



**Studio caso-controllo sui fattori di  
rischio per tumore polmonare in  
Provincia di Lecce  
- PROTOS -**

**Rapporto finale**

**Luglio 2019**

---

# Studio caso-controllo sui fattori di rischio per tumore polmonare in provincia di Lecce - PROTOS

*Convenzione tra la ASL di Lecce e l'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa avente ad oggetto "Studio caso-controllo relativo all'incidenza del tumore al polmone in Provincia di Lecce"*

## Si ringraziano:

- La Presidenza della Giunta Regionale;
- La Direzione Generale e Sanitaria della ASL Lecce;
- Dr.ssa Silvana Melli, già direttore generale ASL Lecce;
- Il Direttore del Dipartimento Oncologico Regionale Dr. Giammarco Surico, insieme al Direttore del Dipartimento Integrato di Oncologia Dr. Gaetano Di Rienzo;
- L'ARESS Puglia diretta dal Dr Giovanni Gorgoni e in particolare la Dr.ssa Lucia Bisceglia;
- Il Prof. Giorgio Assennato, già Direttore generale ARPA Puglia;
- Il Dr Fabrizio Quarta, Direttore Unità Operativa Statistica ed Epidemiologia con i suoi collaboratori del Registro Tumori in primis la Dr.ssa Anna Melcarne e staff;
- ARPA Puglia, con riferimento alla Direzione Scientifica ed in particolare la Dr.ssa Erminia Sgaramella e Filomena La Carbonara; il DAP Lecce diretto dall'Ing. Roberto Bucci, con i collaboratori Dr.ssa Immacolata Arnesano, Dr.ssa Antonella Romano, Dr.ssa Donatella Chionna;
- Tutti i direttori dei Servizi SISP, SPESAL, SIAN, SIAV A/B/C del Dipartimento di Prevenzione Area Nord e Area Sud della ASL Lecce;
- I Presidenti e i Segretari delle Commissioni Invalidi Civili della ASL Lecce e tutti i Direttori dei Distretti Socio Sanitari della ASL;
- Suor Margherita Bramato, Direttore Generale della Pia Fondazione Cardinale Panico di Tricase, con la Direzione Sanitaria e i dirigenti medici;
- La Prof.ssa Antonella De Donno e collaboratrici/ori del DISTEBA UniSalento (Dr.ssa Adele Idolo; Dr.ssa Francesca Serio; Dr. Giovanni Imbriani);
- I Borsisti del Dipartimento di Prevenzione della ASL Lecce (Dr. Francesco Castorini, Dr. Emanuele Rizzo, Dr.ssa Emanuela Civino, Dr. Fabio Nocita, Dr. Giuseppe Maggiotto, Dr.ssa Maria Grazia Treglia);
- Antonella Bruni, Alessio Coi, Cristina Doveri, Lorena Mezzasalma, Caterina Minniti, Rosanna Panini, Gabriele Trivellini dell'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR.

# Sommario

1. Razionale e Premessa .....	1
Obiettivo dello studio caso-controllo .....	2
2. Reclutamento.....	3
3. Questionario somministrato .....	4
4. Metodologia delle analisi statistiche .....	5
5. Risultati .....	12
5a) Analisi descrittiva.....	12
Risultati per gli uomini.....	12
Risultati per le donne.....	18
5b) Risultati delle analisi di regressione lineare multipla logistica condizionata (analisi 1) .....	23
5c) Risultati delle analisi di regressione multipla logistica condizionata (analisi 2) .....	27
5d) Risultati delle analisi di regressione lineare multipla logistica condizionata (analisi 3) .....	29
5e) Risultati delle analisi di regressione multipla logistica (analisi 4).....	30
6. Discussione.....	30
6a) Limiti e potenzialità .....	30
6b) Sintesi dei risultati principali .....	32

# 1. Razionale e Premessa

I dati del Registro Tumori della ASL di Lecce (accreditato AIRTUM) evidenziano come l'incidenza delle neoplasie polmonari nella popolazione maschile negli anni tra il 2003 e il 2006 (Tasso d'incidenza per 100.000 abitanti standardizzato sulla popolazione europea: 87.6 contro un TDI 2006-2008 del nord Italia 72.9 e Sud Italia 63.8) abbia superato quella che si registra nelle zone urbane del centro-nord, pur essendo il territorio leccese caratterizzato da una ridotta presenza di insediamenti industriali ad elevato impatto ambientale (<https://slideplayer.it/slide/10616892/>). I dati presentati nell'atlante delle cause di morte della Regione Puglia avevano già segnalato per il periodo 2000-2005 un eccesso di decessi per neoplasie polmonari nel sesso maschile in provincia di Lecce. In particolare, dei 19 Comuni che in tutta la Puglia presentavano un rapporto bayesiano di mortalità (BMR) per tumore polmonare nei maschi superiore a un valore di 140, ben 18 si trovavano in provincia di Lecce. Nel successivo periodo 2006-2009 oggetto d'indagine nell'atlante delle cause di morte della Regione Puglia, dei 21 Comuni che in tutta la Puglia presentavano un rapporto bayesiano di mortalità (BMR) per tumore polmonare nei maschi superiore a un valore di 140, ben 20 si trovavano in provincia di Lecce. Anche i dati degli annuali rapporti ISTISAN rilevavano e continuano a rilevare una criticità per i tumori polmonari maschili nel Salento, così come gli aggiornamenti del Registro Tumori ASL Lecce più recenti ([https://www.epicentro.iss.it/mortalita/dati\\_naz](https://www.epicentro.iss.it/mortalita/dati_naz)).

**L'Istituto Superiore di Sanità individuava un “cluster” per mortalità da tumore polmonare** negli uomini all'area centrale del Salento leccese, comprendente 50 Comuni, con 3.846 decessi registrati, contro i 3.447 attesi

(<https://www.sanita.puglia.it/documents/36136/440479/Il+tumore+polmonare+nella+provincia+di+Lecce->

[+analisi+di+Cluster+di+incidenza+e+mortalita+%28Tumore\\_polmonare\\_Lecce.pdf%29/1726882a-4a25-428a-98aa-440a8f71799f](https://www.sanita.puglia.it/documents/36136/440479/Il+tumore+polmonare+nella+provincia+di+Lecce-+analisi+di+Cluster+di+incidenza+e+mortalita+%28Tumore_polmonare_Lecce.pdf%29/1726882a-4a25-428a-98aa-440a8f71799f)).

Al contempo, l'ISS ha identificato anche un cluster di mortalità per neoplasie polmonari nelle donne limitatamente al capoluogo leccese con 248 decessi registrati contro 150 attesi. L'Istituto Superiore di Sanità, analizzando l'incidenza di tumori polmonari nei maschi ha evidenziato un *cluster* ben definito che includeva 16 Comuni dell'area centrale salentina (355 casi confermati contro 285 attesi) comprendenti i Comuni di Galatina, Galatone, Seclì, Neviano, Aradeo, Collepasso, Cutrofiano, Sogliano, Soleto, Sternatia, Zollino, Maglie, Melpignano, Castrignano dei Greci, Corigliano, Cursi. Il 21 dicembre 2012 si è tenuto a Lecce un Consiglio Comunale aperto a cui hanno partecipato ASL, ARPA ed Istituto Superiore di Sanità, nel corso del quale è stato denunciato il preoccupante dato epidemiologico sui tumori polmonari, nell'occasione la ASL di Lecce ha assicurato di adottare tutte le possibili

iniziative di competenza. Il Direttore del Dipartimento Ambiente e Prevenzione Primaria dell'Istituto Superiore di Sanità con nota n. 46528/A12 del 30.01.2013 ha successivamente comunicato di aver *“intrapreso uno studio epidemiologico sulla mortalità per cancro polmonare nella Provincia di Lecce”* preannunciando *“opportune sinergie con l'AUSL di Lecce, l'ARPA Puglia e le altre istituzioni che abbiano nel corso degli anni investigato i temi in esame”* in tal senso è seguita una convocazione di questa ASL e dell'ARPA presso l'ISS.

Sulla base delle evidenze epidemiologiche e con l'obiettivo di indagare sulle cause o le eventuali esposizioni personali (voluttuarie, professionali, ambientali o legate agli stili di vita), il 23 aprile 2013 si è costituita la RePOL (Rete per la Prevenzione Oncologica Leccese) attraverso la sottoscrizione di un protocollo di intesa tra l'Azienda Sanitaria Locale ASL Lecce, la Regione Puglia - che partecipa alla rete con l'agenzia regionale per la protezione ambientale, ARPA Puglia, l'agenzia regionale per i servizi sanitari, ARES Puglia, l'Osservatorio Epidemiologico Regionale ed il Registro Mesoteliomi regionale – la Provincia di Lecce, il Comune di Lecce, l'INAIL, l'Università del Salento, l'istituto di Scienze dell'Atmosfera e del Clima (ISAC) e l'Istituto di Fisiologia Clinica (IFC) del CNR, con la possibilità che altri organismi che ne facciano richiesta possano entrare a far parte della rete. Il Gruppo di Lavoro *“Disegno dello studio epidemiologico”* (denominato *PROTOS*) della RePOL ha fissato obiettivi e metodologie di uno specifico studio osservazionale caso-controllo per analizzare i possibili fattori di rischio alla base di un'aumentata incidenza di tumore polmonare in provincia di Lecce. Con l'adozione della DGR 889/2015 si inseriva lo Studio PROTOS nella Macro-area 3 del Progetto Jonico Salentino approvato dalla Regione Puglia e dettagliato con delibera 1224 dell'11 Agosto 2015 da parte della Direzione Generale ASL Lecce.

## Obiettivo dello studio caso-controllo

Obiettivo dello studio è quello di verificare l'esistenza di **un'eventuale associazione tra gli eccessi d'incidenza e mortalità riscontrati in Provincia di Lecce per tumore polmonare e possibili esposizioni** personali di carattere voluttuario, professionale, ambientale o legate a stili di vita o familiarità per neoplasie. Dall'elaborazione statistica delle informazioni raccolte ci si attende di poter individuare associazioni significative tra neoplasie polmonari ed esposizione a fattori di rischio legati alle abitudini di vita, ambientali, lavorative o eredo-familiari, per la successiva predisposizione di possibili misure di prevenzione da adottare nella popolazione generale o in sottogruppi specifici ad alto rischio.

## 2. Reclutamento

Lo studio si proponeva di registrare su un questionario dati anagrafici, residenziali e abitudini di vita dei pazienti affetti da tumore polmonare e dai relativi soggetti di controllo. Sulla base dei dati del registro tumori ASL Lecce, secondo i quali i nuovi casi di tumore polmonare in provincia di Lecce ammontano a circa 500 l'anno, si è stabilito di sottoporre ad intervista su base volontaria con apposito questionario somministrato da personale sanitario di questa ASL (già individuato e adeguatamente formato) un numero massimo di 500 pazienti affetti da tumore polmonare (con diagnosi non antecedente al 30/06/2015 e non successiva al 31/12/2016) residenti in Provincia di Lecce. A fine studio i casi arruolati erano 442. Ai casi sono stati appaiati (per sesso ed età  $\pm 5$  anni) controlli in vita di pari età (più o meno 5 anni) secondo un rapporto inizialmente fissato in 1:2 e successivamente ampliato in 1:3 per un numero minimo previsto di 1000 controlli. A fine studio i controlli arruolati erano 1326. Le interviste di arruolamento dei pazienti affetti da tumore polmonare sono state effettuate presso le Commissioni Invalidi Civili (CIC) della ASL e presso le UO di Radioterapia, Chirurgia Toracica e Oncologia del P.O. Vito Fazzi, nonché presso le U.O. di Oncologia dei P.O. di Casarano, Gallipoli e Tricase. Lo studio ha raccolto casi di tumore polmonare diagnosticati entro il 31 Dicembre 2016 (con conferma istologica della diagnosi).

Le interviste dei soggetti di controllo sono state effettuate su base volontaria nei confronti di assistiti ASL che afferivano alle medesime CIC territoriali per il riconoscimento di patologie non neoplastiche (**Canale di arruolamento CIC**) in cui erano stati arruolati i casi di tumore polmonare o presso ambulatori distrettuali e reparti ospedalieri di Oculistica/Otorino/Ortopedia/Chirurgia Plastica negli stessi presidi ASL (**Canale di arruolamento ospedaliero-ambulatoriale**) in cui erano stati arruolati i casi di tumore polmonare. I casi arruolati dal canale CIC sono stati appaiati, per sesso ed età  $\pm 5$  anni, con controlli provenienti dal medesimo canale CIC, procedendo altresì ad un abbinamento territoriale. I controlli arruolati dal canale ospedaliero-ambulatoriale sono stati appaiati per sesso ed età  $\pm 5$  anni con controlli provenienti dal medesimo canale ospedaliero-ambulatoriale, procedendo altresì ad un abbinamento territoriale.

Criteri di esclusione per i controlli consistono nella presenza di patologie dell'apparato respiratorio (asma, enfisema, BPCO), tiroidee, renali, neoplasie in qualsiasi sede, demenze, psicosi, ipoacusia grave, pregresso infarto miocardico acuto, ictus cerebrale, diabete mellito di tipo II, malattie autoimmunitarie inclusa psoriasi, sclerosi multipla e patologie neurodegenerative, malassorbimenti. Come controlli provenienti dalle CIC sono stati individuati i pazienti che – in assenza dei criteri di esclusione – presentavano patologie osteoarticolari o muscoloscheletriche,

oculari, sindromi ansioso-depressive. Tutte le interviste sono state precedute da un'informativa e dalla sottoscrizione di un modulo per il consenso al trattamento dei dati personali. Personale qualificato ASL ha curato l'informatizzazione dei dati su banca dati Excel per le successive analisi statistiche descrittive e inferenziali minimizzando la variabilità inter-soggettiva tra gli operatori.

### 3. Questionario somministrato

Al fine dell'acquisizione dei dati utili agli obiettivi dello studio è stato predisposto **uno specifico questionario** somministrato sia ai casi che ai controlli. Il questionario elaborato è articolato in 6 macrosezioni: (1) scheda generale dei dati relativi al soggetto (caso o controllo; sesso; se in vita o deceduto; luogo di nascita e di eventuale decesso; stato civile e titolo di studio); stili di vita (abitudini alimentari, informazioni sul fumo di sigaretta e sul tipo di attività fisica eventualmente praticata); (2) anamnesi personale e familiare (malattie a carico dell'apparato respiratorio sofferte dal soggetto; diabete, ipertensione, obesità, esami radiologici eseguiti, terapie con immunosoppressori, chemioterapici o cortisonici; insorgenza di neoplasie nella parentela); (3) storia residenziale (ubicazione del domicilio del soggetto e gli eventuali trasferimenti di residenza; informazioni relative a ciascuna abitazione, tra cui l'anno di costruzione, il piano a cui era situato l'appartamento, il posizionamento dell'edificio rispetto a possibili fonti di inquinamento ambientale o di origine naturale come il radon, presenza di amianto); (4) esposizione a traffico e sorgenti fisse di inquinamento atmosferico (compreso camini industriali); (5) storia lavorativa (incluse esposizioni a fumi, pesticidi o sostanze chimiche e amianto nell'ambito di attività artigianali o agricole ma anche militari). È stato individuato nell'ambito della Rete RePOL un sottogruppo di 5 esperti afferenti ai vari enti per l'elaborazione delle diverse sezioni del questionario, sulla base di questionari già validati in letteratura o utilizzati in altri studi scientifici o di uso corrente nei servizi epidemiologici o sanitari: questionario Registro Nazionale Mesoteliomi RENAM per la valutazione dell'esposizione all'amianto; questionario CAPI (*Computer-Assisted Personal Interview*, per valutare l'esposizione volontaria al fumo di sigaretta); questionario EAGLE (*Environment and Genetics in Lung Cancer Etiology*, utilizzato nello studio GELCS, *Genetic Epidemiology of Lung Cancer and Smoking*, per investigare l'esposizione a fumo di sigarette salute e fattori genetici); questionario elaborato dall'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito del progetto "Insieme contro il Radon", condotto in collaborazione con Telecom Italia per la valutazione dell'esposizione complessiva professionale e non professionale dei lavoratori alla radioattività naturale sul territorio italiano. Ciascun componente del gruppo ha approfondito una sezione del questionario. A partire dai questionari

individuati come base di elaborazione del questionario RePOL/CSA, si è provveduto ad una integrazione delle domande riportate in ciascuno di essi, al fine di evitare ridondanze. Separatamente sono state elaborate le domande di apertura del questionario, relative ai dati anagrafici in forma anonima. Il questionario risultante dalla fase di preparazione integrata risultava composto da 152 domande suddivise in 6 sezioni: 1) scheda generale del soggetto (8 domande); 2) abitudine al fumo e fumo passivo (24 domande); 3) storia personale e familiare (12 domande); 4) storia residenziale (29 domande); 5) traffico e sorgenti fisse di inquinamento atmosferico (12 domande); 6) storia professionale (67 domande). È stato condotto uno studio di validazione del questionario e di ripetibilità per verificare l'attendibilità dello stesso, con esiti positivi.

Prima della somministrazione dei questionari ai casi e ai controlli da reclutare, sono stati organizzati appositi momenti formativi per il personale ASL afferente al Dipartimenti di Prevenzione che – da tutti gli uffici disseminati nella Provincia di Lecce – aveva manifestato interesse a svolgere la funzione di “intervistatore”. Al primo gruppo di circa 40 dipendenti ASL già formati, si sono aggiunti 6 borsisti assunti dalla ASL Lecce a tempo determinato. Il coordinamento è stato affidato alla Direzione del Dipartimento di Prevenzione. La supervisione scientifica e la realizzazione delle analisi statistiche sono state affidate al CNR-IFC di Pisa mediante apposita convenzione.

## 4. Metodologia delle analisi statistiche

**Il disegno dello studio è di tipo caso-controllo** con appaiamento per sesso, classe di età quinquennale e per CIC/Ospedale con rapporto 1 a 3 sia per gli uomini sia per le donne.

Nelle analisi sono stati considerati fattori socio/demografici, di stili di vita, di storia sanitaria, di esposizione residenziale e occupazionale. Considerando un periodo di induzione-latenza per i tumori del polmone di almeno 20 anni è stato deciso di includere dati retrospettivi di emissione e di esposizione residenziale compatibili con tale assunzione.

Il biossido di zolfo (SO<sub>2</sub>) è considerato un buon proxy dell'esposizione a centrali elettriche alimentate a combustibili fossili, coerentemente con i risultati di numerosi studi, alcuni recenti (Hime et al., 2018, Lin et al., 2018, Kuo et al., 2014). Per quanto riguarda i cementifici, sebbene gli ossidi di Azoto (NO<sub>x</sub>) rappresentino il gruppo di inquinanti maggiormente rappresentativo dell'inquinamento prodotto

([http://www.isprambiente.gov.it/public\\_files/cicli\\_produttivi/Cementifici/Analisi\\_Comparto\\_Ce](http://www.isprambiente.gov.it/public_files/cicli_produttivi/Cementifici/Analisi_Comparto_Ce)



mentifici.pdf), al fine di uniformare gli inquinanti utilizzati come proxy nei vari modelli di analisi, abbiamo deciso di utilizzare SO<sub>2</sub> che risulta essere fortemente correlato con NO<sub>x</sub> ( $\rho=0,99$ ,  $p<0,001$ ).

L'SO<sub>2</sub> è stato utilizzato come *proxy* di inquinamento atmosferico prodotto, sia dal cementificio Colacem (dati 1990 ritenuti più rappresentativi) sita in area Galatina-Soletto (LE), sia dalla centrale termoelettrica (CTE) ENEL Produzione (dati 1993 ritenuti più rappresentativi), sita in Località Cerano (BR), in quanto la diffusione delle sue emissioni interessano anche parte del territorio della provincia di Lecce in studio (Figura 1).

La distribuzione dell'SO<sub>2</sub> è stata stimata mediante modello gaussiano di diffusione. Per le ricadute di SO<sub>2</sub> associate a Colacem si è fatto riferimento agli output delle simulazioni modellistiche riportate nel rapporto tecnico "Simulazioni modellistiche meteo-diffusive in Provincia di Lecce (Rel.1/2008", ISAC-CNR)" a cura di C. Mangia, I. Schipa, A.Tanzarella, M.Cervino, U. Rizza

Cristina. Per le emissioni della centrale di Cerano è stato richiesto ad ARPA Puglia di estendere alla provincia di Lecce il modello gaussiano di diffusione già realizzato per lo studio di Coorte di Brindisi della Regione Puglia (disponibile al sito web <https://www.sanita.puglia.it/documents/890301/896208/Rapporto+Studio+Coorte+Brindisi+-+040717/3606ef78-f6f9-4cb0-851b-865f955608fe>).

In figura 1 è rappresentata la distribuzione spaziale dell'SO<sub>2</sub>\_CTE\_Cerano e nella Figura 2 quella dell'SO<sub>2</sub>\_Colacem.

Figura 1. Distribuzione spaziale di SO<sub>2</sub> emesso dalla Centrale Termo Elettrica di Cerano (dati 1993).

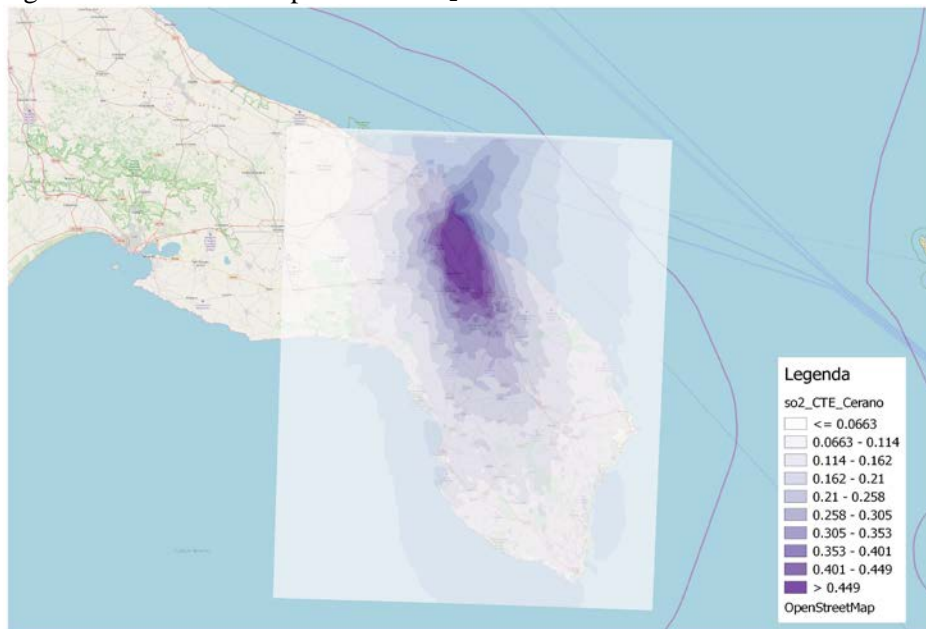
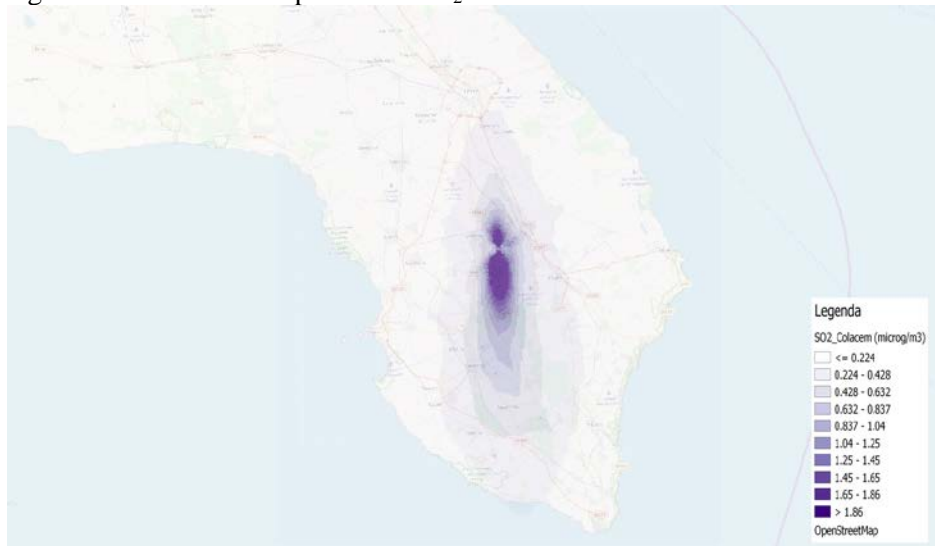


Figura 2. Distribuzione spaziale di SO<sub>2</sub> emesso dal Cementificio Colacem di Galatina (dati 1990).



L'esposizione individuale all'inquinamento prodotto, sia dalla Colacem (expSO<sub>2</sub>\_Colacem), sia dalla CTE (expSO<sub>2</sub>\_CTE\_Cerano) è stata definita attribuendo ad ogni singolo soggetto la concentrazione di SO<sub>2</sub> stimata nel punto di residenza geo-localizzato. La residenza georeferenziata è quella del periodo 1987-1997 cioè quella compatibile con il periodo di induzione latenza del tumore al polmone (Figura 3).

Figura 3. Attribuzione dell'esposizione dei soggetti ad SO<sub>2</sub>: esempio di esposizione ad SO<sub>2</sub> emesso dal Cementificio Colacem di Galatina (dati 1990).



Dalla Tabella 1 si evidenzia per espSO<sub>2</sub>\_CTE\_Cerano una distribuzione con bassa variabilità e con valore massimo ben al di sotto di 1 µg/m<sup>3</sup>. La distribuzione di espSO<sub>2</sub>\_Colacem presenta un valor medio più elevato rispetto a quello di espSO<sub>2</sub>\_CTE\_Cerano con maggior variabilità e un valore massimo di 5,4 µg/m<sup>3</sup>.

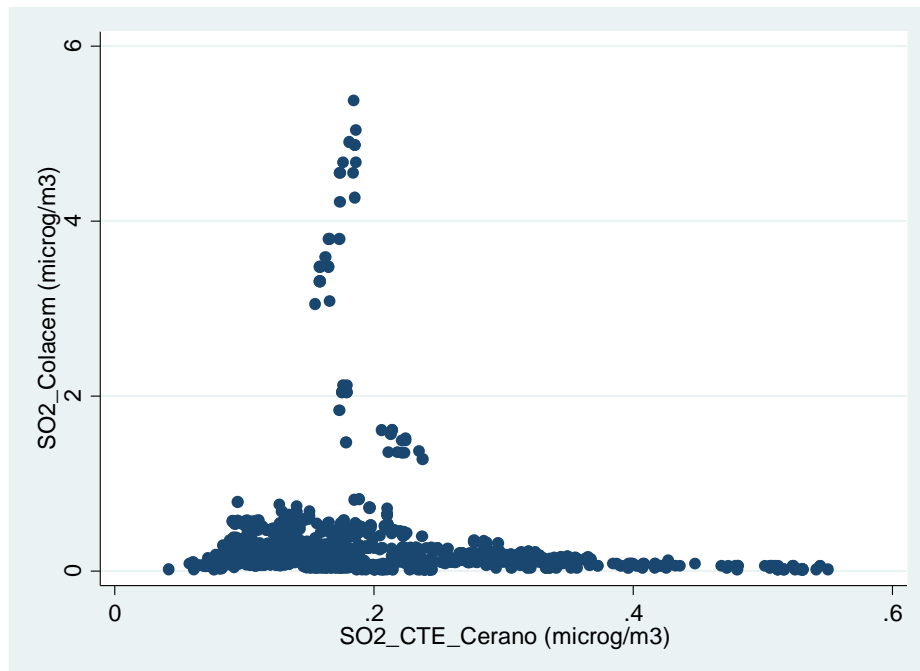
Tabella 1. Distribuzione dell'esposizione dei soggetti sia a SO<sub>2</sub>\_CTE\_Cerano sia a SO<sub>2</sub>\_Colacem.

SO <sub>2</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	n	media	dev. std	p25	p50	p75	p90	min	max
espSO <sub>2</sub> _CTE_Cerano	1703	0,183	0,093	0,111	0,155	0,232	0,316	0,042	0,551
espSO <sub>2</sub> _Colacem	1703	0,276	0,528	0,114	0,162	0,259	0,467	0,020	5,378

Nota: n: numero soggetti campione; dev. std: deviazione standard; p25, p50, p75, p90: percentili; min, max: valore minimo e massimo.

Le due distribuzioni espSO<sub>2</sub>\_Colacem e espSO<sub>2</sub>\_CTE\_Cerano sono correlate tra di loro ( $\rho = -0.1465$ ,  $p < 0.001$ ); dal Grafico 1 si nota che per i valori di espSO<sub>2</sub>\_CTE\_Cerano intorno a 0,2 µg/m<sup>3</sup> si hanno valori più elevati di concentrazione di espSO<sub>2</sub>\_Colacem. Le variabili espSO<sub>2</sub>\_CTE\_Cerano ed espSO<sub>2</sub>\_Colacem non sono tra di loro collineari (VIF medio = 1,06).

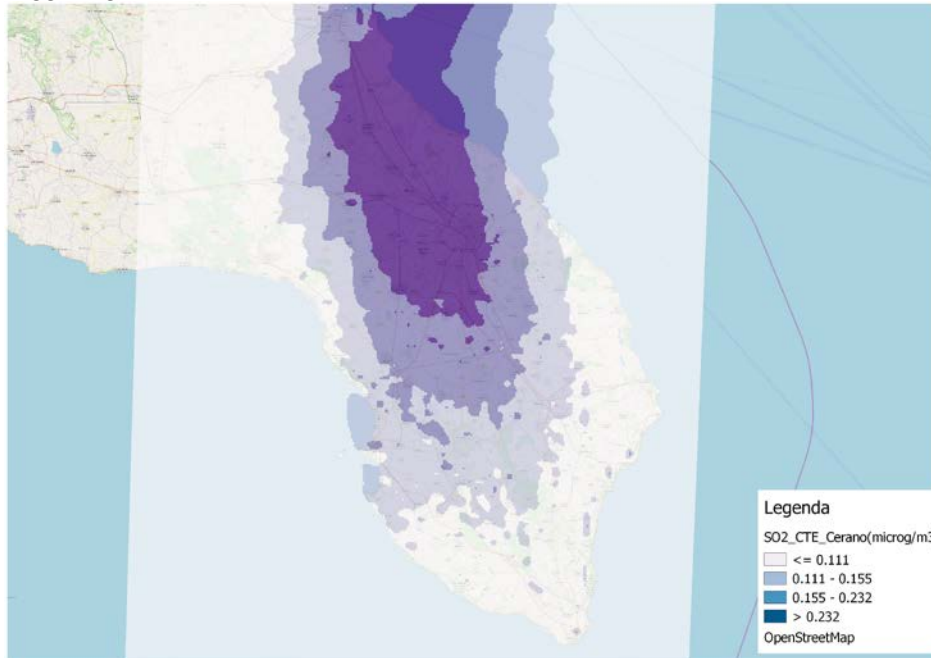
Grafico 1. Scatterplot tra espSO<sub>2</sub>\_Colacem e SO<sub>2</sub>\_CTE\_Cerano



Nelle analisi di regressione multipla l'esposizione sia a CTE\_Cerano (espSO<sub>2</sub>\_CTE\_Cerano), sia a Colacem (espSO<sub>2</sub>\_Colacem ) è stata considerata come categorica, cioè sono state definite 4 classi di esposizione.

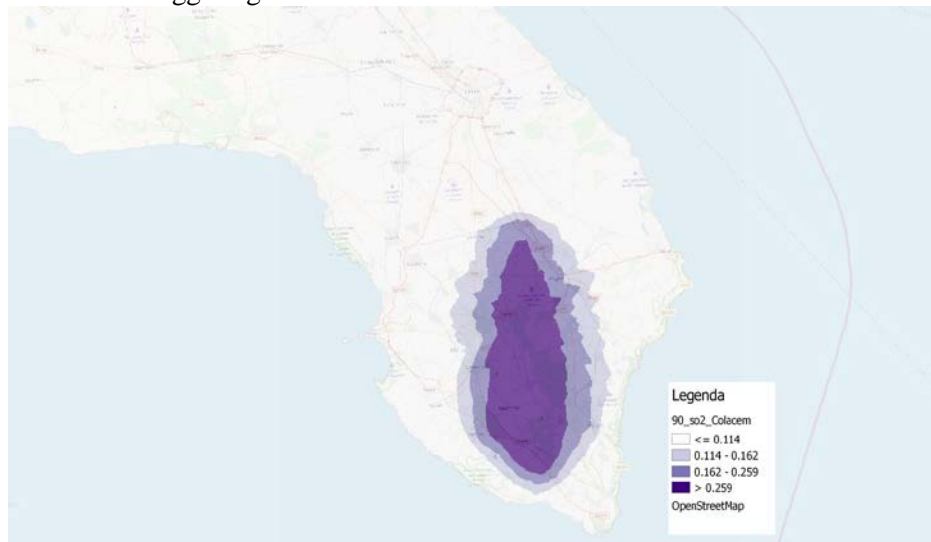
Nella Figura 3 sono riportate le 4 classi di esposizione alla CTE\_Cerano definite secondo i quartili della distribuzione della espSO<sub>2</sub>\_CTE\_Cerano attribuite ai soggetti campionati e geocodificati.

Figura 3. Classi di esposizione secondo i quartili della distribuzione di espSO<sub>2</sub>\_CTE\_Cerano attribuite ai soggetti georeferenziati.



Nella Figura 4 sono riportate le 4 classi di esposizione alla Colacem definite secondo i quartili della distribuzione della espSO<sub>2</sub>\_Colacem attribuite ai soggetti campionati e georeferenziati.

Figura 4. Classi di esposizione secondo i quartili della distribuzione dell'SO<sub>2</sub> del cementificio Colacem attribuite ai soggetti georeferenziati.



Nello studio sono state considerate altre esposizioni a sorgenti fisse di inquinamento atmosferico presenti nel contesto residenziale. Tali esposizioni sono state dichiarate all'intervista tramite questionario attraverso le risposte fornite alla domanda multipla che chiedeva se vicino all'abitazione erano presenti: impianti chimici/petrochimici, centrali termoelettriche, porto, attività con potenziale presenza di amianto (cantiere navale, capannoni coperti di eternit, impianti di produzione/riparazione rotabili ferroviari), vicinanza a manufatti in amianto, cave o miniere, inceneritori, zona industriali, discariche. E' stato considerato anche un proxy di esposizione a Radon cioè il livello rispetto al piano terra della abitazione di residenza, considerando come maggiore esposizione la presenza al piano seminterrato o al piano terra. E' stata considerata anche l'esposizione ai fumi indoor potenzialmente provenienti da camini alimentati a legna (variabile dicotomica, si: uso di legna).

L'esposizione occupazionale è stata definita come attività prevalente dichiarata all'intervista (svolta per almeno 10 anni maturati entro il 2007) in comparti produttivi potenzialmente critici (Chimica, Costruzioni, Legno e affini, Metallurgia, Mineraria, Agricoltura definiti secondo codice INAIL).

L'esposizione lavorativa a sostanze pericolose è stata definita considerando l'esposizione dichiarata a solventi, vernici, abrasivi, silice, cemento, amianto, materiale fibroso, agenti fisici/radiazioni, sostanze chimiche.

**Le analisi descrittive sono state effettuate mettendo a confronto le percentuali delle modalità dei fattori in studio rispetto alla variabile caso/controllo**, attraverso l'utilizzo di tabelle di contingenza e la significatività statistica delle differenze è stata valutata utilizzando il test chi-quadro o il test esatto di Fisher in caso di celle con meno di 5 soggetti osservati. Per le variabili continue la differenza tra medie in casi e controlli è stata valutata attraverso il test *t di Student*.

**L'analisi di regressione multipla è stata effettuata allo scopo di valutare congiuntamente i fattori che influenzano l'insorgenza di tumore al polmone.** L'analisi è stata effettuata considerando come variabile dipendente l'outcome dicotomico definito come presenza/assenza di tumore al polmone (caso-controllo) e come variabili dipendenti i fattori risultati significativi nelle analisi descrittive più altre variabili riportate in letteratura come fattori di rischio per il tumore al polmone. Nelle analisi di regressione multipla sono stati considerati fattori socio/demografici, di stili di vita, di storia sanitaria, di esposizione residenziale e occupazionale.

Le associazioni di rischio di tumore al polmone in funzione dei fattori selezionati sono state stimate attraverso l'**Odds Ratio (OR) calcolato mediante un modello di regressione logistica lineare multipla condizionata**, modello adatto al disegno di studio campionario di tipo caso-controllo su eventi rari che è stato definito a priori. Gli OR di ogni fattore in studio sono corretti/aggiustati per l'influenza degli altri fattori analizzati. Ogni OR è corredato di una misura di precisione della stima data dall'Intervallo di Confidenza al 90% di probabilità (IC90%).

Per ogni fattore in studio, data l'ipotesi nulla ( $H_0$ ) di non associazione di rischio, la significatività statistica dell'associazione di rischio è fissata ad una probabilità di errore di I tipo (errore che si commette nel rifiutare  $H_0$  quando essa è vera) pari ad  $\alpha = 0,10$ . Se la probabilità osservata dai dati (p-value) di rifiutare l'ipotesi di non associazione quando essa è vera  $\leq \alpha$  allora l'evidenza empirica è fortemente contraria all'ipotesi nulla che quindi è rifiutata. In tal caso si dice che gli OR sono significativi.

Le analisi sono state effettuate separatamente per sesso.

Per l'implementazione delle analisi è stato utilizzato il pacchetto statistico STATA v.13.

I risultati sono presentati nella loro completezza in formato tabellare contenente gli OR, p-value e gli IC90%, e sono commentati nel corpo del testo solo quelli più significativi riportando in termini percentuali gli eccessi/difetti di tumore in presenza di un fattore di rischio rispetto alla categoria di riferimento. Ad esempio se in tabella per un fattore di rischio è riportato OR=1,5 con  $p < 0,1$  allora la presenza di quel fattore fa aumentare il rischio di tumore al polmone del 50% rispetto all'assenza di tale fattore. Da notare che si è interessati anche ai risultati che non raggiungono la significatività statistica ma che indicano comunque segnali degni di attenzione.

Oltre all'analisi dove si è considerato simultaneamente tutti i fattori in studio, si è eseguita una analisi di approfondimento per ciascuna delle variabili categoriche di esposizione ambientale quali l'esposizione all' $SO_2$  prodotto dalla CTE di Cerano, l'esposizione a  $SO_2$  di provenienza Colacem, e le esposizioni dicotomiche ricavate da questionario a inceneritore, a discarica, a cave, a manufatti in amianto, ad attività con potenziale presenza di amianto aggiustando per fattori individuali (corporatura, scolarità, stato civile, consumo di carne bianca, consumo di alcol, abitudine al fumo<sup>1</sup>) e occupazione in comparti critici quali (chimica, costruzioni, legno e affini, metallurgia, mineraria, agricoltura definiti secondo codice INAIL).

---

<sup>1</sup> stimato sia come variabile dicotomica (si/no) che come variabile continua in termini di pacchetti-anno = (Numero di sigarette fumate al giorno) x (Numero di anni di fumo) / 20. Da notare che l'indice stima l'esposizione al fumo esprimendola in numero di anni che un fumatore ha trascorso come se avesse sempre fumato 20 sigarette al giorno. Così, chi ha fumato 20 sigarette al giorno per 20 anni ha accumulato lo stesso rischio (20 anni-pacchetto) per molte malattie fumo-correlate di un fumatore che ha fumato 10 sigarette al giorno ma per 40 anni.

Infine è stato effettuato un approfondimento sugli effetti tumorali dell'uso dei fitofarmaci senza l'utilizzo di dispositivi di protezione aggiustando per le stesse variabili di aggiustamento sopra riportate.

## **5. Risultati**

### **5a) Analisi descrittiva**

Sono di seguito riportati i risultati relativi all'analisi descrittiva dei dati raccolti nell'ambito dell'indagine campionaria prevista per lo studio PROTOS.

L'analisi ha riguardato le variabili relative a: caratteristiche generali e stili di vita; storia medica personale e familiare; caratteristiche del contesto residenziale, in particolare sorgenti fisse di inquinamento atmosferico vicino all'abitazione in cui i soggetti hanno vissuto per almeno 10 anni; attività lavorativa. L'analisi descrittiva è stata condotta sul campione totale e separatamente per genere.

Periodo di studio: 2015-2016

Numero totale di soggetti reclutati: 1.768 (442 casi e 1.326 controlli).

### **Risultati per gli uomini**

Dalla Tabella 2 si nota che non c'è differenza di età media tra i casi e i controlli. Stesso risultato si ottiene all'interno di ogni classe quinquennale di età. Tra i casi si evidenzia:

- una percentuale di obesi significativamente più elevata;
- una percentuale maggiore di soggetti con al massimo la licenza elementare, mentre la licenza media superiore è molto più rappresentata tra i controlli;
- una percentuale significativamente più elevata di "Celibi, Separati, Divorziati, Vedovi".

Tabella 2. Caratteristiche generali della popolazione maschile in studio.

Variabili	Casi [n (%)]	Controlli [n (%)]	Totale	p-value
<b>N.</b>	351	1053	1404	
<b>Età (media±SD)</b>	351	1053	1404	
	71,0±8,9	70,4±9,7		0,241
<b>Età classi</b>				
25-49	6	22	28	
	43,4±7,2	43,7±5,5		0,897
50-54	14	40	54	
	52,8±1,4	52,8±1,5		0,995
55-59	15	96	111	
	58,4±1,1	57,8±1,4		0,145
60-64	46	141	187	
	62,9±1,4	62,7±1,4		0,511
65-69	61	195	256	
	67,6±1,5	67,5±1,4		0,577
70-74	92	204	296	
	72,4±1,5	72,6±1,5		0,207
75-79	62	180	242	
	77,4±1,4	77,3±1,4		0,921
80-84	39	113	152	
	82,1±1,5	82,2±1,5		0,717
≥85	16	63	78	
	86,7±1,7	87,6±2,0		0,138
<b>Corporatura</b>	351	1051	1402	0,006
Longilineo	118 (33,62)	306 (29,12)		
Magro	167 (47,58)	555 (52,81)		
Robusto	53 (15,10)	177 (16,84)		
Obeso	13 (3,70)	13 (1,24)		
<b>Scolarità</b>	350	1040	1390	<0,0001
Licenza elementare o nessun titolo	186 (53,14)	409 (39,33)		
Licenza media inferiore	91 (26,00)	325 (31,25)		
Licenza media superiore	56 (16,00)	247 (23,75)		
Laurea	17 (4,86)	59 (5,67)		
<b>Stato civile</b>	349	1051	1400	0,011
Coniugato/a-Convivente	287 (82,23)	921 (87,63)		
Celibe, Separato, Divorziato, Vedovo	62 (17,77)	130 (12,37)		

In Tabella 3 si osserva:

- una percentuale significativamente più elevata di casi che fanno un Lavoro pesante senza altra attività fisica;
- un consumo di carne bianca più rappresentato tra i controlli;



- una percentuale di consumatori abituali di alcol significativamente più elevata tra i casi;
- una percentuale sia di fumatori che ex fumatori significativamente più elevato tra i casi;
- un numero medio di pacchetti-anno di sigarette significativamente più elevato tra i casi;
- una maggiore esposizione a fumo passivo tra i casi.

Tabella 3. Stili di vita e abitudini alimentari della popolazione maschile in studio.

Variabili	Casi [n (%)]	Controlli [n (%)]	Totale	p-value
<b>Attività fisica</b>	351	1053	1404	<0,0001
Attivo (lavoro pesante + altra attività fisica)	88 (25,07)	350 (33,24)		
Lavoro pesante senza altra attività fisica	169 (48,15)	346 (32,86)		
Lavoro sedentario e nessuna attività fisica	94 (26,78)	357 (33,90)		
<b>Consumo di frutta, verdura, legumi</b>	350	1052	1402	0,998
Sì	347 (99,14)	1043 (99,14)		
No	3 (0,86)	9 (0,86)		
<b>Provenienza dei prodotti</b>	343	1045	1388	0,358
In proprio/Locale	261 (76,09)	820 (78,47)		
Già confezionati	82 (23,91)	225 (21,53)		
<b>Tipologia di carne di maggior consumo</b> (possibili più risposte)				
Rossa	279 (79,49)	845 (80,25)		0,758
Bianca	280 (79,77)	900 (85,47)		0,012
Processata (salsicce, insaccati...)	133 (37,89)	405 (38,46)		0,849
<b>Consumo eccessivo di alcool</b>	351	1044	1395	0,022
Sì	142 (40,46)	352 (33,72)		
No	209 (59,54)	692 (66,28)		
<b>Fumo</b>	351	1053	1404	<0,0001
Fumatore	82 (23,36)	207 (19,66)		
Ex fumatore	261 (74,36)	522 (49,57)		
Non fumatore	8 (2,28)	324 (30,77)		
<b>Pacchetti/anno (media ± SD)</b>	351	1053	1404	<0,0001
	62,7±36,6	26,6±30,4		
<b>Esposizione a fumo passivo</b>	351	1053	1404	0,046
Sì	125 (35,61)	315 (29,91)		
No	226 (64,39)	738 (70,09)		

In Tabella 4 si osserva:

- una percentuale minore di ipertesi tra i casi;
- una percentuale significativamente superiore di casi con familiarità positiva per tumore rispetto a quella dei controlli;
- gli adenocarcinomi e carcinomi squamosi rappresentano oltre il 60% di tutti i tumori polmonari.

Tabella 4. Storia medica personale e familiare della popolazione maschile in studio.

Variabili	Casi [n(%)]	Controlli [n(%)]	Totale	p-value
<b>Diabete</b>	347	1051	1398	0,276
Sì	67 (19,31)	232 (22,07)		
No	280 (80,69)	819 (77,93)		
<b>Ipertensione</b>	351	1051	1402	0,096
Sì	151 (43,02)	506 (48,14)		
No	200 (56,98)	545 (51,46)		
<b>Obesità/Sindrome metabolica</b>	351	1053	1404	0,276
Sì	23 (6,55)	53 (5,03)		
No	328 (93,45)	1000 (94,97)		
<b>Familiarità positiva per tumore<sup>§§</sup></b>	351	1053	1404	<0,0001
Sì	168 (47,86)	373 (35,42)		
No	183 (52,14)	680 (64,58)		
<b>Classificazione delle neoplasie polmonari</b>	351			
Adenocarcinoma	119 (33,90)			
Carcinoma squamoso	99 (28,21)			
Carcinoma a piccole cellule	40 (11,40)			
Neoplasie meno frequenti <sup>§§§</sup>	51 (14,53)			
Altro <sup>§§§§</sup>	42 (11,97)			

§ =presenza di almeno una patologia tra asma, bronchite cronica/enfisema, polmonite, tubercolosi

§§= almeno un familiare tra madre/padre, fratello/sorella, nonno/nonna

§§§= tumori neuroendocrini, atipici e carcinoidi

§§§§= eteroplasie non istotipizzate o con esame istologico/citologico non reperibile

Nella Tabella 5 si osserva:

- una percentuale di casi è significativamente maggiore nell'area già definita Cluster nella precedente analisi dell'ISS e Registro tumori Lecce su dati di incidenza 2003-2007 (l'insieme dei 16 comuni di Galatina, Galatone, Maglie, Soleto, Sternatia, Zollino, Corigliano d'Otranto, Cutrofiano, Soleto, Cursi, Neviano, Collepasso, Seclì, Melpignano, Castrignano dei Greci, Sogliano Cavour).
- una percentuale significativamente maggiore di casi che hanno dichiarato di vivere nelle vicinanze di manufatti in amianto;
- una percentuale significativamente maggiore di casi che dichiarano di vivere nelle vicinanze di cave;
- una percentuale significativamente maggiore di casi che hanno dichiarato di vivere vicino ad inceneritori;
- una percentuale significativamente maggiore di casi che hanno dichiarato di vivere nelle vicinanze di discariche;
- una esposizione media a SO<sub>2</sub> originata dall'impianto Colacem significativamente superiore tra i casi rispetto ai controlli.

Tabella 5. Contesto residenziale e sorgenti fisse di inquinamento atmosferico.\*

Variabili	Casi [n(%)]	Controlli [n(%)]	Totale	p-value
<b>Area cluster?</b>	333	1021	1354	0.014
Si	68 (20.42)	150 (14.69)		
No	265 (79.58)	871 (85.31)		
<b>Presenza del Camino?</b>	351	1053	1404	
Si	225 (64.10)	726 (68.95)		0,093
No	126 (35.90)	327 (31.05)		
<b>Frequenta maggiormente seminterrato o piano terreno?</b>	345	1045	1404	
Si	253 (73.33)	748 (71.58)		0,529
No	92 (26.66)	748 (28.42)		
<b>Manufatti in Amianto nelle vicinanze?</b>	306	949	1255	
Si	94 (30.72)	213 (22.44)		0,003
No	212 (69,28)	736 (77,56)		
<b>Traffico in zona abitazione</b>	351	1053	1404	0,591
Senza traffico	20 (5,70)	53 (5,03)		
Con traffico scarso/moderato	278 (79,20)	818 (77,68)		
Con traffico intenso	53 (15,10)	182 (17,28)		
<b>In zona abitazione, presenza di (possibili più risposte)</b>				
Impianto chimico/petrochimico	4 (1,14)	4 (0,38)		0,101
Centrale termoelettrica	2 (0,57)	6 (0,57)		1,000
Porto	4 (1,14)	7 (0,66)		0,382
Attività con potenziale presenza di amianto§	22 (6,27)	50 (4,75)		0,264
Cava o miniera	18 (5,13)	34 (3,23)		0,103
Inceneritore	9 (2,56)	5 (0,47)		0,001
Zona industriale	19 (5,41)	67 (6,36)		0,521
Discarica	26 (7,41)	45 (4,27)		0,020
<b>Esposizione ad SO<sub>2</sub> da impianti industriali</b>				
espSO <sub>2</sub> _CTE_Cerano**	n	333	1021	1354
(µg/m <sup>3</sup> )	media±sd	0,187±0,097	0,184±0,094	0,596
espSO <sub>2</sub> _Colacem***	n	333	1021	1354
(µg/m <sup>3</sup> )	media±sd	0,363±0,739	0,253±0,428	<0,001

\*I dati si riferiscono all'abitazione in cui i soggetti hanno vissuto per almeno 10 anni continuativi prima del 2006.

§ Cantiere navale, capannoni coperti di eternit, impianti di produzione/riparazione rotabili ferroviari.

\*\*Concentrazione continua di SO<sub>2</sub> stimata mediante modello gaussiano di diffusione e attribuita ad ogni singolo soggetto tramite georeferenziazione, SO<sub>2</sub> è utilizzato come proxy di inquinamento atmosferico prodotto dalla centrale termoelettrica ENEL Produzione (dati 1993), sita in Località Cerano (BR) e che impatta parte del territorio della provincia di Lecce in studio.

\*\*\* Concentrazione continua di SO<sub>2</sub> stimata mediante modello gaussiano di diffusione e attribuita ad ogni singolo soggetto tramite georeferenziazione, SO<sub>2</sub> è utilizzato come proxy di inquinamento atmosferico prodotto dallo Stabilimento Colacem (dati 1990), sita in Località Soletto (LE) e che impatta parte del territorio della provincia di Lecce in studio.

Nella Tabella 6 si osserva tra i casi:

- una percentuale significativamente più elevata con attività prevalente in comparti critici;
- una percentuale significativamente superiore di utilizzo di fitosanitari senza DPI.

Tabella 6. Attività lavorativa.

Variabili	Casi [n(%)]	Controlli [n(%)]	Totale	p-value
<b>Attività lavorativa presente o passata</b>	351	1053	1404	<0,0001
Sì, attualmente	41 (11,68)	227 (21,56)		
Sì, ma smesso	308 (87,75)	819 (77,78)		
No	2 (0,57)	7 (0,66)		
<b>Attività prevalente (≥10 anni, maturata entro il 2007) in comparti “critici”<sup>§</sup></b>	351	1053	1404	0,059
Sì	143 (40,74)	370 (35,14)		
No	208 (59,54)	683 (64,86)		
<b>Attività prevalente (≥10 anni, maturata entro il 2007) in comparti “critici”<sup>§§</sup></b>	351	1053	1404	0,06
Sì	182 (51,85)	485 (46,06)		
No	169 (48,15)	568 (53,94)		
<b>Attività prevalente (≥10 anni, maturata entro il 2007) in comparto agricoltura</b>	351	1053	1404	0,378
Sì	55 (15,67)	145 (13,77)		
No	296 (84,33)	908 (86,23)		
<b>Attività prevalente (≥10 anni, maturata entro il 2007) in comparto agricoltura usando fitosanitari</b>	55	144	199	0,390
Sì	32 (58,18)	74 (51,39)		
No	23 (41,82)	70 (48,61)		
<b>Attività prevalente (≥10 anni, maturata entro il 2007) in comparto agricoltura usando fitosanitari e non usando DPI</b>	31	74	105	0,006
Sì	20 (64,52)	26 (35,14)		
No	11 (35,48)	48 (64,86)		
<b>Esposizione lavorativa a sostanze pericolose<sup>§§§</sup></b>	351	1053	1404	0,584
Sì	95 (27,07)	301 (28,58)		
No	256 (72,93)	752 (71,42)		

<sup>§§</sup> Chimica, Costruzioni, Legno e affini, Metallurgia, Mineraria, definiti secondo codice INAIL.

<sup>§§§</sup> Agricoltura, Chimica, Costruzioni, Legno e affini, Metallurgia, Mineraria, definiti secondo codice INAIL.

<sup>§§§§</sup> Solventi, vernici, abrasivi, silice, cemento, amianto, materiale fibroso, agenti fisici/radiazioni, sostanze chimiche.

## Risultati per le donne

Dalla Tabella 7 si nota che non c'è differenza di età media tra i casi e i controlli. Stesso risultato si ottiene all'interno di ogni classe quinquennale di età.

Tra i casi si evidenzia una scolarità significativamente più elevata rispetto ai controlli.

Tabella 7. Caratteristiche generali della popolazione femminile in studio.

Variabili	Casi [n (%)]	Controlli [n (%)]	Totale	p-value
<b>N.</b>	91	273	364	
<b>Età (media±SD)</b>	91 65,9±11,7	273 65,9±11,9		0,962
<b>Età classi</b>	91	273		
25-49	9 44,4±5,8	23 42,1±5,9	32	0,248
50-54	3 54,5±0,5	15 52,2±1,6	18	0,180
55-59	14 58,0±1,3	34 57,9±1,4	48	0,911
60-64	16 62,8±1,7	59 62,5±1,5	75	0,403
65-69	21 67,3±1,2	54 67,4±1,4	75	0,619
70-74	9 72,3±1,4	28 72,5±1,3	37	0,673
75-79	7 77,1±1,2	25 77,1±1,3	32	0,941
80-84	7 82,6±1,4	19 82,9±1,2	26	0,527
≥85	5 89,0±3,7	16 89,0±2,8	21	0,962
<b>Corporatura</b>	91	273	364	0,264
Longilineo	36 (39,56)	95 (34,80)		
Magro	46 (50,55)	136 (49,82)		
Robusto	9 (9,89)	32 (11,72)		
Obeso	0 (0,00)	10 (3,66)		
<b>Scolarità</b>	90	269	359	0,032
Licenza elementare o nessun titolo	43 (47,78)	133 (49,44)		
Licenza media inferiore	13 (14,44)	71 (26,39)		
Licenza media superiore	23 (25,56)	42 (15,61)		
Laurea	11 (12,22)	23 (8,55)		
<b>Stato civile</b>	90	270	360	0,947
Coniugato/a-Convivente	62 (68,89)	187 (69,26)		
Celibe/Nubile, Separato/a, Divorziato/a, Vedovo/a	28 (31,11)	83 (30,74)		

Dalla Tabella 8 emerge che:

- il consumo di carne bianca è più rappresentato tra i controlli;
- la percentuale sia di fumatori che ex fumatori è significativamente più elevato tra i casi;
- la numero medio di pacchetti-anno di sigarette è significativamente più elevato tra i casi;
- la percentuale di esposti a fumo passivo è significativamente più elevata tra i casi.

Tabella 8. Stili di vita e abitudini alimentari della popolazione femminile in studio.

Variabili	Casi [n (%)]	Controlli [n (%)]	Totale	p-value
<b>Attività fisica</b>	91	273	364	0,386
Attivo (lavoro pesante + altra attività fisica)	28 (30,77)	66 (24,18)		
Lavoro pesante senza altra attività fisica	23 (25,27)	67 (24,54)		
Lavoro sedentario e nessuna attività fisica	40 (43,96)	140 (51,28)		
<b>Consumo di frutta, verdura, legumi</b>	91	273	364	0,738
Sì	90 (98,90)	271 (99,27)		
No	1 (1,10)	2 (0,73)		
<b>Provenienza dei prodotti</b>	91	273	364	0,727
In proprio/Locale	67 (76,63)	206 (75,46)		
Già confezionati	24 (26,37)	67 (24,54)		
<b>Tipologia di carne di maggior consumo</b> (possibili più risposte)				
Rossa	72 (79,12)	193 (70,70)		0,118
Bianca	72 (79,12)	251 (91,95)		0,001
Processata (salsicce, insaccati...)	32 (35,16)	77 (28,21)		0,209
<b>Consumo eccessivo di alcool</b>	91	273	364	0,927
Sì	11 (12,09)	34 (12,45)		
No	80 (87,91)	239 (87,55)		
<b>Fumo</b>	91	273	364	<0,0001
Fumatore	15 (16,48)	37 (13,55)		
Ex fumatore	45 (49,45)	48 (17,58)		
Non fumatore	31 (34,07)	188 (68,86)		
<b>Pacchetti/anno (media ± SD)</b>	91	273	364	<0,00001
	22,7±25,1	5,9±13,7		
<b>Esposizione a fumo passivo</b>	91	273	364	0,025
Sì	65 (71,43)	159 (58,24)		
No	26 (28,57)	114 (41,76)		

Dalla Tabella 9 emerge:

- una percentuale significativamente minore di ipertesi tra i casi;
- una percentuale significativamente minore di obesi tra i casi;
- gli adenocarcinomi rappresentano oltre il 60% dei tumori diagnosticati.

Tabella 9. Storia medica personale e familiare della popolazione femminile in studio.

Variabili	Casi [n(%)]	Controlli [n(%)]	Totale	p-value
<b>Diabete</b>	91	272	363	0,720
Sì	12 (13,19)	40 (14,71)		
No	79 (86,81)	232 (85,29)		
<b>Ipertensione</b>	91	272	363	0,014
Sì	34 (37,36)	142 (52,21)		
No	57 (62,64)	130 (47,79)		
<b>Obesità/Sindrome metabolica</b>	91	273	364	0,008
Sì	0 (0,00)	20 (7,33)		
No	91 (100,00)	253 (92,67)		
<b>Familiarità positiva per tumore<sup>§§</sup></b>	91	273	364	0,275
Sì	47 (51,65)	123 (45,05)		
No	44 (48,35)	150 (54,95)		
<b>Classificazione delle neoplasie polmonari</b>	91			
Adenocarcinoma	57 (62,64)			
Carcinoma squamoso	7 (7,69)			
Carcinoma a piccole cellule	6 (6,59)			
Neoplasie meno frequenti <sup>§§§</sup>	13 (14,29)			
Altro <sup>§§§§</sup>	8 (8,79)			

§ =presenza di almeno una patologia tra asma, bronchite cronica/enfisema, polmonite, tubercolosi

§§= almeno un familiare tra madre/padre, fratello/sorella, nonno/nonna

§§§= tumori neuroendocrini, atipici e carcinoidi

§§§§= eteroplasie non istotipizzate o con esame istologico/citologico non reperibile

Dalla Tabella 10 si evince:

- che la percentuale di casi è significativamente maggiore rispetto a quella dei controlli nell'area già definita Cluster nella precedente analisi dell'ISS e Registro tumori Lecce su dati di incidenza 2003-2007 (l'insieme dei 16 comuni di Galatina, Galatone, Maglie, Soletto, Sternatia, Zollino, Corigliano d'Otranto, Cutrofiano, Soletto, Cursi, Neviano, Collepasso, Seclì, Melpignano, Castrignano dei Greci, Sogliano Cavour);
- una percentuale significativamente maggiore di casi che hanno dichiarato di vivere nelle vicinanze di manufatti in amianto;
- una percentuale significativamente maggiore di casi che hanno dichiarato di vivere nelle vicinanze di cave;
- una percentuale significativamente maggiore di casi che hanno dichiarato di vivere vicino a discariche.

Tabella 10. Contesto residenziale e sorgenti fisse di inquinamento atmosferico.\*

Variabili	Casi [n(%)]	Controlli [n(%)]	Totale	p-value
<b>Area cluster?</b>	86	263	349	0,008
Si	17 (19,77)	24 (9,13)		
No	69 (80,23)	239 (90,87)		
<b>Presenza del Camino?</b>	91	273	364	0,847
Si	60 (65,93)	183 (67,03)		
No	31 (34,07)	90 (32,97)		
<b>Frequenta maggiormente seminterrato O piano terreno?</b>	89	272	361	0,112
Si	58 (65,17)	201 (73,90)		
No	31 (34,83)	71 (26,10)		
<b>Manufatti in Amianto nelle vicinanze?</b>	78	241	319	0,306
Si	24 (30,77)	60 (24,90)		
No	54 (69,23)	181 (75,10)		
<b>Traffico in zona abitazione</b>	91	272	363	0,495
Senza traffico	3 (3,30)	15 (5,51)		
Con traffico scarso/moderato	75 (82,42)	209 (76,84)		
Con traffico intenso	13 (14,29)	48 (17,65)		
<b>In zona abitazione, presenza di</b> (possibili più risposte)				
Impianto chimico/petrochimico	<3	<3		
Centrale termoelettrica	<3	<3		
Porto	<3	<3		
Attività con potenziale presenza di amianto§	10 (10,99)	9 (3,30)		0,004
Cava o miniera	4 (4,40)	3 (1,10)		0,047
Inceneritore	<3	<3		
Zona industriale	10 (10,99)	28 (10,26)		0,843
Discarica	9 (9,89)	14 (5,13)		0,106
<b>Esposizione ad SO<sub>2</sub> da impianti industriali</b>				
SO <sub>2</sub> 1993_CTE_Cerano**	n	86	263	349
(µg/m <sup>3</sup> )	media±sd	0,179±0,092	0,177±0,088	0,855
SO <sub>2</sub> 1990_Colacem***	n	86	263	349
(µg/m <sup>3</sup> )	media±sd	0,259±0,389	0,259±0,588	0,995

\*I dati si riferiscono all'abitazione in cui i soggetti hanno vissuto per almeno 10 anni continuativi prima del 2006.

§ Cantiere navale, capannoni coperti di eternit, impianti di produzione/riparazione rotabili ferroviari.

\*\*Concentrazione continua di SO<sub>2</sub> stimata mediante modello gaussiano di diffusione e attribuita ad ogni singolo soggetto tramite georeferenziazione, SO<sub>2</sub> è utilizzato come proxy di inquinamento atmosferico prodotto dalla centrale termoelettrica ENEL Produzione (dati 1993), sita in Località Cerano (BR) e che impatta parte del territorio della provincia di Lecce in studio.

\*\*\* Concentrazione continua di SO<sub>2</sub> stimata mediante modello gaussiano di diffusione e attribuita ad ogni singolo soggetto tramite georeferenziazione, SO<sub>2</sub> è utilizzato come proxy di inquinamento atmosferico prodotto dalla ditta Colacem (dati 1990), sita in Località Soletto (LE) e che impatta parte del territorio della provincia di Lecce in studio



Dalla Tabella 11 si nota che le percentuali di casi con attività prevalente in comparti critici e di casi con attività prevalente in agricoltura sono inferiori a quelle osservate tra i controlli.

Tabella 11. Attività lavorativa

Variabili	Casi [n(%)]	Controlli [n(%)]	Totale	p-value
<b>Attività lavorativa presente o passata</b>	91	273	364	0,314
Si, attualmente	15 (16,48)	58 (21,25)		
Si, ma smesso	51 (56,04)	159 (58,24)		
No	25 (27,47)	56 (20,51)		
<b>Attività prevalente (≥10 anni, maturata entro il 2007) in comparti "critici"<sup>§</sup></b>	91	273	364	
Si	<3	4 (1,47)		
No	89 (97,80)	269 (98,53)		
<b>Attività prevalente (≥10 anni, maturata entro il 2007) in comparti "critici"<sup>§§</sup></b>	91	273	364	0,014
Si	12 (13,19)	70 (25,64)		
No	79 (86,81)	203 (74,36)		
<b>Attività prevalente (≥10 anni, maturata entro il 2007) in comparto agricoltura</b>	91	273	364	0,007
Si	10 (10,99)	66 (24,18)		
No	81 (89,01)	207 (75,82)		
<b>Attività prevalente (≥10 anni, maturata entro il 2007) in comparto agricoltura usando fitosanitari</b>	10	66	76	
Si	<3	<3		
No	8 (80,00)	64 (96,97)		
<b>Attività prevalente (≥10 anni, maturata entro il 2007) in comparto agricoltura usando fitosanitari e non usando DPI</b>	<3	<3	3	
Si	<3	<3		
No	<3	<3		
<b>Esposizione lavorativa a sostanze pericolose<sup>§§§</sup></b>	91	273	364	
Si	<3	21 (7,69)		
No	89 (97,80)	252 (92,31)		

§ Chimica, Costruzioni, Legno e affini, Metallurgia, Mineraria, definiti secondo codice INAIL.

§§ Agricoltura, Chimica, Costruzioni, Legno e affini, Metallurgia, Mineraria, definiti secondo codice INAIL.

§§§ Solventi, vernici, abrasivi, silice, cemento, amianto, materiale fibroso, agenti fisici/radiazioni, sostanze chimiche.

## 5b) Risultati delle analisi di regressione lineare multipla logistica condizionata (analisi 1)

Di seguito sono riportati i risultati delle analisi di regressione lineare multipla logistica condizionata che considera tutti i fattori di rischio in modo simultaneo.

Dopo controllo di completezza dei dati nel loro complesso (insieme delle variabili in studio) è stato possibile analizzare 1480 soggetti (370 casi e 1110 controlli) di cui 1184 uomini (296 casi e 888 controlli) e 296 donne (74 casi e 222 controlli).

***Dalle analisi effettuate per i soli uomini (Tabella 12) si evidenziano rischi significativi del:***

- 39% in più per gli obesi rispetto ai normopeso anche se tale eccesso non è significativo;
- 39% in meno per chi ha conseguito la licenza di Scuola media inferiore rispetto a chi ha la licenza elementare o nessun titolo;
- 52% in meno per chi ha conseguito la licenza di Scuola media superiore rispetto a chi ha la licenza elementare o nessun titolo;
- 100% in più per chi ha dichiarato di effettuare lavoro pesante senza altra attività fisica rispetto a chi ha dichiarato di effettuare lavoro pesante e almeno 30 minuti di una qualsiasi attività fisica per 2 o 3 volte a settimana;
- 38% in meno per chi consuma frequentemente carne bianca rispetto a chi non la consuma;
- 19 % in più per chi consuma eccessivamente alcol rispetto a chi non ne abusa anche se tale eccesso non è significativo;
- 3 % in più all'aumento unitario dei pacchetti anno di sigaretta;
- 29 % in più per i soggetti con familiarità per tumori rispetto a chi non ha riportato familiarità anche se tale eccesso non è significativo;
- 9 volte in più per chi ha dichiarato la presenza di inceneritore nelle vicinanze dell'abitazione rispetto a chi non lo ha dichiarato anche se tale incremento è molto impreciso in quanto basato su pochi soggetti;
- 45% in meno nella seconda classe di esposizione ad SO<sub>2</sub>\_CTE\_Cerano rispetto alla prima classe;
- 45% in meno nella terza classe di esposizione ad SO<sub>2</sub>\_CTE\_Cerano rispetto alla prima classe;
- 58% in più nella quarta classe di esposizione ad SO<sub>2</sub>\_CTE\_Cerano rispetto alla prima classe;
- 143% in più nella quarta classe di esposizione ad SO<sub>2</sub>\_Colacem rispetto alla classe 1 di riferimento.

Da notare che l'attività lavorativa pregressa non risulta associata al rischio di tumore del polmone.

Tabella 12. Analisi di regressione lineare multipla logistica condizionata del rischio di tumore al polmone in funzione di fattori socio-demografici, stili di vita, storia di malattia, esposizioni residenziali e occupazionali. Uomini (n=1184, casi=296, controlli=888) nel periodo 2015-2016.

VARIABILI	Codifica Variabili	OR	p-value	90% CI
<b>Corporatura</b>				
Classe di riferimento	Magro	0,941	0,771	0,669-1,324
Longilineo	Robusto	0,664	0,134	0,424-1,041
	Obeso	2,517	0,103	0,991-6,394
<b>Scolarità</b>				
Classe di riferimento	Scuola media inferiore	0,614	0,037	0,418-0,902
Licenza elementare o nessun titolo	Scuola media superiore	0,478	0,008	0,303-0,754
	Laurea	0,745	0,495	0,367-1,515
<b>Stato civile</b>				
Classe di riferimento				
Convivente o Coniugato	Celibe, Separato, Divorziato, Vedovo	0,679	0,109	0,456-1,011
<b>Stile di vita</b>				
Attività fisica				
Classe di riferimento	Lavoro pesante senza altra attività fisica	1,998	0,003	1,362-2,931
Attivo (lavoro pesante + altra attività fisica)	Lavoro sedentario e nessuna attività fisica	0,990	0,966	0,674-1,454
<b>Consumo Carne</b>				
	Rossa	0,725	0,176	0,490-1,072
	Bianca	0,623	0,057	0,414-0,937
	Processata (salsicce, insaccati...)	1,217	0,35	0,861-1,721
<b>Consumo eccessivo di alcol</b>				
	Incremento unitario di pacchetti-anno di sigarette	1,189	0,324	0,891-1,585
<b>Fumo Attivo</b>				
		1,030	<0,001	1,025-1,035
<b>Fumo Passivo</b>				
		1,063	0,744	0,782-1,444
<b>Storia medica</b>				
	Familiarità positiva per tumore	1,290	0,139	0,972-1,711
<b>Frequenta maggiormente seminterrato e piano terra</b>				
		1,104	0,643	0,778-1,566
<b>Sorgenti di inquinamento atmosferico in abitazione o nelle vicinanze della residenza*</b>				
Camino domestico				
		0,798	0,244	0,580-1,098
Sorgenti				
	Manufatti in amianto	0,729	0,132	0,516-1,030
nelle vicinanze				
	Impianto chimico/petrochimico	4,329	0,245	0,546-34,354
dell'abitazione				
	Attività con potenziale presenza di amianto#	1,073	0,867	0,536-2,146
	Cava o miniera	0,922	0,866	0,416-2,041
	Inceneritore	8,771	0,011	2,149-35,805
	Discarica	1,583	0,231	0,843-2,976

**Esposizione ad SO<sub>2</sub> da impianti industriali**espSO<sub>2</sub>\_CTE\_Cerano\*\*

Riferimento 1°quartile

(0,042-0,111 µg/m<sup>3</sup>)2° quartile (0,111-0,155 µg/m<sup>3</sup>)

0,553

0,029

0,355-0,863

3° quartile (0,155-0,232 µg/m<sup>3</sup>)

0,546

0,017

0,360-0,828

4° quartile (0,232-0,551µg/m<sup>3</sup>)

1,584

0,073

1,039-2,414

espSO<sub>2</sub>\_Colacem\*\*\*

Riferimento 1°quartile

(0,020-0,114 µg/m<sup>3</sup>)2° quartile (0,114-0,162 µg/m<sup>3</sup>)

1,192

0,485

0,788-1,801

3° quartile (0,162-0,259 µg/m<sup>3</sup>)

1,078

0,771

0,706-1,646

4° quartile (0,259-5,378 µg/m<sup>3</sup>)

2,432

0,001

1,569-3,769

**Attività lavorativa**

Attività prevalente (≥10 anni, maturata entro il 2007) in comparti "critici" §

1,081

0,727

0,749-1,562

Esposizione lavorativa a sostanze pericolose §§

0,743

0,188

0,513-1,077

§ Chimica, Costruzioni, Legno e affini, Metallurgia, Mineraria, definiti secondo codice INAIL.

§§ Solventi, vernici, abrasivi, silice, cemento, amianto, materiale fibroso, agenti fisici/radiazioni, sostanze chimiche.

\*I dati si riferiscono all'abitazione in cui i soggetti hanno vissuto per almeno 10 anni continuativi prima del 2006.

# Cantiere navale, capannoni coperti di eternit, impianti di produzione/riparazione rotabili ferroviari.

\*\*Classi di esposizione alla centrale termoelettrica ENEL Produzione (dati 1993), sita in Località Cerano (BR), definite sulla base dei quartili della distribuzione dell'esposizione ad SO<sub>2</sub> prodotto da CTE\_Cerano SO<sub>2</sub> è e che impatta parte del territorio della provincia di Lecce in studio.\*\*\* Classi di esposizione alla ditta Colacem (dati 1990), sita in Località Soletto (LE)) definite sulla base dei quartili della distribuzione dell'esposizione ad SO<sub>2</sub> prodotto da Colacem***Dalle analisi effettuate per le donne (Tabella 13) si evidenziano rischi di tumore significativi del:***

- 120% in più per i soggetti magri rispetto ai normopeso;
- 70% in meno per le donne che hanno conseguito il diploma di scuola media inferiore rispetto a quelle con la sola licenza elementare o con nessun titolo di studio;
- 103% in più per le nubili, separate, divorziate o vedove rispetto alle donne conviventi o coniugate, anche se tale eccesso non raggiunge la significatività statistica;
- 68% in meno per le donne con Lavoro sedentario e nessuna attività fisica rispetto a quelle con lavoro attivo;
- 79% in meno per le donne che consumano frequentemente carne bianca;
- 191% in più per le donne che consumano frequentemente carne processata;
- 329% in più per le consumatrici di alcol in eccesso rispetto a chi non beve alcol;
- 6% in più per ogni aumento unitario di pacchetti-anno di sigarette;
- 71% in più per le donne che hanno dichiarato familiarità di tumore anche se tale eccesso non risulta statisticamente significativo;
- 12 volte in più per chi abita nelle vicinanze di attività con potenziale presenza di amianto anche se tale eccesso è molto impreciso in quanto basato su pochi soggetti esposti;

- 6 volte in più per chi vive nelle vicinanze di cave rispetto a chi non ha dichiarato tale vicinanza, anche se è da notare che tale eccesso è molto impreciso in quanto basato su pochi soggetti esposti.

Tabella 13. Analisi di regressione lineare multipla logistica condizionata del rischio di tumore al polmone in funzione di fattori socio-demografici, stili di vita, storia di malattia, esposizioni residenziali e occupazionali. Donne (n=296, casi=74, controlli=222) nel periodo 2015-2016.

VARIABILI	Codifica Variabili	OR	p-value	90% CI
<b>Corporatura</b>				
Classe di riferimento	Magro	2,202	0,090	1,024-4,734
Longilineo	Robusto	1,716	0,471	0,501-5,883
	Obeso	non stimabile: nessun caso		
<b>Scolarità</b>				
Classe di riferimento	Scuola media inferiore	0,304	0,051	0,111-0,830
Licenza elementare o nessun titolo	Scuola media superiore	1,413	0,551	0,545-3,661
	Laurea	0,433	0,297	0,116-1,620
<b>Stato civile</b>				
Classe di riferimento				
Convivente o Coniugato	Nubile, Separata, Divorziata, Vedova	2,036	0,124	0,951-4,357
<b>Stile di vita</b>				
Attività fisica				
Classe di riferimento	Lavoro pesante senza altra attività fisica	0,403	0,110	0,158-1,028
Attivo (lavoro pesante + altra attività fisica)	Lavoro sedentario e nessuna attività fisica	0,321	0,034	0,132-0,776
Consumo Carne				
	Rossa	0,673	0,419	0,300-1,507
	Bianca	0,206	0,008	0,077-0,549
	Processata (salsicce, insaccati,,)	2,909	0,040	1,237-6,843
Consumo eccessivo di alcol				
	Incremento unitario di pacchetti-anno di sigarette	4,29	0,027	1,456-12,63
Fumo Attivo				
		1,059	<0,001	1,035-1,084
Fumo Passivo				
		1,868	0,142	0,927-3,761
<b>Storia medica</b>				
	Familiarità positiva per tumore	1,715	0,176	0,891-3,302
<b>Frequenta maggiormente seminterrato e piano terra</b>				
		1,525	0,387	0,683-3,405
<b>Sorgenti di inquinamento atmosferico in abitazione o nelle vicinanze della residenza*</b>				
Camino domestico				
		0,713	0,434	0,35-1,452
Sorgenti nelle vicinanze dell'abitazione				
	Manufatti in amianto	0,834	0,720	0,363-1,917
	Impianto chimico/petrochimico	non stimabile: nessun caso		
	Attività con potenziale presenza di amianto#	12,107	0,007	2,659-55,11
	Cava o miniera	6,173	0,151	0,767-49,69
	Inceneritore	0,570	0,746	0,033-9,919

	<i>Discarica</i>	0,951	0,943	0,297-3,048
<b>Esposizione ad SO<sub>2</sub> da impianti industriali</b>				
espSO <sub>2</sub> _CTE_Cerano**				
<i>Riferimento 1°quartile (0,042-0,111 µg/m<sup>3</sup>)</i>				
	<i>2° quartile (0,111-0,155 µg/m<sup>3</sup>)</i>	1,220	0,768	0,402-3,700
	<i>3° quartile (0,155-0,232 µg/m<sup>3</sup>)</i>	2,733	0,100	1,001-7,457
	<i>4° quartile (0,232-0,551 µg/m<sup>3</sup>)</i>	0,447	0,180	0,167-1,200
espSO <sub>2</sub> _Colacem***				
<i>Riferimento 1°quartile (0,020-0,114 µg/m<sup>3</sup>)</i>				
	<i>2° quartile (0,114-0,162 µg/m<sup>3</sup>)</i>	0,714	0,526	0,298-1,710
	<i>3° quartile (0,162-0,259 µg/m<sup>3</sup>)</i>	1,704	0,346	0,672-4,321
	<i>4° quartile (0,259-5,378 µg/m<sup>3</sup>)</i>	1,367	0,588	0,530-3,524

§ Chimica, Costruzioni, Legno e affini, Metallurgia, Mineraria, definiti secondo codice INAIL.

§§ Solventi, vernici, abrasivi, silice, cemento, amianto, materiale fibroso, agenti fisici/radiazioni, sostanze chimiche.

\*I dati si riferiscono all'abitazione in cui i soggetti hanno vissuto per almeno 10 anni continuativi prima del 2006.

# Cantiere navale, capannoni coperti di eternit, impianti di produzione/riparazione rotabili ferroviari.

\*\*Classi di esposizione alla centrale termoelettrica ENEL Produzione (dati 1993), sita in Località Cerano (BR), definite sulla base dei quartili della distribuzione dell'esposizione ad SO<sub>2</sub> prodotto da CTE\_Cerano SO<sub>2</sub> è e che impatta parte del territorio della provincia di Lecce in studio.

\*\*\* Classi di esposizione alla ditta Colacem (dati 1990), sita in Località Soletto (LE)) definite sulla base dei quartili della distribuzione dell'esposizione ad SO<sub>2</sub> prodotto da Colacem.

## 5c) Risultati delle analisi di regressione multipla logistica condizionata (analisi 2)

Le seguenti analisi sono state eseguite per valutare la sensibilità dei risultati utilizzando un approccio metodologico alternativo, cioè quello di considerare separatamente le esposizioni alla CTE e alla Colacem, in virtù del fatto che SO<sub>2</sub>\_Colacem e SO<sub>2</sub>\_CTE\_Cerano anche se non collineari sono tra di loro correlate. Le analisi forniscono, per entrambe le esposizioni sopra citate, stime di rischio per il tumore al polmone mediante OR aggiustato per corporatura, scolarità, stato civile, attività fisica, consumo di carne bianca/rossa/processata, consumo di alcol, fumo attivo e passivo, familiarità tumori, attività lavorativa in comparti critici.

Dalla Tabella 14 si mette in evidenza un aumento di rischio di tumore al polmone del 71% per gli uomini della classe più esposta rispetto a quelli in classe meno esposta. Inoltre si evidenzia che passando da una classe di esposizione di espSO<sub>2</sub>\_Colacem il rischio di tumore aumenta del 31%.

Tabella 14. Analisi di regressione lineare multipla logistica condizionata del rischio di tumore al polmone in funzione dell'esposizione ad SO<sub>2</sub> di produzione, sia della CTE di Cerano, sia della Colacem. Uomini (n=1268, casi=317, controlli=951) nel periodo 2015-2016.

VARIABILI	Codifica Variabili	OR*	p-value	90% CI	Trend^	p-value
espSO <sub>2</sub> _CTE_Cerano** Riferimento 1° quartile (0,042-0,111 µg/m <sup>3</sup> )	2° quartile (0,111-0,155 µg/m <sup>3</sup> )	0,594	0,027	0,403-0,875	1,616	0,578
	3° quartile (0,155-0,232 µg/m <sup>3</sup> )	0,663	0,063	0,461-0,953		
	4° quartile (0,232-0,551 µg/m <sup>3</sup> )	1,063	0,786	0,735-1,537		
espSO <sub>2</sub> _Colacem*** Riferimento 1° quartile (0,020-0,114 µg/m <sup>3</sup> )	2° quartile (0,114-0,162 µg/m <sup>3</sup> )	1,055	0,812	0,728-1,529	1,311	0,038
	3° quartile (0,162-0,259 µg/m <sup>3</sup> )	0,999	0,995	0,683-1,460		
	4° quartile (0,259-5,378 µg/m <sup>3</sup> )	1,709	0,015	1,190-2,455		

\* Odds Ratio (OR) aggiustato per corporatura, scolarità, stato civile, attività fisica, consumo di carne bianca/rossa/processata, consumo di alcol, fumo attivo e passivo, familiarità tumori, attività lavorativa in comparti critici.

\*\*Classi di esposizione alla centrale termoelettrica ENEL Produzione (dati 1993), sita in Località Cerano (BR), definite sulla base dei quartili della distribuzione dell'esposizione ad SO<sub>2</sub> prodotto da CTE\_Cerano SO<sub>2</sub> è e che impatta parte del territorio della provincia di Lecce in studio.

\*\*\* Classi di esposizione alla ditta Colacem (dati 1990), sita in Località Soletto (LE)) definite sulla base dei quartili della distribuzione dell'esposizione ad SO<sub>2</sub> prodotto da Colacem.

Dai risultati per le analisi considerando le sole donne (Tabella 15) si evidenzia un aumento di rischio per la classe più esposta anche se tale eccesso non è significativo. Inoltre si mette in evidenza un trend di rischio del 11% anche questo non statisticamente significativo.

Tabella 15. Analisi di regressione lineare multipla logistica condizionata del rischio di tumore al polmone in funzione dell'esposizione ad SO<sub>2</sub> di produzione, sia della CTE di Cerano, sia della Colacem. Donne (n=320, casi=80, controlli=240) nel periodo 2015-2016.

VARIABILI	Codifica Variabili	OR*	p-value	90% CI	Trend^	p-value
espSO <sub>2</sub> _CTE_Cerano** Riferimento 1° quartile (0,042-0,111 µg/m <sup>3</sup> )	2° quartile (0,111-0,155 µg/m <sup>3</sup> )	1,353	0,537	0,605-3,029	0,168	0,355
	3° quartile (0,155-0,232 µg/m <sup>3</sup> )	1,917	0,161	0,893-4,118		
	4° quartile (0,232-0,551 µg/m <sup>3</sup> )	0,693	0,458	0,307-1,563		
espSO <sub>2</sub> _Colacem*** Riferimento 1° quartile (0,020-0,114 µg/m <sup>3</sup> )	2° quartile (0,114-0,162 µg/m <sup>3</sup> )	0,576	0,257	0,259-1,282	1,114	0,667
	3° quartile (0,162-0,259 µg/m <sup>3</sup> )	1,510	0,375	0,703-3,242		
	4° quartile (0,259-5,378 µg/m <sup>3</sup> )	1,700	0,287	0,749-3,858		

\* Odds Ratio (OR) aggiustato per corporatura, scolarità, stato civile, attività fisica, consumo di carne bianca/rossa/processata, consumo di alcol, fumo attivo e passivo, familiarità tumori, attività lavorativa in comparti critici.

\*\*Classi di esposizione alla centrale termoelettrica ENEL Produzione (dati 1993), sita in Località Cerano (BR), definite sulla base dei quartili della distribuzione dell'esposizione ad SO<sub>2</sub> prodotto da CTE\_Cerano SO<sub>2</sub> è e che impatta parte del territorio della provincia di Lecce in studio.

\*\*\* Classi di esposizione alla ditta Colacem (dati 1990), sita in Località Soletto (LE)) definite sulla base dei quartili della distribuzione dell'esposizione ad SO<sub>2</sub> prodotto da Colacem.

## 5d) Risultati delle analisi di regressione lineare multipla logistica condizionata (analisi 3)

Le seguenti analisi sono state eseguite per valutare la sensibilità dei risultati utilizzando un approccio metodologico alternativo, cioè quello di considerare separatamente le esposizioni ambientali a fattori auto dichiarati nelle vicinanze dell'abitazione (cave, inceneritori, discariche, manufatti di amianto, attività con presenza di amianto). Le analisi forniscono, per le esposizioni sopra citate, stime di rischio per il tumore al polmone mediante OR aggiustato per corporatura, scolarità, stato civile, attività fisica, consumo di carne bianca/rossa/processata, consumo di alcol, fumo attivo e passivo, familiarità tumori, attività lavorativa in comparti critici.

Dalla Tabella 16 per gli uomini si mettono in evidenza rischi di tumore del:

- 77% in più per chi ha dichiarato di abitare nelle vicinanze di cave/miniere anche se tale eccesso non risulta statisticamente significativo;
- 7,5 volte in più per chi ha dichiarato di abitare nelle vicinanze di inceneritori anche se tale eccesso è impreciso a causa della scarsa numerosità dei soggetti esposti.

Per le donne si mette in evidenza un rischio di tumore del polmone del:

- 341% in più per chi ha dichiarato di abitare nelle vicinanze di cave/miniere anche se tale eccesso è impreciso a causa della scarsa numerosità dei soggetti esposti;
- 389% in più per chi ha dichiarato di abitare nelle vicinanze di attività lavorative con presenza di amianto anche se tale eccesso è impreciso a causa della scarsa numerosità dei soggetti esposti.

Tabella 16. Analisi di regressione lineare multipla logistica condizionata del rischio di tumore al polmone in funzione dell'esposizione a fattori ambientali auto dichiarati. Uomini (n=1268, casi=348, controlli=1375), Donne (n=348, casi=87, controlli=261) nel periodo 2015-2016.

Nelle vicinanze dell'abitazione presenza di	UOMINI			DONNE		
	OR*	p-value	90% CI	OR*	p-value	90% CI
Cava/Miniera	1,772	0,116	0,974-3,225	4,413	0,096	1,017-19,15
Inceneritore	7,477	0,002	2,586-21,614	1,464	0,772	0,169-12,71
Discarica	1,555	0,161	0,926-2,611	1,828	0,254	0,766-4,363
Manufatti in amianto Esposizione ad amianto (≥10 anni, maturata entro il 2007)#	0,852	0,253	0,677-1,073	0,835	0,513	0,530-1,315
	1,135	0,703	0,658-1,958	4,885	0,008	1,829-13,04

\* Odds Ratio (OR) aggiustato per corporatura, scolarità, stato civile, attività fisica, consumo di carne bianca/rossa/processata, consumo di alcol, fumo attivo e passivo, familiarità tumori, attività lavorativa in comparti critici.

# Cantiere navale, capannoni coperti di eternit, impianti di produzione/riparazione rotabili ferroviari.



## 5e) Risultati delle analisi di regressione multipla logistica (analisi 4)

La seguente analisi riporta stime di rischio per il tumore al polmone associabili alle esposizioni a fitosanitari in soggetti che hanno dichiarato di non utilizzare dispositivi di protezione aggiustando per l'esposizione ad SO<sub>2</sub>, i fattori socio-demografici, stili di vita, storia di malattia.

Questa analisi non è stata possibile effettuarla attraverso il disegno caso-controllo appaiato per mancanza di un numero minimo di casi-controlli appaiati che hanno risposto al quesito sull'utilizzo di fitosanitari e sull'utilizzo di dispositivi di protezione.

Le analisi per dati non appaiati sono state possibili solo per gli uomini (n=105, casi=31) in quanto per le donne l'analisi logistica non ha raggiunto la convergenza del modello a causa di basso numero di soggetti esposti a fitosanitari.

Le analisi per gli uomini evidenziano un rischio di tumore al polmone significativamente più elevato del 424% per chi ha utilizzato fitosanitari senza dispositivi di protezione (OR=5,257; p=0,023; IC90% 1,577-17,525).

## 6. Discussione

### 6a) Limiti e potenzialità

- Lo studio caso-controllo è tra gli studi analitici più avanzati in epidemiologia ambientale in quanto consente, attraverso l'uso dei questionari, di prendere in considerazione anche fattori di rischio individuali;
- Lo studio, con appaiamento per età e CIC/ospedale di reclutamento (effettuato dallo stesso rilevatore), ha permesso a priori di eliminare in gran parte l'effetto confondente dell'età e di ridurre l'errore sia di selezione dei controlli sia di informazione raccolta.
- A causa della minore incidenza di tumore del polmone tra le donne, per lo studio PROTOS ne sono state reclutate circa un quarto in meno rispetto agli uomini. La più bassa numerosità conferisce alle analisi effettuate su casi e controlli di sesso femminile una potenza più bassa rispetto agli uomini, cioè una minore abilità di mettere in evidenza come significativi scostamenti di rischio.
- Sebbene i questionari siano stati somministrati con grande cura, le informazioni fornite (ricavate) dalle risposte durante l'intervista sono da considerare con molta cautela non disponendo di parametri oggettivi di verifica della loro veridicità.
- La ricostruzione dell'esposizione a rischi passati non si sottrae al limite, intrinseco agli studi caso-controllo, della distorsione del ricordo (*recall bias*). Questa può interessare in

modo diversificato sia i casi sia i controlli e avere quindi effetto distorcente sulla stima del rischio.

- Le esposizioni ambientali sono basate sulla sola residenza. La residenza potrebbe non rappresentare adeguatamente la reale esposizione, in quanto le persone trascorrono diverse ore fuori dalla loro abitazione per motivi personali e di lavoro. Lo studio non considera informazioni riguardanti le attività quotidiane e le ore passate nei luoghi di lavoro degli individui in studio.
- Le esposizioni ad inquinamento atmosferico dovute sia alla centrale termoelettrica di Cerano, sia al cementificio Colacem, sono basate su concentrazioni stimate attraverso modelli di diffusione degli inquinanti. Si ricorda che tali stime sono medie annuali che non tengono conto di picchi di concentrazione di breve periodo che potrebbero essere causa di maggiori esposizioni. Per tale limite si è deciso di non stimare il rischio di tumore all'aumentare della concentrazione di SO<sub>2</sub> (relazione dose-risposta), e si è ritenuto più appropriato analizzare il rischio di tumore in soggetti potenzialmente più esposti (appartenenti ad aree più vicine alla sorgente) rispetto a soggetti potenzialmente meno esposti (appartenenti ad aree più lontane dalla sorgente). Al proposito è da notare che tale semplificazione, rendendo l'analisi meno informativa (lavora su 4 livelli anziché su dati continui), non esclude che i soggetti potenzialmente più esposti (residenti nell'area più vicina alla sorgente) non siano esposti anche ad altri fattori (non disponibili nel presente studio, es. il radon per ciascuna abitazione di residenza) che contribuiscono alla caratterizzazione della stessa area.
- Il disegno dello studio ha permesso di studiare l'effetto complessivo di fattori di diversa natura (fattori di rischio ambientali, occupazionali, individuali come quelli socio-demografici, gli stili di vita, l'abitudine al fumo, la dieta) attraverso modelli di regressione logistica condizionata multipla. Da una parte tale modello considerando tante variabili si adatta meglio ai dati osservati, dall'altra però è un modello di più difficile interpretazione. Per tale motivo abbiamo deciso di studiare i diversi fattori ambientali anche attraverso modelli più parsimoniosi che considerano un fattore alla volta. Le considerazioni finali sono state fatte andando a valutare la riproducibilità dei risultati ottenuti con i diversi metodi di studio partendo dalle analisi descrittive fino ad arrivare al confronto con i modelli più complessi.

## 6b) Sintesi dei risultati principali

Dalle analisi valutate nel loro complesso, per quanto riguarda gli uomini e considerando la plausibilità epidemiologica si possono evidenziare maggiori rischi di tumore al polmone nei soggetti

- con minore scolarità,
- non sposati o non conviventi,
- con un lavoro pesante in assenza di attività fisica,
- con abitudine al fumo (aumento del rischio di tumore al polmone all'aumentare del consumo di sigarette),
- con familiarità per tumori,
- con una maggiore vicinanza a cave,
- con una maggiore vicinanza a Cerano (rischio di tumore più elevato nella zona nord della provincia di Lecce), anche se è da sottolineare che tale associazione è molto imprecisa in quanto basata su esposizioni a concentrazioni a SO<sub>2</sub> distribuite su range molto limitato (valore massimo 0,55 µg/m<sup>3</sup>),
- con una maggiore vicinanza a Colacem (rischio di tumore più elevato nell'area centrale della provincia di Lecce dove è stato identificato un cluster di comuni con maggiore incidenza di tumori al polmone),
- e con una maggiore esposizione occupazionale pregressa in comparti critici.

Da una analisi di soggetti con esposizioni a fitofarmaci si evidenzia un rischio di tumore al polmone significativamente più elevato del 424% per chi ha utilizzato fitosanitari senza dispositivi di protezione.

Per le donne, dalle analisi viste nel loro complesso e considerando la plausibilità epidemiologica, si possono evidenziare maggiori rischi di tumore al polmone nei soggetti

- con maggiore scolarità,
- non sposate o non conviventi,
- con abitudine al fumo (aumento del rischio di tumore al polmone all'aumentare del consumo di sigarette),
- con familiarità per tumori,
- con una maggiore vicinanza a cave e attività con presenza di amianto.

Inoltre nelle donne non si osservano eccessi di rischio per esposizioni a CTE di Cerano e Colacem.

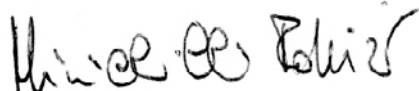
Dal confronto dei risultati tra uomini e donne si mette in evidenza che i fattori di rischio individuali sono comuni ad entrambi i sessi, in particolare si conferma che il fumo di sigaretta è il fattore di rischio significativamente più importante per l'insorgenza di tumore del polmone. Per ridurre i rischi di tumore al polmone legati a fattori considerati cancerogeni certi come l'abitudine al fumo è necessario potenziare la prevenzione primaria con appropriate campagne antifumo di provata efficacia.

I segnali di associazione di rischio emersi analizzando i fattori ambientali e occupazionali per gli uomini e non per le donne, oltre a risentire della diversa numerosità e quindi potenza di studio, richiamano la necessità di un approfondimento sul legame tra cause ambientali e occupazionali che interagiscono nell'area in studio.

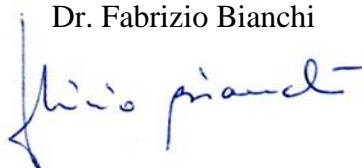
Pertanto, i risultati basati su misure indirette di esposizione e su variabili ottenute da questionario, potranno essere ulteriormente raffinati allorché si potrà disporre di misure caratterizzate da elevato standard di validità (accuratezza e precisione), da effettuare in particolare nell'area cluster, al fine di valutare a fondo le interazioni tra fattori ambientali e occupazionali.

Sulla base delle evidenze di letteratura disponibili e dei risultati conseguiti, riteniamo opportuna la definizione di un sistema di sorveglianza caso-controllo specifica per l'area cluster che includa la misurazione della concentrazione di radon nelle abitazioni di residenza.

Dr. Fabrizio Minichilli



Dr. Fabrizio Bianchi



Dr. Giovanni De Filippis