SERVIZIO PREVENZIONE IGIENE E SICUREZZA AMBIENTI DI LAVORO (SPISAL) DI VERONA

MEDICINA DEL LAVORO – DIPARTIMENTO DI DIAGNOSTICA E SANITA' PUBBLICA – Università di Verona

La valutazione di cancerogenicità degli agenti chimici (formaldeide, benzene, cromo) e delle professioni connesse.

Verona 11 dicembre 2015

- **Luigi Perbellini**
- **Medicina del Lavoro –**
- **Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica**
- **Università di Verona**

CLASSIFICAZIONE DEI PRODOTTI CANCEROGENI

U.E. - CCTN (Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale)

E.P.A. - IARC - ACGIH

Classi di cancerogeni per l'uomo	Categorie di cancerogenesi				
	UE	CCTN	EPA	IARC	ACGIH
Cancerogeno riconosciuto	1A	1	A	1	A1
Cancerogeno probabile	1B	2	B1/B2	2A	A2
Cancerogeno sospetto	2	3	C	2B	A3
Non classificabile come cancerogeno	-	4	D	3	A4
Non cancerogeno	-	5	E	4	A5

Valutazione della cancerogenicità dei preparati/miscele (UE)

CLASSIFICAZIONE DELLE SOSTANZE	CLASSIFICAZIONE DEL PREPARATO	
	Concentrazione	Frasi di Rischio
Sostanze cancerogene di categoria 1A e 1B	Conc. > 0,1 % cancerogeno	R45 o R49 ora H350
Sostanze cancerogene di categoria 2	Conc. > 1 % cancerogeno	R40 ora H351

Classificazione dei cancerogeni da parte dell'International Agency for Research on Cancer (IARC): 5 categorie.

- **Gruppo 1**: **Cancerogeni per l'uomo**: categoria riservata alle sostanze con sufficiente evidenza di cancerogenicità per l'uomo;
- **Gruppo 2**: è diviso in due sottogruppi, denominati A e B.

  - **Sottogruppo 2A** – **Probabili cancerogeni per l'uomo**: sostanze con limitata evidenza di cancerogenicità per l'uomo e sufficiente evidenza per gli animali.

  - **Sottogruppo 2B** – **Sospetti (possibili) cancerogeni per l'uomo**: usato per sostanze con sufficiente evidenza per gli animali ed inadeguata evidenza o mancanza di dati per l'uomo. Oppure con limitata evidenza per l'uomo in assenza di sufficiente evidenza per gli animali.
- -**Gruppo 3**: **Sostanze non classificabili come cancerogeni per l'uomo**: in questo gruppo sono inserite le sostanze che non rientrano in nessun altra categoria prevista.
- -**Gruppo 4**: **Non cancerogeni per l'uomo**: sostanze con evidenza di non cancerogenicità sia per l'uomo che per gli animali.

Classificazione dei cancerogeni da parte dell'International Agency for Research on Cancer (IARC): 5 categorie.

1 = established 2A = probably 2B = possibly 3 = unclassifiable 4 = probably not		Animals			
		Sufficient	Limited	Inadequate	Suggesting lack
Humans	Sufficient	1	1	1	1
	Limited	2A (1)	2B (2A)	2B (2A)	2B (2A)
	Inadequate	2B (1, 2A, 3)	3 (2B)	3	3 (4)
	Suggesting lack	3 (1)	3	3	4

- La IARC utilizza il criterio epidemiologico come riferimento principale per la classificazione cancerogenetica di un prodotto o di una lavorazione.
- Tali valutazioni sono di tipo qualitativo (non quantitativo) e prescindono da aspetti normativi o da valutazione costo/beneficio.

- Questo facilita situazioni “imbarazzanti”: es. da molti anni la silice cristallina è classificata come cancerogeno del gruppo 1 dalla IARC, ma per l’ACGIH e per la Comunità Europea (e quindi per l’Italia) è un prodotto con “non sufficiente evidenza di cancerogenicità per l’uomo”;

- Nelle monografie IARC (al 2014) sono classificati 970 agenti rispetto alla loro cancerogenesi; di questi

- 113 nel gruppo 1 **(di cui 51 a carattere professionale)**
- 66 nel gruppo 2A
- 285 nel gruppo 2B
- 505 nel gruppo 3 **(non classificabili come cancerogeni per l'uomo)**
- 1 nel gruppo 4 **(non cancerogeni per l'uomo)**

Classificazione dell'American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH): 5 gruppi.

- **A1. Carcinogeno riconosciuto per l'uomo**: l'agente è risultato carcinogeno per l'uomo sulla base dei risultati di studi epidemiologici o di evidenza clinica convincente in esposti umani; (As, asbesto, benzene, benzidina, berillio, BCME, Cr-VI, catrame …)
- **A2. Carcinogeno sospetto per l'uomo**: l'agente è risultato carcinogeno in animali da esperimento: a livelli di dose, per vie di somministrazione, in siti di tipo istologico, o per meccanismi che non sono considerati rilevanti per l'esposizione dei lavoratori. Gli studi epidemiologici disponibili sono contrastanti, controversi o insufficienti per confermare un incremento del rischio di cancro per l'uomo esposto; (Cd, Cromato di Ca, Benzo[a]pirene…)
- **A3. Carcinogeno per l'animale**: l'agente è risultato carcinogeno in animali da esperimento ad una dose relativamente elevata o per vie di somministrazione, in siti di tipo istologico o per meccanismi che non vengono considerati rilevanti per i lavoratori esposti. Gli studi epidemiologici disponibili non confermano un incremento del rischio del cancro per l'uomo esposto. Le conoscenze disponibili suggeriscono come improbabile che l'agente causi il cancro nell'uomo, se non in improbabili e non comuni situazioni espositive; (MterBE, etanolo, cobalto, anilina …)
- **A4. Non classificabile come carcinogeno per l'uomo**: attualmente non esistono dati o quelli esistenti sono inadeguati per classificare l'agente per quanto riguarda la cancerogenicità per l'uomo e/o gli animali (stirene, piretro, ossido e diossido di azoto…);
- **A5. Non sospetto come carcinogeno per l'uomo**: l'agente non è ritenuto essere carcinogeno per l'uomo sulla base di studi epidemiologici appropriatamente condotti sull'uomo. L'evidenza di scarsa cancerogenicità nelle prove su animali viene considerata se è supportata da altri dati pertinenti".

Environmental Protection Agency (EPA -USA): 6 gruppi.

- **Gruppo A**: (**Human Carcinogen) Cancerogeni umani**': sostanze con sufficiente evidenza di cancerogenicità in studi epidemiologici;
- **Gruppo B**: (**Probable Human Carcinogen)** '**Probabili cancerogeni umani**': diviso in due sottogruppi B1 e B2.

  - Sottogruppo B1: comprende sostanze con limitata evidenza di cancerogenicità dagli studi epidemiologici in ambito umano, ma sufficiente evidenza cancerogenetica in animali.
- - Sottogruppo B2: comprende sostanze con sufficiente evidenza di cancerogenicità in studi su animali ma gli studi epidemiologici in ambito umano o sono del tutto assenti o inadeguati.
- **Gruppo C**: (**Possible Human Carcinogen) Possibili cancerogeni umani**: raccoglie sostanze con limitata evidenza di cancerogenicità per gli animali e assenza di dati o dati negativi o dati inadeguati sull'uomo;
- -**Gruppo D**: (**Not Classifiable as to Human Carcinogenicity) Sostanze non classificabili come cancerogeni**: riservato alle sostanze con inadeguata evidenza di cancerogenicità sia nell'uomo che negli animali o sostanze per cui non sono disponibili dati;
- -**Gruppo E**: **(Evidence of Non-Carcinogenicity for Humans) Non cancerogeni**: sostanze che non hanno dimostrato potenzialità cancerogene in almeno due studi su animali, condotti in modo adeguato su specie diverse, o sia in studi animali che epidemiologici".

DAL REGOLAMENTO (CE) N. 1272/2008 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16/12/2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006 (regolamento CPL)

- **La classificazione di una sostanza come cancerogena di Categoria 1 (ex R45 – ex R49 ora H350 o H350i): può avvenire ove ne siano noti effetti cancerogeni per l'uomo sulla base di studi sull'uomo (Categoria 1A), oppure per le sostanze di cui si presumono effetti cancerogeni per l'uomo, prevalentemente sulla base di studi su animali (Categoria 1B).**

- La classificazione di una sostanza nelle categorie 1A e 1B si basa sulla forza probante dei dati e su altre considerazioni specifiche.

  I dati possono provenire da:

  - studi condotti sull'uomo da cui risulta un rapporto di causalità tra l'esposizione umana a una sostanza e l'insorgenza di un cancro (sostanze di cui sono accertati effetti cancerogeni per l'uomo);

  - o sperimentazioni animali i cui risultati permettono di dimostrare effetti cancerogeni per gli animali, ma si presume che tali sostanze abbiano effetti cancerogeni per l'uomo).

  Inoltre, caso per caso, in base a una valutazione scientifica può essere deciso di considerare una sostanza come presunta sostanza cancerogena se esistono studi che dimostrano la presenza di effetti cancerogeni limitati per l'uomo e per gli animali.

- **CATEGORIA 2**: Sostanze di cui si sospettano effetti cancerogeni per l'uomo.

  La classificazione di una sostanza nella categoria 2 si basa sui risultati di studi sull'uomo e/o su animali non sufficientemente convincenti per giustificare la classificazione della sostanza nella categorie 1.

  Tali dati possono essere tratti da studi che dimostrano la presenza di effetti cancerogeni limitati (1) per l'uomo o per gli animali. ex R40 ora H351

- La Categoria 3 presente fino al 2008 è stata eliminata e riguardava sostanze da considerare con sospetto per i possibili effetti cancerogeni ora inseriti nella categoria 2 (Rischio R40: possibili effetti irreversibili).

La Comunità Europea ha un gruppo di lavoro definito SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limit Values) che si pone l'obiettivo di stabilire dei limiti di sicurezza (Occupational Exposure Limits =OELs) per l'utilizzo dei prodotti cancerogeni in ambito industriale sulla base dei loro principali meccanismi d'azione e tenendo conto del "principio di ALARA".

Il principio di ALARA, acronimo inglese di "**As Low As Reasonably Achievable**" (il più basso ragionevolmente raggiungibile) tende a contenere i rischi, mantenendo l'esposizione ai livelli più bassi ragionevolmente possibili tenendo in considerazione i costi, la tecnologia, i benefici per salute pubblica ed altri fattori sociali ed economici. E' usato soprattutto nel contesto della protezione dalle radiazioni ionizzanti, dove i limiti non sono stabiliti sulla base di una soglia, ma piuttosto sulla base di un "rischio accettabile" anche se questo può variare molto da individuo a individuo.

SCOEL distingue i prodotti cancerogeni e mutageni in 4 gruppi:

Gruppo A: cancerogeni genotossici senza soglia

Gruppo B: cancerogeni genotossici per i quali vi è incertezza di esistenza di una soglia;

Gruppo C: cancerogeni genotossici per i quali è possibile definire un limite pratico che non permette eventi mutageni; es, Cd con TLV-TWA=0,004 mg/m3

Gruppo D: cancerogeni non genotossici e non reattivi con DNA per i quali è possibile stabilire un chiaro NOAEL (Livello al quale non si osservano effetti avversi);

Classificazione della Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale (Italiana - CCTI): 5 categorie

- **Categoria 1: sostanze per le quali esiste una sufficiente evidenza di effetti cancerogenetici sull'uomo, tali da stabilire un nesso causale tra l'esposizione e lo sviluppo di tumori;**
- **Categoria 2: sostanze per le quali, sulla base di adeguati studi a lungo termine effettuati su animali e/o altre informazioni specifiche, esistono elementi sufficienti per ritenere verosimile che l'esposizione dell'uomo ad esse possa provocare lo sviluppo di tumori (probabilmente cancerogene della IARC);**
- **Categoria 3: sostanze da considerare con sospetto per i possibili effetti cancerogeni nell'uomo sulla base di osservazioni in adeguati studi a lungo termine effettuati su animali e/o di altre informazioni specifiche. Sono sostanze per le quali il meccanismo d'azione e il risultato di studi sul metabolismo e sulla tossicocinetica sollevano fondati dubbi sull'analogia fra effetti osservati nell'animale da esperimento e quelli prevedibili nell'uomo (possibilmente cancerogene per la IARC);**
- **Categoria 4: sostanze non valutabili per l'assenza di studi o in quanto sono state oggetto di studi limitati che comunque non hanno segnalato effetti cancerogeni;**
- **Categoria 5: sostanze da ritenere probabilmente prive di cancerogenicità per l'uomo, sulla base di studi sperimentali adeguati e/o di studi epidemiologici adeguati insieme ad altre informazioni specifiche.**

- **Tumori nasali dei “snuff users” (sniffatori di tabacco) (John Hill 1571)**

- **Cancro dello scroto degli spazzacamini (Sir Percival Pott 1576)**

1895: Rhen segnala tre casi di carcinoma della vescica in lavoratori addetti alla produzione di coloranti (contenenti alcune amine aromatiche usate nella loro produzione).

- Per la genesi dei tumori, nel 1914 Boveri propone la teoria delle mutazioni delle cellule somatiche, con alterazioni cromosomiche

- **Nel 1915 Yamigiva e Itchikawa provocano cancri della cute di conigli con catrame di carbone**

Kennaway e coll. (1930) isolano il BENZO[a]PIRENE e dimostrano la sua derivazione dalla incompleta combustione di molecole organiche. (sigarette, vulcani, stufe a legna, cibi alle brace, pizze…)

- **1934: Furth e Kahm hanno isolato alcune cellule di un tumore: hanno inserito parte del loro materiale genetico in cellule sane che sono divenute cancerogene**

- **1950: Miller James and Elisabeth hanno provocato cancri in animali usando molecole a struttura chimica molto differente: i processi di biotrasformazione che davano origine a metaboliti elettrofilici erano l'elemento comune per reazioni con nuclei nucleofilici quali DNA e RNA.**

NEOPLASIE PROFESSIONALI

Neoplasie nella cui genesi ha agito come causa (condizione necessaria al manifestarsi della lesione) o concausa (condizione necessaria ma non sufficiente) l'attività lavorativa con l'esposizione ad agenti cancerogeni.

Già negli anni '70 l'OMS segnalava che circa il 70-90% delle neoplasie umane è determinato da fattori chimici o fisici (ambientali, alimentari …)

NEOPLASIE PROFESSIONALI

- **Sono neoplasie per le quali è possibile la prevenzione primaria poiché se ne conosce la causa.**
- L'identificazione di agenti cancerogeni professionali può consentire di evitare la contaminazione sia gli ambienti di lavoro che di vita (asbesto…).
- **Sono patologie che comportano degli obblighi medico-legali e per le quali è previsto un indennizzo (anche per i superstiti).**
- Costituiscono un modello molto utile per gli studi sulla cancerogenesi.

- **<u>Agente cancerogeno</u>:**

  Agente che determina un significativo aumento dell'incidenza di tumori maligni in una popolazione umana o di animali.

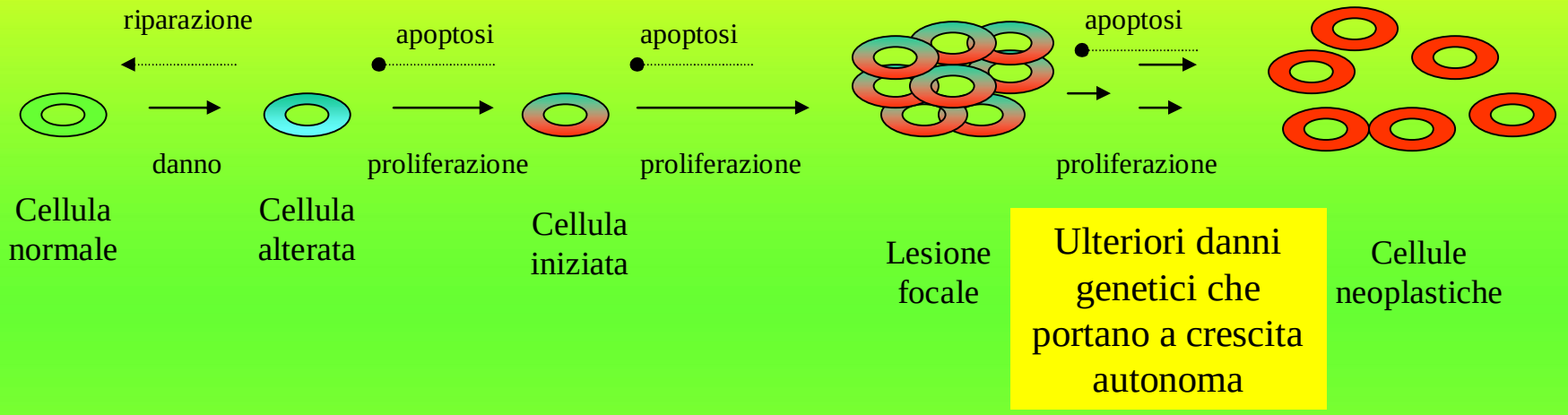
Es.: aflatossine, Raggi solari UV, diossine …

- **<u>Agente cancerogeno professionale</u>:**

  L'agente cui è esposto in modo specifico, cioè esclusivamente o con intensità specificatamente elevata (quando la l'agente è ubiquitario) il lavoratore nell'ambiente di lavoro e per causa di lavoro

Modello a stadi multipli per la cancerogenesi

Fase di iniziazione | di promozione | di progressione



Numerosi prodotti chimici possono interferire in ogni stadio del processo cancerogenetico o danneggiando il DNA o favorendo la proliferazione cellulare o inibendo l'apoptosi. Alcuni prodotti agiscono con maggior efficacia sulla fase di **iniziazione** formando addotti.., altri sulla fase di di **promozione** (prodotti che non interagiscono col DNA, ma stimolano la proliferazione cellulare…) o la **progressione** (da prodotti che ulteriormente interagiscono col DNA).

Alcuni prodotti chimici tendono a proteggere rispetto i processi di cancerogenesi.

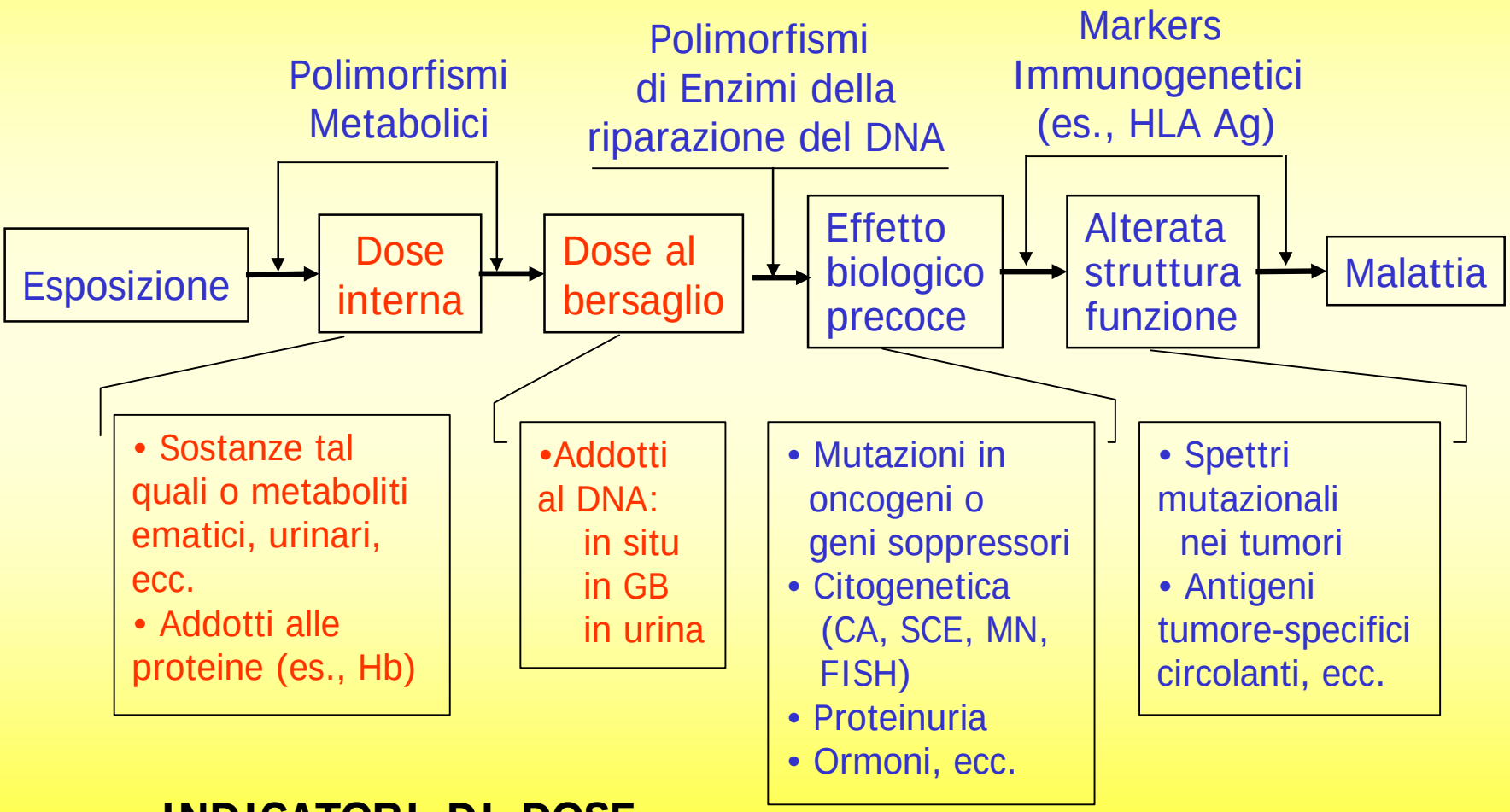
La cancerogenesi può essere considerata una patologia genetica? SI, ma con molti distinguo …

- I **proto-oncogeni** sono “normali” e favoriscono la “fisiologica” riproduzione delle cellule e la loro crescita “controllata”;
- “Cancerogeni chimici o fisici” possono modificare il loro DNA (addotti) e causare mutazioni;
- I proto-oncogeni “danneggiati” non riescono a gestire la fisiologia cellulare: sono “sostanzialmente” divenuti oncogeni. I ”ras” sono un gruppo di geni proto-oncogeni spesso alterati in caso di neoplasie

Mesotelioma pleurico

I geni soppressori “limitano”, “controllano”, riducono la produzione di fattori che favoriscono la crescita cellulare: il gene p53 è spesso modificato nella cancerogenesi da IPA

Biomarkers di Dose, Effetto e Suscettibilità



Sono da considerare cancerogene le sostanze in grado di

1. formare addotti al DNA (azione diretta)
2. inibire gli enzimi di riparazione del DNA
3. competere a livello di bersagli non critici
4. impedire l'apoptosi di cellule danneggiate
5. promuovere l'espansione di cellule iniziate
6. favorire la progressione del tumore

(punti 2 – 3 – 4- 5- 6: azione indiretta)

Da Prof. Antonio Mutti

Addotto al DNA: è un frammento del DNA covalentemente legato ad una sostanza chimica (in genere cancerogena). Questo processo potrebbe essere all'inizio della formazione di una cellula cancerosa.

Il cisplatino si lega all’azoto di 2 molecole di guanina o su quello di una guanina ed uno su una proteina istonica o altre varianti.

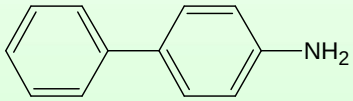
FONTI SCIENTIFICHE PER LA CLASSIFICAZIONE DEI CANCEROGENI

- **Test in vitro a breve termine**
- **Sperimentazione animale**
- **Epidemiologia umana:**
  1. **Studi caso-controllo**
  2. **Studi di coorte**

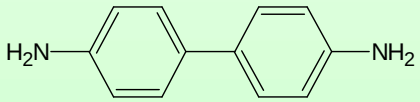
Cancerogeni per la vescica

N.	ALCUNE AMINE AROMATICHE	IARC
1	4-aminobiphenyl	1
2	benzidine	1
3	2,4-diaminoanisole	2B
4	4,4’-diaminodiphenylmethane	2B
5	3,3’-dimethoxybenzidine	2B
6	3,3’-dimethyl-4,4’-diaminodiphenylmethane	2B
7	2-methoxy-5-methylaniline	2B
8	4,4’-methylene-bis(2-chloroaniline)	2A
9	4,4’-oxydianiline	2B
10	4,4’-thiodianiline	2B
11	o-toluidine	2B
12	2,4-diamminotoluene	2B
13	aniline	3
14	o-anisidina	2B
15	4-aminoazobenzene	2B

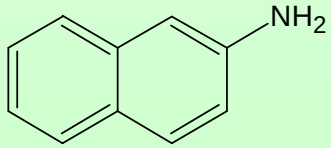
Alcune amine aromatiche



4-amino-difenile



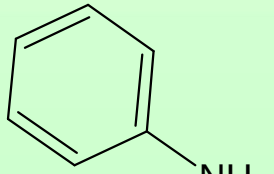
benzidina



ß-naftilamina

Identificata come cancerogena nel 1921

L’anilina è una amina aromatica non cancerogena come la maggior parte delle amine aromatiche ad un anello benzenico.



anilina

Il cancro della vescica è il 5° tipo di cancro in ordine di frequenza in Europa e il 4° negli Stati Uniti. Colpisce 1 persona su 4000 e rappresenta circa il 4 % di tutti i cancri diagnosticati.
Il picco d'incidenza è nella quinta – settima decade

- E' in costante aumeno nei paesi industrializzati
- In Italia è il 4°-5° tumore per frequenza
- Nei maschi ne vengono diagnosticati circa 18.000 nuovi casi all'anno
- Nei maschi è più frequente che nelle donne (3/1 circa)
- La letalità è recentemente molto diminuita poiché il 90% dei pazienti sopravvive dopo 5 anni dalla diagnosi.

Principali fattori di rischio identificati:

- Fumo di tabacco: è il più importante fattore di rischio (RR = 2 - 4) con chiara correlazione dose/risposta (dose= quantità x durata).
- Il 50-70% dei CV sono da attribuire al fumo di sigaretta.
- Dopo 15 anni dall'interruzione dal fumo l'incidenza è quella della popolazione generale
- Le donne hanno la medesima sensibilità al fumo dei maschi (Puente et al. 2002)

- **Le neoplasie vescicali di origine professionale rappresentano circa il 4 %.**
- **Queste neoplasie iniziano circa 10 anni prima di quelli di altra origine**

SETTORE	OCCUPAZIONE	AGENTE CHIMICO
Industria della gomma	Produzione (macina, mescola, calandratura, vulcanizzazione)	Ammine aromatiche (AA), MBOCA
	Produzione di gomme sintetiche, pneumatici	Ammine aromatiche
Industria chimica	Produzione e uso di coloranti azoici	2-naftilammina, benzidina, 4-aminodifenile
	Produzione di auramina	Auramina e altre AA
	Produzione di 4-cloro-o-toluidina	
Industria metallurgica	Produzione di alluminio	IPA, AA, tetracloroetilene (2A IARC)
Gasificazione del carbone	Produttori di gas	IPA, AA
	Addetti alla distillazione del gas	2-naftilammina
Manifatture tessili	Tintori e tessitore	Coloranti
Industria della concia	Conciatori, lavorazioni di cuoio e pelle, manifattura e riparazione di scarpe	
Trasporti, strade e porti	Autotrasportatori, conduttori di autobus, asfaltatori (Scand J Work Environ Health. 2004;30:350-5), Polvere di carbone nero (Cancer Causes Control. 2004;15:511-6).	Fumi diesel (2A IARC) IPA
Industria del rotocalco	Addetti ai processi di stampa	
	Addetti a lavasecco	
	Parrucchieri e barbieri	
	Verniciatori	

Altri fattori di rischio

- **Forte consumo di caffè**
- **Acque piuttosto contaminate da prodotti clorurati**
- **Cistiti recidivanti**
- **Radiazioni ionizzanti in sede pelvica**
- **Infezioni da Schistosoma haematobium** (potenziamento con il fumo di sigaretta negli agricoltori che vivono in aree endemiche)
- **Uso di coloranti per capelli** (Public Health Rep. 2005;120:31-8.)
- **Alcune caratteristiche genetiche**

Bioaccumulo dell’ammina 2-amino-1-metil-6-fenilimidoazo(4,5-b) piridina (PhIP) nei capelli di onnivori e vegetariani: la melatonina, presente nel bulbo dei capelli, ha una elevata affinità per la PhIP e lega il carcinogeno togliendolo dal torrente ematico. LOQ livello di quantificazione (Tureky e coll. 2011)

- **Alcune ammine aromatiche eterocicliche (con N o S negli anelli) si formano nella carne ben cotta (manzo, maiale, pollame e pesce) quando amminoacidi e creatina reagiscono alle alte temperature di cottura: sono state identificate nella carne ben cotta 17 diverse ammine eterocicliche cancerogene per l'uomo. Oms: “Le carni rosse e lavorate nella lista dei prodotti cancerogeni”.**
- **L'elevato consumo di carne ben cotta, fritta o alla brace si associa ad una aumentata incidenza di neoplasie allo stomaco, al pancreas, al colon-retto e al seno.**

Principali agenti cancerogeni professionali per il polmone: asbesto, BCME, Silice (?), radiazioni ionizzanti, Cromo (VI), Nichel, Arsenico, Berillio, IPA, Radon.

NEOPLASIE DELLE CAVITÀ NASALI E SENI PARANASALI

- Lavorazione del legno (inalazione di polvere di legni duri)
- Esposizioni a Nichel e composti (raffinatura del Ni con vecchie metodiche)
- Produzione alcool isopropilico (metodo con acidi forti)
- Produzione di scarpe (inalazione di polvere di cuoio)
- Esposizioni a formaldeide
- Produzione di cromati (esposti a composti di cromo)

Esposizioni professionali e neoplasie dei seni paranasali: metanalisi (Binazzi et al. BMC Cancer 2015)

Tipi di esposizioni	Rischio Relativo	RR: adeno-carcinomi	RR: Ca squamo-cellulari
Esposizione a polveri di legno	5,91 (4,3-8,1)	29,4	1,46
Esposizioni a polveri di cuoio	11,89 (7,7-18,4)	35,26	2,09
Formaldeide	1,68 (1,4-2,1)	3,81	2,37
Industrie tessili	2,03 (1,5-2,8)	3,5	0,85
In agricoltura	1,01 (0,75-1,36)	0,38	1,3
Nell'edilizia	1,62 (1,1-2,4)	0,9	2,15
esposti a nichel/cromo	18,0 (14,5-22,3)		

LEUCEMIE E NEOPLASIE MIDOLLARI

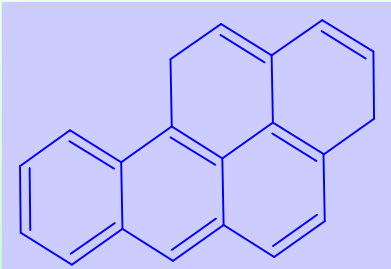
- **da radiazioni ionizzanti**
- **da benzene**
- **da ossido di etilene**

Neoplasie del fegato e apparato digerente

- **Cloruro di vinile monomero**
- **asbesto (mesoteliomi peritoneali)**

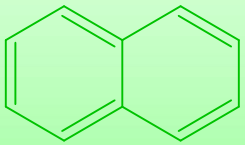
Cancerogeni per la cute (alcuni IPA).

- **Catrame (IPA)**
- **Fuliggine (IPA)**
- **Pece (IPA)**

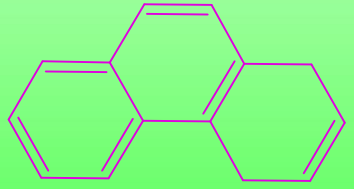


Benzo(a)pirene

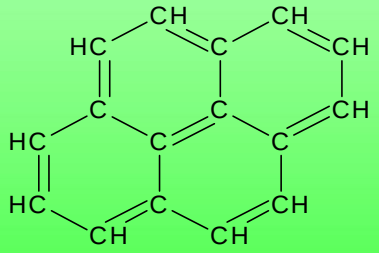
MOLTO CANCEROGENO



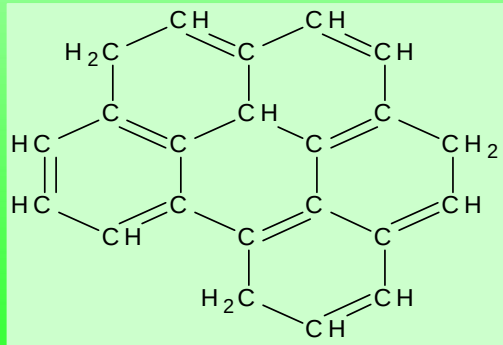
Naftalene



FENANTRENE



Pirene



Benzo(g,h,i)perilene

Praticamente NON CANCEROGENI

Potenza cangerogena di alcuni IPA

IPA	DOE	EPA	CCTN	Mc Clure
Acenaftene	0,001			
Benzo(a)antracene	0,1	0,1	0,006	0,1
Benzo(a)pirene	1	1	1	1
Benzo(b)fluorantene	0,1	0,1	0,076	0,1
Crisene	0,01	0,01		0,1
Dibenzo(a,h)antracene	1	1	0,6	1
Fenantrene				
Indeno(1,2,3-cd)pirene	0,1	0,1	0,08	0,1
Naftalene	0,001		•	
Pirene	0,001			

DOE (department of Environment -UK)
EPA: Environmental Protection Agency (USA)
CCTN: Commissione consultiva Tossicologica Nazionale (Italia)
Mc Clure e coll. (1996)

Processi industriali responsabili di tumori (Gruppo 1 della IARC) e principali organi bersaglio

- **Produzione di alluminio (polmone - vescica)**
- **Produzione di auramina o di magenta (vescica)**
- **Manifattura di 2-propanolo con acidi forti (cavità nasali)**
- **Produzione carbon coke o gassificazione di carbon fossile (polmoni)**
- **Distillazione del catrame o utilizzo di oli minerali (cute)**
- **industrie della gomma (vescica – leucemie – polmone - stomaco)**
- **verniciatori (polmone – vescica - mesotelio)**
- **Fusione di ferro e acciaio (polmone)**
- **Lavorazione di rocce bituminose (cute)**
- **Esposizione a nebbie di acidi forti inorganici (laringe)**
- **Esposizione a fuliggine (cute, polmone)**

Che cosa è la diossina?

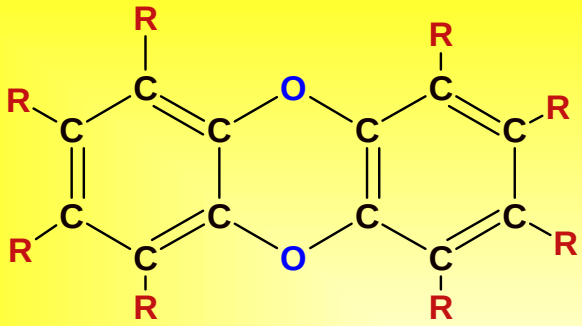
Chi l'ha sintetizzata per primo?

Mr. Dow, fondatore della Dow Chemical, scoprì nel 1900 il modo di separare il comune sale da cucina in atomi di sodio e di cloro.

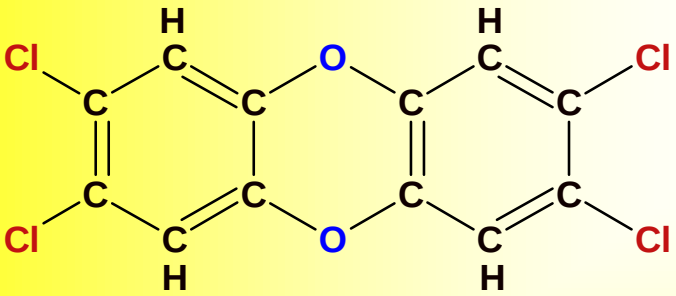
Dal decennio 1930-40 in poi, il cloro fatto reagire con vari tipi di idrocarburi ha permesso una produzione industriale imponente di materiali clorurati:

solventi, pesticidi, disinfettanti, materie plastiche …

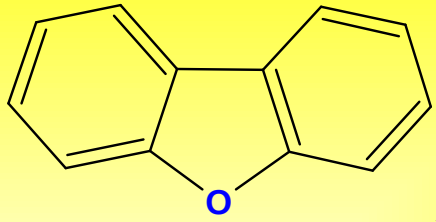
Durante i processi produttivi per la sintesi di prodotti clorurati oppure durante la loro combustione, si liberano alcuni componenti indesiderati, tra i quali le diossine.



Formula di struttura delle diossine (dibenzo-p-diossine)



2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-diossina.



dibenzofurani

Il termine “diossina” indica una serie di molecole del gruppo delle dibenzo-p-diossine e dei dibenzofurani i cui effetti tossico-biologici vengono espressi in riferimento a quelli della 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-diossina.

Vi sono 210 tipi diversi tra diossine (73 tipi) e furani con simili effetti biologici. 17 di questi prodotti sono considerati particolarmente cancerogeni

Emissioni di diossina nell'atmosfera: Quantità calcolate per il 1991 per i Paesi Bassi e previste per il 2000 espresse in g I-TEQ (International Toxicity Equivalents - RIVM/TNO,1991)

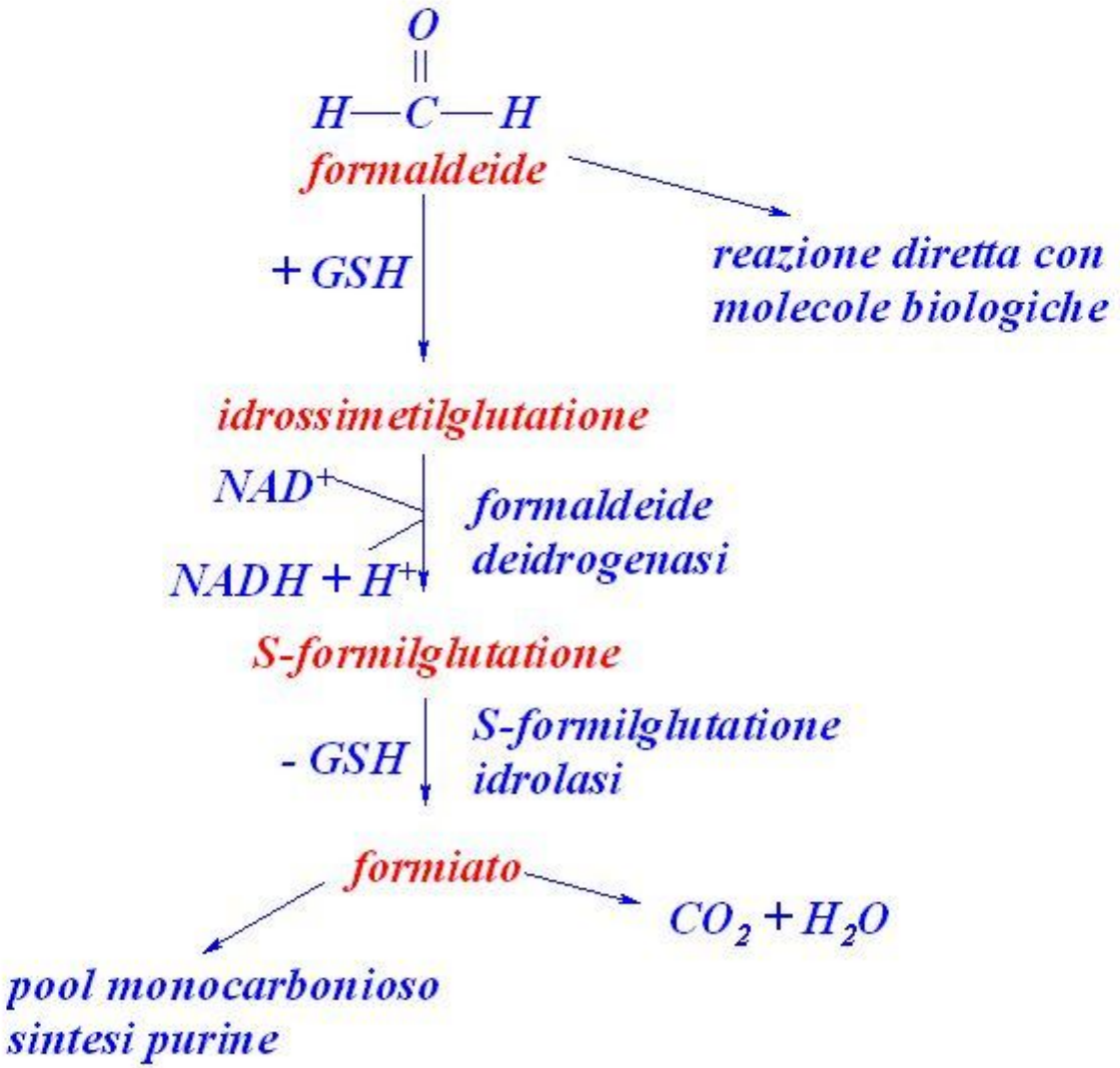
TIPO DI PROCESSO	1991	2000
Incenerimento di rifiuti urbani:	**382**	**3**
Processi di sinterizzazione:	**26**	**3**
Emissioni da PCP (fenoli) usati in passato:	**25**	**20**
Incenerimento di rifiuti chimici:	**16**	**1,7**
Incenerimento di legname:	**12**	**9**
Traffico:	**7**	**2,6**
Industria metallurgica:	**4**	**4**
Combustione di carbone e lignite:	**3,7**	**3,7**
Processi ad alta temperatura (vetro):	**2,7**	**2,7**
Incenerimento di rifiuti ospedalieri:	**2,1**	**0**
Eliminazione di cavi e motori:	**1,5**	**1,5**
Combustione di olii residui:	**1**	**1**
Processi di produzione chimica:	**0,5**	**0,5**
Incenerimento di biogas e fanghi:	**0,3**	**1,5**
Mescolatura asfalto:	**0,3**	**0,3**
Cremazione:	**0,2**	**0,2**
Totale:	**484**	**57,7**

Formaldeide: epidemiologia delle neoplasie e meccanismo d'azione (da Checkoway 2012 e Swenberg 2013)

la Formaldeide dal 1 aprile 2015 viene considerata: cancerogena 1B e **mutagena 2 (Regolamento U.E. n.605/2014 del 5 giugno 2014) in precedenza era classificata 2/3.**

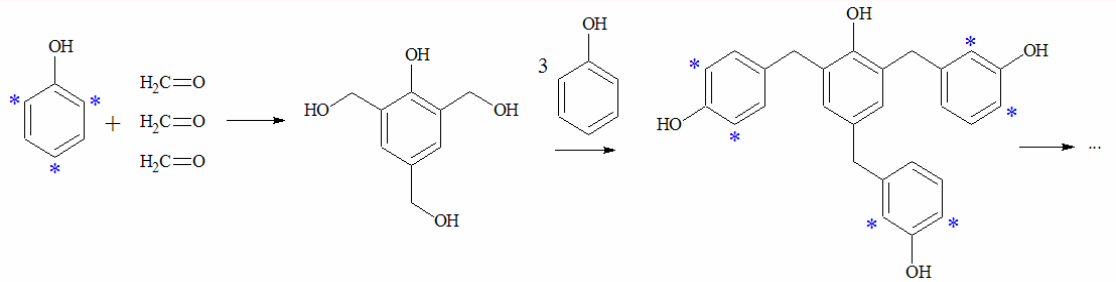
In pratica, ove la formaldeide sia presente e ci siano lavoratori esposti, bisognerà procedere a rivedere il Documento di Valutazione di Rischio secondo le indicazioni del Titolo IX del D.L. 81/08 (protezione da agenti cancerogeni e mutageni) e dare corso a tutti gli obblighi previsti (sistemi chiusi, eliminazione o riduzione del rischio, registro esposti, sorveglianza sanitaria …).

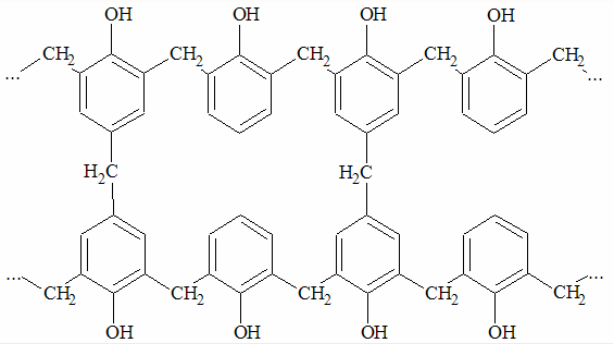
METABOLISMO DELLA FORMALDEIDE



- Nel 2012 sono stati prodotto dall'industria chimica oltre 20 milioni di tonnellate di formaldeide;
- Si forma anche durante la combustione (incendi), quindi con il fumo di sigaretta ed è presente negli scarichi degli autoveicoli;
- E' presente in numerosi prodotti per l'igiene personale e in alcuni medicamenti;
- Si libera da materiali di costruzione (trucciolati)
- Viene usata per fissare tessuti (anatomie patologiche) e per imbalsamare animali

Resine fenoliche (fenolo + formaldeide): con formaldeide in eccesso le ramificazioni aumentano fino a formare un reticolo gigante.





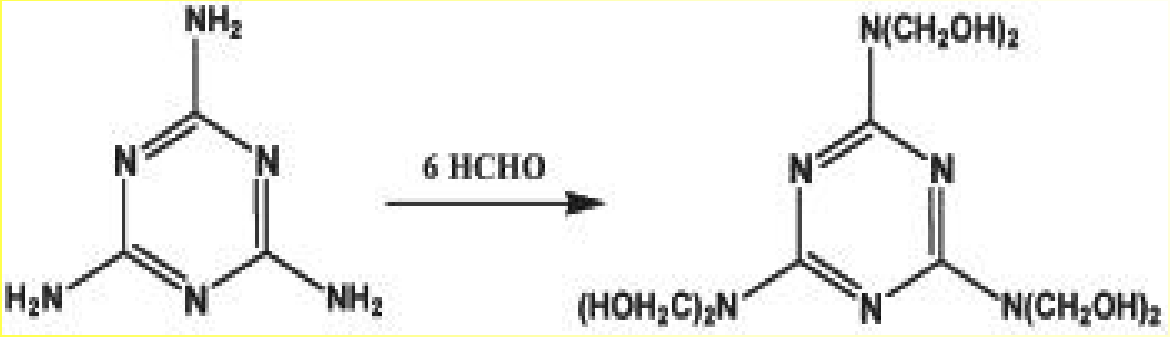
Un laminato è costituito da un materiale poco coerente, legato con resina fenolica che fa da collante. I materiali possono essere vari: trucioli di legno, carta, stoffa, sabbia, fibra di vetro.

La resina fenolica può costituire una piccola parte del totale, anche solo il 10%.

I laminati servono come piani per tavoli di lavoro, ma anche per usi più pregiati: pavimenti, porte, pezzi di macchine, supporti per circuiti stampati.

Resine melamminiche:

(molecole di melammina e di formaldeide in rapporto 1/6)



Impieghi: 1) per laminati plastici rinforzati quali formica e 2) per polveri di stampaggio con riempitivo di cellulosa.

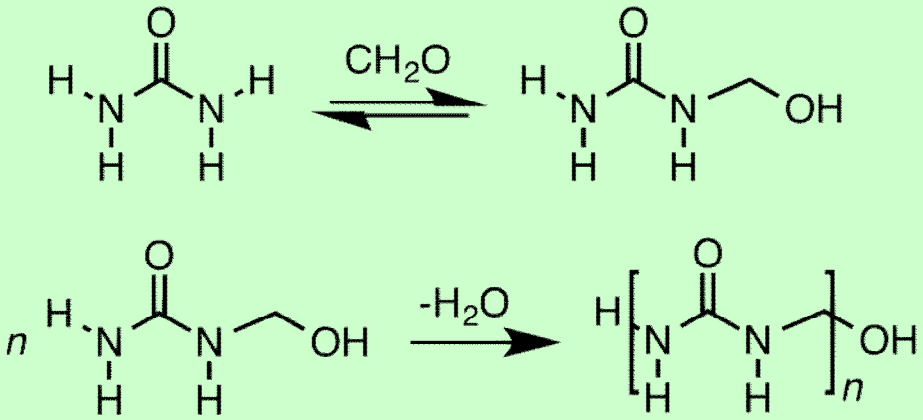
Caratteristiche: ottima resistenza all'abrasione e agli agenti chimici.

Hanno impieghi analoghi a quelli delle resine ureiche, ma vengono preparati prodotti di qualità superiore.

Resine urea-formaldeide

La **colla ureica** (urea-formaldeide) è una delle colle più usate nel settore del legno in particolare nell'operazione di impiallaciatura e nella produzione di pannelli truciolari.

Urea - formaldeide è utilizzata anche in agricoltura come fonte di rilascio controllato di fertilizzanti azotati.



Vengono prodotte circa 1 milione di tonnellate di urea-formaldeide ogni anno. Oltre il 70% di questa produzione viene utilizzata per lavorazioni di legni, compensati, particelle e laminati.

- La formaldeide è uno dei prodotti presenti nel mondo dai tempi più antichi e viene formato e utilizzato dalla maggior parte delle cellule (umane, animali e vegetali);
- Le fonti endogene di formaldeide sono numerose: per il metabolismo delle purine, di aminoacidi, dell'alcool etilico, nella perossidazione dei lipidi e nelle demetilazioni (O- N- S-metil)
- Nell'aria espirata sono presenti costantemente in mediana 4,2 ppm di formaldeide (range 1,2 e 72,7 ppm);
  (dati rilevati in una popolazione di 344 adulti con età media di 61,6 anni) (Moser et al. 2005);
- Nelle urine è rilevabile a concentrazioni comprese tra 50 e 150 µg/L (Takeuchi et al. 2007)

Dati epidemiologici sulla cancerogenesi della formaldeide:

La IARC nel 2009 concludeva una serie di ricerche sull'epidemiologia delle neoplasie da formaldeide sottolineando che vi è sufficiente evidenza di cancerogenesi per l'uomo **in particolare per neoplasie naso-faringee,** ma anche per leucemie in particolare per la leucemia mieloide acuta (in questo caso l'associazione era meno evidente rispetto agli altri tipi di tumori).

“Forest plot” per gli studi che hanno valutato il Rischio Relativo per la comparsa di neoplasie dei seni paranasali in lavoratori esposti a formaldeide.

(Binazzi et al. BMC Cancer 2015)

Per le neoplasie linfoematopoietiche, la sufficiente “evidenza” sostenuta dalla IARC era legata al fatto che alcuni gruppi di lavoro avevano ottenuto associazioni positive tra esposizione a formaldeide e questo tipo di tumori.

- Altri 2 ampi studi di coorti non hanno confermato l’associazione tra esposizioni a formaldeide e tumori ematolinfopoietici (sia per la leucemia mieloide acuta e in modo incontestabile per i linfomi di Hodgkin);
- Un ulteriore studio era positivo, ma con la formaldeide vi erano esposizioni ad altri prodotti cancerogeni: questo studio sottolineava l’inconsistente relazione tra l’intensità delle esposizioni a formaldeide e la comparsa delle neoplasie dei seni paranasali.

Uno studio di coorte del National Cancer Institute (USA) ha segnalato che esposizioni breve e intense (a picco), (ma non dosi cumulative, né intensità media di esposizioni a formaldeide) erano associate ad una maggiore incidenza di leucemie mieloidi e di linfomi di Hodgkin.

- **In questo studio sono stati seguiti nel tempo 25.619 lavoratori di 10 diverse fabbriche: di questi 3478 (14%) erano stati esposti a picchi di formaldeide tra 2 e 4 ppm e 2907 (11%) a picchi di 4 ppm o più; (0,3 ppm = 0,37 mg/m^3)**

In questi lavoratori veniva confermato che moltiplicando dose X tempo (dose cumulativa) non si rilevava alcuna associazione con tumori emato-linfopoietici.

UPPER AIRWAYS CANCER, MYELOID LEUKAEMIA AND OTHER CANCERS IN A COHORT OF BRITISH CHEMICAL WORKERS EXPOSED TO FORMALDEHYDE

Coggon et al. *Am J Epidemiol*. 2014

- **Sono stati seguiti 14.008 lavoratori di 6 industrie chimiche della Gran Bretagna nel periodo dal 1941 al 2012;**
- **La loro mortalità è stata confrontata con quella dell'incidenza nazionale di morte; è stata effettuato uno studio per cercare di associare l'incidenza dei tumori delle prime vie aeree e delle leucemie con l'esposizione a formaldeide.**
- **Nei lavoratori è stato osservato un maggior numero di decessi per neoplasie dell'esofago (100 v 93.1 aspettati) , dello stomaco (182 v 141.4) , del retto (107 v 86.8) , del fegato (35 v 26.9) e del polmone (813 v 645.8) , ma nessuno di questi tumori presentava una relazione dose/risposta con le esposizioni a formaldeide.**
- **Un'analisi caso/controllo di 115 soggetti con neoplasie naso-fariengee, 92 con leucemia e 54 con leucemia mieloide non ha rilevato associazioni con elevate esposizioni a formaldeide.**
- **Questi risultati non sono di supporto all'ipotesi che l'esposizione a formaldeide rappresenti un rischio per la comparsa di leucemie mieloidi e carcinomi naso-faringei; anche nelle esposizioni maggiori l'eccesso di rischio è comunque molto basso.**

- L’aumento dell’incidenza della leucemia mieloide acuta tra i 50-59 anni ed gli 80 anni è di circa 30 volte: questo rende poco probabile che le esposizioni professionali a formaldeide siano in qualche forma associabili a tali patologie tenendo conto che le leucemie hanno tempi di latenza tra esposizioni e comparsa di neoplasia inferiori a quelle dei tumori solidi: 5-7 anni nelle leucemia da radiazioni ionizzanti ; 5-10 anni le leucemie mieloidi acute da chemioterapici antiblastici;
- Inserendo questi tipi di latenza nelle elaborazioni statistiche delle coorti di lavoratori seguite per le neoplasie da formaldeide, nessuna neoplasia ematolinfopoietica è associabile ad esposizioni a picco o cumulative di formaldeide.
- Una revisione critica dei dati ricavati dallo studio di coorte del National Cancer Institute (USA) segnala che non vi sono supporti sufficienti all’ipotesi che la formaldeide causi leucemie mieloidi acute.

- 4 revisioni della letteratura effettuate tra il 1997 e il 2010 hanno fornito un “little support” che la formaldeide provochi neoplasie dei seni paranasali in ambito umano.

- La IARC, “a maggioranza” dei componenti della commissione ha stabilito che la formaldeide causa neoplasie naso-faringee pur tenendo presente che l’intensità delle esposizioni a formaldeide che causano neoplasie in ambito umano non sono ben definibili.

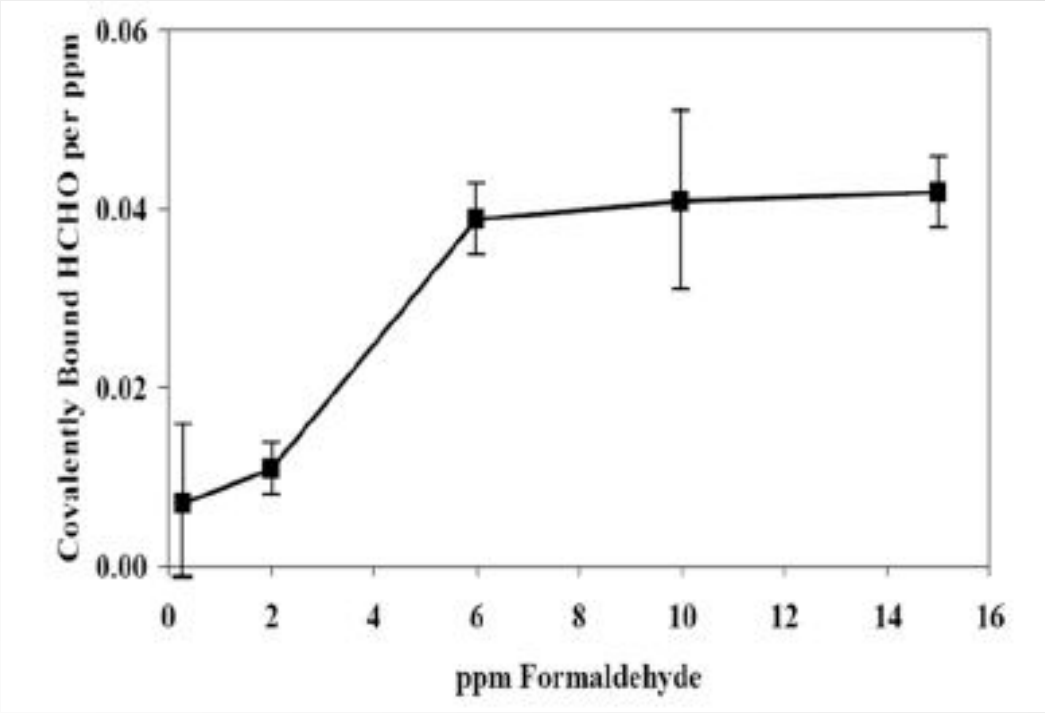
- Linee guida (WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2001)
  La minor concentrazione associata a irritazione di naso e gola nell’uomo dopo una breve esposizione è di 0,1 mg/m^3 (TLV-C = 0,37 mg/m^3 = 0,3 ppm)

  Per evitare significative irritazioni sensoriali nella popolazione generale una buona qualità dell’aria dovrebbe avere concentrazioni di formaldeide inferiori a 0,1 mg/m^3 (come media di 30 minuti). Concentrazioni 10 volte maggiori possono causare danni citotossici della mucosa nasale, pertanto il valore proposto rappresenta un livello di esposizione al quale vi è un rischio trascurabile di comparsa di neoplasie delle prime vie aeree nell’uomo.
- Nell’ambiente esterno si possono misurare concentrazioni tre 0,001 e 0,020 mg/m^3 con picchi fino a 0,1 mg/m^3 con traffico pesante;
- In *indoor* troviamo concentrazioni maggiori anche fino a 0,1 mg/m^3, più spesso con valori tra 0,025 e 0,060 mg/m^3

Dati sperimentali sulla cancerogenesi della formaldeide e sui meccanismi d'azione.

- Nel 1980 uno studio in cui sono stati esposti ratti e topi in ratti ad inalazione a formaldeide per 2 anni a 0 – 2 – 5,6 o 14,3 ppm ha fornito il risultato che solo i ratti esposti alle concentrazioni maggiori (14 ppm) hanno sviluppato neoplasie dei seni paranasali in forma di carcinomi squamo-cellulari. Tali alterazioni sono comparse solo per i tessuti nasali e la trachea prossimale.

- L'inalazione di formaldeide a 5,6 e 14,3 ppm sia nei ratti e nei topi causava la comparsa di riniti, proliferazioni cellulari, metaplasie squamose e displasie epiteliali: queste alterazioni "preneoplastiche" locali regredivano in qualche tempo se l'esposizione a formaldeide veniva interrotta.



- Formazione di legami tra formaldeide e proteine-DNA dopo inalazione di formaldeide in ratti (da Swenberg et al.2013)
- E’ evidente che al di sotto di esposizioni a 6 ppm la quantità di addotti che si formano è considerevolmente inferiore rispetto a quanto si verifica con esposizioni di 6 o più ppm di formaldeide. Ne deriva che esposizioni inferiori a 2 ppm la possibilità di comparsa di neoplasie ai seni paranasali è difficilmente sostenibile.

Studi sulle differenze di comportamento tra formaldeide endogena e formaldeide esogena.

- In condizioni fisiologiche tutte le cellule, producono formaldeide, in parte escreta con l'aria espirata e in parte interagisce con desossiguanidina che legandosi alla cisteina forma addotti abbastanza stabili.
- Facendo inalare per via nasale formaldeide marcata a ratti alla dose di 10 ppm per 6 ore/die per 5 gg si ottengono i seguenti risultati.

Addotti (valore medio) formati dalla formaldeide marcata somministrata per via nasale alla concentrazione di 10 ppm, 6 ore al giorno, per 5 giorni consecutivi:

Periodo di esposizione	Tessuto	addotti alla guanosina (addotti/10^7 guanosina)		addotti alla adenosina (addotti/10^7 adenina)	
		ESOGENI	ENDOGENI	ESOGENI	ENDOGENI
1° giorno	naso	1,28	2,63	non rilevabili	3,95
	polmone	non rilevabili	2,39	non rilevabili	2,62
	fegato	non rilevabili	2,66	non rilevabili	2,62
	milza	non rilevabili	2,35	non rilevabili	1,85
	Mid. osseo	non rilevabili	1,05	non rilevabili	2,95
	timo	non rilevabili	2,19	non rilevabili	2,98
	linfociti	non rilevabili	1,28	non rilevabili	3,8
5° giorno	naso	2,43	2,84	non rilevabili	3,61
	polmone	non rilevabili	2,61	non rilevabili	2,47
	fegato	non rilevabili	3,24	non rilevabili	2,87
	milza	non rilevabili	2,35	non rilevabili	2,23
	Mid. osseo	non rilevabili	1,17	non rilevabili	2,99
	timo	non rilevabili	1,99	non rilevabili	2,48
	linfociti	non rilevabili	1,1	non rilevabili	3,66

Addotti (valori medi) rilevabili nelle cellule dell'epitelio nasale determinati da inalazione di formaldeide per 6 ore

Esposizione in ppm	addotti alla guanosina (addotti/10^7 guanosina)	
	ESOGENI	ENDOGENI
0,7± 0,2	0,039	3,62
2 ± 0,1	0,19	6,09
5,8 ± 0,5	1,04	5,51
9,1 ± 2,2	2,03	3,41
15,2 ± 2,1	11,15	4,24

A 0,7 ppm di formaldeide, nel naso, vi erano circa 100 addotti endogeni da formaldeide per ogni addotto al DNA da formaldeide esogena.

Solo esposizioni a 15 ppm di formaldeide determinano la formazione di addotti al DNA in numero maggiore di quelli presenti fisiologicamente.

- Mentre gli addotti della formaldeide endogena hanno concentrazioni abbastanza costanti nel tempo, quelli che si formano per inalazione di formaldeide inalata per via nasale (10 ppm per 6 ore) vengono “eliminati” nell’arco di circa 15 giorni.
- Il calo nelle prime 6 ore dopo l’esposizione è da attribuire alla morte di numerose cellule della mucosa nasale e non a riparazione del DNA, mentre in fasi successive il calo degli addotti è dovuto a processi di riparazione o a decomposizione spontanea degli addotti;

- I numerosi studi sintetizzati rappresentano una chiara dimostrazione che la formaldeide inalata non può raggiungere tessuti che siano lontani dal punto di contatto della formaldeide.

- La sua biodisponibilità è tale da rendere biologicamente “non possibili” le associazioni rilevate epidemiologicamente tra esposizioni a formaldeide e neoplasie linfoematologiche.