

Roberto Calisti

## La “nuova direttiva cancerogeni” dell’Unione Europea: gli impegni che ci attendono, le nuove opportunità che ci si presentano (e non dobbiamo sprecare) in Italia

ASUR MARCHE - SPreSAL Epidemiologia Occupazionale - Civitanova Marche

**RIASSUNTO.** La nuova direttiva della Comunità Europea riguardo alla protezione dei lavoratori contro i rischi da esposizione occupazionale a cancerogeni e mutageni, emessa a dicembre 2017, dovrà essere recepita negli ordinamenti nazionali degli Stati membri entro il 17.01.2020. La nuova direttiva introduce nuovi valori limite di esposizione professionale (VLEP) a carattere vincolante per diversi agenti anche di grande rilievo come le polveri di legno duro, una serie di composti del cromo esavalente e la polvere di silice cristallina respirabile; per alcuni casi l’entrata in vigore dei nuovi limiti è dilazionata nel tempo. La nuova direttiva chiarisce che i valori limite sono stabiliti tenendo conto anche di fattori diversi dalle esigenze di salute. Gli Stati membri sono tenuti ad adottare valori limite nazionali non superiori ai corrispondenti comunitari, ma hanno facoltà di abbassarli. È fondamentale che il controllo dell’effettivo rispetto dei valori limite non derivi solo dall’applicazione di modelli previsionali teorici, ma sia affidato principalmente a misure di esposizione di elevata qualità e a stime che da queste direttamente derivano, sulla base di matrici lavoro-esposizione pubblicamente fruibili. La sorveglianza sanitaria specifica da garantire a tutte le persone esposte ed ex-esposte a cancerogeni in ambiente di lavoro dovrebbe non essere circoscritta ad appropriate azioni di screening oncologico, ma comprendere anche programmi di monitoraggio biologico sia delle esposizioni sia dei correlati effetti pre-neoplastici, ogni volta che ciascuna di tali cose sia possibile e utile. Una corretta mappatura delle esposizioni occupazionali a cancerogeni e mutageni dovrà essere affiancata da un’adeguata e sistematica registrazione dei casi di cancro attribuibili ad esposizioni lavorative.

**Parole chiave:** direttiva cancerogeni, VLEP, VLEP vincolante, matrici lavoro-esposizione, sorveglianza sanitaria, cancro occupazionale.

**ABSTRACT.** THE “NEW CARCINOGENS’ DIRECTIVE” FROM THE EUROPEAN UNION: NEW TASKS WAITING FOR US, NEW OPPORTUNITIES IN FRONT OF US (AND THAT WE NEED NOT TO WASTE) IN ITALY. The new EU directive on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens and mutagens at work, issued on December 2017, will be integrated inside the Member States’ national laws not later than 17<sup>th</sup> January 2020. The new directive brings in force new binding occupational exposure limit values (BOELVs) for several agents, some of great importance such as hard wood dusts, a set of hexavalent chromium compounds and crystalline silica dust; for some cases, the entry into force of the new limits is delayed in time. The new directive clarifies that the limit values are established considering factors distinct from health necessities too. The Member States are bound to adopt national limit values not

### Introduzione

Nella Gazzetta Ufficiale dell’Unione Europea del 27.12.2017 è stata pubblicata la Direttiva (UE) 2017/2398 emessa da Parlamento e Commissione Europei che modifica la corrispondente 2004/37/EC riguardo alla “protezione dei lavoratori dai rischi correlati all’esposizione a cancerogeni e mutageni sul lavoro” (1). Questo documento correntemente indicato come “nuova direttiva cancerogeni”, pur abbastanza breve (nove pagine – allegati tabellari compresi), è importante per parecchi motivi: tra l’altro giunge a valle (e a composizione) di un confronto internazionale prolungato e intenso nel quale sono state espresse posizioni molto differenti, tra cui una largamente condivisa del Parlamento Europeo (che spingeva per una normativa molto più stringente e protettiva, dal punto di vista delle garanzie per i lavoratori, di quella infine adottata), e una di taglio meno stringente e protettivo (sempre dallo stesso punto di vista) portata avanti dalla Commissione Europea, vale a dire l’organo esecutivo dell’Unione Europea che di questa deve promuovere l’interesse generale.

La “nuova direttiva cancerogeni” ha emanato non solo un set di quattordici nuovi BOELVs (*binding occupational exposure limit values*) ovvero VLEP (valori limite di esposizione professionale) a carattere vincolante, ma anche diversi indirizzi fondanti che influenzeranno l’evoluzione normativa comunitaria lungo l’arco di diversi anni e sui quali si ritiene quindi opportuno riflettere.

Le definizioni e i riferimenti principali che riguardano i termini di OELV ovvero VLEP, IOELV ovvero VLEP a carattere indicativo e BOELV ovvero VLEP a carattere vincolante nonché i termini di DNEL e DMEL (derivanti dall’ambito normativo dei regolamenti comunitari REACH e CLP) che ricorreranno nel testo sono riassunti in Tabella I.

I valori dei quattordici nuovi BOELV – VLEP vincolanti e alcune note di corredo ad essi, anche in riferimento alla normativa attualmente in vigore in Italia, sono riassunti in Tabella II.

In alcuni punti il testo inglese e il testo italiano della nuova direttiva presenti nella Gazzetta Ufficiale comunitaria non sono esattamente corrispondenti (nella versione italiana vi era anche un errore redazionale riguardo alla polvere di silice libera cristallina, poi formalmente rettificata).

*exceeding the corresponding EU ones, but are empowered to lower them. It is essential that the control of the actual respect of the limit values results not only from the application of theoretic provisional models, but is entrusted mainly to high quality exposure measurements and to estimates directly derived from measurements, on the base of publicly available JEMs. The specific health surveillance to be provided to any person both exposed and previously exposed to carcinogens at work should not be limited to proper oncological screening actions, but should include programs for biological monitoring of both exposures and related pre-neoplastic effects, every time any of these is possible and useful. A fair mapping of the exposures to carcinogens and mutagens at work and a systematical registration of cases of cancers attributable to occupational exposures will be placed side to side.*

**Key words:** *carcinogens' directive, OELV, BOELV, JEM, health surveillance, occupational cancer.*

cato; si segnala tale circostanza alla relativa voce della Tabella II). Nell'esposizione che segue si citerà la versione italiana, salvo il riportare anche quella inglese quando un confronto diretto si presenti necessario.

### Perché occuparci di “nuova direttiva cancerogeni”?

Perché è importante che la comunità scientifica italiana e più in generale tutti coloro che devono occuparsi della salute dei lavoratori nel nostro Paese si confrontino apertamente, concretamente e con adeguata rapidità sulla suddetta nuova direttiva e sulle sue ricadute?

Due elementi centrali.

- Entro il termine del 17.01.2020 gli Stati Membri dovranno provvedere a porre in essere le leggi, i regolamenti e gli atti amministrativi nazionali necessari alla pratica applicazione della nuova direttiva; del testo dei provvedimenti adottati gli Stati Membri dovranno immediatamente informare la Commissione Europea.
- Si è detto che la nuova direttiva introduce un set di quattordici nuovi o rinnovati VLEP a carattere vincolante, alcuni relativi ad agenti molto diffusi; alcuni VLEP sono anche corredati da una “notazione pelle” laddove sia da evidenziare, oltre la nozione dell'assorbimento per via respiratoria a cui il termine VLEP normativamente si riferisce, anche la possibilità di un assorbimento cutaneo significativo.

Si evidenziano alcune novità di particolare rilievo.

Il VLEP vincolante per le polveri di legno duro, ugualmente valido per le miscele contenenti anche legni duri, scende subito da 5 a 3 mg/m<sup>3</sup>, scenderà a 2 mg/m<sup>3</sup> dopo il 17 gennaio 2023.

Il VLEP vincolante per i composti del cromo esavalente classificati come cancerogeni di classe 1 o 2 nella normativa comunitaria va subito a 0.010 mg/m<sup>3</sup>, salvo che per le lavorazioni di saldatura e taglio al plasma e analoghe per cui va ora a 0.025 mg/m<sup>3</sup>; scenderà per tutte le circostanze di esposizione a 0.005 mg/m<sup>3</sup> dopo il 17 gennaio 2025.

Il VLEP vincolante per la polvere di silice cristallina respirabile, a prescindere da caratteristiche specifiche della polvere medesima, va a 0.1 mg/m<sup>3</sup>.

VLEP vincolanti sono stati stabiliti poi per le fibre ceramiche refrattarie che vadano classificate come cancerogene di classe 1 o 2 in base alla normativa comunitaria, il benzene (con notazione “pelle”), il cloruro di vinile monomero (CVM), l'ossido di etilene (con notazione “pelle”), l'1,2-epossipropano, l'acrilammide (con notazione “pelle”), il 2-nitropropano, l'o-toluidina (con notazione “pelle”), l'1-3-butadiene, l'idrazina (con notazione “pelle”), il bromoetilene.

Si tratta solo del primo di una serie di batch di valori – limite che l'Unione Europea sta considerando riguardo agli agenti cancerogeni occupazionali, il successivo dei quali, relativo a sette altri agenti già individuati, dovrà essere recepito nella normativa comunitaria entro il 2018.

Come sempre, gli Stati Membri sono tenuti a recepire nel proprio ordinamento nazionale come minimo i VLEP vincolanti comunitari: niente però vieta loro di adottare elementi di garanzia più forti incarnati in uno o più VLEP vincolanti “*maggiormente rigorosi*”, cioè inferiori ai corrispettivi comunitari.

Di fronte a prospettive e opportunità così grandi è fondamentale che anche nel nostro Paese la comunità scientifica e quella degli operatori della prevenzione “sul campo” si rendano subito presenti e propositive:

- da un lato nel supportare il percorso di recepimento nazionale della nuova direttiva, affinché i valori – limite nazionali garantiscano il massimo livello possibile di tutela della salute dei lavoratori contro il rischio di cancro da lavoro;
- dall'altro lato nello stimolare tutti i soggetti della prevenzione (istituzionali, datoriali, sindacali, professionali) attivi nel nostro Paese affinché ciò che verrà stabilito dalle norme nazionali di recepimento venga concretamente applicato e non rimanga solo sulla carta.

### Considerazioni sui “considerando quanto segue”

#### a) VLEP, DNEL, DMEL

La nuova direttiva, già con il primo “considerando quanto segue” a pagina 1, precisa che i VLEP vincolanti non sono valori – limite unicamente *health-based*: non sono pertanto valori di non – effetto (nemmeno di natura estrapolata ovvero “derivata” come i DNEL – *derived no-effect level*) (2, 3) ma soluzioni di compromesso pragmatico definite dal concorso di un assieme di elementi di giudizio, vale a dire: “*le informazioni disponibili, compresi i dati scientifici e tecnici, la fattibilità economica, una valutazione approfondita dell'impatto socio-economico e la disponibilità di protocolli e tecniche di misurazione dell'esposizione sul luogo di lavoro*”.

Per certi versi, i VLEP della nuova direttiva potrebbero essere assimilati a dei DMEL – *derived minimal effect level*, vale a dire a dei livelli di esposizione ai quali venga associato, sulla base di un'estrapolazione dalle dosi effettivamente studiate a quelle “molto basse”, un pattern di effetti avversi giudicato “minimale” (2).

Nel testo della norma non si trovano, peraltro, riferimenti diretti o anche solo rimandi a procedure di *risk assessment* che supportino la “minimalità” degli effetti av-

Tabella I. *Alcune definizioni*

concetto e relativo acronimo	definizione	note
occupational exposure limit value (OELV) – valore limite di esposizione occupazionale (VLEP)	limite della concentrazione media, ponderata in funzione del tempo, di un agente chimico presente in aria all'interno della zona respiratoria di un lavoratore in relazione ad un periodo di riferimento specificato	fonti normative: direttiva 98/24/EC, Dlgs 81/08 gli OELV inclusi in una normativa nazionale hanno carattere vincolante all'interno dello Stato membro che li ha emanati
indicative occupational exposure limit value (IOELV) – valore limite di esposizione occupazionale a carattere indicativo (VLEP indicativo)	limite a carattere non vincolante per gli Stati membri, ma che questi devono prendere in considerazione nello stabilire propri valori limite nazionali	per gli agenti chimici non cancerogeni e non mutageni, l'OELV emesso dall'Unione Europea ha carattere indicativo (è quindi un IOELV) nei confronti di tutti gli Stati membri  nella maggior parte dei casi, gli Stati membri adottano OELV nazionali coincidenti con quelli comunitari  peraltro a ciascuno Stato membro è consentito di adottare OELV nazionali più alti o più bassi (quindi sia meno, sia più rigorosi) dei corrispondenti IOELV comunitari; qualora uno Stato membro adotti OELV nazionali più alti di quelli comunitari deve darne notizia motivata all'Unione Europea
binding occupational exposure limit value (BOELV) – valore limite di esposizione occupazionale a carattere vincolante (VLEP vincolante)	limite a carattere vincolante per gli Stati membri	per gli agenti chimici cancerogeni e mutageni, l'OELV emesso dall'Unione Europea ha carattere vincolante (è quindi un BOELV) per tutti gli Stati membri  peraltro gli Stati membri hanno facoltà di stabilire OELV vincolanti più bassi e quindi più rigorosi di quelli comunitari (fonte normativa: direttiva 2017/2398 EC)
derived no effect level (DNEL)	valore di esposizione ad un agente chimico, derivato per calcolo da dati relativi all'uomo, in corrispondenza del quale si stima che l'esposizione medesima non determini effetti avversi	riferimenti normativi: REACH, CLP  tale descrittore della dose tiene conto dell'esposizione anche non di origine professionale, attraverso le informazioni riguardanti il ciclo di vita delle sostanze e le vie di esposizione prevedibili
derived minimal effect level (DMEL)	valore di esposizione ad un agente chimico, derivato per calcolo da dati relativi all'uomo, in corrispondenza del quale si stima che l'esposizione medesima determini effetti avversi minimi	riferimenti normativi: REACH, CLP  anche tale descrittore della dose tiene conto dell'esposizione anche non di origine professionale, attraverso le informazioni riguardanti il ciclo di vita delle sostanze e le vie di esposizione prevedibili  il concetto del tutto qualitativo di "minimalità" degli effetti avversi e la sua trasposizione in termini quantitativi sono chiaramente influenzati dal punto di vista di ciascuno stakeholder

versi associabili ad esposizioni corrispondenti ai VLEP; vi è invece la menzione esplicita della possibilità di individuare, per una parte degli agenti cancerogeni, dei livelli di esposizione in corrispondenza dei quali non ci si aspetta che l'esposizione medesima conduca ad effetti avversi. Su tale questione si tornerà più avanti.

In ogni caso, l'idea che un valore limite sia tenuto "un po' alto" per esigenze tecnologiche e/o finanziarie dei sistemi produttivi nazionali e/o del mondo delle imprese potrà mostrarsi cinica, ma è esplicita e inequivocabile: diversamente non si capirebbe perché, ad esempio, nella "nuova direttiva cancerogeni" sia prevista una diminu-

zione nel tempo del valore dei VLEP vincolanti per polveri di legno duro e cromo esavalente e sia stato altresì stabilito che fino al 17 gennaio 2025 il VLEP vincolante per il cromo esavalente rimanga differenziato a seconda della situazione a cui si applichi (con quello valido "per i procedimenti di saldatura o taglio al plasma o analoghi procedimenti di lavorazione che producono fumi" posto a un livello due volte e mezza più alto di quello in vigore in tutti gli altri contesti).

Certamente nessun agente modifica il proprio "potenziale cancerogeno" col trascorrere degli anni e/o passando da uno scenario di esposizione a un altro, è solo che la nor-

**Tabella II. I quattordici nuovi BOELV – VLEP vincolanti introdotti dalla “nuova direttiva cancerogeni” - Direttiva (UE) 2017/2398 che modificano l’allegato III della Direttiva 2004/37/EC**

agente	nuovo BOELV	note
polveri di legno duro	3 mg/ m <sup>3</sup> dall’entrata in vigore della “nuova direttiva cancerogeni” fino al 17.01.2023, da allora in avanti 2 mg/m <sup>3</sup> in entrambi i casi il valore è riferito alla frazione inalabile del totale delle polveri	“if hardwood dusts are mixed with other wood dusts, the limit value shall apply to all wood dusts present in the mixture” “se le polveri di legno duro sono mischiate con altre polveri di legno, il valore limite si applica a tutte le polveri di legno presenti nella miscela in questione” (allegato alla Direttiva (UE) 2017/2398)  in Italia è attualmente in vigore un VLEP di 5 mg/ m <sup>3</sup> , corredato dalla seguente notazione: “se le polveri di legno duro sono mescolate con altre polveri di legno, il valore limite si applica a tutte le polveri di legno presenti nella miscela in questione” (allegato XLIII al Dlgs 81/08)
composti del cromo VI definiti cancerogeni ai sensi dell’articolo 2, lettera a), punto i) della Direttiva 2004/37/EC (espressi come cromo)	valore limite “generale”: 0.010 mg/ m <sup>3</sup> ovvero 10 µg/m <sup>3</sup> dall’entrata in vigore della “nuova direttiva cancerogeni” fino al 17.01.2025, da allora in avanti 0.005 mg/ m <sup>3</sup> ovvero 5 µg/m <sup>3</sup>  valore limite specifico per i procedimenti i saldatura o taglio al plasma o analoghi procedimenti di lavorazione che producono fumi: 0.025 mg/ m <sup>3</sup> ovvero 25 µg/m <sup>3</sup> dall’entrata in vigore della “nuova direttiva cancerogeni” fino al 17.01.2025, da allora in avanti 0.005 mg/ m <sup>3</sup> ovvero 5 µg/m <sup>3</sup> come per tutte le altre circostanze di esposizione	“una sostanza che risponde ai criteri relativi alla classificazione quali categorie cancerogene 1 o 2, stabiliti nell’allegato VI della direttiva 67/548/CEE” (articolo 2, lettera a), punto i) della Direttiva 2004/37/EC)  la normativa comunitaria stabilisce tre categorie di classificazione degli agenti cancerogeni, come segue: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 – sostanze note per essere cancerogene per l’uomo (esistono prove sufficienti per stabilire un nesso causale tra l’esposizione dell’uomo ad una sostanza e lo sviluppo dei tumori);</li> <li>• 2 – sostanze che dovrebbero essere considerate come cancerogene per l’uomo (esistono elementi sufficienti per ritenere verosimile che l’esposizione dell’uomo ad una sostanza possa provocare lo sviluppo di tumori, in generale sulla base di: adeguati studi a lungo termine effettuati su animali);</li> <li>• 3 – sostanze che destano preoccupazione per l’uomo a motivo di possibili effetti cancerogeni ma riguardo ai quali le informazioni disponibili-non sono adeguate per compiere una valutazione soddisfacente</li> </ul>
fibre ceramiche refrattarie ai sensi dell’articolo 2, lettera a), punto i) della Direttiva 2004/37/EC	0.3 ff/l	vedi sopra
polvere di silice libera cristallina respirabile	0.1 mg/m <sup>3</sup> il valore è riferito alla frazione respirabile del totale delle polveri	nella prima versione italiana della direttiva vi era un errore di compilazione, in quanto il valore limite per la “polvere di silice libera cristallina respirabile” era incongruamente riferito alla “frazione inalabile” (tale incongruità era assente nel testo in Inglese); l’errore è stato poi emendato con una rettifica pubblicata alla pagina L 41/15 della Gazzetta Ufficiale dell’Unione Europea del 14.02.2018
benzene	3.25 mg/m <sup>3</sup>	questo agente è corredato dalla “notazione pelle”, in quanto la via di assorbimento percutanea contribuisce in modo significativo all’esposizione complessiva (direttiva (UE) 2017/2398)  in Italia è già attualmente in vigore un VLEP di 3.25 mg/ m <sup>3</sup> (allegato XLIII al Dlgs 81/08)

(segue)

Tabella II. (segue)

agente	nuovo BOELV	note
cloruro di vinile monomero (CVM)	2.6 mg/m <sup>3</sup>	in Italia è attualmente in vigore un VLEP di 7.77 mg/ m <sup>3</sup> (allegato XLIII al Dlgs 81/08)
ossido di etilene	1,8 mg/m <sup>3</sup>	questo agente è corredato dalla “notazione pelle”, in quanto la via di assorbimento percutanea contribuisce in modo significativo all’esposizione complessiva (direttiva (UE) 2017/2398)
1,2-epossipropano	2.4 mg/m <sup>3</sup>	
acrilammide	0.1 mg/m <sup>3</sup>	questo agente è corredato dalla “notazione pelle”, in quanto la via di assorbimento percutanea contribuisce in modo significativo all’esposizione complessiva (direttiva (UE) 2017/2398)
2-nitropropano	18 mg/m <sup>3</sup>	
o-toluidina	0.5 mg/m <sup>3</sup>	questo agente è corredato dalla “notazione pelle”, in quanto la via di assorbimento percutanea contribuisce in modo significativo all’esposizione complessiva (direttiva (UE) 2017/2398)
1,3-butadiene	2.2 mg/m <sup>3</sup>	
idrazina	0.013 mg/ m <sup>3</sup> ovvero 13 µg/m <sup>3</sup>	questo agente è corredato dalla “notazione pelle”, in quanto la via di assorbimento percutanea contribuisce in modo significativo all’esposizione complessiva (direttiva (UE) 2017/2398)
bromoetilene	4.4 mg/m <sup>3</sup>	

mativa dà al mondo produttivo l’opportunità di una sorta di piano di rientro poliennale giudicato compatibile con i piani industriali e non troppo impattante in termini di cancro provocati.

Il fatto che i singoli Stati Membri vengono lasciati liberi di stabilire VLEP vincolanti nazionali “più rigorosi” di quelli comunitari non configura una mera possibilità teorica: non dimentichiamo che l’Italia ha già fatto qualcosa del genere in passato (ad esempio per il cicloesano e il cromo metallico) come risultato di un confronto diretto, aperto, costruttivo tra pubbliche istituzioni, parti sociali e rispettivi esperti. Un rinnovato impegno del nostro Paese in questo stesso senso darebbe maggiore forza anche ai processi di armonizzazione tra Dlgs 81/08 e regolamenti REACH e CLP in ambito nazionale.

#### b) Quali “oggetti” portatori d’informazione dovranno essere confrontati con i VLEP?

È ovvio che si può parlare di rispetto, o meno, dei valori – limite solo se un qualunque valore-limite viene posto al denominatore di un rapporto con al numeratore un valore di esposizione concretamente misurata o quanto meno affidabilmente stimata.

In Italia oggi si producono (o quanto meno sono pubblicamente accessibili) assai meno nuove indagini di igiene industriale e di monitoraggio biologico di quanto non fosse una ventina o una trentina di anni fa. Kromhout (4) ha condivisibilmente evidenziato i rischi di un’igiene industriale “senza numeri”, cioè priva del supporto dei ri-

sultati di indagini “sul campo” e quindi basata sulla sola applicazione di modelli previsionali teorici. Di numeri affidabili relativi alla misura delle esposizioni, corredati da informazioni adeguate sugli scenari in cui le esposizioni studiate si realizzano e su ciò che influenza la loro reale variabilità e gli errori nella loro misura (5, 6, 7), dovremmo e dovremo poterne avere davvero di più, da fonti sia della parte privata, sia di quella pubblica. Solo in questo modo potremo capire se i valori – limite siano davvero rispettati, o meno, e comunque, anche dove non si abbiano superamenti dei valori – limite, se persistano esposizioni comunque significative, se queste restino stabili nel tempo ovvero stiano evolvendo in meglio o in peggio, se quindi siano necessari interventi di prevenzione e protezione integrativi di quelli già in essere.

Non possiamo peraltro ipotizzare che, anche nei contesti più ricchi e di miglior livello tecnologico, indagini di igiene industriale di alta qualità (costose, tecnicamente complesse da disegnare, da realizzare e da interpretare) possano realizzarsi in numero così grande da garantire una copertura esaustiva di tutte le situazioni rilevanti.

Sarebbe quindi importante che lo sviluppo di una rete quanto più possibile sistemica, pur inevitabilmente non esaustiva, di misurazione delle esposizioni a cancerogeni in ambiente di lavoro si integrasse con un approccio altrettanto sistemico all’*exposure assessment* per matrici lavoro-esposizione, sottoposto a un adeguato controllo delle fonti di errore, condotto da pool strutturati di esperti, sostenuto e garantito anche dagli Stati (8, 9, 10, 11, 12).

La costruzione di matrici lavoro-esposizione nazionali pubblicamente accessibili, contestualizzate alle specifiche di processo produttivo, al periodo storico, al territorio, consentirebbe una trasposizione ragionata delle informazioni derivate da misure dal particolare scenario in cui sono state raccolte agli scenari analoghi, moltiplicandone l'utilità informativa. Un impegno italiano in tal senso troverebbe una collocazione "naturale" nell'ambito del Sistema Informativo Nazionale per la Prevenzione (SINP) disegnato dal Dlgs 81/08.

**c) Livelli di esposizione a cancerogeni che non ci si aspetta che conducano ad affetti avversi: non lo stesso che parlare di "threshold" ovvero "soglia"**

A pagina L 345/87, nel terzo dei vari "considerando quanto segue" in Italiano (il corrispondente passaggio in Inglese semanticamente coincide) la nuova direttiva dichiara che "per la maggior parte degli agenti cancerogeni e mutageni non è scientificamente possibile individuare livelli al di sotto dei quali l'esposizione non produrrebbe effetti nocivi".

Subito dopo, sempre a pagina L 345/87, sempre nell'ambito del terzo dei "considerando quanto segue" in Italiano, al suddetto principio di base fa contrappunto un "Per gli altri agenti cancerogeni e mutageni è scientificamente possibile individuare livelli al di sotto dei quali l'esposizione non dovrebbe produrre effetti nocivi": in altri termini, dovrebbe potersi individuare un DNEL.

In questo passaggio il testo inglese non coincide esattamente con quello italiano: "For other carcinogens and mutagens, it is scientifically possible to identify levels below which exposure is not expected to lead to adverse effects".

Il testo inglese esprime la possibilità che l'identificare scientificamente livelli "al di sotto dei quali non ci si aspetta che l'esposizione conduca ad effetti avversi" valga "per altri" cancerogeni e mutageni (intuitivamente da definire caso per caso), non omnicomprensivamente "per gli altri": l'onere della prova viene posto a carico dell'ipotesi dell'esistenza di livelli di esposizione esenti dal rischio di effetti avversi, non viceversa.

L'affermazione "non ci si aspetta che produca effetti avversi" relativizza poi molto, legandosi allo stato attuale di conoscenze che possono accrescersi o comunque modificarsi nel tempo: non lo stesso che dire, pur con il condizionale, "non dovrebbe produrre effetti avversi".

Sfumature, senz'altro, ma sotto l'argomentazione speculativa di una mancanza di pericolosità di esposizioni genericamente definite come "molto basse" la formulazione italiana di questo punto della norma comunitaria potrebbe lasciare spazio ad equivoci non facili da districare, con un rallentamento di processi di sostituzione già tecnicamente fattibili per uno o più agenti cancerogeni; questo aspetto in potenza problematico potrebbe essere utilmente chiarito negli atti di recepimento nazionale della norma comunitaria.

In ogni caso, la formulazione del testo della nuova direttiva non adotta una o un'altra modellistica di riferimento per l'interpretazione della cancerogenesi, non contiene le parole "threshold" nella versione inglese e "so-

glia" in quella italiana (anche solo riferite ad agenti con azione cancerogena esclusivamente epigenetica), né parla di "effetti avversi accettabili": espressione, quest'ultima, che trattando di tumori potrebbe essere letta sia in senso frequentistico (cioè in termini di numero di casi di cancro aggiuntivi a quelli comunque attesi a prescindere dall'esposizione in studio), sia riferendosi a una possibile accelerazione dei processi di cancerogenesi a livello sia di popolazione, sia individuale.

La tensione verso modelli di relazione-dose risposta che meglio diano riscontro della biologia e dell'epidemiologia del cancro (lineari vs non lineari, "senza soglia" vs "con soglia") è da anni molto rappresentata nella letteratura scientifica.

Nel dibattito su questa materia si sono intersecate e si intersecano considerazioni di ordine teorico - concettuale (13, 14, 15, 16, 17) e spinte e contropunte verso un maggiore o un minor rigore di vincoli regolatori sia complessivi (18), sia specifici per cancerogeni chimici importanti e diffusi come le polveri di legno (19, 20, 21), il cromo esavalente (22, 23, 24, 25), la polvere di silice cristallina (26, 27, 28, 29) come anche, passando a un ambito diverso, per le radiazioni ionizzanti (30, 31, 32, 33). Attacchi particolarmente violenti ai modelli di cancerogenesi lineari e senza soglia si trovano, in diversa forma, in lavori pubblicati da alcune società di consulenza tecnica all'industria e da alcuni istituti universitari; il dato è rilevabile dalla voce "Author information" in PubMed (13, 18, 30, 31, 33).

Sembra di poter leggere che, a fronte di un panorama così complesso e difficile, nel formulare la nuova direttiva il legislatore comunitario abbia optato per una scelta fortemente pragmatica, non solo non prendendo una posizione conclusiva nella contrapposizione tra modelli di cancerogenesi lineari e non lineari, senza e con soglia, ma anche evitando di quantificare effetti avversi assunti come "accettabili" ovvero "accettati" (ad esempio, dell'ordine di "un caso aggiuntivo di cancro per ogni milione di esposti per un'esposizione life span" spesso considerato nel dibattito sulle normative ambientali come un livello "essentially zero").

Come tradurre ora la norma comunitaria in una legislazione nazionale e, soprattutto, nella pratica prevenzionistica corrente?

È noto che, in popolazioni che sono state esposte a un cancerogeno noto, solo una minoranza dei soggetti si ammala di un cancro causalmente correlabile all'esposizione, salvi rari casi che nel tempo hanno assunto valore anedddotico: ad esempio, quello di un gruppo di 15 lavoratori addetti alla distillazione della naftilamina che si ammalarono tutti di cancro della vescica, "suggerendo che per elevati livelli di esposizione a cancerogeni potenti la suscettibilità individuale è irrilevante" (34).

Per le persone che non si ammalano di cancro è ragionevole assumere che, avverso l'azione lesiva del cancerogeno, abbia prevalso un assieme di meccanismi di inattivazione metabolica ed escrezione (qualora si tratti di cancerogeni chimici) e/o di riparazione dei danni indotti a carico del DNA e/o di altre strutture funzionalmente rilevanti (pur eventualmente associati a danni provocati da altri cancerogeni sinergici): certamente un livello "molto

basso” dell’esposizione è determinante nel far sì che tale situazione favorevole possa realizzarsi.

Riguardo alle persone che si ammalano di cancro è ragionevole assumere che, rispetto alla tendenza centrale della popolazione, tra esse siano state sovra-rappresentate condizioni di esposizione particolarmente elevata (eventualmente associate a co-esposizioni ad altri cancerogeni sinergici) e/o condizioni di ridotta capacità individuale di fronteggiare l’azione lesiva subita.

Un’azione di sanità pubblica che, attraverso l’adozione di BOELV / VLEP vincolanti di livello particolarmente basso e la garanzia dell’effettivo rispetto di essi, minimizzi l’esposizione a particolari cancerogeni noti e non eliminabili potrebbe quindi portare gli effetti avversi a livelli qualificabili come “*estremamente bassi*” o anche “*essentially zero*”, anche per sottogruppi di soggetti ipersuscettibili (a condizione dell’assenza di co-esposizione a cancerogeni sinergici).

Sotto tale luce, più che l’affannosa ricerca di una ipotetica soglia di esposizione omnicomprensivamente valida e solo superata la quale scatterebbe un rischio di cancro diverso da zero, è utile parlare di azioni di sanità pubblica mirate, anche attraverso lo strumento dei BOELV – VLEP vincolanti, a un abbassamento progressivo dei livelli di esposizione a set di cancerogeni individuati come prioritari, allocando le risorse prioritariamente laddove il rischio sia “*essentially*” diverso da zero.

#### **d) Sorveglianza sanitaria *ad hoc* per i lavoratori esposti ed ex-esposti a cancerogeni occupazionali**

Desta perplessità, a pagina L 345/88, anche la formulazione italiana del settimo dei “*considerando quanto segue*” della nuova direttiva: “*Vista la mancanza di dati coerenti sull’esposizione alle sostanze, è necessario proteggere i lavoratori esposti o a rischio di esposizione rendendo obbligatoria un’adeguata sorveglianza sanitaria*”, sorveglianza che poi “*dovrebbe (...) poter proseguire anche al termine dell’esposizione su indicazione del medico o dell’autorità responsabile della sorveglianza sanitaria*”.

La corrispondente formulazione inglese è più chiara ed anche in parte semanticamente diversa: “*Due to the lack of consistent data on substance exposure, it is necessary to protect exposed workers or workers who are at risk of exposure by enforcing relevant health surveillance*”, “*to continue after the end of the exposure following an indication of the doctor or authority responsible for health surveillance*”.

“*Da continuare*”, quindi, non solo che “*dovrebbe poter proseguire*”; il che intuitivamente rimanda al fatto che se anche l’esposizione è cessata, i suoi effetti avversi in termini di generazione di patologie neoplastiche potrebbero manifestarsi con un latenza anche di molti anni.

Potrebbe sembrare comunque, secondo entrambe le formulazioni, che si debba ricorrere a una sorveglianza sanitaria *ad hoc* (sia durante il periodo dell’esposizione, sia dopo il termine di esso) come portato di un deficit di informazioni “*coerenti*” riguardo all’esposizione, come se l’una cosa andasse a compensare gli effetti negativi dell’altra.

Va considerato invece che una sorveglianza sanitaria *ad hoc* in popolazioni di soggetti gravati da un rischio di cancro specifico e significativo si configura, di fatto, come una forma di screening e come tale va attuata solo ove risponda a una serie di requisiti di appropriatezza e presumibile efficacia: la diagnosi precoce migliora la prognosi? se sì, è disponibile un test di screening soddisfacente? quali benefici di salute ragionevolmente produrrà il programma?

Posto che vi siano evidenze o anche solo ragionevoli indicazioni di un miglioramento prognostico prodotto dalla precocità della diagnosi e che si disponga di test di screening soddisfacenti, è noto che eventuali benefici di salute prodotti dal programma non saranno uniformemente distribuiti in tutta la popolazione a rischio, ma solo in particolari fasce di essa: soprattutto, anche se non esclusivamente, quelle con profili di esposizione più severi (in termini sia di durata, sia di intensità, anche in rapporto ai valori limite di volta in volta del caso) e quindi a rischio più elevato.

La letteratura scientifica non offre molta documentazione dell’efficacia di esperienze di screening condotti in lavoratori esposti o che siano stati esposti a cancerogeni occupazionali, tranne che riguardo a tentativi di identificazione precoce del cancro polmonare nei soggetti con importante esposizione ad amianto che siano o siano stati anche forti fumatori (35, 36, 37).

Nel caso del carcinoma uroteliale della vescica, le esperienze condotte anche in sottogruppi di soggetti a rischio elevato (per esposizione ad amine aromatiche e/o ad idrocarburi policiclici aromatici) non hanno mostrato attuali evidenze di utilità, rimandando quindi alla necessità di ulteriori studi anche riguardo all’impiego di biomarker (38, 39, 40).

Per questo, in riferimento alle azioni di sorveglianza sanitaria *ad hoc* che dovranno derivare dalla “nuova direttiva cancerogeni”, qualsiasi programma di nuovi screening per neoplasie correlate ad esposizioni occupazionali dovrà essere la conseguenza di studi valutativi che in via preliminare ne abbiano definito l’efficacia e l’eticità.

Andrà comunque chiarito che nei programmi di sorveglianza sanitaria *ad hoc* per esposti ed ex-esposti a cancerogeni occupazionali andranno integrati, oltre alle azioni di screening oncologico quando servano (cioè quando siano in grado di condurre a diagnosi precoci prognosticamente efficaci), anche la rilevazione di effetti pre-neoplastici dell’esposizione ogni volta che sia possibile farlo e il monitoraggio della presenza degli agenti cancerogeni e/o dei loro metaboliti in matrici biologiche ogni volta che si disponga di metodiche adeguate per lo scopo.

Ad esposti ed ex-esposti andrà fornita anche un’assistenza idonea ad affrontare il peso personale e sociale di una specifica incertezza riguardo al proprio futuro.

Anche di questi aspetti sarà importante tener conto negli atti di recepimento nazionale della nuova direttiva.

---

#### **Dalle esposizioni ai danni, dai cancerogeni e mutageni ai tumori**

Avendo parlato di esposizioni occupazionali a cancerogeni e mutageni, va rivolta attenzione anche alla sorve-

gianza epidemiologica dei danni che esse provocano, menzionati dalla nuova direttiva in un unico ma fondamentale passaggio (un emendamento del paragrafo 8 dell'art. 14 della norma precedentemente in vigore).

*“Tutti i casi di cancro identificati in accordo con la legge nazionale o la pratica come risultanti da esposizione occupazionale a un cancerogeno o mutageno devono essere notificati all'autorità competente”.*

*“All cases of cancer identified in accordance with national law or practice as resulting from occupational exposure to a carcinogen or mutagen shall be notified to the competent authority.”*

In Italia, per i mesoteliomi e gran parte dei tumori naso-sinusali abbiamo un approccio sistemico consolidato (due Registri Nazionali che si interfacciano con una rete di Centri Operativi Regionali dedicate), tarato sulla premessa che si tratta di neoplasie relativamente rare ad alta frazione eziologica occupazionale. Ma come comportarsi di fronte a neoplasie più frequenti e a “bassa” frazione eziologica occupazionale, ad esempio i carcinomi polmonari, i carcinomi dell'urotelio, le leucemie e i linfomi? La “pratica” spesso non basta a capire quanti e soprattutto quali, tra tutti i carcinomi del polmone e delle vie urinarie, tutte le leucemie, tutti i linfomi siano di origine professionale.

L'art. 244 del Dlgs 81/08 dispone che anche per la rilevazione e lo studio delle neoplasie a più bassa frazione eziologica occupazionale sia istituito un Registro apposito; peraltro, la natura di tale strumento non può che essere profondamente diversa da quella dei Registri che studiano mesoteliomi e tumori naso-sinusali.

L'approccio alle neoplasie frequenti e a “bassa” frazione eziologica occupazionale non potrà che essere all'inverso di quello adottato per mesoteliomi e tumori naso-sinusali, per i quali si parte dallo studio approfondito del caso individuale per giungere all'analisi epidemiologica dell'insieme della casistica: per la “bassa” frazione eziologica occupazionale si dovrà partire dall'analisi statistico – epidemiologica dei dati di popolazione, procedere con la raccolta anamnestica individuale riguardo ai casi dei cluster per i quali vi siano indicazioni dell'appropriatezza di un approfondimento e andare infine a seguire con una seconda fase di analisi mirata alla definizione dei nessi di causalità, basata su un insieme di considerazioni statistico – epidemiologiche, biologiche e di igiene industriale.

L'interpretazione delle associazioni in tal modo emergenti e della effettività, o meno, della loro natura causale dovrà poter fare affidamento su matrici lavoro-esposizione ampie e molto documentate, ad esempio sui modelli di esperienze quali quelle sviluppate in diversi Paesi europei sulla base dei progetti FINJEM (41, 42, 43), INTE-ROCC (44), SYN-JEM (45) e Matgéné (46).

Per un impegno del genere ci aspetta un impegno davvero molto grande: ma perché non provare?

Trenta anni fa, nel 1988, il professor Gaffuri (47) invitò con calore (e una vena di ironia) a rintracciare quelli che chiamò i tumori professionali “perduti”; ragionevolmente, per dovere normativo ed etico, è giunto il momento di farlo.

## Bibliografia

- 1) Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea 28.12.2017, L 345/87 – L 345/95.
- 2) Calisti R Il significato dei valori limite d'esposizione professionale per gli agenti chimici pericolosi in raffronto ai DNEL e DMEL. in Atti del Convegno Nazionale RisCh'2014, Modena 18 Settembre 2014: 211-238.
- 3) Tynkkynen S, Santonen T, Stockmann-Juvala H. A comparison of REACH-derived no-effect levels for workers with EU indicative occupational exposure limit values and national limit values in Finland. *Ann Occup Hyg* 2015; 59(4): 401-15.
- 4) Kromhout H Hygiene without numbers. *Ann Occup Hyg* 2016; 60(4): 403-4.
- 5) Loomis D, Kromhout H. Exposure variability: concepts and applications in occupational epidemiology. *Am J Ind Med* 2004; 45: 113-22.
- 6) Nieuwenhuijsen MJ. Introduction to exposure assessment. In Nieuwenhuijsen MJ (ed) “Exposure assessment in occupational and environmental epidemiology”. Oxford, Oxford University Press, 2003: 3-19.
- 7) Armstrong B. Exposure measurement error: consequences. In Nieuwenhuijsen MJ (ed) “Exposure assessment in occupational and environmental epidemiology”. Oxford, Oxford University Press, 2003: 181-200.
- 8) Teschke K. Exposure surrogates: job exposure matrices, self-reports, and expert evaluations. In Nieuwenhuijsen MJ “Exposure assessment in occupational and environmental epidemiology”. Oxford, Oxford University Press, 2003: 119 -132.
- 9) Lavouè J, Pintos J, Van Tongeren M, et al. Comparison of the exposure estimates in the Finnish job-exposure matrix FINJEM with a JEM derived from expert assessments performed in Montreal. *Occup Environ Med* 2012; 69(7): 475-71
- 10) Benke G, Sim M, Fritschi L, et al. Comparison of occupational exposure using three different methods: hygiene panel, job exposure matrix (JEM), and self reports. *Appl Occup Environ Hyg*, 2001; 16(1): 84-91.
- 11) Kauppinen T, Uuksulainen S, Saalo A, Makinen I. Trends of occupational exposure to chemical agents in Finland in 1950 – 2020. *Ann Occ Hyg* 2013; 57(5): 593-609.
- 12) Peters S, Vermeulen S, Portengen L, et al. SYN-JEM: a quantitative job-exposure matrix for five lung carcinogens. *Ann Occup Hyg* 2016; 60(7): 795-811).
- 13) Hengstler JG, Bogdanffy MS, Bolt HM, Oesch F. Challenging dogma: thresholds for genotoxic carcinogens? The case of vinyl acetate. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43: 485-520.
- 14) Thomas AD, Fahrner J, Johnson GE, Kaina B. Theoretical considerations for thresholds in chemical carcinogenesis. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2015; 765: 56-67.
- 15) Cleweel RA, Andersen ME. Approaches for characterizing threshold dose-response relationships for DNA-damage pathways involved in carcinogenicity in vivo and micronuclei formation in vitro. *Mutagenesis* 2016; 31(3): 333-40.
- 16) Trosko JE, Carruba G. “Bad luck mutations”: DNA mutations are not the whole answer to understanding cancer risk. *Dose Response* 2017; 15(2): 1559325817716585.
- 17) Loser T. Process analysis of carcinogenesis: concept derivation of the tissue function “preservation of a homogeneous gene expression”. *Theory Biosci* 2018; 137(1): 85-97.
- 18) Bevan RJ, Harrison PTC. Threshold and non-threshold chemical carcinogens: a survey of the present regulatory landscape. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017; 88: 291-302.
- 19) Pisaniello DL, Connell KE, Muriale L. Wood dust exposure during furniture manufacture – results from an Australian survey and considerations for threshold limit value development. *Am J Ind Hyg Assoc J* 1991; 52(11): 485-92.
- 20) Innocenti A. Un “tecnicamente ottenibile” livello di riferimento per esposizione a polvere di legno dopo il Dlgs 66/2000. *Med Lav* 2000; 91(6): 565-74.
- 21) Vallières E, Pintos J, Parent ME, Siemietycki J. Occupational exposures to wood dust and risk of lung cancer in two population-



- based case-control studies in Montreal, Canada. *Environ Health* 2015; 14: 1.
- 22) Crump C, Crump K, Hack E, et al. Dose-response and risk assessment of airborne hexavalent chromium and lung cancer mortality. *Risk Anal* 2003; 23(6): 1147-63.
  - 23) Park RM, Bena JF, Stayner LT, et al. Hexavalent chromium and lung cancer in the chromate industry: a quantitative risk assessment. *Risk Anal* 2004; 24(5): 1099-108.
  - 24) Park RM, Stayner LT. A search for thresholds and other nonlinearities in the relationship between hexavalent chromium and lung cancer. *Risk Anal* 2006; 26(1): 798-88.
  - 25) Haney JT Jr, Erraguntla N, Sielken RL Jr, Valdez-Flores C. Development of a cancer-based chronic inhalation reference value for hexavalent chromium based on a nonlinear-threshold carcinogenic assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012; 64(3): 466-80.
  - 26) Kuempel ED, Tran CL, Bailer AJ, et al. Biological and statistical approaches to predicting human lung cancer from silica. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2001; 20 Suppl 1: 15-32
  - 27) Steenland K, Mannetje A, Boffetta P, et al. Pooled exposure – response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicentre study. *Cancer Causes Control* 2001; 12(9): 773-84.
  - 28) Borm PJ, Tran L, Donaldson K. The carcinogenic action of crystalline silica: a review of the evidence supporting secondary inflammation-driven genotoxicity as a principal mechanism. *Crit Rev Toxicol* 2011; 41(9): 756-70.
  - 29) Borm PJ, Fowler P, Kirkland D. An updated review of the genotoxicity of respirable crystalline silica. Part Fibre Toxicol 2018; 15(1): 15(1): 23.
  - 30) Sutou S [Tremendous human, social and economic losses caused by obstinate application of the failed linear no-threshold model] [Article in Japanese]. *Yakugaku Zasshi* 2016; 135(11): 1197-211.
  - 31) Boice JD Jr. The linear nonthreshold (LNT) model as used in radiation protection: an NCRP update. *Int J Radiat Biol* 2017; 93(10): 1079-92.
  - 32) Piotrowski I, Kulcenty K, Suchorska VVM, et al. Carcinogenesis induced by low-dose radiation. *Radiol Oncol* 2017; 51(4): 369-77.
  - 33) Siegel JA, Pennington CW, Sacks B, Welsh JS. The birth of illegitimate linear no-threshold model: an invalid paradigm for estimating risk following low-dose radiation exposure. *Am J Clin Oncol* 2018; 41(2): 173-7.
  - 34) Vineis P. Epidemiology of cancer from exposure to arylamines. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl. 6: 7-10.
  - 35) Ollier M, Chamoux A, Naughton G, et al. Chest TC scan screening for lung cancer in asbestos occupational exposure: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2014; 145(6): 1339-46.
  - 36) Fitzgerald NR, Flanagan WM, Evans WK, et al. Eligibility for low-dose computerized tomography screening among asbestos-exposed individuals. *Scand J Work Environ Health* 2015; 41(4): 407-12.
  - 37) Hofmann-Preiß K, Rehbock B [Early recognition of lung cancer in workers occupationally exposed to asbestos] [Article in German]. *Radiologie* 2016; 56(9): 810-6.
  - 38) Larré S, Catto JW, Cookson MS, et al. Screening for bladder cancer: rationale, limitations, whom to target, and perspectives. *Eur Urol* 2013; 63(6): 1049-58.
  - 39) Schmitz-Dräger BJ, Droller M, Lokeshwar VB, et al. Molecular markers for bladder cancer screening, early diagnosis, and surveillance: the WHO/ICUD consensus. *Urol Int* 2015; 94(1): 1-24.
  - 40) Taiwo OA, Slade MD, Cantley LF, et al. Bladder cancer screening in aluminium smelter workers. *J Occup Environ Med* 2015; 57(4): 421-7.
  - 41) Pukkala E, Guo J, Kyyronen P, et al. National job-exposure matrix in analyses of census-based estimates of occupational cancer risk. *Scand J Work Environ Health* 2005; 31(2): 97-107.
  - 42) Kauppinen T, Uuksulainen S, Saalo A, et al. Use of the Finnish Information System on Occupational Exposure (FINJEM) in epidemiologic, surveillance, and other applications. *Ann Occup Hyg* 2014; 58(3): 380-96.
  - 43) Offermans NS, Vermeulen R, Burdorf A, et al. Occupational asbestos exposure and risk of oral cavity and pharyngeal cancer in the prospective Netherlands Cohort Study. *Scand J Work Environ Health* 2014; 40(4): 420-7.
  - 44) van Tongeren M, Kinci L, Richardson L, et al. INTEROCC STUDY GROUP Assessing occupational exposure to chemicals in an international epidemiological study of brain tumors. *Ann Occup Hyg* 2013; 57(5): 610-26.
  - 45) Peters S, Vermeulen R, Portengen L, et al. SYN-JEM: a quantitative job-exposure matrix for five lung carcinogens. *Ann Occup Hyg* 2016; 60(7): 795-811.
  - 46) Fèvotte J, Dananché B, Delabre L, et al. Matgéné: a program to develop job-exposure matrices in the general population in France. *Ann Occup Hyg* 2011; 55(8): 865-78.
  - 47) Gaffuri E. Alla ricerca dei tumori perduti. *Med Lav* 1988; 79(1): 82.

**Corrispondenza:** ASUR MARCHE Spresal Epi Occ, via Ginocchi 1/a, 62012 Civitanova Marche, Italy, Tel. +39 0733 823834, E-mail: roberto.calisti@sanita.marche.it