

Il rischio cancerogeno nell'industria di produzione di pneumatici: evidenze epidemiologiche

di Angelo d'Errico

Servizio Sovrazonale di Epidemiologia - ASL 5 - Regione Piemonte

Un aumento del rischio cancerogeno tra i lavoratori dell'industria della gomma e dei pneumatici è stato evidenziato più di 50 anni fa. Le prime segnalazioni riguardavano soprattutto eccessi di tumori della vescica, come quelli riportati da Case & Hosker (1954) a carico dei lavoratori impiegati nel settore della gomma, e da Davies (1965) in addetti alla produzione di cavi elettrici in Gran Bretagna. L'agente responsabile di tali eccessi fu individuato nella beta-naftilamina, che fino almeno alla fine degli anni '40 era presente come contaminante in due antiossidanti molto diffusi nell'industria della gomma. Dopo che nel 1938 fu dimostrata la capacità della beta-naftilamina di indurre tumori vescicali in cani trattati con questa sostanza (Hueper et al., 1938), il suo utilizzo fu bandito in molti paesi. Alcuni antiossidanti in uso dopo il 1950 contenevano comunque ancora impurità di beta-naftilamina, anche se in concentrazioni 25-50 volte inferiori a quelle prima del 1949 (Veys, 1996).

Dopo i primi studi pionieristici, negli anni '60 iniziarono alcuni dei più importanti studi epidemiologici su coorti di lavoratori del settore gomma. Tra questi, in Gran Bretagna fu avviato dalla British Rubber Manufacturing Association uno studio di mortalità su 34000 uomini occupati in 6 grandi industrie della gomma nel periodo 1946-60, seguiti fino al 1975 (Parkes, 1969; Parkes et al., 1982; Sorahan et al., 1986 e 1989); questo studio non evidenziava eccessi di tumori della vescica, ma d'altra parte osservava significativi eccessi di tumori del polmone, dello stomaco, della faringe e dell'esofago. Un secondo studio di coorte fu condotto dall'Health and Safety Executive britannico su 40867 uomini impiegati per almeno un anno nel settore gomma in 381 aziende, studiati per mortalità fino al 1976 (Fox et al., 1974; Fox & Collier, 1976; Baxter & Werner, 1980). Al contrario del primo, questo studio trovò un eccesso significativo di tumori della vescica, ma solo in esposti ad antiossidanti contenenti beta-naftilamina prima del 1950; inoltre, anch'esso riscontrava un significativo eccesso di tumori del polmone e dello stomaco, quest'ultimo concentrato nel settore pneumatici. Sempre in Gran Bretagna, un terzo studio di coorte fu condotto su 5948 lavoratori dell'industria dei pneumatici nelle Midlands, potenzialmente esposti a beta-naftilamina nel periodo 1945-49: anche questo studio osservò un eccesso significativo di tumori vescicali (Veys, 1969).

Parallelamente, negli U.S.A. vennero iniziati studi di mortalità sui lavoratori di tre grandi aziende situate ad Akron, Ohio, e impegnate nella produzione di pneumatici e di altri manufatti in gomma (McMichael et al., 1974, 1975 e 1976; Andjelkovic et al., 1976; Monson & Fine, 1978). I risultati di questi studi mostrarono eccessi di leucemie, di tumori linfatici, della vescica, del polmone, dello stomaco e del cervello a carico dei lavoratori impiegati nel settore della gomma.

Nel 1982 l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) pubblicava una monografia sull'industria della gomma, che, sulla base della revisione degli studi epidemiologici condotti fino a quella data, concludeva affermando che vi era evidenza sufficiente di un significativo incremento nel rischio di alcuni tumori in questo settore, ma senza identificare con certezza uno o più fattori causali (IARC, 1982). Gli eccessi tumorali considerati consistentemente elevati dalla monografia riguardavano le leucemie, i tumori maligni della vescica, del polmone e dello stomaco. Tuttavia, mentre per le leucemie e i tumori della vescica l'associazione era ritenuta causale, e dovuta rispettivamente

all'esposizione a benzene (e ad altri solventi) e a beta-naftilamina, per i tumori del polmone e dello stomaco gli eccessi erano considerati reali, ma probabilmente attribuibili a confondimento socioeconomico.

Alla fine degli anni '90 fu effettuata una nuova revisione degli studi sul rischio cancerogeno nell'industria della gomma pubblicati dopo la Monografia IARC del 1982 (Kogevinas et al., 1998), in cui vennero inclusi 12 studi di coorte, 7 studi caso-controllo in coorte, 48 studi caso-controllo e 23 studi basati su fonti amministrative (certificati di morte, registri tumori, o record-linkage tra dati censuari e registri tumori). Questa revisione concludeva confermando la presenza di eccessi di leucemia, tumori della vescica e del polmone osservati negli studi sui lavoratori della gomma precedenti al 1982, mentre i suoi risultati non supportavano l'esistenza di eccessi di cancro dello stomaco. Essa evidenziava anche un consistente eccesso per i tumori della laringe, oltre ad eccessi di rischio non consistenti per altri tumori, in particolare linfomi, tumori del pancreas e del cervello.

Esaminando in maggior dettaglio i risultati di Kogevinas et al. (1998) relativi alle varie sedi tumorali, questa revisione riscontrava incrementi nel rischio di tumori della vescica superiori al 50% in 6 studi di coorte su 12 (range RR: 1.6-5.2) e in 11 studi caso-controllo su 15 (range RR: 1.5-5.7), senza osservare sostanziali differenze nel rischio tra sotto-settori produttivi e per specifiche aree di lavoro. Inoltre, evidenziava che il rischio probabilmente non era cessato con l'eliminazione della beta-naftilamina, sulla base dei risultati di uno studio tedesco che aveva osservato un significativo eccesso di tumori vescicali (RR = 2.14) su lavoratori assunti dopo gli anni '60 (Weiland et al., 1996). Riguardo alle leucemie, la revisione riportava rischi relativi in un range 1.5-2.3 in 3 studi di coorte e nel reparto di vulcanizzazione della coorte Akron, oltre ad elevati eccessi in 2 studi caso-controllo in coorte per esposizione a benzene e altri solventi, che non apparivano limitati a specifici reparti. In particolare, in uno studio di coorte norvegese 6 casi di leucemia su 9 avevano una esposizione documentata a colle contenenti fino al 4% di benzene (Norseth et al., 1983). I tumori del polmone presentavano un rischio incrementato in 4 studi di coorte su 10 e nel reparto di vulcanizzazione della coorte Akron, oltre che in 3 studi caso-controllo e 2 caso-controllo in coorte su 11; gli eccessi non apparivano limitati a specifiche lavorazioni, ma erano riscontrati in molti reparti diversi, tra cui pesatura, mescole, calandratura, vulcanizzazione. Tra gli studi su lavoratori impiegati dopo il 1960 nessun eccesso di tumori del polmone era stato invece osservato in 2 coorti, mentre un modesto, ma significativo incremento di rischio era stato rilevato nella coorte tedesca (RR = 1.36). Per i tumori dello stomaco l'eccesso di rischio era modesto, essendo stati osservati rischi relativi inferiori a 1.6 in 7 studi di coorte su 13, mentre gli altri sei presentavano un deficit di rischio; per questa sede tumorale, gli eccessi apparivano concentrati nei reparti di pesatura e mescole in 2 studi e in mansioni esposte ad alti livelli di polveri nella coorte BRMA (Sorahan et al., 1989). Al contrario, il rischio di tumori della laringe risultava consistentemente elevato in tutti gli studi revisionati (7 di coorte e 2 caso-controllo).

Tra i limiti di questa revisione, gli autori commentavano che da un lato un'esposizione dettagliata ai vari fattori di rischio era assente in quasi tutti gli studi, quindi una valutazione del rischio cancerogeno relativo a specifici agenti o processi produttivi non era possibile, dall'altro che la maggioranza degli studi erano basati sulla mortalità tumorale, che per molti siti non è un buon surrogato dell'incidenza. Inoltre, per siti tumorali diversi da quelli descritti sopra appariva difficile esprimere una valutazione sulla consistenza degli eccessi di rischio osservati, dal momento che la presentazione dei risultati era incompleta e probabilmente viziata da una sovrarappresentazione dei risultati positivi. Infine, sulla base di segnalazioni di una riduzione dei livelli di esposizione ad agenti chimici nel settore della gomma nel corso negli anni '70-'80 nei paesi industrializzati (Kromhout et al., 1994; Swuste & Kromhout, 1996), una riduzione dell'incidenza tumorale era attesa in questi

lavoratori, ma gli studi su lavoratori impiegati nel settore a partire dagli anni '60 non avevano ancora sufficiente potenza per identificare eccessi moderati di tumori. Dopo la revisione di Kogevinas et al. (1998), un importante contributo sul rischio cancerogeno nell'industria della gomma è stato fornito da uno studio di coorte sulla mortalità tumorale 1981-1991 di 8933 lavoratori tedeschi assunti dopo il 1950 ed impiegati per almeno un anno in questo settore. Questo studio era già stato incluso nella revisione del 1998 (Weiland et al., 1996), ma successivamente la coorte era stata analizzata per area di lavoro, considerando il periodo storico di esposizione e la durata dell'impiego nell'area di lavoro (Weiland et al., 1998a, 1998b; Straif et al., 1998; Straif et al., 1999). Inoltre la coorte era stata anche analizzata per esposizione ad asbesto, talco, nitrosoamine e nerofumo, considerando tre livelli di esposizione cumulativa per mezzo di misurazioni e giudizi di igienisti industriali (Straif et al., 2000a, 2000b). In uno di questi studi gli autori furono in grado di dimostrare significativi eccessi di tumori del polmone, della laringe e dello stomaco nei lavoratori esposti ad asbesto e a talco contaminato da questo materiale, osservando altresì significative relazioni dose-risposta tra livelli di esposizione a talco e mortalità per tumori del polmone, e tra livelli di esposizione a talco o asbesto e mortalità per tumore dello stomaco (Straif et al., 2000a). In un'altra analisi dei dati di questa coorte fu dimostrata la presenza di una significativa associazione tra elevata esposizione a nitrosoamine e mortalità sia per cancro delle labbra, della cavità orale e della faringe (RR = 3.9), sia dell'esofago (RR = 7.3); per entrambi questi siti tumorali gli autori osservavano anche un trend nell'aumento del rischio di morte in relazione all'intensità di esposizione a nitrosoamine (Straif et al., 2000b), che supportava la natura causale di queste associazioni. Alcune nitrosoamine erano da molti anni sospettate di essere responsabili di alcuni degli eccessi osservati nell'industria della gomma. Per esempio, la cancerogenicità della N-nitrosodimetilamina (NDMA) era già stata dimostrata su ratti 50 anni fa (Magee & Barnes, 1956), mentre in lavoratori esposti ad olii da taglio sintetici era stata riscontrata una significativa correlazione tra alterazioni cromosomiche ed esposizione a N-nitrosodietanolamina (NDELA) (Fuchs et al., 1995). Entrambe queste sostanze sono state classificate come probabilmente cancerogene per l'uomo (2A) dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC, 1987), sulla base della sufficiente evidenza di cancerogenicità in animali da esperimento. Inoltre, le più alte concentrazioni di nitrosoamine nell'ambiente umano sono state misurate nell'industria della gomma (Fajen et al., 1979; Spiegelhalder & Preussmann, 1983; Nutt, 1983). Queste sostanze sono presenti soprattutto nei fumi e nelle polveri generate nella vulcanizzazione, a causa della trasformazione di agenti acceleranti, ritardanti o vulcanizzanti (ditiocarbammati, sulfonamidi, tiourami e ditiomorfoline) (Daubourg et al., 1992; Spiegelhalder et al., 1992). I livelli di esposizione a nitrosoamine sarebbero elevati anche in tempi recenti, come dimostrerebbero i risultati di uno studio francese nel quale circa un quinto delle misurazioni totali in 24 aziende della gomma e il 90% di quelle effettuate nella vulcanizzazione erano superiori al TRK tedesco di 2.5 mg/mc, con molti valori superiori a 20 mg/mc (Oury et al., 1997). Al contrario, un recente studio multicentrico condotto in vari paesi, tra cui Olanda, Gran Bretagna, Polonia, Svezia e Danimarca, ha riportato basse concentrazioni sia di NDMA che di N-Nitrosomorfolina (Nmor) nell'industria della gomma, con media geometrica in un range tra 0.05 e 0.3 mg/mc.

Tra gli altri studi di coorte successivi alla revisione di Kogevinas et al. (1998), si segnalano in particolare due aggiornamenti del follow-up di studi iniziati negli anni '60. Il primo è quello condotto dalla BRMA, che ha trovato nei lavoratori impiegati dopo il 1981 un eccesso significativo di mortalità per mieloma multiplo in entrambi i sessi (maschi: SMR = 385; femmine: SMR = 952), ma un deficit di rischio per cancro del polmone e dello stomaco (Dost et al., 2007); l'altro è l'aggiornamento dello studio di coorte delle Midlands, che non ha osservato eccessi di cancro della vescica in 3038 lavoratori impiegati dopo il

1950 (Veys, 2004). Due studi caso-controllo, condotti in una coorte di 1598 lavoratori della gomma a Shangai, hanno mostrato inoltre un eccesso significativo di cancro del pancreas (OR = 9.3) nell'area della vulcanizzazione (Li & Yu, 2002) e un incremento di rischio non significativo per il cancro dell'esofago nell'area delle mescole (OR = 2.7) (Li & Yu, 2000). Infine, una meta-analisi sul rischio di cancro della prostata associato alla produzione di pneumatici e altri manufatti in gomma, effettuata revisionando 9 studi di coorte e 3 caso-controllo, non evidenziava alcuna associazione (meta-RR = 1.03) (Stewart et al., 1999). Studi recenti basati su markers citogenetici, molecolari e di mutagenesi mostrerebbero comunque la persistenza di esposizione a sostanze cancerogene nell'industria della gomma. Per esempio, un significativo incremento di scambi tra cromatidi fratelli (SCE) e aberrazioni cromosomiche (CA) è stato osservato da Sorsa et al. (1983) in 55 addetti a pesatura e mescole, e da Yadav & Chhillar (2001) in 50 lavoratori impiegati in varie mansioni nella produzione di pneumatici, rispetto a controlli; quest'ultimo studio ha anche riscontrato un significativo aumento sia di CA che di SCE con la durata di impiego. Inoltre, uno studio olandese ha trovato un significativo incremento di addotti al DNA delle cellule uroteliali negli addetti a pesatura e vulcanizzazione (Vermeulen et al., 2002). Da parte degli stessi autori è stato stimato un contributo del 21% da parte del particolato aereo e del 62% di quello cutaneo, estratti con cicloesano, sull'incremento della mutagenicità urinaria settimanale osservata in 224 lavoratori impiegati in vari settori della gomma (Vermeulen et al., 2003).

In conclusione, eccetto che per le leucemie, i tumori del polmone, della laringe, dello stomaco, dell'esofago e delle prime vie aeree, gli altri siti tumorali non presentano incrementi consistenti di rischio in letteratura e l'esistenza di una loro associazione con fattori di rischio occupazionali appare discutibile. Gli incrementi di rischio osservati per tumore del polmone e della laringe parrebbero principalmente dovuti ad asbesto o a talco contaminato con asbesto, e forse a IPA per alcune mansioni esposte a livelli particolarmente elevati, mentre quelli di tumori della faringe e dell'esofago (e forse anche dello stomaco) sono probabilmente attribuibili all'esposizione a nitrosoamine. Gli eccessi di tumore della vescica sembrerebbero molto ridotti in tempi recenti, anche se non completamente scomparsi, e sarebbero verosimilmente attribuibili a tracce di amine cancerogene contaminanti le amine aromatiche impiegate. Riguardo agli eccessi di leucemie, riscontrati anche in tempi non remoti, essi sarebbero dovuti all'esposizione a benzene, contenuto in piccole percentuali in solventi, o ad altri solventi.

BIBLIOGRAFIA

- Andjelkovic D, Taulbee J, Symons M. Mortality experience of a cohort of rubber workers 1964-73. *J Occup Med* 1976;18:387- 94.
- Baxter PJ, Werner JB. Mortality in the British rubber industries 1967-1974. London: Her Majesty's Stationery Office, 1980.
- Case RA, Hosker ME. Tumour of the urinary bladder as an occupational disease in the rubber industry in England and Wales. *Br J Prev Soc Med* 1954;8:39-50.
- Daubourg N, Coupard A, Pepe A. N-nitrosamines volatiles et atmospheres industrielles. *Caoutchouc & Plastiques* 1992;717:103-114.
- Davies JM. Bladder tumours in the electric-cable industry. *Lancet* 1965;1:143-6.

- Dost A, Straughan J, Sorahan T. A cohort mortality and cancer incidence survey of recent entrants (1982-91) to the UK rubber industry: findings for 1983-2004. *Occup Med (Lond)* 2007;57:186-90.
- Fajen JM, Carson GA, Rounbehler DP, Fan TY, Vita R, Goff UE, Wolf MH, Edwards GS, Fine DH, Reinhold V, Biemann K. N-nitrosamines in the rubber and tire industry. *Science* 1979;205:1262-4.
- Fox AJ, Collier PF. A survey of occupational cancer in the rubber and cablemaking industries: analysis of deaths occurring in 1972-74. *Br J Ind Med* 1976;33:249-64.
- Fox AJ, Lindars DC, Owen R. A survey of occupational cancer in the rubber and cablemaking industries: results of five-year analysis, 1967-71. *Br J Ind Med* 1974;31:140-51.
- Fuchs J, Burg J, Hengstler JG, Bolm-Audorff U, Oesch F. DNA damage in mononuclear blood cells of metal workers exposed to N-nitrosodiethanolamine in synthetic cutting fluids. *Mutat Res* 1995; 342:95-102.
- Hueper WE, Wiley FH, Wolfe HD. Experimental production of bladder tumors in dogs by administration of betanaphthylamine. *J Industr Hyg Toxicol* 1938; 20:46-84.
- International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol 28. The rubber industry. Lyon: IARC, 1982.
- International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 17. Some N-nitroso compounds. Lyon: IARC, 1978.
- International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Supplement 7. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. Lyon: IARC, 1987.
- Kogevinas M, Sala M, Boffetta P, Kazerouni N, Kromhout H, Hoar-Zahm S. Cancer risk in the rubber industry: a review of the recent epidemiological evidence. *Occup Environ Med* 1998;55:1-12.
- Kromhout H, Swuste P, Boleij JS. Empirical modelling of chemical exposure in the rubber-manufacturing industry. *Ann Occup Hyg* 1994;38:3-22.
- Li K, Yu S. A nested case-control study on risk of pancreatic cancer among workers in the rubber industry. *Pancreas* 2002;24:417-8.
- Li K, Yu S. Oesophageal cancer and occupational exposure to rubber: a nested case-control study. *Ann Occup Hyg* 2000;44:355-9.
- Magee PN, Barnes JM. The production of malignant primary hepatic tumours in the rat by feeding dimethylnitrosamine. *Br J Cancer* 1956;10:114-22.
- McMichael AJ, Andjelkovic DA, Tyroler HA. Cancer mortality among rubber workers: an epidemiologic study. *Ann N Y Acad Sci* 1976;271:125-37.
- McMichael AJ, Spirtas R, Kupper LL, Gamble JF. Solvent exposure and leukemia among rubber workers: an epidemiologic study. *J Occup Med* 1975;17:234-9.
- McMichael AJ, Spirtas R, Kupper LL. An epidemiologic study of mortality within a cohort of rubber workers, 1964-72. *J Occup Med* 1974;16:458-64.
- Monson RR, Fine LJ. Cancer mortality and morbidity among rubber workers. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61:1047-53.
- Oury B, Limasset JC, Protois JC. Assessment of exposure to carcinogenic N-nitrosamines in the rubber industry. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;70:261-71.
- Parkes HG, Veys CA, Waterhouse JA, Peters A. Cancer mortality in the British rubber industry. *Br J Ind Med* 1982;39:209-20.

- Parkes HG. Epidemiology and etiology of human bladder cancer: occupational bladder cancer in the British rubber industry. *J Natl Cancer Inst* 1969;43:249-52.
- Sorahan T, Parkes HG, Veys CA, Waterhouse JA, Straughan JK, Nutt A. Mortality in the British rubber industry 1946-85. *Br J Ind Med* 1989;46:1-10.
- Sorahan T, Parkes HG, Veys CA, Waterhouse JA. Cancer mortality in the British rubber industry: 1946-80. *Br J Ind Med* 1986;43:363-73.
- Sorsa M, Falck K, Mäki-Paakkanen J, Vainio H. Genotoxic hazards in the rubber industry. *Scand J Work Environ Health* 1983;9:103-7.
- Spiegelhalder B, Preussmann R. Occupational nitrosamine exposure. 1. Rubber and tyre industry. *Carcinogenesis* 1983;4:1147-52.
- Spiegelhalder B, Vogler G, Preussmann R, Menting KH, Graf HJ. Inhibition of N-nitrosamine formation in rubber vulcanizates. In: O'Neill IK, Bartsch H (eds), Nitroso compounds: biological mechanisms, exposures and cancer etiology. IARC technical report No 11 (11th International Meeting on N-nitroso compounds, Kailua-Kona, Hawaii, 1 and 2 November 1991). IARC, Lyon, 1992:39-122.
- Stewart RE, Dennis LK, Dawson DV, Resnick MI. A meta-analysis of risk estimates for prostate cancer related to tire and rubber manufacturing operations. *J Occup Environ Med* 1999;41:1079-84.
- Straif K, Chambless L, Weiland SK, Wienke A, Bungers M, Taeger D, Keil U. Occupational risk factors for mortality from stomach and lung cancer among rubber workers: an analysis using internal controls and refined exposure assessment. *Int J Epidemiol* 1999;28:1037-43.
- Straif K, Keil U, Taeger D, Holthenrich D, Sun Y, Bungers M, Weiland SK. Exposure to nitrosamines, carbon black, asbestos, and talc and mortality from stomach, lung, and laryngeal cancer in a cohort of rubber workers. *Am J Epidemiol* 2000a;152:297-306.
- Straif K, Weiland SK, Bungers M, Holthenrich D, Taeger D, Yi S, Keil U. Exposure to high concentrations of nitrosamines and cancer mortality among a cohort of rubber workers. *Occup Environ Med* 2000b;57:180-7.
- Straif K, Weiland SK, Werner B, Chambless L, Mundt KA, Keil U. Workplace risk factors for cancer in the German rubber industry: Part 2. Mortality from non-respiratory cancers. *Occup Environ Med* 1998;55:325-32.
- Swuste P, Kromhout H. Improving working conditions in the rubber manufacturing industry in the Netherlands. *Occ Hyg* 1996;3:341-9.
- Vermeulen R, Bos RP, Pertjjs J, Kromhout H. Exposure related mutagens in urine of rubber workers associated with inhalable particulate and dermal exposure. *Occup Environ Med* 2003;60:97-103.
- Vermeulen R, Talaska G, Schumann B, Bos RP, Rothman N, Kromhout H. Urothelial cell DNA adducts in rubber workers. *Environ Mol Mutagen* 2002;39:306-13.
- Veys CA. Two epidemiological inquiries into the incidence of bladder tumors in industrial workers. *J Natl Cancer Inst* 1969;43:219-26.
- Veys CA. Bladder cancer in rubber workers: a phenyl beta-naphthylamine (PBNA) exposed workforce. *Prog Rubber Plast Technol* 1996;12:258-73.
- Veys CA. Bladder tumours in rubber workers: a factory study 1946-1995. *Occup Med (Lond)* 2004;54:322-9.
- Weiland SK, Mundt KA, Keil U, Kraemer B, Birk T, Person M, Bucher AM, Straif K, Schumann J, Chambless L. Cancer mortality among workers in the German rubber industry: 1981-91. *Occup Environ Med* 1996; 53:289-98.

- Weiland SK, Straif K, Chambless L, Werner B, Mundt KA, Bucher A, Birk T, Keil U. Workplace risk factors for cancer in the German rubber industry: Part 1. Mortality from respiratory cancers. *Occup Environ Med* 1998;55:317-24.
- Yadav JS, Chhillar AK. Cytogenetics risk assessment in workers of rubber industry. *Int J Hum Genet* 2001,1:243-8.