

Cancerogenicità da silice: descrizione di un caso clinico

M. BELLIA, A. FERRARA*, S. BELLIA, L. SERAFINO, F. MILANA, E. FARRUGGIA**

Dipartimento di Medicina Interna e Patologie Sistemiche - Sezione di Medicina del Lavoro - Università di Catania

* Servizio Sanitario INAIL - Sede di Catania

** Servizio di Medicina del Lavoro - A.O. Garibaldi - Catania

KEY WORDS

Silica; silicosis; lung cancer; ceramics industry

SUMMARY

«**Silica carcinogenicity: description of a clinical case.** **Background:** Until the early 1980's there was a general consensus that no relationship existed between occupational silica exposure and lung cancer, in spite of a number of reports to the contrary. Confirmation arrived later from animal experiments and in 1997 the IARC modified its carcinogenic agents classification to include silica in group 1, human carcinogens. This fact brought about a change in insurance practice regarding occupational diseases due to silica, with greater attention dedicated to pneumoconiosis-related lung cancers. **Objective:** To describe a clinical case of lung cancer due to occupational exposure to silica in a worker of a ceramics industry already receiving compensation for silicosis. **Methods:** Diagnosis and recognition of the occupational origin of the disease were achieved via assessment of exposure to silica in the past and review of the medical examinations over the years. **Results:** The pathogenesis and the causative relationship between pneumoconiosis and cancer is debated and lung cancer was recognized as an occupational disease. **Conclusions:** It is concluded that a causative relationship can exist more due to the presence of silicosis than due to occupational exposure to silica.

RIASSUNTO

Fino ai primi anni ottanta la convinzione generale dei ricercatori era che non esistesse alcuna relazione tra esposizione a silice e tumori polmonari nonostante fossero state fatte alcune segnalazioni in merito. Successive conferme sono giunte da ricerche su animali da esperimento al punto che la IARC nel 1997 ha modificato la classificazione dei cancerogeni inserendo la silice direttamente nel Gruppo 1, cancerogeno per l'uomo. Questo ha fatto modificare l'approccio assicurativo alle malattie professionali da silice creando un'attenzione maggiore nei confronti delle neoplasie polmonari connesse alla pneumoconiosi. Nel nostro lavoro, dopo una introduzione sulla cancerogenicità della silice, viene descritto il caso clinico di un lavoratore del settore ceramica di anni 69, indennizzato per silicosi sin dal 1969, a cui alla fine del 2005, in fase di aggravamento su domanda, è stato riconosciuto dall'INAIL come malattia professionale un adenocarcinoma polmonare. La diagnosi ed il riconoscimento sono stati fatti previa valutazione dei livelli di esposizione, attraverso l'analisi delle indagini ambientali effettuate nel passato, e l'andamento delle visite di revisione succedutesi nel corso degli anni, che hanno confermato l'esposizione professionale e la diagnosi di silicosi. In conclusione i dati in nostro possesso permettono di affermare che il nesso causale con la neoplasia è più probabile per la presenza di silicosi che non per l'esposizione professionale a silice.

Pervenuto il 24.1.2007 - Accettato il 22.3.2007

Corrispondenza: Prof. Marcello Bellia, Direttore Unità Operativa Complessa di Medicina del Lavoro, A.O. Vitt. Emanuele, Via Plebiscito 628, 95124 Catania - Tel. 095 312417 - Fax 095 320463 - E-mail: mbellia@unict.it

INTRODUZIONE

La silice cristallina libera è da considerare praticamente ubiquitaria in quanto presente in varie percentuali nelle rocce componenti gran parte della crosta terrestre. Il quarzo (biossido di silicio, SiO₂) è senza dubbio la varietà di gran lunga più diffusa ed è il minerale più abbondante nella crosta terrestre (circa il 12% del suo volume). Le sue caratteristiche fisico-chimiche, legate alle condizioni di formazione, lo rendono particolarmente durevole perché difficilmente aggredibile meccanicamente o per attacchi acidi (4).

L'inalazione di polveri contenenti silice cristallina determina una pneumoconiosi caratterizzata, dal punto di vista istopatologico, da lesioni fibrotiche nodulari del parenchima polmonare. Anche se ancora oggi le lavorazioni a rischio silicotigeno sono numerose (tabella 1), in virtù del miglioramento delle condizioni ambientali di lavoro e dell'applicazione capillare di nuove norme di prevenzione si può affermare che l'incidenza della silicosi polmonare in Italia sia notevolmente diminuita negli ultimi anni. Basti pensare che mentre nel 1990 i casi denunciati di silicosi sono stati 5710 (13) già nel 2000 le denunce per silicosi si sono ridotte a 664; i dati dell'Istituto Nazionale Assicurazione Infortuni sul Lavoro (INAIL) relativi al quinquennio 2000-2004 evidenziano una progressiva ulteriore riduzione del numero di denunce per silicosi (14) (tabella 2).

In occasione della valutazione del rischio cancerogenicità della silice cristallina l'*International Agency for Research on Cancer* (IARC) ha concluso, alla luce dei numerosi studi effettuati nei diversi settori industriali, che la silice cristallina di origine

Tabella 1. *Principali lavorazioni con rischio di esposizione a silice*

Table 1. Main processes with risk of occupational exposure to silica

- industria mineraria e lavori di perforazione in galleria
- industria siderurgica
- lavorazioni e usi della farina fossile
- industria ceramica
- industria del vetro e del cristallo
- industria dei refrattari e del cemento

Tabella 2. *Silicosi manifestate e denunciate nel periodo 2000-2004*

Table 2. Cases of silicosis reported in 2000-2004 in Italy

Anno	2000	2001	2002	2003	2004
Denunce silicosi	664	568	452	428	312

industriale inalata sotto forma di quarzo o di cristobalite è cancerogena per l'uomo, mentre la silice amorfa ha mostrato un'adeguata evidenza di cancerogenicità. Per tale motivo nel 1997 la silice libera cristallina è stata inserita dalla IARC nel gruppo 1 della classificazione dei cancerogeni umani (10).

Da ciò un maggiore interesse verso una patologia professionale sempre attuale anche se in fase di regressione. Infatti se dal punto di vista della silicosi non abbiamo motivi di preoccupazione, non altrettanto accade per le neoplasie polmonari "silica-related" poiché, dato il lungo periodo di latenza per il manifestarsi di una neoplasia polmonare, per numerosi anni il trend di comparsa sarà ancora legato al numero di silicosi manifestatesi con una discreta frequenza fin negli anni novanta.

SILICE: EVIDENZE DI CANCEROGENICITÀ

La prima indicazione di cancerogenicità della silice risale al 1972 quando venne segnalata l'induzione di linfomi in ratti dopo instillazione intrapleurica di silice cristallina (28). Nel 1983 fu dimostrato che il quarzo poteva indurre tumori polmonari nel ratto dopo instillazione endotracheale (9).

Ulteriori conferme sulla cancerogenicità della silice sono giunte successivamente da ricerche su animali da esperimento, anche se con risposte differenti. Nei ratti si sviluppano reazioni iperplastiche dell'epitelio bronchiale e tumori polmonari, nei topi si sviluppa solo una fibrosi senza evidenza di proliferazione cellulare o di tumori, negli hamsters, infine, non si sviluppano né fibrosi né tumori. Probabilmente tale comportamento è in relazione alla diversa sensibilità, legata alla specie, delle cellule bersaglio, le cellule dell'epitelio broncoalveolare (20).

Anche l'evoluzione della patologia sembra essere più grave; è stato evidenziato, infatti, un incremento di oltre 1,5 volte di metastasi nei topi silicotici in rapporto ai controlli (11).

Tuttavia l'evidenza di cancerogenicità sull'uomo non è stata riscontrata in tutte le industrie prese in esame e questo può essere dipeso dall'estrema variabilità del potenziale patogeno dei diversi campioni di silice presi in esame, che è in gran parte dovuto al polimorfismo del minerale (8).

Lo studio dell'incidenza di tumori polmonari in aziende di produzione industriale di sabbia ha dimostrato un trend positivo elevato nei lavoratori con esposizione annuale continuativa (24). Anche nel settore della ceramica è stato dimostrato un nesso causale tra esposizione e neoplasie polmonari (18).

In uno studio multicentrico della IARC è stato evidenziato un incremento di neoplasie polmonari in lavoratori di diversi settori, con l'eccezione dei minatori di carbone dove le particelle di silice presentano differenti caratteristiche di superficie e spesso sono ricoperte da argilla. I risultati confermano la decisione della IARC di includere la silice cristallina nel gruppo 1 dei cancerogeni per l'uomo (23).

Nella monografia n.68 della IARC "*Silica, Some Silicates, Coal Dust and Para-aramid Fibrils*", infatti, viene riconosciuta la cancerogenicità della silice cristallina inalata in forma di quarzo o cristobalite in alcuni particolari settori lavorativi anche se non in tutte le attività industriali oggetto di studio. La questione è ancora dibattuta, ma fra i fattori che influenzano la tossicità della silice e la sua aggressività biologica particolare interesse è stato posto sia alle caratteristiche intrinseche del minerale che ne determinano la reattività (origine, tipologia del cristallo, chimica di superficie), che estrinseche (associazione con altri contaminanti che possono attivarne la cancerogenicità). Il potenziale cancerogeno della polvere di silice cristallina può cambiare in modo evidente anche per modeste alterazioni dello stato della superficie.

Altri AA hanno ipotizzato l'azione di diversi fattori esterni nel determinismo delle neoplasie attribuite all'azione della silice, quali fumo, amianto, radon, diesel exhaust, cromo esavalente, nichel, arsenico, idrocarburi aromatici (3).

Tra i fattori esterni grande importanza assume il fumo di sigaretta che sembra provocare un notevole incremento del rischio di neoplasie polmonari nei soggetti già affetti da silicosi (16).

La fibrosi e il tumore polmonare da silice non sembrano seguire uno stesso percorso patogenetico, anche se la presenza di silicosi sembra essere un prerequisito per lo sviluppo di una neoplasia polmonare silica-related (2). È stato evidenziato, infatti, che il rischio di tumore polmonare è più alto e molto consistente nei silicotici, specialmente in quelli con esposizione elevata (25).

La cancerogenicità può derivare da siti di superficie in grado di provocare la formazione di radicali liberi che, oltre a causare lo stress ossidativo, possono danneggiare direttamente le cellule epiteliali (6). La produzione di ROS (*Reactive oxygen species*), agenti che giocano un ruolo importante nel danno cellulare indotto dal quarzo potendo provocare danno del DNA, sembra essere decisamente maggiore in caso di quarzo frantumato di recente che non in presenza di silice invecchiata (7). Shi ha dimostrato la produzione di ROS in sospensione acquosa di quarzo frantumato di recente in presenza di H₂O₂, (22).

Alcuni AA hanno valutato il comportamento della proteina p53 in topi dopo la somministrazione endotracheale di quarzo riscontrando una riduzione dell'espressione della proteina p53 ma non una mutazione del gene p53 (12).

Un incremento dell'attività della telomerasi, proteina che provoca il ripristino dei telomeri, la cui attività è aumentata in molti tipi di tumore, è stata dimostrata in ratti dopo una settimana dall'instillazione endotracheale di silice cristallina, incremento mantenutosi fino all'ottava settimana dall'instillazione. Nessun aumento è stato invece riscontrato in colture di fibroblasti trattati con silice. Viene comunque ipotizzato che la telomerasi possa essere considerata come un indicatore molto sensibile di patogenicità in un modello sperimentale di silicosi (15).

La presenza di particelle di silice nel polmone, in ogni caso, provoca l'attivazione di numerosi mediatori cellulari, inclusi quelli che sono primariamente coinvolti con la risposta infiammatoria e fibrogenica, quali interleuchine e TNF- α (19).

Altri AA segnalano, in uno studio di coorte in lavoratori di cave di pietra, un incremento del rischio di neoplasie polmonari di oltre 2 volte rispetto alla popolazione generale e una riduzione dell'aspettativa di vita approssimativamente del 50% dopo il riconoscimento di silicosi (27).

Una metanalisi eseguita con lo scopo di valutare la qualità metodologica degli studi epidemiologici conclude per un'associazione tra silicosi e neoplasie polmonari anche se il rischio di tumore polmonare tra i pazienti silicotici appare sovrastimato (17).

Anche l'Unione Europea è orientata a riconoscere la cancerogenicità della silicosi ma non della silice; non è la silice ad essere cancerogena, ma è la silicosi che predispone alle neoplasie polmonari (21). Anche la Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale (SIMLII), in un proprio documento di lavoro sul tema silice-cancro, ha assunto una posizione simile esprimendo il parere che, in attesa delle indicazioni del Gruppo di Lavoro Europeo per la costituzione della "Good Practice Guide on Dust Exposure Prevention in Workplace: Respirable Crystalline Silica", qualora lo Stato Italiano ritenesse di procedere autonomamente e anticipatamente, si sarebbe dovuto mettere in discussione la cancerogenicità della silice.

Limiti di esposizione

Un discorso a parte va fatto per i limiti di esposizione. Fino al 1999 erano accettati universalmente i limiti standard proposti dall'*Occupational Safety and Health Administration* (OSHA), pari a 0,1 mg/m³ di silice libera cristallina in frazione respirabile. Dai dati disponibili dopo il sospetto di cancerogenicità della silice tali limiti sono risultati eccessivi e non sufficienti ad eliminare né il rischio di silicosi, che con questi limiti sembra essere tra il 5 e il 10%, né tantomeno quello di neoplasie polmonari che, a tali livelli di esposizione, supera il 30% (5). Lo stesso Autore specifica che la relazione dose-risposta non segue un andamento lineare, ma la riduzione da 0,1 a 0,05 mg/m³ porta ad una notevole diminuzione del rischio per silicosi dopo 30 anni di esposizione, dal 25% a meno del 5%.

In ogni caso, a seguito dell'atteggiamento della comunità scientifica internazionale, che riconosce-

va la cancerogenicità della silice cristallina, nel 2000 l'*American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH) ha ridotto il limite di esposizione a silice libera cristallina da 0,1 a 0,05 mg/m³.

L'Unione Europea non ha seguito la decisione dell'ACGIH. Nell'Accordo Europeo del 25 aprile 2006 tra Sindacati e Imprenditori, infatti, viene mantenuto l'atteggiamento già indicato dalla *Scientific Committee for Occupational Exposure Limits* (SCOEL) che concludeva con la seguente affermazione: "Vi sono sufficienti informazioni per concludere che il principale effetto dell'inalazione di silice cristallina respirabile è la silicosi. Vi sono sufficienti informazioni per concludere che il rischio relativo di neoplasia polmonare è aumentato in persone con la silicosi e, apparentemente, non in lavoratori senza silicosi esposti a polvere di silice in cave o industria della ceramica. Quindi prevenire la comparsa della silicosi servirà a ridurre il rischio di tumore. Fin quando non sarà identificato un limite chiaro per lo sviluppo della silicosi, ogni riduzione dell'esposizione servirà a ridurre il rischio di silicosi".

Dal punto di vista dell'instaurazione dell'obbligo assicurativo, l'Istituto Nazionale Assicurazione Infortuni sul Lavoro (INAIL) ha adottato, a seguito dell'indicazione del Ministero del Lavoro, un valore di soglia pari a 0,05 mg/m³ di quarzo respirabile. In caso di adozione dei limiti proposti dall'ACGIH anche questi valori dovranno essere rivisti.

DESCRIZIONE DEL CASO CLINICO

Viene di seguito discussa la storia clinica di un soggetto, già indennizzato per silicosi dal 1969, al quale è stato diagnosticato nel gennaio 2005 un adenocarcinoma polmonare, evidenziando, alla luce di quanto detto in merito alla cancerogenicità della silice, i vari aspetti patogenetici al fine di dimostrare un valido nesso causale.

Il soggetto oggetto della presente indagine, C.A. di anni 69, ha iniziato a lavorare nel 1964, a 27 anni, come operaio ceramista presso un'azienda di produzione di ceramiche sanitarie. Nell'anamnesi lavorativa non risultano in precedenza esposizioni

lavorative a silice cristallina. Va ricordato che nella composizione della ceramica rientra la sabbia quarzifera per una percentuale variabile tra il 20 e il 30%, a seconda del tipo di prodotto, fatto che giustifica l'inquadramento della lavorazione tra quelle con esposizione professionale a silice cristallina respirabile.

Inizialmente C.A. è stato addetto al reparto colaggio, dove l'esposizione deriva dalle operazioni di rifinitura dei pezzi crudi appena staccati dalle forme in gesso, operazione svolta con un raschietto di metallo e che comporta presenza, e quindi esposizione, di polveri contenenti quarzo. Dopo circa dieci anni veniva trasferito al reparto controllo pezzi crudi, dove l'esposizione risulta ridotta, infine, dopo altri tre anni, nel 1977, veniva definitivamente trasferito alla verifica pezzi finiti, con mansioni di operaio sceltista, mansione non esposta a rischio silicotigeno.

La storia clinica di C.A. inizia nel 1969 quando egli presentava all'INAIL domanda per il riconoscimento di silicosi, malattia professionale correlata con l'attività svolta. A seguito di accertamenti specifici veniva riconosciuto affetto da Silicosi P2 con modesto deficit respiratorio di tipo restrittivo. In tale occasione gli veniva riconosciuta un'invalidità permanente pari al 22%. Sottoposto nel 1973 ad una prima visita di revisione, previa consulenza dell'Istituto di Medicina del Lavoro dell'Università di Catania, la percentuale di invalidità fu elevata al 35%. Dopo questo primo aggravamento C.A., che fumava circa 15 sigarette al dì, ha cessato l'abitudine al fumo.

Nel 1976, a seguito di una ulteriore visita di revisione, fu riconosciuto affetto da silicosi polmonare P3 con modesto deficit della ventilazione di tipo restrittivo. In conseguenza di successive revisioni per aggravamento la percentuale d'invalidità fu elevata sino al 47%.

Nell'anno 2005 C.A., in pensione già da sette anni, ha presentato domanda di visita di revisione per aggravamento per ottenere il riconoscimento dell'origine professionale di un adenocarcinoma polmonare per il quale nel febbraio 2005 aveva subito un intervento di resezione del lobo inferiore destro. Dopo gli accertamenti di rito la sede INAIL di Catania ha riconosciuto l'origine profes-

sionale dell'adenocarcinoma polmonare diagnosticato nel soggetto, conferendo una invalidità permanente del 80%.

Valutazione dell'esposizione

Per quanto riguarda la silicosi va precisato che la prima diagnosi posta era una diagnosi clinica, senza conferma dell'esposizione professionale mediante indagine ambientale. La prima quantificazione del rischio silicotigeno è stata infatti eseguita nel 1976 dal Centro Studi e Documentazione dell'Ex-Enpi di Monte Porzio Catone. In tale occasione i campionamenti, eseguiti durante lo svolgimento delle normali lavorazioni presso i vari reparti a rischio silicotigeno, dimostravano il superamento della concentrazione di $0,1 \text{ mg/m}^3$ di silice cristallina respirabile nel reparto colaggio, confermando a posteriori un eccesso di esposizione professionale. L'indagine ambientale è stata eseguita con metodo gravimetrico, mediante filtrazione dell'aria ambiente attraverso filtri con membrane a micropori di $0,6 \mu$, con successiva analisi con diffrattometria a raggi X per la determinazione del quarzo, indicava, infatti, un'esposizione decisamente elevata, confermando nel reparto colaggio un valore di polverosità totale pari a $2,3 \text{ mg/m}^3$ con una percentuale del 18,1% di silice cristallina, pari a $0,42 \text{ mg/m}^3$.

Nel reparto controllo pezzi crudi l'esposizione risultava essere di $1,6 \text{ mg/m}^3$ di polverosità totale con una percentuale di silice cristallina del 7,4%, pari a $0,12 \text{ mg/m}^3$.

Non ci sono nell'indagine ambientale dell'Ex-ENPI indicazioni sulla frazione respirabile ma i dati relativi possono essere estrapolati da una successiva indagine, eseguita da privati nel 1990 poiché la lavorazione non ha subito modificazioni per quanto riguarda tecnica e composizione dei materiali. In tale indagine la Frazione Respirabile risultava essere pari a circa il 60% della polverosità totale. Per cui nel 1976, orientativamente, l'esposizione a silice cristallina in FR può essere considerata pari a $0,26 \text{ mg/m}^3$ nel reparto Colaggio e a $0,07 \text{ mg/m}^3$ nel reparto Controllo Pezzi Crudi (tabella 3).

Nell'indagine ambientale eseguita nel 1990 si evidenzia un deciso miglioramento della polverosità ambientale. In tale indagine, infatti, nei reparti

Tabella 3. *Silice aerodispersa nell'azienda ceramica*
Table 3. Environmental silica in the ceramic industry

Anno	Reparti esaminati					
	Colaggio			Controllo pezzi crudi		
	Polveri totali	% Si	Frazione respirabile	Polveri totali	% Si	Frazione respirabile
1976	2,35 mg/m ³	18,1	0,26 mg/m ³	1,6 mg/m ³	7,4	0,07 mg/m ³
1990	1,32 mg/m ³	17,3	0,14 mg/m ³	0,97 mg/m ³	6,5	0,04 mg/m ³

sopraindicati vengono riscontrati rispettivamente valori di 0,14 e 0,04 mg/m³ di silice cristallina in FR (tabella 3).

L'aumento delle conoscenze nell'ambito della sicurezza e la crescita della consapevolezza del ruolo sindacale possono essere indicate come la causa del miglioramento della situazione ambientale evidenziata, che quasi sicuramente era ancora peggiore nel 1964, epoca dell'inizio della esposizione professionale di C.A.

DISCUSSIONE

Le controversie sulla cancerogenicità della silice cristallina respirabile ci impongono una valutazione più che attenta del nesso di causalità tra esposizione e patologia. Per tale motivo analizzeremo accuratamente tutti i possibili aspetti legati al rapporto tra la malattia professionale diagnosticata a suo tempo nel sig. C.A. e la neoplasia recentemente riscontrata.

Com'è noto il riconoscimento del nesso causale tra esposizione professionale e neoplasia si basa su quattro criteri:

1. accertamento dell'esposizione;
2. specificità della sede;
3. relazione cronologica;
4. dimostrazione sperimentale.

Per prima cosa, quindi, bisogna identificare e confermare i quattro elementi che consentono di individuare il nesso causale.

Per quanto riguarda il primo punto, sia per la composizione dei materiali utilizzati per la produzione della ceramica che per i valori riscontrati nelle indagini ambientali citate, non esiste dubbio sulla certezza dell'esposizione. Tra l'altro la lavorazio-

ne è inquadrata tra le malattie tabellate e tra quelle per le quali vige l'obbligo di denuncia ai sensi del D.M. 27/04/2004.

Anche per la specificità della sede non esistono dubbi di sorta. L'adenocarcinoma si è manifestato a livello polmonare, organo bersaglio dell'esposizione professionale a polveri; nel caso in esame l'organo è già affetto da una patologia professionale, la silicosi, a dimostrazione dell'avvenuta esposizione.

In merito alla relazione cronologica va specificato che la dimostrazione di questo criterio comporta il rispetto dei tempi tra l'inizio della patologia e la sua manifestazione clinica. Considerato che la manifestazione clinica di un tumore avviene dopo circa 30 raddoppiamenti (26) e che il tempo di raddoppiamento cellulare del microcitoma è di circa 221 giorni (1), possiamo ipotizzare per questo tipo di tumore una vita di circa 18 anni prima della diagnosi (tabella 4). Poichè tra la diagnosi di adenocarcinoma, 2005, nel soggetto e la prima diagnosi di silicosi, 1969, decorrono 36 anni, possiamo certamente affermare che anche il criterio cronologico è rispettato.

Rimane l'ultimo criterio, la dimostrazione sperimentale. Nella parte relativa alle evidenze di cance-

Tabella 4. *Tempo di raddoppiamento cellulare dei tumori polmonari*

Table 4. Cellular doubling time of lung cancers

Tipo istologico	Giorni di raddoppiamento	Anni prima della manifestazione clinica
Carcinoma a grandi cellule	67,5 d	5,5 y
Microcitoma	86,6 d	7,1 y
Carcinoma squamoso	115,2 d	9,5 y
Adenocarcinoma	221,6 d	18,2 y

rogenicità della silice cristallina respirabile sono state illustrate numerose citazioni bibliografiche a sostegno di tale tesi, peraltro accettata dalla IARC e dall'ACGIH. Altre associazioni tra cui la SCOEL dell'Unione Europea e la SIMLII in Italia, mentre non riconoscono ancora la silice come agente cancerogeno, accettano un preciso ruolo della silicosi come agente favorente lo sviluppo di neoplasie polmonari. Nel nostro caso non è solo documentata l'esposizione professionale a silice, ma è accertata l'esistenza da tempo di una silicosi polmonare: ambedue gli eventuali agenti eziologici sono presenti e, quindi, anche l'ultimo criterio appare pienamente rispettato.

Il rispetto di tutti i requisiti previsti, quindi, ci consente di riconoscere in modo specifico il nesso causale. Per una indicazione di certezza rimane da escludere altre eventuali esposizioni a cancerogeni professionali o altri fattori di rischio, quali il fumo di sigaretta.

In merito ad eventuali altre esposizioni professionali a cancerogeni professionali o patologie a carico dell'apparato respiratorio è da specificare che C.A. ha lavorato per circa 35 anni sempre nella stessa azienda e l'analisi del ciclo lavorativo non evidenzia altri agenti patogeni diversi dalla polvere. Nel documento sanitario e di rischio, inoltre, non sono evidenziati agenti cancerogeni diversi dalla silice. Per quanto riguarda il fumo di sigaretta che viene considerato causa di notevole incremento dei casi di tumore (14), ricordiamo che il lavoratore ha cessato l'abitudine al fumo sin dal 1973, epoca del primo aggravamento, circa 32 anni prima della diagnosi, tempo sufficientemente lungo perchè si possa escludere il fumo come causa della neoplasia riscontrata.

CONCLUSIONI

I risultati del gruppo di lavoro IARC hanno aperto un vivace dibattito nella comunità scientifica con atteggiamenti non univoci e controversi nell'interpretazione del rapporto fra esposizione professionale a silice libera cristallina e cancro polmonare, in particolare se esista un effetto cancerogeno diretto della silice in assenza di silicosi.

Il caso descritto pur non chiarendo la questione sembra confermare l'ipotesi che l'agente cancerogeno sia la silicosi. C.A., infatti, riconosciuto affetto da silicosi dal 1969, da circa 30 anni non è più esposto a rischio silicotigeno. Cioè, mentre una delle possibili cause, la silice, da tempo non agisce più, l'altra, la silicosi, ha avuto 35 anni di tempo per produrre una neoplasia.

Alla luce di quanto detto finora crediamo che si renda necessaria, non solo dal punto di vista igienistico-industriale ma anche dal punto di vista assicurativo, una rigorosa rivalutazione del rischio silicotigeno nelle varie attività lavorative e l'adozione di tutti i mezzi di prevenzione e di protezione atti alla sua riduzione.

Ciò chiaramente deve avvenire in ambedue le possibilità che la discussione in atto ci pone davanti. Nel caso in cui l'agente cancerogeno sia la silice, infatti, si impone la sua eliminazione dai cicli produttivi o la sua riduzione al limite più basso possibile; nel caso che l'agente sia, invece, la silicosi, dobbiamo mettere in atto tutte le procedure di prevenzione per evitare la sua comparsa, prima fra tutte la riduzione dell'esposizione professionale.

Il risultato a cui bisogna tendere, pertanto, è quello auspicato per tutti gli agenti patogeni professionali: l'eliminazione del rischio per il rispetto dello stato di salute dei lavoratori.

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED

BIBLIOGRAFIA

1. ARAI T, KUROISHI T, SAITO Y, et al: Tumor doubling time and prognosis in lung cancer patients: evaluation from chest films clinical follow-up study. *Jpn J Clin Onc* 1994; 24: 199-204
2. CHECKOWAY H, FRANZBLAU A: Is silicosis required for silica-associated lung cancer? *Am J Ind Med* 2000; 37: 252-259
3. COCCO P: Multifactorial aetiology of lung cancer among silica-exposed workers. *Ann Acad Med Singapore* 2001; 30: 468-474
4. D'AMICO C, INNOCENTI F, SASSI FP: *Magmatismo e metamorfismo*. Torino: UTET Editore, 1987

5. FINKELSTEIN M: Silica, silicosis, and lung cancer: a risk assessment. *Am J Ind Med* 2000; 38: 8-18
6. FUBINI B: Surface chemistry and quartz hazard. *Ann Occ Hyg* 1998; 42: 521-530
7. FUBINI B, GIAMELLO E, VOLANTE M, BOLIS V: Chemical functionalities at the silica surface determining its reactivity when inhaled: formation and reactivity of surface radicals. *Toxicol Ind Health* 1990; 6: 571-594
8. HAINES J, LEGER JM, GORELLI F, HANFLAND M: Crystalline post-quartz phase in silica at high pressure. *Phys Rev Lett* 2001; 87: 155503-1/155503-4
9. HOLLAND LM, GONZALES M, WILSON JS, TILLERY MI: Pulmonary effects of shale dusts in experimental animals. In Wagner WL, Rom WN, Merchant JA (eds): *Health issues related to metal and nonmetallic mining*. Boston, MA: Butterworth Publishers, 1983
10. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC): *Monographs on the Evaluation for the Carcinogenic Risk to Humans*. Lyon, France: 1997; 68
11. ISHIHARA Y, IJIMA H, MATSUNAGA K: Natural killer cell tumoricidal activity and deterioration of lung tumor metastasis in silicotic mice and stressed silicotic mice. *Cancer Lett* 2001; 163: 11-15
12. ISHIHARA Y, IJIMA H, MATSUNAGA K, et al: Expression and mutation of p53 gene in the lung of mice intratracheal injected with crystalline silica". *Cancer Lett* 2002; 177: 125-128
13. ISTITUTO NAZIONALE PER L'ASSICURAZIONE CONTRO GLI INFORTUNI SUL LAVORO: *Conoscere per prevenire*. Supplemento al Notiziario Statistico. Roma: Inail, 1992
14. ISTITUTO NAZIONALE PER L'ASSICURAZIONE CONTRO GLI INFORTUNI SUL LAVORO: *Rapporto annuale 2004*. Roma: Inail, 2005
15. KIM J-K, LIM Y, KIM K-A, et al: Activation of telomerase by silica in rat lung. *Toxicol Lett* 2000; 111: 263-270
16. KURIHARA N, WADA O: Silicosis and smoking strongly increase lung cancer risk in silica-exposed workers. *Ind Health* 2004; 42: 303-314
17. LACASSE Y, MARTIN S, SIMARD S, DESMEULES M: Meta-analysis of silicosis and lung cancer. *Scand J Work Envir Health* 2005; 31: 450-458
18. MEIJERS J, SWAEN G, SLANGEN J: Mortality and lung cancer in ceramic workers in the Netherlands. *Am J Ind Med* 1996; 30: 26-30
19. SAFFIOTI U: Silicosis and lung cancer: a fifty-year perspective. *Acta Biomed* 2005; 2: S30-S37
20. SAFFIOTTI U, DANIE LN, MAO Y, et al: Biological studies on the carcinogenic mechanism of quartz. *Rev Miner* 1993; 28: 523-544
21. SCOEL SUM Doc. 94 – Final on respirable crystalline silica. June, 2003
22. SHI X, MAO Y, DANIEL LN, et al: Generation of reactive oxygen species by quartz particles and its implication for cellular damage. *Appl Occup Environ Hyg* 1995; 10: 1138-1144
23. STEENLAND K, MANNETJE A, BOFFETTA P, et al: Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicentre study". *Cancer Causes Control* 2001; 12: 773-784
24. STEENLAND K, SANDERSON W: Lung cancer among industrial sand workers exposed to crystalline silica. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 695-703
25. STEENLAND K, STAYNER L: Silica, asbestos, man-made mineral fibers, and cancer. *Cancer causes control* 1997; 8: 491-503
26. TOLONE G: *Oncologia Generale*. Palermo: Medical Books Ed, 2001
27. ULM K, GEREIN P, EIGENTHALER J, SCHMIDT S: Silica, silicosis and lung cancer: results from a cohort study in the stone and quarry industry. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77: 313-318
28. WAGNER MMF, WAGNER JC: Lymphoma in the Wistar rat after intrapleural inoculation of silica. In Saffioti U: *Silicosis and lung cancer: a fifty-year perspective*. Acta Biomed 2005; 2: S30-S37