



Cancerogenicità negli animali e nell'uomo del cromo esavalente assorbito per via orale

Carcinogenicity of hexavalent chromium in animals and humans when adsorbed from the gastrointestinal tract

Premessa

Sono state pubblicate nuove informazioni che rafforzano l'ipotesi che il cromo esavalente sia cancerogeno non solo per via inalatoria, ma anche per via orale. I livelli «ammessi» come concentrazione massima nelle acque potabili (0,05 mg/l) non sono affatto «modesti» e derivano dallo standard OMS del 1958, rimasto immutato da allora.

Il cromo viene ricavato dalla cromite, di cui, nel 2005, risultano estratte in tutto il mondo 18 milioni di tonnellate, e dal riciclo di materiali sui quali era stato applicato come lega. I suoi usi industriali sono ampi: siderurgia, metallurgia, nella galvanica, come sali nella conciatura del cuoio, come cromite nella produzione di laterizi, come antiruggine, nell'industria chimica (per la produzione di pigmenti, smalti, vernici, prodotti per tintorie, ceramiche, vetro) e altro ancora. In Italia, secondo lo studio CAREX, i soli lavoratori esposti a CrVI sono 130.000.¹

In natura il cromo si presenta in diversi stati di ossidazione, due dei quali sono più frequenti: il CrIII, maggiormente stabile, e il CrVI, un potente ossidante. La differenza tra i due consiste nel fatto che il CrIII è un micronutriente essenziale, mentre il CrVI non ha ruoli biologici ed è caratterizzato da una spiccata tossicità: è tossico per inalazione, assorbimento dermico e sistemico; è genotossico; è un cancerogeno per l'uomo per inalazione sulla base di studi sperimentali, sull'animale ed epidemiologici. Gli studi epidemiologici hanno considerato popolazioni esposte per via inalatoria a CrVI e cromati e hanno mostrato, in maniera ripetuta e consistente, un aumento della frequenza di tumore del polmone negli addetti alla produzione di cromati e di leghe ferro-cromiche, e, in anni più recenti, in addetti all'attività di cromatura. La disponibilità d'informazioni sull'intensità dell'esposizione ha permesso ai ricercatori del NIOSH di valutare che l'aumento di frequenza di tumori respiratori sia dose-dipendente.² Gli studi sperimentali positivi sulla cancerogenicità del CrVI hanno riguardato l'assorbimento per via inalatoria, intramuscolare e intratracheale.^{3,4}

Epidemiologia & Prevenzione ha di recente pubblicato uno studio di coorte su un piccolo insieme di addetti a una cromatura, che ha determinato anche un grave inquinamento ambientale, tra i quali risultava un eccesso marcato di tumori del polmone.⁵ Infatti, lo smaltimento dei residui delle lavorazioni di cromatura è avvenuto, frequentemente, in maniera incongrua e illegale, inquinando le acque di falda.

I nuovi dati

Il National Toxicology Program americano, sollecitato dalla Environmental Protection Agency e da altre strutture californiane, ha in corso una serie di studi sperimentali, in parte conclusi, per valutare la cancerogenicità del cromo esavalente per via orale, testato attraverso un suo composto inorganico, il diidrato di dicromato di sodio.

Un primo esperimento in ratti e topi esposti per gavaggio per tre mesi⁶ aveva mostrato insorgenza di ulcerazioni e iperplasia della parete dello stomaco, anemia e infiltrazioni istiocitiche di fegato e linfonodi, interpretate come prova dell'assorbimento di CrVI dopo l'ingestione orale.

A maggio 2007 il NTP ha comunicato⁷ la conclusione di uno studio su ratti F344/N e topi B6C3F maschi e femmine che avevano ricevuto dosi scalari di CrVI (14,3; 57,3; 172; 516 mg/l nei ratti e nei topi femmine; 14,3; 28,6; 85,7; 257,4 mg/l nei topi maschi) per gavaggio per due anni. I risultati indicano un netto aumento, statisticamente significativo e dose-risposta, di neoplasie dell'epitelio di rivestimento della mucosa orale e della lingua nei ratti maschi e femmine e di tumori del piccolo intestino nei topi maschi e femmine. Nella sintesi dei risultati viene riportato che «se le incidenze di adenomi e carcinomi per tutte le sedi del piccolo intestino vengono sommate, risultano significativamente aumentate nei maschi esposti a 85,7 e a 257,4mg/l e nelle femmine esposte a 172 e 516 mg/l rispetto agli esemplari dei controlli. Le incidenze nelle femmine esposte a 57,3 mg/l superano il range osservato nei controlli storici in esperimenti per gavaggio e per tutte le vie di somministrazione».

Nel primo numero del 2008 la rivista *Epidemiology* pubblica un testo di Beaumont et al.⁸ e un editoriale.⁹ L'articolo di Beaumont, che appartiene all'Environmental Protection Agency della California, è basato sui materiali raccolti da parte degli autori cinesi che hanno indagato nel periodo 1965-1986 in un'area geografica della provincia di Liaoning, nel nord est della Cina, i livelli d'inquinamento delle acque di falda da cromo esavalente e i suoi gli effetti sulla salute nella popolazione. I materiali sono costituiti dai rapporti presentati alle autorità e dagli appunti di lavoro, materiali in parte già noti per essere stati oggetto in precedenza di un testo pubblicato su una rivista cinese di sanità pubblica.¹⁰ I livelli d'inquinamento erano particolarmente elevati, tanto da far considerare quest'area come la più inquinata al mondo tra quelle (poche, per altro) che sono oggetto di studi epidemiologici.

I materiali originali, tradotti dal cinese, sono resi disponibili nel sito web di *Epidemiology*.

Il testo di Beaumont et al. non modifica l'impostazione iniziale dello studio, che rimane uno studio «ecologico», un confronto per la mortalità generale e per alcune cause tumorali, tumori dello stomaco e del polmone tra popolazioni in funzione di un inquinamento presente o assente (altre aree della zona, l'intera provincia) delle acque di falda. Rispetto al testo del 1987 sono riferiti in maggior dettaglio i livelli di contaminazione del cromo nelle acque delle aree studiate, mentre, dal punto di vista dell'analisi, viene ora effettuato un aggiustamento per età dei tassi di mortalità per alcune cause e viene svolto un confronto formale tra tassi di mortalità: emerge un aumento statisticamente significativo del tumore dello stomaco nella popolazione umana inquinata che viene considerato «sostanziale» e commentato in questi termini: «La rianalisi di Beaumont e colleghi prova che l'ingestione di cromo sia causa di tumori nell'uomo? Certamente no. Offre evidenza che sia coerente con la presenza di un rischio aumentato? Io suggerisco di sì».

Corporate corruption

A venti anni di distanza dal primo testo cinese sono meglio confermate quindi, dal punto di vista statistico, le conclusioni scritte allora degli autori cinesi ma, nel frattempo, sono emerse alcune «verità». Nell'editoriale⁹ è ricordato che nel 2006 l'Editore del *Journal of Occupational and Environmental Health*, organo privilegiato di pubblicazione dei testi delle strutture di ricerca industriali americane, decide di ritirare un articolo pubblicato nel 1997 il cui primo autore era lo stesso autore cinese del 1987, formalmente perché non erano state rispettate le regole editoriali riportando «l'input finanziario e intellettuale sul testo da parti esterne».¹¹ Questa decisione, nella sostanza, era la conseguenza di quanto documentato dal Wall Street Journal¹² nel procedimento giudiziario americano a carico dell'azienda (Pacific Gas & Electric, quella del film Erin Brockovich del 2000 diretto da Steven Soderbergh) all'origine di un grave inquinamento da cromo esavalente. Non era stato l'autore cinese, deceduto nel 1999, a scrivere il testo, ma i consulenti dell'azienda che, dopo averlo rintracciato in Cina e averlo ingaggiato ottenendone i dati originali (che possiamo ora leggere grazie al processo, ai ricercatori californiani e a *Epidemiology*) avevano scritto un contenuto

che risultasse «negativo» (e inventato). La pressione, più o meno lecita, dell'industria del cromo è stata indicata anche in successive occasioni.¹³

Un buon motivo per aumentare l'attenzione verso questo cancerogeno.

Enzo Merler

Registro regionale veneto dei casi di mesotelioma,
SPISAL, AULSS 16, Padova

Corrispondenza: enzo.merler@sanita.padova.it

Bibliografia

1. Mirabelli D. Stima del numero di lavoratori esposti a cancerogeni in Italia, nel contesto dello studio europeo CAREX. In: www.cpo.it.
2. Park RM, Stayner LT. A search for threshold and other non-linearities in the relationship between hexavalent chromium and lung cancer. *Risk Anal* 2006; 26(1): 79-88.
3. International Agency for Research on Cancer. Chromium and chromium compounds. In: IARC *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Chromium, Nickel, and Welding*. Lyon: IARC, 1990 (monographs. iarc.fr/ENG/Monographs/vol49/ volume49.pdf).
4. National Toxicology Program. *Report on Carcinogens Eleventh Edition*. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2005.
5. Roberti S, Mabilia T, Stocco CF, Sarto F, Merler E. Aumentata mortalità per tumori polmonari tra gli addetti di una cromatura a strato sottile. *Epidemiol Prev* 2006; 30(4-5): 232-36.
6. National Toxicology Program (NTP). Toxicology and Carcinogenesis Studies of Sodium Dichromate Dihydrate (CAS No. 7789-12-0) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies). US Department of Health and Human Services, NTP TR-546, NIH Publication N. 07-5887.
7. NIH News: 16 May 2007: Hexavalent chromium in drinking water causes cancer in lab animals. www.niesh.nih.gov/news /releases/2007/hexavalent.cfm.
8. Beaumont JJ, Sedman RM, Reynolds SD et al. Cancer mortality in a Chinese population exposed to hexavalent chromium in drinking water. *Epidemiology* 2008; 19(1): 12-23.
9. Smith AH. Hexavalent chromium, yellow water, and cancer. A convoluted saga. *Epidemiology* 2008; 19(1): 24-26.
10. Zhang J, Li X. Chromium pollution of soil and water in Jinzhou. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi (Chinese Journal of Preventive Medicine)* 1987; 21: 262-64 (traduzione inglese sul sito con la versione online dell'articolo di *Epidemiology*⁸).
11. Brandt-Rauf P. Editorial retraction. Cancer mortality in a Chinese population exposed to the hexavalent Chromium in water *J Occup Environ Health* 2006; 48(7): 749.
12. Waldman P. US: study tied pollutant to cancer, then consultants got hold of it. "Clarification" of chinese study absolved chromium 6; did author really write it? *Wall Street Journal* December 23, 2005 (www.corpowatch.org/article.php?id=13004)
13. Egilman D. Corporate corruption of science. The case of chromium (VI). *Int J Occup Environ Health* 2006; 12(2): 169-76.
14. Michaels D, Monforton C, Lurie P. Selected science: an industry campaign to undermine an OSHA hexavalent chromium standard. *Environmental Health: A Global Access Science Source* 2006; 5 (5); (www.ehjournal.net/content/5/1/5).