

Factsheet

Ammine aromatiche e cancro della vescica

Michael Koller, Claudia Pletscher

1. Premessa

Il cancro della vescica è la patologia urologica più importante nell'ambito della medicina del lavoro. Nella maggior parte dei casi la causa del cancro vescicale non è chiara, dal momento che il tempo di latenza tra l'effetto di un agente e la manifestazione della malattia può durare decine di anni. Dal punto di vista della medicina del lavoro è rilevante soprattutto l'esposizione alle ammine aromatiche (sinonimo di arilammine), che possono causare il cancro della vescica. Per questo motivo le misure di protezione sono adottate precocemente e i lavoratori esposti vengono visitati nell'ambito della prevenzione in medicina del lavoro.

2. Epidemiologia del cancro della vescica

Il cancro della vescica è la quinta neoplasia più frequente in Europa e colpisce tre volte di più gli uomini rispetto alle donne (1). I lavoratori maggiormente esposti al rischio di cancro della vescica in tutto il mondo sono quelli dell'industria del tabacco, quelli che manipolano colori e gli spazzacamini (RR > 1,5) (2). In Svizzera si ammalano ogni anno circa 900 uomini e 300 donne (pari rispettivamente a 16/100 000 e 4/100 000) mentre 90 uomini e 60 donne si ammalano di neoplasie maligne che colpiscono gli altri organi dell'apparato urinario, reni esclusi (rispettivamente 1,8/100 000 e 0,9/100 000)(3). Approssimativamente, in un caso di cancro della vescica su due si arriva al decesso. L'incidenza aumenta notevolmente a partire dalla quarta decade di vita e raggiunge un picco tra i 70 e 75 anni di età. Dagli anni 90 in poi dell'ultimo secolo, i tassi di incidenza si sono nettamente ridotti.

Tra le patologie neoplastiche professionali, il cancro della vescica è al secondo posto dopo le neoplasie causate dall'amianto (5). Ogni anno la Suva ne riconosce in media 3 casi come malattia professionale.

3. Eziologia del cancro della vescica

Nell'80% dei casi l'eziologia di un tumore della vescica rimane ignota. La causa nota più frequente è il tabagismo, in quanto il catrame presente nel tabacco contiene ammine aromatiche e idrocarburi policiclici aromatici (IPA), che possono causare il cancro della vescica. Tra gli uomini europei malati di cancro della vescica, per la metà di loro la causa è riconducibile al fumo di sigarette (6). In media, il rischio relativo di contrarre un cancro della vescica è oltre tre volte superiore per gli attuali fumatori rispetto ai non fumatori (2, 6-8): a seconda dell'intensità, della durata, degli anni-pacchetto (pack-years) e del contenuto di catrame delle sigarette, tale rischio può aumentare da quattro (8) a cinque volte (9). Dopo la cessazione del fumo, il rischio si riduce notevolmente nei primi tre anni e più lentamente in seguito, rimanendo tuttavia più alto rispetto a quello di un non fumatore per tutta la vita (10).

Altre cause più rare del cancro della vescica sono le infezioni croniche delle vie urinarie, come i calcoli vescicali, i disturbi di svuotamento della vescica in seguito a un'iperplasia prostatica, la bilarziosi o le neoplasie vescicali a ricorrenza familiare. Anche la supplementazione con antiossidanti implica un rischio relativo pari a 1,5 per il cancro della vescica (2). Un'altra delle cause di questo tipo di cancro potrebbe essere l'eccessiva esposizione al percloroetilene nelle lavanderie chimiche, sostanza che nel frattempo è stata vietata [Vlaanderen J 2014].

Dal punto di vista della medicina del lavoro è importante soprattutto l'esposizione alle ammine aromatiche e agli idrocarburi policiclici aromatici, raramente a derivati di oli fossili o arsenico.

4. Ammine aromatiche (arilammine)

Struttura chimica

Le ammine sono composti organici dell'azoto, nei quali l'atomo N è legato a un residuo organico da R₁ a R₃. Si parla di ammine primarie, secondarie o terziarie a seconda del numero di residui sull'atomo N (fig. 1).

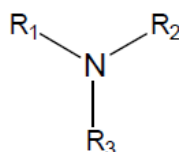


Fig. 1: formula strutturale di un'ammina terziaria con i tre residui R₁, R₂ e R₃

Se uno dei residui è un anello aromatico, si parla di ammina aromatica. Il rappresentante più semplice di un'ammina aromatica è l'anilina monociclica; altri esempi sono illustrati nella figura 2:

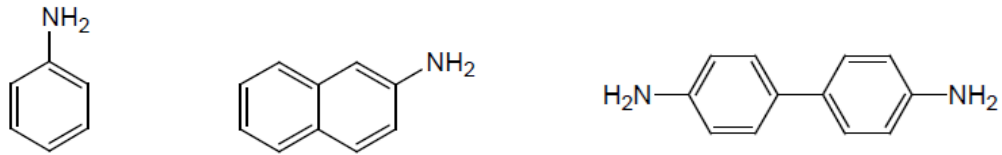


Fig. 2: formule strutturali di alcune ammine aromatiche semplici: anilina (a sinistra), 2-naftilammina (centro) e benzidina (a destra)

Coloranti azoici

Le ammine aromatiche sono i precursori per la produzione di coloranti azoici. Un noto colorante azoico è ad esempio il rosso Congo, conosciuto già dal 1883, che anche oggi viene utilizzato per la colorazione dell'amiloide nella tecnica istologica. I coloranti azoici posseggono un doppio legame N=N, il cosiddetto gruppo azoico, sul quale sono uniti uno all'altro due anelli aromatici (fig. 3):

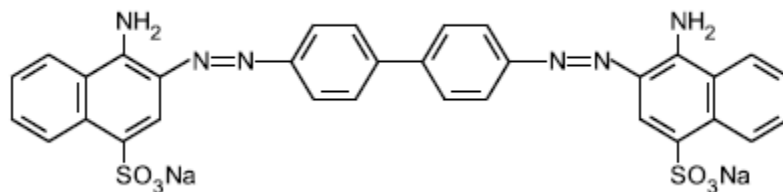
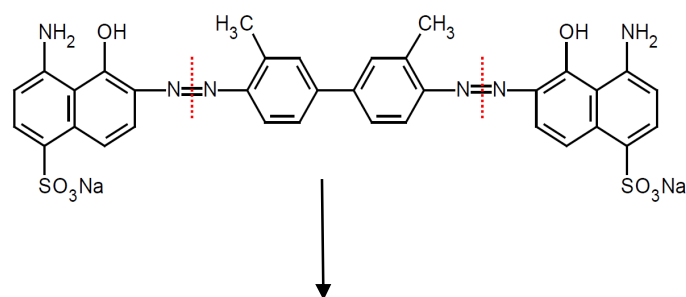


Fig. 3: formula strutturale del colorante azoico Direct red 28

Alcuni coloranti azoici possono essere nuovamente degradati in ammine aromatiche mediante scissione enzimatica, chimica o batterica del gruppo azoico (fig. 4), motivo per cui tali coloranti sono considerati cancerogeni. Attualmente il loro uso, a seconda del campo di applicazione, è limitato o vietato in molti Paesi.



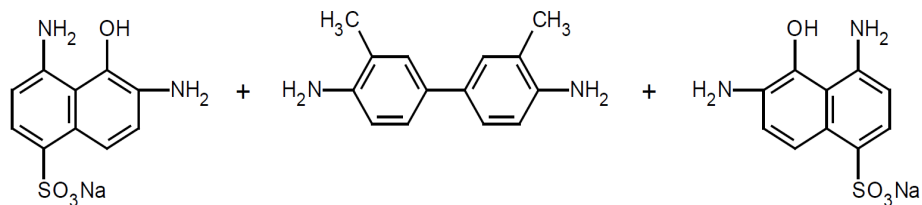


Fig. 4: degradazione del colorante azoico Direct Blue 231 mediante scissione riduttiva del legame azoico (modificato secondo (11))

Effetti nocivi per la salute Tra gli effetti acuti tossici per la salute di alcune arilammine monocicliche figura la formazione indiretta di metaemoglobina (12, 13) (d'altra parte, non sono solo i composti amminici aromatici a produrre metaemoglobina, ma indirettamente anche i nitrocomposti del benzene). Anilina e toluidina possono provocare irritazioni acute della vescica. Nel caso di un'intossicazione con anilina, si verifica la coagulazione dell'emoglobina negli eritrociti, visibili al microscopio come corpi di Heinz (lo stesso vale per i nitrocomposti).

Tra gli effetti cronici tossici figurano l'anemia, i disturbi vegetativi, danni al fegato e ai reni. A contatto con la pelle, le tinture per capelli contenenti p-fenilendiammina possono anche causare eczemi e asma.

Tra il 1986 e il 2015, la Suva ha riconosciuto le seguenti patologie riconducibili alle arilammine (tranne il cancro): sistema respiratorio (13), dermatite allergica da contatto (185), dermatite eczematosa da contatto (32), altro (34).

Effetto cancerogeno

Nel 1895 il chirurgo Ludwig Rehn ha descritto per la prima volta la correlazione tra il cancro della vescica e il colorante azoico anilina («cancro da anilina»). Oggi è noto che numerose ammine aromatiche possono causare il cancro della vescica e più raramente anche del bacinetto renale, dell'uretere e dell'uretra (14). Il tempo di latenza tra esposizione e insorgenza della malattia può essere di decenni; nei casi riconosciuti dalla Suva tra il 1924 e il 1988, è stato di circa 20 anni (15). Un'anamnesi lavorativa accurata è quindi particolarmente importante. Le ammine aromatiche vengono assorbite principalmente attraverso la pelle o l'inhalazione di vapori e polveri; dal punto di vista della medicina del lavoro, l'ingestione non è significativa (14).

Alla categoria dei cancerogeni umani accertati appartengono: 2-naftilammina, benzidina, 4-amminodifenile (sinonimo 4-amminobifenile) e come unica ammina aromatica monociclica la 4-cloro-orto-toluidina (4-COT) (sinonimo 2-amino-5-clorotoluolo o 5-CAT). Nell'elenco svizzero dei valori limite sono classificati nella categoria delle sostanze cancerogene C1A. In questo elenco sono inserite anche diverse ammine aromatiche nella categoria C1B (sostanze cancerogene per gli animali) (16) o C2 (sostanze potenzialmente cancerogene).

La tabella che segue fornisce una panoramica delle ammine aromatiche cancerogene inserite nell'elenco svizzero dei valori limite (aggiornamento 2017) (17):

Categoria C1 _A	Categoria C1 _B	Categoria C2
4-amminodifenile	aurammina	anilina
benzidina	p-cloranilina	3,3'-diaminobenzidina
4-cloro-orto-toluidina (4-COT o 5-CAT)	4,4'-diaminodifenilmetano	N,N-dimetilanilina
2-naftilammina	3,3'-diclorbenzidina	p-toluidina
	3,3'-dimetossibenzidina	
	3,3'-dimetilbenzidina	
	3,3'-dimetil-4,4'- diaminodifenilmetano	
	p-cresidina	
	2-metossianilina	
	4,4'-metilen-bis(2- cloranilina)	
	4,4'-metilen-bis(N,N'- dimetilanilina)	
	o-toluidina	
	2,4-toluilendiammina	

Nella valutazione del rischio non bisogna considerare soltanto il precursore, ma anche i suoi metaboliti. A titolo di esempio vale l'insetticida a base di clordimeformio, il quale, una volta assorbito nell'organismo, viene metabolizzato in ammina aromatica e nel cancerogeno di classe C1_A 4-COT.

La velocità di metabolizzazione delle ammine aromatiche varia da persona a persona. Ciò è legato anche a un polimorfismo genetico della N-acetiltransferasi 2 (NAT2), un enzima che agisce nel metabolismo delle ammine aromatiche. A seconda del polimorfismo della NAT2, la velocità di acetilazione è diversa. Fino a oggi si riteneva che le persone che acetilano lentamente le ammine aromatiche avessero un rischio maggiore di cancro della vescica rispetto ai soggetti con una NAT2 ad acetilazione più rapida. Ma non tutti gli studi hanno potuto verificare tale ipotesi (18).

Tra il 1986 e il 2015 la Suva ha riconosciuto in totale 82 casi di cancro della vescica, 8 neoplasie maligne a carico di organi dell'apparato urinario e 9 neoplasie di altro tipo riconducibili a un'esposizione professionale ad arilammine.

Utilizzo

Come già in passato, le ammine aromatiche sono utilizzate come precursori per la produzione di coloranti azoici, isocianati e poliuretani, nonché come indurenti per resine epossidiche. Si

trovano inoltre nel catrame e nella pece o nelle fonderie. Alle ammine aromatiche, dunque, erano esposti i lavoratori dell'industria dei colori e della gomma, pittori, verniciatori, parrucchieri, i lavoratori impiegati nella colorazione di pelli e tessuti così come quelli attivi nella produzione di catrame, pece e bitume. Per molte applicazioni, le ammine aromatiche cancerogene sono state sostituite già da tempo. A norma dell'allegato 1.10 dell'ORRPChim, le sostanze cancerogene non possono essere fornite al pubblico (questo divieto tuttavia non comprende gli scopi professionali o commerciali). 2-naftilammina, 4-amminodifenile, benzidina e 4-nitrobifenile vengono espressamente elencate nell'allegato 1.13 dell'ORRPChim come ammine aromatiche vietate.

Secondo una metanalisi pubblicata nel 2010 (19), i parrucchieri presentano un rischio di cancro della vescica leggermente più alto con un fattore di 1,3. Se si è lavorato per oltre 10 anni con tinture per capelli contenenti coloranti azoici, il rischio relativo arriva a 1,7. Si deve presumere un rischio di cancro della vescica maggiore nei parrucchieri che in passato, cioè fino agli anni 60 e parte degli anni 70, hanno manipolato tinture per capelli contenenti ammine aromatiche senza guanti di protezione. L'utilizzo delle odierne tinture per capelli non è più associato a un aumento del rischio di cancro della vescica nei parrucchieri.

Per quanto riguarda i pittori, è possibile che fino agli anni 50 fossero esposti ad ammine aromatiche cancerogene durante la lavorazione con mordenti per legno, vernici o lacche trasparenti; nel contatto con prodotti per la pittura di soffitti e pareti e con vernici coprenti, normalmente non si presume alcun rischio. Dopo il 1960, l'eventuale contatto con coloranti azoici è stato possibile solo con i mordenti per legno (rarissimo) (11). Studi e metanalisi più recenti hanno evidenziato rischi relativi di patologia compresi tra 1,1 e 1,8 in funzione del tipo di studio, del periodo analizzato o della durata dell'esposizione (21-23). Nei pittori, quindi, va accertata l'origine professionale di un cancro della vescica nel caso in cui possa esservi stata un'esposizione a coloranti azoici, cioè presumibilmente per attività svolte prima degli anni 60 (eccezione: attività con mordenti per colori fino agli anni 60). Si deve pensare a una possibile esposizione anche in caso di manipolazione di vecchi prodotti contenenti coloranti azoici, come nella levigatura di vecchie superfici di legno trattate con mordente.

5. Diagnosi e clinica del cancro della vescica

Tra i carcinomi primari della vescica si distinguono i seguenti tipi istologici (1):

Tipo di cancro	Percentuale su tutti i cancri della vescica
Carcinoma uroteliale (papillare, solido)	90%
Carcinoma a cellule squamose	4%
Adenocarcinoma	0,5 - 2%
Altre forme	< 6%

Oltre ai tipi di carcinoma elencati, possono verificarsi tumori benigni della vescica (papillomi, miomi, ecc.) e tumori secondari della vescica, ad esempio provenienti dalla prostata o dal colon.

Il carcinoma uroteliale ha solitamente una distribuzione multifocale. Al momento della diagnosi, spesso non è ancora presente nessuna metastasi né crescita nella muscolatura circostante. Secondo le norme internazionali, i tumori della vescica sono suddivisi in vari gradi di differenziazione (G1 per quelli altamente differenziati o low grade, G2 per quelli cosiddetti intermedie grade, G3 per quelli scarsamente differenziati o high grade).

Sintomi

Il sintomo di esordio più frequente di un carcinoma della vescica è la comparsa indolore di sangue nelle urine (macroematuria). Altri sintomi sono irritazioni della vescica, disturbi della minzione (disuria, maggiore frequenza di minzione, ecc.) e infezioni correlate. I sintomi tardivi sono ritenzione urinaria, dolori al fianco e anemia causata dall'ematuria.

Misure diagnostiche

Tra le misure diagnostiche figurano la visita manuale, l'esame delle urine su strisce reattive per il rilevamento di un'ematuria, la citologia urinaria, la cistoscopia e la cistoscopia a fluorescenza, la sonografia, l'urografia intravenosa, la TC, la RM e la PET con colina C11.

Terapia e prognosi

A seconda del tipo e dell'estensione del tumore, la terapia consiste in una resezione transuretrale del tumore stesso o nell'asportazione di tutta la vescica urinaria (cistectomia). In base all'estensione del tumore, in certi casi devono essere anche asportati altri organi o linfonodi. Altre opzioni terapeutiche sono l'instillazione post-operatoria di un farmaco chemioterapico, come la mitomicina, un'immunoterapia locale con il vaccino antitubercolare BCG oppure una polichemioterapia (24). In base al tipo di intervento chirurgico, devono poi essere predisposte una derivazione urinaria o una vescica sostitutiva.

Se il cancro della vescica viene diagnosticato in uno stadio precoce e non si è ancora esteso verso l'esterno, la prognosi è buona e il tasso di sopravvivenza a 5 anni è dell'80% (25). In genere, a questi stadi precoci il tumore può essere completamente rimosso. In caso di tumori diagnosticati in fase già avanzata, nonostante interventi chirurgici estesi, nella maggior parte dei casi non è più possibile una rimozione completa. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni nel cosiddetto stadio T4 è del 20%.

6. Esami preventivi di medicina del lavoro in caso di esposizione ad ammine aromatiche

Negli anni 60, in base delle conoscenze maturate sulla correlazione tra cancro della vescica ed esposizione ad ammine aromatiche, si è iniziato a visitare regolarmente i lavoratori interessati nell'ambito della prevenzione in materia di medicina del lavoro. Per quanto riguarda i lavoratori sottoposti a visita, si tratta quasi esclusivamente di persone che decenni fa sono state esposte a note ammine aromatiche cancerogene della categoria C1_A (2-naftilammina, benzidina, 4-amminodifenile, 4-cloro-orto-toluidina). Si tratta di sostanze non più utilizzate ormai da tempo.

All'inizio, la sorveglianza nell'ambito della medicina del lavoro è avvenuta mediante cistoscopie semestrali, che a partire dal 1981 sono state completamente sostituite da una citologia urinaria annuale. Questi esami continuano a essere effettuati per tutta la vita anche dopo aver lasciato l'azienda, come prescritto dall'art. 74 OPI (Ordinanza sulla prevenzione degli infortuni e delle malattie professionali). L'articolo stabilisce che, se lo esigono motivi di natura medica, la Suva può ordinare di sottoporre il lavoratore a controlli medici dopo la cessazione dell'attività nociva alla salute. Ogni anno la Suva effettua tra 1500 e 2000 esami citologici sui lavoratori (tendenza in calo), registrando in media 3 casi di infortunio l'anno. La maggior parte delle patologie può essere trattata e curata grazie alla diagnosi precoce.

Citologia urinaria

Nell'ambito della prevenzione in materia di medicina del lavoro, nonché nel follow-up oncologico, è importante soprattutto la citologia urinaria, per la quale si utilizza il sedimento urinario o il liquido di lavaggio di una cistoscopia (citologia da lavaggio vescicale). Se possibile, per il sedimento urinario non si dovrebbe utilizzare l'urina del mattino, in quanto contiene una maggior quantità di cellule degenerate. Non è necessaria una visita medica, il lavoratore può spedire autonomamente per posta le urine al laboratorio di analisi. È importante che questo avvenga rapidamente, altrimenti la qualità dell'urina viene compromessa. Quanto maggiore è il grado di malignità, ovvero quanto minore è la differenziazione del tumore, tanto più facilmente possono essere scoperte e classificate le cellule tumorali nel sedimento. Nei tumori high-grade a basso grado di differenziazione, la specificità¹ si attesta sul 98-100% e la sensibilità sull'80-90% (27). Una citologia urinaria non identifica dunque tutti i malati, il numero di falsi negativi è relativamente alto, mentre è raro che venga riscontrato un tumore della vescica in una persona sana, essendo il numero di falsi positivi molto basso. Nei tumori low-grade ad alto grado di differenziazione, la diagnosi è incerta, con specificità 6-100% e sensibilità

¹ Specificità = probabilità che persone effettivamente sane (veri negativi) vengano riconosciute come sane

Sensibilità = probabilità che persone effettivamente malate (veri positivi) vengano riconosciute come malate

0-100% (27). Queste cifre percentuali dipendono fortemente dall'esperienza del citopatologo. Il numero di risultati falsi positivi aumenta in presenza di un'infezione.

Biomarcatori

Oltre alla citologia urinaria, è stata sviluppata tutta una serie di marcatori e test per la diagnosi del cancro della vescica (27), che non saranno oggetto di approfondimento in questa scheda tematica. La maggior parte di questi test non viene proposta di routine in clinica e in ospedale, poiché si tratta di esami ancora allo stadio sperimentale. In generale, si può affermare che l'impiego di un solo biomarcatore al momento non dà ancora risultati soddisfacenti, in parte perché abbondano i risultati falsi positivi, perché i test sono troppo costosi e perché è necessaria una visita del medico per analizzare la condizione delle urine (28, 29). È probabile che il futuro stia nella combinazione tra citologia urinaria e/o uno o più biomarcatori. Questo è quanto avvenuto ad esempio in uno studio di screening urologico condotto in Germania dal 2003 al 2010, nel quale è stato testato l'impiego congiunto di UroVysion e NMP22, riuscendo ad aumentare notevolmente la sensibilità, sebbene a spese di un numero elevato di esiti falsi positivi (29). Nell'ambito della prevenzione in materia di medicina del lavoro della Suva, in presenza di assicurati privi di altri sintomi, una combinazione simile o di altro tipo non rappresenta un'alternativa alla citologia urinaria, perlomeno al momento.

Cistoscopia

Qualora la citologia urinaria abbia un esito sospetto o il paziente abbia un'ematuria, il passaggio successivo è eseguire una cistoscopia. La cistoscopia rappresenta il livello massimo nella diagnosi del cancro della vescica e, sebbene venga percepita come un esame poco piacevole, viene impiegata di routine insieme alla citologia urinaria nel follow-up oncologico.

Monitoraggio biologico

Altri metodi che possono essere utilizzati per il monitoraggio biologico sono:

- Misurazione nell'urina delle ammine aromatiche e/o di determinati metaboliti, i cosiddetti coniugati di fase II
- Misurazione nel sangue degli addotti all'emoglobina delle ammine aromatiche

Le ammine aromatiche e/o i loro coniugati di fase II nell'urina sono marcatori a breve termine per determinare l'esposizione del turno di lavoro appena concluso, mentre gli addotti dell'emoglobina sono marcatori a lungo termine per determinare l'esposizione media negli ultimi 4 mesi (11).

Questi metodi vengono utilizzati in Svizzera nell'ambito della prevenzione in materia di medicina del lavoro ad esempio quando, per valutare le misure di protezione adottate nei lavori di risanamento di discariche contaminate con ammine aromatiche, si esamina il carico interno dei lavoratori.

7. Aspetti di medicina delle assicurazioni

Le ammine aromatiche (arilammine) appartengono alle sostanze nocive inserite dal Consiglio Federale nell'allegato 1 OAINF, conformemente all'art. 9.1 LAINF. Per quanto riguarda tali sostanze, una malattia viene considerata di origine professionale almeno secondo un criterio di probabilità preponderante, cioè il lavoro deve rappresentare oltre il 50% nello spettro delle cause (DTF 293/99) affinché la malattia sia riconosciuta come professionale. Nell'apprezzamento di una patologia maligna delle vie urinarie, si verifica nel singolo caso se questa possa essere riconosciuta come malattia professionale in base all'esposizione ad ammine aromatiche cancerogene, al tempo di latenza e agli studi epidemiologici. Le prestazioni dopo il riconoscimento di una malattia professionale corrispondono a quelle degli infortuni, essendo le malattie professionali equiparate per legge agli infortuni (LAINF art. 9 cpv. 3).

8. Bibliografia

1. DOMNITZ F., UIBEL S., GRONEBERG D. A. Blasenkrebs - Aktuelles zu Ätiologie, Diagnostik und Therapie, Zbl Arbeitsmed 2012: 62.
2. AL-ZALABANI A. H., STEWART K. F., WESSELIUS A., SCHOLS A. M., ZEEGERS M. P. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses, European journal of epidemiology 2016: 31: 811-851.
3. NICER. www.nicer.org.
4. SWITZERLAND N. I. F. C. E. A. R. F. S. O. Statistics of Cancer Mortality 1984 - 2008 Zurich & Neuchâtel; 2011.
5. JOST M., PLETSCHER C. Maligne Neoplasien als Berufskrankheiten, Suva Medical 2011: 48-55.
6. ZEEGERS M. P., TAN F. E., DORANT E., VAN DEN BRANDT P. A. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies, Cancer 2000: 89: 630-639.
7. CUMBERBATCH M. G., ROTA M., CATTO J. W., LA VECCHIA C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks, European urology 2016: 70: 458-466.
8. VAN OSCH F. H., JOCHEMS S. H., VAN SCHOOTEN F. J., BRYAN R. T., ZEEGERS M. P. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies, International journal of epidemiology 2016: 45: 857-870.
9. BARIS D., KARAGAS M. R., VERRILL C., JOHNSON A., ANDREW A. S., MARSIT C. J. et al. A case-control study of smoking and bladder cancer risk: emergent patterns over time, Journal of the National Cancer Institute 2009: 101: 1553-1561.
10. BRENNAN P., BOGILLOT O., CORDIER S., GREISER E., SCHILL W., VINEIS P. et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies, International journal of cancer 2000: 86: 289-294.
11. DGUV. BK-Report Aromatische Amine; 2011.
12. REICHL F.-X. Taschenatlas der Toxikologie: Thieme; 1997.
13. DFG. Methämoglobin-Bildner; 2008.
14. MENZ M. Affections déclenchées par les amines aromatiques: Suva; 2000.
15. ZIEGLER G. Blasenkrebs in der chemischen Industrie der Region Basel ("Anilinkrebs"), Suva Med Mitteilungen 1988: 61: 25-29.
16. SUVA. Erläuterungen zu den Grenzwerten Luzern: Suva; 2017.
17. SUVA. www.suva.ch/valori-limite.
18. PESCH B., WEISS T., RABSTEIN S., GAWRYCH K., RIHS H.-P., ANGERER J. Aromatische Amine und Blasenkrebsrisiko - welche Rolle spielt der Acetyliererstatus? Ergebnisse aus der prospektiven EPIC-Kohorte, IPA-Journal 2013: 1: 18-26.
19. HARLING M., SCHABLON A., SCHEDLBAUER G., DULON M., NIENHAUS A. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis, Occupational and environmental medicine 2010: 67: 351-358.
20. GUBERAN E., USEL M., RAYMOND L., TISSOT R., SWEETNAM P. M. Disability, mortality, and incidence of cancer among Geneva painters and electricians: a historical prospective study, British journal of industrial medicine 1989: 46: 16-23.
21. BACHAND A., MUNDT K. A., MUNDT D. J., CARLTON L. E. Meta-analyses of occupational exposure as a painter and lung and bladder cancer morbidity and mortality 1950-2008, Critical reviews in toxicology 2010: 40: 101-125.
22. STRAIF K., BAAN R., GROSSE Y., SECRETAN B., EL GHISSASSI F., BOUVARD V. et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting, The Lancet Oncology 2007: 8: 1065-1066.
23. GUHA N., STEENLAND N. K., MERLETTI F., ALTIERI A., COGLIANO V., STRAIF K. Bladder cancer risk in painters: a meta-analysis, Occupational and environmental medicine 2010: 67: 568-573.
24. CUMBERBATCH K., HE T., THOROGOOD Z., GARTRELL B. A. Emerging Drugs for Urothelial (Bladder) Cancer, Expert opinion on emerging drugs 2017.
25. KREBSGESELLSCHAFT D. www.krebsgesellschaft.de.

26. INRS. Surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérigènes chimiques: application aux cancérigènes pour la vessie, *Références en santé au travail* 2012: 131.
27. DARWICHE F., PAREKH D. J., GONZALGO M. L. Biomarkers for non-muscle invasive bladder cancer: Current tests and future promise, *Indian journal of urology : IJU : journal of the Urological Society of India* 2015: 31: 273-282.
28. MORGAN T. M., KEEGAN K. A., CLARK P. E. Bladder cancer, *Current opinion in oncology* 2011: 23: 275-282.
29. PESCH B., TAEGER D., JOHNEN G., GAWRYCH K., BONBERG N., SCHWENTNER C. et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines, *Int Arch Occup Environ Health* 2014: 87: 715-724.