Monitoraggio biologico dell'esposizione ad idrocarburi policiclici aromatici in un gruppo di asfaltatori

SIRIA GARATTINI, MICHELA SARNICO, ALESSANDRA BENVENUTI*, P.G. BARBIERI

Servizio Prevenzione e Sicurezza Ambienti di Lavoro, ASL Brescia

* U.O. Epidemiologia Ambientale – Occupazionale. Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Azienda ospedaliera Careggi, Firenze

KEY WORDS

Asphalt workers; urinary 1-hydroxypyrene; polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH)

SUMMARY

«**PAH exposure in asphalt workers**». **Background:** *There has been interest in evaluating the potential carcinogenicity of bitumen fumes in asphalt workers since the 1960's. The IARC classified air-refined bitumens as possible human carcinogens, while coal-tar fumes were classified as known carcinogens. Occupational/environmental PAH exposure can be measured by several urinary markers. Urinary 1-OHP has become the most commonly used biological marker of PAH exposure in asphalt workers.* **Objectives:** *The aim of this study was to assess asphalt workers' exposure levels by monitoring 1-OHP urinary excretion and compare this data with those of non-occupationally exposed subjects.* **Methods:** *We investigated three groups of asphalt workers: 100 in summer 2007, 29 in winter 2007, and 148 during summer 2008 and compared 1-OHP urinary concentrations using Kruskal-Wallis test.* **Results:** *Median 1-OHP urinary concentrations during the three biomonitoring sampling periods were 0.65, 0.17 and 0.53 µg/g creatinine respectively. There was a significant difference in 1-OHP values between the three groups ($p < 0.001$).* **Conclusions:** *our study showed that PAH exposure of asphalt workers' is higher than that observed in the general population and in workers in urban areas. Our results suggest that PAH exposure in the three groups studied is not sufficiently kept under control by the use of personal protective equipment and that biomonitoring is useful in evaluating PAH exposure and for risk assessment. Regulations need to be enforced for workers exposed to cancer risk, such as the register of workers exposed to carcinogens.*

RIASSUNTO

Dagli anni sessanta è noto l'interesse a valutare il rischio cancerogeno negli asfaltatori. Il bitume non è classificato come cancerogeno invece il catrame secondo la IARC è un cancerogeno certo per l'uomo. L'esposizione ambientale/professionale e da stili di vita a miscele di IPA si associa all'eliminazione urinaria di vari metaboliti. Il pirene è utilizzato quale indicatore di esposizione a IPA in numerosi studi scientifici su asfaltatori. Finalità dello studio è valutare l'esposizione globale a IPA in gruppi di asfaltatori, confrontati con i livelli attesi nella popolazione di riferimento mediante il dosaggio dell'1-OHP urinario. Cento asfaltatori monitorati nell'estate 2007 sono stati confrontati con 29 asfaltatori monitorati nell'inverno 2007 e con 148 lavoratori monitorati nell'estate 2008, controllando i confondenti individuali e le modalità operative. Le mediane di 1-OHP urinario nei tre periodi di campionamento sono risultate rispettivamente pari a 0,65, 0,17 e 0,53 µg/g creat. La differenza delle concentrazioni me-

Pervenuto il 25.3.2009 - Accettato il 17.11.2009

Corrispondenza: Siria Garattini, Servizio Prevenzione e Sicurezza Ambienti di Lavoro, ASL Brescia, C.so G Matteotti 21, 25122 Brescia - Tel +39 030 3838670 - Fax +39 030 3838540 - E-mail: siria.garattini@asl.brescia.it

die di 1-OHP nei 3 gruppi è risultata statisticamente significativa ($p < 0,001$). Questo lavoro evidenzia che la mansione di asfaltatore comporta una esposizione a IPA superiore sia a quella della popolazione di riferimento non professionalmente esposta che a quella di lavoratori operanti in aree urbane. L'esposizione ad IPA nei gruppi indagati non risulta sufficientemente controllata con le misure di prevenzione attualmente adottate; è pertanto indicata l'utilità di applicare il monitoraggio biologico come strumento di valutazione della esposizione a cancerogeni e di previsione del rischio e la necessità di assumere gli adempimenti formali previsti per gli esposti a cancerogeni occupazionali, tra cui il Registro degli Esposti.

INTRODUZIONE

Dagli anni sessanta è noto l'interesse di igienisti industriali ed epidemiologi a valutare il potenziale rischio cancerogeno tra i lavoratori addetti alle opere di asfaltatura (15, 16, 38). Tale rischio sarebbe riconducibile all'utilizzo di bitume, addizionato, fino agli anni '70, con piccole quantità di catrame, sia all'estero (30, 31) che in Italia (37); materiali derivanti entrambi dalla lavorazione del petrolio, i cui fumi si differenziano per la diversa composizione in composti organici di tipo alifatico, paraffinico e naftenico (circa il 99% nel bitume) e aromatico (circa il 90% nel catrame). Tra questi, particolarmente rappresentati ed interessanti da un punto di vista tossicologico sono gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA); la loro cancerogenicità globale è stata valutata dalla IARC con evidenza limitata (gruppo 2A) e con giudizio conclusivo di probabili cancerogeni per l'uomo (21). Il bitume non è classificato come cancerogeno per l'uomo, invece il catrame e le lavorazioni nelle quali tale sostanza viene utilizzata sono classificate come cancerogene certe per l'uomo (20). Negli anni '80 e '90 sono stati condotti numerosi studi epidemiologici di coorte che hanno evidenziato un eccesso di rischio per tumore, soprattutto polmonare, in esposti a fumi derivanti dall'impiego di asfalti, ma anche la difficoltà di controllare fattori di confondimento, tra cui la presenza di catrame tra i leganti impiegati (12, 17, 23, 27, 28). Anche per questa ragione è stato condotto un esteso studio di coorte multicentrico europeo che ha confermato un moderato incremento di rischio di tumore polmonare in esposti a fumi di bitume (3), malgrado i risultati non fossero conclusivi per una chiara relazione tra livelli di esposizione ed entità del rischio (4). Gli IPA sono

una classe di composti organici ubiquitari, sempre presenti in miscele, alcuni dei quali sono classificati come cancerogeni certi (benzo[*a*]pirene), probabili (ciclopenta[*cd*]pirene, dibenz[*a,b*]antracene, dibenzo[*a,l*]pirene) o possibili (benz[*j*]aceantrilene, benz[*a*]antracene, benzo[*b*]fluorantene, benzo[*j*]fluorantene, benzo[*k*]fluorantene, benzo[*c*]fenantrene, crisene, dibenzo[*a,b*]pirene, dibenzo[*a,i*]pirene, indeno[1,2,3-*cd*]pirene, 5-metilcrisene, naftalene). L'esposizione ambientale/professionale e da stili di vita a miscele complesse di IPA si associa all'eliminazione urinaria di metaboliti derivanti principalmente dalle specie a minor peso molecolare, come naftalene, fenantrene e pirene. Il pirene, benché si tratti di un composto non classificato come cancerogeno per l'uomo, è interessante dal punto di vista del monitoraggio biologico in quanto rappresentato in proporzioni pressoché costanti nelle miscele di IPA di diversi ambienti di lavoro ed il relativo metabolita di fase I (1-idrossipirene) è misurabile nelle urine con elevata sensibilità e a basso costo. Questo metabolita è da tempo utilizzato quale indicatore di esposizione a IPA in numerosi studi scientifici su addetti ad opere di asfaltatura (8, 10, 18, 19, 24, 26, 32, 33, 35). Sono di seguito presentati i risultati dell'attività di monitoraggio biologico effettuata su gruppi di lavoratori addetti ad opere di asfaltatura, con lo scopo di valutare l'entità dell'esposizione globale a IPA in confronto ai livelli attesi nella popolazione generale di riferimento.

SOGGETTI E METODI

Nel periodo maggio-settembre 2007, 53 lavoratori di sesso maschile, impiegati in 9 diverse impre-

se impegnate in lavori di edilizia stradale, sono stati sottoposti a biomonitoraggio a cura del Servizio Prevenzione e Sicurezza degli Ambienti di Lavoro (SPSAL). Per ciascun lavoratore è stato raccolto un campione urinario alla fine del turno del quarto giorno lavorativo (giovedì) ed è stato somministrato contestualmente, da personale sanitario, un questionario standardizzato per la raccolta di informazioni di tipo socio-demografico e per la valutazione di eventuali fattori interferenti/confondenti. In particolare, sono state raccolte informazioni su: I) abitudini alimentari, con particolare riferimento al consumo di alimenti affumicati o cotti alla brace; II) abitudini tabagiche; III) uso di riscaldamento a legna nell'abitazione; IV) residenza in zone urbanizzate o rurali. Ad ogni azienda è stato inoltre richiesto di compilare un questionario mirato alla raccolta di informazioni riguardanti le caratteristiche del cantiere e le modalità di lavoro svolto nei 4 giorni antecedenti il monitoraggio biologico, ed in particolare il luogo e le modalità di stesura dell'asfalto, lo spessore indicativo, il tipo di conglomerato bituminoso impiegato e l'estensione della superficie asfaltata. I campioni urinari sono stati analizzati presso il Laboratorio di Tossicologia Industriale dell'Università di Brescia, con metodica HPLC (limite di rilevazione 0,05 µg/l e coefficiente di variabilità <9%). A questi 53 campioni urinari si sono aggiunti altri 47 campioni, raccolti nello stesso periodo direttamente a cura del Medico Competente di altre 4 aziende, seguendo modalità corrette. Questi 47 campioni sono stati analizzati in 2 diversi laboratori privati che utilizzano il metodo analitico sopra descritto. Il gruppo iniziale di 100 lavoratori è stato posto a confronto con un campione di 29 asfaltatori di 6 imprese che hanno accolto l'invito del Servizio PSAL a rinnovare il monitoraggio biologico durante la stagione invernale mentre l'at-

tività di asfaltatura era sospesa, e con un gruppo di 148 lavoratori di 21 imprese attive durante la successiva estate del 2008. In quest'ultima campagna di monitoraggio 9 aziende si sono avvalse del Laboratorio di Tossicologia Industriale dell'Università di Brescia e le restanti 12 di 2 laboratori privati. I risultati delle determinazioni di 1-OHP, sono espressi in µg/g creat e per l'interpretazione vengono confrontati con i valori di riferimento forniti dalla Società Italiana Valori di Riferimento (SIVR 2006) pari a 0,03-0,7 µg/g creat. Sono state utilizzate mediane e range a scopo descrittivo e per l'analisi della varianza delle concentrazioni medie urinarie di 1-OHP nei gruppi di lavoratori (estate 2007, inverno 2008, estate 2008) è stato applicato il t-test previa trasformazione logaritmica dei dati; sono stati considerati significativi i valori di p inferiori a 0,001.

RISULTATI

È noto che l'abitudine al fumo di sigaretta può influenzare l'escrezione urinaria di 1-OHP, nella tabella 1 sono descritte le concentrazioni medie del metabolita nei tre periodi rispetto all'abitudine al fumo. Nella nostra indagine, i livelli di 1-OHP non sono significativamente influenzati dall'abitudine tabagica, non essendosi osservate differenze statisticamente significative tra le medie in ognuno dei 3 monitoraggi (t-test >0.05). Nemmeno l'assunzione di cibi potenzialmente contenenti IPA, dichiarata dai lavoratori, è tale da far emergere abitudini alimentari così difforni dalle consuetudini locali e meritevoli di approfondimento. La valutazione delle informazioni fornite dalle aziende circa le condizioni di lavoro nei giorni antecedenti l'attività di monitoraggio biologico ha evidenziato una sostan-

Tabella 1 - Concentrazioni urinarie di 1-idrossipirene in riferimento al fumo di sigaretta

Table 1 - Urinary concentrations of 1-hydroxypyrene and smoking habits

Fumo	Estate 2007		Inverno 2008		Estate 2008	
	Mediana (range)	n.	Mediana (range)	n.	Mediana (range)	n.
Si	0,66 (0,04-3,4)	33	0,19 (0,03-0,43)	16	0,58 (0,03-5,3)	54
No	0,64 (0,02-3,2)	67	0,12 (0,03-0,45)	13	0,51 (0,02-6,1)	94
Tot.	0,65 (0,02-3,4)	100	0,17 (0,03-0,45)	29	0,53 (0,02-6,1)	148

Tabella 2 - Concentrazioni urinarie di 1-idrossipirene in lavoratori addetti a opere di asfaltatura in 3 momenti diversi di campionamento*Table 2 - Urinary concentrations of 1-hydroxypyrene among asphalt paving workers in three different biomonitoring times*

Ditta	Estate 2007				Inverno 2008				Estate 2008			
	N.	mediana	range	% > VR	N.	mediana	range	% > VR	N.	mediana	range	% > VR
A	4	0,94	0,4-2,84	75	5	0,17	0,1-0,41	0	4	2,05	0,89-3,18	100
B	5	1,15	0,63-1,48	60	-	-	-	-	4	0,91	0,39-1,3	50
C	3	0,72	0,5-1,12	66,7	2	0,28	0,27-0,29	0	2	1,87	1,8-1,94	100
D	4	0,44	0,1-0,76	25	-	-	-	-	6	0,55	0,37-0,62	0
E	8	0,64	0,09-3,4	25	-	-	-	-	7	0,87	0,19-5,3	85
F	11	0,69	0,21-2,42	45,5	-	-	-	-	-	-	-	-
G	7	0,78	0,19-3,2	57,14	-	-	-	-	-	-	-	-
H	5	2,6	0,9-3,16	100	-	-	-	-	5	1,18	0,38-3,9	80
I	6	0,44	0,27-1,2	16,7	10	0,16	0,05-0,43	0	13	0,39	0,08-2,21	31
L	8	0,7	0,3-1,28	50	-	-	-	-	6	0,53	0,3-0,87	17
M	12	0,51	0,1-1,27	33,3	-	-	-	-	13	0,82	0,09-1,6	62
N	10	0,59	<0,03-3	20	-	-	-	-	11	0,22	<0,05-0,6	0
O	17	0,47	0,2-2,5	41,2	-	-	-	-	17	0,15	0,03-0,84	6
P	-	-	-	-	4	0,36	0,23-0,45	0	4	0,85	0,59-0,92	50
Q	-	-	-	-	-	-	-	-	5	0,53	0,18-0,77	20
R	-	-	-	-	4	<0,05	<0,05	0	4	0,35	<0,03-0,68	0
S	-	-	-	-	-	-	-	-	7	0,4	0,28-0,89	14
T	-	-	-	-	-	-	-	-	5	0,34	0,27-0,41	0
U	-	-	-	-	-	-	-	-	9	0,72	0,22-1,64	55
V	-	-	-	-	-	-	-	-	10	1,38	0,56-6,09	80
Z	-	-	-	-	-	-	-	-	6	0,29	0,15-0,56	0
W	-	-	-	-	-	-	-	-	4	1,97	0,9-3,39	100
Y	-	-	-	-	2	0,29	0,21-0,37	0	6	0,44	0,12-0,92	17
Tot	100	0,65	<0,03-3,4	43	29	0,17	<0,05-0,45	0	148	0,53	<0,03-6,09	37

ziale disomogeneità di attività rispetto alle variabili considerate. Con l'eccezione di un'unica azienda (H) che ha asfaltato per l'intera settimana marciapiedi in ambiente urbano, nell'arco della settimana antecedente il campionamento, ogni giornata lavorativa è stata spesa per tipologie di asfaltatura diverse (in area urbana, extraurbana e in campagna); in zone sia ad alto che medio che basso traffico; con quantità di conglomerato diverso e spessori di posa variabili. Per tutte le ditte erano escluse opere di asfaltatura in ambienti confinati, in galleria e in autostrada, luoghi in cui si verificano generalmente le condizioni operative più sfavorevoli e che pertanto non risultano comprese in questa indagine. La tabella 2 riporta le mediane, i range e la percentuale di valori di 1-OHP che superano il valore di

riferimento SIVR, nel gruppo degli asfaltatori suddivisi per azienda di appartenenza e per periodo di raccolta dei campioni urinari. Nell'estate 2007 il valore mediano di 1-OHP sui 100 campioni analizzati è pari a 0,65 µg/g creat e il valore più elevato è stato osservato nell'impresa H (2,6 µg/g creat). La proporzione di lavoratori con valori di 1-OHP superiori al limite SIVR (0,7 µg/g creat) è risultata del 43% sull'intero campione, ed ha riguardato la maggioranza (>del 50%) dei lavoratori in sei aziende (il 100% nell'azienda H). Nell'inverno 2007-2008, durante la sospensione delle opere di asfaltatura, il valore mediano di 1-OHP sui 29 campioni analizzati è risultato inferiore di oltre un terzo del valore riscontrato nell'estate precedente (0,17 µg/g creat), con un valore massimo di 0,45 µg/g creat e

quindi in nessun caso è stato superato il valore di riferimento SIVR. Nell'estate 2008 il valore mediano di 1-OHP sui 148 campioni analizzati è pari a 0,53 $\mu\text{g/g creat}$, con valore massimo di 6,09 $\mu\text{g/g creat}$. La proporzione di lavoratori con valori di 1-OHP superiori al VR SIVR (0,7 $\mu\text{g/g creat}$) è risultata del 37% sull'intero campione, ed ha riguardato la maggioranza (> del 50%) dei lavoratori in otto aziende (il 100% in 3 aziende: A, C, W). Le differenze delle concentrazioni medie di 1-OHP nei 3 gruppi sono risultate statisticamente significative ($p=0,0004$); non si è osservata una differenza statisticamente significativa tra le concentrazioni medie di 1-OHP dell'estate 2007 ed estate 2008 ($t\text{-test}=0,78$, $p=0,43$).

DISCUSSIONE

Nonostante numerosi studi abbiano dimostrato l'appropriatezza e l'affidabilità del dosaggio dell'1-OHP come indicatore biologico dell'esposizione globale ad IPA, non sono stati ancora definiti in via ufficiale i rispettivi valori limite biologici o livelli d'azione. In un lavoro del '92 Jongeneelen ha osservato che il livello medio di 1-OHP, equivalente ad un livello di esposizione pari a 0,2 mg/m^3 di composti volatili delle peci di carbone (TLV-TWA secondo ACGIH e OSHA), corrisponderebbe a 4,4 $\mu\text{g/g creatinina}$ (22). Lo stesso autore propone inoltre il valore prudenziale di 2,7 $\mu\text{g/g creatinina}$, osservato da Buchet et al nel 1995 (5) come valore minimo al di sotto del quale non sono stati riscontrati effetti genotossici (*no adverse effect level*). Riguardo all'esposizione a IPA durante i lavori di asfaltatura l'analisi dei dati di letteratura dimostra che i lavoratori di questo comparto sono quelli in cui si registrano i livelli più elevati di 1-OHP, dopo i comparti cokeria e fonderia (18). Tuttavia gli studi più recenti condotti in Italia hanno evidenziato valori contenuti: nel 2006, Cavallo et al in un gruppo di 19 asfaltatori hanno rilevato un valore medio di fine turno pari a 0,77 $\mu\text{g/g creat}$ (10); nel 2007, Buratti et al in un gruppo di 75 asfaltatori hanno rilevato un valore medio di fine turno nei non fumatori pari a 0,68 $\mu\text{g/l}$ e un valore mediano di 0,44 $\mu\text{g/l}$ e nei fumatori ri-

spettivamente di 0,98 e 0,64 $\mu\text{g/l}$ (7); in un gruppo di 100 asfaltatori reclutati in una indagine svolta nel 2006, Campo et al hanno rilevato un valore mediano di fine turno pari a 0,69 $\mu\text{g/l}$ (9). Per completare il quadro degli studi, pare utile citare anche i contributi che hanno misurato l'esposizione a IPA in lavoratori operanti in ambienti aperti al traffico veicolare e che hanno riscontrato valori inferiori a quelli presentati in questa indagine e ampiamente contenuti nel range di riferimento della SIVR. In particolare, Amati nel 2003 (2) e Perico nel 2001 (29) hanno valutato le concentrazioni di 1-OHP urinario in gruppi di vigili urbani rispettivamente di Siena e Firenze, riscontrando nel primo caso nei fumatori valori medi di fine turno pari a 0,21 $\mu\text{g/g creat}$ e nei non fumatori pari a 0,08 $\mu\text{g/g creat}$; nel secondo caso valori medi pari a 0,19 $\mu\text{g/g creat}$; esposizioni simili sono state riscontrate da Gallese per i casellanti autostradali (14) e da Cenni per edicolanti e vigili urbani (11). Il nostro studio ha evidenziato che in un'elevata proporzione di lavoratori addetti ad opere di asfaltatura (estate 2007 e 2008), i valori di 1-OHP urinario risultavano maggiori del limite superiore del valore di riferimento SIVR 2006. In 36 soggetti (14,5% della popolazione indagata), le concentrazioni di 1-OHP erano superiori anche al valore massimo di 1,5 $\mu\text{g/g creat}$, suggerito per la popolazione della provincia di Brescia, area altamente industrializzata e ad elevato traffico veicolare (1). Tra questi, 14 soggetti hanno superato il valore prudenziale di 2,7 $\mu\text{g/g creat}$ proposto da Buchet et al, sopra richiamato (5). Vari fattori di origine non professionale possono influenzare l'escrezione urinaria di 1-OHP, tra cui il fumo di tabacco e l'apporto alimentare di cibi cotti alla brace o affumicati (6, 18, 36). I risultati del nostro studio, poiché non chiaramente influenzati da questi confondenti, inducono a ritenere che il superamento del limite superiore dei VR, riguardante circa la metà di tali lavoratori, possa essere ricondotto principalmente ad un'esposizione di origine professionale. In conclusione, alla luce dei risultati ottenuti e malgrado la consistente quantità di studi effettuati ed esaminati anche in meta-analisi, la questione della cancerogenicità dei fumi derivanti dalle opere di asfaltatura rimane aperta (34) ed è condivisibile

la scelta operata dalla Regione Lombardia di aver inserito il progetto speciale "Opere di Asfaltatura" nel più generale "Progetto Prevenzione Tumori Professionali 2005-2007". È nell'ambito di questo progetto regionale volto alla prevenzione delle patologie tumorali professionali che si è sviluppato il nostro intervento conoscitivo nel comparto "opere di asfaltatura", mirato a verificare sia l'esposizione a IPA nei lavoratori del settore, sia le misure di prevenzione adottate per contenere il rischio. I risultati del presente studio sono sovrapponibili a quelli ottenuti nei monitoraggi biologici eseguiti nei 3 studi citati (Cavallo, Buratti e Campo). Nel "Vademecum per il miglioramento della sicurezza e della salute nelle opere di asfaltatura" diffuso dalla Regione Lombardia nel giugno 2006 si richiama lo studio PPTP-POPA, Progetto Prevenzione Tumori Professionali e Progetto Operativo Protezione Asfaltatori, (13), nel quale si è valutata l'esposizione a IPA di 100 lavoratori addetti alle opere di asfaltatura, sia mediante indagini di monitoraggio ambientale che biologico. I risultati delle determinazioni hanno evidenziato valori ambientali inferiori fino a 3 ordini di grandezza rispetto ai TLV-TWA, valori confermati anche dal monitoraggio biologico; le concentrazioni di 1-OHP urinario infatti non si sono differenziate significativamente da quelle di altre categorie di lavoratori delle aree urbane. Il nostro lavoro ha invece evidenziato che la mansione di asfaltatore comporta una esposizione a IPA certamente superiore sia a quella della popolazione generale di riferimento non professionalmente esposta che a quella di alcune categorie di lavoratori operanti in aree urbane. Questo monitoraggio suggerisce pertanto che nel campione di lavoratori analizzato in questa indagine, l'esposizione a IPA non sia sufficientemente controllata con le misure di prevenzione tecnica e protezione personale attualmente adottate; indica inoltre la necessità di assumere gli adempimenti formali previsti per i lavoratori esposti a cancerogeni occupazionali, tra cui il Registro degli Esposti. Con il presente studio si conferma l'utilità di applicare il monitoraggio biologico come strumento di valutazione della esposizione a cancerogeni e di previsione del rischio per la salute dei lavoratori, tanto più in ragione dei limiti intrinseci al monitoraggio ambien-

tale effettuato in questo ambito lavorativo. Il biomonitoraggio dovrà essere proseguito nel tempo, anche in condizioni operative differenziate, per la validazione della efficacia delle misure preventive e protettive adottate.

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED

BIBLIOGRAFIA

1. ALESSIO L, APOSTOLI P, PORRU S, et al: Tossicologia e prevenzione dei rischi da esposizione professionale a idrocarburi policiclici aromatici. *G Ital Med Lav Erg* 1997; 19: 131-136
2. AMATI R, MANNOZZI G, GIOMARELLI A, et al: Valutazione dell'esposizione a benzene e idrocarburi policiclici aromatici (IPA) degli addetti alla polizia municipale dei comuni di Grosseto e Orbetello. In Aprea C, Baldi A, Cenni A, et al (eds): *Atti del Convegno Nazionale I cancerogeni. La definizione dell'esposizione in ambienti di vita e lavoro*. Siena, 24-26 Settembre 2003
3. BOFFETTA P, BURSTYN I, PARTANEN T, et al: Cancer mortality among European asphalt workers: an international epidemiological study. I. Results of the analysis based on job titles. *Am J Ind Med* 2003; 43: 18-27
4. BOFFETTA P, BURSTYN I, PARTANEN T, et al: Cancer mortality among European asphalt workers: an international epidemiological study. II. Exposure to bitumen fume and other agents. *Am J Ind Med* 2003; 43: 28-39
5. BUCHET JP, FERREIRA M, BURRION JB, et al: Tumor markers in serum, polyamines and modified nucleosides in urine and cytogenetic aberrations in lymphocytes of workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Am J Ind Med* 1995; 27: 523-543
6. BUCKLEY TJ, LIOY PJ: An examination of the time course from human dietary exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons to urinary elimination of 1-hydroxypyrene. *Br J Ind Med* 1992; 49: 113-124
7. BURATTI M, CAMPO L, FUSTINONI S, et al: Urinary hydroxylated metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons as biomarkers of exposure in asphalt workers. *Biomarkers* 2007; 12: 221-239
8. BURGAS S, BORM PJ, JONGENELEN FJ: Evaluation of urinary excretion of 1-hydroxypyrene and thioethers in workers exposed to bitumen fumes. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 63: 397-401
9. CAMPO L, BURATTI M, FUSTINONI S, et al: Evaluation of exposure to PAHs in asphalt workers by environmental and biological monitoring. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1076: 405-420

10. CAVALLO D, URSINI CL, BAVAZZANO P, et al: Sister Chromatid exchange and oxidative DNA damage in paving workers exposed to PAHs. *Ann Occup Hyg* 2006; *50*: 211-218
11. CENNI A, SCIARPA G, BANCHI B, et al: Esposizione a idrocarburi policiclici aromatici nella Toscana meridionale: popolazione generale e categorie lavorative. Considerazioni sull'utilizzo di diversi indicatori biologici di esposizione. In Aprea C, Baldi A, Cenni A, et al (eds): *Atti del Convegno Nazionale I cancerogeni. La definizione dell'esposizione in ambienti di vita e lavoro*. Siena, 24-26 Settembre 2003
12. CHIAZZE L, WATKINS DK, AMSEL J: Asphalt and risk of cancer in man. *Br J Ind Med* 1991; *48*: 538-542
13. CIRLA PE, MARTINOTTI I, ZITO E, et al: Assessment of exposure to organic aromatic compounds and PAH in asphalt industry: the PPTP-POPA study results. *G Ital Med Lav Ergon* 2005; *27*: 303
14. GALLESE D, BIONDI C, NANNI C, et al: Esposizione a benzene, aldeidi e idrocarburi policiclici aromatici nei casellanti autostradali. In Aprea C, Baldi A, Cenni A, et al (eds): *Atti del Convegno Nazionale I cancerogeni. La definizione dell'esposizione in ambienti di vita e lavoro*. Siena, 24-26 Settembre 2003
15. GROSS D, KONETZKE GW, SCHMIDT E: Industrial hygiene situation of mastic asphalt workers with particular reference to the carcinogenic effect of tar, asphalt and bitumen. *Z Gesamte Hyg* 1979; *25*: 655-659
16. GUARDASCIONE V, CAGETTI D: Laryngeal cancer appearing in a road bituminization worker. *Rass Med Ind Ig Lav* 1962; *31*: 114-117
17. HANSEN ES: Cancer incidence in an occupational cohort exposed to bitumen fumes. *Scand J Work Environ Health* 1989; *15*: 101-105
18. HANSEN AM, MATHIESEN L, PEDERSEN M, et al: Urinary 1-hydroxypyrene (1-HP) in environmental and occupational studies - A review. *Int J Hyg Environ Health* 2008; *211*: 471-503
19. HEIKKILA P, RIALA R, HAMEILA M, et al: Occupational exposure to bitumen during road paving. *AIHA Journal* 2002; *63*: 156-165
20. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: *Coal-tars and derived products. In: Polynuclear aromatic compounds, part 4: bitumens, coal-tars and derived products, shale-oils and soots*. Lyon: IARC, 1985 (IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, n. 35)
21. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs. Volumes 1 to 42*. Lyon: IARC, 1987 (Suppl 7)
22. JONGENELEN FJ: Biological exposure limit for occupational exposure to coal tar pitch volatiles at coke ovens. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; *63*: 511-516
23. KNECHT U, WOITOWITZ HJ: Risk of cancer from the use of tar bitumen in road works. *Br J Ind Med* 1989; *46*: 24-30
24. LORETO C, RAPISARDA V, CARNAZZA ML, et al: Bitumen products alter bax, bcl-2 and cytokeratin expression: an in vivo study of chronically exposed road pavers. *J Cutan Pathol* 2007; *34*: 699-704
25. MARCZYNSKI B, RAULF-HEIMSOTH M, PREUSS R, et al: Assessment of DNA damage in WBCs of workers occupationally exposed to fumes and aerosols of bitumen. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; *15*: 645-651
26. MCCLEAN MD, REINEHART RD, NGO L, et al: Urinary 1-hydroxypyrene and polycyclic aromatic hydrocarbon exposure among asphalt paving workers. *Ann Occup Hyg* 2004; *48*: 565-578
27. PARTANEN T, BOFFETTA P: Cancer risk in asphalt workers and roofers: review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Ind Med* 1994; *26*: 721-740
28. PARTANEN TJ, BOFFETTA P, HEIKKILA PR, et al: Cancer risk for European asphalt workers. *Scand J Work Environ Health* 1995; *21*: 252-258
29. PERICO A, GOTTARDI M, BODDI V, et al: Assessment of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in police in Florence, Italy, through personal air sampling and biological monitoring of the urinary metabolite 1-hydroxypyrene. *Arch Environ Health* 2001; *56*: 506-512
30. RANDEM BG, LANGARD S, DALE I, et al: Cancer incidence among male norwegian asphalt workers. *Am J Ind Med* 2003; *43*: 88-95
31. RANDEM BG, BURSTYN I, LANGARD S, et al: Cancer incidence of Nordic asphalt workers. *Scand J Work Environ Health* 2004; *30*: 350-355
32. RAULF-HEIMSOTH M, PESCH B, SCHOTT K, et al: Irritative effects of fumes and aerosols of bitumen on the airways: results of a cross-shift study. *Arch Toxicol* 2007; *81*: 35-44
33. RAULF-HEIMSOTH M, ANGERER J, PESCH B, et al: Biological monitoring as a useful tool for the detection of a coal-tar contamination in bitumen-exposed workers. *J Toxicol Environ Health A* 2008; *71*: 746-750
34. SCHULTE PA: Gaps in scientific knowledge about the carcinogenic potential of asphalt/bitumen fumes. *J Occup Environ Hyg* 2007; *3*: S3-S5
35. TORASON M, HAYDEN C, MARLOW D, et al: DNA strand breaks, oxidative damage, and 1-OH pyrene in

- roofers with coal-tar pitch dust and/or asphalt fume exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 396-404
36. VAN ROOIJ JG, VEEGER MM, BODELIER-BADE MM, et al: Smoking and dietary intake of polycyclic aromatic hydrocarbons as sources of interindividual variability in the baseline excretion of 1-hydroxypyrene in urine. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 66: 55-65
37. VILLAVECCHIA V, EIGENMANN G: *Nuovo dizionario di merceologia e chimica applicata*. Milano: Hoepli, 1973
38. ZORN H: Carcinoma of the discharging urinary tract in tar, asphalt and bitumen workers. *Zentralbl Arbeitsmed* 1966; 16: 366-371

RINGRAZIAMENTI: *Si ringraziano per il contributo alla stesura del lavoro il Prof P. Apostoli, Dipartimento di Medicina Sperimentale ed Applicata, Medicina del Lavoro e Igiene Industriale, Università degli Studi di Brescia*