

Versione marzo 2018

Factsheet

Sostanze cancerogene con valori soglia

Michael Koller**Abstract**

Nella tutela dei lavoratori, tutte le sostanze cancerogene sono state considerate fino ad oggi senza valore soglia. I cancerogeni senza valore soglia possono causare il cancro anche in quantità minime. Questo rischio può essere mantenuto il più basso possibile rispettando il principio di minimizzazione. Tuttavia, secondo le attuali conoscenze, molti agenti cancerogeni presentano una concentrazione soglia sotto la quale non sussiste alcun aumento del rischio di cancro. Per questi cancerogeni, se viene rispettato il valore MAC, è soddisfatto il principio di minimizzazione. È pertanto di grande importanza, per quanto concerne le misure da adottare per la tutela dei lavoratori, poter distinguere tra i due tipi di sostanze cancerogene. Nell'elenco svizzero dei valori limite, i cancerogeni che secondo la Suva presentano una concentrazione soglia vengono contrassegnati dal 2016 con una notazione speciale.

Introduzione

Le sostanze di lavoro cancerogene vengono classificate in Svizzera nelle seguenti tre categorie:

- C1_A Sostanze che sono **notoriamente** cancerogene negli esseri umani. La classificazione si basa soprattutto su prove riscontrate negli esseri umani.
- C1_B Sostanze che sono **probabilmente** cancerogene negli esseri umani. La classificazione si basa soprattutto su prove riscontrate negli animali.
- C2 Sostanze che sono **possibilmente** cancerogene negli esseri umani. La classificazione si basa su prove che giustificano il sospetto di un effetto cancerogeno, ma che tuttavia non sono sufficienti per la classificazione nella categoria C1.

La formulazione delle tre categorie è la stessa del regolamento CLP¹ dell'UE. La classificazione all'interno di una categoria può però differire dal regolamento CLP, perché la Suva decide autonomamente (in accordo con la Commissione svizzera per i valori limite) in merito alla classificazione.

Nella classificazione di una sostanza in una categoria di cancerogeni, viene analizzata solo la forza delle prove disponibili riguardo alla cancerogenicità. Altri fattori, come ad esempio l'intensità di esposizione necessaria a questa sostanza per provocare il cancro, non vengono presi in considerazione. Di conseguenza, in una singola categoria di cancerogeni si trovano sostanze cancerogene di potenza molto differente, con e senza valore soglia. Così, ad esempio, l'OMS ha classificato i prodotti della carne (p. es. carne affumicata, fermentata, salata, insaccata) come chiaramente cancerogeni [1] e li ha inseriti nella classe di cancerogeni più elevata, nella quale si trova ad esempio l'aflatossina, altamente potente, anche se per causare il cancro è necessaria una quantità di insaccati di parecchi ordini di grandezza maggiore rispetto a quella dell'aflatossina. Questo rudimentale modo di classificare le sostanze cancerogene ha suscitato ripetutamente delle critiche [2]. Per inciso, delle oltre 900 sostanze esaminate dall'OMS, solo il caprolattame è stato classificato come probabilmente non cancerogeno: tutte le altre sostanze sono, a concentrazione sufficientemente elevata (nella vita quotidiana spesso irrilevante), almeno «possibilmente» cancerogene o non classificabili. Una tale forma semplificata di classificazione può portare a errori di valutazione e generare ansie da parte di un lettore non preparato. Per poter valutare correttamente il rischio di cancro, non è sufficiente la sola conoscenza della categoria di cancerogeni. È necessaria un'analisi completa del rischio, che comprenda la potenza e il meccanismo di cancerogenesi. Sono stati elaborati degli approcci per una classificazione più differenziata nelle classi di cancerogeni [3], che però non sono ancora sufficientemente sviluppati e non vengono (ancora) utilizzati. Un primo passo verso una categorizzazione più significativa è l'etichettatura delle sostanze cancerogene che presentano un valore soglia. Per queste sostanze, infatti, viene meno il principio di minimizzazione. Tale etichettatura è stata introdotta dalla Suva nel 2016. In questa factsheet illustriamo le basi scientifiche e il loro significato nella pratica.

Come si sviluppa il cancro?

Il passo cruciale nello sviluppo del cancro è il danneggiamento del DNA. I danni del DNA sono molti comuni e compaiono in una cellula ogni giorno migliaia di volte. Tuttavia, la maggior parte di questi danni del DNA non sono permanenti, perché vengono riparati dalla cellula o perché la cellula muore. Se però insorge un danno del DNA permanente ed ereditabile (cioè una mutazione), questo può costituire il primo passo nello sviluppo di un cancro. Questo si verifica, tuttavia,

¹ Regolamento (CE) n. 1272/2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele.

solo se la mutazione si trova in una regione specifica del DNA, ad esempio in un gene oncosoppressore² o in un proto-oncogene³.

Questo primo passo nella cancerogenesi viene denominato **iniziazione** (vedere figura 1) [4]. Esso si realizza attraverso l'azione delle cosiddette sostanze genotossiche. I cancerogeni genotossici reagiscono fisicamente con il DNA, causando mutazioni nei geni o nei cromosomi. Si distinguono:

- mutazioni geniche: possono comparire attraverso la formazione di addotti al DNA o la rottura del filamento del DNA. Questo causa errori di lettura del filamento modificato del DNA durante la replicazione.
- aberrazioni cromosomiche strutturali: si tratta di alterazioni della struttura dei cromosomi, che si possono osservare ad esempio dopo le rotture in un cromosoma, con conseguente perdita o non corretto assemblaggio di parti dei cromosomi. Le sostanze che provocano tali rotture cromosomiche sono denominate clastogeni.
- aberrazioni cromosomiche numeriche: si tratta di alterazioni del numero dei singoli cromosomi (denominate anche aneuploidie). Esse insorgono ad esempio in caso di compromissioni della divisione cellulare e dell'apparato del fuso. I cancerogeni che causano tali aberrazioni numeriche sono denominate aneugeni.⁴

La reazione con il DNA può avvenire attraverso il cancerogeno stesso o attraverso un metabolita del cancerogeno. Nel primo caso si parla di sostanze genotossiche dirette, nel secondo caso di sostanze genotossiche indirette. Esempi di cancerogeni genotossici diretti sono gli epossidi, le immine o gli alchili. Esempi di sostanze genotossiche indirette sono gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA), le nitrosamine, le amine aromatiche o i carbammati.



Fig. 1: «Multistage Model» con le singole fasi dello sviluppo del cancro

² Un gene oncosoppressore è un gene il cui prodotto inibisce la nascita di un tumore. Esso inibisce, infatti, la proliferazione delle cellule sede di una mutazione.

³ Un proto-oncogene è un gene presente in una cellula sana che si trasforma in un oncogene attraverso una mutazione. L'oncogene codifica per una proteina che promuove la proliferazione della cellula mutata, favorendo lo sviluppo di un tumore.

⁴ Gli aneugeni appartengono, secondo la definizione, anche ai cancerogeni non genotossici (vedere sotto).

La sola iniziazione non è di regola sufficiente a far sì che da una cellula con una mutazione si sviluppi un tumore maligno. Per lo sviluppo di un tumore maligno sono necessarie fasi ulteriori.

La fase successiva della cancerogenesi è la **promozione**. Per azione di altre sostanze cancerogene, si manifesta la proliferazione della cellula iniziata e si origina una lesione pre-neoplastica.

Nella fase di promozione intervengono i cancerogeni non genotossici. Questi cancerogeni non genotossici non reagiscono con il DNA stesso, ma sono coinvolti in meccanismi che favoriscono lo sviluppo del cancro. Questi processi comprendono tra l'altro la stimolazione del tasso di divisione cellulare, l'avvio di infiammazioni croniche, l'inibizione degli enzimi di riparazione, la formazione di ROS (Reactive Oxygen Species), l'inibizione dell'apoptosi e del sistema immunitario o l'attivazione di recettori, quali ad esempio il recettore arilico (AhR) o il recettore degli estrogeni (ER). Tra le alterazioni non genotossiche vengono inclusi spesso processi epigenetici, quali ad esempio la metilazione del DNA, l'acetilazione dell'istone e le alterazioni dell'RNA non codificante. Esistono varie definizioni del concetto di «epigenetica». Con questo termine si intendono le influenze permanenti o ereditabili del fenotipo o dell'attività genica mediante interventi sui cromosomi, senza alterare la sequenza del DNA. Questa definizione si basa essenzialmente sulle definizioni del Cold Spring Harbor Meeting (2008) [5] e del NIH Roadmap Epigenomics Project (dal 2013) [www.roadmapepigenomics.org].

Le sostanze non genotossiche agiscono dunque da promotori, cioè favoriscono la proliferazione della cellula danneggiata da un iniziatore. Sono necessarie per lo più concentrazioni relativamente elevate di sostanze non genotossiche per un periodo prolungato, per rendere i promotori efficaci. Contrariamente ai processi genotossici, i meccanismi non genotossici sono non stocastici (cioè non casuali).

L'ultima fase del «Multistage Model» è la **progressione**. In questa fase si arriva alla trasformazione maligna irreversibile della lesione pre-neoplastica, dovuta a ulteriori alterazioni genetiche. Queste alterazioni comprendono soprattutto interventi genotossici, strutturali, sui cromosomi ad opera di agenti clastogeni. Ora il tumore maligno cresce autonomamente.

Sostanze cancerogene senza concentrazioni soglia

Per le sostanze genotossiche, non è nota alcuna concentrazione soglia cancerogena. Anche le più piccole concentrazioni possono, almeno teoricamente, scatenare il cancro (figura 2). Anche i cancerogeni i cui dati non consentono alcuna affermazione definitiva sulla presenza o l'assenza di una soglia, vengono trattati per precauzione come cancerogeni senza concentrazione soglia.

In realtà, anche i cancerogeni «senza soglia» potrebbero presentare una soglia [6], perché non tutti i danni al materiale genetico portano a una neoplasia maligna. La cellula interessata può impedire con vari meccanismi, quali riparazione del DNA, regolazione del ciclo cellulare, apoptosi, detossificazione o processi immunologici, la trasformazione di una cellula danneggiata in un tumore maligno. Questi meccanismi sono tuttavia efficaci solo fino a un certo grado. Questa concentrazione soglia viene denominata da alcuni autori «soglia biologica». Essa si

situa in un intervallo di concentrazione talmente basso da essere per lo più irrilevante per la tutela dei lavoratori e tale per cui si assume in via prudenziale una soglia mancante.

La soglia biologica potrebbe però essere significativa nel calcolo dei rischi di cancro, se venissero assunti come base gli esperimenti sugli animali. Questi esperimenti vengono spesso condotti con dosi irrealisticamente elevate, che travolgono tutti i meccanismi di riparazione. Dall'incidenza del cancro qui osservata, si estrapolano sull'uomo i risultati riferiti al rischio sul posto di lavoro desiderato, risultati che spesso sono distanti di parecchi ordini di grandezza. Le concentrazioni calcolate possono essere molto basse nei cancerogeni deboli e oscillare nell'ambito della soglia biologica (o nel rumore di fondo del cancro). Per alcune sostanze cancerogene si deve inoltre tenere presente che esse sono sostanze endogene, cioè prodotte dall'organismo umano, e che estrapolazioni troppo ardite portano in quest'ambito naturale di concentrazioni. Questo è ad esempio il caso dell'isoprene o dell'etanolo.

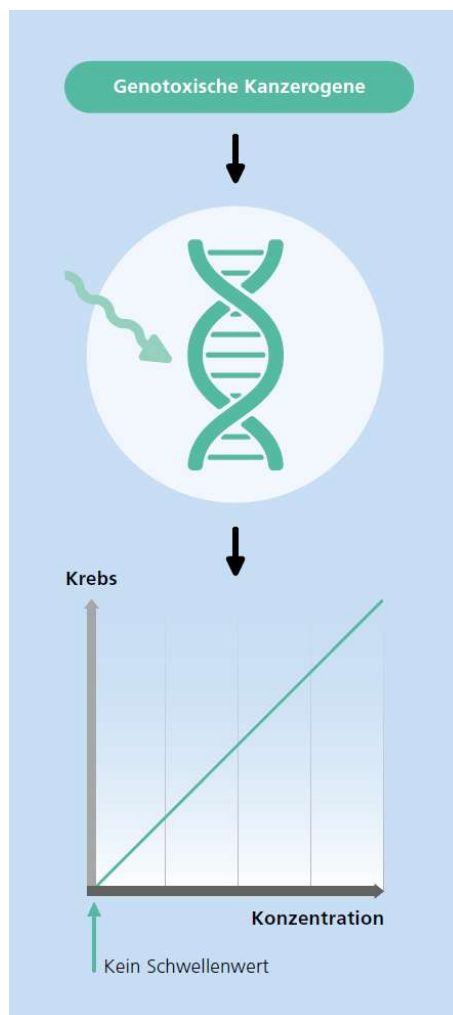


Fig. 2: sostanze cancerogene senza valore soglia

Sostanze cancerogene con concentrazione soglia

Per i cancerogeni non genotossici si può osservare un valore soglia (figura 3). Anche i cancerogeni che agiscono esclusivamente sui cromosomi possono avere una soglia. Di questi fanno parte gli inibitori della topoisomerasi II⁵ e dell'apparato del fuso.

Per le sostanze molto debolmente genotossiche, l'effetto cancerogeno è visibile solo a concentrazioni più elevate e si differenzia dallo sfondo naturale. In questo caso, si parla di «practical threshold» o di «apparent threshold» (soglia funzionale o soglia apparente). Non si tratta, quindi, di un vero valore soglia in senso stretto, ma, essendo il contributo all'ulteriore rischio di cancro trascurabile al di sotto di una certa concentrazione, questa concentrazione è considerata come soglia «apparente».



Fig. 3: sostanze cancerogene con valori soglia

⁵ La topoisomerasi II è un enzima che scioglie le spire dell'elica del DNA.

Un interessante fenomeno che si può osservare in determinate sostanze cancerogene con valore soglia, è l'**ormesi** (figura 4). Al di sotto della concentrazione soglia, l'incidenza del cancro al di sopra di un determinato intervallo di concentrazione è minore dell'incidenza di fondo del cancro. Questa variante è stata descritta, ad esempio, nei cancerogeni epatici non genotossici come la TCDD (una diossina) e in alcuni ormoni.

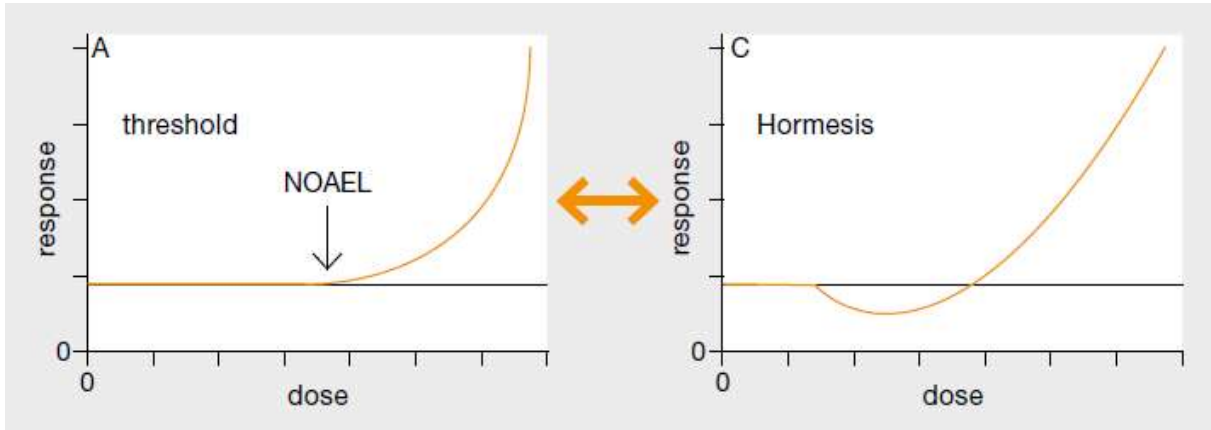


Fig. 4: ormesi

Alla domanda se esista una soglia d'azione e dove si trovi non è sempre semplice dare una risposta, perché le sostanze cancerogene possono agire contemporaneamente in diversi modi. Esistono ad esempio delle sostanze che presentano una soglia relativa all'effetto cancerogeno in un organo e non in un altro. In un ampio studio condotto su decine di migliaia di topi («mega-studio sul topo»), si è dimostrato che il 2-acetilaminofluorene agisce nel fegato senza soglia, mentre nella vescica urinaria provoca il cancro solo al di sopra di un determinato dosaggio [7]. Un altro esempio è il benzo[a]pirene, che si lega al recettore dell'arilidrocarbonio e agisce, quindi, come promotore non genotossico; il prodotto di degradazione epossidico del benzo[a]pirene, tuttavia, si lega come addotto al DNA e agisce così nell'iniziazione. In quest'ultimo caso, si comporta come cancerogeno genotossico indiretto.

Diversi comitati, come lo SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits della UE) [8] o la DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) [9], etichettano separatamente le sostanze cancerogene che presentano una soglia d'azione. Lo **SCOEL** distingue quattro gruppi di sostanze cancerogene, di cui due sono riservati ai cancerogeni con valore soglia: nel gruppo C si trovano i cancerogeni genotossici con una «practical threshold», nel gruppo D sono classificati i cancerogeni non genotossici e non-DNA reattivi con un vero valore soglia (figura 5):

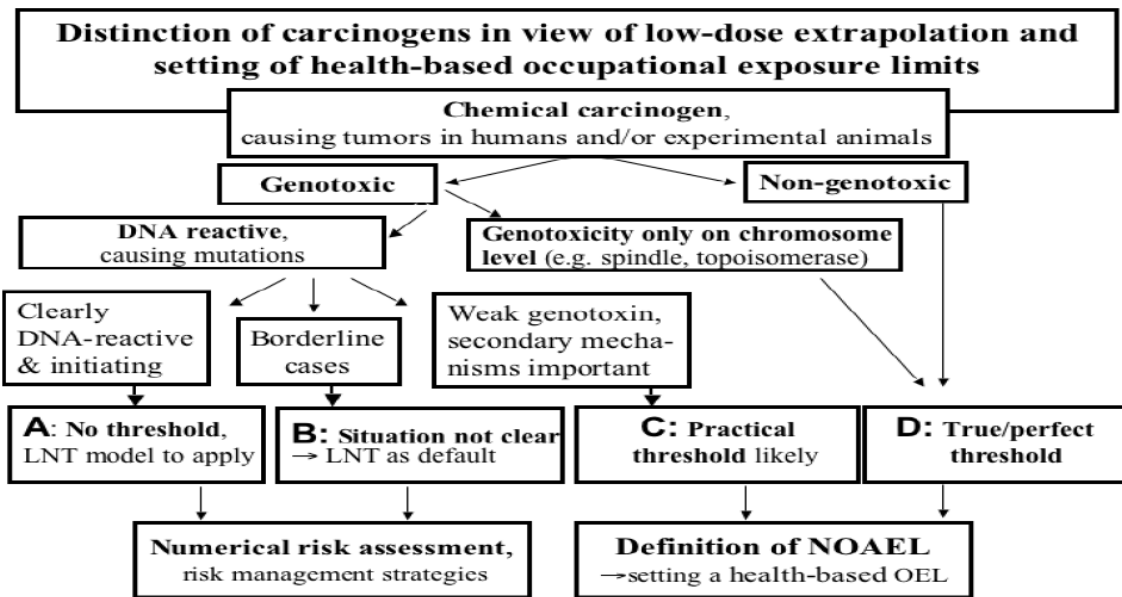


Fig. 5: valutazione dei cancerogeni e dei mutageni chimici secondo lo SCOEL [8]

La **DFG** distingue cinque categorie di sostanze cancerogene. Nelle categorie 4 e 5 si trovano i cancerogeni con valore soglia. Come per lo SCOEL, anche qui si distingue tra sostanze non genotossiche (classe 4) e genotossiche (classe 5).

Nel **regolamento CLP**, non esistono classi separate di cancro per sostanze cancerogene con valore soglia. È possibile, però, in determinate circostanze, sotto-classificare i cancerogeni C1 con valore soglia nella categoria di cancerogeni C2 (vedere «Guidance on the Application of the CLP Criteria» dell'ECHA, capitolo 3.6.2.3.2) [10].

Nell'**elenco svizzero dei valori limite**, a differenza dello SCOEL o della DFG, non ci sono classi di cancerogeni con valore soglia. Si trova però, in aggiunta alla notazione del cancro, un carattere # quando è presente un valore soglia (ad esempio, C1_A[#]). Al contrario delle categorie separate di cancerogeni con valore soglia di SCOEL e DFG, la notazione svizzera # non fornisce informazioni sulla genotossicità di una sostanza. D'altra parte l'etichettatura svizzera consente di confrontare la classificazione di una sostanza cancerogena in una categoria di cancro direttamente con la classificazione di questa sostanza nel regolamento CLP, perché le formule usate per la classificazione coincidono. Ciò facilita localmente il compito del medico del lavoro e dell'igienista del lavoro.

Attualmente, 9 cancerogeni presentano una notazione #: butilidrossitoluene (BHT), cadmio e suoi composti, diclorometano, dietilesilftalato (DEHP), 1,2 eposipropano, formaldeide, esaclorobutadiene, isoprene e tricloretere. Tutti sono cancerogeni C1_B. In totale, nell'elenco svizzero dei valori limite si trovano 11 cancerogeni C1_A (incl. i composti), 68 cancerogeni C1_B e 61 cancerogeni C2.

Impatto sulla tutela dei lavoratori

Per le **sostanze cancerogene senza valore soglia**, si presuppone che anche le più piccole concentrazioni possano provocare il cancro. Sebbene anche queste sostanze «senza soglia» possano presentare una soglia biologica, questa è presente di solito a una concentrazione talmente bassa da far apparire giustificata un'estrapolazione della funzione dose/rischio attraverso il punto zero nella tutela dei lavoratori. Per le sostanze senza soglia, rispettare un valore MAC (concentrazione massima nei luoghi di lavoro) non protegge dunque con certezza da un rischio residuo di cancro. Per questo, alcuni comitati scientifici, quali la DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) o in parte anche il SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits dell'UE) o il DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Safety), non assegnano più alcun valore limite basato sulla salute per i cancerogeni genotossici. Essi calcolano, invece, i rischi di cancro che si prevedono con l'esposizione a determinate concentrazioni. Ciò è possibile, tuttavia, solo per alcune (poche) sostanze e il calcolo, come già accennato, è gravato da qualche incertezza.

Nella determinazione di valori limite legalmente vincolanti, il legislatore prende in considerazione i rischi di cancro calcolati dai comitati scientifici, ma deve anche tener conto della fattibilità e degli aspetti socio-economici. Ciò spiega perché, anche rispettando un valore MAC, non si può escludere un certo rischio di cancro. Il rischio di cancro è tanto minore quanto più bassa è la concentrazione e quanto più piccola è la potenza cancerogena della sostanza. Esso va tenuto il più basso possibile, riducendo al minimo il grado e la durata dell'esposizione (principio di minimizzazione). Le precauzioni devono però essere realizzabili con costi proporzionati (principio ALARA = **as low as reasonably achievable**).

Per le **sostanze cancerogene con valore soglia** viene meno il principio di minimizzazione, perché, se si rispetta il valore MAC, non è da prevedere un rischio aumentato di cancro. Nell'elenco svizzero dei valori limite, queste sostanze sono contrassegnate con il carattere #, che si trova dietro la notazione C.

Le sostanze C1 per le quali ci sono delle considerazioni meccanicistiche che implicano l'esistenza di una soglia di altezza attualmente non nota, vengono trattate come cancerogeni senza concentrazione soglia e per queste sostanze va applicato il principio di minimizzazione. Esse non sono contrassegnate dal segno #. Per le sostanze C2 non è mai presente una notazione #, perché per queste sostanze non va applicato il principio di minimizzazione. L'assegnazione di una notazione # non avrebbe quindi conseguenze per quanto riguarda le misure di tutela dei lavoratori.

Bibliografia

1. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet Oncology*. 2015;16:1599-1600.
2. Nationalfonds S. Warnungen verwirren Konsumenten. *Horizonte*. 2016;108.
3. Hennes C, Batke M, Bomann W, et al. Incorporating potency into EU classification for carcinogenicity and reproductive toxicity. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*. 2014;70:457-467.
4. Luch A. Nature and nurture - lessons from chemical carcinogenesis. *Nature reviews Cancer*. 2005;5:113-125.
5. Berger SL, Kouzarides T, Shiekhhattar R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes & development*. 2009;23:781-783.
6. Greim H, Albertini RJ. Cellular Response to the genotoxic insult: the question of threshold for genotoxic carcinogens. *Toxicol Res*. 2015;4:36-45.
7. Poirier MC, Fullerton NF, Kinouchi T, Smith BA, Beland FA. Comparison between DNA adduct formation and tumorigenesis in livers and bladders of mice chronically fed 2-acetylaminofluorene. *Carcinogenesis*. 1991;12:895-900.
8. SCOEL. Methodology for the Derivation of Occupational Exposure Limits. European Commission. 2013.
9. DFG. MAK- und BAT-Werte-Liste 2014. In: Wiley-VCH, ed. Weinheim; 2014.
10. ECHA. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Helsinki: ECHA; 2012.