

AMIANTO: DIRITTI NEGATI

**Ezio Bonanni, Felice Casson, Giancarlo Ugazio, Alberto Alberti,
Silvio Mingrino, Michele Michelino, Nico Biasiotto**

**Auditorium della Provincia di Venezia, Mestre (VE)
2 agosto 2010**

AGGIORNAMENTI SULLA PATOLOGIA AMIANTO-CORRELATA

Giancarlo Ugazio

Quaderno n. 3 - 2010 di Giancarlo Ugazio

Quaderno n. 3 - 2010 di Giancarlo Ugazio

AGGIORNAMENTI SULLA PATOLOGIA AMIANTO-CORRELATA*

Giancarlo Ugazio

Quando recentemente sono stato introdotto nel gruppo di responsabili e/o di rappresentanti delle associazioni dei superstiti delle vittime dell'amianto, lo scorso 18 gennaio 2010 a Palazzo San Macuto a Roma, in occasione di una cerimonia dedicata alla protesta politica, al ricordo delle vittime, e all'aggiornamento della situazione scientifica, avevo alle spalle l'inserimento di una monografia sul problema "amianto/asbesto" nel sito web da me aperto nel 2002 e mantenuto nel corso degli ultimi anni (www.grippa.org). Soprattutto avevo alle spalle anni di studio e di docenza come patologo generale nella scuola medica dell'Ateneo torinese.

Allora, incontrando quell'uditorio, mi presentai come medico-non-pentito di apprezzare la salute altrui come la mia. Quindi, operando in qualita' di guastafeste, quel ruolo che gli scienziati anglofoni definiscono da *green-man*, pur dichiarandomi solidale con le motivazioni politiche e morali della manifestazione, mi permisi di rammentare ai presenti che stavamo occupandoci del picco temporale della dipartita delle vittime dell'amianto localizzato nel periodo tra gli anni 2020 e 2030, ma che scelte perentorie ma piuttosto discutibili di responsabili regionali e nazionali della cosa-pubblica avevano programmato di far scavare delle viscere del monte Rocciamelone, in val di Susa, piu' di un milione di metri cubi di roccia contenente qualche per cento di amianto (cfr perizia del 2003 dei geologi dell'Universita' di Siena), per far posto al corridoio di transito del Treno ad Alta Velocita' (T.A.V.) tra Torino e Lione, detto anche Treno ad Alta Capacita'. Mi sembra' doveroso dare tale informazione perche' essa era da interpretare quale previsione della probabile dispersione nell'ambiente di molto amianto nuovo, tanto *killer* quanto il pregresso, e capace di localizzare un picco aggiuntivo di letalita' amianto-correlata in tempi ben posteriori al 2030. Temevo che in futuro, i nostri discendenti si sarebbero riuniti a manifestare per la memoria dei loro padri vittime delle fibrille *killer* nuove. Infatti, a parer mio, questi rischi che incombono oggi giorno avrebbero potuto interessare sia i fruitori dei 100.000 posti di lavoro (esposizione occupazionale), sia gli abitanti delle zone inquinate dalla dispersione delle fibrille *killer* (in ambiente di vita): va da se' che gli effetti morbigeni del minerale nocivo non avrebbero risparmiato nessuno.

L'approccio etico-scientifico di quel mio intervento iniziale costui' una specie di lasciapassare per essere invitato, dal *deus ex machina* dell'O.N.A. (il *chairman* dell'attuale conferenza), oltre che dai coordinatori-presidenti di alcune associazioni dei superstiti delle vittime dell'amianto, a partecipare ad una serie di conferenze sul tema della patologia umana amianto-correlata. Così' cominciai ad essere con voi a Broni e Stradella (29-30.01.10), a Bassiano di Latina (26-27.02.10), a Sesto S.G. (24.04.10), ad Aosta (30.04.10-01.05.10), a Ferrara-Forli' (14-16.05.10), a Pomarance (19.06.10), a Sesto S.G. (12.06.10), ed ora a Mestre (02.08.10). In tutte queste circostanze, attingendo dalle conoscenze scientifiche che avevo accumulato nei decenni della mia attivita' didattica di patologo generale, e traendo lo spunto dalle domande rivoltemi dai vari uditori incontrati nelle sedi elencate in precedenza – nella quasi totalita', nuovi di volta in volta – mi impegnai sempre a divulgarle a favore della salute di una collettivita' tanto profana di scienza biomedica quanto bisognosa di attenzione e di comprensibilita', usando espressioni adatte, in totale accordo con quanto imparai dai miei Maestri Richard O. Recknagel (USA) e Trevor F. Slater (UK). In questo lavoro, spesso feci ricorso a semplificazioni elementari e ad

* AMIANTO: DIRITTI NEGATI

Ezio Bonanni, Felice Casson, Giancarlo Ugazio, Alberto Alberti, Silvio Mingrino, Michele Michelino, Nico Biasiotto; Auditorium della Provincia di Venezia, Mestre (VE); 2 agosto 2010

allegorie inventate da me stesso o catturate da interlocutori attenti ed acuti. Inoltre, da un lato, il fatto che l'uditorio era nuovo di volta in volta mi cautelava rispetto alle inevitabili ripetizioni, dall'altro, le domande che mi erano state rivolte, insieme con un'intrinseca curiosità scientifica per il nuovo, avevano stimolato un aggiornamento in-corso-d'opera del pacchetto offerto. Tuttavia, da subito, ravvisai l'opportunità di non scrivere-sulla-sabbia, buttando al vento informazioni utili, talvolta preziose, per la salute della gente, ma di metterle a disposizione degli interessati con i mezzi informatici che la tecnologia attuale ci mette in mano. In attesa di elaborare tutto questo materiale per l'inserimento nei Quaderni n. 2-2009 e n. 3-2010, e la loro pubblicizzazione a costo zero nel sito web citato in precedenza, visitabile nel campo [DIVULGAZIONE], ho diffuso per mezzo di e-mail (ugazio.giancarlo@libero.it) i file a chi ne facesse richiesta. In questa scelta, mi sono ispirato a quanto avevo fatto in un trentennio di attività divulgativa, dal 1976 al 2001, preparando, stampando e distribuendo ai partecipanti, all'apertura dell'evento scientifico, gli Atti dei 18 Convegni sulla Patologia da Tossici Ambientali ed Occupazionali (cfr il sito suddetto [PTAO]). Tutto questo lavoro era stato sostenuto, finanziariamente, dal C.N.R. o dal M.U.R.S.T., a seconda delle annate ma, operativamente, *sempre* da tanto mio impegno personale, in un'epoca in cui l'informatica stava facendo i primi incerti passi nell'Accademia. Infatti, ricordo di aver speso ore ed ore, giorno dopo giorno, per settimane intere, nella preparazione dei 18 eventi scientifici che ho messo insieme non come novello *Cicero-pro-domo-sua* ma per preservare la salute ambientale della collettività, proprio trattando il suo reciproco, un tema ostico ed antipatico: la patologia ambientale. Preciso anche che i *possenti* mezzi che allora avevo a disposizione, oltre a tanta volontà, erano: una macchina da scrivere IBM a pallina, il nastro correttore, un paio di forbici, uno stick di colla coccoina, una fotocopiatrice; la manovra "copia e incolla" era eseguita coi polpastrelli delle mie dita azionati dai neuroni cerebrali delle aree motorie specifiche. Per esempio, tutto il testo illustrato dai relatori della Tavola Rotonda del VI Convegno del 1987 – un punto importante - fu da me rieditato in una versione omogenea e presentabile, partendo da fogli scritti a mano o con macchine da scrivere rudimentali.

Sulla base di questi precedenti operativi e culturali, sono certo, non avrei potuto fare diversamente dal 18 gennaio 2010 in poi, sul triste tema "Amianto *killer*". Ed ora attendo di mettere tutta questa mercanzia sul sito web www.grippa.org [DIVULGAZIONE] per consultazione gratuita dei visitatori diretti, oppure attraverso un *link* con il sito dell'O.N.A., a beneficio di un bacino di visitatori, più esteso il primo e più specificamente interessati i secondi.

Nel corso dell'evoluzione di questa mia attività divulgativa extramurale, il mio spirito critico mi ha portato anche in altre circostanze ad agire in funzione di *green-man*. Una prima volta è stato a Pomarance (19.06.10), quando ho incontrato due splendidi magistrati, le cui presentazioni mi hanno ispirato il preambolo che ho poi anteposto alla mia relazione, di per se stessa già innovativa rispetto alle precedenti. In questo caso la mia reazione è stata di entusiastico consenso. Oggi invece il mio approccio verso molti fatti e notizie che ho appreso è decisamente negativo, di vera repulsione, e mi suggerisce di non tacere di fronte a tante nefandezze. Qui a Mestre ho udito raccontare di: i) tradimenti della fiducia riposta dal legislatore nei medici *ope legis* competenti, ii) concussione da parte di alcuni esponenti del sindacato dei lavoratori, iii) insabbiamenti di indagini messi in essere da parte di amministratori della giustizia, iv) omissione di atti d'ufficio di funzionari deputati alla conservazione della salubrità dell'ambiente che non cercano niente sul territorio perché deliberatamente non vogliono trovare niente, v) carenze-assenze-ritardi del potere legislativo e del potere esecutivo in tema dei loro adempimenti istituzionali,

programmati ma che rimangono lettera morta (quali sogni nel cassetto). Tutto questo si somma agli inevitabili comportamenti lesivi della salute umana (prevalentemente appannaggio dei lavoratori ma che non preserva il padrone quando costui prende in mano la lima) di quell'impreditoria che è cieca e sorda a proposito del dilemma patologia / salute ambientale. I disastri che mi sento sciorinare davanti agli occhi dalle vostre presentazioni di addetti ai lavori non possono più lasciarmi indifferente, oppure abbarbicato ipocritamente dietro ad una dichiarazione, magari sincera, di commozione di fronte a tante vittime del progresso, passate o future, ma tutte amianto-correlate, oltre che prevenibili. In maggioranza, oggigiorno sarebbero esseri viventi, non poveri defunti.

Nella mia pluridecennale attività divulgativa degli strumenti per la prevenzione primaria della patologia ambientale, mi sono trovato più di una volta a dover rispondere alla domanda dell'uditorio: "Cosa può fare la società per scraggiare gli inquinatori dell'ambiente di vita e di quello occupazionale da compiere i loro efferati misfatti?". Il primo caso emblematico mi capitò a Perinaldo (IM), il 20 luglio 1997, presso il centro culturale Passeroni. Allora, anche tenendo conto della presenza in sala di un milite dell'Arma benemerita, dissi che era lungi da me la volontà di compiere *istigazione a delinquere* od *apologia di reato*, pertanto mi astenevo dal fornire consigli pratici, ma mi permettevo di evocare l'immagine lasciataci da Alessandro Manzoni nei Promessi Sposi dei Milanese del 1630 (la peste a Milano) i quali, affamati, assaltarono i forni del pane e mangiarono fino ad esaurimento delle scorte di farina. Il secondo caso, del tutto recente, si colloca proprio nei tempi in cui ho elaborato la relazione del mio primo intervento sull'amianto *killer* a Broni-Stradella (29-30.01.10). Quel mio commento, scritto spontaneamente come atto dovuto, almeno dal punto di vista etico, più che professionale, a ricordo ed onore delle vittime dell'amianto, diceva il mio disappunto perché il perdono cristiano, tradotto dalla frase "giù le mani da Caino" (l'imprenditore troppo spesso assassino) lascia regolarmente indifeso Abele (il lavoratore che riceve dal primo pane e morte) con la complicità delle pedine sociali operanti nelle fattispecie elencate poc'anzi nell'elenco da i) a v). Ciononostante, mi astenevo dall'auspicare l'applicazione della *ratio* della *lex retorsionis* insita nel codice di Hammurabi del vecchio Testamento, sebbene evocassi il principio. Oggi, qui da voi, a Mestre, ho inciampato nel terzo caso. Alcuni di voi, certamente non sprovveduti anzi, ricchi della funzione di onorare e di evocare la memoria di tanti vostri concittadini, talora anche familiari diretti, quali persone informate dei fatti *in corpore vili*, avete sciorinato davanti ai miei occhi il quadro agghiacciante di cui ai punti da i) a v), come se fosse merce nefasta esibita su un banco di vendita di un mercato rionale. Nemmeno questa volta cado nella trappola già evitata a Perinaldo (IM), però non posso nascondere né a voi né agli eventuali visitatori del sito web www.grippa.org un'altra immagine suggeritami da un altro dei miei maggiori Maestri: Piero Capurro. Il Nostro, studente liceale a Genova durante la seconda guerra mondiale, combatte da Partigiano contro le truppe nazi-fasciste; nelle ultime battaglie del conflitto, partecipa all'assalto vittorioso di Villa Parodi, estremo fortino delle truppe tedesche. Quando i soldati della Wehrmacht uscirono a mani levate in segno di resa, una banda di Partigiani li allineò lungo un muro di cinta e si improvvisò plotone di esecuzione per passarli per le armi. Piero Capurro si interpose tra i due gruppi di militari, l'uno armato, l'altro disarmato, ingiungendo al primo di risparmiare il secondo, in ottemperanza della convenzione di Ginevra che proibisce ai vincitori di passare per le armi i prigionieri senza processo. Il comportamento eroico del Nostro ebbe successo, riuscendo a risparmiare le vite di quel gruppo di prigionieri. Il suo commento, riferito nel diario di guerra (*Maybe*

another day) fu: “Non so odiare”. Malgrado cio’, nel diario suddetto, l’autore riferì l’ampio uso nella seconda guerra mondiale di un mitragliatore a tiro rapido, progettato e fabbricato originariamente in Inghilterra, poi impiegato dalle truppe di diversi paesi belligeranti, capace di circa 500 colpi/minuto, perciò soprannominato *sega di Hitler*. Con un pensiero un po’ impertinente ed irriverente, ma col più profondo rispetto - in tre dimensioni - della vita umana sarei tentato di pensare che questa *sega di Hitler* potrebbe essere mezzo dissuasore efficace per gli operatori di cui ai punti da i) a v) – pari alla gogna, o berlina, dei tempi andati - sempre per proteggere dall’azione morbigena delle fibrille di amianto anche Abele, poverino!

Un punto aggiuntivo che è giunto alla mia attenzione anche oggi, qui a Mestre, oltre che in circostanze precedenti, è la proposta di sostituire le enormi estensioni di lastre di Eternit con altrettanta superficie di pannelli fotovoltaici. La filosofia di questo suggerimento sarebbe togliere di mezzo le fibrille *killer* e di porre in opera strumenti atti a sfruttare le radiazioni solari come fonte rinnovabile di energia. Ciò permetterebbe anche di contrarre drasticamente gli esborsi della bolletta dell’energia elettrica. Questo progetto, vero e proprio uovo-di-Colombo del momento per risolvere questo problema, mi troverebbe del tutto consenziente se chi lo cita tenesse conto che non basta rimuovere le lastre di Eternit da dove è stato posto in opera da tanto o poco tempo (non dopo il 1992), frantumare le lastre stesse ed involgerle in contenitori di plastica, posizionando poi tutto questo materiale in discariche dedicate. La catena di queste operazioni potrebbe inevitabilmente creare esposizioni aggiuntive ad amianto, e non essere risolutrice, in via definitiva, del problema sanitario legato alla dispersione delle fibrille *killer*. Però non ho mai sentito esporre dai suddetti il progetto dell’inertizzazione del minerale nocivo che, da solo, risolverebbe il problema dell’esposizione. Si sono verificate due significative eccezioni di tale lacuna, la prima il 25-26 maggio 2010, in un convegno svolto presso l’Università di Torino “Amianto, salute e territorio”, la seconda il 19 giugno 2010 a Pomarance alla conferenza “Amianto: un *killer* da sconfiggere”, entrambe ad opera di Alessandro Gualtieri, l’ideatore del progetto tecnologico di inertizzazione e titolare del relativo brevetto per l’Italia e per l’Europa. Il potenziale di questo progetto è stato da me illustrato o accennato, rispettivamente, nel quarto capitolo della monografia “Aminato-Asbesto: da risorsa a problema, da problema a risorsa” inserito nel sito web www.grippa.org e al penultimo punto della relazione sulla conferenza di Pomarance (cfr Quaderno n. 3-2010, in corso di elaborazione). Questa mia critica non vuol avere un significato di censura di una dimenticanza, ma ha solo la funzione di *memento*, affinché questo procedimento possa portare alla bonifica di tanto minerale *killer*, con enormi ricadute a favore della salute della collettività. D’altra parte, un intervento di questo tipo, tanto prezioso per la salute, avrebbe un costo finanziario dello stesso ordine di grandezza dei tanti inceneritori di rifiuti solidi urbani che, chiamati falsamente termovalorizzatori, distruggerebbero irrimediabilmente tanta materia prima seconda - sottratta al riciclaggio - e dispenserebbero per tutti tante ceneri cariche di elementi chimici micidiali per la salute. È ben vero che, di fronte alla cospicua quantità di fibrille trasportate nell’aria dai venti, destinate ad essere inalate, quelle che possono entrare nell’organismo per via orale mediante ingestione sono in quantità minore poi, come la letteratura bimedica ci insegna, il tempo del soggiorno gastroenterico è più breve rispetto a quello alveolo-polmonare, tuttavia il rischio del secondo contingente di fibrille *killer* si somma sinergisticamente al primo, ed anche la patologia correlata. Queste sono le motivazioni per cui mi impegno affinché l’intervento di inertizzazione non vada obliato od ostacolato, e mi auguro che non vincano quei malfattori che remano contro la salute pubblica.

Passiamo ora ai principali aspetti: a) dell'azione di reiterazione, di sommatoria, di recircolazione, e di cancerogenesi delle fibrille di amianto nell'organismo, b) delle condizioni ambientali di esposizione, e c) di problemi giudiziari risarcitori, rifacendoci al testo della relazione di Pomarance (19.06.10) ma integrandolo con importanti dati scientifici recenziati Appendici n. 1 e n. 2, oltre che con spiegazioni aggiuntive di approfondimento elaborate dopo l'evento suddetto per agevolarne la divulgazione.

1. Effetto della reiterazione dell'esposizione alle concentrazioni definite dai limiti di legge $1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 = 6$ fibrille in una settimana: effetto di sommatoria

L'amianto, detto anche asbesto, e' un minerale costituito sostanzialmente da silicati di varia composizione chimica. Questa diversita' condiziona sia la forma delle fibrille (strutture con una lunghezza almeno tre volte maggiore del diametro), sia la loro denominazione, sia ancora la loro nocivita' per l'uomo e per gli animali sinantropici (come il cane). L'azione patogena, oltre ad una prima fase prodromica irritativo-flogistica sulle strutture dell'organismo di primo impatto, implica effetti cancerogeni a carico di diversi tipi cellulari, tissutali, e d'organo. L'azione cancerogena dell'amianto era gia' nota, per molti versi e ad opera della ricerca biomedica, quasi contemporaneamente alla sua introduzione come materia prima in parecchie tecnologie imposte dalla rivoluzione industriale che fu attuata a cavallo tra XIX e XX secolo. Successivamente sono intervenuti provvedimenti normativi allo scopo di prevenire l'esposizione a rischio e per proteggere la salute della collettivita' (lavoratori e popolazione generale). In molti paesi, compresa l'Italia, il minerale e' stato bandito verso la fine del XX secolo (anni 1990). Invece, parecchi altri paesi continuano ad estrarre il minerale naturale, a lavorarlo, e a venderlo. Oggigiorno, i limiti di legge prescritti sembrano dare sicurezza agli esposti, ed a chi controlla la loro salute, ma generalmente non si tiene conto che anche pochissime fibrille assunte quotidianamente, col tempo, si sommano nel nostro organismo, raggiungendo il carico (*body burden* dei ricercatori anglosassoni) di rottura del *tiro-alla-fune* tra cancerogeni e difese dell'organismo contro il cancro. A questo proposito, gia' fin d'ora, e' utile rammentare il monito di Rene' Truhaut, secondo cui non esistono limiti ammissibili per i cancerogeni, cio' significa: "rischio zero".

2. Fibrille inalate od ingerite - Assorbimento attraverso la mucosa delle vie respiratorie o del tubo gastroenterico

Le fibrille di amianto possono raggiungere l'individuo esposto sia dalla cava del minerale, sia dalla materia prima, sia dal manufatto durante l'uso, sia dallo stesso manufatto dopo l'esaurimento della vita di impiego, quando e' in disuso e in via di smaltimento. Vale a dire il rischio patogeno ci puo' essere "prima, durante, dopo" il suo uso. E' ragionevole condividere l'aforisma di L. Mutti (Primario ASL 11 VC) "Dobbiamo giungere al rischio zero perche' l'unica fibra di amianto innocua e' quella che noi non respiriamo". Ma non basta non inalare fibrille di amianto, perche' molte se ne possono ingerire, con le bevande e, un po' meno, coi cibi. La ricerca biomedica sperimentale ha dimostrato la nocivita' dell'amianto ingerito. Non per nulla, i doganieri di stato in servizio al porto di Marsiglia, funzionari pubblici "informati dei fatti", all'arrivo in porto di una nave cisterna carica di vini raffinati, salgono a bordo, prelevano un piccolo campione della merce e lo sottopongono ad una centrifugazione da banco, come fa il laboratorista con l'urina umana, qui sedimentano i cristalli di sali e le cellule emesse dalla vescica, la' possono trovarsi le fibrille di amianto liberate dai filtri della raffinazione del vino. Se tale inquinamento supera i limiti di legge della repubblica transalpina, per fatto avvenuto

“durante“ l’uso del minerale, quel vino viene subito disperso nelle acque del porto, per prevenire l’esposizione diretta dei potenziali consumatori di quella derrata alimentare a rischio. Pero’, in teoria, il problema e’ solo spostato, perche’ l’ittiofauna del posto potrebbe assumere fibrille e, come derrata alimentare, trasferirle al suo consumatore: per fortuna i pesci, quei pochi o punti presenti in quel corpo idrico che e’ un porto, non sono ne’ calamita ne’ bioconcentratori dell’amianto come fanno sinistramente col mercurio.

Figura 1 AMIANTO INALATO – AMIANTO INGERITO, PERCORSI NEL CIRCOLO.

AMIANTO INALATO APPARATO RESPIRATORIO

coane – rinofaringe – laringe - trachea – bronchi - bronchioli – alveoli polmonari

soggiorno: diversi giorni – settimane – mesi

polmone - capillari polmonari – venule polmonari – vene polmonari – atrio Sn – ventricolo Sn

arteria aorta – grande circolo

a. succlavia – a. carotide – cervello – tessuti cranici

a. omerale – a. radiale - a. ulnare – mano

arterie addominali – tripode di Haller:

a. epatica – a. splenica – a. mesenteriche –

a. spermatica

a. iliaca – a. femorale – a. tibiale – a. peroneale – piede

tempo di circolo : (ac. deidrocolico) braccio – lingua 10-15 sec;

(etere etilico) braccio - polmone 6 sec

**TESSUTI BERSAGLIO: membrane sierose – pleura – pericardio – peritoneo –
vaginale del testicolo - polmone - t. linfoemopoietici – linfociti – plasmacellule
(midollo osseo- linfonodi)**

**PATOLOGIE: mesoteliomi – asbestosi – cancro polmonare - tumori maligni dei
tessuti linfopoietici (leucemie linfatica cronica – leucemia mieloide acuta -
morbo di Hodgkin - linfoma non-Hodgkin - mieloma multiplo)**

**capillari venosi – venule – vene – vena sovraepatica – vena cava – atrio Dx –
ventricolo Dx – arteria polmonare – arteriole polmonari - capillari polmonari –
polmone - piccolo circolo**

AMIANTO INGERITO o DEGLUTITO APPARATO GASTROENTERICO

Cavo orale - orofaringe – esofago – stomaco – intestino tenue – intestino crasso -
ampolla rettale – orificio anale

Soggiorno: due-cinque giorni

Sistema venoso portale

mesenterica, splenica – stomacica – v. emorroidarie gastroesofagee -

v. emorroidarie retali - vena sovraepatica – vena cava – atrio Dx – ventric. Dx

**TESSUTI BERSAGLIO: stomaco – intestino tenue – intestino crasso – pleura -
tessuti linfoemopoietici**

**PATOLOGIE: alterazioni funzionali di stomaco e intestino – mesotelioma pleurico –
tumore intestinale – tumori maligni dei tessuti linfoemopoietici**

3. Recircolazione delle fibrille nel torrente sanguigno

Una volta inalate od ingerite, le fibrille raggiungono l'epitelio della mucosa dell'apparato respiratorio o dell'apparato gastroenterico, rispettivamente. Non e' difficile, per gli intrusi, superare queste labili barriere per entrare nei capillari sottomucosi, poi nel sistema venulare, quindi in quello venoso centripeto, con l'interposizione o meno del piccolo circolo polmonare. Infine il cuore provvede a redistribuire il tutto in tutto l'organismo, nei tempi di circolo suddetti.

4. Diffusione in tutti i tessuti ed organi - Localizzazione in qualunque tessuto

A seguito di questa diffusione ubiquitaria, quasi biologicamente "ecumenica", non c'e' un tessuto, un organo, che possa ritenersi indenne di localizzazione delle fibrille *killer*. Dal momento in cui un tessuto bersaglio si trova ad ospitare una o piu' fibrille esso innesca una sequela di eventi reattivi. Il tipo e l'entita' di questi fenomeni sono condizionati dalla costituzione del tessuto stesso, o meglio di quella parte di esso in cui si sono annidate le fibrille. E' comprensibile che tale funzione di risposta sia svolta dal tessuto connettivo che circonda il vaso di afferenza, oppure da quello che fa da impalcatura stromale di un organo parenchimale. Infatti le cellule attrici della risposta flogistica (infiammatoria) sono prevalentemente quelle connettivali. La reazione infiammatoria non e' di tipo acuto, in quanto le fibrille di amianto, nel superare le barriere delle mucose interessate, si sono lasciate alle spalle i batteri eventualmente concomitanti, gli agenti flogogeni che avrebbero richiamato i leucociti PMN (polimorfonucleati) per formare il secreto infiammatorio purulento. Quindi non si tratta di un foruncolo microscopico, bensì di un microgranuloma, classica espressione di una flogosi di tipo cronico, costituito da una corteccia di cellule linfocitarie (leucociti ematici mononucleati), cellule connettivali e da fibre connettivali, che tutte insieme inglobano la fibrilla d'amianto. Si e' venuta così formando un'entita' reattiva detta "corpuscolo dell'asbesto" nella quale il *core* e' destinato a durare a lungo.

5. Reazione flogistica di tipo cronico nel punto di localizzazione, con formazione dei corpuscoli dell'asbesto (microgranulomi - Reperto autoptico di corpuscoli dell'asbesto in molti organi del corpo umano)

La letteratura scientifica riporta il ritrovamento, come reperto autoptico a seguito di autopsie di lavoratori esposti all'amianto nei seguenti tessuti: cervello, tiroide, polmone, fegato, pancreas, rene, cuore, milza, surrene, prostata. Questa distribuzione testimonia la diffusione delle fibrille di amianto in tutto il circolo sanguigno ed in tutti gli organi che esso irrorava (fenomeno segnalato nei punti 3 e 4).

6. Cancerogenesi a carico delle membrane sierose: pleura, pericardio, peritoneo, tonaca vaginale del testicolo, coi rispettivi mesoteliomi

Un altro aspetto peculiare che riguarda la localizzazione delle fibrille di amianto a distanza dal punto di ingresso nell'organismo (nel circolo sanguigno) trova conferma dalla localizzazione di una specifica e grave forma di neoplasia maligna di membrane sierose particolarmente suscettibili di tale tipo di cancerogenesi. Si tratta di mesoteliomi che colpiscono la pleura (sierosa che avvolge il polmone), il pericardio (che avvolge il cuore), il peritoneo (sierosa che avvolge tutti i tratti del tubo gastroenterico, tenue e crasso) e la tonaca vaginale del testicolo, che e' una derivazione embrionaria del peritoneo. Fin che si tratta della pleura, la sierosa piu' frequentemente colpita dal mesotelioma, si potrebbe considerare in modo ingannevole questa maggiore frequenza di morbilita' come conseguenza della vicinanza della sierosa con la via piu' comune di ingresso

**Figura 2. CORPUSCOLI DELL'ASBESTO
IN DIVERSI TESSUTI DELL'ORGANISMO**

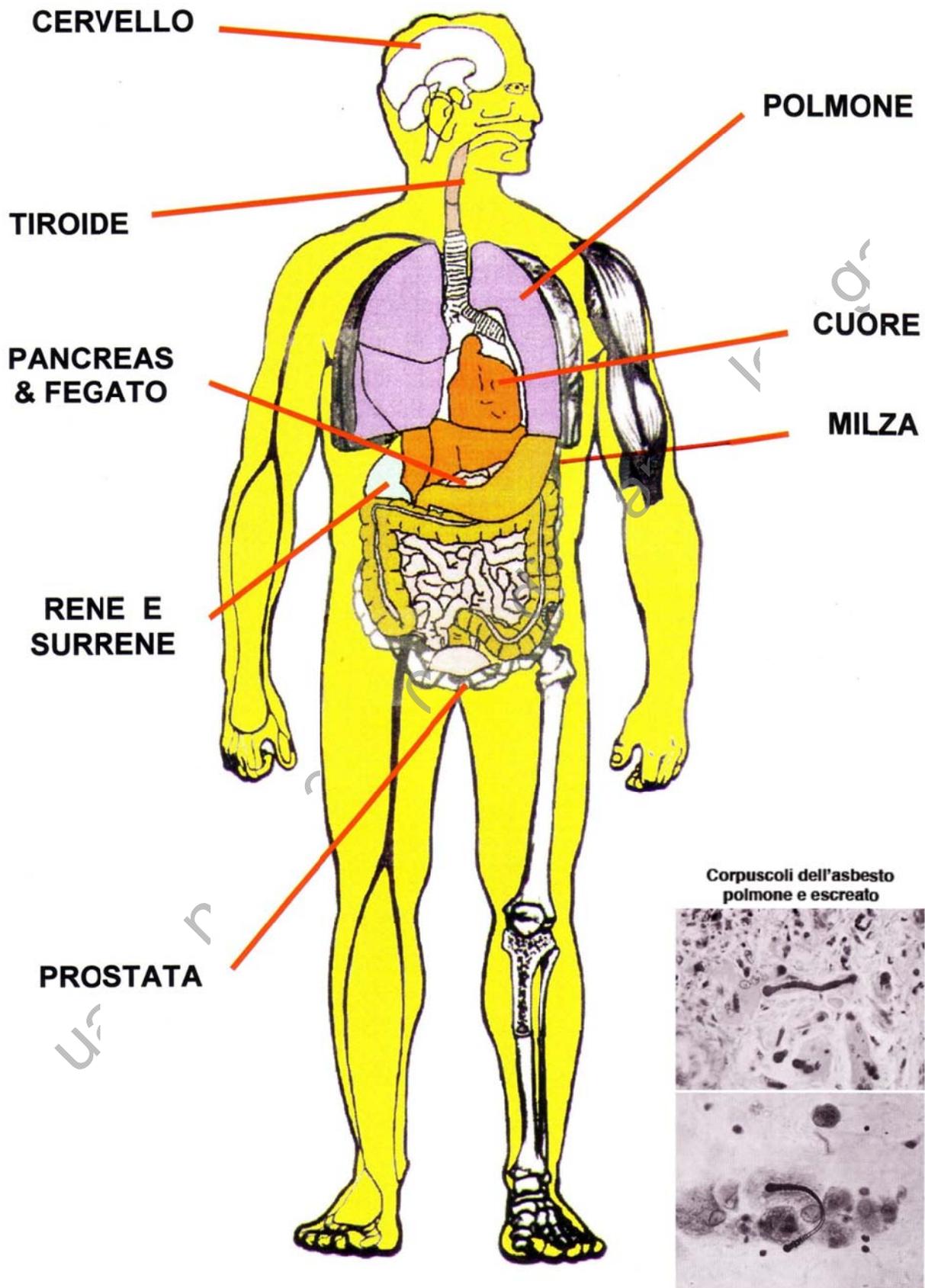


Figura 2. Localizzazione dei corpuscoli dell'asbesto negli organi dei lavoratori dell'asbesto (reperto autoptico)

dell'amianto: le coane (narici). Al contrario, le fibrille *killer* aggrediscono i tessuti bersaglio raggiungendoli alle spalle, cioè attraverso il circolo. La lunghezza del tragitto da superare, chilometri di capillari, venule, arteriole, vene, arterie, interposta tra narici e/o bocca da un lato e sierosa colpita, dall'altro, non è certo una difficoltà insormontabile. Infatti, dobbiamo considerare che il tempo di circolo si aggira normalmente attorno a pochi minuti secondi. Tra l'altro, la letteratura scientifica biomedica segnala casi clinici che si pongono fuori dai novero dei fenomeni morbosi più frequentemente descritti come tipici all'amianto. Si tratta dei danni diretti sulla molecola del DNA nucleare dei leucociti circolanti di lavoratori esposti, e di mesotelioma primitivo dell'ovaio in lavoratrici esposte ad amianto, oltre a casi di carcinoma ovarico in operaie che, nelle loro mansioni, avevano usato talco contaminato con il minerale *killer*. Queste indagini riferiscono casistiche rare, generalmente imprevedibili, ma dimostrano in un modo ancora più completo la pericolosità ubiquitaria dell'amianto per la salute umana.

7. Rischio ambientale di esposizione: limite soglia = 0,1 fibra / ml d'aria (DM 6/9/94)

L'ordinamento giuridico del Belpaese include un provvedimento legislativo che configura un limite soglia di concentrazione di fibrille d'amianto nell'aria in ambiente occupazionale, quale livello di riferimento quale prova di responsabilità, o meno. Tale limite è stato localizzato dal DM 6 settembre 1994, in 100 fibrille per litro d'aria, anche con riferimento alle condizioni storiche - pregresse dell'ambiente di lavoro. È intuitivo come sia estremamente difficile, ed aleatorio, "contare" strumentalmente, ora per allora, la concentrazione delle fibrille presenti nell'aria sul posto di lavoro di anni passati, generalmente in un periodo di tempo remoto.

8. Possibilità diagnostiche in corso d'opera (sorveglianza sanitaria)

La patologia da amianto configura un volta di più l'attendibilità dell'aforisma di P. Capurro secondo cui il rapporto eziologico tra causa ed effetto è ben chiarito dall'allegoria del leone accucciato presso un cadavere (Compendio di Patologia Ambientale, G. Ugazio, Minerva Medica, Torino, 2007). Infatti, l'esperienza popolare dei lavoratori osserva e riferisce il grado di inquinamento dell'ambiente lavorativo con fibrille di amianto per mezzo di un loro strumento naturale, l'occhio, che vede l'effetto nefelometrico delle fibrille del minerale, sospese nell'aria dell'ambiente, quando sono evidenziate da un fascio di luce solare. Questo dato potrebbe bastare da solo per constatare l'inquinamento dell'ambiente occupazionale, mediante una auto-certificazione di lavoratori quando sono superstiti di un gruppo di individui addetti alle stesse mansioni a rischio. La miglior alternativa di tale auto-certificazione potrebbe essere una quantizzazione del fenomeno da parte del "medico competente" prescritto dal D. Lgs 626/94 ed armato di scienza, di coscienza, e di una modesta camera fotografica oppure, meglio, di un'attrezzatura per la determinazione delle polveri nell'aria (pompa più filtro, attualmente disponibili in commercio). Da questo secondo passo discenderebbe poi la bonifica dell'ambiente suggerita dal rilievo dell'inquinamento. Però, troppo spesso, questo approccio virtuoso non ha luogo, quindi chi lavora può essere esposto al minerale *killer*, cominciando a perdere progressivamente punti di salute anche prima di aver superato l'orizzonte clinico. Il legislatore ha chiesto alla scienza biomedica di vicariare questa lacuna preventiva mettendo in campo una sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti che si basa su due tipi di interventi. Il primo è il conteggio delle fibrille di asbesto nel BAL (liquido di lavaggio degli alveoli bronchiali), il secondo consiste nella determinazione della concentrazione della mesotelina e dell'osteopontina nel siero del soggetto. Nel primo caso, si tratta di un lavoratore a

Figura 3. MESOTELIOMI DELLE SIEROSE DELL'ORGANISMO, AMIANTO-CORRELATI

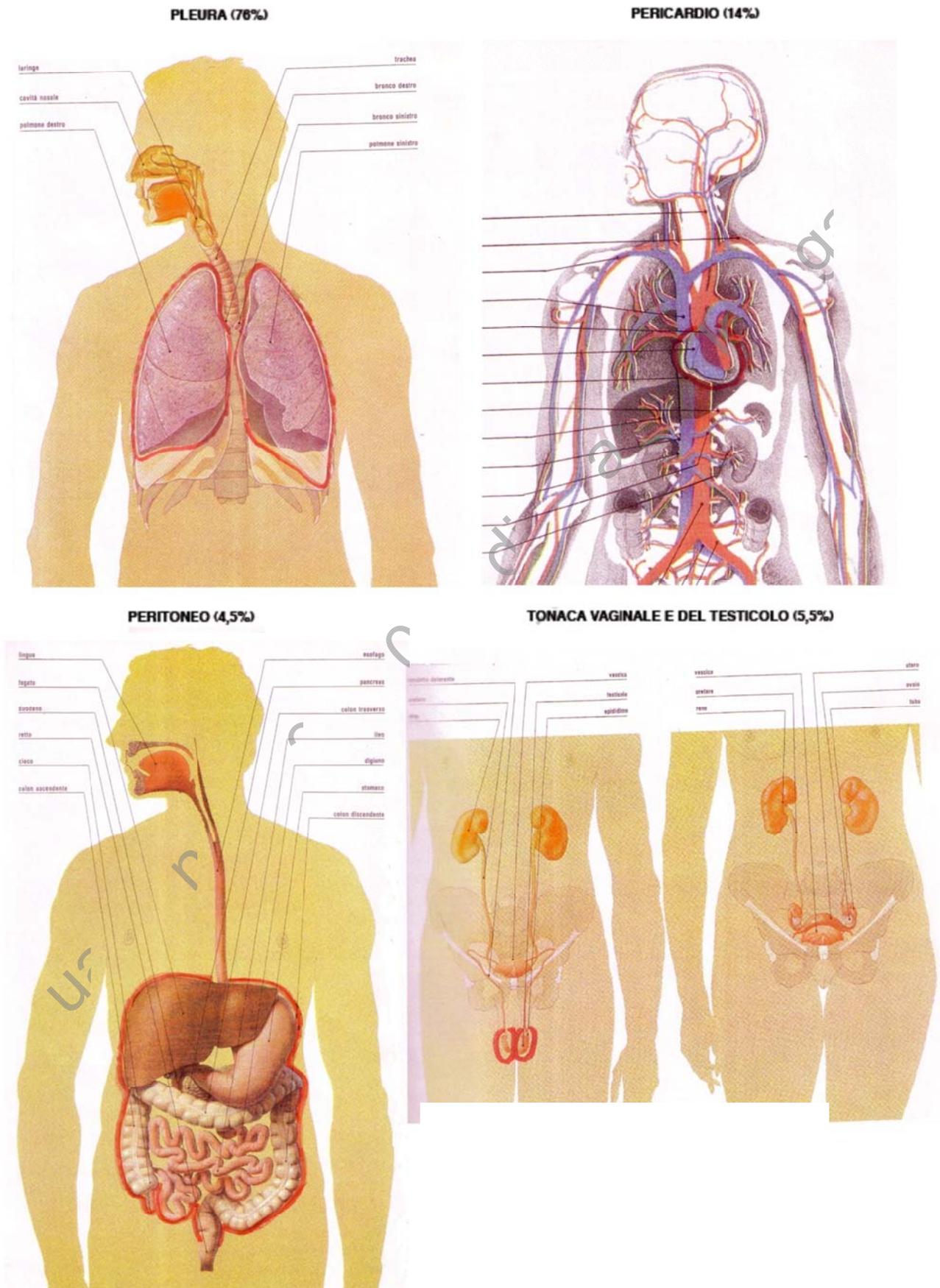
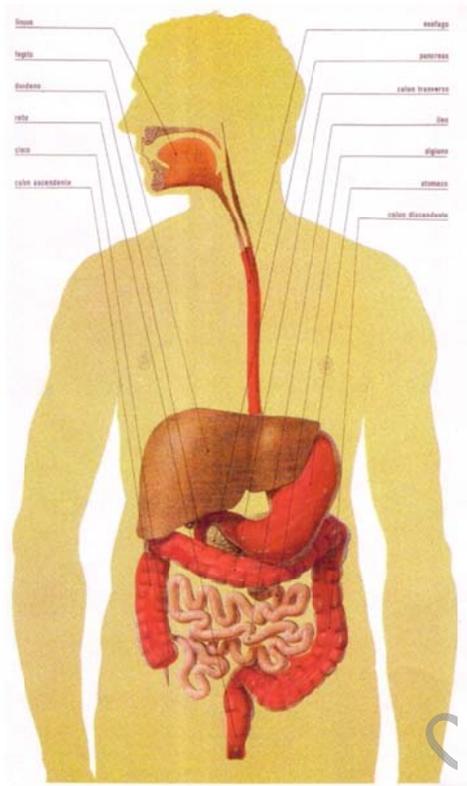
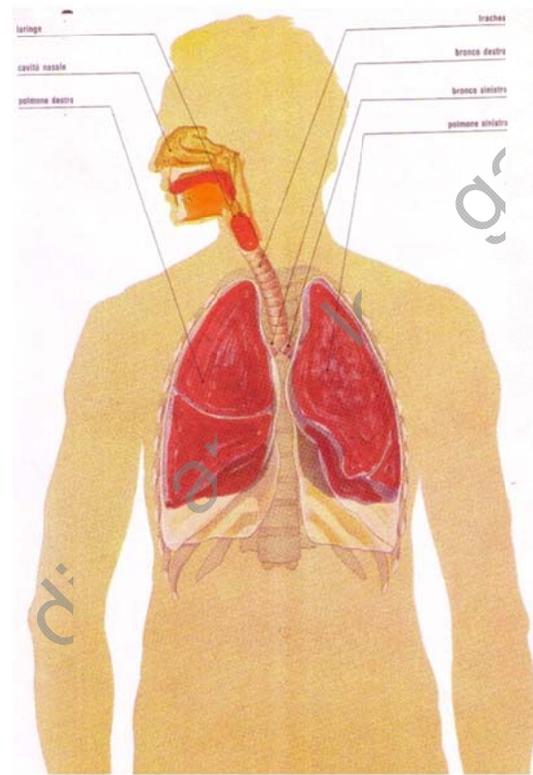


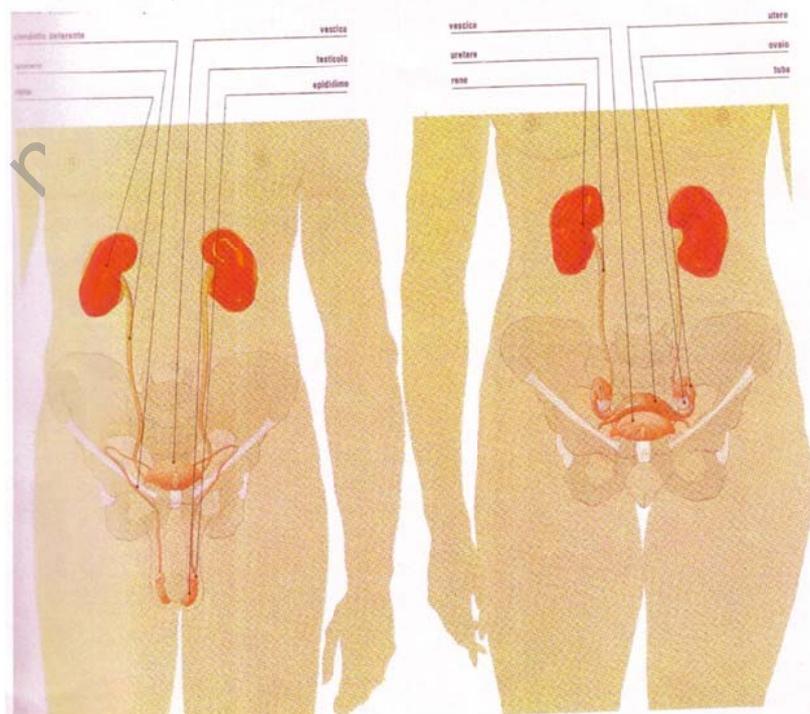
Figura 4. TUMORI MALIGNI IN DIVERSI APPARATI DELL'ORGANISMO, AMIANTO-CORRELATI.



**APPARATO GASTRO-INTESTINALE:
ESOFAGO, STOMACO, COLON, RETTO**



**APPARATO RESPIRATORIO: BOCCA,
FARINGE, LARINGE, POLMONE**



APPARATO UROGENITALE E RENE

rischio ma presumibilmente ancora sano, perché la presenza delle fibrille nel BAL è un reperto dotato di un significato lapalissiano (cfr l'aforisma di Capurro) e siamo ancora in un'area di possibilità di prevenzione primaria. Al contrario, nel secondo caso, siamo già di fronte ad un paziente che ha già superato l'orizzonte clinico, perché presenta i segni degli indicatori biologici di danno. Sia la mesotelina sia l'osteopontina sono molecole proteiche presenti nel sangue di pazienti *de facto*, quando sono già affetti da patologie amianto-correlate. L'osteopontina compare a concentrazioni molto maggiori rispetto ai controlli normali (sei volte). Nella mente degli scienziati che hanno introdotto nella pratica clinica questi due importanti *marker* diagnostici alberga il proposito di suggerire, come ricaduta favorevole per la salute, una serie di interventi preventivi, quali l'interruzione dell'esposizione all'amianto e dell'abitudine del fumare tabacco (grave fattore di potenziamento patogeno, come si vedrà in seguito). A questo punto è doveroso evidenziare con chiarezza che in entrambi i casi di tratta di prevenzione, nel primo (BAL) di tipo primario, nel secondo (mesotelina ed osteopontina) di tipo secondario, ma che intervenire con una prevenzione secondaria, a *dado tratto*, per le patologie amianto-correlate sia un provvedimento pressoché pleonastico. Anche il villico commenterebbe che ciò sarebbe come chiudere la porta della stalla quando i bovi sono già in fuga nella campagna. Infatti, bisogna tener presente che l'innescò del mesotelioma da amianto e la sua progressione sono fenomeni morbosi che prendono lungo tempo, lasciandone altrettanto al sanitario per la ricerca dei suddetti indicatori biologici di danno, ma che i bovi fuoriusciti possono essere già precipitati nel dirupo. Dopo la diagnosi clinica del mesotelioma, cui fa seguito la prima toracentesi eseguita per svuotare il cavo pleurico dal liquido essudatizio accumulato, la scienza medica accredita al paziente che ha raggiunto questo stadio un'attesa di vita generalmente non superiore ad un anno.

9. Meccanismo della cancerogenesi

Voytek *et al.* (1990) hanno riferito con chiarezza il meccanismo dell'azione cancerogena delle fibrille di amianto. Secondo questi autori, le fibrille del minerale localizzate nei diversi tessuti dell'organismo vanno incontro ad un'alterazione metabolica che porta alla formazione di amianto-eossido, la molecola che è il cancerogeno finale, responsabile della lesione della molecola del DNA. Tutto questo avviene quando la molecola bersaglio è il DNA dei nuclei dei leucociti circolanti, delle cellule parenchimali dell'ovaio, delle cellule delle sierose: pleurica, pericardica, peritoneale, o della tonaca vaginale del testicolo. Questo fenomeno di trasformazione di un pre-cancerogeno, l'amianto tal quale, in cancerogeno vero e proprio, l'amianto-eossido, è favorito dallo squilibrio della bilancia perossidativa dei tessuti in senso pro-ossidante. Quando i fattori pro-ossidanti sopraffanno quelli anti-ossidanti si verifica l'intervento di un agente patogeno che, di per se stesso insufficiente a causare patologia, agisce quale concausa efficace che non va trascurata. Infatti, a questo proposito, si può evocare l'immagine di una pistola come arma di un omicidio. Non è sufficiente l'arma con il proiettile in canna, ma occorrono che la sicura sia disattivata e che un dito prema il grilletto, sebbene questi due elementi (concause), senza i primi, non bastino per uccidere, ma sono cofattori efficaci perché l'arma uccida.

10. Potenzamento tossicologico $1 + 1 + 1 = 9-10$ e +:

La letteratura scientifica ha messo in evidenza che l'abitudine di fumare tabacco comporta un potenziamento del rischio, e della patologia amianto-correlata. Questo fenomeno trova un'espressione significativa nell'equazione che suggerisce

i rapporti quantitativi degli effetti dei due agenti patogeni: Fumo di tabacco + Amianto = $[10x + 13x]$ non $23x$ ma 50-60 volte.

Altrettante considerazioni meritano di essere fatte a proposito di un'altra circostanza, questa volta iatrogena, che può essere considerata quale possibile concausa effettiva della patologia amianto-correlata. Si tratta di una terapia marziale attuata col proposito di curare un'anemia somministrando Fe inorganico per via parenterale: questo comporta un aumento delle specie reattive dell'ossigeno, con squilibrio della bilancia perossidativa in senso pro-ossidante (cfr punto 9). Effetti analoghi possono essere realizzati con altre pratiche iatrogene, questa volta a scopo diagnostico e non terapeutico, come l'esposizione a radiazioni ionizzanti: esse comportano un depauperamento delle difese organiche contro i cancerogeni.

11. Prevenzione primaria, prima dell'esposizione,

La trattazione dei punti 9 e 10 ha già dato conto del valore della prevenzione, primaria e secondaria, dell'esposizione all'amianto. Senza voler compilare una graduatoria di gerarchia delle ricadute a favore della salute proprie dei due tipi di prevenzione, merita ricordare che quella primaria, realizzata mediante l'applicazione del "rischio zero", non solo obbedisce alla *ratio* del motto "mondo pulito = salute; mondo inquinato = malattia", ma si ispira a quel principio di precauzione che si sta facendo strada negli organismi sovranazionali di regolamentazione per la protezione dell'ambiente e della salute (cfr Rapporto Huss della UE, 2009).

12. Prevenzione secondaria, dopo l'esposizione ad amianto

La progressiva esposizione ad amianto nell'ambiente [lavorativo o di vita], inquinato dalle fibre capaci di aver dato positività agli indicatori biologici di esposizione [fibre nel BAL], e/o di danno in atto [mesotelina e osteopontina sierica] (cfr punto 8), una volta individuata con certezza, esige che il sanitario di turno, senza allarmare il paziente, svolga il compito prezioso di suggerirgli tutti i più efficaci interventi di evitamento di un'ulteriore esposizione all'agente *killer*, bonificare l'ambiente di lavoro e quello di vita, più rinunciare al fumare tabacco e/o di sottoporsi a trattamenti, iatrogeni o meno, che comportino lo squilibrio della bilancia perossidativa.

13. Inertizzazione dell'amianto nei manufatti alla fine della loro vita d'utilizzo

Quanto descritto sopra non lascia dubbi sulla convenienza di applicare il paradigma del "rischio zero" per un cancerogeno come l'amianto, quindi di porre in essere la più stretta prevenzione primaria. E' superfluo ripetere che alla collettività, direttamente oppure per il tramite dei reggitori della cosa pubblica, e' estremamente necessario che: a) non si diffonda nell'ambiente nuovo minerale amianto naturale (in ossequio della lettera e della *ratio* del D.Lgs 257/92) azzeramento del *prima* e *durante* e b) si smaltisca l'amianto attualmente in opera o che ha completato il suo ciclo vitale d'impiego (secondo la direttiva 2003/18/CE) azzerando la fase del *dopo*.

Il primo punto (a) implica che si rinunci ad eseguire le ingenti opere strutturali sul territorio che porteranno inevitabilmente alla diffusione nell'ambiente di vita e di lavoro di considerevoli quantità di amianto. Questa prospettiva e' legata al progetto dello scavo della galleria nel monte Rocciamelone (Val di Susa) per realizzare il corridoio di traffico ferroviario T.A.V., con rimozione di circa 1.150.000 m³ di roccia amiantifera (qualche per cento di amianto, secondo la perizia dell'Istituto di Geologia dell'Universita' di Siena, 2003), e deposito di questo materiale nocivo nei dintorni.

Il secondo punto (b) potrebbe essere un ideale banco di prova di un valido progetto tecnologico di inertizzazione delle fibrille di amianto diffuse nell'ambiente, mediante riscaldamento per più di 12 ore a 1.200-1.300°C in apposita attrezzatura a

tunnel termico, ideata e brevettata per l'Italia e per l'Europa da un geniale ricercatore italiano, Alessandro Gualtieri, dell'università di Modena. Secondo questo autore, attualmente, in Italia sono in opera, più o meno logorati dal tempo, manufatti di amianto, lastre di Eternit®, che ammontano a circa 2 miliardi di m² (dal Convegno "Amianto, Salute e Territorio", Torino 25-26 maggio 2010). Questa tecnologia è in grado di smaltirli, disinnescando il potenziale patogeno di tante fibrille di amianto (cfr l'aforisma di L. Mutti, riferito del punto 2), ed offrendo la contropartita aggiuntiva di produrre altrettanta materia prima-seconda per produrre laterizi (piastrelle ed altri manufatti) per l'edilizia. Potrebbero derivare due immense ricadute positive: per la salute dei nostri discendenti e per l'economia della collettività nazionale.

14. Approccio risarcitorio: valenze etiche, sanitarie, sociali

La trattazione di queste problematiche non vuole essere un'invasione del campo culturale e professionale altrui, né tanto meno mira a sminuire l'importanza e la valenza dell'approccio risarcitorio, messo in atto grazie alla coraggiosa e generosa opera di pochi legali che supportano con perizia questo arduo lavoro.

È innegabile che esso può dare ai superstiti delle vittime dell'amianto un prezioso conforto morale, attraverso la soddisfazione di fruire della solidarietà della collettività, quanto alle associazioni di categoria, ai legali patrocinanti e, infine, nei casi favorevoli, alle pubbliche istituzioni.

In prima battuta, tutta questa pregevole attività comporta la richiesta di una forma di *giustizia* a carico degli imprenditori che hanno dato lavoro in cambio del salario e della salute, talora della vita, di tanti sventurati, vittime dell'amianto. Però troppo spesso il dibattimento processuale, quando si arriva al rinvio a giudizio degli imprenditori responsabili di omicidio, per lo meno colposo, lascia ampio spazio ai legali della parte convenuta per dimostrare che Gesù Cristo, fu Giuseppe, di professione Redentore, sia morto dal freddo, per arresto cardiaco. E tutto ciò con buona pace dei Sindonologi che, se così fosse, ora sarebbero disoccupati.

Tuttavia, tutta questa lotta per l'ottenimento di *giustizia*, oltre che di somme di denaro risarcitorio, attraverso l'associazionismo, porta non solo alla consapevole solidarietà sociale di tanti cittadini superstiti dei *de cuius*, ma anche all'acquisizione di una promozione culturale e sociale, testimonianza esemplare sta nel fatto che talora alcune associazioni, quali parti civili, chiedono un risarcimento simbolico di 1 euro. L'ottenere denaro dalle istituzioni pubbliche preposte, come risarcimento della perdita di un familiare vittima dell'amianto, può contribuire a rendere omaggio alla memoria del caro estinto, ma soprattutto a supportare le spese necessarie per garantire un'istruzione scolastica e la possibilità di aspirare ad un'occupazione per gli orfani superstiti. Ma, sempre a proposito dei superstiti, la ricaduta sociale, oltre che sanitaria, più importante di questo lodevole, prezioso, approccio associazionistico, potrebbe essere la consapevolezza che l'offerta dell'imprenditore responsabile di dare lavoro agli orfani, lo stesso dei loro padri, conviene che sia respinto. Infatti, ciò può sembrare allettante, a prima vista, ma questa gente, ormai "informata dei fatti", dovrebbe sapere che molto spesso il figlio o la figlia di una vittima dell'amianto potrebbe avere una familiarità – essere geneticamente predisposto – a soccombere in quel *tiro-alla-fune* tra agenti cancerogeni (amianto *in primis*) e le difese organiche contro il cancro che la natura regala come *default* a tutti noi. Non abusiamone !

Giancarlo Ugazio

APPENDICE n. 1 AMIANTO-INGESTIONE-TOSSICITA'**Rassegna Bibliografica, 1975 - 2010**

Questa rassegna bibliografica e' stata ispirata da due motivazioni: la prima e' l'esigenza di aggiornare le conoscenze sui rischi dell'esposizione all'amianto (o asbesto), la seconda intende estendere le stesse conoscenze ad un'altra possibile via di ingresso delle fibrille di amianto nel nostro organismo, l'apparato digerente – o gastroenterico, oltre a quella "classica" dell'apparato respiratorio, quella porta di transito delle fibrille killer che, da piu' di un secolo, hanno compiuto un'ecatombe.

Questa curiosita' scientifica e' stata premiata per entrambe le motivazioni: invero, la prima era scontata, dal momento che basta consultare le fonti bibliografiche internazionali per raccogliere le informazioni esistenti, la seconda ha permesso anche di arricchire il patrimonio di informazioni specifiche biomediche con un nuovo capitolo, di per se' non molto esteso, ma assai interessante e stimolante. In altre parole, la seconda motivazione potrebbe essere meglio espressa dalla legittima domanda: "E' mai possibile che fibrille d'amianto siano innocue se si distribuiscono negli stessi distretti dell'organismo, sangue e linfa, tessuti, sierose, mucose, ecc. purché entrino attraverso una via di ingresso diversa dall'apparato respiratorio?". Ma la domanda e' epilemmatica, come hanno dimostrato i dati della bibliografia.

Qui di seguito sono elencate le voci bibliografiche raccolte in questa ricerca, disposte in ordine cronologico, a partire dal lontano 1977 fino ai giorni nostri (2008). Dal momento che questo lavoro e' dedicato a cultori della materia di lingua italiana, come autore ho ritenuto utile presentare una traduzione dei riassunti dalla lingua originale (inglese), rimandando ai testi inglesi originali – posseduti – gli studiosi interessati ad un approfondimento del tema di secondo livello. Per il momento, questa trattazione riporta sottolineati i risultati e le conclusioni piu' interessanti delle singole pubblicazioni.

Il complesso di queste informazioni, quanto alla loro dinamica, oltre che per il loro significato, merita alcune considerazioni esplicative di commento.

Per cominciare dal lavoro piu' vecchio, quello di Hallenbeck & Hesse (1977), si puo' proprio dire che questi autori hanno immaginato tutto, o pressoché tutto, già *ab ovo*. Infatti, essi affermano che gli studi dell'ingestione negli animali e delle autopsie umane suggeriscono che le fibre di asbesto possono penetrare nella parete intestinale e migrare verso altre localizzazioni nell'organismo, proprio come la scienza biomedica insegna per il carico di fibrille che entrano attraverso le coane. Un valore aggiunto di questo lavoro discende dalla profonda considerazione che una frazione dell'amianto inalato puo' essere rimosso dalle mucose delle prime vie respiratorie per opera dell'apparato ciliare, convogliato fino all'oro-faringe, quindi prendere la strada dell'apparato gastroenterico, assumendo l'etichetta di materiale particellare "ingerito", talvolta "deglutito". Questa considerazione e' tanto interessante perche' a questa particolare fenomenologia non si pensa, oppure non la si considera quantitativamente rilevante. A questo punto, senza parafrasare un pensiero piuttosto insipiente di un patologo generale di altri tempi, in fama di bioepistemologo, secondo il quale la ricerca sperimentale non va mai fatta perche' i) i risultati possono confermare i presupposti del lavoro, quindi la ricerca e' superflua, oppure ii) possono smentirli, quindi gli esperimenti erano sbagliati. Sull'intuizione di partenza di Hallenbeck & Hesse, nei decenni, vediamo che si sono stratificati modelli sperimentali diversi, con specie animali differenti, con aspettative scientifiche monoteistiche-assolutiste, del tipo "dell'organo-bersaglio-specifico". Queste *pitfalls* potrebbero anche dar ragione al nostro bioepistemologo, perche' diversi scienziati generalmente non tengono conto del fatto che la natura si prende

gioco dei loro modelli sperimentali e dei loro preconcetti. Non si può escludere a priori che l'agente patogeno colpisca *alla cieca* cellule, tessuti, organi non ancora iscritti all'elenco ufficiale degli organi-bersaglio-specifici. Questo è particolarmente attuale dopo la rivoluzione industriale che miete sempre più numerose *vittime del progresso*.

Passiamo ora alle pubblicazioni successive di Jacobs et al (1977 e 1978). Questi autori hanno trovato che il crisotilo, somministrato a breve od a lungo termine con la dieta al ratto, provoca alterazioni metaboliche degli acidi nucleici (DNA e RNA), della componente proteica e degli enzimi, delle cellule della mucosa intestinale. Anche in queste circostanze sperimentale, la porta di ingresso fa le prime spese della nocività del veleno nuovo arrivato.

La successiva ricerca, di Smith et al. (1980), ha impiegato un veicolo diverso dal precedente per la somministrazione dell'asbesto amosite, l'acqua da bere, perché gli autori hanno focalizzato l'attenzione sulle fibre minerali rilasciate dalle tubature dell'acquedotto nell'acqua potabile. In aggiunta, hanno studiato le risposte di un'altra specie animale, il criceto, convenendo che il ceppo usato si è dimostrato adatto agli scopi scientifici proposti.

Il lavoro di Dohnam et al. (1980) è particolarmente interessante. Tralasciando il fatto che questi autori, come altri, hanno proposto il ratto (del ceppo F344), e somministrato crisotilo con la dieta, bisogna osservare che il modello sperimentale presenta due prerogative di merito ottimali: i) l'inizio del trattamento ha trovato soggetti appena svezzati, poi ii) esso si è protratto per tutto l'arco vitale. L'animale appena svezzato, uomo compreso, fa parte di quella peculiare "finestra" di suscettibilità ai veleni ambientali, quegli agenti patogeni che mietono tante vittime del progresso, che va dall'embrione inaugurale, al feto, al neonato, al bimbo, o al bimbo-equivalentemente per l'animale sperimentale. Quindi, partire con un esperimento impiegando soggetti molto giovani significa faticare e spendere di più ma mettersi nelle condizioni di non "nascondere" i rischi possibili. Altrettanto, quanto al rapporto costi/benefici, vale la prosecuzione del trattamento per tutto l'arco vitale. Infatti, la longevità del ratto si estende su un periodo di tre anni, il che significa ancora che questi autori non hanno lesinato su fatica e spese. Del resto, non hanno fatto altro, meritoriamente, che quello che è prescritto per i *dossier* tossicologici richiesti dagli organismi sovranazionali per l'autorizzazione preventiva alla produzione ed alla commercializzazione di composti chimici non del tutto innocui. Il guaio è che troppo spesso l'esperimento "cronico" prescritto, da scienziati dissimili da Dohnam et al., viene *liofilizzato* in tre-quattro settimane: ciò comporta risparmio di fatica e di spese, ma poi - innegabilmente - uno spreco di vita umana. Tra i risultati, uno dei più significativi consiste nell'aver trovato casi di mesotelioma peritoneale, nel gruppo dei ratti esposti al crisotilo, simile a quello provocato dall'iniezione del minerale direttamente nel cavo della sierosa che avvolge l'intestino nell'addome. Poi l'ingestione del killer ha provocato alterazioni al colon, sezione del tubo gastroenterico nella cui mucosa l'esame con microscopia elettronica ha evidenziato la presenza di fibrille di asbesto, ovviamente assorbite dal cibo nel lume. Gli autori non drammatizzano sui loro importanti risultati ma concludono ammettendo che l'asbesto ingerito non è innocuo per il colon. Quanto alla portata del principio di precauzione nella prevenzione primaria della patologia ambientale, la conclusione di questi autori - supportata dai loro reperti - è preziosa. Un commento tanto esteso di apprezzamento della ricerca di Dohnam et al. affonda le sue radici nella mia lunga personale esperienza nell'attività scientifica.

Saxena et al. (1982) hanno trattato un'altra specie di animale sperimentale, la cavia, a cui hanno immesso direttamente nello stomaco, per gavage, una

determinata dose di crisotilo, ed hanno limitato l'osservazione a tempi seriatati ma limitati alle prime 24 ore, focalizzando l'attenzione sulle conseguenze per lo stomaco, una porzione importante del tubo gastroenterico per l'assorbimento dell'asbesto. Le alterazioni dell'acidità del succo gastrico e la solubilizzazione del nickel erano tenute a testimonianza dell'insorgenza dell'ulcera gastrica e della cancerogenesi provocate dall'ingestione dell'asbesto.

La ricerca di Condie (1983) conduce ad un'interpretazione tranquillizzante: questo autore riferisce che l'ingestione prolungata e ad alti livelli di concentrazione di diversi tipi di fibre di asbesto, in più di una specie animale non ha procurato alcun effetto cancerogeno, definito e riproducibile, con specificità d'organo. Tutto ciò potrebbe essere ben augurante se la specificità d'organo ricercata non fosse uno dei *pitfalls* detti in precedenza.

Cook (1983) prende atto della possibilità che fibrille di asbesto entrino nel tessuto delle pareti dell'apparato gastroenterico, ma ritiene che non si sappia ancora se questo fenomeno sia tanto consistente da costituire un meccanismo d'azione permissivo della cancerogenesi da asbesto. L'autore lascia questo quesito come commento interlocutorio dei suoi risultati sperimentali. Ne discende il suggerimento di ulteriori e più adeguate ricerche sperimentali.

La pubblicazione di Cotruvo (1983) riporta i dati salienti di un sua conferenza elaborata per supportare le attività regolamentative delle istituzioni preposte alla protezione dell'ambiente e della salute, con riferimento alla presenza dell'asbesto nell'acqua e con l'eventuale rischio da ingestione. La conferenza è riveduta brevemente alla luce del suo impatto sulle future decisioni che riguardano la possibilità di controllo delle fibre di asbesto nell'acqua da bere. L'autore si dichiara scettico sulla sperimentazione animale la quale, a suo parere, non ha dimostrato l'esistenza di un rischio, mentre al contrario si affida al messaggio dato dal fatto che il cancro gastrointestinale di origine occupazionale può indicare un rischio da ingestione. Cotruvo, che crede almeno nell'epidemiologia, conclude affermando che sul quesito se ci sia o meno un rischio correlato con l'asbesto nell'acqua da bere, il buon senso ci consiglia di trattare una situazione di pericolo mettendo in campo mezzi di uso comune ed economicamente accessibili.

Segue quindi una pubblicazione (1987) elaborata da un nutrito gruppo di lavoro - fatto da dodici membri, capeggiati da un coordinatore e rappresentati da un referente - costitutivo di un comitato di una struttura pubblica per il coordinamento dei programmi ambientali - sottocomitato per la valutazione del rischio. Il rapporto del gruppo è una rassegna di tutta la letteratura disponibile riferito al rischio potenziale di cancro associato con l'ingestione di asbesto. Il gruppo di lavoro presenta conclusioni molto prudenti, soprattutto non crede che le informazioni disponibili al momento siano sufficienti per stabilire l'entità del rischio di cancro collegato con l'ingestione. Tuttavia ritiene che questo pericolo potenziale non dovrebbe essere misconosciuto, e che l'esposizione per ingestione dovrebbe essere eliminata quanto meglio possibile.

La pubblicazione successiva (Delahunty & Hollander, 1987) è una ricerca sperimentale eseguita sul ratto trattato per un anno e mezzo con asbesto crisotilo nell'acqua da bere, con assunzione giornaliera di circa 7 mg di minerale. Durante questo periodo non erano osservate differenze nel peso corporeo e nell'aspetto clinico tra i ratti trattati con l'asbesto rispetto ai controlli. Tuttavia, gli autori hanno studiato la permeabilità *in vivo* della parete intestinale, mediante la tecnica di somministrazione orale e di raccolta nell'urina di molecole piuttosto stabili quanto a metabolizzazione. Tra gli animali esposti ad asbesto ed i controlli, erano osservate differenze significative, in diminuzione, nel recupero sia del lattulosio sia del

mannitolo, mentre non c'era differenza per il ramnosio. Al contrario, l'esame istologico a luce polarizzata di sezioni di intestino tenue non ha rivelato la presenza di fibre di asbesto. In conclusione, i risultati della ricerca hanno dimostrato che la somministrazione a lungo termine di fibre di asbesto nell'acqua da bere nel ratto porta alla diminuzione della capacità della parete intestinale di assorbire zuccheri non facilmente metabolizzabili. A questo punto viene spontanea la comparazione tra i risultati di Delahunty & Hollander (1987) e quelli di Donham et al. (1980) visti in precedenza. Entrambe le ricerche sono state eseguite sul ratto, ma probabilmente di ceppi diversi nei due casi. Nell'esperimento del 1980, gli animali hanno consumato dieta contenente il 10% di minerale crisotilo per circa tre anni, in quello di 1987 l'hanno ricevuto con l'acqua da bere, assumendo una dose minore della precedente, per un periodo inferiore: un anno e mezzo. Le differenze dei due modelli sperimentali possono render conto, almeno in parte, della sostanziale diversità dei risultati ottenuti dai due gruppi di ricercatori. La ricerca del 1980 ha evidenziato tumori del tubo gastroenterico, con la presenza di fibrille di asbesto nella parete intestinale (microscopia elettronica); nel lavoro pubblicato nel 1987 non si trova nulla di tutto questo, nessun tumore, assenza di fibrille nella parete (microscopia a luce polarizzata), e solo un'alterazione dell'assorbimento degli zuccheri a molecola poco metabolizzabile. Si tratta pur sempre di un danno biologico da asbesto ingerito, ma il modello sperimentale più blando del precedente può aver favorito la comparsa di risultati più rassicuranti. Inoltre, va da sé che quando qualche scienziato compila una rassegna delle pubblicazioni offerte dalla scienza biomedica su un argomento come la tossicità dell'asbesto somministrato per via orale, può incappare in un ginepraio come è dato dalla contrapposizione tra le nostre due ricerche del 1980 e del 1987, e concludere che non ci sono evidenze a favore o contro la sua ipotesi di lavoro. Tanta fatica e tanto denaro dispersi al vento.

Più recentemente, nel 1989, Truhaut & Chouroulinkov hanno studiato nel ratto Wistar Han gli effetti di fibre di asbesto somministrate per ingestione. Agli animali, maschi e femmine, era data una miscela di asbesto crisotilo/crocidolite veicolata con olio di palma a dosi scalari (10, 60 e 360 mg). Dopo il periodo di esposizione di due anni, gli animali sono stati osservati per altri sei mesi. I risultati hanno dimostrato che l'ingestione delle fibre di asbesto non ha effetti nocivi e non modifica la curva di sopravvivenza, nemmeno alle dosi più elevate; inoltre non c'è stata alcuna prova di effetti cancerogeni. È sorprendente, in confronto con i dati precedenti, ma questa ricerca proverebbe l'innocuità dell'asbesto ingerito.

Nel 1991, Pepelko ha pubblicato una ricerca scientifica molto interessante. Anzitutto ha studiato gli effetti cancerogeni di una serie di agenti patogeni, somministrati per via inalatoria oppure orale, sia nel ratto sia nel topo, valutando la cancerogenesi mediante il parametro dell'incremento del 25% dei casi di cancro, negli animali esposti e paragonando questo effetto patogeno tra le due vie di somministrazione: inalatoria o gastroenterica. Gli agenti cancerogeni osservati sono stati: asbesto, cloruro di vinile, oltre all'idrazina. Com'era attendibile, gli effetti cancerogeni si sono manifestati variamente, nel ratto e nel topo, con qualche caso di prevalenza per la via inalatoria, altre volte per via gastrica. Lo spunto più importante dei risultati di questa ricerca sta nel fatto che, per due agenti patogeni, la forma chimico-fisica ha influenzato la cancerogenesi. Si tratta dell'asbesto che, inalato, ha più tempo a disposizione di soggiornare negli alveoli polmonari, sia per essere assorbito in circolo, oppure per esplicare azioni lesive sulla struttura di prima localizzazione. Quando invece l'asbesto si trova nel tubo gastroenterico, intestino tenue o crasso, ha tempi di localizzazione molto più modesti, trovandosi naturalmente in una continua situazione di transito; ciò vale per il minerale dato

con la dieta, oppure somministrato con diversi veicoli, acqua, oppure olio di palma, quindi *per os* ha un minor destino di biodisponibilità. Riguardo al cloruro di vinile, la via d'elezione per la somministrazione è quella inalatoria, mentre le concentrazioni elevate impiegate possono saturare le vie metaboliche di attivazione, con la conseguente sottostima della potenza cancerogena delle basse dosi. La variabilità degli effetti patogeni dell'idrazina, secondo Pepelko, dipenderebbe più dalla variabilità delle condizioni sperimentali, che dalla via di somministrazione. L'autore auspica che le metodologie sperimentali siano razionalizzate, con l'applicazione di fattori correttivi, al fine di evitare i possibili errori macroscopici nella comparazione degli effetti della via di somministrazione.

La più recente pubblicazione della collana è stata elaborata da Price (2008) che ha coordinato una serie di quattro rapporti dedicati allo studio degli effetti patogeni di fibre minerali, non asbestiformi, del tipo della tremolite e dell'amosite.

Nel primo rapporto, Gamble, sulla base dei risultati di ricerche preliminari di lavoratori occupati nelle mansioni di isolamento (termico, acustico, elettrico) formula l'ipotesi secondo cui l'esposizione ad asbesto è associata eziologicamente ad un incremento di tumori gastrointestinali (GI), un dato che conferma quanto rilevato da Cotruvo (1983). In questa pubblicazione, l'autore riferisce sulla sua estesa rassegna e degli studi di rianalisi che dedica al rapporto tra l'esposizione all'asbesto e i tumori dell'apparato gastroenterico (GI). Lo scopo della rassegna è stata la valutazione del collegamento tra l'esposizione all'asbesto e i rischi dell'insorgenza di cancro dello stomaco, del colon-retto, del colon, e del retto, separatamente, come risposta (E-R). Gamble conclude con un certo scetticismo sulla potenza e sulla significatività statistica delle correlazioni eziologiche per tutti i quattro tipi di localizzazione del tumore che ha considerato.

Il secondo rapporto (Gamble & Gibbs) mette in relazione l'esposizione ad amfibolo non asbestiforme, e conclude affermando che gli amfiboli non asbestiformi non incrementano il rischio del cancro del polmone o del mesotelioma.

Nel terzo rapporto, gli autori (Addison & McConnell) riferiscono che l'evidenza ottenuta con esperimenti eseguiti con altre fibre minerali suggerisce che fibre con un rapporto tra lunghezza e diametro di 20 a meno di 1 sono necessarie per provocare il cancro. Gli autori asseriscono che frammenti di frantumazione di amfibolo raramente sono stati trovati dotati di queste dimensioni critiche. A questo proposito, è utile ricordare che la definizione di "fibrilla" è condizionata dal fatto che il rapporto tra lunghezza della particella ed il suo diametro sia almeno di tre, in questa circostanza, la cancerogenicità è condizionata da un rapporto molto maggiore, almeno di venti.

Il quarto rapporto (di Mossman) si è occupato di comparare la patogenicità di particelle di minerale (asbesto) con quella di materiali impiegati nella coibentazione (termica, acustica, elettrica), naturali o sintetici (quali cellulosa e vetro). L'autore ha eseguito le ricerche di comparazione impiegando tre modelli *in vitro* con: i) colture di epitelio di trachea, ii) tipi cellulari di origine polmonare o pleurica, e iii) cellule non originate dall'apparato respiratorio. Alla fine, l'autore afferma che i risultati rappresentano una copiosa messe di lavoro che dimostra che i minerali non asbestiformi sono meno potenti rispetto alle fibre di asbesto in numerosi saggi biologici. Nella maggior parte dei saggi, questi frammenti di frantumazione o i minerali non asbestiformi sono virtualmente inattivi.

NdT: Alla fine di queste considerazioni sui dati offerti dalla rassegna bibliografica sulla nocività dell'amianto ingerito, ritengo utile per il lettore comune, affinché trovi meno ostico orientarsi in un campo di cui è naturalmente estraneo, presentare un quadro sinottico dei modelli sperimentali, con i) oggetto

dell'osservazione (uomo, specie animale, coltura cellulare) integrato con ii) il veicolo dell'agente patogeno (acqua da bere, dieta), e con iii) la durata dell'esposizione. Penso di aver conferito, con tale strumento, un valore aggiunto alla divulgazione di interessanti informazioni scientifiche, per il conseguimento di una valida e proficua consapevolezza degli eventuali rischi lavorativi e ambientali, al fine di prevenirli per proteggere la salute ambientale.

# - AUTORI - ANNO	OGGETTO e DURATA	VEICOLO DELL'AGENTE
1. Hallenbeck & Hesse. 1977	(uomo) epidemiologia (animali)	n.r.
2. Jacobs <i>et al.</i> 1977	ratto, dieci mesi	dieta
3. Jacobs <i>et al.</i> 1978	ratto, 1 settimana o 5-10 mesi	dieta
4. Smith <i>et al.</i> 1980	criceto (<i>hamster</i>) n.r.	acqua da bere
5. Donham <i>et al.</i> 1980	ratto F344 dallo svezzamento per tutto l'arco vitale	dieta
6. Saxena <i>et al.</i> 1982	cavia (<i>Guinea pig</i>) 6,12, 24 ore	n.r. per <i>gavage</i>
7. Condie. 1983	(uomo) epidemiologia	
8. Cook. 1983	(uomo) epidemiologia (animali)	
9. Cotruvo. 1983	(uomo) epidemiologia (animali)	
10. Comitato DHHS. 1987	(uomo) epidemiologia (animali)	
11. Delahunty & Hollander. 1987	ratto Sprague Dawley 18 mesi	acqua da bere, <i>ad libitum</i>
12. Truhaut & Chouroulinkov. 1989	ratto Wistar Han n.r.	olio di palma, per <i>gavage</i>
13. Pepelko. 1991	ratto & topo n.r.	ingestione vs. inalazione
14. Price. 2008	molteplici	
14.1 Gamble	(uomo epidemiologia)	ingestione e/o inalazione
14.2 Gamble & Gibbs	(uomo epidemiologia)	ingestione e/o inalazione
14.3 Addison & McCornell	(animali)	inalazione
14.4 Mossman	colture cellule <i>in vitro</i>	nel <i>medium</i>

N.B. Le espressioni (uomo) epidemiologia e (animali) sono *relata refero* non risultanze sperimentali ne' osservazionali dirette degli autori.

n.r. significa "non riferito", *ad libitum* = a volonta', *gavage* = per sonda gastrica.

ELENCO DELLE INFORMAZIONI BIBLIOGRAFICHE ESSENZIALI, IN ORDINE CRONOLOGICO

1. *A review of the health effects of ingested asbestos*

Una rassegna degli effetti sulla salute dell'asbesto ingerito

W.H. Hallenbeck, C.S. Hesse

Rev. Environ. Health 2, 157-166,1977

Ricerche occupazionali indicano che un pericolo per la salute umana puo' esistere per l'asbesto ingerito in seguito alla frequenza elevata delle morti per cancro dell'apparato digerente nei lavoratori dell'amianto.

Questo dato puo' essere correlato alla deglutizione dell'asbesto precedentemente inalato e rimosso dall'apparato respiratorio mediante il meccanismo di detersione del sistema respiratorio.

Gli esperimenti pubblicati sull'ingestione in animali hanno gravi difetti nella loro progettazione e nella loro esecuzione che rendono molto difficile l'interpretazione dei risultati.

Gli studi dell'ingestione negli animali e delle autopsie umane suggeriscono che le fibre di asbesto possono penetrare nella parete intestinale e migrare verso altre localizzazioni nell'organismo.

2. A preliminary study of biochemical changes in the rat small intestine following long-term ingestion of chrysotile asbestos

Una ricerca preliminare delle alterazioni biochimiche nell'intestino tenue del ratto a seguito di ingestione di asbesto crisotilo

B. Jacobs, K.S. Dodgson, R.J. Richards

Br. J. Exp. Path. 58, 541, 1977

Sono riferite alterazioni del DNA, dell'RNA, delle proteine e degli enzimi delle cellule di superficie della mucosa dell'intestino tenue che circonda il lume del tubo enterico somministrando a ratti una dieta contenente asbesto crisotilo per dieci mesi.

Le concentrazioni intracellulari di RNA, di DNA, e di proteine rimanevano immutate, ma alterazioni significative, a riprova degli effetti citotossici dovuti al minerale, erano trovate a livello del lume intestinale riguardo alla concentrazione del DNA (aumentata) e dell'RNA (diminuita) nei ratti trattati con asbesto, ma in modo non significativo, negli animali cibati con dieta contenente asbesto, mentre le attività all'interno del lume erano trovate maggiori rispetto a quelle dei controlli.

La presenza del condensato del fumo di sigaretta da solo, nella dieta, provocava modificazioni del contenuto dell'RNA intracellulare e dell'ATPasi del lume, pero' la combinazione del fumo di sigaretta con l'asbesto porto' raramente a risultati differenti dalle alterazioni dovute all'asbesto da solo, riguardo alla maggior parte dei parametri studiati.

3. Nucleic acid metabolism in the rat following short-term or prolonged ingestion of chrysotile asbestos or cigarette-smoke condensate

Metabolismo dell'acido nucleico nel ratto a seguito dell'ingestione a breve termine o di lunga durata di asbesto crisotilo o di condensato di fumo di sigaretta

B. Jacobs, M. Weinzwieg, K.S. Dodgson, R.J. Richards

Br. J. Exp. Path. 59, 594, 1978

Ratti che hanno consumato una dieta naturale contenente asbesto crisotilo (50 mg al giorno) sia a breve termine (una settimana) sia a lungo termine (5-15 mesi) manifestano un incremento statisticamente significativo di [³H] timidina nel DNA della mucosa dell'intestino tenue, del colon e del retto, dello stomaco, della milza, e un significativo decremento dell'incorporazione di questa molecola marcata con isotopo nel DNA del fegato.

Tuttavia, l'ingestione a breve termine di simili quantità di crisotilo non causava alcuna alterazione dell'incorporazione della [³H] uridina nell'RNA di qualunque tessuto, sebbene l'ingestione prolungata del minerale producesse alterazioni del metabolismo dell'RNA nel polmone e nel fegato. Al contrario, i ratti che consumavano una dieta naturale contenente condensato di fumo di sigaretta manifestavano un significativo incremento dell'incorporazione della [³H] uridina nell'RNA della mucosa e della sottomucosa, della milza e del cuore in seguito

all'ingestione a breve termine. L'ingestione prolungata di questa dieta provocava alterazioni simili nella sottomucosa, nella milza e nel polmone.

L'apparente specificità ed il meccanismo col quale il crisotilo ingerito interferisce con il metabolismo del DNA in alcuni tessuti dell'organismo vengono discussi.

4. Health of experimental animals drinking water with and without amosite asbestos and other mineral particles

Salute di animali sperimentali che bevono acqua contenente oppure priva di asbesto amosite ed altre particelle minerali.

William E. Smith and Doras Hubert, Harold J. Sobel, Edward T. Peters and Thomas E. Dorfler

J. Environ. Path. Toxicol. 3, 277-300, 1980

In considerazione delle malattie correlate con l'inalazione di fibre di asbesto, un interesse viene rivolto al quesito se rischi siano provocati dall'ingestione di asbesto o di particelle correlate mineralogicamente e foggiate a fibre riferite negli acquedotti municipali.

Animali sperimentali (criceti) erano abbeverati con acqua da bere filtrata, insieme con o senza particelle minerali.

Furono trovati un mesotelioma peritoneale, un carcinoma polmonare, e due carcinomi iniziali a cellule squamose del pre-stomaco, nei criceti trattati in questo modo con una preparazione di asbesto amosite. Questi tumori non potrebbero essere attribuiti in modo specifico all'amosite, ma essi dimostrano che i criceti del ceppo usato nell'esperimento sono capaci di sviluppare tumori interessanti per questo tipo di esperimento.

Nessun effetto nocivo e nessun tumore direttamente collegabile col trattamento fu trovato nei criceti esposti al minerale di taconite macinato contenente particelle, con forma di fibra, di cummingtonite/grunerite, mineralogicamente correlate con l'amosite, ma di lunghezze minori, del tipo delle fibre più facilmente paragonabili in dimensioni alle fibre trovate degli acquedotti municipali.

5. The Effects of Long-Term Ingestion of Asbestos on the Colon of F344 Rats

Gli effetti dell'ingestione prolungata di asbesto sul colon di ratti F344

K. J. Donham, J. W. Berg, L. A. Will, & J. R. Leininger,
Cancer 45, 1073-1084, 1980.

Ratti del ceppo F344, appena svezzati, furono alimentati con una dieta contenente il 10% di crisotilo (B) e quindi osservati per tutto il loro arco vitale per determinare gli effetti sul colon dell'asbesto ingerito. Gruppi controllo erano costituiti da ratti alimentati con una dieta contenente il 10% di cellulosa non nutritiva, oppure con una dieta standard per ratti da laboratorio. Qui di seguito sono riferiti i risultati patologici del colon di 501 ratti (189 alimentati con dieta contenente asbesto, 197 con dieta controllo contenente fibre, e 115 con la dieta controllo standard).

Tumori epiteliali del colon (otto adenocarcinomi ed un adenoma) erano trovati in nove dei ratti studiati. Quattro di questi tumori avevano interessato ratti trattati con asbesto, due tumori erano stati trovati nei controlli con dieta controllo fibrosa, e tre tumori avevano interessato i controlli con dieta standard. La probabilità (basata sull'analisi attuariale) che si sviluppasse l'adenoma o l'adenocarcinoma durante i 32 mesi della ricerca era del 7,4% per il gruppo alimentato con asbesto, del 3,5% per il gruppo con dieta controllo fibrosa, e del 4,0% per il gruppo con dieta controllo

standard. Inoltre, un mesotelioma maligno del tipo provocato da asbesto iniettato intraperitoneo fu trovato nel gruppo alimentato con dieta contenente asbesto.

Erano valutate anche le lesioni del colon di tipo non neoplastico. La sommatoria del rischio di sviluppo di lesioni legate al colon (lesioni neoplastiche piu' lesioni non neoplastiche) mostro' il valore massimo per i ratti alimentati con dieta contenente asbesto (17,7%), rapportato con il 13,6% degli animali trattati con dieta controllo fibrosa e con l'8,2% per quelli con dieta controllo standard.

Le concentrazioni dell'adenosina, 3'-5'-monofosfato ciclico (CAMP) nel tessuto del colon erano significativamente inferiori negli animali alimentati con dieta con asbesto paragonati ai risultati dei controlli. Fibre di crisotilo erano osservate mediante microscopia elettronica (e.m.) in sei dei dieci campioni di tessuto del colon inceneriti provenienti da animali alimentati con dieta contenente asbesto.

Sebbene le differenze dei valori dei tumori tra gli animali alimentati con asbesto ed i controlli non fossero statisticamente significative a livello del 5% ($P < 0,05$), gli autori ritengono che la combinazione delle osservazioni comprendenti 1) l'evidenza generale dell'aumento della probabilita' che gli animali alimentati con dieta contenente asbesto sviluppino lesioni del colon, 2) l'evidenza di un tipo speciale di mesotelioma nei ratti trattati con asbesto, 3) l'evidenza di una carenza di un agente regolatore nei tessuti del colon (diminuzione della concentrazione del CAMP) negli animali trattati con asbesto, e 4) l'evidenza della penetrazione delle fibre di asbesto nei tessuti del colon (ricerche di e.m.) suggerisce che l'asbesto ingerito non e' innocuo per il colon.

6. Biochemical and histopathological response to chrysotile ingestion in Guinea Pigs

Risposta biochimica ed istopatologica al crisotilo ingerito dalla cavia

Saxena, K.C., Srivastava, Laj, e Dogra, R.K.S

Industr. Health, 20, 19-25, 1982.

Fu eseguito uno studio periodico delle alterazioni biochimiche ed istopatologiche nello stomaco di cavia a 6, 12 e 24 ore dopo somministrazione orale di 500 mg di polvere di crisotilo.

Il volume del succo gastrico apparve fortemente aumentato, cosi' come l'acidita' totale e l'attivita' peptica.

Inoltre fu osservata una marcata riduzione del contenuto di mucina, soprattutto alle 12 ore.

Fu anche osservata una significativa solubilizzazione del nickel ed un incremento parallelo dell'attivita' ATPasica nella mucosa gastrica.

L'alterazione istopatologica della mucosa gastrica fu evidente alle 12 ore ma regredi' alle 24 ore.

Le alterazioni dell'acidita' del succo gastrico e la solubilizzazione del nickel erano discusse alla luce dell'ulcera gastrica e della cancerogenesi provocate dall'ingestione dell'asbesto.

7. Review of Published Studies of Orally Administered Asbestos

Rassegna di ricerche pubblicate sull'asbesto somministrato per os

Lyman W. Condie

Environ. Health Perspect. 53, 3-9, 1983

C'e' stata una preoccupazione generale sugli effetti nocivi per la salute causati dalla presenza di fibre di asbesto nell'acqua potabile fornita da acquedotti municipali. Questa pubblicazione passa in rassegna e riassume i risultati

sperimentali di undici lavori pubblicati che hanno valutato il potenziale cancerogeno dell'asbesto che e' stato ingerito.

L'ingestione prolungata e ad alti livelli di concentrazione di diversi tipi di fibre di asbesto, in piu' di una specie animale non ha procurato alcun effetto cancerogeno, definito e riproducibile, con specificita' d'organo.

8. Review of Published Studies on Gut Penetration by Ingested Asbestos Fibers

Rassegna di ricerche pubblicate sulla penetrazione nella parete intestinale di fibre di asbesto ingerite.

Philip M. Cook

Environ. Health Perspect. 53, 121-130, 1983

Durante gli anni 1970, i rischi potenziali di salute correlati con l'esposizione all'asbesto nell'acqua da bere divennero fonte di preoccupazione nazionale. Una delle questioni chiave che sorse dal dibattito sul quesito se l'ingestione delle fibre minerali potesse comportare un rischio di cancro gastrointestinale fu se le fibre possano penetrare nella mucosa gastrointestinale e pertanto abbiano la possibilita' di localizzarsi nei tessuti. E' verosimile che tale spostamento di un gran numero di fibre sia un fenomeno permissivo necessario per la cancerogenesi che fa seguito all'ingestione di asbesto. Le ricerche sul potenziale di accumulo delle fibre nei tessuti e nei liquidi dell'organismo dopo l'ingresso dell'asbesto nel canale alimentare hanno fornito risultati apparentemente contraddittori.

Questa rassegna, la quale sottolinea particolarmente le conseguenze delle limitazioni sperimentali ed analitiche per la forza dell'evidenza di ciascun lavoro, suggerisce che verosimilmente una piccola frazione delle fibre di asbesto ingerito sia in grado di penetrare la mucosa gastrointestinale. Una valutazione sicura della grandezza della ritenzione a lungo termine di fibrille nei tessuti a seguito dell'ingestione cronica di asbesto da parte dell'essere umano non puo' essere formulata oggi.

9. COMMENTARY: Asbestos in Drinking Water: A Status Report

COMMENTARIO: Asbesto nell'acqua da bere: un rapporto sullo stato dell'arte

Joseph A. Cotruvo

Environ. Health Perspect. 53, 181-183, 1983

La conferenza e' riveduta brevemente alla luce del suo impatto sulle future decisioni che riguardano la possibilita' di controllo delle fibre di asbesto nell'acqua da bere.

I risultati delle ricerche eseguite sugli animali sperimentali trattati mediante ingestione indicano che l'asbesto non manifesta tossicita' dopo un'esposizione per tutto l'arco vitale. L'evidenza epidemiologica del rischio da ingestione di acqua contenente fibre di asbesto non e' convincente, e tenendo conto della mancata conferma dagli studi sugli animali, l'esistenza di un rischio non e' stata provata; tuttavia, il cancro gastrointestinale di origine occupazionale puo' indicare un rischio da ingestione.

Tuttavia, sul quesito se ci sia o meno un rischio correlato con l'asbesto nell'acqua da bere, il buonsenso ci consiglia di trattare una situazione di rischio mettendo in campo mezzi di uso comune ed accessibili economicamente. Metodi ben noti possono ridurre al minimo la presenza di fibre di asbesto nell'acqua potabile pronta all'uso. Nel caso di fibre naturali presenti nell'acqua grezza, le tecnologie di filtrazione standard o spinta sono molto efficaci. Qualora la sorgente delle fibre di asbesto dovesse essere la tubazione di cemento-asbesto che puo'

essere attaccato da acqua dotata di proprietà corrosive, allora, c'è più di una sufficiente ragione economica per porre rimedio alle proprietà corrosive dell'acqua.

10. Report on Cancer Risks Associated with the Ingestion of Asbestos

Rapporto sui rischi di cancro legati all'ingestione di asbesto

Preparato da un Gruppo di Lavoro per il Comitato DHHS per il Coordinamento dei Programmi Ambientali e Correlati, Sottocomitato per la Valutazione del Rischio.

Coordinatore: Richard Lemen; Referente: Theodore Meinhardt;

Membri: George Becking, Kenneth Cantor, Jay Cherner, Frank Cordle, David Groth, Carl Keller, Jeffrey Lybarger, Ernest McConnell, James Millette, Yogendra Patel, Cynthia Sonich-Mullin, Linda Tollefson

Environ. Health Perspect. 72, 253-265, 1987

Questo rapporto è una rassegna di tutta la letteratura disponibile che si riferisce al rischio potenziale di cancro associato con l'ingestione di asbesto.

Esso fu compilato da un gruppo di lavoro per fornire assistenza agli addetti alla regolamentazione del Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani nel determinare se conoscenze adeguate sono disponibili per definire concretamente il rischio collegato con questo problema potenziale e valutare se il peso dell'evidenza sia sufficiente per anteporre questo tema nel formulare raccomandazioni con un approccio innovativo.

Il Gruppo di Lavoro prese in considerazione la motivazione di base della preoccupazione su questo problema, il complesso degli esperimenti tossicologici, le singole ricerche epidemiologiche intraprese per studiare questo tema, e le pubblicazioni che discutono le componenti della valutazione del rischio legato all'ingestione dell'asbesto.

In questo rapporto, il Gruppo di Lavoro concluse: 1) che nessuna valutazione diretta, definitiva, di rischio può essere formulata nel momento attuale; 2) che ulteriori ricerche epidemiologiche saranno troppo costose ed avranno solo una potenza statistica sufficiente per scoprire eccedenze relativamente grandi dei cancri correlati con l'ingestione di asbesto; e 3) che probabilmente gli esperimenti tossicologici più pertinenti sono dedicati a risolvere le differenze su come l'asbesto inalato, che è magari deglutito, è trasformato biologicamente nell'organismo umano, in paragone con le modalità mediante le quali è trasformato l'asbesto ingerito.

Il Gruppo di Lavoro ritiene che il rischio di cancro collegato con l'ingestione di asbesto non dovrebbe essere percepito come uno dei potenziali pericoli pubblici più stringenti che si prospettano alla nazione.

Tuttavia, il Gruppo di Lavoro non crede che le informazioni siano sufficienti per stabilire l'entità del rischio di cancro collegato con l'ingestione e pertanto, questo pericolo potenziale non dovrebbe essere misconosciuto, e l'esposizione per ingestione dovrebbe essere eliminata quanto meglio possibile.

11. Toxic effect on rat small intestine of chronic administration of asbestos in drinking water

Effetto nocivo sull'intestino tenue del ratto da somministrazione cronica di asbesto

nell'acqua da bere. Hollander

Toxicol Letters, 39, 205-209, 1987

Ratti Sprague-Dawley erano trattati con una soluzione di asbesto crisotilo allo 0,5 g/litro nell'acqua da bere (con ingestione approssimativa di 7 mg al giorno) per un anno e mezzo, quindi erano paragonati con ratti controllo della stessa età.

Durante questo periodo non erano osservate differenze nel peso corporeo e

nell'aspetto clinico tra i ratti trattati con l'asbesto rispetto ai ratti controllo tenuti nelle stesse condizioni.

Tuttavia, quando erano eseguite ricerche sulla permeabilità *in vivo* della parete intestinale, mediante una tecnica di somministrazione orale e di raccolta nell'urina, erano osservate differenze significative. Il recupero del lattulosio nell'urina dei ratti trattati con asbesto fu dello $0,66 \pm 0,07\%$, significativamente inferiore a quello dei ratti controllo ($1,01 \pm 0,08$, $P < 0,005$). Il recupero del mannitolo fu ridotto in modo simile ($2,2 \pm 0,28$, contro $3,0 \pm 0,17$, $P < 0,002$), però quello del ramnosio rimase immutato.

Le determinazioni della clearance della creatinina indicarono che non c'erano alterazioni della funzione renale nel gruppo dei ratti trattati con asbesto, e l'esame istologico a luce polarizzata di sezioni di intestino tenue non rivelò la presenza di fibre di asbesto.

I risultati della ricerca dimostrano che la somministrazione cronica di fibre di asbesto nell'acqua da bere nel ratto porta alla diminuzione della capacità della parete intestinale di assorbire zuccheri non facilmente metabolizzabili.

12. Effect of long-term ingestion of asbestos fibres in rats

Effetto dell'ingestione prolungata di fibre d'asbesto nel ratto

R. Truhaut & I. Chouroulinkov

IARC Sci Pub, 90, 127-133, 1989

Gli effetti di fibre di asbesto ingerite erano studiati in ratti Wistar Han.

Crisotilo ed una miscela di crisotilo/crocidolite (75%/25%), veicolati in olio di palmisti erano somministrati per 24 mesi a 70 ratti maschi ed a 70 ratti femmine per gruppo (dosi giornaliere 10, 60 e 360 mg); ad un gruppo controllo fu offerta una dieta normale, ad un altro gruppo controllo fu offerta la dieta normale e fu somministrato olio di palmisti. Gli animali furono osservati per sei mesi supplementari dopo la fine del trattamento.

I risultati dimostrano che l'ingestione delle fibre di asbesto alle dosi elevate non ha effetti nocivi e non modifica la curva di sopravvivenza; inoltre non c'è alcuna prova di effetti cancerogeni.

13. Effect of exposure route on potency of carcinogens

Effetto della via di esposizione sulla potenza dei cancerogeni

W. E. Pepekko

Regulat. Toxicol. Pharmacol., 13, 3-17, 1991.

Con lo scopo di paragonare gli effetti di diverse vie di somministrazione sull'induzione del cancro negli animali sperimentali, fu calcolata la dose stimata collegata con un incremento del 25% del rischio di cancro (RRD₂₅), impiegando diversi agenti cancerogeni per i quali erano disponibili saggi biologici di cancerogenesi sia per via inalatoria sia per via orale. Ricerche comparative furono eseguite su 14 agenti somministrati al ratto e su 9 somministrati al topo. Sette dei nove comparati nel topo furono comparati anche nel ratto. Nel ratto, 8 su 14 agenti furono più efficaci quando somministrati *per os*, mentre 7 su 9 furono più efficaci se somministrati oralmente nel topo. Tuttavia, le variazioni dei valori di RRD₂₅ in dipendenza dalla via di somministrazione furono sempre meno di 10 volte per tutti gli agenti saggiati nel topo e per 11 dei 14 saggiati nel ratto.

Una differenza complessiva nella potenza non può essere rivelata statisticamente.

Nel ratto, differenze nella potenza superiori a 10 volte furono trovate per

l'asbesto, il cloruro di vinile, e l'idrazina. Nel caso dell'asbesto, l'agente si trovava comunemente sotto forma di materiale particellare relativamente insolubile. La maggiore potenza cancerogena espressa dalla somministrazione per via inalatoria e' verosimilmente dovuta alla maggiore lunghezza del tempo di soggiorno negli alveoli polmonari rispetto a quello nell'intestino, il che permette un piu' elevato grado di solubilizzazione delle particelle, con una maggiore biodisponibilita'. Il cloruro di vinile fu saggiato generalmente per via inalatoria con dosi sufficientemente elevate da saturare le vie metaboliche di attivazione, con la conseguente sottostima della potenza delle basse dosi. Diverse delle differenze minori della potenza cancerogena che dipendono dalla via di somministrazione, cosi' come quelle osservate con l'idrazina, erano considerate derivate verosimilmente dalla variabilita' del progetto della ricerca e/o della bonta' della ricerca stessa.

Si concluse che, se il progetto della ricerca e la sua conduzione fossero adeguati, se si fossero eliminati gli agenti cancerogeni sotto forma di materiale particellare relativamente insolubile, se fossero introdotte correzioni che rendessero conto dell'incompletezza dell'attivazione, conseguentemente sarebbero evitati errori macroscopici nella comparazione degli effetti della via di somministrazione.

14. Rapporteur's Report Session 5: *Experimental animal and epidemiological studies of asbestos and non-asbestos tremolite including ingestion studies.*

Ricerche su animali sperimentali e studi epidemiologici dell'asbesto e della tremolite non asbestiforme, comprendenti gli effetti dell'ingestione.

Bertram Price

Regulat. Toxicol. Pharmacol. 52, S204-S206, 2008

Pubblicazione n. 1: Rischio di carcinomi gastrointestinali da inalazione ed ingestione di asbesto.

John F. Gamble Selikoff propose l'ipotesi secondo cui l'esposizione ad asbesto e' associata eziologicamente ad un incremento di cancri gastrointestinali (GI) nel corso di ricerche preliminari di lavoratori occupati nelle mansioni di isolamento (termico, acustico, elettrico). In questa pubblicazione, John Gamble riferisce sulla sua estesa rassegna e degli studi di rianalisi che dedica al rapporto tra l'esposizione all'asbesto e i cancri dell'apparato gastroenterico (GI). Lo scopo della rassegna fu la valutazione del collegamento tra l'esposizione all'asbesto e i rischi dell'insorgenza di cancro dello stomaco, del colon-retto, del colon, e del retto, separatamente. Gamble valuto' i rapporti di esposizione-risposta (E-R) usando metodi sostituti di esposizione "perche' poche ricerche singole di cancri del GI hanno riferito analisi del rapporto esposizione-risposta". I principali sostituti dell'esposizione all'asbesto sono: 1) il rapporto della frequenza (RR) per il cancro del polmone; e 2) la percentuale di mesoteliomi tra i lavoratori esposti. L'analisi dei SMR (rapporti dei metodi sostituti) per i cancri del GI provenienti da ricerche singole di fronte al rischio di cancro del polmone e del mesotelioma fornisce delle stime grezze dei rapporti E-R per l'esposizione ad asbesto e cancro del GI. In breve, Gamble giustifica l'approccio coi metodi sostituti nel modo seguente:

l'esposizione ad asbesto provoca cancro del polmone e mesotelioma e i rischi dipendono dal livello dell'esposizione;

i rischi maggiori di cancro del polmone e del mesotelioma sono collegati con le esposizioni piu' gravi ad asbesto nelle ricerche su coorti di lavoratori;

pertanto, impiegando i SMR, per i cancri del GI da ricerche singole e stratificando sulla base del rischio di cancro del polmone e del mesotelioma si ottengono stime

grezze dell'E-R per l'esposizione ad asbesto e cancro del GI. Il rischio di mesotelioma e' considerato il miglior indicatore dal momento che l'esposizione ad asbesto e' la migliore causa nota/piu' comune di mesotelioma; il fumo di tabacco non sembra aumentare il rischio di mesotelioma, cosicche' il rischio di mesotelioma e' relativamente non suscettibile di fattore di confondimento dal fumo di tabacco o da altri fattori. D'altra parte, il fumo di tabacco e' la maggior causa del cancro del polmone, pertanto il SMR potrebbe essere sovrastimato (influenzato) a causa della maggior abitudine all'uso del fumo di tabacco tra i lavoratori esposti ad asbesto rispetto ai gruppi di controllo.

Gamble trovo' che il comportamento dei E-R basati su metodi di sostituti di esposizione non concordava e che la forza delle correlazioni era debole o inesistente. Gamble riassunse i risultati per i quattro tipi di cancro da lui analizzati nel modo seguente:

per il cancro della stomaco, i dati dimostrano un quadro consistente di associazioni deboli con un'elevata proporzione dei SMR inferiore all'unita'; non esistono gradienti biologici quando si usano metodi sostituti di esposizione ed una costante carenza dei rapporti E-R nei pochi studi singoli in cui fu stabilito un gradiente;

per il cancro del colon-retto, il peso dell'evidenza suggerisce che l'asbesto non sia una causa perche' c'e' una costante carenza di correlazione nelle comparazioni esterne e un difetto di E-R quando si impiega un sostituto di esposizione, come nelle assunzioni individuali di livello; quando c'erano correlazioni, esse erano deboli e non riferibili a sostituti di esposizione;

per il cancro del colon, l'analisi fornisce relazioni simili a quelle osservate per il cancro del colon-retto, ma con una certa maggiore scarsita' di risultati e maggiore eterogeneita' delle stime del rischio; la forza delle correlazioni e' costantemente debole; dei due risultati statisticamente significativi, uno ha un rapporto di rischio inferiore all'unita', mentre l'altro ha un rapporto di rischio maggiore dell'unita', ma nessuno di questi due reperti significativi e' riferibile a sostituti di esposizione;

per il cancro rettale, a causa della correlazione costantemente debole e della mancanza di un gradiente biologico, l'evidenza disponibile non comprova l'ipotesi che l'esposizione ad asbesto sia una causa.

Il rapporto "Asbesto: cancri selezionati", pubblicato dall'Accademia Nazionale delle Scienze (NAS) nel 2006 fu una definizione, oltre alle altre cose, dell'ipotesi di un nesso di causalita' tra l'asbesto e il cancro dello stomaco e tra l'asbesto ed il cancro del colon-retto. Gamble completo' la sua rassegna prima che fosse pubblicato il rapporto della NAS, ed il rapporto NAS non fece menzione del lavoro di Gamble. Diverse delle ricerche analizzate da Gamble erano analizzate anche nella rassegna della NAS. Il Comitato della NAS concludeva che l'evidenza e' suggestiva ma non sufficiente per dedurre un rapporto eziologico tra l'esposizione all'asbesto e il cancro dello stomaco, oppure tra l'esposizione ad asbesto ed il cancro del colon-retto. Una comparazione ed una sintesi dei metodi e dei risultati di Gamble con i metodi ed i risultati riportati nel rapporto della NAS possono far luce meglio sull'ipotesi del nesso di causalita' tra l'asbesto ed i cancri dell'apparato digerente.

I successivi tre lavori riportati nella Sezione 5 sono dedicati al rischio per la salute legato all'esposizione a particelle di anfibolo non asbestiforme (frammenti di frantumazione), il quale e' stato oggetto di intenso dibattito per piu' di 20 anni. Le pubblicazioni di questa sezione sono dedicate a tre metodologie per analizzare il potenziale eziologico per patologie di anfiboli non asbestiformi: i) ricerche su coorti di lavoratori, ii) ricerche su animali sperimentali, e iii) ricerche su cellule *in vitro*.

Ogni pubblicazione e' una rassegna di ricerche compilata nel corso dei primi anni del XXI secolo. Nel loro insieme, le conclusioni derivate dalle tre rassegne indicano che l'esposizione agli anfiboli non asbestiformi non comporta un rischio per la salute dello stesso livello proprio dell'esposizione agli anfiboli asbestiformi, mentre gli anfiboli non asbestiformi sono una causa inattendibile di cancro asbesto-correlato.

Ciononostante, le conclusioni presentate nelle tre pubblicazioni-rassegna di questa sezione, nel febbraio 2007 la NIOSH pubblico' "Asbesto ed altre fibre minerali: una Mappa Stradale per la Ricerca Scientifica", la quale, tra le altre cose, riconsidera il dibattito sui frammenti di frantumazione. Il NIOSH descrisse la Mappa Stradale come una prima tappa di un tentativo di rivalutazione scientifica, la quale comprende i comuni intendimenti del NIOSH a proposito del temi dell'esposizione occupazionale e della tossicita' riferiti all'asbesto ed alle altre fibre minerali. La Mappa Stradale sottolinea un programma di ricerca dedicato al conseguimento di tre finalita' strategiche, incluso lo sviluppo di "una comprensione piu' ampia degli agenti importanti della tossicita' che riguardano le fibre e i frammenti di frantumazione".

Le tre pubblicazioni di questa sezione non erano ancora disponibili pubblicamente da parte del NIOSH durante la preparazione della sua Mappa Stradale. Tuttavia, l'elenco dei riferimenti bibliografici della Mappa Stradale e delle tre pubblicazioni di questa sezione contiene molte citazioni che sono in comune. Sarebbe piuttosto interessante comprendere la divergenza delle opinioni: soprattutto dal momento che il NIOSH conclude che e' necessaria una piu' profonda comprensione della tossicita' dei frammenti di frantumazione e che gli autori che hanno dato il loro contributo a questa sezione concludono che gli anfiboli non asbestiformi (frammenti di frantumazione) sono una causa inattendibile per le affezioni asbesto-correlate.

Pubblicazione n. 2: Una valutazione dei rischi di cancro polmonare e di mesotelioma in seguito ad esposizione a frammenti di frantumazione di anfibolo.
John F. Gamble and Graham W. Gibbs

Questa pubblicazione tratta di una rassegna eseguita intensivamente per stabilire se i frammenti di frantumazione dell'anfibolo provochino lo stesso rischio di cancro del polmone e del mesotelioma che sono caratteristici delle fibre di asbesto anfibolo tal quali. Gli autori identificarono tre gruppi di lavoratori esposti ad anfiboli non asbestiformi: due gruppi esposti a grunerite (miniere d'oro Homestake e miniere di taconite) ed un gruppo esposto a talco industriale contenente tremolite non asbestiforme ed antofillite, nella Contea di San Lorenzo, NY. Controlli positivi (coorti esposte ad anfiboli asbestiformi) e controlli negativi (coorti esposte al minerale, p.e. talco che non contiene anfiboli) erano impiegati con lo scopo di raffinare l'analisi delle tendenze dell'esposizione-risposta (E-R) per le coorti senza anfibolo. Le analisi degli autori vanno oltre il riferimento semplice della casistica dei cancri del polmone e del mesotelioma al fine di misurare l'esposizione. Essi si dedicano e rendono conto degli effetti del fumare tabacco tra i casi di cancro polmonare ed il periodo di latenza per i casi di mesotelioma. Gli autori riferirono che le coorti esposte agli anfiboli non asbestiformi non manifestarono eccessi di cancro polmonare o mesotelioma. Risultati simili furono osservati nei gruppi di controllo negativi, in contrasto con i rischi eccedenti delle affezioni asbesto-correlate trovate nelle coorti esposte ad asbesto. Gli autori concludono che il peso dell'evidenza conferma completamente il dato che gli anfiboli non asbestiformi non incrementano il rischio del cancro del polmone o del mesotelioma.

Pubblicazione n. 3: Una rassegna delle ricerche sulla cancerogenesi

dell'asbesto e della tremolite non asbestiforme e di altri anfiboli.

John Addison and Ernest E. McConnell

Gli autori hanno compilato una rassegna intensiva delle ricerche pubblicate, comprendenti studi eseguiti da loro stessi, che avevano esposto animali sperimentali a particelle minerali. La loro analisi delle ricerche era rivolta a due quesiti: (1) quanto c'è conferma dell'ipotesi che la cancerogenicità delle fibre dipenda dalla loro morfologia; e (2) quanto le fibre minerali corte contribuiscono alla cancerogenicità nell'uomo. Gli autori discutono le limitazioni delle ricerche eseguite con l'iniezione e con l'impianto rivolte verso le manifestazioni della salute umana legate all'inalazione delle particelle minerali. Essi concludono che ci sono poche evidenze di cancerogenicità causata dall'esposizione di animali a frammenti di minerali oppure a fibre corte formate da minerali anfibolici prismatici. Nessuna cancerogenicità è stata trovata in esperimenti che hanno impiegato polvere di anfibolo non asbestiforme. Inoltre, quando sono state usate fibre veramente corte di asbesto anfibolo, in esperimenti eseguiti mediante inalazione o iniezione, è stato dimostrato che esse non hanno potere cancerogeno. L'evidenza ottenuta con esperimenti eseguiti con altre fibre minerali suggerisce che fibre con un rapporto tra lunghezza e diametro di 20 a meno di 1 sono necessarie per provocare il cancro. Gli autori asseriscono che frammenti di frantumazione di anfibolo raramente sono stati trovati dotati di queste dimensioni critiche.

Publicazione n. 4: Determinazione del potenziale patogeno delle particelle asbestiformi contro le non asbestiformi (frammenti di frantumazione) con modelli sperimentali *in vitro* (colture cellulari o tessutali) o con saggi biologici.

Brooke T. Mossman

Nell'introduzione, la pubblicazione spiega che i frammenti di frantumazione di dimensioni inalabili sono state generalmente trovate non patogene nelle ricerche su animali sperimentali. L'autore spiega poi che esistono pochi dati sulla qualificazione di preparazioni ben caratterizzate di frammenti di frantumazione nei modelli *in vitro*. Storicamente sono state impiegate ricerche *in vitro* per paragonare gli effetti di diversi tipi di minerali sulle colture di cellule o di tessuti (espunti). Indipendentemente dal tipo cellulare, le fibre di asbesto, in paragone con molte altre fibre non patogene, sintetiche o presenti in natura (vetro, cellulosa, ecc.) oppure particelle, sono state biologicamente piuttosto attive in questi modelli. Le ricerche *in vitro* hanno diffuso luce sugli aspetti complessi di minerali bioreattivi che possono essere importanti per le reazioni con le cellule e per la loro capacità di provocare affezioni morbose. Poiché esse sono molto meno costose rispetto agli esperimenti sugli animali sperimentali, i modelli che usano colture di cellule o d'organo sono stati proposti come strumenti di discriminazione preliminare tra le nuove fibre sintetiche. Tuttavia, esistono incertezze collegate con il lavoro *in vitro* ed i minerali; queste incertezze sono presentate e discusse nella pubblicazione. Il lavoro descrive la ricerca ed i risultati, comprendendo gli studi eseguiti dall'autore, essi implicano tre modelli sperimentali: i) colture di espunto di trachea, ii) tipi cellulari di origine polmonare o pleurica, e iii) cellule non originate dall'apparato respiratorio. L'autore afferma che i risultati rappresentano una copiosa messe di lavoro che dimostra che i minerali non asbestiformi sono meno potenti rispetto alle fibre di asbesto in numerosi saggi biologici. Nella maggior parte dei saggi, questi frammenti di frantumazione o i minerali non asbestiformi sono virtualmente inattivi.

**APPENDICE n. 2 TUMORI MALIGNI DEI TESSUTI LINFOEMOPOIETICI,
AMIANTO-CORRELATI – RASSEGNA BIBLIOGRAFICA**

n. 14: Becker N., Berger J., Bolm-Audorff U.

Asbestos exposure and malignant lymphomas - a review of the epidemiological literature.

Esposizione ad asbesto e linfomi maligni – una rassegna della letteratura epidemiologica.

Int Arch Occup Environ Health. 74, 459-469, 2001. Review.

Ci sono state le descrizioni di numerosi casi di linfomi che hanno colpito gente precedentemente esposta ad asbesto. Questo fatto solleva il quesito se i risultati corrispondenti siano disponibili da ricerche epidemiologiche analitiche. In questa rassegna della letteratura epidemiologica, noi descriviamo i risultati degli studi su sei coorti e su sedici caso-controllo che – in accordo con la nostra ricerca – erano stati pubblicati fino al 1999 e, direttamente o indirettamente, fanno luce su questo quesito.

Riassumendo i risultati di queste ricerche, noi abbiamo distinto tra il linfoma non-Hodgkin (*NHL*), la leucemia linfatica cronica (*CLL*) e il plasmocitoma/ mieloma multiplo (*MM*). Un rapporto causale (eziologico) tra l'esposizione ad asbesto e il successivo sviluppo di linfomi non può essere derivato dai risultati disponibili. Tuttavia, dal momento che numerose ricerche e l'analisi combinata indicano un (debole) incremento del rischio, questo quesito dovrebbe essere preso in considerazione direttamente nelle future ricerche epidemiologiche. Tali studi dovrebbero rivolgersi alle singole sotto-entità, impiegando l'ultima classificazione approvata internazionalmente, e dovrebbe anche impiegare i più recenti metodi per quantizzare l'esposizione.

Parole chiave: asbesto, cancro, *CLL*, epidemiologia, linfoma, *NHL*, plasmocitoma.

n. 17: Battista G., Belli S., Comba P., Fiumalbi C., Grignoli M., Loi F., Orsi D., Paredes I.

Mortality due to asbestos-related causes among railway carriage construction and repair workers.

Mortalità dovuta a cause correlate all'asbesto tra i lavoratori della costruzione di vetture ferroviarie e della loro riparazione.

Occup Med (Lond). 49 , 536-539, 1999.

Lo scopo di questa ricerca fu di dare ulteriore chiarezza sul rischio di cancro correlato con l'esposizione ad asbesto nella costruzione di vetture ferroviarie e la loro riparazione. La coorte comprendeva 734 individui occupati tra l'1 gennaio 1945 e il 31 dicembre 1969. Le condizioni di salute furono valutate il 31 dicembre 1997. La mortalità fu studiata durante l'intervallo temporale 1970-97. Quarantadue soggetti (6%) furono persi per lo studio a seguire (*follow up*) e otto cause di morte (4%) non poterono essere accertate. La mortalità complessiva non superò i valori attesi. Tra le affezioni neoplastiche, eccedenze furono osservate per: il polmone [rapporto standardizzato di mortalità [*SMR*] = 124; intervallo fiduciario al 95% = 87 ÷ 172; 26 casi), la pleura (*SMR* = 1.327; *CI* 95% = 533 ÷ 2.790; 5 casi), la laringe (*SMR* = 240; *CI* 95% = 95 ÷ 505; 5 casi), il fegato (*SMR* = 241; *CI* 95% = 126 ÷ 420; 9 casi), il pancreas (*SMR* = 224; *CI* 95% = 98 ÷ 443; 6 casi) e il mieloma multiplo (*SMR* = 429; *CI* 95% = 117 ÷ 1.109; 3 casi). L'eccedenza osservata per il polmone e per le neoplasie pleuriche possono essere correlate eziologicamente

all'esposizione ad asbesto in fabbrica o a bordo delle vetture. Un ruolo causale dell'esposizione ad asbesto nell'incremento del *SMR* per le neoplasie laringee e pancreatiche e per il mieloma multiplo non può essere interpretato come definitivamente provato.

Parole chiave: asbesto; cancro laringeo; cancro polmonare; mieloma multiplo; cancro pancreatico; mesotelioma pleurico.

n. 56: Kagan E., Jacobson R.J.

Lymphoid and plasma cell malignancies: asbestos-related disorders of long latency. Tumori maligni di cellule linfoidi e di plasmacellule: disturbi correlati all'asbesto con una lunga latenza.

Am J Clin Pathol 80, 14-20, 1983.

Noi abbiamo identificato tredici lavoratori dell'asbesto affetti da neoplasie linfoplasmarie: sei con leucemia cronica linfocitica, quattro con mieloma IgG, due con mieloma IgA, ed uno con linfoma istiocitico. Le mansioni lavorative dei soggetti erano diversificate, ma tutti avevano affrontato l'esposizione ad asbesto (in un intervallo tra 3 e 37 anni). Il periodo di latenza tumorale era simile a quello di altri tumori maligni asbesto-correlati conosciuti e variavano tra 16 e 41 anni. I segni dell'affezione polmonare asbesto-correlata erano evidenti in dodici soggetti. I mesoteliomi maligni della pleura coesistevano con mielomi IgG in due soggetti, una correlazione che pare inverosimile come fortuita. In precedenza è stato ipotizzato che l'asbesto sia un cancerogeno per il sistema linfoide. I nostri risultati confermano validamente questo punto di vista e suggeriscono che i pazienti che presentano *de novo* neoplasie linfoproliferative dovrebbero essere studiati con cura per precedenti esposizioni lavorative od ambientali ad asbesto.

Parole chiave: asbesto; asbestosi; mesotelioma; placche pleuriche; linfoma; mieloma; leucemia; linfocitaria cronica.

n. 57: Waxweiler R., Robinson C.

Asbestos and non-Hodgkin's lymphoma.

Asbesto e linfoma non-Hodgkin

Lancet. 1(8317), 189-190, 1983.

La pubblicazione di Ross et al. (Lancet, 20 nov, pag 1118, 1983) può spiegare risultati simili manifesti in altri lavoratori potenzialmente esposti ad asbesto. Tra i richiedenti un'Indennità per Disabilità alla Previdenza Sociale dal 1959 al 1962 negli Stati Uniti, i rapporti proporzionali di morbilità erano sensibilmente accresciuti per il linfoma e la leucemia tra gli ingegneri stazionari, i meccanici, e i carpentieri. Similmente, un'analisi delle morti nel 1950 tra gli uomini americani dimostrò rapporti standardizzati di morte (*SMR*) aumentati per tumori maligni di tessuti linfopoietici ed ematopoietici, con esclusione della leucemia, tra gli ingegneri stazionari, i costruttori di imbarcazioni, e i lavoratori edili.

Come Ross et al. sottolineano, poche ricerche di coorte di lavoratori dell'asbesto hanno riferito il numero delle morti osservate e di quelle attese causate da linfoma non-Hodgkin (*NHL*). Tuttavia, uno studio su una coorte di 2.722 uomini occupati in una fabbrica di produzione di tessuti in asbesto, frizioni, e manufatti per l'imballo, in Pennsylvania, annotò 7 morti per *NHL* contro gli attesi 3,28. Sui certificati di morte, tre dei casi erano linfomi maligni e quattro erano linfosarcomi. La loro età media alla morte fu di 44 anni (intervallo 24 ÷ 56); il periodo dall'inizio del lavoro 14 anni (intervallo 1 ÷ 35); il tempo medio dall'inizio del lavoro fino alla morte 21 anni (intervallo 4 ÷ 39). Quest'ultimo numero fu sostanzialmente minore di quello riportato da Ross et al. Tra le donne occupate nella stessa fabbrica, non fu registrata alcuna morte per linfoma, ma sarebbe stata attesa meno di una morte di

questo tipo. Una ricerca precedente di 68 casi di asbestosi da questa stessa fabbrica identificò 5 ulteriori tumori maligni dei sistemi ematopoietico e linfatico.

Il 99% dell'asbesto impiegato nella fabbrica della Pennsylvania era crisotilo, e anche due dei tre casi di tumori maligni immunoproliferativi e linfoproliferativi riferiti da Kagan et al. (1979) erano esposti ad asbesto crisotilo (uno in modo esclusivo). Sfortunatamente, nessuno delle sei altre ricerche di coorte pubblicate con lavoratori esposti unicamente ad asbesto crisotilo hanno riferito dati sul *NHL*. Tuttavia, sono stati riferiti reticolosarcomi in ratti trattati con asbesto crisotilo o *per os* oppure mediante iniezione intratracheale insieme con benzopirene. La plausibilità di un'eziologia da asbesto per il *NHL* è confermata dai dati di Bignon (1979) che hanno dimostrato che i linfonodi toracici sono punti funzionali importanti per la rimozione delle fibrille di asbesto sia nell'animale che nell'uomo.

A causa della cancerogenicità di tutti i maggiori tipi di asbesto, i criteri in continua revisione per la classificazione dei sottotipi del *NHL*, e le poche morti dovute a *NHL* in ciascuna determinata coorte, probabilmente i ricercatori che hanno studiato le trentatré coorti di lavoratori dell'asbesto potrebbero stabilire il numero delle morti osservate e di quelle attese dovute al *NHL* e fornire il materiale patologico delle subunità ad un gruppo centrale di patologi affinché le passi in rassegna.

n. 60: Kagan E., Jacobson R.J., Yeung K.Y., Haidak D.J., Nachnani G.H.

Asbestos-associated neoplasms of B cell lineage.

Neoplasie asbesto-correlate della linea cellulare B.

Am J Med 67, 325-330, 1979.

Tre diversi tumori maligni della linea cellulare B, leucemia linfocitaria cronica, mieloma ad immunoglobulina A [IgA], e mieloma ad immunoglobulina G [IgG], erano trovati in tre pazienti che erano stati gravemente esposti a polvere di asbesto. Due di questi pazienti avevano la compresenza di asbestosi polmonare, mentre il terzo paziente aveva un mesotelioma pleurico susseguente ad un mieloma iniziale. Carenze di immunità cellulo-mediata ed iperattività della funzione delle cellule B sono state osservate in precedenza in pazienti affetti da asbestosi. Noi suggeriamo la possibilità che queste alterazioni immunitarie asbesto-correlate possano predisporre allo sviluppo di tumori maligni di tipo immunoproliferativo e linfoproliferativo, dal momento che questi tumori sono stati trovati in un ampio ventaglio di situazioni cliniche caratterizzate da una iperattività del sistema immune.

Quaderno n. 3 - 2010 di Giancarlo Ugazio