

Silice e cancro: documento di lavoro della Società Italiana di Medicina del lavoro e Igiene Industriale

Il rapporto tra esposizione a silice libera cristallina, silicosi e tumore del polmone è da tempo oggetto di numerosi studi sia sperimentali sia epidemiologici i cui risultati hanno determinato prese di posizione spesso non concordanti da parte di diversi autorevoli organismi internazionali.

Nel 1987, l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) sulla base di una valutazione dei lavori presenti in letteratura sull'argomento affermava che vi era una sufficiente evidenza sperimentale di carcinogenicità della silice cristallina mentre l'evidenza epidemiologica risultava limitata [5]. Pochi anni dopo, la IARC ha ritenuto opportuno rivalutare la posizione assunta nel 1987 ed ha costituito un nuovo gruppo di lavoro che ha aggiornato l'analisi degli studi epidemiologici e sperimentali ed ha inserito la silice nel Gruppo 1 [6]. Il gruppo di lavoro ha quindi ritenuto che vi fossero elementi atti a definire l'esistenza di una sufficiente evidenza di cancerogenicità nell'uomo e negli animali da esperimento. In realtà, le conclusioni del gruppo di lavoro IARC non risultano, ad una lettura critica, sufficientemente convincenti.

In tabella I sono riportati i risultati dei 43 lavori relativi al rapporto tra esposizione a silice e tumore del polmone e valutati dalla IARC nel vol. 68, suddivisi per settori: 6 lavori sono negativi (rischio relativo <1), 15 presentano un rischio relativo >1, ma non raggiungono il livello convenzionale di significatività statistica, 12 vanno interpretati come positivi, 6 dubbi e 4 positivi solo in presenza di silicosi. I lavori negativi o non significativi rappresentano il 49% del totale degli studi valutati, mentre i sicuramente positivi ne costituiscono il 28%.

In Tabella 2 sono riassunti i 10 studi (due dei quali sono costituiti da due lavori diversi) che la IARC ha ritenuto non inficiati da fattori di confondimento e sulla base dei quali ha affermato l'esistenza di una sufficiente evidenza di cancerogenicità della silice nell'uomo. A fronte di nove studi con rischio relativo superiore a 1, solo due di questi sono statisticamente significativi, mentre in altri 3 casi la significatività è raggiunta solo da alcune sottocategorie (silicotici o soggetti con prima esposizione antecedente rispettivamente al 1940 ed al 1957) ed uno non è classificabile.

Apparentemente più omogenei appaiono i risultati dei lavori valutati dal gruppo IARC nel 1997 e che riguardano il rapporto tra presenza di silicosi e tumore del polmone (Tabella 3). Da una prima lettura apparirebbe consolidato il rapporto tra presenza di silicosi e comparsa di neoplasie polmonari. Infatti, su un totale di 25 lavori 21 (84%) risultano con un rischio relativo superiore a 1 a cui si associa una significatività statistica.

DRAFT
Page 2 of 5

Tabella 1. Studi su esposti a silice cristallina in vari settori

Risultati	Miniere varie	Produzione granito	Ceramica, Refrattari diatomee	Fonderie	Totali (%)
Negativi ¹	3	0	2	1	6 (14%)
Positivi n.s. ² <i>Trend</i> positivo					
SI	0	0	0	0	0
NO	7	4	4	0	15 (35%)
Positivi s ³ <i>Trend</i> positivo					
SI	3	0	2	0	5 (12%)
NO	1	1	2	3	7 (16%)
Dubbi ⁴	3	0	3	0	6 (14%)
Positivi solo in presenza di silicosi	1	1	2	0	4 (9%)
TOTALI	18	6	15	4	43 (100%)

¹(RR<1.0); ²(RR<1.0 L.F.I.<1.0); ³(RR>1.0 L.F.I.>1.0); ⁴(RR non chiari, gruppi non definiti, uso LF 90%, etc)

Tabella 2. Studi selezionati dalla IARC

Paese	Settore	Anno	RR	(LF, 95%)	Significatività statistica
USA	Miniere d'oro	1978	1,03	(0.60 – 1.65)	NO
Danimarca	Estrazione pietra	1988	Da 2,00 a 8,08	(1.49 – 2.69) (3.23 – 11.16)	SI
USA	Cave granito	1988	1,16	(0.96 – 1.39)	NO
USA	Frantumazione pietra	1995	B 1,19 NB 1,85	(0.85 – 1.62) (0.92 – 3.31)	NO SI (entrati<1940)
USA	Industrie diatomee	1996	1,41	(1.05 – 1.85)	SI
Cina	Refrattari	1995	Sil. 2,10 N. Sil. 1,11	(1.46- 2.92) (0.75 – 1.58)	SI NO
Italia	Refrattari	1988	1,83	(0.91 – 3.27)	NO (SI entrati<1957)
Italia	Refrattari	1995	1,51	(1.00 – 2.18)	NO
GB	Ceramica 2 studi	1995 1995	1,04 1,28	(0.86 – 1.25) (0.99 – 1.62)	NO NO
Cina	Ceramica 2 studi	1992 1992	0,58 non riportato	non riportato non riportato	NO Inclassificabile

B = popolazione di razza bianca; NB= popolazione di colore

Tabella 3. Studi su silicotici, di coorte o caso-controllo

	RR<1	RR>1 (n.s.)	1<RR<2	2<RR<3	3<RR<5	rr>5	TOTALE
n.	0	4	4	10	3	4	25
%	0	16	16	40	12	16	100

Va peraltro segnalato che in uno studio condotto su una coorte di silicotici deceduti tra il 1970 ed il 1983 era stato evidenziato un eccesso di mortalità per tumore del polmone statisticamente significativo solo per i “fonditori”, mentre tale eccesso non era presente tra i “minatori/cavatori” [8]. Le conclusioni esprimevano pertanto un concetto sostanzialmente diverso rispetto all’ipotesi di una correlazione tra presenza di silicosi e comparsa di tumori del polmone presentata nel volume IARC relativamente allo stesso studio [8]. Le incertezze sul rapporto tra silice, silicosi e cancro del polmone che derivano dall’analisi delle indagini epidemiologiche valutate dal gruppo di lavoro IARC nel 1997 non sono superate dai risultati dei 40 studi epidemiologici pubblicati dopo tale data, che confermano una rilevante dispersione dei risultati. Solo 10 lavori sui 32 volti ad analizzare il rapporto tra esposizione a silice cristallina e tumore al polmone risultano con un rischio relativo superiore a 1 e sono statisticamente significativi. Inoltre 3 dei 10 lavori statisticamente significativi presentano dei fattori di coesposizione rilevanti (cromo esavalente, arsenico, fumi diesel) (Figura 1). Anche le rassegne e le meta-analisi sono contrastanti. Un riesame basato su studi metodologicamente corretti, compresi alcuni non considerati dalla IARC, su lavoratori esposti a silice cristallina e con diagnosi autoptica o radiologica di silicosi evidenzia, in contrasto con le decisioni della IARC, che l’insieme dei dati epidemiologici non dimostrano con certezza la cancerogenicità della silice cristallina né un’associazione tra severità della silicosi e cancro polmonare e conferma anche l’insufficienza degli studi sperimentali [4].

L’associazione è generalmente, ma non uniformemente, più forte tra i silicotici; tuttavia, “fintanto che non saranno disponibili risultati epidemiologici conclusivi si dovranno considerare la silicosi ed il cancro del polmone come entità distinte in cui non esiste un definito rapporto causa-effetto” [2]. Una *pooled analysis* di 10 coorti selezionate in base ad una valutazione dell’esposizione a silice (peraltro derivante da comparti differenti e quindi non omogenea) e di informazioni sul fumo di tabacco, depone per una conferma dell’ipotesi IARC di cancerogenicità della silice cristallina nell’uomo e porterebbe ad evidenziare una relazione dose-risposta tra esposizione a silice cristallina e tumore del polmone [9]. Una meta-analisi su 30 lavori evidenzia un rischio relativo complessivo di 1.32 (I.C. 95% 1.23-1.41) con successiva suddivisione in silicotici (RR 2.37; I.C. 95% 1.98-2.84) e non silicotici (RR 0,96; I.C. 95% 0,81-1,15) e l’autore conclude che “la meta-analisi in questo studio rivela che la silicosi è un fattore di rischio per il tumore del polmone. Inoltre lo studio dimostra la presenza di un piccolo rischio di tumore del polmone nei soggetti esposti includendo i soggetti portatori di silicosi. Questo suggerisce che la silice libera cristallina induca il tumore del polmone indirettamente nell’uomo (...). La nostra meta-analisi suggerisce che la silicosi piuttosto che la silice di per se determini un eccesso di rischio per tumore del polmone” [7].

Figura 1. Studi pubblicati dal 1997 (silice e cancro)

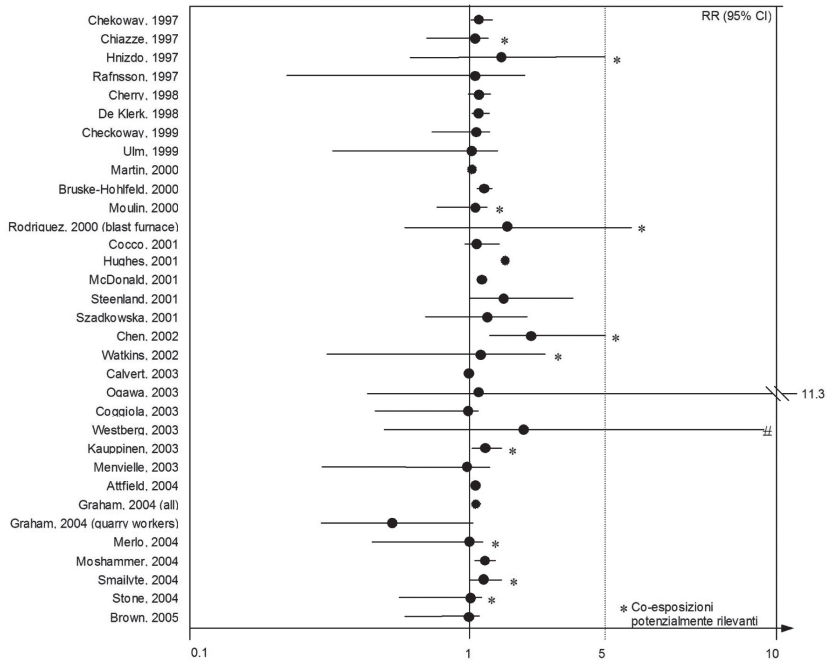
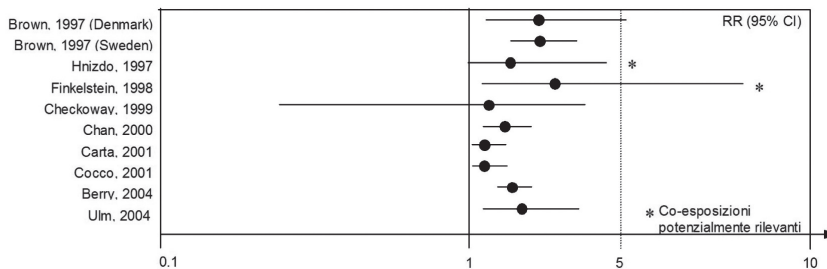


Figura 2. Studi pubblicati dal 1997 (silicosi e cancro)



Conclusioni: In riferimento all'epidemiologia, si rendono necessarie alcune osservazioni:

- gran parte degli studi che deporrebbero per l'esistenza di una associazione tra tumore del polmone e silice cristallina mostra aumenti di rischio non sempre significativi;
- in gran parte degli studi non è stata esaminata la relazione dose-risposta; in alcuni, la relazione non è chiara o non è stata sottoposta ad opportuni test statistici per il trend;
- vi è scarsa coerenza tra i vari studi condotti in contesti simili, sia in termini di RR, come negli studi sulle sabbie silicee [1] che di relazione quantitativa dose-risposta [9];

- l'interferenza di fattori di confondimento professionali (metalli, IPA, asbesto) ed extraprofessionali (fumo di sigaretta), è stata sottovalutata e misconosciuta in numerosi studi;
- ancorché più definito (Figura 2) rimane discusso il ruolo della silicosi quale fattore promuovente il tumore del polmone;

- il quarzo è una entità variabile, dipendente dalle proprietà chimico-fisiche di superficie delle particelle inalate, a loro volta dipendenti dalla stabilità e dalla reattività dei siti superficiali delle particelle stesse, in base alla storia della polvere, alle condizioni ambientali ed alla presenza di contaminanti [3]. Le *pooled analysis* che raggruppano esposizioni diverse perdono significato al fine di definire il rapporto tra silice libera cristallina e tumore del polmone.

Lo studio del rapporto tra esposizione a silice cristallina ed insorgenza di neoplasie polmonari necessita di approfondimenti sperimentali ed epidemiologici. Sembra ragionevole l'atteggiamento della Commissione Europea (CE) che, nonostante la presa di posizione IARC, non ha ritenuto di classificare la silice cristallina come cancerogena per l'uomo. Secondo le direttive della CE sono classificabili R45 (Può provocare il cancro) e R49 (Può provocare il cancro per inalazione) le sostanze per cui esistono prove sufficienti per stabilire un nesso causale tra l'esposizione dell'uomo e lo sviluppo di tumori (categoria 1) e le sostanze che dovrebbero essere considerate cancerogene per l'uomo in quanto esistono elementi sufficienti per ritenere verosimile che l'esposizione dell'uomo possa provocare lo sviluppo di tumori sulla base di adeguati studi a lungo termine sugli animali o altre informazioni specifiche (categoria 2). La CE (Direttiva 6/8/2001 n. 59; XXVIII Adeguamento al Progresso Tecnico. Direttiva 67/548/CE) ha valutato che i dati ad oggi disponibili non siano sufficienti per far rientrare la silice in una delle due categorie soprariportate.

La prudenza della CE trova giustificazione nella considerazione che qualsiasi prodotto contenente una concentrazione di silice cristallina uguale o superiore allo 0,1% dovrebbe essere trattato come cancerogeno noto. Molti minerali sarebbero considerati R45 o R49 e le attività di scavo di terreni contenenti rocce eruttive, sedimentarie e metamorfiche sarebbero una condizione di esposizione a cancerogeni. Tale situazione non sembra giustificata dalla consistenza dei dati a supporto dell'ipotesi che la silice cristallina tal quale sia cancerogena per l'uomo. Anche l'elenco delle malattie di cui è obbligatoria la denuncia ai sensi dell'art. 139 del T.U. 1124/65 [D.M. Lavoro e Politiche Sociali 27 aprile 2004] inserisce il tumore del polmone conseguente all'esposizione a silice cristallina tra le malattie la cui origine lavorativa è di limitata probabilità.

Bibliografia

- [1] T.P. Brown, L. Rushton, *Occup Environ Med*, **2005**, *62*, 446-452.
- [2] H. Checkoway, A. Franzblau, *Am J Ind Med*, **2000**, *37*, 252-259.
- [3] B. Fubini, *Health Effects of Silica*, in A.P. Legrand (ed.): *The Surface Properties of Silicas*, New York, John Wiley & Sons, **1998**, 414-464.
- [4] P.A. Hessel, J.F. Gamble, J.B.L. Gee, *et al.*, *JOEM*, **2000**, *42*, 704-720.
- [5] International Agency for Research on Cancer - WHO, *Silica and Some Silicates. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Lyon, **1987**, volume 42.
- [6] International Agency for Research on Cancer - WHO, *Silica and Some Silicates. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Lyon, **1997**, vol. 68.
- [7] N. Kurihara, O. Wada, *Ind Health*, **2004**, *42*, 303-314.
- [8] G.F. Rubino, G. Scansetti, M. Coggiola, *et al.*, in E.I. Deutsch, A. Marcato (eds.), *Silice, Silicosi e Cancro [Silica, silicosis and cancer]*, Padua, University of Padua, **1985**, 121-132.
- [9] K. Steenland, A. Mannetje, P. Boffetta, *et al.*, *Cancer Causes Control*, **2001**, *12*, 773-784.