ad alcune specifiche dei settori produttivi citati, anche quelle di addetta alla verniciatura (29, 47), infermiera di sala operatoria (10, 69) e laboratorista (78).

I risultati del presente studio (tabella 4) mostrano un significativo incremento del rischio di aborto spontaneo solo per le lavoratrici occupate nel commercio, che è stato osservato anche da altri autori (30, 50).

Tra gli eccessi non significativi più suggestivi di un reale aumento di incidenza si segnalano il comparto della plastica e il settore chimico-farmaceutico, nei quali le lavoratrici sono potenzialmente esposte a vari composti chimici sospettati di teratogenicità (72). Anche l'elevato rischio stimato per il settore "Fonderie, stampaggio, forge, laminatoi", pur non significativo, non sembrerebbe un reperto casuale, come suggerirebbero i risultati di diversi studi che hanno evidenziato un aumento dell'incidenza di aborti spontanei nelle lavoratrici della metallurgia (11, 31, 41).

Questo studio, come altri studi basati su dati amministrativi, soffre di diversi limiti, che devono essere considerati nell'interpretazione dei risultati. Primo, una storia occupazionale completa e dettagliata dei soggetti arruolati non è disponibile, ma è surrogata dall'informazione sul settore di attività economica dal 1974 in poi, senza alcuna conoscenza delle mansioni svolte in tali settori. Inoltre, l'attribuzione di un settore prevalente sulla base del periodo di osservazione successivo al 1974 può, soprattutto nei soggetti di età superiore ai 50 anni, non corrispondere al settore in cui sono stati impiegati più a lungo nella loro vita. Ciò risulta particolarmente rilevante per i tumori del polmone e della vescica, che, avendo una latenza media di circa 18 anni, possono essere dovuti all'esposizione a cancerogeni in un settore diverso da quello attribuito ai soggetti in studio, nel caso in cui essi abbiano cambiato comparto produttivo prima del 1974 o negli anni subito successivi. Terzo, la mancanza di informazioni su fattori di confondimento, come tabacco e alcool, non permette di escludere che alcuni eccessi e deficit di rischio riscontrati sia-

no in realtà dovuti a differenti prevalenze di esposizione a questi agenti tra diversi gruppi occupazionali, piuttosto che a fattori di rischio sul lavoro. Infine, il fatto che le stime di rischio siano state calcolate per il totale degli addetti in un determinato settore, piuttosto che separatamente per lavoratori manuali e non manuali, ha verosimilmente comportato una diluizione non differenziale dei rischi relativi. La scelta di controllare, ma di non stratificare per posizione professionale è parsa comunque giustificata dalla necessità di disporre di una potenza adeguata nel calcolo delle stime di rischio, le quali, presentando intervalli fiduciali già piuttosto ampi nell'analisi controllata, sarebbero diventate ancora più instabili in quella stratificata per posizione nella professione.

I risultati mostrano nel loro complesso una scarsa consistenza sia con quelli ottenuti da altri sistemi di sorveglianza della mortalità e della morbosità occupazionale, sia con i risultati di studi epidemiologici di tipo analitico. Si evidenzia innanzitutto un numero molto ridotto di associazioni statisticamente significative tra attività prevalente in un certo comparto e l'occorrenza delle singole patologie, sia in eccesso che in difetto, che non sembrerebbe dovuto ad un deficit di potenza dello studio, almeno per quanto riguarda i tumori della vescica e quelli del polmone; infatti, fino ad una frequenza di esposizione dell'1,3% tra i controlli, corrispondente al ventesimo settore produttivo in ordine di prevalenza, la probabilità di osservare in questo studio un'associazione significativa in presenza di un rischio relativo pari a 2 tra i casi, rispetto ai controlli, era dell'89% per i tumori della vescica e del 92% per quelli del polmone. Ciò, insieme alla rarità di settori produttivi che presentino rischi relativi superiori a 2 o inferiori a 0,5, al contrario di quanto si osserva in altri studi di sorveglianza, suggerirebbe che la specificità nell'attribuzione del comparto prevalente di attività sia bassa e che una consistente proporzione dei soggetti arruolati sia classificata erroneamente in un settore diverso; l'effetto sul rischio relativo di questa misclassificazione, ritenuta non differenziale non essendo verosimilmente associata allo stato di caso o di controllo, sarebbe quello di una riduzione della forza di associazione stimata, con un avvicinamento del rischio relativo all'unità.

Tabella 4 - Odds Ratio *di aborti spontanei per settore produttivo di appartenenza, controllati per età, area di nascita, provincia di residenza, instabilità lavorativa, posizione professionale*

Settore produttivo	Oss.	OR	I.C. 95%	
Agricoltura, zootecnia, foreste	2	3,9	0,7	21,89
Produzione e distribuzione di gas	2	1,01	0,09	11,38
Laterizi, cemento, ceramica, vetro	4	0,38	0,11	1,31
Prodotti chimici e farmaceutici	14	1,56	0,61	4,01
Prima trasformazione di metalli	4	2,53	0,27	23,26
Fonderie, stampaggio, forge, laminatoi	11	3,71	0,80	17,11
Costruzione di prodotti in metallo e lavorazioni meccaniche in genere	39	0,69	0,43	1,09
Automobilistica, cicli, moto, altri veicoli	30	0,87	0,49	1,53
Costruzioni aeronautiche	3	2,03	0,21	19,82
Meccanica di precisione, produzione e riparazione orologi e gioielli	8	1,54	0,45	5,24
Costruzione di macchine e parti di macchine	15	0,77	0,37	1,59
Riparazione veicoli	3	0,49	0,11	2,24
Riparazioni meccaniche e di elettrodomestici	2	0,50	0,09	2,86
Costruzione e riparazione di macchine per ufficio ed elaboratori	16	1,28	0,53	3,06
Produzione di elettrodomestici e di materiale elettrico e elettronico	26	1,22	0,63	2,36
Industrie alimentari, bevande, tabacco	29	0,96	0,54	1,72
Tessile	37	1,03	0,61	1,74
Abbigliamento	34	0,84	0,50	1,42
Lavorazione pelli e cuoio, produzione e riparazione calzature	3	0,45	0,11	1,96
Legno, paglia, vimini	4	0,99	0,21	4,58
Mobili, strumenti musicali, giocattoli	2	-	-	-
Carta	3	1,03	0,16	6,52
Stampa, editoria, laboratori fotografici, registrazione dischi e video	14	0,84	0,37	1,89
Pneumatici e articoli in gomma	5	0,64	0,19	2,20
Prodotti in plastica	19	2,02	0,84	4,86
Costruzione di strade, ferrovie, aeroporti	2	1,66	0,15	18,55
Installazione di impianti	4	1,17	0,24	5,71
Commercio (escluso macellerie, panetterie)	162	1,36	1,02	1,81
Intermediazione commerciale	17	0,66	0,33	1,31
Ristoranti, bar, alberghi	29	0,87	0,50	1,52
Trasporti su strada di viaggiatori	10	0,97	0,37	2,54
Servizi connessi ai trasporti, depositi	5	0,50	0,16	1,54
Telecomunicazioni	2	0,97	0,13	7,32
Agenzie di assicurazione, credito, immobili, viaggio e servizi alle imprese	163	1,08	0,82	1,42
Pubblica amministrazione, organizzazioni internazionali	86	0,89	0,63	1,25
Igiene pubblica e cimiteri, raccolta, depurazione e distribuzione acqua	12	1,45	0,53	3,99
Istruzione, ricerca	33	0,99	0,58	1,69
Sanità	20	0,76	0,40	1,45
Organizzazioni professionali, imprenditoriali, sociali, politiche e religiose	8	0,94	0,30	2,93
Cultura, sport e spettacolo	26	1,71	0,84	3,49
Servizi personali (domestici, lavanderie, estetici, mortuari)	7	0,66	0,24	1,84
Altre industrie manifatturiere	8	0,71	0,27	1,91

I risultati dell'analisi stratificata per provincia di residenza (tabelle V-XXX nel CD allegato) mostrano invece un numero elevato di associazioni significative tra attività prevalente e patologie, che in parte confermano quelle osservate nell'intera regione, spesso con stime di rischio più elevate e significative, in parte ne evidenziano di diverse, alcune delle quali consistenti con i dati di letteratura. Si citano a tale riguardo i significativi eccessi di tumore del polmone osservati tra i residenti in provincia di Torino nei settori "Prima trasformazione dei metalli", e "Costruzione e riparazione di macchine per ufficio ed elaboratori", e nelle province di Torino e Cuneo in quello "Fonderie, stampaggio, forge, laminatoi"; gli eccessi di leucemie osservati nella provincia di Vercelli a carico del comparto "Carta", in quella di Cuneo nei settori dell'"Abbigliamento" e della "Produzione di elettrodomestici e di materiale elettrico ed elettronico" e in provincia di Alessandria in vari comparti; gli incrementi del rischio di aborto osservati in provincia di Torino a carico del settore "Prodotti in plastica" e in quella di Novara tra le lavoratrici del commercio. Bisogna comunque sottolineare che in questa analisi stratificata per provincia di residenza il numero di associazioni esplorate era sei volte superiore a quello dell'analisi sull'intera regione, con un probabile forte incremento del numero di associazioni spurie, dovute unicamente al caso.

La ricerca di *cluster* di malattia ha inoltre permesso di identificare alcune aziende che presentano significativi eccessi di rischio tra i lavoratori che vi sono stati impiegati, e che appartengono a settori produttivi consistentemente associati a tali patologie sulla base dei dati di letteratura. Di tali ditte verrà acquisita, tramite collegamento con gli archivi INPS, la ragione sociale, che, insieme ai dati anagrafici dei casi di tumore occorsi tra i loro dipendenti, sarà inviata ai Servizi di Prevenzione degli Ambienti di Lavoro competenti per territorio, affinché i casi identificati siano sottoposti ad indagini di malattia professionale ed eventuali situazioni di rischio ancora presenti nelle aziende vengano bonificate.

Sebbene molte associazioni tra le patologie considerate e l'esposizione a fattori di rischio sul lavoro non siano state definitivamente provate, in generale

i risultati del nostro studio appaiono più consistenti con la letteratura per quei settori produttivi caratterizzati da un basso numero di mansioni, oppure da una maggiore omogeneità nell'esposizione a fattori di rischio tra gli addetti a mansioni diverse. Si citano ad esempio gli eccessi di tumori della vescica in "Fonderie, stampaggio, forge e laminatoi" e nella "Prima trasformazione dei metalli", quelli del polmone osservati sia a carico di questi due settori, sia nei lavoratori dell'edilizia, e quelli di leucemie in agricoltura. Le stime di rischio sembrano invece meno affidabili dove è prevedibile che solo una piccola proporzione di lavoratori sia esposta a livelli anche elevati di esposizione a fattori di rischio, perché l'eventuale eccesso di incidenza di patologie viene mascherato da un basso rischio tra i lavoratori non esposti appartenenti allo stesso settore.

BIBLIOGRAFIA

1. ACQUAVELLA J, LEET T, JOHNSON G: Occupational experience and mortality among a cohort of metal components manufacturing workers. *Epidemiology* 1993; 4: 428-434
2. AGNESI R, VALENTINI F, MASTRANGELO G: Risk of spontaneous abortion and maternal exposure to organic solvents in the shoe industry. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 69: 311-316
3. AHLBORG G, HEMMINKI K: Reproductive effects of chemical exposures in health professions. *J Occup Environ Med* 1995; 37: 957-961
4. ANDERSEN A, BARLOW L, ENGELAND A, et al: Work-related cancer in the Nordic countries. *Scand J Work Environ Health* 1999; 25: s1-s116
5. BAND PR, LE ND, FANG R, et al: Cohort cancer incidence among pulp and paper mill workers in British Columbia. *Scand J Work Environ Health* 2001; 27: 113-119
6. BERLIN K, EDLING C, PERSSON B, et al: Cancer incidence and mortality of patients with suspected solvent-related disorders. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21: 362-367
7. BLAIR A, ZAHM SH, PEARCE NE, et al: Clues to Cancer Etiology from Studies of Farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992; 18: 189-215
8. BLAIR A, ZAHM SH: Agricultural exposures and cancer. *Environ Health Perspect* 1995; 103: s205-s208
9. BOFFETTA P, KOGEVINAS M, SIMONATO L, et al: Current perspectives on occupational cancer risks. *Int J Occup Environ Health* 1995; 1: 315-325

10. BOIVIN JF: Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 1997; *54*: 541-548
11. CHASHSCHIN VP, ARTUNINA GP, NORSETH T: Congenital defects, abortion and other health effects in nickel refinery workers. *Sci Total Environ* 1994; *148*: 287-291
12. CHEN R, SEATON A: A meta-analysis of painting exposure and cancer mortality. *Cancer Detect Prev* 1998; *22*: 533-539
13. DANIELSEN TE, LANGARD S, ANDERSEN A: Incidence of cancer among Norwegian boiler welders. *Occup Environ Med* 1996; *53*: 231-234
14. DARBY SC, WHITLEY E, HOWE GR, et al: Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: A collaborative analysis of 11 studies. *J Natl Cancer Inst* 1995; *87*: 378-384
15. DEMENT J, POMPEII L, LIPKUS IM, SAMSA GP: Cancer incidence among union carpenters in New Jersey. *Journal of Occup Environ Med* 2003; *45*: 1059-1067
16. DELZELL E, MONSON RR: Mortality among rubber workers: IX. Curing workers. *Am J Ind Med* 1985; *8*: 537-544
17. DOLL R, FISHER RE, GAMMON EJ, et al: Mortality of gasworkers with special reference to cancers of the lung and bladder, chronic bronchitis, and pneumoconiosis. *Br J Ind Med* 1965; *22*: 1-12
18. DUBROW R, WEGMAN DH: Cancer and occupation in Massachusetts: A death certificate study. *Am J Ind Med* 1984; *6*: 207-230
19. ERNST M, MOOLCHAN ET, ROBINSON ML: Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; *40*: 630-641
20. ESPING B, AXELSON O: A pilot study on respiratory and digestive tract cancer among woodworkers. *Scand J Work Environ Health* 1980; *6*: 201-205
21. FIGA-TALAMANCA I: Spontaneous abortions among female industrial workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1984; *54*: 163-171
22. FONTANA M, BERTELLO C, RADESCHI M, e coll: Emissioni di vapori organici da degradazione di materiali polimerici. Il caso del benzene nelle fonderie di ghisa e acciaio. *Atti del XIII Congresso Nazionale dell'AIDII*. Torino, 20-22 giugno 1994
23. FRANGOS SA, PETERS JM: Chlorinated hydrocarbon solvents: substituting our way toward human carcinogenicity. *Am J Ind Med* 1993; *24*: 355-364
24. FRAZIER TM, SESISTO JP, MULLAN RJ, WHORTON MD: Comments received on occupational mortality surveillance. *Am J Public Health* 1984; *74*: 621-622
25. GARDELLA JR, HILL JA 3rd: Environmental toxins associated with recurrent pregnancy loss. *Seminars in Reproductive Medicine* 2000; *18*: 407-424
26. GILMAN PA, AMES RG, MCCAWLEY MA: Leukemia risk among U.S. white male coal miners. *J Occup Med* 1985; *27*: 669-671
27. GNAVI R, CICCONE G, ROSSO S, e coll: *I ricoveri ospedalieri in Piemonte nel 1998*. Torino: Regione Piemonte, 2000
28. GUSTAVSSON P, GUSTAVSSON A, HOGSTEDT C: Excess of cancer in Swedish chimney sweeps. *Br J Ind Med* 1988; *45*: 777-781
29. HEIDAM LZ: Spontaneous abortions among dental assistants, factory workers, painters and gardening workers: A follow up study. *J Epidemiol Community Health* 1984; *38*: 149-155
30. HEMMINKI K, NIEMI ML, SALONIEMI I, et al: Spontaneous abortions by occupation and social class in Finland. *Int J Epidemiol* 1980; *9*: 149-153
31. HEMMINKI K, KYRONEN P, NIEMI ML, et al: Spontaneous abortions in an industrialized community in Finland. *Am J Public Health* 1983; *73*: 32-37
32. HERTZ-PICCIOTTO I: The evidence that lead increases the risk for spontaneous abortion. *Am J Ind Med* 2000; *38*: 300-309
33. HUEL G, MERGLER D, BOWLER R: Evidence for adverse reproductive outcomes among women microelectronic assembly workers. *Br J Ind Med* 1990; *47*: 400-404
34. HUNTING KL, LONGBOTTOM H, KALAVAR SS, et al: Haematopoietic cancer mortality among vehicle mechanics. *Occup Environ Med* 1995; *52*: 673-678
35. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some Industrial Chemicals*. Vol. 60. Lyon: IARC press, 1994
36. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals*. Vol. 63. Lyon: IARC press, 1995
37. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Printing processes and printing inks, carbon black and some nitro compounds*. Vol. 65. Lyon: IARC press, 1996
38. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (Part One)*. Vol. 71. Lyon: IARC press, 1999
39. KAWACHI I, PEARCE N, FRASER J: A New Zealand cancer registry-based study of cancer in woodworkers. *Cancer* 1989; *64*: 2609-2613

40. KOGEVINAS M, 'T MANNETJE A, CORDIER S, et al: Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control* 2003; *14*: 907-914
41. KOLMODIN-HEDMAN B, HEDSTROM L, GRONQVIST B: Menopausal age and spontaneous abortion in a group of women working in a Swedish steel works. *Scand J Soc Med* 1982; *10*: 17-22
42. KYRONEN P, TASKINEN H, LINDBOHN ML, et al: Spontaneous abortions and congenital malformations among women exposed to tetrachloroethylene in dry cleaning. *J Epidemiol Community Health* 1989; *43*: 346-351
43. LA VECCHIA C, TAVANI A: Epidemiological evidence on hair dyes and the risk of cancer in humans. *Eur J Cancer Prev* 1995; *4*: 31-43
44. LEMEN RA, MEINHARDT TJ, CRANDALL MS, et al: Environmental epidemiologic investigations in the styrene-butadiene rubber production industry. *Environ Health Perspect* 1990; *88*: 103-106
45. LEVIN LI, ZHENG W, BLOT WJ, et al: Occupation and lung cancer in Shanghai: a case-control study. *Br J Ind Med* 1988; *45*: 450-458
46. LINDBOHN ML, HEMMINKI K, KYRONEN P: Spontaneous abortions among women employed in the plastics industry. *Am J Ind Med* 1985; *8*: 579-586
47. LINDBOHN ML, TASKINEN H, SALLMEN M, HEMMINKI K: Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents. *Am J Ind Med* 1990; *17*: 449-463
48. LINET M, CARTWRIGHT RA: The Leukaemias. In Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (Eds): *Cancer Epidemiology and Prevention*. New York: Oxford University Press, 1996: 841-892
49. MACALUSO M, LARSON R, DELZELL E, et al: Leukemia and cumulative exposure to butadiene, styrene, and benzene among workers in the synthetic rubber industry. *Toxicology* 1996; *113*: 190-202
50. McDONALD AD, ARMSTRONG B, CHERRY NM, et al: Spontaneous abortion and occupation. *J Occup Med* 1986; *28*: 1232-1238
51. McDONALD AD, LAVOIE J, COTE R, McDONALD JC: Spontaneous abortion in women employed in plastics manufacture. *Am J Ind Med* 1988; *14*: 9-14
52. McMARTIN KI, CHU M, KOPECKY E, et al: Pregnancy outcome following maternal organic solvent exposure: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Ind Med* 1998; *34*: 288-292
53. MATANOSKI G, ELLIOTT E, TAO X, et al: Lymphohematopoietic cancers and butadiene and styrene exposure in synthetic rubber manufacture. *Annals of New York Academy of Sciences* 1997; *837*: 157-169
54. MERLETTI F, RICHIARDI L, BOFFETTA P: La proporzione di tumori polmonari attribuibili alla professione. *Epidemiol Prev* 1999; *23*: 327-332
55. MILNE KL, SANDLER DP, EVERSON RB, BROWN SM: Lung cancer and occupation in Alameda County: a death certificate case-control study. *Am J Ind Med* 1983; *4*: 565-575
56. MORTON W, MARIANOVIC D: Leukemia incidence by occupation in the Portland-Vancouver metropolitan area. *Am J Ind Med* 1984; *6*: 185-205
57. NORDSTROM M, HARDELL L, MAGNUSON A, et al: Occupational exposures, animal exposure and smoking as risk factors for hairy cell leukaemia evaluated in a case-control study. *Br J Cancer* 1998; *77*: 2048-2052
58. NORSETH T, ANDERSEN A, GILTVEDT J: Cancer incidence in the rubber industry in Norway. *Scand J Work Environ Health* 1983; *9*: s69-s71
59. OLSEN J, HEMMINKI K, AHLBORG G, et al: Low birthweight, congenital malformations, and spontaneous abortions among dry-cleaning workers in Scandinavia. *Scand J Work Environ Health* 1990; *16*: 163-168
60. PARK R, KREBS J, MIRER F: Mortality at an automotive stamping and assembly complex. *Am J Ind Med* 1994; *26*: 449-463
61. PASTIDES H, CALABRESE EJ, HOSMER DW, HARRIS DR: Spontaneous abortion and general illness symptoms among semiconductor manufacturers. *J Occup Med* 1988; *30*: 543-551
62. POHLABELN H, BOFFETTA P, AHRENS W, et al: Occupational risks for lung cancer among nonsmokers. *Epidemiology* 2000; *11*: 532-538
63. PORRU S, AULENTI V, DONATO F, et al: Bladder cancer and occupation: a case-control study in northern Italy. *Occup Environ Med* 1996; *53*: 6-10
64. RICHARDSON S, ZITTOUN R, BASTUII-GARIN S, et al: Occupational risk factors for acute leukaemia: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1992; *21*: 1063-1073
65. RIX BA, VILLADSEN E, LYNGE E: Cancer incidence of sulfite pulp workers in Denmark. *Scand J Work Environ Health* 1997; *23*: 458-461
66. ROCKETTE HE, ARENA VC: Mortality studies of aluminum reduction plant workers: potroom and carbon department. *J Occup Med* 1983; *25*: 549-557
67. ROWLAND AS, BAIRD DD, SHORE DL, et al: Ethylene oxide exposure may increase the risk of spontaneous abortion, preterm birth and post-term birth. *Epidemiology* 1996; *7*: 363-368
68. SANTOS BURGOA C, EDEN WYNTER RA, RIOJAS RODRIGUEZ H, MATANOSKI GM: Living in a chemical world. Health impact of 1,3-butadiene carcinogenesis. *Ann NY Acad Sci* 1997; *837*: 176-188
69. SAUREL-CUBIZOLLES MJ, HAYS M, ESTRYN-BEHAR M: Work in operating rooms and pregnancy outcome

- among nurses. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; *66*: 235-241
70. SAVITZ DA, LOOMIS DP: Magnetic field exposure in relation to leukaemia and brain cancer mortality among electric utility workers. *Am J Epidemiol* 1995; *141*: 123-134
71. SAVITZ DA, SONNENFELD NL, OLSHAN AF: Review of epidemiologic studies of paternal occupational exposure and spontaneous abortion. *Am J Ind Med* 1994; *25*: 361-383
72. SHARARA FI, SEIFER DB, FLAWS JA: Environmental toxicants and female reproduction. *Fertil Steril* 1998; *70*: 613-622
73. SIEMIATYCKI J, DEWAR R, NADON L, GERIN M: Occupational risk factors for bladder cancer: results from a case-control study in Montreal, Quebec, Canada. *Am J Epidemiol* 1994; *140*: 1061-1080
74. SILVERMAN DT, LEVIN LI, HOOVER RN: Occupational risks of bladder cancer among white women in the United States. *Am J Epidemiol* 1990; *132*: 453-461
75. SILVERSTEIN M, MAIZLISH N, PARK R, et al: Mortality among ferrous foundry workers. *Am J Ind Med* 1986; *10*: 27-43
76. STUCKER I, CAILLARD JF, COLLIN R, et al: Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand J Work Environ Health* 1990; *16*: 102-107
77. TASKINEN H: Effects of parental occupational exposures on spontaneous abortion and congenital malformation. *Scand J Work Environ Health* 1990; *16*: 297-314
78. TASKINEN H, KYIRONEN P, HEMMINKI K, et al: Laboratory work and pregnancy outcome. *J Occup Med* 1994; *36*: 311-319
79. TREMBLAY C, ARMSTRONG B, THERIAULT G, BRODEUR J: Estimation of risk of developing bladder cancer among workers exposed to coal tar pitch volatiles in the primary aluminum industry. *Am J Ind Med* 1995; *27*: 335-348
80. VALANIS B, VOLLMER WM, STEELE P: Occupational exposure to antineoplastic agents: Self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med* 1999; *41*: 632-638
81. VIEL JF, RICHARDSON ST: Lymphoma, multiple myeloma and leukaemia among French farmers in relation to pesticide exposure. *Soc Sci Med* 1993; *37*: 771-777
82. VILLENEUVE PJ, AGNEW DA, MILLER AB, et al: Leukaemia in electric utility workers: the evaluation of alternative indices of exposure to 60 Hz electric and magnetic fields. *Am J Ind Med* 2000; *37*: 607-617
83. VINEIS P, SIMONATO L: Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation: A systematic approach. *Arch Environ Health* 1991; *46*: 6-15
84. WEILAND SK, MUNDT KA, KEIL U, et al: Cancer mortality among workers in the German rubber industry: 1981-91. *Occup Environ Med* 1996; *53*: 289-298
85. ZEEGERS MP, SWAEN GM, KANT I, et al: Occupational risk factors for male bladder cancer: results from a population based case cohort study in the Netherlands. *Occup Environ Med* 2001; *58*: 590-596