

Lorenzo Tomatis

ltomatis@hotmail.com

- Le cause ambientali del cancro-

Cancerogeni antichi e nuovi

Fra i vantaggi evidenti della moderna società industriale sono la riduzione della mortalità neonatale e infantile e della mortalità per malattie infettive a tutte le età e la conseguente estensione della speranza di vita. Il principale lato negativo ne è rappresentato dall'aumento di malattie cronico-degenerative fra le quali il cancro. Il progressivo aumento di frequenza di cancro, malattie cerebrovascolari e disordini neurologici ha quindi coinciso con l'estensione della durata della vita e cambiamenti nelle abitudini di vita (la cui importanza varia grandemente in relazione a diverse condizioni socio economiche), e con l'aumento in numero e concentrazione di agenti tossici e cancerogeni nell'ambiente.

Con l'inizio dell'era industriale cancerogeni nuovi vengono immessi nell'ambiente, mentre aumenta contemporaneamente l'esposizione a cancerogeni antichi. Fra i cancerogeni antichi sono le radiazioni ionizzanti e non ionizzanti, le micotossine, certi prodotti della combustione, e certi virus e parassiti. A questa lista breve dovrebbero essere aggiunti certi ormoni, formalmente di produzione endogena, ma anche sotto parziale influenza esogena. I cancerogeni nuovi sono quelli ai quali la specie umana è stata esposta da tempi relativamente brevi. Si tratta di composti chimici sintetizzati e prodotti de novo dall'industria chimica, ma ai quali vanno pure aggiunte sostanze naturali, e quindi antiche, che si sono diffuse nel nostro ambiente in grandi quantità solo

dopo lo sfruttamento massivo dei loro reservoirs naturali. Questo e' il caso dell'amianto e di certi metalli, come nickel, cromo, cadmio berillio e arsenico. La loro estrazione e raffinamento e in seguito la manifattura e uso di prodotti dei quali sono componenti importanti, si sono sviluppati nel corso del diciannovesimo secolo e sono aumentati in maniera esplosiva nel corso del ventesimo secolo, avendo come conseguenza l'esposizione ad alte concentrazioni nell'ambiente di lavoro e una loro diffusione nell'ambiente generale. Questo e' anche il caso del tabacco dato che la pianta e le sue foglie sono, per definizione, antichi prodotti naturali. Le sigarette, pero', e il fumo di tabacco che ne viene inalato possono difficilmente essere descritti come antichi prodotti naturali (1).

- L'identificazione di cause ambientali di cancro -

Le prime pubblicazioni che indicano come fattori causali di cancro nell'uomo degli agenti ambientali risalgono al 1761 quando John Hill (2) descrive l'associazione fra tumori del naso e l'uso di tabacco da fiuto, e al 1775 quando Percival Pott nota l'associazione causale fra esposizione alla fuliggine dei camini e cancro dello scroto negli spazzacamini (3). Le osservazioni successive sulle cause ambientali di cancro nell'uomo sono del secolo seguente e concernono la comparsa di tumori cutanei da arsenico a seguito dell'uso terapeutico della soluzione di Fowler nel 1888 (4), e l'alta incidenza di tumori della vescica in lavoratori dei coloranti a base di anilina nel 1895 (5). Nel 1895 Roentgen (6) scopre le radiazioni ionizzanti che vengono quasi immediatamente introdotte nella pratica medica e gia' sette anni dopo vengono riconosciute come cause di tumori nell'uomo (7,8). Le cinque cause ambientali di cancro che si conoscevano alla fine del XIX secolo rappresentano anche i capifila di quattro fra le principali categorie di cause di cancro: occupazionali/industriali (fuliggine e amine aromatiche), voluttuarie o abiti di vita (tabacco), medicinali (arsenico, del quale si riconoscerà solo diecine d'anni piu' tardi il rischio occupazionale), radiazioni (raggi X). Una ulteriore categoria di cause di cancro, quella degli agenti biologici, si apre con la dimostrazione di Peyton Rous nel 1911 del ruolo di un agente filtrabile (un virus) nell'origine di certi tumori nei polli (9).

Nella prima metà del secolo scorso numerosi composti chimici e miscele chimiche vengono identificati come agenti causali di cancro nell'uomo, e diversi processi di produzione industriale vengono chiaramente indicati come fonti di esposizione a cancerogeni (10-13).

- La cancerogenesi sperimentale e il valore predittivo dei suoi risultati -

La cancerogenesi sperimentale ha preso l'avvio dagli esperimenti di Yamagiwa e Ishikawa che per primi riuscirono, nel 1915, a indurre nei conigli tumori della pelle spennellandola con catrame (14). Un allievo di Ishikawa, Tsutsui, riuscì tre anni dopo, modificando la tecnica, ad indurre tumori della cute nei topi (15). La tecnica di Tsutsui fu poi usata in Inghilterra da Passey che nel 1922 riuscì ad indurre tumori maligni della cute dei topi usando un estratto di fuliggine (16). I risultati di Passey vennero accolti come la conferma definitiva delle osservazioni fatte da Pott un secolo e mezzo prima sulla comparsa di tumori dello scroto negli spazzacamini. Il riconoscimento del valore di una tale conferma sembrava implicare che le osservazioni cliniche necessitavano, per essere accettate, di essere confermate sperimentalmente. Nel 1930 viene identificato il primo cancerogeno chimico (1,2,5,6-dibenzantracene), e in seguito vengono isolati dal catrame altri composti ad azione cancerogena e altri ancora vengono sintetizzati de novo (17,18).

Prese così inizio il periodo di predominio della cancerogenesi sperimentale, che si rafforzò ulteriormente per i contributi di Murphy e Sturm (19) e di Sasaki e Yoshida (20) che dimostrarono come i cancerogeni potevano esercitare il loro effetto a distanza dal punto di ingresso nell'organismo, e di quelli di Boyland (21,22) e dei Miller (23) che dimostrarono come in molti casi non era il composto come tale ad avere attività cancerogena, ma uno dei suoi derivati dopo la sua attivazione metabolica.

Il predominio della cancerogenesi sperimentale venne indebolito paradossalmente da uno dei suoi maggiori contributi alla comprensione del processo di cancerogenesi. Infatti dopo aver formulato brillantemente l'ipotesi della cancerogenesi come un processo a più stadi e multifattoriale (24,25), ipotesi che ha subito raccolto ampi consensi, non vi fu un successivo sviluppo di una metodologia adeguata per identificare i vari fattori

implicati nella sequenza di eventi del processo di cancerogenesi.

Un ulteriore attacco alla validita' predittiva della cancerogenesi chimica sperimentale tradizionale, e dei saggi a lungo termine di cancerogenesi in particolare, e' venuto dalla pretesa incapacita' di riprodurre e quindi di confermare negli animali da laboratorio l'evidenza di cancerogenicita' del fumo di tabacco fornita sin dal 1950 da studi epidemiologici condotti in Inghilterra e negli SU (26,27). I risultati di studi condotti in Germania alla fine degli anni 1930 che arrivavano a conclusioni simili, sono stati e sono tuttora sistematicamente ignorati (28). La prima evidenza della cancerogenicita' del catrame e di vari estratti del fumo di tabacco a seguito della loro applicazione sulla cute dei topi, datava dagli anni '30 (29), ed e' stata poi confermata ampiamente in seguito (30). Non si riusciva pero' a indurre tumori polmonari nei roditori esponendoli al fumo per via inalatoria. Per quanto fosse noto che cio' era dovuto alla particolare struttura anatomica delle vie respiratorie superiori dei roditori, l'insuccesso fu usato per screditare la credibilita' generale dei saggi sperimentali di cancerogenicita'.

- L'importanza crescente dei dati epidemiologici -

Fu in quel periodo, e cioe' a meta' degli anni '60 che statistici e epidemiologi si accordarono per definire dei criteri sulla base dei quali un nesso causale per l'origine delle malattie croniche, come il cancro, potesse reggere sulla sola evidenza epidemiologica e quindi in maniera indipendente dall'evidenza sperimentale (31).

Negli anni seguenti vi fu una progressione nell'interpretazione dei dati epidemiologici che, partendo dalla dimostrazione e accettazione che l'evidenza epidemiologica poteva da sola provare un nesso causale, arrivo' alla conclusione che soltanto le osservazioni epidemiologiche, e quindi solo i dati umani, potevano stabilirlo. In tal modo i dati sperimentali venivano relegati a un ruolo subalterno e considerati di secondaria importanza. Cio' nondimeno il valore dei risultati sperimentali non puo' e non deve essere sottovalutato, considerando che in un discreto numero di casi l'evidenza sperimentale di cancerogenicita' per diversi composti chimici ha preceduto di parecchi anni l'evidenza epidemiologica, e avrebbe potuto permettere l'adozione di misure in

grado di prevenire i tumori umani. Il caso del 4-aminodifenile e' in questo senso ,
 esemplare. Questo composto e' stato usato negli Stati Uniti fra il 1935 e il 1955, e nel
 1952 avrebbe dovuto essere introdotto all'uso in Inghilterra. Nel 1952 pero' un saggio a
 lungo termine sui ratti aveva dimostrato la sua cancerogenicit  (32), confermata in
 seguito anche sui cani (33). Sulla base di questi risultati la produzione e uso del
 composto non venne autorizzata in Inghilterra, evitando quindi un'esposizione
 occupazionale che fu all'origine di una serie di tumori della vescica che cominciarono a
 essere osservati negli Stati Uniti a partire dal 1955 (34). In altri casi come, fra gli altri,
 quelli del dietilstilbestrolo (DES) (35,36) e del bis-clorometilene (BCME) (37,38) non
 aver prestato sufficiente attenzione ai dati sperimentali ha avuto gravi conseguenze sulla
 salute degli esposti e ha ritardato di anni o addirittura di decenni la messa in atto di
 misure di prevenzione.

E' importante sottolineare che l'IARC sin dagli anni 1970 raccomanda che “ in
 assenza di dati umani adeguati, e' biologicamente plausibile e prudente considerare
 agenti singoli o miscele per le quali vi sia evidenza sufficiente di cancerogenicit  in
 animali da esperimento come se costituissero un rischio cancerogeno per l'uomo”.

L'IARC anticipava in tal modo di molti anni l'introduzione del principio di precauzione,
 richiamando l'attenzione sul fatto che, qualora i risultati sperimentali venissero scartati
 come incapaci di predire effetti simili nell'uomo, si veniva ad accettare che un potenziale
 effetto nocivo di un fattore di rischio ambientale poteva solo essere accertato a posteriori,
 dopo cioe' aver avuto tempo di causare pienamente il suo effetto patogeno nell'uomo. Vi
 e' la tendenza presso una parte degli epidemiologi di garantirsi saldamente nei confronti
 della possibilit  di produrre dati falsamente positivi, mentre la possibilit  di produrre
 dati falsi positivi non sembra angustiarli in egual misura malgrado le gravi conseguenze
 che l'esposizione a falsi negativi potrebbe generare.

- I ritardi della prevenzione primaria -

Numerosi sono gli esempi dell'ingiustificabile ritardo con il quale misure di
 prevenzione primaria sono state messe in atto. Esempio e' il caso delle amine

aromatiche. Nel 1921 l'International Labour Office (ILO), ad esempio, aveva pubblicato un rapporto nel quale certe amine aromatiche, in particolare benzidina e 2-naftilamina, la cui cancerogenicità era stata comunque già segnalata nel 1895, venivano ufficialmente indicate come cancerogene (39). Malgrado le informazioni fossero più che sufficienti e i relativi dati scientifici alla portata di chiunque si prendesse la briga di occuparsene, a parte alcune iniziative limitate, sarà solo negli anni 1960 che verranno adottate le prime misure legislative per regolare o proibire la produzione e l'uso di un numero limitato di composti chimici identificati da tempo come cancerogeni umani (40,41).

Altri esempi di ritardi totalmente ingiustificati sono, fra i tanti, quello nei confronti del bis-clorometilene (BCME) e quello, forse il più tragico e con gli effetti più nefasti, dell'amianto.

- Cause e meccanismi -

L'acquisizione e il raffinamento di tecnologie capaci di analizzare a livello molecolare i meccanismi sottesi al processo di cancerogenesi ha fatto progredire considerevolmente la comprensione della serie di eventi che conduce al "point of no return" della trasformazione neoplastica. Sviluppando e approfondendo l'ipotesi dell'origine a più stadi e multifattoriale (originalmente a due stadi o "two-stage hypothesis" (24,25), la biologia molecolare ha messo in evidenza il ruolo di mutazioni multiple, come pure di attivazione o inibizione di attività geniche, nel conferire un vantaggio selettivo per la crescita cellulare, fino al sottrarsi ad ogni meccanismo di controllo. Le mutazioni e le alterazioni di funzione possono riguardare tre classi di geni: i proto-oncogeni, i geni soppressori e i geni della riparazione del DNA (42). La progressione dei tumori è stata così definita come l'acquisizione graduale di caratteristiche di malignità che richiedono diversi cambiamenti del genoma a loro volta favoriti da un'aumentata instabilità genomica (43-45).

Il progredire delle conoscenze sui meccanismi molecolari della cancerogenesi potrà verosimilmente condurre alla possibilità di interrompere la catena di eventi che conferisce alle cellule trasformate le caratteristiche di invasività e di dare metastasi. Si aprono in tal modo le prospettive di sostanziali miglioramenti diagnostici, soprattutto

delle diagnosi precoci , e terapeutici. Da un periodo nel quale le cause di cancro venivano identificate attraverso i dati sperimentali ed epidemiologici , pur nella scarsa comprensione dei meccanismi sottesi, siamo passati a un periodo nel quale la comprensione dei meccanismi progredisce rapidamente, senza pero' contribuire all'identificazione di nuovi agenti cancerogeni o alla definizione di una nuova strategia di prevenzione primaria. La serie di eventi che sfocia nella crescita neoplastica ha tuttavia delle cause e un'azione preventiva che miri a evitare di esserne esposti o a ridurre drasticamente l'esposizione rimane tuttora la via piu' efficace per ridurre la morbilita' e la mortalita' per cancro.

- Le classificazioni dei cancerogeni ambientali -

Sono state proposte in passato diverse liste di cancerogeni per l'uomo. Le piu' note e autorevoli sono quella pubblicata da Hueper & Conway nel 1964 (10) che includeva 17 composti o gruppi di composti chimici, e quella che si puo' estrarre da un Technical report della WHO, pure del 1964 (46) e che comprendeva 16 agenti cancerogeni per l'uomo.

Attualmente le piu' credibili liste degli agenti ambientali cancerogeni per l'uomo sono quelle che si possono costruire sui dati forniti dal National Toxicology Program (NTP) americano (47), e soprattutto dall'International Agency for Research on Cancer (IARC).

A tuttoggi l'IARC riconosce come cancerogeni umani (Gruppo 1 nella classificazione dell'IARC) 88 fra singoli agenti ambientali, miscele ed esposizioni lavorative complesse (Tabella 1). L'IARC riconosce inoltre 64 agenti ambientali come probabili cancerogeni umani (Gruppo 2A nella classificazione dell'IARC) (Tabella 2), e 236 come possibili cancerogeni umani (Gruppo 2B dell'IARC) (Tabella 3). Il National Toxicology Program del National Institute of Environmental Health Sciences, nel suo decimo rapporto sui cancerogeni (47) riconosce 48 agenti ambientali come cancerogeni umani e

163 come probabili cancerogeni umani (*reasonably expected to be human carcinogens*).

I criteri seguiti dal NTP per assegnare un agente a una delle due categorie sono molto simili a quelli adottati dall'IARC per assegnare un agente al gruppo 1 o al gruppo 2. La differenza nel numero totale di cancerogeni umani riconosciuti o probabili cancerogeni umani non è dovuto a differenti criteri di valutazione, che sono in realtà molto simili, ma al fatto che il programma americano, essendo cominciato dodici anni dopo il programma dell'IARC, non ha avuto materialmente il tempo di prendere in considerazione lo stesso numero di agenti ambientali.

I criteri che l'IARC ha adottato per includere un agente nei tre gruppi indicati qui sopra, sono stati elaborati negli anni 1970, e successivamente riconsiderati. Attualmente (48) sono i seguenti:

- Gruppo 1: L'AGENTE O MISCELA O ESPOSIZIONE COMPLESSA E' CANCEROGENA PER LUOMO.

Evidenza sufficiente di cancerogenicità nell'uomo. Eccezionalmente può entrare in questo gruppo un agente, miscela o esposizione complessa anche quando non vi sia evidenza sufficiente di cancerogenicità nell'uomo, ma vi sia evidenza sufficiente di cancerogenicità negli animali da esperimento e una forte evidenza che l'agente o la miscela agisce negli individui esposti con un meccanismo di cancerogenicità rilevante (*through a relevant mechanism of carcinogenicity*).

- Gruppo 2A: L'AGENTE O MISCELA O ESPOSIZIONE COMPLESSA E' PROBABILMENTE CANCEROGENA PER L'UOMO.

Questa categoria è usata quando vi è evidenza limitata di cancerogenicità nell'uomo ed evidenza sufficiente di cancerogenicità negli animali da esperimento. In certi casi un agente o miscela o esposizione complessa può essere assegnata a questa categoria quando vi è un'evidenza inadeguata di cancerogenicità nell'uomo, evidenza sufficiente di cancerogenicità negli animali da esperimento e una forte evidenza che la cancerogenesi è mediata da un meccanismo che opera anche nell'uomo.

Eccezionalmente un agente o miscela o esposizione complessa può essere classificato in questa categoria sulla sola base di una evidenza limitata di cancerogenicità nell'uomo.

- Gruppo 2B: L' AGENTE O MISCELA O ESPOSIZIONE COMPLESSA E' POSSIBILMENTE CANCEROGENA PER L'UOMO.

Questa categoria e' usata per agenti o miscele o esposizioni complesse per le quali vi e' evidenza limitata di cancerogenita' nell'uomo e un'evidenza di cancerogenita' meno che sufficiente negli animali da esperimento. Puo' anche essere usata quando vi e' evidenza inadeguata di cancerogenita' nell'uomo, ma vi e' evidenza sufficiente di cancerogenita' negli animali da esperimento. In taluni casi puo' essere incluso in questo gruppo un agente o miscela o esposizione complessa per il quale vi e' evidenza inadeguata di cancerogenita' nell'uomo, ma evidenza limitata di cancerogenita' negli verosimilmente condurre alla possibilita' di interrompere la catena di eventi che conferisce alle cellule trasformate le caratteristiche di invasivita' e ' di dare metastasi. Si aprono in tal modo le prospettive di sostanziali miglioramenti diagnostici, soprattutto delle diagnosi precoci, e terapeutici. Da un periodo nel quale le cause di cancro venivano identificate attraverso i dati sperimentali ed epidemiologici, pur nella scarsa compr animali da esperimento insieme all'evidenza di sostegno di altri dati rilevanti.

- **Bibliografia** -

- 1 Tomatis,L, and Huff, J. Evolution of research in Cancer Etiology . In: The Molecular Basis of Human Cancer,W.B.Coleman and J.Tsongalis(eds.). Humana Press Inc., Totowa, NJ, 2002, pp.189-201.
2. Hill, J. Cautions Against the Immoderate Use of Snuff, R.Baldwin and J.Jackson, London, 1761.
3. Pott,P. Chirurgical Observations Relative to the Cataract, the Polypus of the Nose,the Cancer of the Scrotum, the Different Kinds of Ruptures and the Mortification of the Toes and Feet. Hawes, Clarke and Collins, London, 1775.
4. Hutchinson,J. On some examples of arsenic-keratosis of the skin and arsenic-cancer. Trans.Path.Soc. London,1888,39:352-363.
5. Rehn,L. Bladder ancer in fuchsin workers. Arch.fur Klin.Chirurgie, 1895,50: 588-600.
- 6 Roentgen,W.C. Ueber eine neue Art von Strahlen. Sitzungsber. Phys. Med. Gesellsch. Wurtzb.,1895, 132-141.
7. Frieben,A. Demonstration eines Cancroid der rechten Handrucksens, das sich nach langdauernder Einwirkung von Roentgenstrahlen entwickelt hat. Fortschr.Roentgenstr.,1902,6:106-111.
8. Sick,H. Karzinom der'Haut das auf dem Boden eines Roentgenulcus entstanden ist.

Muench.Med.Wochenschr., 1902,50:1445

9. Rous, P. A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. *J.Exp.Med.*, 1911,13:397-411.
10. Hueper, W.C., and Conway, W.D. *Chemical Carcinogenesis and Cancer*. C.C.Thomas, Publisher, Springfield, Ill., 1964.
11. Tomatis, L., Agthe, C., Bartsch, H., Huff, J., Montesano, R., Saracci, R. et al. Evaluation of the carcinogenicity of chemicals: a review of the monograph program of the International Agency for Research on Cancer. *Cancer Res.* 1978,38:877-885.
12. Tomatis, L., Aitio, A., Wilbourn, J., and Shuker, L. Human carcinogens so far identified. *Jpn.J.Cancer Res.*, 1989,80:795-807.
- 13. Huff, J. Chemical causally associated with cancers in humans and in laboratory animals: a perfect concordance. In : *Public Health and Preventive Medicine*, Waalkes, M.P. and Ward, J.P. (eds), Raven Press, New York, 1994, pp543-569.
14. Yamagiwa, K., and Ichikawa, K. Experimentelle Studien ueber die Pathogenese der Epithelialgeschwulste. *Mitt.Med.Ges.*, 1915,15:295-344.
15. Tsutsui, H. Ueber das kuenstlich erzeugte Cancroid bei der Maus. *Gann*, 1918,12:17-21.
16. Passey, R.D. Experimental soot cancer. *Br.Med.J.*, 1922,ii:1112-1113.
17. Kennaway, E.I, and Hieger, I. Carcinogenic substances and their fluorescence spectra. *Brit.Med.J.* 1930, 1:1044-1046.
18. Cook, J.W., Hieger, I., Kennaway, L. and Mayneord, W.V. The production of cancer by pure hydrocarbons. *Proc.Royal Soc. Part B*, 1932, 111:455-484.
19. Murphy, J.B. and Sturm, E. Primary lung tumors in mice following the cutaneous application of coal tar. *J.Exp.Meed.*, 1925,42:693-700.
20. Sasaki, T., and Yoshida, T. Experimentelle erzeugung des Leberkarzinom durch Fütterung mit o- Amidoazotoluol. *Virchows Arch.Path.Anat.*, 1935,295:175-200.
21. Boyland, E. and Levi, A.A. Metabolism of polycyclic compounds. I. Production of hydroxydihydro-anthracene from anthracene. *Biochem.J.* ,1935,39:2679-2683.
22. Boyland, E. and Weigert, F. Metabolism of carcinogenic compounds. *Br.Med.Bull.*, 1947,4:354-359.
23. Miller, E.C. and Miller, J.A. The presence and significance of bound aminoazo dyes in the livers of rats fed p-dimethylaminoazobenzene. *Cancer Res.*, 1947,7:468-480.
24. Berenblum, I. The mechanism of carcinogenesis: a study of the significance of carcinogenic action and related phenomena. *Cancer Res.*, 1941, 1:897-914.
25. Berenblum, I., and Shubik, P. A new quantitative approach to the study of the stages of chemical carcinogenesis in the mouse's skin. *Br.J.Cancer*, 1947,1:383-391.
26. Doll, R. and Hill, B.A. Smoking and carcinoma of the lung. *Br.Med.J.*, 1950,2:739-748.
27. Wynder, E.L., and Graham, F.A. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. A study of six hundred and eighty-four proved cases. *JAMA*, 1950,143:329-336.
28. Proctor, R.N. *The Nazi War on Cancer*, Princeton University Press, Princeton, 1999.
29. Roffo, A.H. Cancer-producing unit of the tars from different types of tobacco. *BIME*, 1938,15:349-356
30. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 38 Tobacco Smoke, IARC, Lyon 1986.

31. Hill, B.A. The environment and disease: association or causation? *Proc.R.Soc .Med.*, 1965,56:295-300.
32. Walpole,A.L.,Williams,M.H.C., and Roberts,D.C, The carcinogenic action of 4-aminodiphenyl and 3:2'-dimethyl-4-aminodiphenyl.*Br.J.Ind.Med.*,1952,9:255.
33. Walpole,A.L., Williams,M.H.C., and Roberts,D.C. Tumours of the urinary bladder in dogs after ingestion of 4-aminodiphenyl. *Br.J.Ind.Med.*,1954,11:105.
34. Melick,M.R.,Koss,L.G., Ricci,A. et al. The first reported cases of human bladder tumours due to a new carcinogen-xenylamine. *J.Urol.*,1955,74:760
35. Lacassagne,A., Apparition d'adenocarcinomes mammaires chez des souris males traitees par une substance oestrogene synthetique. *C.R.Soc.Biol.(Paris)*,1938,129:641-643.
36. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans, vol.21, Sex Hormones, IARC Lyon 1979.
37. Van Duuren,B.L., Sivak,A., Goldschmidt, B.M. et al. Carcinogenicity of halo-ethers. *J.Nat.Cancer Inst.*,1969,48-1431.
38. Laskin,S.,Kushner,M., Drew,R.T., et al. Tumors of the respiratory tract induced by inhalation of bis(chloromethyl)ether.*Arch.Environ.Health*,1971,23:135.
39. International Labour Office (ILO). Cancer of the bladder among workers in aniline workers. *Studies and Report, Series F, No.1, Ilo, Geneva, 1921.*
40. Montesano,R, and Tomatis,L. Legislation concerning chemical carcinogens in several industrialized countries. *Cancer Res.*,1977,37:310-316.
41. Carnevale,F.,Montesano,R., Partensky,C., and Tomatis, L. Comparisons of regulations on occupational carcinogens in several industrialized countries.. *Am.J.Ind.Med.* 1987, 12: 453-473 .
42. Reinartz,J.J. Cancer Genes. In: *The Molecular Basis of Human Cancer*. W.B. Coleman and G.J Tsongalis (eds),Humana Press, Totowa, New Jersey, 2002, pp.45-64.
43. Nowell, P. The clonal evolution of tumor cell population. *Science*, 1976, 194:23-28.
44. Cheng, K.C., and Loeb, L.A. Genomic instability and tumor progression: mechanistic consideration. *Adv.Cancer Res.*,1993,60:121-156.
45. Fearon,,E.R., and Vogelstein,B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 1990,61:759-776.
46. World Health Organization . Prevention of Cancer. WHO Technical Report No. 276, Geneva, Switzerland, 1964.
47. National Toxicology Program, 10th report on Carcinogens., N.I.E.H.S., Research Triangle Park, North Carolina, 2002.
48. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol.82. Preamble. IARC, Lyon 2002

AMIANTO

L' amianto e' noto, ed e' stato usato, da tempi antichi. I primi reperti che ne indicano il suo uso risalgono a piu' di 2000 anni avanti Cristo. I romani come pure i vichinghi sapevano tesserlo e del suo uso fanno menzione Erodoto e Plinio (1), e non era ignoto in Asia, dato che Marco Polo riferiva infatti che nelle province del nord della Cina veniva tessuto un panno con una fibra minerale estratta dalla terra (2). Anche i pericoli legati all'esposizione all'amianto erano noti dai tempi antichi. Pur senza conoscere la natura della lesione indotta o il meccanismo di induzione dei problemi respiratori che ne derivavano, gli effetti nefasti dell'inalazione delle fibre di amianto erano tanto evidenti da non poter essere ignorati. Plinio scrive che gli schiavi che lavoravano l'amianto portavano una sorta di mascherina per limitare l'inalazione della polvere (3).

Nel diciassettesimo secolo in Italia veniva usato per fare tipi speciali di carta e tessuti incombustibili. Nel 1827 il cavaliere bolognese Giovanni Aldini, professore di fisica nipote di Galvani, persuase un tessitore di Lione di fare un tessuto a base di amianto con il quale confezionare un vestito protettivo contro il fuoco (4). Il vestito venne presentato pubblicamente nel 1827 a Milano e successivamente in diverse capitali europee.

La produzione commerciale di amianto inizia attorno alla meta' dell'800 e si espande con la scoperta e lo sfruttamento dei giacimenti canadesi fra il 1876 e il 1878. In Russia lo sfruttamento commerciale dei giacimenti inizia nel 1885 e in Sudafrica nel 1906. In Italia la prima miniera commerciale di amianto venne aperta nel 1870 in Piemonte. Nel 1874 nasce la Italo-English Pure Asbestos Company la cui iniziale fortuna viene presto oscurata dalla scoperta dell'amianto nel Quebec. La produzione italiana passa da 20.000 tonnellate annue nel 1942, a 40.000 nel 1960, per arrivare nel 1970 a 130.000 tonnellate, ossia il 3-4% della produzione mondiale.

All'inizio del '900 inizia in Italia la produzione industriale di tubature di cemento amianto che poco dopo prende piede anche negli Stati Uniti. Nel 1906 l'amianto viene impiegato per la prima volta nei sistemi di frenatura e nel 1931 si diffonde, a partire dall'Inghilterra, la tecnica di applicazione a spruzzo dell'amianto (1).

Il forte incremento alla produzione di amianto ha preso inizio durante la prima guerra mondiale ed e' poi continuato fino ad epoca recente. Nel 1960 la produzione mondiale di amianto era di oltre 2 milioni di tonnellate annue e nel 1976 di oltre cinque milioni (1,5), delle quali il 29% e il 44% erano prodotti rispettivamente da Canada e URSS. Gli altri paesi produttori sono, o erano, il Sud Africa, la Rhodesia (Zimbabwe), la

Cina, l'Italia e gli SU. Sono stati identificati 3000 usi diversi per l'amianto (5), ma le costruzioni a base di cemento-amianto hanno da se' sole assorbito il 70% della produzione mondiale..

I primi resoconti ufficiali sugli effetti nocivi dell'amianto affiorano in Inghilterra dove l'amianto viene incluso nel 1902 fra le polveri note per essere dannose all'uomo (1), in Francia dove nel 1906 viene segnalato un eccesso di morti fra i filatori e i tessitori di amianto (6), e in Italia dove nel 1908 vengono descritti trenta casi di morte di lavoratori delle cave di amianto per malattia polmonare grave, diagnosticata come tubercolosi di tipo particolarmente severo e rapidamente progressiva (7). Per lungo tempo l'attenzione dei patologi e medici sara' puntata sull'abbinamento tubercolosi – asbestosi, interpretando l'asbestosi principalmente come fattore aggravante della tubercolosi.

Nel 1924 viene descritto un tipo particolare di fibrosi polmonare dovuta alle fibre di amianto alla quale nel 1927 fu per la prima volta attribuita il nome di asbestosis (8,9), e il Medical Inspector of Factories in Inghilterra presenta nel 1930 al parlamento un rapporto nel quale viene denunciato che l'inalazione di amianto e' all'origine di un grave tipo di fibrosi. La soppressione della polvere viene riconosciuto a livello ufficiale come il miglior rimedio ai danni casuati dall'amianto (10), ma produzione e uso delle fibre continuano indisturbati senza che vengano prese misure di protezione per gli esposti. Da parte italiana una serie di casi di asbestosi venne descritta da Lovisetto e da Mussa (11,12) e poi presentata al Congresso Internazionale di Johannesbrug del 1930 (13), mentre nel 1939 Mottura pubblica uno studio approfondito sulla patogenesi dell'asbestosi (14).

L'associazione con il carcinoma polmonare viene descritta per la prima volta nel 1935 negli SU (15) e in Inghilterra (16). Il carcinoma polmonare negli esposti all'amianto viene descritto per la prima volta come malattia professionale in Germania già nel 1938 (17), e nel 1941 viene pubblicata la prima parziale conferma sperimentale dell'induzione di tumori polmonari con amianto (18), ed e' infine in Germania che nel 1942 il carcinoma polmonare associato ad asbestosi viene riconosciuto ufficialmente come malattia professionale indennizzabile (19).

Rapporti isolati di casi di tumore della pleura comparvero negli anni '30 e '40, e nel 1931 venne proposto il termine mesotelioma. L'associazione fra asbestosi e mesotelioma della pleura e del peritoneo viene menzionata ripetutamente in diverse pubblicazioni alla fine degli anni '40 e inizio degli anni '50, sulla base delle quali si sarebbe potuto stabilire come definitivamente provata la relazione causale fra esposizione ad amianto e mesotelioma. Generalmente si ascrive pero' a Chris Wagner il merito di averne fornito la prova inoppugnabile. Wagner descrive 33 casi di mesotelioma, confermati istologicamente, dei quali 28 si erano manifestati in minatori esposti a crocidolite e 5 in lavoratori esposti nell'industria manifatturiera dell'amianto (20). Nel 1962 pubblica i dati sull'induzione sperimentale di mesotelioni nei ratti (21) e nel 1965 descrive 87 casi di mesoteliomi osservati a partire dal 1953 (22). Solo una parte di questi si era manifestata in lavoratori con documentata esposizione professionale, mentre piu' della meta' dei casi riguardava individui che vivevano nelle vicinanze delle miniere o dell'industria manifatturiera dell'amianto. L'amianto quindi, oltre a rappresentare un grave pericolo nell'ambiente di lavoro, costituiva un pericolo anche nell'ambiente

generale, dove la concentrazione di fibre d'amianto e' molto piu' bassa che nell'ambiente di lavoro. La relazione causale che esiste per la grande maggioranza dei mesoteliomi maligni non e' quindi obbligatoriamente legata a un'asbestosi di origine occupazionale, ma puo' essere determinata sia da un'esposizione a concentrazioni relativamente basse di amianto che da un'esposizione all'amianto anche al di fuori dell'ambiente di lavoro.

Vigliani, Mottura e Maranzana pubblicano nel 1965 uno studio su 879 casi di asbestosi in Piemonte e Lombardia. Fra i 172 deceduti di questo gruppo, vengono identificati 15 casi di carcinoma polmonare e 3 casi mesoteliomna, ai quali si devono aggiungere un caso di carcinoma polmonare e 2 casi di mesotelioma ancora viventi (23).

Nel 1976 un gruppo di lavoro dell'IARC dichiara che vi e' sufficiente evidenza sperimentale di cancerogenicita' per l'amianto in tutte le sue forme commerciali, e che crocidolite, crisotilo, amosite, antofillite, tremolite misto a antofillite e crisotilo sono tutte forme di amianto cancerogene per l'uomo. I tumori indotti sono soprattutto carcinomi polmonari e mesoteliomi della pleura e peritoneo, ma anche tumori del tratto gastrointestinale e della laringe. Nella Monografia dell'IARC, pubblicata l'anno seguente (5) e' affermato che non e' possibile stabilire se esista un livello di esposizione per l'uomo al di sotto del quale non si verifichi un aumento di rischio di cancro, non e' possibile cioe' stabilire un valore di soglia al di sotto del quale l'esposizione ad amianto possa essere considerata innocua.

Per decenni si sono susseguiti gli sforzi concertati e ben orchestrati delle industrie

produttrici e manifatturiere di amianto per sopprimere, modificare o occultare qualunque evidenza dei rischi conseguenti all'esposizione alle fibre, usando tutti i mezzi a disposizione, dalla corruzione, alle minacce, alla frode scientifica (1,3,24-27) Malgrado la relazione causale fra amianto e tumori fosse nota a partire dagli anni 1930, fosse stata confermata negli anni 1940, prima per il carcinoma polmonare poi per i mesoteliomi, e ancor piu' ampiamente documentata negli anni 1950 (25,27), produzione, usi e diffusione dell'amianto hanno continuato ad aumentare senza che venissero messe in atto adeguate misure di protezione. Negli US, ad esempio, malgrado il vasto consenso scientifico sulla relazione causale amianto-tumori, i primi limiti ufficiali alla concentrazione di fibre d'amianto venivano adottati a partire dal 1970 (limitazioni volontarie e non vincolanti esistevano gia' in alcune industrie dalla fine degli anni '60) . Si trattava comunque di concentrazioni troppo alte che non garantivano l'incolumita' degli esposti (1). Nel 1989 l'EPA metteva a punto un regolamento per bandire totalmente l'amianto, ma con una piroetta legale le industrie interessate sono riuscite a limitare l'applicazione del regolamento agli usi nuovi dell'amianto, ottenendo cosi', per ora, che l'amianto possa continuare a venir impiegato per gli usi gia' noti. La maniera con la quale l'evidenza sia sperimentale che epidemiologica della cancerogenicit  dell'amianto nelle sue varie forme e' stata manipolata, fornisce la dimostrazione esemplare, anche se di certo non unica, della abilit  di chi detiene il potere economico nel sopprimere o controllare la diffusione dell'informazione scientifica, e nel reclutare ai propri fini medici e ricercatori disposti a servirli (28).

Un triste e tragico esempio delle gravi conseguenze legate al ritardo nel riconoscere l'esistenza di un rischio e nell'adottare misure di protezione, e' quello di Wittenoon (29).

In questa localita' del nord-ovest dell'Australia, dove negli anni 1930 era stato scoperto un giacimento di amianto (crocidolite), dopo la seconda guerra mondiale erano affluiti numerosi emigranti italiani(erano attorno al 16% dei minatori), per lo piu' addetti ai lavori piu' ingrati (30,31). Le condizioni di lavoro erano particolarmente pesanti e non presupponevano alcuna protezione, ispirate com'erano al massimo sfruttamento, i lavoratori e le loro famiglie abitavano poco lontano dalle miniere in un ambiente fortemente inquinato e dove, per di piu', le strade erano pavimentate con amianto. La miniera di Wittenoon e' stata chiusa nel 1966, ma sia nei lavoratori che nei membri delle loro famiglie e in coloro che pur non lavorando alla miniera risiedevano nelle sue vicinanze, la mortalita' per asbestosi , carcinoma polmonare e mesoteliomi gia' ora molto alta, e' destinata inevitabilmente ad aumentare ulteriormente nei prossimi due decenni (32,33).

Le proiezioni della mortalita' per mesotelioma in Inghilterra (34) e in altri paesi europei, prevedono un continuo aumento nei prossimi ventanni (35) mentre continuera' anche ad aumentare la mortalita' per carcinoma polmonare. Malgrado l'evidenza piu' che convincente della relazione causale fra esposizione all'amianto e mesotelioma maligno, solo su una parte dei mesoteliomi viene fatta generalmente un'indagine sulla loro possibile relazione con un' esposizione all'amianto, sia professionale o accidentale .L'underreporting dei mesoteliomi come tumori occupazionali e aventi diritto a compensazione e' comune a molti paesi (36).

Nel periodo 1970-1994 il tasso annuo di mortalita' per mesotelioma maligno e' passato in Italia da 0.8 per 100.000 a 1.29 per 100.000, mentre il numero dei morti per

mesoteliomi e' passato da 375 a 998. A livello europeo l'Italia si colloca al quarto posto per mortalita' per mesotelioma maligno nei maschi e al primo nelle femmine (37). Nel 1991 con il D.L.n.277 l'Italia ha infine dato seguito alla direttiva CEE del 1983 n.477 sull'amianto e ha istituito presso l'ISPESL un registro dei casi accertati di asbestosi e di mesotelioma correlati con esposizione all'amianto. Il primo rapporto del Registro Nazionale dei Mesoteliomi e' stato pubblicato nel 2001 (38). Da tale rapporto risulta che nel periodo 1993-1996 sono stati segnalati e registrati 991 casi di mesotelioma dei quali 747 con sede pleurica. L'eta' media dei casi era di anni 64.5 con il 43.3% dei casi di eta' inferiore ai 65 anni. Il mesotelioma maligno e' stato incluso nella lista delle malattie professionali nel giugno 1994 (Decreto Presidenziale n.336/1994) e viene cosi' infine riconosciuta ufficialmente, con un ritardo difficilmente giustificabile, la sua indennizzabilita' anche in assenza di asbestosi.

In Italia il caso piu' noto di esposizione sia professionale che non occupazionale e' quello di Casale Monferrato. Oltre all'eccesso significativo di morti per carcinoma polmonare, asbestosi e mesoteliomi dei lavoratori nei lavoratori della fabbrica di cemento-amianto (Eternit) (39), sono stati segnalati dapprima casi di mesoteliomi nelle mogli dei lavoratori della fabbrica di amianto-cemento (40) e poi di mesoteliomi nella popolazione non esposta per ragioni di lavoro, ma residente a Casale, cioe' a non grande distanza dalle fabbriche (41,42). Risultati simili sono emersi da uno studio multicentrico in tre diversi paesi (43): abitare a meno di 2km dalla fabbrica di amianto comporta un rischio considerevolmente elevato di mesotelioma, ma un aumento di rischio e' tuttora evidente nei residenti fino a 5 Km dalla fabbrica.

Si ritiene che l'eccesso di carcinoma polmonare negli esposti ad amianto per ragioni

occupazionali, sia tra una volta e mezzo e tre volte quella per mesotelioma (44). Da uno studio approfondito sul ruolo dell'amianto come causa di tumore polmonare, basato sulla rigorosa verifica anatomo-patologica di ogni singolo caso preso in esame, risulta inoltre che intorno al 6% di tutti i casi di tumore polmonare in una serie di casi non selezionati, e' attribuibile all'amianto. In diversi di questi casi la presenza di corpuscoli di amianto coesisteva con una fibrosi interstiziale di varia entita' che ha potuto essere messa in evidenza solo da una ricerca accurata che ha permesso giungere alla diagnosi istopatologica di asbestosi. (45). In particolare la presenza di corpuscoli dell'asbesto poteva spesso essere messa in evidenza nel tessuto digerito (anche in concentrazioni superiori a quella di 1000 corpuscoli per grammo secco, comunemente considerata come attendibile indicatore di esposizione di tipo professionale) senza che necessariamente questi fossero evidenti sulla comune sezione istologica. A livello nazionale il 6% dei tumori polmonari attribuibili a un'esposizione ad amianto sulla base della dimostrazione istologica, significa circa 2000 casi all'anno (45). Una percentuale simile, e cioe' del 5% e del 5,7% di tutti i tumori polmonari e' ritenuta attribuibile, su base epidemiologica, a un'esposizione non riconosciuta come occupazionale all'amianto, rispettivamente negli Stati Uniti e in Scozia,. Gli studi piu' recenti concordano sul fatto che la presenza di asbestosi non sia una condizione necessaria per validare la relazione causale tra amianto e carcinoma polmonare (46,47).

Lo studio di Mollo (45) conferma con autorevolezza quanto gia' era stato sostenuto in passato (48), e cioe' che il carcinoma polmonare puo' essere considerato conseguente a un'esposizione ad amianto in assenza di asbestosi messa in evidenza radiologicamente o istologicamente. Lo studio di Mollo dimostra inoltre chiaramente che una ricerca

approfondita e sistematica e' in grado di mettere in evidenza una fibrosi iniziale o un'asbestosi minima, verosimilmente conseguente all'esposizione a basse concentrazioni di amianto. Viene cosi' ad essere ulteriormente confermato quanto affermato nella monografia dell'IARC del 1977 (5), che non e' possibile stabilire un livello di esposizione all'amianto che possa essere considerato orivo di rischio oncogeno o innocuo.

- Bibliografia -

1. Selikoff,I.J., Lee,D.H.K. Asbestos and Disease. Academic Press.New York,1978.
2. Castleman,B.I. Asbestos: Medical and Legal Aspects. Law and Business Inc.,Clifton,NJ,1986).
3. Murray,R. Asbestos: a chronology of its origin and health effects. Brit.J. Ind. Med., 1990,47:361-365.
4. Valentin,M. Travail des hommes et savants oublies. Editions Docis,Paris,1978 pp.177-84.
5. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk. Vol.14. Asbestos, IARC, Lyon,1977.
6. Auribault,M. Note sur l'hygiene et la securite' des ouvriers dans les filateurs et tissages d'amianto. Bull.Insp.Trav. Paris, 1906,14:120.
7. Scarpa,M. Industria dell'amianto e tubercolosi. Atti 17.mo Congr.Soc.It.Medicina Interna:128.
8. W.E. Cooke. Fibrosis of the lungs due to inhalation of asbestos. Brit.med.J.,1924,2:147.
9. W.E.Cooke. Pulmonary asbestosis. Brit.J.Cancer,1927,2:1024-1025.
10. Merewheter,E.R.A. and Price,C.W. Report of the effects of asbestos dust on the lungs and dust suppression in the asbestos industry. .H.M.Stationery Office, London, 1930.
11. Lovisetto ,D. Asbestosi. In: Studi sulla pneumoconiosi in Italia. Istituto Poligrafico dello Stato.,Roma,1930
12. Mussa,G. Note cliniche e radiologiche sulla pneumoconiosi da amianto. In: Studi sulla pneumoconiosi in Italia, Istituto Poligrafico dello Stato, Roma, 1930.
13. - ILO (international Labour Office). Records of the International Conference Held at Johannesburg, 12-13 August 1930. Stud.Rep.Ser.F., no.13, ILO, Geneve,1930.
14. Mottura,G. L'interpretazione patogenetica dell'asbestosi polmonare sulla base del reperto linfoghiandolare. Rass.Med.Industr.,1939,10:321-330.
15. Lynch,K.M. and Smith,W.A. Pulmonary asbestosis. III. Carcinoma of lung in asbestos-silicosis. Amer.J.Cancer,1935,24:56-64.

16. Gloyne,S.R. Two cases of squamous carcinoma of the lung occurring in asbestosis. *Tubercle*.1935,17:5-10.
17. Nordman,M. Der Berufskrebs der Asbestarbeiter. *Z.Krebsforsch.*,1938,47:288-302.
18. Nordman,M., und Sorge,A. Lungenkrebs durch Asbeststaub in Tierversuch. *Z. Krebsforsch.*,1941,51:168-182.
19. Proktor,R.N. *The Nazi War on Cancer*. Princeton University Press,Princeton, NJ,1999.
20. Wagner,J.C.,Sleggs,C.A., and Marchand,P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the north western Cape Province. *Brit.J. Ind.Med*,1960,17:260-271.
21. Wagner,J.C. Experimental production of mesothelial tumors of the pleura by implantation of dusts in laboratory animals. *Nature*,1962,196:180-183.
22. Wagner,J.C. E pidemiology of diffuse mesothelial tumors: Evidence of an association from studies in South Africa and the United Kingdom.*Ann.N.Y.Acad.Sci*,1965,132:575-578.
23. Vigliani,E.C., Mottura,G.,Maranzana,P. Association of pulmonary tumors with asbestosis in Piedmont and Lombardy. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*,1965,132:558-574.
24. Lilienfeld,D.E. The Silence: The Asbestos Industry and Early Occupational Cancer Research – A Case Study. *Am.J.Pub.Helath*,1991,81:791-800.
25. Enterline,P.E. Changing Attitudes and Opinions Regarding Asbestosis and Cancer 1934—1965. *Am.J.Ind.Med.*,1991,20:685-700.
26. Hardy,H.L., Egilman,D.S. Corruption of occupational medical literature: The asbestos example. *Am.J.Ind.Med.*,1991,20:128-129.
27. Egilman,D.S., Hardy,H.L. Manipulation of early animal research on asbetsos cancer. *Am.J.Ind.Med.*,1993,24:787-791.
28. Abrams,H.K. Some Hidden History of Occupational Medicine. *Environ.Res.*,1992,59:23-35.
29. McCulloch, J. *Asbestos: its human cost*. University of Queensland Press, St.Lucia, 1986.
30. Layman, L. The Blue Asbestos Industry at`Wittenoon in Western Australia: A short history. In: *Malignant Mesothelioma*,D.W.Henderson,K.B.Shilkin, S.Lee, P.Langlois,D.Whitaker (eds.), Hemisphere Publishing Corporation, New York,1992,pp 305-327
31. Merler, E., Ercolanelli,M.,deKlerk, N., Lund,H.G., Musk,W., and Cappelletto,F. On the Italian migrants to Australia who worked at the crocidolite mine at Wittenoon gorge, Western Australia. In: *Contributions to the History of Occupational ands Environmental Prevention*. A.,Grieco,S.Iavicoli and G.Berlinguer (eds.), Elsevier Science, 1999, pp.277-304
32. Musk,A.W.,de Klerk,N.H., Eccles,J.L., Hobbs,M.S.,Armstrong,B.K., Layman,L. and McNulty,J.C. Wittenoon,Western Australia: A Modern Industrial disaster.. *Am.J.Ind.Med.*,1992,21:735-747.
33. Hansen,J.,de Klerk,N.H.,Eccles,J.L.,Musk,A.W., and Hobbs,S.T. Malignant mesothelioma after environmental exposure to blue asbestos. *Int.J.Cancer*, 1993,54:578-581.
34. Peto, J.,Hodgson,J.T.,Matthews,F.E., Jones,J.R. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet*,1995,345:535-539.
35. Peto,J.,Decarli,A.,LaVecchia,C.,Levi,F.,and Negri,E. The European mesothelioma

- epidemic. *Brit.J.Cancer*, 1999,79:666-672.
36. Anderson,E.,and Toren,K. Pleural Mesotheliomas Are Underreported as Occupational Cancer in Sweden. *Am.J.Ind.Med.*,1995,27:577-580.
37. Merler,E., Chellini,F. Epidemiologia dei tumori primitive della pleura. *Ann.Ist.Sup.Sanita'*,1992,29:33-146.
38. ISPELS. Registro Nazionale dei Mesoteliomi., Primo Rapporto, Monografico di Fogli di Informazione. ISPELS, Roma 2001.
39. Magnani,C., Terracini,B.,Bertolone,G.P.,Castagneto,B.,Cocito,V.,De Giovanni,D., et al. Mortalita' per tumori e altre malattie del sistema respiratorio tra i lavoratori dell'amianto a Casale Monferrato. Uno studio di coorte storica. *Med.Lav.*,1987,78: 441-453.
40. Magnani C., Terracini, B.,Ivaldi,C.,Botta, M.,Bbudel, P.,Mancini,A., Zanetti,R. A cohort study on mortality among wives of workers in the asbestos cement industry in Casale Monferrato. *Br.J.Ind.Med.*,1993,50:779-784.
41. Magnani,C., Terracini,B.,Ivaldi,C.,Botta,M.,Mancini,A.,Andrion,A. Pleural malignant mesothelioma and non occupational exposure to asbestos in Casale Monferrato,Italy.*Occup. Environ.Med.*,1995, 52:362-367..
42. Magnani,C., Dalmaso,P., Biggeri,A.,Ivaldi,C.,Mirabelli,D.,and Terracini,B. Increased Risk of Malignant Mesothelioma of the Pleura after Residential or Domestic Exposure to Asbestos: A Case-Control Study in Casale Monferrato, Italy, *Environ.Hlth.Perspec.*2001,109:915-919.
43. Magnani,C.,Agudo,A.,Gonzalez,C.A.,Andrion,A.,Calleja,A.,Chellini,E.,Dalmaso,P., Escolar,A.,Herandez,S.,Ivaldi,C.,Mirabelli,D.,Ramirez,J.,Turuguet,D.,Usel,M., and Terracini, B. Multicentric study on malignant pleural mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos. *Br.J.Cancer*,2000,83:104-111.
44. Gennaro, V.,Finkelstein,M.M.,Ceppi,M.,Fontana,V.,Montanaro,F.,Perrotta,A. Puntoni,R.,Silvano,S. Mesothelioma and lung Tumors Attributable to Asbestos Among Petroleum Workers., *Am.J.Ind.Med.*,2000,37:275-282.
45. Mollo,F.,Magnani,C.,Bo,P.,Burlo,P.,and Cravello,M. The Attribution of Lung Cancers to Asbestos Exposure.,*Am.J.Clin.Pathol.*,2002,117:90-95
46. Piolatto,G. Tumori professionali. In: Scansetti,G. ,Piolatto,P. G.,Perrelli,G.: *Medicina del Lavoro*. Ed.Minerva Medica, Torino,2000, p.318.
47. Pira,E.,Apostoli,P.,Detragiache,E.,Discalzi,G.,Ghigo,D.,Iavicoli,S.,Mutti,A.: sorveglianza sanitaria degli esposti ad agenti cancerogeni in ambiente di lavoro. In corso di stampa.
48. Egilman,D.S., Reinert,A.A. The origin and development of the asbestos threshold limit value: scientific indifference and corporate influence. *Int.J.Health Services*,1995,25:667-796.

- DIBENZO-PARA- DIOSSINE POLICLORURATE
(Polychlorinated Dibenzo-para-dioxins – PCDD'S)–

Le diossine (PCDD's) possono originare da diverse reazioni : a) chimiche, b) termiche, c) fotochimiche e d) biochimiche (1).

a) PCDD's, e principalmente 2,3,7,8-TCDD, possono formarsi durante la produzione di 2,4,5-triclorofenolo (TCP) da 1,2,4,5 –tetraclorobenzene durante la produzione dell'erbicida 2,4,5-T. La concentrazione di 2,3,7,8-TCDD nell'erbicida Agent Orange usato negli US e in Viet Nam, che e' una miscela in parti eguali degli esteri butilici di 2,4,5-T e 2,4-D, variava da 0.02 a 47 mg/kg, ma poteva arrivare fino a 100mg/kg (1). Concentrazioni minori sono state riscontrate nei paesi scandinavi, in Finlandia e in Nuova Zelanda. L'uso massiccio di Agent Orange in Viet Nam e' stato all'origine di un'esposizione diffusa a diossina della popolazione vietnamita, e in minor misura di parte del personale militare americano. I livelli serici di 2,3,7,8-TCDD nei militari americani variava da 6,6ng/kg a 23.6 ng/kg. I livelli di diossina nel tessuto adiposo di individui del Viet Nam del sud arrivavano fino a 103/ ng/kg, mentre i livelli misurati in

individui del Viet Nam del nord erano di 2,9 ng/kg o inferiori. Quantita' preoccupanti di diossina sono tuttora presenti nel suolo delle zone irrorate durante la guerra.

Diverse diossine sono presenti nei vari clorofenoli usati come insetticidi, fungicidi o antisettici e per molteplici altri usi fra i quali la produzione di polpa di legno, la concia delle pelli e la produzione di certe colle. Le concentrazioni riscontrate alla fine degli anni 1970 variavano da 0,1 a oltre 500 mg/kg. Diossine e dibenzofurani sono presenti negli erbicidi a base di difenil etero, nel fungicida esaclorobenzene, nella polpa di legno scolorata con il cloro e in diversi coloranti.

Diossine e dibenzofurani vengono anche formati durante la produzione di cloruro di vinile da cracking del 1,2-dicloroetano. La sostituzione degli anodi di grafite con quelli metallici ha diminuito, ma non eliminato la formazione di diossine durante la produzione di cloro.

b) Dibenzo-para-diossine e dibenzofurani sono stati riscontrati nelle ceneri degli inceneritori a livelli che variavano da 0,2 mg/kg a 0,6 mg/kg. Le diossine possono essere in gran parte distrutte se mantenute per un tempo adeguato a temperature superiori agli 800 C. Livelli di 2,3,7,8-TCDD che variavano fra 0,1 ng/m³ e 7,5 ng/m³ sono stati comunque riscontrati nelle ceneri di inceneritori capaci di usare temperature elevate. Teoricamente i livelli di emissione potrebbero essere abbassati fino a 0,01 ng/m³ con l'adozione di tecnologie avanzate per assicurare la distruzione delle diossine. In pratica pero' cio' avviene raramente. Per quanto riguarda l'inceneritore di Mantova che e' del 1973, l'ammodernamento al quale e' stato sottoposto, riguardava soprattutto la sdla quadri, ma non l'impianto. La direttiva emanata dall'Unione Europea che propone un limite massimo di emissione di 0,1ng I-TEQ (toxic equivalent) per m³, se rispettata,

garantisce una diminuzione delle emissioni di diossine, ma non la loro eliminazione.

Livelli minori sono stati riscontrati nelle emissioni di inceneritori di fanghi fognari, mentre livelli notevolmente superiori sono stati riscontrati nelle emissioni di inceneritori di rifiuti ospedalieri. Diossine possono originare dall'incinerimento di policloruro di vinile, di frammenti legno e di rifiuti domestici. Piccole quantità di diossine sono anche presenti nei gas di scarico degli automobili.

c) e d) Sono state descritte diverse reazioni fotochimiche di composti clorurati che possono dare origine a diossine, come pure reazioni ossidative che possono trasformare fenoli clorurati in diossine.

IL primo episodio documentato, sia pure in gran parte retrospettivamente, di esposizione ad alte concentrazioni diossina, risale al 1953 a seguito di un incidente occorso in uno stabilimento della BASF a Ludwigshafen in Germania. Una reazione incontrollata di decomposizione durante la produzione di TCP, aveva dato origine a una notevole quantità di 2,3,7,8-TCDD che era fuoriuscita e aveva contaminato una zona dello stabilimento. I livelli di TCDD nel sangue di lavoratori, soprattutto di quelli coinvolti nel processo di decontaminazione dello stabilimento, misurati a più di trent'anni di distanza dall'incidente, variavano da 148 ng/kg fino a 1118 ng/kg nei casi di cloracne. Sempre in Germania, livelli ematici di diossina fino a 400 ng/kg sono stati constatati al di fuori di eventi accidentali, in lavoratori addetti alla produzione di clorofenoli, ma osservazioni simili sono state fatte in molti altri paesi.

L'incidente industriale più grave è stato quello di Seveso nel 1976 a seguito

dell'esplosione di un reattore per la produzione di TCP. La quantità di 2,3,7,8-TCDD fuoriuscita è stata valutata dell'ordine di diversi chilogrammi. Nella zona più contaminata, denominata zona A, che comprendeva 87 ettari, le concentrazioni di diossina nel terreno variavano fra 15,5 ug/ e 580 ug/per metro quadro. Nella zona B che si estendeva su 270 ettari i livelli di diossina nel suolo non superavano in media i 50ug/metro quadro, mentre nella zona ` di 1430 ettari i livelli nel suolo erano generalmente inferiori a 5ug/metro quadro. Le concentrazioni di TCDD nel sangue in individui della zona A più prossima allo stabilimento variavano, al tempo dell'incidente, fra 825/ng/kg a 56.000 ng/kg. Analisi fatte vent'anni dopo l'incidente danno valori attorno ai 70 ng/kg in individui scelti a caso della zona A e 12.5 ng/kg in individui della zona B.

Dibenzodiossine e dibenzofurani sono presenti a livelli in genere molto bassi nell'aria, acqua, suolo e vari cibi., e ciò comporta la possibilità di un'esposizione di base a minime concentrazioni. Nell'aria sono state registrate concentrazioni che oscillavano fra 0.040 pg/m³ e 0.140 pg/m³, a seconda che si trattava di un ambiente rurale e di un ambiente con insediamenti industriali.

La TCDD (2,3,7,8-tetraclorodibenzo (b,e)[1,4]diossina) è considerata come cancerogena per l'uomo sia dall'IARC (1) che dal National Toxicology Program (2) sulla base dei dati epidemiologici e sperimentali e di considerazioni sui meccanismi d'azione, con riferimento particolare ai recettori Ah (aryl hydrocarbon) proteine

intracellulari ubiquitarie con compiti di regolazione di diverse funzioni biochimiche: il grado di affinità della diossina per questi recettori è simile nei roditori e nell'uomo, e vi è una discreta evidenza sperimentale che l'effetto cancerogeno sia mediato da questi recettori. Le concentrazioni di diossina nei tessuti di animali sperimentali esposti a dosi di diossina che causano tumori, sono dello stesso ordine di grandezza di quelli riscontrati in tessuti di individui esposti a concentrazioni elevate di diossina e nei quali è stato osservato un aumento di rischio di cancro. Va notato inoltre che la emivita della diossina nei tessuti dei roditori è di 10 a 30 giorni, mentre è di 5.8 a 11.3 anni nei tessuti umani. La diossina a seguito di esposizioni croniche a basse dosi finisce perciò per accumularsi nei tessuti umani a un tasso superiore che negli animali sperimentali. Per tale ragione è più che plausibile che nell'uomo si verifichino effetti a lungo termine della diossina dopo esposizioni prolungate a concentrazioni più basse di quelle necessarie per indurre effetti analoghi nei roditori (2).

L'evidenza di cancerogenicità per gran parte dei cancerogeni umani finora accertati si fonda principalmente sull'aumento di rischio per tumore in una o alcune sedi particolari, ma agenti cancerogeni come il fumo di tabacco e le radiazioni ionizzanti causano tumori in molte sedi, e altri, come l'amianto, inducono tumori in organi diversi. La molteplicità degli organi bersaglio da parte di molti cancerogeni ha una solida conferma sperimentale. L'evidenza epidemiologica di cancerogenicità della diossina si basa sull'aumento di incidenza e mortalità per tumori in alcuni organi, ma soprattutto su un aumento di incidenza e mortalità per tutti i tumori. Questo aumento generalizzato è ben osservabile nella progressione dell'andamento di incidenza e mortalità per tumore osservato nella coorte di Seveso con il passare degli anni dal tempo dell'incidente (3-6).

Mentre nelle rilevazioni fatte fino a dieci anni dall'incidente di Seveso si osservavano aumenti di incidenza/ mortalità per alcune sedi e non per altre con il risultato che nel suo insieme la mortalità per tutte le sedi non era diversa dall'attesa (l'aumento in alcune sedi era cioè bilanciato da un casuale deficit in altre come può accadere normalmente), un aumento significativo della mortalità per tutti tumori è stato osservato nei maschi 15 anni dopo l'incidente (6), il che sta a significare che possibili deficit in alcune sedi non sono più sufficienti per diluire l'evidenza di un effetto cancerogeno della diossina e per metterla quindi in dubbio.

Nei maschi l'aumento della mortalità riguarda i tumori del polmone, del retto, i linfomi di Hodgkin, i linfomi non-Hodgkin, la leucemia mieloide e il mieloma multiplo. Aumenti statisticamente non significativi sono stati registrati anche per i tumori dello stomaco, del colon e del rene. Nelle femmine, mentre non appare aumentata la mortalità per tutti i tumori, è aumentata in maniera significativa la mortalità per tumori del sistema emolinfopoietico (in particolare il linfoma non Hodgkin, il mieloma multiplo e la leucemia mieloide). Uno studio più recente ha messo in evidenza un aumento di incidenza statisticamente significativo di tumore mammario in donne delle zone A e B di Seveso che avevano un'età inferiore ai 40 anni al tempo dell'incidente. L'aumento che, malgrado i piccoli numeri, depone per un effetto dose risposta, ha cominciato a rendersi manifesto a distanza di 15-20 anni dall'incidente ed è presumibile che diventi più cospicuo nei prossimi anni (7).

Un aumento di mortalità per sarcomi dei tessuti molli e per linfomi non-Hodgkin è stato osservato sia nei maschi nelle femmine fra gli esposti a erbicidi clorofenolici contaminati con diossina (8-11)). Un aumento statisticamente significativo di sarcomi

dei tessuti molli e' stato inoltre osservato fra i residenti nel raggio di 2Km da un incineritore di residui industriali ed esposti presumibilmente a diossina (12,13). E' stata confermata recentemente l'associazione fra l'esposizione all' Agent Orange contaminato da TCDD e un eccesso di leucemia linfatica cronica(14)

Il rischio relativo della mortalita' per tumore in tutte le sedi osservato nei maschi della coorte di Seveso dopo oltre 15 anni dall'incidente (RR:1.3) (6), e' simile a quello osservato nello studio multicentrico coordinato dall'IARC e condotto in dodici paesi su lavoratori esposti a erbicidi, clorofenoli e diossine (15). I risultati di due studi di coorte in Germania, uno in Olanda e uno negli Stati Uniti sono concordi nel dimostrare un aumento generalizzato di rischio di cancro, con un rischio che appare essere piu' elevato nei gruppi che, all'interno delle coorti, erano stati esposti a livelli piu' elevati di diossina (1,2).

I livelli di TCDD nel siero degli esposti nei vari studi presi in considerazione variano fra i 3 e gli 828 ng/Kg di lipidi ematici, con un livello massimo di 56.000 ng/Kg riscontrato a Seveso poco dopo l'incidente in un bambino di 4 anni con cloracne. Una delle maggiori difficolta' per stabilire quale sia stato il reale livello di esposizione iniziale alla diossina e' legata al fatto che, con l'eccezione di Seveso, le ricerche in proposito sono state avviate a distanza di molti anni dall'epoca nella quale si e' verificato l'incidente all'origine dell'esposizione. In Germania, ad esempio, i prelievi di sangue negli esposti all'incidente che si e' verificato nel 1953, sono stati fatti solo nel 1986. I risultati indicavano una media di diossina di 15.4 ng/Kg di lipidi ematici, mentre la stima retrospettiva delle concentrazioni subito dopo l'incidente indicherebbe un valore medio circa 30 volte piu' elevato.

L'evidenza sperimentale della cancerogenicità della diossina è dimostrata dall'induzione di tumori in varie sedi e dopo somministrazione per via orale, cutanea, sottocutanea e intraperitoneale in topi, ratti e hamster. Somministrata per via orale nei topi ha indotto tumori benigni e maligni del fegato nei due sessi, e adenomi della tiroide, linfomi e fibrosarcomi sottocutanei nelle femmine; nei ratti tumori benigni e maligni del fegato, adenomi follicolari della tiroide, carcinomi della lingua, del palato, dei turbinati e del polmone; nei topi trattati in età prepubere (10gg) ha indotti linfomi timici e tumori benigni e maligni del fegato; per via sottocutanea e intraperitoneale ha causato tumori squamocellulari della pelle; per via cutanea ha causato fibrosarcomi del derma. La diossina inoltre potenzia la cancerogenicità di altri cancerogeni, come le nitrosamine, con un meccanismo assimilabile a un effetto promovente (1,2).

Oltre alla sua cancerogenicità, lo spettro degli effetti della diossina sull'organismo è molto ampio. Di particolare importanza è la sua capacità di interferire con il sistema endocrino, al punto di essere stata anche descritta come il prototipo degli *endocrine disruptors*. Tutti i sistemi ormonali che sono stati presi in esame possono infatti essere modulati dalla diossina, sia la famiglia degli steroidi (estrogeni, androgeni, glucocorticoidi, tiroidei) che dei peptidi (prolattina, insulina ecc.). La diossina è un induttore di enzimi responsabili del metabolismo sia di sostanze endogene che esogene, può indurre citochine come il Tumor necrosis factor e le interleukine, e inoltre può deprimere il sistema immunitario.

La diossina causa cloracne, aumenta i livelli di gamma-glutamyltransferasi e delle

transaminasi epatiche, aumenta la frequenza e anticipa la comparsa di diabete, diminuisce la concentrazione dello sperma. I dati sulla frequenza di malformazioni nell'uomo sono discordanti, anche se diversi studi ne indicano un aumento. Sperimentalmente vi e' evidenza sufficiente di un effetto tossico sullo sviluppo del sistema nervoso, riproduttivo e immunitario dopo esposizione prenatale, a concentrazioni nei tessuti fetali oltre 100 volte inferiori a quelle necessarie per indurre effetti simili nell'animale adulto.

L'associazione fra l'ingestione di diossina con il cibo e l'induzione di endometriosi (proliferazione ectopica, cioe' fuori dalla sede anatomica normale, di tessuto endometriale) ha avuto una sua prima dimostrazione sperimentale nelle scimmie rhesus ed e' stata poi confermata in diversi altri modelli sperimentali (16). E' stata quindi avanzata l'ipotesi che l'aumento di frequenza di endometriosi nei paesi industrializzati sia associata con l'esposizione alla diossina.

Uno studio eseguito 20 anni dopo l'episodio di Seveso del 1976 su 601 donne che risiedevano nelle zone A e B e che avevano nel 1976 un'eta' non superiore a 30 anni, ha identificato 19 casi di endometriosi, corrispondente a un RR di 1.2 -2.1, rispettivamente per livelli serici di diossina 20.0-100 ppt e superiori a 100ppt (17). Osservazioni simili sono state fatte in uno studio condotto in Belgio sul rischio di endometriosi in donne non fertili esposte a diossina e a difenili policlorurati (18).

1. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol.69. Polychlorinated Dibenzo-para-Dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans. IARC, Lyon, 1997.
2. 10th Report on Carcinogens. National Toxicology program, N.I.E.H.S., Research Triangle Park, North Carolina, 2002.
3. Bertazzi, P.A., Zocchetti, C., Pesatori, A.C., Guercitena, S., Sanarico, M., Radic, L. Ten-year mortality study of the population involved in the Seveso incident in 1976. Am.J. Epidemiol., 1989, 129: 1187-1200.

4. Bertazzi, P.A., Pesatori, A.C., Consonni, D., Tironi, A., Landi, M.T., Zocchetti, C. Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin. *Epidemiology*, 1993, 4:398-406.
5. Bertazzi, P.A., Zocchetti, C., Guercilena, S., Consonni, D., Tironi, A., Landi, M., Pesatori, A.C. Dioxin exposure and cancer risk: a 15-year mortality study after the "Seveso accident". *Epidemiology*, 1997, 8:646-652.
6. Bertazzi, P.A., Consonni, D., Bachetti, S., Rubagotti, M., Baccarelli, A., Zocchetti, C., and Pesatori, A.C. Health Effects of Dioxin Exposure: A 20-year Mortality Study. *Am.J.Epidemiol.*, 2001, 153:1031-1044.
7. Warner, M., Eskenazi, B., Mocarelli, P., Gertoux, P.M., Samuels, S., Needham, L., Patterson, D., and Brambilla, P. Serum Dioxin concentrations and Breast Cancer Risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ.Health Perspect.*, 2002, 110:625-628.
8. Vineis, P., Terracini, B., Cuccone, G., Cgnetti, A., Clombo,., Donna, A., Maffi, L., Pisa, R., Ricci, P., Zanini, E., Comba, P. Phenoxy herbicides and soft-tissue sarcomas in female rice weeders. *Scand.J.Environ.Health*, 1986, 13:9-17.
9. Pearce, N.E., Sheppard, R.A., Smith, A.H., and Teague, R.H. Non-Hodgkin's lymphoma and farming: an expanded case-control study. *Int.J.Cancer*, 1987, 39:155-161.
10. Vineis, P., Faggiano, F., Tedeschi, M., Ciccone, G. Incidence rates of lymphomas and soft-tissue sarcomas and environmental measurements of phenoxy herbicides. *J.Nat.Cancer Inst*, 1991, 83: 362-363.
11. Hardell, L., and Axelson, O. Environmental and occupational aspects on the etiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncol.Res.*, 1998, 10:1-5.
12. Costani, G., Rabitti, P., Mambrini, A., Bai, E., and Berrino, F. Soft tissue sarcomas in the general population living near a chemical plant in northern Italy. *Tumori*, 2000, 86:381-383.
13. Comba, P., Ascoli, V., Belli, S., Benedetti, M., Gatti, L., Ricci, P., Tieghi, A. Risk of soft tissue sarcomas and residence in the neighbourhood of an incinerator of industrial wastes. *Occup. Environ.Med.* 2002 *in press*.
14. Marwick, C., Link found between Agent Orange and chronic lymphocytic leukaemia. *BMJ*, 2003, 326:242.
15. Kogevinas, M., Becher, H., Benn, T., Bertazzi, P.A., Boffetta, P., Bueno-de-Mesquita, H.B., Coggon, D., Colin, D., Flesch-Janys, D., Fingerhut, M., Green, L., Kauppinen, T., Litorin, M., Lynge, E., Mathews, J.D., Neuberger, M., Pearce, N., Saracci, R. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *Am.J.Epidemiol.* 1987, 145:1061-1075.
16. Birnbaum, L.S., and Cummings, A.M. Dioxins and Endometriosis: A Plausible Hypothesis. *Environ. Health Perspect*, 2002, 110:15-21.
17. Eskenazi, B., Mocarelli, P., Warner, M., Samuels, S., Vercellini, P., Olive, D., Needham, L.L., Patterson, D.G., Brambilla, P., Gavoni, N., Casalini, S., Panazza, S., Turner, W., and Gerthoux, P.M. Serum Dioxin Concentrations and Endometriosis: A Cohort Study in Seveso, Italy. *Environ,Health Perspect.*, 2002, 110:629-634.
18. Schepens, P.A., D'Hooghe, T., Delbecke, L., Brouwer, A., Weyler, J. The risk of endometriosis and exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls: a case-control study of infertile women. *Hum.Reprod.*, 2001, 16:2050-2055.

- BENZENE (Benzolo) -

Il benzene o benzolo fu isolato per la prima volta da Faraday nel 1825 dai residui del gas illuminante e la sua struttura fu descritta la prima volta da Kekule' nel 1865 (1). E' stato ottenuto per scopi commerciali sin dal 1949 dapprima dal catrame di carbon fossile e dal 1941 quasi esclusivamente dal petrolio. La sua produzione a livello mondiale supera i 14 milioni di tonnellate.

Le prime osservazioni di un effetto tossico del benzene risalgono al 1897 quando vennero osservati casi di anemia aplastica in giovani lavoratrici impiegate nella fabbricazione di pneumatici per bicicletta (2,3). Casi di leucemia correlati all'esposizione a benzene vengono segnalati negli anni 1920 (4) . Dopo di allora casi di emopatie gravi e di leucemia vengono segnalate da piu' parti (5-13) e numerosi studi epidemiologici concordano nel segnalare una nesso causale fra esposizione a benzene e leucemia (14-17). Per quanto la leucemia mieloblastica acuta sia il tipo piu'

frequentemente osservato, sono stati osservati casi di tutti i tipi di leucemia (2,17). E' stato anche riportato un aumento di rischio per il linfoma non-Hodgkin e il mieloma multiplo (18). Sperimentalmente il benzene si comporta come un cancerogeno multipotenziale che induce tumori in organi diversi (19)

IL benzene e' uno degli esempi rappresentativi della ingiustificata lentezza con la quale vengono messe in atto delle misure preventive, malgrado esistano dati incontrovertibili sulla tossicita' di una sostanza. L'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) aveva proposto nel 1946 una concentrazione massima accettabile (Maximum Allowable Concentration,MAC) di 100 ppm, per ridurla poi l'anno seguente a 50 ppm e l'anno successivo a 25ppm. La concentrazione accettabile e' continuata a scendere e nel 1987 il National Institute of Occupational Health (NIOHS) ha stabilito limite a 1 ppm per l'esposizione professionale(20). L'ACGIH aveva proposto nel 1999 di abbassare la concentrazione accettabile a 0,1 ppm e la stessa proposta e' stata recentemente riformulata dal Collegium Ramazzini, basandosi sull'evidenza che un aumento di rischio di leucemia e' stato osservato anche a concentrazioni inferiori a 1 ppm.

La progressiva riduzione dei limiti consentiti o accettabili non e' dovuta tanto a una diminuzione dell'incertezza dei dati disponibili, poiche' questi erano gia' convincenti negli anni 1940, ma a una serie di difficolta' deliberatamente interposte da chi aveva interesse a evitare perdite di profitto o modifiche alla produzione.

I livelli di esposizione calcolati in differenti rapporti di casi e in alcuni studi epidemiologici potevano variare fra 25ppm e 600 ppm, mentre in altri studi epidemiologici

erano di 5 ppm o inferiori (17). Valori di concentrazioni molto diversi sono stati registrati in differenti ambienti di lavoro. Nelle raffinerie ad esempio i livelli di esposizione possono oscillare fra 0,8 ppm e 7,2 ppm, mentre possono arrivare a 32 ppm nell'industria dei forni coke ed essere molto più alti per i lavoratori portuali addetti alla pulizia delle petroliere (21). Alcuni studi indicano che anche l'esposizione prolungata a concentrazioni di 1 ppm possono essere all'origine di un aumento considerevole del rischio di leucemia e che un aumento di rischio sarebbe presente anche per esposizioni prolungate a concentrazioni di 0,1 ppm (2, 22,23).

In Italia il Decreto legislativo n.66 del 25 febbraio 2000, che attua con un discreto ritardo la direttiva CEE 1999/38/CE, stabilisce un valore limite di esposizione professionale di 1 ppm (3,25 mg/m³) [fino al 31.12.2001 il limite però è rimasto quello precedente di 3 ppm , ossia 9.75 mg/m³]. Mentre la maggior parte dei paesi europei sembra allinearsi sul livello di 1 ppm, la Svezia ha optato per un limite di 0,5ppm.

-
1. Enciclopedia della Chimica, Garzanti Editore, Milano, 2002, p.122.
 2. Infante, P.F. Benzene and leukemia: cell types, latency and amount of exposure associated with leukemia. In: *Advances in Occupational Medicine and Rehabilitation. Update on Benzene*. Vol.1 Imbriani, M., Ghittori, S., Pezzagno, G., Capodaglio, (eds.) Fondazione Salvatore Maugeri Edizioni, Pavia, 1995, pp.107-120.
 3. Carnevale, F., Baldasseroni, A. *Mal da Lavoro. Storia della salute dei lavoratori*. Ed. Laterza, Bari, 1999.
 4. Delore, P., Borgomano, C. Leucemie aigue au cours de l'intoxication benzenique. Sur l'origine toxique de certains leucemies aigues et leurs relation avec les anemies graves. *J.Med.Lyon*, 1928,9:227-233.
 5. Penati, F., Vigliani, E.C. Sul problema delle mielopatie aplastiche, pseudoaplastiche e leucemiche da benzolo. Ed. E.N.P.I., Torino, 1938, pp.1-17.
 6. Hunter, F.T. Chronic exposure to benzene (benzol).II. The clinical effects. *J.Ind.Hyg.*, 1939,21:331-354.
 7. Mallory, T.B., Gall, E.A., and Brickley, W.J. Chronic exposure to benzene (benzol). III. The pathologic results. *J.Ind.Hyg.Toxicol.*, 1939,21:355-377.
 8. DeGowin, R.L. Benzene exposure and aplastic anemia followed by leukemia 15 years

- later. J.Am.Med.Ass.,1963,185:748-751.
9. Tareef,E.M.,Kontchalovskaya,N.M.,and Zorina,L.A. Benzene leukemias. Acta Un.Int.Cancr.,1963,19:751-755.
 10. Vigliani,E.C., and Saita,G. Benzene and leukemia. New.Engl.J.Med,1964,271:872-876.
 11. Goguel,A.,Cavigneaux,A.,et Bernard,J. Les leucemies benzeniques de la region parisienne entre 1950 et 1965 (Etude de 50 observations).Nouv.Rev.Franc.Hemat.1967, 7:465-480
 12. Aksoy,M.,Dincol,K.,Erdem,S.,Dincol, G. Acute leukemia due to chronic exposure to benzene. Amer.J.Med.,1972,52:160166.
 13. Aksoy,M.,Erdem,S.,and DinCol,G. Leukemia in shoe-workers exposed chronically to benzene. Blood,1974,44:837-841.
 14. Infante,P.F.,Rinsky,R.A.,Wagoner,J.K.,and Young,R.J. Leukemia in benzene workers. Lancet,1977,ii,76-78.
 15. Infante,P.F.,Rinsky,R.A. ,Wagoner,J.K.,and Young,R.J. Benzene and leukemia. Lancet,1977,ii,868-869.
 16. Rinsky,R.A.,Young,R.J.,and Smith,A.B. Leukemia in benzene workers . Am.J.Ind.Med.,1981,2:217-245.
 17. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol.29. Some industrial Chemicals and Dyestuffs., IARC,Lyon, 1982.
 18. Hayes, R.B., Songnian, Y., Dosemeci, M., and Linet, M. Benzene and Lymphohematopoietic Malignancies in Humans. Am.J.Ind.Med, 2001,40::117-126.
 19. Maltoni, C.,Conti, B., Cotti,G. Benzene: a multipotential carcinogen. Results of long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. Am.J.Ind.Med, 1983,4:589-630.
 20. Fiserova-Bergerova,V. Introduction. In: Advances in Occupational Medicine & Rehabilitation. Update on Benzene. Imbriani M.Ghittori,S.,Pezzano,G.,Capodaglio,E. (eds.),vol.1,Fondazione Maugeri Edizioni, Pavia,1995. pp.vii-ix.
 21. Nordlinder,R. Exposure to benzene at different work places. *Ibid.* pp.1-8.
 22. Paxton,M.B.,Chincilli,V.M.,Brett,S.M.,Rodricks,J.V. Leukemia risk associated with benzene exposure in the pliofilm cohort. I. Mortality update and exposure distribution. Risk Anal.,1994,14:147-154.
 23. Guenel,P., Imbernon,E., Chevalier, A., Crinquand-Calastreng,A., Goldberg, M. Leukemia in relation to occupational exposures to benzene and other agents: A case-control study nested in a cohort of gas and electric utility workers. Am.J.Ind.Med, 2002, 42:87-97.
-

- STIRENE -

Lo stirene (etenilbenzene) e' uno dei piu' importanti monomeri oggi in uso. E' stato isolato per la prima volta nel 1831 da un balsamo naturale, ma la sua produzione commerciale per deidrogenazione catalitica dell'etilbenzene e' cominciata nel 1925 in Germania . La sua produzione mondiale alla fine degli 1990 era di 14 milioni di tonnellate annue ed e' usato in una vasta gamma di prodotti legati alla produzione di polistirene, di resine acrilonitrile-butadiene-stirene, polimeri e resine di stirene-acrilonitrile e di gomma a base di stirene-butadiene.

Lo stirene e' stato valutato dall'IARC nel 1994 (1) come probabilmente cancerogeno per l'uomo ed e' stato quindi incluso nel gruppo 2B della classificazione IARC . In questo gruppo sono inclusi gli agenti per i quali vi e' un'evidenza limitata di cancerogenicit  nell'uomo e un'evidenza di cancerogenicit  negli animali da esperimento meno che sufficiente, oppure agenti per i quali l'evidenza nell'uomo e' inadeguata, ma l'evidenza sperimentale e' sufficiente, e inoltre, in alcuni casi, per i quali, malgrado l'evidenza di cancerogenicit  nell'uomo sia inadeguata e quella sperimentale limitata, vi siano altri dati biologici o meccanicistici di rilievo. L'IARC aveva incluso lo stirene nel gruppo 2B per quest'ultima ragione, ossia per l'evidenza che lo stirene e' metabolizzato a stirene-7,8-oxide che lega covalentemente al DNA , e' chiaramente genotossico ed e' cancerogeno negli animali da esperimento.. La presenza di ossido di stirene e' stata accertata nel sangue di lavoratori esposti a stirene e la sua presenza e' associata al reperto di danni cromosomali anche a basse concentrazioni. L'ossido di

stirene (Styrene-7,8-Oxide) e' considerato come probabile cancerogeno umano (*reasonably anticipated to be a human carcinogen*) nel 10th Report on Carcinogens del national Toxicology Program (2),

Sia una serie di rapporti di casi che numerosi studi di coorte concordano nel mettere in evidenza un aumento di linfomi e leucemie nei lavoratori esposti. Il rischio appare piu' elevato per l'esposizione durante la produzione di gomma a base di stirene-butadiene (1). I livelli di esposizione nei diversi studi negli addetti alla produzione della gomma variavano da 0,94 ppm(4mg/m³) a 1,99 ppm (8,5mg/m³) e in una coorte arrivava occasionalmente a 6,66ppm (28,4mg/m³) con una media di 3,53ppm (15mg/m³). Negli impianti per la produzione e la polimerizzazione dello stirene la concentrazione di stirene poteva variare fra 5 e 88ppm (21 e 375 mg/m³), ma nelle unita' di polimerizzazione restava al di sotto di 10ppm e a meta' degli anni 1970 era al di sotto di 1ppm. In uno di questi studi e' stato anche notato un aumento di tumori della laringe. Negli studi di coorte negli addetti alla produzione di plastica rinforzata, oltre a un aumento dei casi leucemia e linfomi e' stato notato un aumento statisticamente non significativo di tumori del pancreas, esofago e rene.

Nei saggi di cancerogenicit  a lungo termine lo stirene e' stato somministrato per via orale e per inalazione a topi e ratti. I risultati dei test per via orale indicano un aumento di incidenza dei tumori polmonari nei topi maschi e di tumori epatici nei ratti femmina. Quando l'esposizione era iniziata in epoca prenatale l'aumento di tumori nei topi era presente nei due sessi, mentre il saggio sui ratti , forse a causa del numero limitato di animali e la forte mortalita', era negativo. Nei ratti esposti per via inalatoria

e' stato osservato un aumento marginale dei tumori mammari nelle femmine. Nel 1994 l'IARC aveva valutato come limitata l'evidenza sperimentale di cancerogenicit  (1). Lo stirene e' stato riconsiderato e una nuova valutazione e' stata formulata nel 2002 (3). Mentre l'evidenza sperimentale di cancerogenicit  e' stata considerata limitata come nel 1994 malgrado la conferma che lo stirene aumenta la frequenza di tumori polmonari nei topi, l'evidenza epidemiologica, considerata inadeguata nel 1994, e' stata valutata come limitata nel 2002, il che giustificherebbe l'assegnazione al gruppo 2A, ossia probabile cancerogeno umano. Malgrado cio' lo stirene e' stato nuovamente assegnato al gruppo 2B. Va inoltre notato che non soltanto lo stirene e' metabolizzato a ossido di stirene, del quale sono note la genotossicit  e la cancerogenicit , ma che l'esposizione a stirene e' generalmente combinata anche a quella a ossido di stirene presente come tale nell'aria dell'ambiente di lavoro (4).

1. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol.60. Some Industrial Chemicals. IARC, Lyon,1994
2. 10th Report on Carcinogens, National Toxicology Program, NIEHS, Research Triangle Park, NC, 2002.
3. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol.,82, Some traditional herbal medicines,some mycotoxins,naphthalene and styrene. IARC, Lyon, 2002.
4. Tornero-Velez, R., Rappaport, S.M. Physiological modeling of the relative contribution of styrene-7,8-oxide derived from direct inhalation and from styrene metabolism to the systemic dose in humans. Toxicol.Sci, 2001, 64: 151-161.

1, 3-BUTADIENE

L' IARC considerava sin dal 1982 l'occupazione nell'industria della gomma come cancerogena per l'uomo (1) . Un vasto studio caso controllo sui lavoratori dell'industria della gomma, ha messo in evidenza negli anni 1970 un sostanziale eccesso di leucemie e linfomi nei lavoratori del reparto stirene-butadiene (2). Questo stesso studio metteva in evidenza anche un aumento di tumori dello stomaco. Studi successivi hanno chiarito che, malgrado l'esposizione a stirene aumentasse di per se' il rischio di tumore, l'aumento di rischio era attribuibile in gran parte all'esposizione al butadiene (3,4). L'eccesso di leucemie e linfomi negli esposti a 1,3-butadiene e' stato confermato da diversi studi successivi, sia di tipo caso-controllo che di coorte (5). I dati sperimentali concordano pienamente nel dimostrare la cancerogenicit  dell'1,3-butadiene per il sistema emolinfopoietico e organi diversi.

Il butadiene e' metabolizzato in maniera analoga negli animali da esperimento e nell'uomo, dapprima a 1,2-epoxi-3-butene e in seguito a 1,2:3,4-diepoxibutano.

Quest'ultimo e' un potente agente alchilante, mutagenico in tutti i sistemi studiati.

L'1,3-butadiene e' riconosciuto come cancerogeno per l'uomo nel 10th Report on Carcinogens (5) del National Toxicology Program, mentre, in una contraddizione difficilmente spiegabile con l'evidenza disponibile della sua cancerogenicit  nell'uomo e negli animali da esperimento, l'analogia del suo metabolismo in varie specie animali e

nell'uomo, e la mutagenicità del suo principale derivato metabolico, l'IARC ha tuttora mantenuto la sua assegnazione al gruppo 2A (6).

-
1. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol.28. The Rubber Industry. IARC, Lyon, 1982.
 2. McMichael, A.J., Andjelkovic, D.A., and Tyroler, H.A., Cancer mortality among rubber workers: An epidemiologic study. Ann., N.Y. Acad. Sci., 1976, 271: 125-137.
 3. Matanoski, G.M., Santos-Burgoa, C., and Schwartz, L. Mortality of a cohort of workers in the styrene-butadiene polymer manufacturing industry (1943-1982). Environ. Health Perspect., 1990, 86: 107-117.
 4. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol.54. Occupational Exposure to Mists and Vapours from Strong Inorganic Acids, and other Industrial Chemicals. Iarc, Lyon, 1992.
 5. 10th Report on Carcinogens, National Toxicology Program, NIEHS, Research Triangle Park, NC, 2002.
 6. IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risks to Humans. Vol.71, Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine, and Hydrogen Peroxide. IARC, Lyon 1999.

- **Acrylonitrile** -

L'acrilonitrile, prodotto per la prima volta nel 1893, ha cominciato ad essere prodotto industrialmente negli anni 1940. Attualmente la produzione mondiale annua si aggira attorno alle 4000 tonnellate (1). L'acrilonitrile è tossico e mutagenico e il suo metabolita principale è un epossido molto reattivo.

Diversi studi epidemiologici degli anni 1980 concordano nel riportare un eccesso di

tumori polmonari e del sistema emolinfopoietico. Studi successivi negli anni 1990 confermano l'eccesso di tumori polmonari e riportano anche un eccesso di tumori dello stomaco, due studi riportano anche un eccesso di tumori cerebrali, e uno studio un eccesso di tumori della prostata.

L'evidenza sperimentale di cancerogenicità è sufficiente negli animali da esperimento nei quali induce tumori in diversi organi, fra i quali fegato, stomaco, ghiandola mammaria e, in particolare, il tessuto nervoso centrale.

L'IARC ha assegnato l'acrilonitrile al gruppo 2B, *possibile cancerogeno umano* (1), mentre nel 10th Report on Carcinogens (2) l'acrilonitrile è assegnato al gruppo *reasonably anticipated to be a human carcinogen*.

1. IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risks to Humans. Vol.71, Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine, and Hydrogen Peroxide. IARC, Lyon 1999.
2. 10th Report on Carcinogens, National Toxicology Program, NIEHS, Research Triangle Park, NC, 2002.

- 1,2-Dicloroetano -

L'1,2-dicloroetano è un liquido incolore il cui impiego principale è la produzione di cloruro di vinile, ma che ha avuto diversi altri usi, quali la produzione di tricloroetilene, tetracloroetilene e cloruro di vinilidene, come antiknocking nella benzina, come solvente e fumigante. L'esposizione a 1,2-dicloroetano può avvenire per

inalazione, ingestione o assorbimento cutaneo. Ha effetti tossici acuti e cronici, lega covalentemente al DNA ed e' mutageno.

Uno studio epidemiologico degli anni 1970 (1) e uno studio degli anni 1980 (2) riportano rispettivamente un eccesso di tumori dello stomaco e di leucemie, e di tumori della laringe e del cervello. Nel primo studio i livelli di esposizione erano inizialmente (anni 1941-47) attorno ai 100mg/m³ per scendere successivamente a livelli piu' bassi, non specificati. Nel secondo studio il livello di esposizione a 1,2-dicloroetano era molto piu' basso, inferiore a quello raccomandato dal NIOSH, e cioe' sotto i 4mg/m³ (1ppm), ma vi era anche la possibilita' di esposizione contemporanea ad altri agenti chimici(3). Uno studio successivo (4) riportava un aumento di tumori del pancreas e del sistema emolinfopoietico che diveniva piu' evidente con l'aumento della durata dell'esposizione. Anche in questo caso pero' non si poteva escludere che vi fosse un'esposizione anche ad altri agenti chimici tossici (3). Un altro studio (5) ha confermato l'aumento dei tumori del sistema emolinfopoietico, sia pure di minor entita' di quello osservato nello studio precedente, ma non ha riscontrato un aumento di tumori del pancreas.

L'IARC assegna l'1,2-dicloroetano al gruppo 2B, *possibile cancerogeno umano* (3), e il 10th Report on Carcinogens (6) lo definisce come *reasonably anticipated to be a human carcinogen*.

1. Hogstedt,C.,Rohlen,O.,Berndtsson,B.S., Axelson,O., and Ehrenberg,L. A cohort study of mortality and cancer incidence in ethylene oxide production workers. Br.J.Ind.Med.,1979,36:276-280.

2. Sweeney, M.H., Beaumont, J.J., Waxweiler, R.J., and Halperin, W.E. An investigation of mortality from cancer and other causes of death among workers employed at an east Texas chemical plant. Arch. Environ. Health., 1986, 41:23-28.
3. IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risks to Humans. Vol.71, Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine, and Hydrogen Peroxide. IARC, Lyon 1999.
4. Benson, I.O., and Teta, M.J. Mortality due to pancreatic and lymphopietic cancers in chlorohydrin production workers. Cancer Res., 1981, 90:710-716.
5. Olsen, G.W., Lacy, S.E., Bodner, K.M., Chau, M., Arceneaux, T.G., Cartmill, J.B., Ramlow, J.M., and Boswell, J.M. Mortality from pancreatic and lymphopietic cancer among workers in ethylene and propylene chlorohydrin production. Occup. Environ. Med., 1997, 54:592-598.

* * *

- Considerazioni conclusive -

Con riferimento ai quesiti posti dai Pubblici Ministeri Dott. Marco Martani e Giulio Tamburini, e di seguito a quanto esposto nelle pagine precedenti, e' possibile arrivare alle seguenti considerazioni conclusive:

1. Il primo riconoscimento di un nesso causale fra l'esposizione a un agente ambientale e cancro nell'uomo risale al XVIII secolo e riguarda un agente voluttuario, il tabacco da fiuto (1761), e una esposizione occupazionale, quella degli spazzacamini alla fuliggine dei camini (1775). Nel secolo successivo viene identificato il primo nesso

causale fra un medicinale, il liquore di Fowler a base di arsenico, e tumori cutanei (1888), e di seguito fra l'esposizione occupazionale durante la produzione di anilina e tumori della vescica (1895), con la susseguente identificazione di alcune amine aromatiche come agenti causali. Nel 1902 vengono pubblicate le prime osservazioni sull'azione cancerogena delle radiazioni ionizzanti.

Sin dall'inizio del secolo XIX quindi la letteratura scientifica conteneva già sufficienti informazioni per concludere che : a) il cancro nell'uomo poteva essere causato da agenti ambientali; b) la capacità di indurre tumori nell'uomo era una proprietà condivisa da agenti con caratteristiche totalmente diverse, e cioè composti chimici di strutture diverse, e agenti fisici. Nel 1911 viene prodotta la prima evidenza sperimentale dell'induzione di tumori a mezzo di un agente filtrabile.

2. Un considerevole impulso al progresso delle conoscenze del processo di cancerogenesi è legato alla nascita e allo sviluppo della cancerogenesi sperimentale della quale si può considerare come data di nascita il 1915, quando due ricercatori giapponesi, Yamagiwa e Ichikawa, riuscirono per primi a indurre dei tumori cutanei sull'orecchio dei conigli. Le successive tappe fondamentali sono state : a) l'induzione sperimentale di tumori cutanei con estratti di fuliggine (1922), che fornì la conferma sperimentale dell'osservazione clinica dei tumori degli spazzacamini; b) la prima identificazione strutturale di un cancerogeno chimico, il 1,2,5,6-dibenzantracene (1930), seguita dall'isolamento dal catrame di altri composti con azione cancerogena; c) la dimostrazione che i composti cancerogeni potevano esercitare la loro azione a distanza dal loro punto di ingresso nell'organismo (1925,1935); d) la dimostrazione che l'azione

cancerogena in molti casi era svolta non dal composto originale, ma da uno dei suoi derivati dopo attivazione metabolica (1935-1949).

Un contributo sostanziale della cancerogenesi sperimentale alla prevenzione primaria dei tumori e' inoltre costituita dalla capacita' dei risultati sperimentali di predire effetti analoghi nell'uomo e rendere possibile in tal modo la messa in atto di una efficace prevenzione primaria.

3. Esiste l'evidenza epidemiologica convincente che l'esposizione a due agenti cancerogeni possa avere un effetto additivo e moltiplicativo (sinergico) rispetto all'effetto attribuibile a uno solo dei due agenti. Questo e' il caso, per esempio, per l'esposizione combinata a fumo di tabacco e amianto, fumo di tabacco e alcohol, fumo di tabacco e radon, aflatossina e virus dell'epatite B. Le osservazioni su una possibile interazione fra tre o piu' agenti sono praticamente inesistenti, e cio' e' dovuto, malgrado la plausibilita' biologica di una tale interazione, alle quasi insormontabili difficolta' di imbastire uno studio epidemiologico credibile su piu' di due fattori di rischio.

A causa di queste medesime difficolta' l'eventualita' che due cancerogeni a dosi cosi' basse da non causare, qualora fossero applicati da soli, un aumento effettivamente misurabile del rischio di tumore, possano, se applicati insieme, innalzare il rischio di cancro, viene genericamente menzionata, ma non e' mai stata approfondita.

E' pertanto accettato universalmente che il processo di cancerogenesi sia un processo a piu' stadi che possono susseguirsi per l'effetto prevalente di un solo agente causale, sia dopo un'unica esposizione ad alte dosi (come nel caso delle radiazioni ionizzanti) che

dopo esposizioni estese e/o ripetute nel tempo, come accade per molte situazioni occupazionali> E' altresì accettato che, in una gran parte dei casi, sia multifattoriale il che implica, per definizione, la cooperazione fra diversi agenti di rischio. E' accettato quindi che una serie di eventi legati a fattori diversi possano essere all'origine della graduale trasformazione cellulare fino al raggiungimento di una totale autonomia dai meccanismi di controllo e alla capacità delle cellule trasformate di invadere i tessuti circostanti e dare metastasi. Sulla base della plausibilità biologica cioè autorizza a considerare verosimile che l'esposizione a più agenti cancerogeni a concentrazioni così basse da essere generalmente giudicate accettabili per ognuno di essi preso individualmente, possa risultare in un aumento di rischio di tumore. E' evidente che in una situazione dove la presenza di numerosi agenti cancerogeni è associata, come accade all'interno di uno stabilimento petrolchimico, la possibilità di un'interazione fra diversi agenti, anche quando le concentrazioni sono relativamente basse, deve essere presa in seria considerazione.

4. Per i composti elencati dai Pubblici Ministeri la progressione delle osservazioni cliniche e delle conoscenze scientifiche che avrebbero permesso la messa in atto di una prevenzione primaria efficace, basata sulla drastica riduzione o la totale eliminazione dell'esposizione, viene riassunta concisamente qui di seguito:

a) **amianto**:

Malgrado le relazioni ufficiali sugli effetti nocivi dell'amianto risalgano ai primi anni del secolo scorso, l'associazione fra esposizione all'amianto e carcinoma polmonare

viene descritta per la prima volta contemporaneamente negli SU e in Gran Bretagna nel 1935. Nel 1938 il carcinoma polmonare negli esposti all' amianto viene riconosciuto come malattia professionale in Germania, e nel 1942, sempre in Germania, il carcinoma polmonare associato ad asbestosi viene ufficialmente riconosciuto come malattia professionale indennizzabile.

Casi singoli di tumori della pleura (il termine mesotelioma viene coniato nel 1931) in esposti all'amianto vengono segnalati in diverse pubblicazioni già negli anni 1930-40 e un'indagine epidemiologica iniziata nel 1956, e i cui risultati vengono pubblicati nel 1960, conferma la validità delle prime osservazioni e fornisce la prova inequivocabile che l'esposizione all'amianto causa mesoteliomi.

Nel 1977 l'International Agency for Research on Cancer (IARC) classifica come cancerogene per l'uomo tutte le varietà di amianto, e stabilisce che non esiste un valore di soglia al di sotto del quale l'esposizione ad amianto possa essere dichiarata priva di rischio oncogeno. Il 10th Report on Carcinogens riconosce come cancerogene per l'uomo tutte le forme commerciali di amianto.

b) **diossine**

Le diossine possono originare da reazioni chimiche (ad es. nella produzione dell'erbicida 2,4,5-T, nella produzione di cloruro di vinile), termiche (durante l'incenerimento di residui industriali, rifiuti ospedalieri, rifiuti domestici), fotochimiche e biochimiche (da composti clorurati).

La 2,3,7,8-tetracloro dibenzo diossina (TCDD) e' considerata cancerogena per

l'uomo sia dall'IARC (gruppo 1), che dal NTP nel suo 10th Report on Carcinogens.

L'esposizione a diossina aumenta la mortalità per tumori in molte sedi fra le quali, nei due sessi, i sarcomi dei tessuti molli, mieloma multiplo e leucemia mieloide, nei maschi il polmone e il retto, nelle femmine la ghiandola mammaria..

L'evidenza sperimentale di cancerogenicità è sufficiente e data dalla fine degli anni 1970, confermata ampiamente da studi successivi negli anni 1980.

c) **benzene**

Dopo le segnalazioni di anemia aplastica che risalgono alla fine del XIX secolo, casi di leucemia negli esposti a benzene vengono riportati per la prima volta nel 1920. L'associazione causale fra esposizione a benzene e leucemia viene ampiamente confermata da una serie di rapporti di casi negli anni 1930. Mentre i rapporti di casi continuano negli anni 1960, studi epidemiologici degli anni 1970-1980 non fanno che portare ulteriore conferma alla cancerogenicità del benzene.

Il tipo di leucemia più frequente dopo esposizione a benzene è la leucemia mieloblastica acuta, ma è stato osservato un aumento di frequenza per tutti i tipi di leucemia. Il benzene è classificato come cancerogeno umano sia dall'IARC (gruppo 1), che dal 10th Report on Carcinogens.

Attuando una direttiva CEE del 1999 l'Italia ha stabilito nel 2000 un valore limite di esposizione professionale di 1ppm (3,25mg/m³), mentre la Svezia ha optato per un limite a 0,5 ppm. Diversi studi indicano che l'esposizione prolungata a concentrazioni anche inferiori a 1 ppm aumenta il rischio di leucemia.

d) **stirene**

Le prime osservazioni che indicano un aumento di rischio di leucemia e linfomi negli esposti a stirene risalgono al 1976 e 1978, seguite da osservazioni analoghe nel 1980, 1982, e 1985. E' stato inoltre riportato un aumento della mortalita' per tumori esofagei, broncopolmonari, laringei, del pancreas e della cervice uterina.

L'esposizione a stirene e' spesso combinata con l'esposizione ad altri agenti cancerogeni, come il butadiene e il benzene e non e' quindi sempre possibile definire con assoluta precisione quanto dell'aumento di rischio sia attribuibile esclusivamente allo stirene o ad un effetto congiunto, ma dove e' stato possibile quantificare l'effetto dovuto alle singole esposizioni., e' stata confermata la cancerogenicit  per se' dello stirene.

Il metabolita principale dello stirene e' il 7,8-ossido di stirene, che lega in maniera covalente al DNA , e' genotossico e ha un'evidenza sperimentale sufficiente di cancerogenicit . L'ossido di stirene e' classificato come probabile cancerogeno umano (gruppo 2A) dall'IARC e come "*reasonably expected to be carcinogenic to humans*" 10th Report on Carcinogens. Paradossalmente lo stirene viene invece classificato dall'IARC nel gruppo 2B, pur essendo evidente come l'esposizione a stirene comporti inevitabilmente l'esposizione al suo principale metabolita 7,8-ossido di stirene.

d) **1,3-butadiene**

Le prime osservazioni che dimostrano una associazione fra esposizione a butadiene e un eccesso di tumori del sistema emolinfopoietico (linfomi e leucemie) risalgono agli anni 1980. Una serie di studi successivi non ha fatto che confermare

ampiamente la relazione causale fra esposizione a butadiene e l'induzione di leucemie e linfomi. L'evidenza sperimentale sufficiente di cancerogenicità del butadiene risale anch'essa agli anni 1980.

Il butadiene è riconosciuto come cancerogeno umano nel 10th Report on Carcinogens, mentre l'IARC, in insolita e inspiegabile contraddizione, malgrado un'evidenza epidemiologica convincente, l'evidenza sperimentale di cancerogenicità sufficiente e le analogie del metabolismo nell'uomo e negli animali da esperimento, ha continuato a mantenere il butadiene nel gruppo 2A (probabile cancerogeno umano).

e) **Acrilonitrile**

L'evidenza epidemiologica di un eccesso di tumori polmonari e del sistema emolinfopoietico in esposti ad acrilonitrile risale agli anni 1980. Successivamente, negli anni 1990, è stato riportato anche un eccesso di tumori dello stomaco, della prostata e del cervello. L'evidenza sperimentale di cancerogenicità, che data dagli anni 1970 e 1980, è considerata sufficiente e si basa sull'induzione di tumori in varie sedi incluso il sistema nervoso centrale.

L'acrilonitrile è incluso nel gruppo 2B dell'IARC (possibile cancerogeno umano), ed è considerato nel 10th Report on Carcinogens come *reasonably expected to be a human carcinogen*.

e) **1,2-dicloroetano**

L'evidenza epidemiologica della cancerogenicità dell'1,2-dicloroetano che mette in evidenza un eccesso di tumori dello stomaco e leucemie risale agli anni 1970. Negli

anni 1980 e' stato riportato un eccesso di tumori della laringe e del cervello, e infine negli anni 1990 un eccesso di tumori del pancreas. L'evidenza sperimentale di cancerogenicit  e' sufficiente e data dagli anni 1980.

E' incluso nel gruppo 2B (possibile cancerogeno umano) dell'IARC, ed e' considerato come *reasonably expected to be a human carcinogen* nel 10th Report on Carcinogens.

5. Il proposito e l'utilita' di avere una lista di fattori di rischio riconosciuti come agenti causali di cancro nell'uomo sulla quale potersi basare nel difficile e complesso processo di legiferare in tema di prevenzione primaria dei tumori, e' all'origine sia del Programma delle Monografie dell'IARC sulla valutazione dei rischi cancerogeni nell'uomo, che del programma del National Toxicology Program (NTP) americano per la preparazione dei rapporti biennali sui cancerogeni.

La lista che si puo' ora compilare sulla base delle valutazioni che l'IARC ha fatto dopo aver elaborato e perfezionato i criteri di valutazione dell'evidenza epidemiologica e sperimentale dei dati disponibili, ha un eccellente valore informativo sullo stato delle conoscenze nei riguardi degli agenti ambientali considerati. Tale lista, pur godendo di una alta credibilita' scientifica, non ha carattere di validita' ufficiale, e cioe' le categorizzazioni che ne sono conseguite non possono essere automaticamente tradotte in misure legislative che sono la responsabilita' delle autorita' governative o di altre organizzazioni internazionali.

Come e' specificato nel preambolo delle Monografie dell'IARC, le valutazioni sono il risultato di un giudizio scientifico rigoroso e obiettivo appoggiato a un' essenziale componente statistica, che ne rappresenta la forza, ma del quale e' importante mettere in luce anche i limiti. Mentre infatti un' evidenza epidemiologica sufficiente di cancerogenita' (a dimostrazione di una relazione causale fra esposizione e un eccesso di tumori statisticamente significativo, *cancerogeno per l'uomo, gruppo 1*) e' considerata definitiva e accettata universalmente, e impone, o quanto meno dovrebbe imporre, misure di prevenzione immediate e drastiche, un'evidenza meno che sufficiente (evidenza *limitata*, nella dizione dell'IARC), anche se abbinata a un'evidenza sperimentale sufficiente di cancerogenita', classifica l'agente in questione come *possibile cancerogeno umano (gruppo 2A)*, il che ha talora autorizzato le autorità competenti a prendere misure diverse (o a non prenderne alcuna), scartando l'adesione a un criterio di precauzione e di protezione della salute che invece consiglierebbe misure, se non necessariamente identiche, analoghe a quelle da prendere per gli agenti inclusi nel gruppo 1.

Il confine infatti che separa il gruppo 1 dell'IARC dal gruppo 2A e' sottile e spesso indistinto. Basti ricordare ad esempio il caso del butadiene che, per uno sfortunato incidente di percorso in un gruppo di lavoro dell'IARC, e' stato mantenuto nel gruppo 2A dell'IARC, mentre e' giustamente considerato come cancerogeno umano nel 10th Report on Carcinogens del NTP.

Le valutazioni e quindi l'assegnazione di un agente ai vari gruppi 1, 2A, 2B, e 3 dell'IARC non forniscono soltanto, e nemmeno principalmente, la misura dell'attivita' cancerogena propria di un agente, ma piuttosto della quantita' e qualita' delle indagini

epidemiologiche e osservazioni cliniche che sono state fatte nei suoi riguardi. In assenza di una certezza assoluta, che in biologia è praticamente irraggiungibile, e' sulla base del livello di probabilita' che viene stabilita l'esistenza o meno di una relazione causale fra un'esposizione e l'induzione di tumori nell'uomo. Questa base numerica non riflette di necessita' l'intera realta' biologica, dato che si basa, come gia' accennato, sulla disponibilita' di adeguati dati pertinenti. Per esempio, il berillio nel 1980 era stato valutato come sospetto cancerogeno per l'uomo per via della scarsita' di dati pubblicati che ne dimostravano l'azione cancerogena. Il berillio e' stato inserito nel gruppo 1, cancerogeno per l'uomo, tredici anni dopo nel 1993, non certo perche' la sua capacita' di indurre tumori fosse cambiata, ma perche' si erano resi disponibili ulteriori dati che non facevano che confermare quanto si sarebbe potuto concludere gia' nel 1980 se si fosse data prioritarieta' al principio di precauzione.

La lodevole attitudine dell'IARC di aderire strettamente a criteri di valutazione ancorati a una rigida interpretazione di principi scientificamente ineccepibili ha fatto pendere il piatto della bilancia verso la prevalenza dei dati epidemiologici e statistici, sottovalutando troppo spesso il valore dell'evidenza di cancerogenicita' fornita dai risultati sperimentali, come pure la loro capacita' di predire effetti analoghi nell'uomo, e spesso anche ignorando rapporti di casi o studi epidemiologici di limitata potenza statistica, ma che costituivano essenziali spie informative di una situazione di rischio. Cio' ha protetto gli epidemiologi dal rischio di cadere nell'errore di valutazioni falsamente positive, ma non da quello di arrivare a valutazioni falsamente negative.

L'iniziativa che l'IARC ha preso da qualche tempo di includere nei criteri di valutazione della cancerogenicita' i dati che riguardano i meccanismi d'azione conferisce

maggior peso alla plausibilità biologica di una attività cancerogena basata su dati sperimentali e bilancia fino a un certo punto il prevalere nella valutazione di cancerogenicità per l'uomo dei criteri epidemiologici. Ciò ha permesso di includere nel gruppo 1 alcuni agenti i per i quali l'evidenza epidemiologica era meno che sufficiente. E' però anche accaduto che dati sui meccanismi, non validati o non verificati o mal interpretati, abbiano favorito un indebito slittamento verso il basso della valutazione dell'evidenza di cancerogenicità di alcuni agenti.

Il 7,8-ossido di stirene e' incluso nel gruppo 2A, e l'acrilonitrile, lo stirene e l'1,2-dicloroetano nel gruppo 2B, non tanto perché la plausibilità biologica della loro cancerogenicità per l'uomo non sia convincente o perché non vi siano elementi che indichino la loro cancerigenicità per l'uomo, ma perché i dati epidemiologici che li riguardano non sono statisticamente inattaccabili o perché non sono stati messi nel giusto risalto i dati sperimentali della loro loro cancerogenicità. Pure nel dar atto che un'agenzia come l'IARC deve procedere con responsabile cautela nel formulare valutazioni che hanno risonanza internazionale, e' essenziale che non si trascuri una cautela responsabile altrettanto valida come quella che si ispira al principio di precauzione.

