



Sistema Socio Sanitario
Regione
Lombardia
ATS Milano
Città Metropolitana



INAIL
Direzione Regionale Lombardia

CIIP
Consulta Interassociativa
Italiana per la Prevenzione

Centro per la Cultura della Prevenzione nei luoghi di lavoro e di vita

GESTIONE DEL RISCHIO CHIMICO E CANCEROGENO IN SANITÀ - PARTE 1: FOCUS FORMALDEIDE

**Studi sperimentali ed epidemiologici sulle neoplasie da
formaldeide: sorveglianza sanitaria, registri degli esposti e ruolo
del Medico Competente.**

Prof. Luigi Perbellini Università di Verona.

28 settembre 2016

Milano FAST piazzale Morandi 2

Ore 9.00-13.30

Formaldeide: da: "International Chemical Safety Cards

- Fattore di conversione: $1 \text{ ppm} = 1.23 \text{ mg/m}^3$
- A temperatura ambiente è in forma gassosa e con odore pungente
- Soglia olfattiva: 0.13 ppm
- Solubilità in acqua: molto buona
- Coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua come log Pow: 0.35 (molto basso)



Infiammabile



- gas compresso



- tossico



Tossico a lungo termine (cancerogeno)

- La formaldeide è uno dei prodotti presenti nel mondo dai tempi più antichi e viene formata e utilizzata dalla maggior parte delle cellule (umane, animali e vegetali); molta formaldeide è di origine endogena;
- Le fonti endogene di formaldeide sono numerose: per il metabolismo delle purine (DNA-RNA), di aminoacidi (proteine), dell'alcool etilico, nella perossidazione dei lipidi e nelle demetilazioni (O- N- S-metil);
- Anche se non esposti a formaldeide, eliminiamo costantemente con l'aria espirata parte della formaldeide che ogni nostra cellula produce;
- Nelle urine è rilevabile a concentrazioni comprese tra 50 e 150 µg/L (Takeuchi et al. 2007).

Esposizioni extraprofessionali a formaldeide:

- **La formaldeide è ubiquitaria ed è stata rilevata anche nell'acqua imbottigliata per uso alimentare, nelle acque superficiali e sotterranee, nella soia, nel cibo. La quota che viene inalata è molto minore di quella che viene ingerita con i cibi (SCOEL 2015).**
- **La popolazione generale è esposta a formaldeide per via inalatoria respirando l'aria *indoor* o *outdoor*: la quota inalata per il 98% è legata ad «esposizioni indoor»**
- ***Fonti di formaldeide*: numerosi prodotti cosmetici, l'arredo della casa, detersivi per lavanderia, carta da parati, disinfettanti, saponi, lacche, come antimuffa per abiti e lenzuola o in case-vacanze, tutte le sorgenti di combustione compreso il fumo di sigaretta (un fumatore assorbe 2 - 3,5 mg/die), stufe a legna, ma anche cibo e acqua.**

• NTP –USA 2013 - 7. WHO. Air Quality Guidelines for Europe, 2000

L'esposizione professionale a formaldeide può verificarsi in numerose industrie:

- **manifattura di formaldeide e resine a base di formaldeide,**
 - **produzione di mobili e prodotti a base di legno,**
 - **produzione di plastiche,**
 - **Imbalsamazione e laboratori di isto-patologia o di biologia,**
 - **attività di fonderia (preparazione delle “anime”),**
 - **costruzioni,**
 - **Agricoltura (fertilizzanti).**
-
- **Le esposizioni più intense sono state documentate nell'industria dei prodotti riciclati dal legno, nei servizi funebri e crematori.**

- Nel 2012 sono stati prodotte 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 medicinali;
- Si libera da materiali di costruzione (trucciolati)
- Viene usata per fissare tessuti (anatomie patologiche) e per imbalsamare animali

Metabolismo della formaldeide

- La formazione endogena della formaldeide si associa alla presenza in tutte le cellule dell'organismo dell'enzima formaldeide deidrogenasi che la metabolizza in formiato.
- La formaldeide è una piccola molecola molto reattiva, che, quando inalata, interagisce prontamente con le cellule con cui viene a contatto che la ossidano a formiato;
- Esposizione sperimentale in ambito umano: a 1,9 ppm per 40 minuti non determina alcun incremento nei livelli di formaldeide nel sangue: nelle cellule in cui penetra viene rapidamente metabolizzata. Anche quando ingerita le cellule del tratto intestinale la trasformano in formiato;

Non sono quindi disponibili metodi che permettano di utilizzare la formaldeide o suoi metaboliti quali indicatori biologici di esposizione.

Effetti biologici precoci

- L'irritazione da vapori di formaldeide delle prime vie aeree, delle congiuntive e della cute si manifesta con una sensazione di vellichio pungente, bruciore al naso, alla gola, agli occhi e alla cute (dermatiti irritative e in pochi casi con sensibilizzazione allergica);
- Può anche insorgere una sensazione di costrizione e/o oppressione al torace, difficoltà respiratoria, tosse, la cui gravità è proporzionata alle concentrazioni ambientali ed esacerbata per ripetute esposizioni.
- Tutti questi sintomi sono prevenibili solo con adeguata igiene ambientale.

ATSDR - 2010.

Concentrazioni
in aria (ppm)

> 50

Effetti sull'uomo

Nessun studio

- Effetti in animali

Sanguinamento nasale,
edema polmonare

2010

11 - 50

Nessun studio

Irritazione oculare e ulcerazioni nasali, aumento resistenze vie aeree, atassia, svogliatezza, epatocitolisi, riduzione del peso corporeo e di quello dei feti, tumori nasali, ridotta sopravvivenza

6 - 10,9

Irritazione di occhi, naso, gola e cute (anche eczemi), aumento resistenze vie aeree

Irritazione oculare e ulcerazioni nasali, aumento resistenze vie aeree, disfunzione dei testicoli, epatocitolisi, tumori nasali e ridotta sopravvivenza.

2 - 5,9

Irritazione di occhi, naso, gola e cute (anche eczemi), aumento resistenze vie aeree

Irritazione di occhi, naso e gola, aumento resistenze vie aeree, aumento risposte allergiche, ridotta attività motoria, epatocitolisi, riduzione del peso corporeo.

0,6 - 1,9

Irritazione di occhi e naso, eczemi, aumento resistenze vie aeree

Aumento resistenze vie aeree, interferenze sull'apprendimento e sulla memorizzazione.

0,1 - 0,5

Irritazione di occhi e naso, aumenti di asma e allergie, - tests sulla memoria breve

Aumento resistenze vie aeree, ridotta attività motoria, interferenze sull'apprendimento e sulla memorizzazione, maggiori allergie.

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

- Nel 1980 uno studio in cui sono stati esposti ratti e topi ad inalazione di 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 (14,3 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.

La formaldeide riesce a formare addotti con proteine e con DNA?

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.

Formazione di addotti tra formaldeide e proteine-DNA dopo inalazione di formaldeide in ratti (da Swenberg et al.2013)

- **Al di sotto di esposizioni a 6 ppm la quantità di addotti che si formano non si differenzia dai livelli “fisiologici – naturali”;**
- **Ne deriva che con 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 escretata 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 (Lu et al. 2010):

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
In tutti gli altri tessuti (polmone, fegato, milza, Mid. Osseo, timo, Linfociti)		Non rilevabili	In media circa 2	Non rilevabili	In media circa 3
5° giorno	naso	2,43	2,84	Non rilevabili	3,61
In tutti gli altri tessuti (polmone, fegato, milza, Mid. Osseo, timo, Linfociti)		Non rilevabili	In media circa 2,5	Non rilevabili	In media circa 3

In sintesi le sperimentazioni su animali segnalano che la formaldeide può causare neoplasie dei seni paranasali con esposizioni rilevanti (> 14 ppm).

Per la formaldeide esogena, la formazione di addotti al DNA, che è il meccanismo principale della cancerogenesi, inizia con esposizioni da 6 ppm ed oltre.

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 ai tumori naso-faringei).

Il più ampio studio di coorte del National Cancer Institute (USA) (25.619 lavoratori di 10 diverse fabbriche seguiti per oltre dal 1966: 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/m³) ha segnalato che i lavoratori esposti a formaldeide presentavano un'incidenza di neoplasie naso-faringee significativamente maggiore rispetto a quanto rilevato nella popolazione generale.

Nei lavoratori con esposizioni brevi e intense (a picco) è stata rilevata anche una maggiore incidenza di leucemie mieloidi e di linfomi di Hodgkin, non rilevate da altri studi.

Conclusions

The results of the analysis of nasopharyngeal cancer risk in the NCI cohort published by Beane Freeman et al. [8] are misleading because they are based on inappropriate regression analyses (Marsh 2016).

Questi risultati del NCI sono stati pubblicati da Hauptmann et al. nel 2004 e aggiornati nel 2013 da Beane Freeman. Nel 2016 una revisione dei dati della stessa coorte ha segnalato che le conclusioni non erano confermate e che vi erano stati errori di elaborazione statistica (Marsh 2016).

- **Numerosi studi forniscono 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.**

**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.**

- **L'analisi caso/controllo di 115 soggetti con neoplasie naso-faringee, 92 con leucemia e 54 con leucemia mieloide non ha rilevato alcuna associazione con 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.**

**Limiti di esposizione
professionale per il Regno Unito:
TWA (8 ore): 2 ppm (2,5 mg/m³)
STEL (15 min): 2 ppm =2,5 mg/m³)**

(Fonte HSE: 2011)

Forza cangerogenetica della Formaldeide

Esposizioni professionali e neoplasie dei seni paranasali: metanalisi

(Binazzi et al. BMC Cancer 2015)

Tipi di esposizioni	Rischio Relativo	RR: adeno-carcinomi	RR: Ca squamocellulari
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)		

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	Fraresi 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

- 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 circa 20 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”;

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 categoria 1.

Tali dati possono essere tratti da studi che dimostrano la presenza di effetti cancerogeni limitati 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:

Cancerogeni chimici
(Responsabili della comparsa di tumori negli uomini e/o negli animali da esperimento)

Genotossici

Non genotossici

Reattivi sul DNA
(mutazioni)

Genotossici solo sui cromosomi
(spindle, topoisomerase)

Certamente reattivi sul DNA e iniziatori

Casi *borderline*

Debolmente genotossici, importanti per meccanismi secondari

Caso A

Caso B

Caso C

Caso D

Senza valore soglia
LNT model

Dubbio
LNT model as default

Valore soglia pratico/apparente
No LNT model

Valore soglia vero/perfetto
No LNT model

Principio di ALARA

NOAEL – Limiti di esposizione basati sugli effetti sulla salute

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; es, Cd con TLV-TWA=0,004 mg/m³ es. formaldeide con TLV-TWA = 0,37 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);

Possibilità di definire un limite di esposizione ai cancerogeni in base al loro meccanismo di azione .

LNT model: Linear non-threshold model= modello lineare senza soglia. (da Alessio ... 2015)

Considerazioni conclusive

Per la IARC: la Formaldeide è un cancerogeno per l'uomo (Gruppo 1) come definito dalla maggioranza della commissione (con il dissenso di alcuni componenti).

ACGIH

- **TLV-ceiling: 0,3 ppm = 0,37 mg/m³**
- Sensibilizzante per la cute (e per le vie respiratorie nelle “intended changes”) e irritante per gli occhi,
- **Cancerogenicità: A2** (sospetto cancerogeno per l'uomo con limitata evidenza in ambito umano e sufficiente evidenza in animali da esperimento).

Considerazioni conclusive

FORMALDEIDE per la DFG (2015)

- **MAK: 0,3 ppm = 0,37 mg/m³**
- **Peak limitation = non si dovrebbero superare 1 ppm (1,2 mg/m³)**
- **Sensibilizzante per la cute**
- **Cancerogenicità: 4: sostanza con potenziale cancerogeno per via non genotossica e senza effetti genotossici quando siano rispettati i MAK.**
- **In queste condizioni non ci si aspetta alcun contributo al rischio cancerogeno. Il suo meccanismo d'azione comporta proliferazioni cellulari, inibizione dell'apoptosi e disturbi nella differenziazione cellulare solo a livelli molto superiori al MAK.**

Considerazioni conclusive

Linee guida (WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2001)

- Per l'OMS una buona qualità dell'aria può avere fino a $0,1 \text{ mg/m}^3$ di formaldeide
- Nell'ambiente esterno si possono misurare concentrazioni tra $0,001$ e $0,020 \text{ mg/m}^3$ con picchi fino a $0,1 \text{ mg/m}^3$ con traffico pesante;
- In indoor troviamo concentrazioni maggiori anche fino a $0,1 \text{ mg/m}^3$, ma più spesso con valori tra $0,025$ e $0,060 \text{ mg/m}^3$.

Le raccomandazioni proposte per la formaldeide nel 2015 dal Comitato Scientifico Europeo (SCOEL) nelle bozze messe a disposizioni del pubblico per consultazione (non ancora divenuta norma) indicano come protettivi per effetti irritativi, per odori fastidiosi e per danni cancerogenetici i seguenti limiti:

TWA-8h: $0,3 \text{ ppm}$ ($0,37 \text{ mg/m}^3$) con STEL di $0,6 \text{ ppm}$.

La formaldeide è un carcinogeno di gruppo C con un meccanismo d'azione basato su un livello soglia... quindi il registro degli esposti...

Considerazioni conclusive

1. Le classificazioni dei cancerogeni proposte da diversi enti scientifici presentano una discreta disomogeneità e con alcune evidenti discordanze: questa condizione non aiuta chi opera in ambienti di lavoro dove non dovrebbero sorgere forme di conflittualità su questi aspetti;
2. L'incompleta informazione sui meccanismi d'azione dei prodotti cancerogeni facilita differenti 'credo' e la comparsa di interpretazioni soggettive 'non scientifiche';
3. La classificazione dei prodotti cancerogeni da parte della IARC sostanzialmente su base epidemiologica è un'utile informazione che però deve essere integrata con dati che valutino anche l'intensità cancerogenetica di un prodotto.