

Esposizione all'amianto in pazienti affetti da neoplasie delle vie biliari

Asbestos exposure in patients affected by bile duct tumours

Giovanni Brandi*, Stefania Di Girolamo*, Fiorella Belpoggi**, Gianluca Grazi***, Giorgio Ercolani***, Guido Biasco*

* Istituto di Ematologia ed Oncologia Medica "L. e A. Seràgnoli", Università di Bologna, Bologna, Italia

** Fondazione Europea di Oncologia e Scienze Ambientali "B. Ramazzini", Bologna, Italia

*** U.O. Chirurgia dei Trapianti di fegato e multiorgano, Università di Bologna, Bologna, Italia

Riassunto

Finalità. L'esposizione all'amianto rappresenta un importante fattore di rischio per l'insorgenza di mesoteliomi pleurici e peritoneali. È possibile che l'associazione possa esistere anche con i carcinomi del tratto gastrointestinale e delle vie biliari. **Pazienti e metodi.** Nel 2007, 55 pazienti affetti da neoplasie delle vie biliari afferiti al nostro centro sono stati indagati in maniera esaustiva circa l'esposizione a fattori di rischio conosciuti per la patologia e sull'esposizione all'amianto. Per ogni paziente è stata raccolta accuratamente l'anamnesi fisiologica, la patologica remota, recente e attuale. Sono state raccolte informazioni su sede e caratteristiche dell'ambiente lavorativo, tipologia delle mansioni svolte, utilizzo e frequenza dell'esposizione diretta o indiretta all'amianto, fonti di esposizione non occupazionali, storia residenziale e familiare. L'esposizione all'amianto è stata considerata significativa solo nei casi in cui il tempo di latenza sia stato uguale o superiore a dieci anni. **Risultati.** Dall'anamnesi è emersa un'esposizione all'amianto in 18 dei 55 casi. In 3 casi i pazienti erano stati esposti per via aerea per ragioni occupazionali, mentre negli altri 15 si

Summary

Aims. Exposure to asbestos represents an important risk factor for the onset of pleural and peritoneal mesothelioma. An association with gastrointestinal and bile duct adenocarcinoma may also be possible. **Patients and methods.** In 2007, 55 patients with bile duct neoplasm who were admitted to our centre were investigated extensively about their exposure to known risk factors for their pathology and about exposure to asbestos. For each patient their medical history, their past, recent and current pathology was collected in detail. Information on the workplace and characteristics of their working environment, job description, use and frequency of direct and indirect exposure to asbestos, sources of non-occupational exposure, residential and daily life background was collected. Exposure to asbestos is considered significant only in cases where the latency period is equal to or longer than ten years. **Results.** From the medical history of the 55 cases, it emerged that 18 had been exposed to asbestos. In 3 cases the patients had been exposed by inhalation in a workplace setting, while in the other 15 cases an exposure linked to a presumable

Received/Pervenuto 15.1.2008 - Accepted/Accettato 23.5.2008

Address/Indirizzo: Dr. Giovanni Brandi, Dipartimento di Ematologia, Oncologia Medica e Microbiologia, Policlinico S. Orsola, Via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italia - Tel. +39/051/6363680 - E-mail: giovanni.brandi@unibo.it

trattava di una esposizione legata a presumibile ingestione di fibre di amianto contenute nell'acqua, raccolta in serbatoi domestici di cemento-amianto. **Conclusioni.** Una debole associazione fra tumori delle vie biliari ed esposizione all'amianto è stata postulata già in passato sulla base di studi condotti su coorti di lavoratori esposti all'amianto. Anche nel nostro caso si può ipotizzare una associazione tra esposizione ad amianto e neoplasia delle vie biliari. *Eur. J. Oncol.*, 13 (3), 171-179, 2008

Parole chiave: amianto, neoplasie, vie biliari

Introduzione

Il colangiocarcinoma (CC) è una neoplasia rara, costituendo circa il 3% della patologia tumorale del tratto gastrointestinale.

L'eziologia è quasi sempre ignota e solo nel 10% circa dei casi l'insorgenza della neoplasia è preceduta da stati infiammatori cronici dei dotti biliari, quali colangite sclerosante primitiva, anomalie anatomiche delle vie biliari, infezioni epatiche e litiasi biliare.

Meno chiaro è il ruolo di alcune sostanze tossiche fra cui l'amianto. Tale materiale, a causa delle sue particolari caratteristiche chimico-fisiche di resistenza meccanica ed al calore, flessibilità e filabilità è stato largamente impiegato a scopi industriali dal secondo dopoguerra fino agli anni Settanta (Tabella 1).

Negli anni Trenta sono stati denunciati i primi casi di asbestosi polmonare¹ e di tumore del polmone e della pleura asbesto-correlati², in particolare mesoteliomi il cui sviluppo è legato in maniera specifica all'esposizione a fibre.

Da allora una lunga serie di segnalazioni e studi ha messo in luce le problematiche legate alla salute derivate dall'utilizzo dell'amianto, sottolineando i rischi per i lavoratori e per la popolazione generale. Ciò ha determinato la messa al bando dell'amianto in tutti i paesi industrializzati; tuttavia, a causa dell'uso esteso che ne è stato fatto fra il 1960 e il 1990 e del tempo di latenza medio di 15-20 anni (che può arrivare fino a 40), ci si deve attendere un ulteriore

ingestion of asbestos fibres contained in the water collected in domestic asbestos-cement water tanks was postulated. **Conclusions.** A weak association between tumours of the bile ducts and exposure to asbestos has already been postulated in the past on the basis of studies conducted on cohorts of workers exposed to asbestos. Our analysis also indicates a possible association between exposure to asbestos and neoplasms of the biliary ducts. *Eur. J. Oncol.*, 13 (3), 171-179, 2008

Key words: asbestos, tumours, bile ducts

aumento di incidenza di tumori legati all'amianto nei prossimi anni³.

Il meccanismo attraverso il quale le fibre di amianto esercitano l'azione cancerogena non è perfettamente noto. Sembra che esse siano in grado di provocare uno stato di infiammazione cronica, mantenuto e amplificato dalla produzione di specie reattive dell'ossigeno, citochine, fattori di crescita e fattori pro-infiammatori, responsabili di alterazioni a carico sia dei meccanismi di difesa antiossidanti sia di quelli che controllano la proliferazione in cellule *target*⁴.

In tale processo pare che i radicali dell'ossigeno (ROS) svolgano un ruolo centrale.

Da studi condotti su cellule polmonari e pleuriche di soggetti affetti da asbestosi è emerso infatti che le fibre di asbesto, soprattutto quelle più ricche di residui ferrosi in superficie, possono generare spontaneamente ROS, fungendo da fonte permanente di ossidanti, e indurre la produzione da parte di cellule infiammatorie dopo fagocitosi^{5,6}.

I ROS sarebbero in grado, assieme a citochine, fattori di crescita, chemochine e fattori pro-infiammatori, di attivare fattori di trascrizione e MAPK (*mitogen-activated protein kinases*), e potrebbero modulare l'espressione di alcuni geni di risposta precoce (c-Fos e c-Jun) attraverso proteine leganti il DNA e sembrerebbero anche in grado di attivare NF-kB (*nuclear factor-kappa B*) e conseguentemente incrementare la produzione di TNF- α (*tumour necrosis factor- α*). L'innesco della cascata delle MAPK

Tabella 1 - Principali prodotti contenenti amianto ed esposizioni professionali correlate

Prodotti industriali	Esposizioni professionali
Mattonelle di pavimentazione, esecuzione rivestimenti, coperture per l'edilizia residenziale ed industriale, rivestimenti interni ed esterni, moduli per l'edilizia residenziale e industriale, base per lastre di pavimentazione	Edilizia (esposizioni occupazionali e abitative)
Guarnizioni, valvole, pompe, recipienti sigillati	Tubisti, idraulici, fontanieri
Prodotti di frizione, trasmissioni a frizione, materiali di frizione industriale	Industria automobilistica e carrozzerie, ecc
Pitture, rivestimento di automotrici e vagoni, rivestimento di tetti	Industria navale, ferroviaria, aeronautica
Componenti di motori elettrici	Industria della gomma, industria metallurgica, energia elettrica, ecc
Tubi in cemento-amianto per impianti di processi chimici, approvvigionamento di acqua, componenti di prese ed interruttori elettrici, isolanti per fili elettrici, condotti per fili elettrici	Energia elettrica, elettricisti, industria metallurgica, ambiente abitativo, ecc
Componenti per imballo, componenti per guarnizioni, materiali di copertura, feltri, indumenti per la protezione dal calore e dal fuoco, componenti di presa e trasmissione, isolanti per tubi e fili elettrici, tende da teatro e drappi resistenti al fuoco	Industria della carta, industria metallurgica, industria chimica, industria del vetro, mangimifici, produzione di cioccolato e dolci, sacchifici, ecc
Tubi per gas e vapori corrosivi, isolanti, materiali protettivi per il calore, componenti per la protezione dal fuoco, equipaggiamento per la manipolazione del vetro fuso, componenti per guarnizioni, filtri per bevande	Industria del vetro, industrie alimentari, panifici e panetterie, produzione di bevande/ distillerie di birra, industrie conserviere/casearie, tipografi, produzione/istallazione di mobili
Chiusure di tubazioni per sostanze corrosive, contenitori per sostanze corrosive, equipaggiamento per metalli fusi, strutture di protezione dal fuoco, isolanti, forniture di laboratorio, componenti per impianti refrigeranti, industria di trasformazione secondari	Addetti alla catena di montaggio, addetti ai laboratori, industria del caffè, orafi, poste, addetti al pubblico spettacolo/palestre/piscine, ecc

sarebbe responsabile della risposta proliferativa all'asbesto, mentre l'aumento della sopravvivenza cellulare e la diminuzione dell'apoptosi, caratteristiche tipiche delle cellule trasformate, si potrebbero attribuire ai fattori di trascrizione della famiglia di NF- κ B. TNF sembra invece coinvolto in maniera indiretta nel reclutamento di cellule infiammatorie, mediante stimolazione della produzione di MIP-2

(*macrophage inflammatory protein 2*), IL-8 (*interleukin-8*) e CINC (*cytokine-induced neutrophil chemoattractant*), contribuendo così al mantenimento dell'infiammazione e alla fibrosi⁶.

Questo *pattern* di attivazione permetterebbe alla cellula di evadere i normali meccanismi di replicazione controllata e di acquisire un tipico fenotipo maligno.

Contrariamente a quanto osservato per il mesotelioma maligno della pleura, l'associazione fra l'esposizione all'amianto e lo sviluppo di altre neoplasie, quali quelle del tratto gastrointestinale e delle vie biliari, non è stata ancora dimostrata ed a riguardo non esistono dati certi⁷. L'argomento è stato affrontato più volte in letteratura con esiti contraddittori.

Nel 1964 Selikoff *et al*⁸ hanno riscontrato un aumento del rischio di cancro dello stomaco, del colon e del retto in 632 lavoratori addetti alla produzione di materiali isolanti, esposti all'amianto per 20 anni o più, confermato in revisioni successive della stessa casistica.

Studi condotti in Italia⁹, Norvegia¹⁰, USA^{11,12}, Danimarca¹³ e Svezia¹⁴ su lavoratori esposti sembrano confermare l'ipotesi di Selikoff.

Homa *et al*¹⁵ in una metanalisi di 20 studi di coorte hanno stimato un rapporto di mortalità standardizzato (*Standardised Mortality Ratio* = SMR) di 1,47 (CI 95%: 1,09-2,00) per il cancro del colon-retto nei pazienti esposti all'amianto rispetto a quelli non esposti e Ehrlich *et al*¹⁶ hanno dimostrato la presenza di corpi dell'asbesto nel colon di *insulator workers* affetti da adenocarcinoma ed asbestosi. I sostenitori di questa associazione affermano che l'aumento del rischio potrebbe essere dovuto alla deglutizione di fibre catturate dai meccanismi di clearance delle vie respiratorie, in grado una volta giunte nel tratto gastroenterico di indurre una risposta locale, superare la mucosa ed iniziare il processo di trasformazione neoplastica¹⁷.

Poco è stato finora riportato su una possibile correlazione tra esposizione ad amianto e insorgenza di neoplasie alle vie biliari. Il presente lavoro si riferisce alla raccolta di casi per i quali si potrebbe ipotizzare tale associazione.

Casistica

Dal 2004 al 2008, presso il nostro servizio di oncologia, sono stati trattati 188 pazienti affetti da CC.

Nel corso dell'ultimo anno abbiamo intervistato 55 pazienti consecutivi in maniera accurata circa l'esposizione a possibili fattori di rischio per lo sviluppo di neoplasia.

Per ogni paziente sono state raccolte anamnesi fi-

siologica, patologica remota, patologica recente e lavorativa, con particolare attenzione ai fattori ed agenti di rischio cancerogeno per le vie biliari, fra cui anche la possibile esposizione ad amianto. Nel caso di pazienti con evidenza di esposizione ad amianto, sono state raccolte informazioni su sede e caratteristiche dell'ambiente lavorativo, tipologia delle mansioni svolte, utilizzo e frequenza dell'esposizione diretta o indiretta all'amianto, eventuali dispositivi di protezione utilizzati.

Abbiamo indagato eventuali fonti di esposizione non occupazionali, ricostruendo la storia residenziale e familiare ed abbiamo considerato l'esposizione significativa solo nei casi in cui il tempo di latenza sia stato uguale o superiore a dieci anni. Si è seguito il suddetto criterio sulla base delle conoscenze sul mesotelioma ed altri tumori correlati ad esposizione ad amianto, in assenza di indicazioni specifiche in letteratura in merito al CC.

Abbiamo individuato 3 casi di esposizione occupazionale e 15 casi di esposizione correlata all'ingestione di acqua potenzialmente contaminata da fibre di amianto, come riportato sinteticamente nella Tabella 2. Riteniamo che nel primo gruppo l'esposizione sia avvenuta prevalentemente per via respiratoria e nel secondo gruppo per ingestione. Si tratta infatti di pazienti accomunati dall'aver usufruito di serbatoi di raccolta dell'acqua per usi domestici in cemento-amianto (fig. 1).

Discussione

Al momento attuale non esistono studi mirati che abbiano valutato l'esistenza di una correlazione fra insorgenza di tumori delle vie biliari ed esposizione all'amianto. Inoltre, essendo il colangiocarcinoma un tumore raro, le coorti di lavoratori analizzate rappresentano spesso un campione troppo esiguo per giungere a considerazioni conclusive.

In letteratura esistono alcune segnalazioni in proposito.

Nel 1983 è stato osservato il caso di un lavoratore esposto all'amianto che aveva sviluppato un carcinoma del dotto cistico. All'esame istologico, dopo digestione di frammenti di tessuto, erano stati rinvenuti dei piccoli corpi dell'asbesto simili a quelli osservati nel polmone¹⁸.

Tabella 2 - Caratteristiche dei pazienti

Caso	Sesso	Età	Sede tumore primitivo	Esposizione	Professione	Fonte	Fattori di rischio aggiuntivi
1	M	63	Tumore di Klatskin	Occupazionale	Elettricista	Cavi elettrici, isolanti per tubi e fili elettrici	Assenti
2	F	65	Colecisti	Ingestione acque contaminate	Agricoltore	Abitazioni limitrofe con tetto in amianto; serbatoio dell'acqua in cemento-amianto per circa 20 anni	Diserbanti Litiasi biliare
3	M	74	Tumore di Klatskin	Ingestione acque contaminate	Militare	Serbatoio domestico dell'acqua in cemento-amianto per oltre 20 anni	Litiasi biliare
4	F	58	Colecisti	Ingestione acque contaminate	Casalinga	Serbatoio domestico dell'acqua e tetto di casa in cemento-amianto per circa 10 anni	Litiasi biliare
5	F	56	Colecisti	Ingestione acque contaminate	Casalinga	Serbatoio domestico dell'acqua in cemento-amianto per oltre 20 anni	Litiasi biliare, HCV
6	F	78	Colecisti	Ingestione acque contaminate	Agricoltore	Serbatoio domestico dell'acqua e tettoia del garage in cemento-amianto per oltre 40 anni	Sporadici contatti con sostanze chimiche usate in agricoltura
7	F	58	Intraepatico	Ingestione acque contaminate	Casalinga	Serbatoio domestico dell'acqua in cemento-amianto per circa 20 anni	Assenti
8	M	74	Intraepatico	Occupazionale	Meccanico	Prodotti di frizione	Assenti
9	M	48	Intraepatico	Ingestione acque contaminate	Impiegato	Serbatoio domestico dell'acqua in cemento-amianto per circa 20 anni	Assenti
10	M	74	Intraepatico	Ingestione acque contaminate; Occupazionale	Ferroviero	Serbatoio domestico dell'acqua in cemento-amianto per circa 15 anni; rivestimenti in amianto di automotrici e vagoni	Assenti
11	M	64	Tumore di Klatskin	Ingestione acque contaminate	Bancario	Serbatoio domestico dell'acqua in cemento-amianto per circa 20 anni	Litiasi biliare
12	M	52	Intraepatico	Ingestione acque contaminate	Bancario	Serbatoio domestico dell'acqua in cemento-amianto per circa 20 anni	Esposto a sostanze chimiche usate in agricoltura per circa 20 anni

(continua alla pagina successiva)

Tabella 2 - continua

Caso	Sesso	Età	Sede tumore primitivo	Esposizione	Professione	Fonte	Fattori di rischio aggiuntivi
13	M	63	Tumore di Klatskin	Ingestione acque contaminate	Impiegato	Serbatoio domestico dell'acqua in cemento-amianto per circa 30 anni	Assenti
14	F	58	Intraepatico	Ingestione acque contaminate	Casalinga	Serbatoio domestico dell'acqua in cemento-amianto per circa 20 anni	Assenti
15	M	45	Coledoco	Occupazionale	Lattoniere	Serbatoio domestico dell'acqua in cemento-amianto per circa 20 anni	RCU, CSP
16	M	43	Papilla di Vater	Ingestione acque contaminate	Falegname	Serbatoio domestico dell'acqua in cemento-amianto per circa 33 anni	Assenti
17	F	56	Colecisti	Ingestione acque contaminate	Casalinga	Serbatoio domestico dell'acqua in cemento-amianto per oltre 20 anni	Litiasi biliare, HCV
18	F	54	Intraepatico	Ingestione acque contaminate	Operaia	Serbatoio domestico dell'acqua in cemento-amianto per circa 15 anni	HCV, esposizione a sostanze chimiche usate nell'industria



Fig. 1. Serbatoio di raccolta di acqua per usi domestici in cemento-amianto

È stata anche dimostrata la presenza di fibre nel fegato di pazienti affetti da asbestosi respiratoria. Queste ultime possono superare la barriera alveolare, raggiungere l'interstizio per via paracellulare, sfruttando il gradiente osmotico e quello pressorio e da qui entrare nel torrente linfatico e poi in quello ematico. Il passaggio nei capillari polmonari sarebbe favorito dallo stato di infiammazione che aumenta la

permeabilità vascolare. Raggiunto il circolo sanguigno le fibre si distribuirebbero in tutti i tessuti, in concentrazioni variabili a seconda delle condizioni locali. Ad esempio se ne trovano quantità elevate a livello renale e nel fegato come conseguenza sia della abbondante perfusione che della elevata permeabilità del microcircolo¹⁹.

Nel 1986, dall'analisi dei dati del Cancer Environment Registry svedese relativi agli anni dal 1961 al 1979, è emerso un aumento significativo dell'incidenza del cancro della colecisti in soggetti impiegati nelle raffinerie di petrolio, nelle cartiere, nelle industrie chimiche e nelle fabbriche tessili, dove l'esposizione ad amianto è nota. L'incidenza di carcinomi dei dotti biliari è risultata aumentata negli operai dei cantieri navali, nei venditori di materiali costruttivi e negli operai addetti alla produzione di materiali isolanti²⁰.

Recentemente due studi sono tornati sul tema ed hanno fornito dati a conferma di queste osservazioni. Un lavoro del 2001 segnala un aumento del rischio di morte per epatocarcinoma e carcinomi delle vie biliari in una coorte di 2.485 *sulphate mill workers* (OR = 2,3; CI 95%: 1,0-5,2)²¹. Nel 2004, Wingren²² ha riesaminato la casistica di un gruppo di

lavoratori del vetro, esposti all'inalazione/ingestione di fibre di vetro nel periodo 1960-1985 ed analizzata nel 1990: dopo 14 anni di ulteriore osservazione vi era stato un aumento dell'incidenza di carcinomi epatici e delle vie biliari (SIR 3,96; CI 95%: 1,07-10,14), assente all'analisi precedente.

Questo lavoro sottolinea che è importante il periodo di latenza per lo sviluppo delle neoplasie biliari e la potenzialità cancerogena delle fibre ingerite.

Lo sviluppo di tumori delle vie biliari, o comunque in sede diversa da quella pleuro-polmonare, potrebbe verosimilmente richiedere un tempo di latenza superiore rispetto a questi ultimi.

Ciò sembrerebbe avvalorato anche dal fatto che la traslocazione di fibre è un processo lento che si sviluppa nell'arco di decenni, grazie alla elevata bio-persistenza dell'asbesto¹⁹.

L'altro aspetto riguarda l'esposizione per ingestione alle fibre di amianto che in tale studio sembrerebbe essere cancerogena per il tratto gastrointestinale e difficile da prevenire. Si considera inoltre teoricamente possibile l'arrivo di fibre in tali sedi per via retrograda dalla papilla di Vater, attraverso meccanismi di reflusso e la loro lunga permanenza nel *reservoir* colecistico.

Il problema del potenziale cancerogeno dell'ingestione di fibre è stato più volte indagato ed alcuni studi sostengono la plausibilità dell'azione delle fibre di amianto sulla mucosa del colon, sia nell'animale che nell'uomo.

In uno studio condotto su ratti, gli animali sono stati divisi in tre gruppi, di cui uno nutrito con dieta contenente il 10% di crisotilo (fibra di amianto), un secondo gruppo con dieta a base di fibre vegetali (contenente un 10% di cellulosa) e un terzo con dieta standard.

La probabilità di sviluppare adenoma /adenocarcinoma durante i 32 mesi di osservazione è stata del 7,4% nel gruppo esposto all'amianto contro il 3,5% del gruppo con dieta ricca di fibre vegetali ed il 4% di quello sottoposto a dieta standard²³.

Secondo gli autori ci sono evidenze sufficienti per affermare che le fibre di amianto possano superare la barriera mucosa e non siano inerti a livello del colon.

Gli studi epidemiologici condotti sull'uomo a questo proposito si sono concentrati soprattutto sui rischi derivanti dall'ingestione di acque contaminate. Le fibre di amianto contenute nell'acqua potabile

possono provenire sia da depositi naturali che da processi di lavorazione, come quelli di trasformazione industriale o di estrazione nelle miniere, sia dall'utilizzo di tubature e sistemi di approvvigionamento in amianto, e la quantità può variare da 10⁴ fino a 10¹¹ fibre/litro²⁴.

La popolazione di Duluth in Minnesota è stata esposta ad una quantità di fibre pari a 1-74 milioni per litro dal 1955 al 1973, a causa della contaminazione del Lago Superiore durante processi di lavorazione della taconite. L'incidenza e la mortalità per cancro del tratto gastrointestinale in queste città paragonate a quelle di altre città del Minnesota hanno mostrato un modesto aumento; tuttavia lo studio è stato pubblicato dopo un tempo di osservazione troppo breve per giungere a risultati definitivi²⁵⁻²⁷.

Alcuni anni dopo, Wigle²⁸ ha riscontrato in 22 comunità del Quebec, vicine a miniere di asbesto e aventi livelli di fibre superiori alla norma nell'acqua potabile (fino a 200 milioni di fibre/l), un aumento di rischio di mortalità per carcinoma gastrico nei maschi e carcinoma pancreatico nelle femmine, basandosi sui dati dell'*Health Division of Statistics* del Canada²⁸.

A considerazioni simili è giunto un vasto studio condotto nell'area della baia di San Francisco (la zona più ricca di depositi naturali di asbesto degli Stati Uniti), i cui approvvigionamenti di acqua provengono da sorgenti contaminate o sono raccolti in *reservoir* di amianto. Da questa analisi è emersa una correlazione statisticamente significativa con l'incidenza di carcinomi del polmone nei maschi e della colecisti, del peritoneo e del pancreas nelle donne.

Le differenze nei due sessi potrebbero riflettere differenti modalità di esposizione: i maschi erano maggiormente esposti per via aerea per ragioni occupazionali, mentre fra le donne che trascorrevano un numero superiore di ore in casa, si pensa che l'esposizione sia avvenuta prevalentemente per ingestione²⁹.

Una interessante esperienza è stata condotta in Norvegia su 690 guardiani del faro, i quali impiegavano nelle abitazioni acqua proveniente da cisterne di raccolta in cemento-amianto, simili a quelle presenti nelle case di alcuni nostri pazienti.

Tali cisterne installate nel 1950, a causa dell'azione erosiva dell'acqua, hanno cominciato a rilasciare fibre e a partire dal 1960 il fenomeno è divenuto così consistente che nei campioni prelevati il loro con-

tenuto era risultato compreso fra 1,7 e 71,3 miliardi per litro, ossia centomila volte superiore alla norma.

La coorte è stata seguita dal 1960 al 1991 e, sfruttando i dati del Registro Tumori Norvegese, è stato stimato un aumento statisticamente significativo di mortalità per cancro dello stomaco (SIR 2,41, CI 95%: 1,20-4,31) e, in misura minore, per carcinomi di tutto il tratto gastrointestinale (SIR 1,29, CI 95%: 0,83-1,75)³⁰.

Nel 2003 è stata effettuata una revisione della casistica, seguita per altri undici anni e distinta in 2 gruppi: guardiani del faro certamente esposti e probabilmente esposti. La revisione ha confermato i dati precedenti con un SIR di 1,6 (CI 95%: 1-2,3) per il carcinoma dello stomaco e di 1,4 (CI 95%: 1,1-1,8) per tutti i carcinomi del tratto gastrointestinale³¹.

Nonostante molti studi supportino l'ipotesi di una associazione fra ingestione di asbesto e rischio di cancro del tratto intestinale, essi trascurano l'impatto di altri fattori di rischio per lo sviluppo di carcinomi del tratto gastrointestinale che potrebbero fungere da fattori confondenti.

Dati molto interessanti circa il rapporto fra esposizione all'amianto, fumo e cancro del colon-retto sono emersi nel corso del CARET (*Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial*) per la chemioprevenzione del cancro del polmone. Gli autori di questo studio statunitense, durato dal 1984 al 2004, hanno osservato un rischio relativo di 1,36 per carcinoma coloretale in lavoratori seguiti prospettivamente per 10-18 anni esposti all'asbesto e forti fumatori, confrontati con un braccio di controllo costituito da forti fumatori non esposti all'amianto.

La presenza di placche pleuriche all'inizio dello studio era associata ad un rischio relativo di 1,54 e il rischio di cancro del colon-retto sembrava inoltre aumentare con il peggiorare del quadro polmonare. Questi dati non solo confermano che l'esposizione all'amianto è un fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasie del tratto gastroenterico, ma sottolineano anche come esso sia in grado di agire in maniera indipendente rispetto al fumo di sigaretta³².

Conclusioni

Oltre al polmone e, verosimilmente, al tratto gastro-intestinale, anche le vie biliari potrebbero costi-

tuire un bersaglio per l'amianto e l'esposizione prolungata potrebbe favorire la degenerazione neoplastica di tale tessuto.

I dati attuali non sono sufficienti: spesso le coorti considerate sono numericamente insufficienti per rilevare l'aumento di incidenza di un tumore così raro e non vi è chiarezza circa i tempi di osservazione necessari.

Sarebbero necessari ulteriori studi sperimentali su modelli animali e nell'uomo. A tale scopo presso il nostro servizio di oncologia verranno avviati due protocolli sperimentali, il primo su roditori esposti con varie modalità all'amianto, al fine di valutare le eventuali trasformazioni dell'epitelio delle vie biliari ed un secondo studio previsto sull'uomo con ricerca sistematica di corpi dell'asbesto su pezzo operatorio o su campioni prelevati in corso di colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP), in pazienti affetti da CC con anamnesi positiva per esposizione all'amianto.

Bibliografia

1. Cooke WE. Fibrosis of the lungs due to the inalation of asbestos dust. *Br Med J* 1924; 2: 147.
2. Annual Report of the Chief Inspector of Factories for the Year 1947. Ministry of Labour and National Service, Cmnd 7621. His Majesty's Stationery Office. London, 1949.
3. Albin M, Magnani C, Krstev S, et al. Asbestos and cancer: an overview of current trends in Europe. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 289-98.
4. Mossman BT, Churg A. Mechanism in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1666-80.
5. Robledo R, Mossman BT. Cellular and molecular mechanism of asbestos-induced fibrosis. *J Cell Physiol* 1999; 180: 158-66.
6. Manning CB, Vallyathan V, Mossman BT. Disease caused by asbestos: mechanism of injury and disease development. *Int Immunopharmacol* 2002; 2: 191-200.
7. Gamble JF. Asbestos and colon cancer: a weight of evidence review. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 1038-50.
8. Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos-associated deaths among insulation workers in the USA and Canada, 1967-1987. *Ann NY Acad Sci* 1991; 643: 416-8.
9. Puntoni R, Vercelli M, Merlo F, et al. Mortality among shipyard workers in Genoa, Italy. *Ann NY Acad Sci* 1979; 330: 353-77.
10. Hilt B, Langard S, Andersen A, et al. Asbestos exposure, smoking habits, and cancer incidence among produc-

- tion and maintenance workers in an electrochemical plant. *Am J Ind Med* 1985; 8: 565-77.
11. Zoloth S, Michael D. Asbestos disease in sheet metal workers: the result of a proportional mortality analysis. *Am J Ind Med* 1985; 7: 315-21.
 12. Seidman H, Selikoff IJ, Gelb SK. Mortality experience of amosite asbestos factory workers: dose-response relationships 5 to 40 years after onset of short-term work exposure. *Am J Ind Med* 1986; 10: 479-514.
 13. Raffin E, Villadsen E, Lynge E. Colorectal cancer in asbestos cement workers in Denmark. *Am J Ind Med* 1996; 30: 267-72.
 14. Szeszenia-Dabrowska N, Wilczynska U, Szymczak W, *et al.* Environmental exposure to asbestos from indiscriminate use of industrial wastes. *Int J Occup Environ Health* 1998; 11: 171-7.
 15. Homa DM, Garabrant DH, Gillespie BW. A meta-analysis of colorectal cancer and asbestos exposure. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1210-22.
 16. Ehrlich A, Rohl AN, Holstein EC. Asbestos bodies in carcinoma of colon in an insulation worker with asbestosis. *JAMA* 1985; 254: 2932-3.
 17. Ehrlich A, Gordon RE, Dickman SH. Carcinoma of colon in asbestos-exposed workers: analysis of asbestos content in colon tissue meta-analysis. *Am J Ind Med* 1991; 19: 629-36.
 18. Szendroi M, Nemeth L, Vajta G. Asbestos bodies in a bile duct cancer after occupational exposure. *Environ Res* 1983; 30 (2): 270-80.
 19. Misserocchi G, Sancini G, Mantegazza F, *et al.* Translocation pathways for inhaled asbestos fibers. *Environ Health* 2008; 7: 4.
 20. Malker HS, Mc Laughlin JK, Malker BK, *et al.* Biliary tract cancer and occupation in Sweden. *Br J Ind Med* 1986; 43 (4): 257-62.
 21. Andersson E, Hagberg S, Nilsson T, *et al.* A case-referent study of cancer mortality among sulfate mill workers in Sweden. *Occup Environ Med* 2001; 58: 321-4.
 22. Wingren G. Mortality and cancer incidence in a Sweden art glassworks - an updated cohort study. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77: 599-603.
 23. Donham KJ, Berg JW, Will LA, *et al.* The effects of long-term ingestion of asbestos on the colon of F344 rats. *Cancer* 1980; 45 (5): 1073-84.
 24. Cantor KP. Drinking water and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 292-308.
 25. Mason TJ, Mc Kay FW, Miller RW. Asbestos-like fibers in Duluth water supply. *JAMA* 1974; 228: 1019-20.
 26. Levy BS, Sigurdson E, Mandel J, *et al.* Investigating possible effects of asbestos in city water: surveillance of gastrointestinal cancer incidence in Duluth, Minnesota. *Am J Epidemiol* 1976; 103: 362-8.
 27. Sigurdson EE, Levy BS, Mandel J, *et al.* Cancer morbidity investigations. Lessons from the Duluth study of possible effects of asbestos in drinking water. *Environ Res* 1981; 25: 50-61.
 28. Wigle DT. Cancer mortality in relation to asbestos in municipal water supplies. *Arch Environ Health* 1977; 32: 185-90.
 29. Kanarek MS, Conforti MP, Jackson LA, *et al.* Asbestos in drinking water and cancer incidence in the San Francisco bay area. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 54-72.
 30. Andersen A, Glatte E, Johansen BV. Incidence of cancer among lighthouse keepers exposed to asbestos in drinking water. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 682-7.
 31. Kjaerheim K, Ulvestad B, Martinsen JI, *et al.* Cancer of the gastrointestinal tract and exposure to asbestos in drinking water among lighthouse keepers (Norway). *Cancer Causes Control* 2005; 16: 593-8.
 32. Aliyu OA, Cullen MR, Barnett MJ, *et al.* Evidence for excess colorectal cancer incidence among asbestos-exposed men in Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 868-78.

