

“Una neoplasia è una massa anomala di tessuto, la cui crescita è eccessiva ed incoordinata rispetto a quella del tessuto normale e persiste nella sua eccessività anche dopo la cessazione degli stimoli che hanno evocato l’alterazione”

Stanley L. Robbins

### Cancerogeno:

- qualsiasi agente (fisico, chimico o biologico) che causa o induce neoplasia;
- agente che somministrato ad animali precedentemente non trattati porta all’aumento significativo dell’incidenza di neoplasie di uno o più tipi istogenetici, comparata con l’incidenza in appropriati animali non trattati.



MV Rosati

## Probabilità di sviluppare un tumore

– The probability that a resident of the United States will develop cancer at some point in his or her lifetime is **1 in 2 for men and 1 in 3 for women** (ACS2010). Nearly everyone’s life has been directly or indirectly affected by cancer

## Fattori di rischio

- Most scientists involved in cancer research believe that the **environment in which we live and work** may be a major contributor to the development of cancer (Lichtenstein et al. 2000)
- In this context, the “**environment**” is **anything that people interact with**, including exposures resulting from **lifestyle choices**, such as what we eat, drink, or smoke; **natural and medical radiation**, including exposure to sunlight; **workplace exposures; drugs; socioeconomic factors** that affect exposures and susceptibility; and **substances in air, water, and soil** (OTA 1981, IOM 2001).
- Other factors...are **infectious diseases, aging**, and individual **susceptibility**, such as genetic predisposition (Montesano and Hall 2001)

**Neoplasie professionali** sono i tumori solidi e le leucemie dovuti all'azione di agenti cancerogeni presenti nell'ambiente di lavoro.

**Non differiscono** da quelli di altra origine sotto il profilo clinico e anatomo-isto-patologico.

La **diagnosi** nei singoli casi è **eziologica** e si basa sulla ammissibilità che la pregressa esposizione lavorativa ad un oncogeno sia stata sufficiente ad esercitare un ruolo nell'induzione della neoplasia.

I "**cancerogeni professionali**" sono **sostanze chimiche, agenti fisici, biologici, o processi produttivi** che possono causare nell'uomo un **aumento significativo** dei casi di tumore in conseguenza dell'esposizione lavorativa.



MV Rosati

Le neoplasie rappresentano la seconda causa di decesso dopo le malattie cardiovascolari nell'Unione Europea ma sono la prima causa di morte nei soggetti medio giovani (45-64 anni).

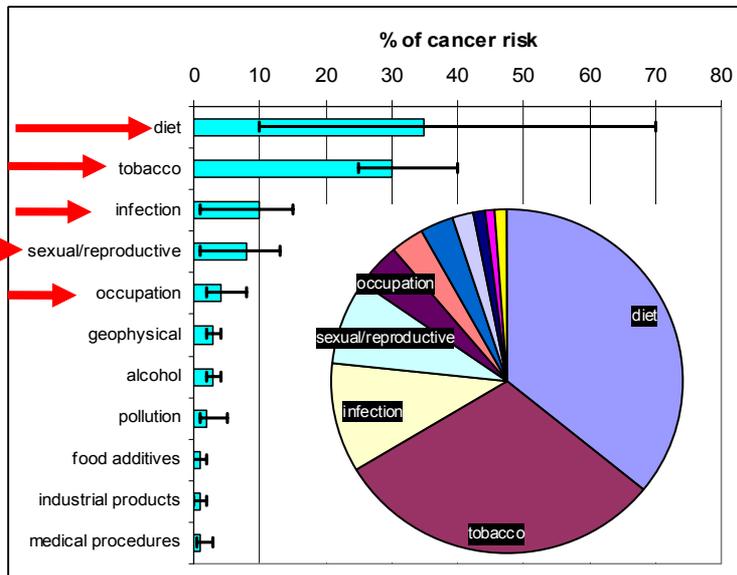
I dati IARC mostrano che nel 2006, in EU sono stati registrati **3.2 milioni di nuovi casi di cancro** (2.9 nel 2004) e **1.7 milioni di morti** per la stessa causa nonostante le campagne di prevenzione e le opportunità terapeutiche.

L'attività lavorativa può agire come causa (condizione necessaria e sufficiente all'avvenimento della lesione) o come concausa (condizione necessaria ma non sufficiente al realizzarsi della lesione)



MV Rosati

## CANCRO FATTORI DI RISCHIO RICONOSCIUTI



MV Rosati

“Una neoplasia è una massa anomala di tessuto, la cui crescita è eccessiva ed incoordinata rispetto a quella del tessuto normale e persiste nella sua eccessività anche dopo la cessazione degli stimoli che hanno evocato l’alterazione”

Stanley L. Robbins

**Neoplasia** “neo, nuovo”, “plasia, formazione”

Tumore = lesione occupante spazio (anche non neoplastiche)

### Neoplasie benigne o maligne

#### Neoplasia benigna

ben differenziata, struttura tipica;  
 velocità di crescita lenta, può arrestarsi o regredire, la figure mitotiche sono normali.  
 Massa coesa e ben delimitata che non infiltra il tessuto normale circostante e **non dà luogo a metastasi** (crescita secondaria di cellule dalla neoplasia primaria in sito diverso).

#### Neoplasia Maligna

poco differenziata, struttura atipica;  
 velocità di crescita irregolare, lenta o rapida, le figure mitotiche sono anomale e numerose;  
 dà luogo invasione e a infiltrazione locale, le **metastasi** sono frequentemente presenti



Richiami per i non medici

## Classificazione

- in base al **tessuto/organo di origine**
- **Suffisso**: specifica la malignità o benignità.

Suffisso **-oma** per tumori benigni:

- fibroma (tumore benigno del tessuto connettivo fibroso),
- lipoma (tumore benigno del tessuto adiposo),
- adenoma (tumore benigno dell'epitelio ghiandolare),
- condroma (tumore benigno del tessuto cartilagineo).

## Neoplasie maligne:

**carcinoma** (tumore maligno di origine epiteliale es. epidermide, epitelio esofageo, epitelio vescicale,)

**adenocarcinoma** (da epiteli ghiandolari mammella, epit. gastrointestinale, tiroide),

**sarcoma** (tessuto maligno di origine mesenchimale, dei tessuti di sostegno),

**blastoma** (comprende un gruppo di tumori dell'infanzia altamente maligni),

**melanoma** (tumore dei melanociti),

**linfoma** (tumore che deriva dalle cellule del sangue ma che cresce come un tessuto solido costituito da un aggregato cellulare

Tessuti di derivazione	Tumori benigni	Tumori maligni
Tessuti <i>mesenchimali</i> non linfo-empoietici	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibroma</li> <li>• Lipoma</li> <li>• Condroma</li> <li>• Angioma</li> <li>• Leiomioma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrosarcoma</li> <li>• Liposarcoma</li> <li>• Condrosarcoma</li> <li>• Osteosarcoma</li> <li>• Angiosarcoma</li> </ul>
Tessuti <i>mesenchimali</i> linfo-empoietici 1. Tessuto linfoide 2. Tessuto mieloide		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mieloma</li> <li>• Malattia di Hodgkin</li> <li>• Linfoma non Hodgkin</li> <li>• Leucemia linfatica</li> <li>• Leucemia mieloide</li> </ul>
Tessuti <i>epiteliali</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Papilloma</li> <li>• Adenoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma papillare</li> <li>• Carcinoma spinocellulare</li> <li>• Carcinoma squamocellulare</li> <li>• Carcinoma basocellulare</li> <li>• Adenocarcinoma</li> <li>• Carcinoma indifferenziato</li> </ul>
Tessuti <i>nervoli</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glioma</li> <li>• Neurinoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glioblastoma</li> <li>• Neuroblastoma</li> <li>• Retinoblastoma</li> </ul>
Tessuto <i>produttore di melanina</i>	Nevo melanocitico	Melanoma
Tessuto <i>epiteliale coriale</i>		Corionepitelioma
Tessuti <i>embrionali</i>	Teratoma	Carcinoma emb

## MECCANISMO D'AZIONE

Richiami per i non medici

Occorre distinguere i cancerogeni propriamente detti (mutageni, genotossici) da quelli che agiscono con meccanismo epigenetico.

Solo i primi determinano un danno agli acidi nucleici con conseguente mutazione genetica (trasmissibile alle cellule figlie).

### Cancerogeni Genotossici

reagiscono direttamente con il DNA cellulare e provocano modificazioni stabili, ereditabili, dell'informazione genetica (DNA).

Valutare la genotossicità significa, valutare la capacità di un agente, chimico o fisico, di alterare la struttura e la replicazione del DNA

### Cancerogeni Epigenetici (non genotossici)

non agiscono sul DNA e non danno luogo a mutazioni;

conducono alla formazione di una neoplasia ad esempio tramite:

- azioni ornomimetiche;
- effetti citotossici conseguenti a danno tissutale cronico;
- formazione di **metaboliti reattivi**;
- azione promovente (**promoter**) nei confronti di cellule neoplastiche silenti.



MV Rosati

## Genotossici

Richiami per i non medici

- IPA (cancerogeno indiretto)
- Nitrosamine (cancerogeno indiretto)
- Naftilamine (cancerogeno diretto)
- Arsenico (cancerogeno diretto)
- Uretano (cancerogeno indiretto)
- Catrame (cancerogeno completo)
- Nichel (cancerogeni diretto)
- Cadmio (cancerogeni diretto)



MV Rosati

La **probabilità** che una sostanza (o metabolita reattivo) alteri in modo decisivo geni coinvolti nella regolazione della divisione cellulare è molto bassa.

Inoltre, i **meccanismi di riparazione del DNA sono molto efficienti**.

La **probabilità** quindi che si arrivi alla fissazione del danno è estremamente bassa.

**MA**

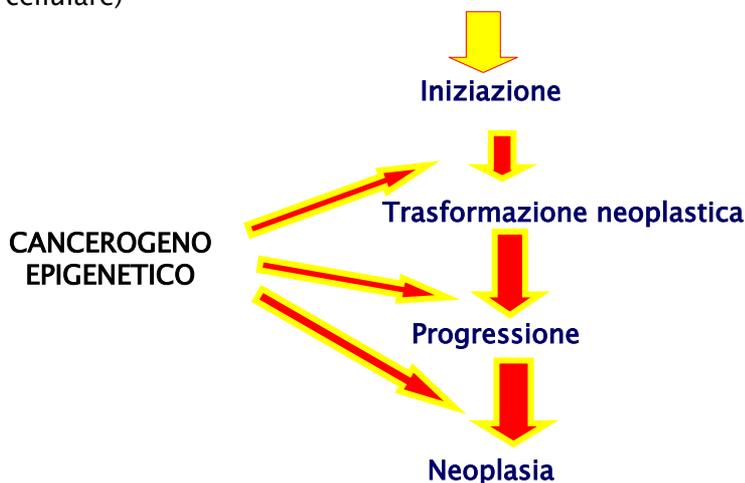
Aumentando la dose di cancerogeno si ha un aumento di questa probabilità

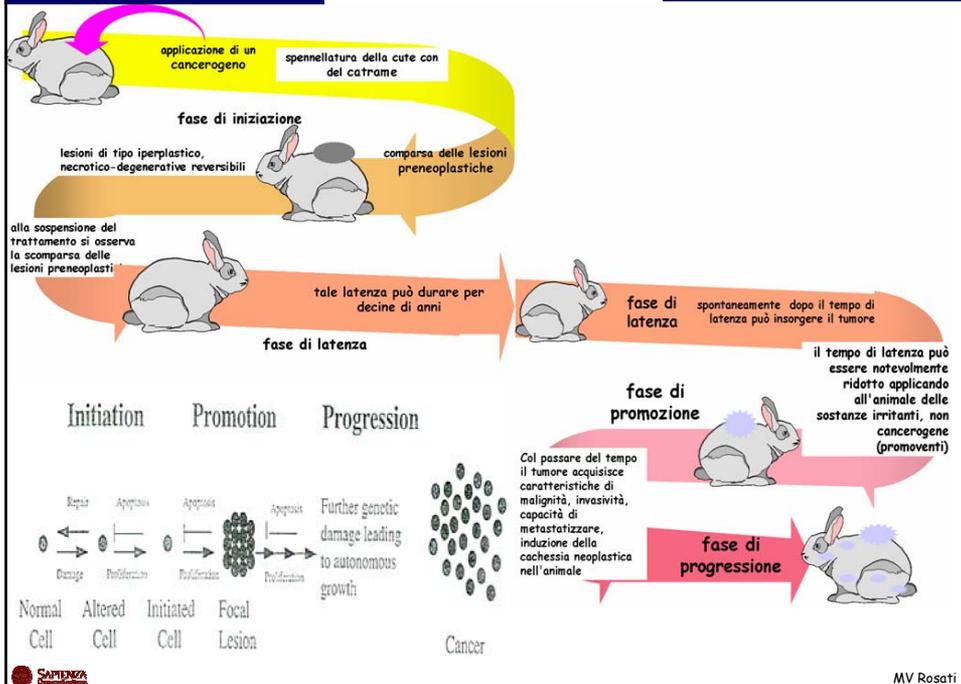


Aumento della percentuale di soggetti in cui si sviluppa il tumore

### CANCEROGENO GENOTOSSICO

- Attivazione di geni oncogeni (fattori di crescita e di trascrizione e loro recettori, proteine-segnale intracellulari) o
- Inattivazione di geni oncosoppressori (controllo di proliferazione e ciclo cellulare)





**Iniziazione**

L'evento iniziale, è detto "iniziazione" e comporta la modificazione del materiale genetico cellulare: la cellula normale viene trasformata in cellula potenzialmente cancerosa.

Richiede uno o più cicli di divisione cellulare per "fissare" il processo.

È **irreversibile** e **trasmissibile** alle cellule figlie.

È un passaggio **necessario** alla trasformazione maligna, **ma non sufficiente a causare il tumore** se non interviene il successivo processo di promozione.

**Promozione**

È la **stimolazione della proliferazione** delle cellule bersaglio ad opera di vari fattori endogeni ed esogeni.

La caratteristica distintiva è la **reversibilità** (regressione di lesioni preneoplastiche dopo rimozione dell'agente promovente).

Richiede tempi lunghi, si svolge progressivamente nel tempo, deve essere continuativa o comunque presentare solo brevi intervalli

**Progressione**

È la fase conclusiva, con acquisizione di **caratteristiche di crescita accelerata**, di **capacità di invasione e di metastatizzazione**. sembra legata ad ulteriori mutazioni con comparsa di nuovi cloni cellulari anomali, favoriti dall'instabilità genetica degli elementi in trasformazione neoplastica.

Vari fattori stimolano/inibiscono l'evoluzione verso fasi di danno irreversibile: **attivazione di proto-oncogeni in oncogeni**; **delezione di geni soppressori**; **apoptosi** o "morte cellulare programmata"; **esaurimento delle capacità riparative del DNA**

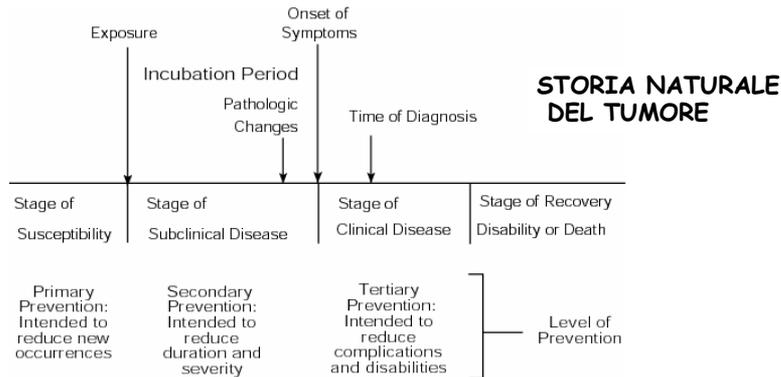
**CRESCITA**

è la velocità con cui un tumore indotto si accresce; dipende dal tempo che intercorre tra le successive divisioni cellulari che può essere dell'ordine di giorni o di mesi e può variare a seconda del tipo di tumore.

**LATENZA**

è il periodo che intercorre tra il completamento dell'**induzione** (iniziazione/promozione/progressione) e la manifestazione clinica e/o la diagnosi del tumore; il termine indica il periodo in cui il tumore, ormai instauratosi come tale, rimane clinicamente occulto.

Tra l'inizio dell'esposizione e la manifestazione del tumore possono intercorrere molti anni

**Un po' di storia...**

Nel 1775 Sir Percival Pott pubblicò un articolo nel quale veniva descritta la ricorrenza anamnestica di lavoro come spazzacamino nei suoi pazienti affetti da cancro allo scroto.

Nel 1873 Richard Wolkman pubblicò un articolo sull'incidenza dei carcinomi cutanei alle estremità superiori in addetti alla lavorazione del catrame ma solo nel 1932 Cook identifica nel 3-4 benzopirene il responsabile della cancerogenesi da catrame.

- ▶ Ayrton, Volkman 1850 Neoplasie cutanee in lavoratori a contatto con paraffina
- ▶ HARTING & HESSE, 1879: TUMORE POLMONARE NEI MINATORI CAUSATO DA MINERALI RADIOATTIVI (miniere di uranio)
- ▶ REHN, 1895: TUMORE DELLA VESCICA NEI LAVORATORI ESPOSTI AD AMINE AROMATICHE (operai delle fabbriche di coloranti)
- ▶ Albers-Schomberg, Frieben 1902 Epitelioma cutaneo in addetto alla produzione di tubi Roengten
- ▶ GLOYNE, 1933: TUMORE POLMONARE NEI LAVORATORI ESPOSTI AD AMIANTO (produzione di manufatti in asbesto)
- ▶ WAGNER, 1960: MESOTELIOMA PLEURICO NEI LAVORATORI ESPOSTI AD AMIANTO (minatori di crocidolite del Sud Africa)

Criteria per la diagnosi di tumore professionale :

☞ *criterio sperimentale*

☞ *criterio epidemiologico*

**Criterio sperimentale** = prove che saggiano il potere oncogeno della sostanza, quali test di cancerogenicità a lungo termine e test a breve termine di genotossicità;

**Criterio epidemiologico** = l'origine delle neoplasie è riconducibile, nell'80% dei casi circa, a fattori presenti nell'ambiente di vita; di questi il 90% è di natura chimica (dieta, fumo, alcool, inquinamento dell'ambiente di vita e di lavoro).

**Il 2-8% dei tumori circa sembra riconoscere un'origine professionale: il NIOSH ritiene sottostimata tale percentuale, ritenendo più verosimile attribuire alle cause professionali una quota del 20%.**

La prima stima, formulata da **Doll e Peto** negli anni '80 per i Paesi industrializzati, indicava una quota **del 4% di tutti i tumori come attribuibile ad esposizione professionale.**

Tale quota, successivamente discussa ed aggiornata, è estremamente variabile per settore economico e sede anatomica della neoplasia.

Recentemente è stato valutato che possa variare tra il **13-18% per il tumore del polmone**, il **2-10% per la vescica** e il **2-8% per la laringe negli uomini.**

## I TUMORI PERDUTI

In Italia esiste un problema di sottostima dei TP con un grande divario fra i tumori occupazionali attesi e quelli segnalati:

- nel 2007 sono stati segnalati denunciati all'INAIL solo **1000 casi** di neoplasia professionale di cui solo 100 riconosciuti;
- si stima che **ogni anno in Italia i nuovi casi** diagnosticati in un anno varino da **240.000 a 270.000**
- anche considerando la stima del **4%** in accordo con Doll e Peto, si attenderebbero da **9.600 a 10.800** nuovi casi/anno legati a esposizione professionale .

Secondo lo studio europeo **CAREX** (CARcinogen EXposure), i lavoratori esposti a cancerogeni in Italia, sono circa **4.200.000** su 21.8 milioni complessivi di occupati.

La stima prende in considerazione agenti cancerogeni di vario tipo tra cui i più diffusi sono

**fumo passivo** (770.000 esposti), **radiazione solare** (550.000), **fumi di scarico diesel** (550.000), **asbesto** (350.000), **polveri di legno** (300.000), **silice cristallina** (260.000), **piombo e composti inorganici** (220.000), **benzene** (180.000), **cromo esavalente e composti** (130.000), **IPA** (130.000).

Dei 102 agenti "cancerogeni certi per l'uomo" classificati dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), 44 sono cancerogeni professionali.

Alcune esposizioni sono difficili da controllare, in quanto ampiamente usate nel sistema produttivo in micro-imprese o aziende familiari (es. polveri derivate dalla lavorazione del legno e dei pellami).

## Principali difficoltà nella diagnosi dei tumori professionali

- Lungo periodo di **latenza** tra esposizione e insorgenza della patologia: in genere intercorrono 20–30 anni, quindi è difficile risalire alle condizioni di lavoro e alle sostanze con cui si è venuti in contatto durante la vita lavorativa;
- Difficoltà nella **identificazione di tutte le sostanze** con le quali il lavoratore è venuto a contatto e a definire l'intensità dell'esposizione;
- Scarse conoscenze sulle **esposizioni multiple** e sulle interferenze fra le diverse sostanze;
- **Interazioni fra esposizioni professionali, abitudini di vita e suscettibilità individuale**

## Fattori che potenziano l'azione dei cancerogeni

- Fattori individuali (età, sesso, variabilità genetica)
- Suscettibilità genetica: variabilità degli enzimi metabolizzanti i cancerogeni come Aril-idrossicarbon-idrossilasi (AHH), epossido-idrolasi, glutatione-transferasi, n-acetiltransferasi
- Cofattori voluttuari: alcool, fumo
- Ruolo di agenti virali (es. SV40 in mesotelioma)

## Occupational exposure plus lifestyle

- 10 fold higher risk of lung cancer among smokers
- 5 fold higher risk of lung cancer in asbestos-exposed workers
- Over 50 times higher risk of lung cancer in smoker with a previous exposure to asbestos
- **“multiplicative synergism”**

## CARATTERISTICHE DEI TUMORI PROFESSIONALI

- ✓ **Insorgenza nelle sedi di contatto** (vie di ingresso, sedi del metabolismo, sedi di accumulo o di eliminazione).
- ✓ **Periodo di latenza**: tempo che intercorre tra l'inizio dell'esposizione al cancerogeno e la manifestazione clinica (nell'ordine di anni o decenni).
- ✓ **Relazione dose-risposta**: non è chiaro se esistano dosi al di sotto delle quali non si verifichi un aumento dei tumori; aumento del rischio con l'aumentare della dose.
- ✓ **Tipo istologico**: non sono distinguibili dalle neoplasie spontanee nelle stesse sedi.

### Classificazioni

#### CLASSIFICAZIONE -1

Una classificazione della cancerogenicità può essere basata sul **tipo di rischio**:

- cancerogenesi da agenti **chimici**
- cancerogenesi da agenti **fisici** (radiazioni ionizzanti, UV).
- cancerogenesi da agenti **biologici**, es. da virus dell'epatite C.

#### CLASSIFICAZIONE -2

I cancerogeni chimici possono essere classificati in base alla **potenza**:

- cancerogeni **potenti**: inducono anche a bassi livelli di dose, un'alta incidenza di neoplasie in gruppi di animali da esperimento (aflatossine, alcune nitrosamine);
- cancerogeni **deboli**: richiedono un numero elevato di animali da esperimento ed un trattamento degli stessi con alte dosi per rivelare i loro effetti

#### CLASSIFICAZIONE -3

I cancerogeni possono essere anche classificati in base alle **informazioni disponibili** (qualità e quantità):

- cancerogeni **certi** agenti con attività accertata in studi epidemiologici/altre sicure evidenze;
- cancerogeni **sospetti**, esistono prove di una certa rilevanza, ma non definitive;
- cancerogeni **potenziali**, con strutture chimiche simili a quelle dei cancerogeni riconosciuti, ma con attività non ancora accertata;
- **sostanze prive** di dati adeguati per una classificazione.

**CLASSIFICAZIONE – 4**

L'International Agency for Research on Cancer (IARC) valuta l'evidenza di carcinogenità per l'uomo di vari **agenti/lavori** in **termini probabilistici** e li inquadra:

**Gruppo 1** cancerogeni certi :sostanze o lavorazioni cancerogene per l'uomo: "sufficiente evidenza" negli studi epidemiologici

**Gruppo 2A**, agenti o lavorazioni probabilmente cancerogeni per l'uomo: "sufficiente evidenza" nell'animale ma "limitata evidenza" negli studi epidemiologici

**Gruppo 2B**, agenti o lavorazioni possibilmente cancerogeni per l'uomo: "limitata evidenza negli studi epidemiologici" e "inadeguata evidenza" nell'animale da esperimento

**Gruppo 3**, agenti o lavorazioni per cui non vi è "adeguata evidenza" nell'animale da esperimento o negli studi epidemiologici: non classificabili per la cancerogenicità umana

**Gruppo 4**, non cancerogeni per l'uomo

••••• **Dei 102 agenti "cancerogeni certi per l'uomo" classificati dall'IARC, 44 sono cancerogeni professionali.** •••••



The screenshot shows the IARC Monographs website interface. At the top, it features the IARC logo and the text "International Agency for Research on Cancer" and "IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans". There are language options for "ENGLISH" and "FRANCAIS", and a search bar. A navigation menu on the left includes links for "HOME", "FUTURE MEETINGS", "RECENT MEETINGS", "LIST OF CLASSIFICATIONS" (with sub-links for Group 1, 2A, 2B, 3, and 4), "LIST OF VOLUMES", "MONOGRAPHS IN PDF", "PREAMBLE", "RELATED PUBLICATIONS", and "MONOGRAPHS STAFF". The main content area is titled "Complete List of Agents evaluated and their classification" and contains several paragraphs of text explaining the importance of the lists, the structure of the monographs, and how they are used by researchers. It also includes a search instruction and a list of links for different evaluation criteria.

**Home > Classifications**

**Complete List of Agents evaluated and their classification**

**Important:** These lists should be read only in conjunction with the **Preamble** to the IARC Monographs (updated in January 2006) and it is strongly recommended to refer also to the individual Monographs concerning the agents, mixtures and exposures in which you maybe interested. These lists will be updated regularly.

Each Monograph consists of a brief description, where appropriate, of the potential exposure to the agent or mixture, by providing data on chemical and physical properties, methods of analysis, methods and volumes of production, use and occurrence. For exposure circumstances, a history and description of the exposure are given. Then, the relevant epidemiological studies are summarized. Subsequent sections cover evidence for carcinogenicity obtained in experimental animals, and a brief description of other relevant data, such as toxicity and genetic effects. The Agency makes every effort to ensure that the factual material presented is reported without bias, and it is meticulously checked for accuracy.

The Monographs are used widely by research scientists, public health authorities and national and international regulatory authorities. These users apply the information contained in the monographs in different ways, but it is hoped that none use the overall evaluations of carcinogenicity in isolation from the body of scientific evidence on which they are based.

In the following lists, the agents are classified as to their carcinogenic hazard to humans in accordance with the **Preamble** to the IARC Monographs.

To **SEARCH** for individual compounds or CAS numbers, please use the **Monographs Site Search** in the upper right corner.

- List of all agents evaluated to date (listed by CAS numbers)
- List of all agents evaluated to date (listed by alphabetical order)
- List of all agents evaluated to date (listed by Group)

Group 1: The agent is carcinogenic to humans.

Group 2A: The agent is probably carcinogenic to humans.

Group 2B: The agent is possibly carcinogenic to humans.

Group 3: The agent is not classifiable as to its carcinogenicity to humans.

Group 4: The agent is probably not carcinogenic to humans.



IARC ha valutato più di 900 sostanze



400 gli agenti cancerogeni per l'uomo

Gruppo 1:cancerogene per l'uomo	102
Gruppo 2A: probabili cancerogene per l'uomo	69
Gruppo 2B: possibili cancerogene per l'uomo	246
Gruppo 3:non classificabili	497
Gruppo 4:probabilmente non cancerogene per l'uomo	1

Il 40% dei cancerogeni appartiene ai cancerogeni professionali e poco meno della metà sono comprese nel Gruppo 1



**Quanti tumori professionali?**

classificazioni

## CLASSIFICAZIONE – 5

ACGIH, stabilisce valori limite anche per alcuni cancerogeni, e classifica le sostanze in:

**Categoria A1**, cancerogeni umani confermati

**Categoria A2**, cancerogeni umani sospetti

**Categoria A3**, cancerogeno per gli animali da esperimento

**Categoria A4**, non classificabile come cancerogeno umano

**Categoria A5**, non sospettato essere un cancerogeno umano

## Classificazione UE

**Cancerogeni** – sostanze e preparati che, per inalazione, ingestione o assorbimento cutaneo, possono provocare il cancro o aumentarne la frequenza. Secondo la classificazione UE le sostanze cancerogene sono suddivise in 3 categorie.

**Categoria 1** Sostanze **note** per gli effetti cancerogeni sull'uomo. Esistono prove sufficienti per stabilire un nesso causale tra esposizione umana e sviluppo di neoplasie.

**Categoria 2** Sostanze che **dovrebbero considerarsi cancerogene** per l'uomo. Esistono elementi sufficienti per ritenere che l'esposizione dell'uomo possa provocare lo sviluppo di neoplasie, in generale sulla base di:

- studi a lungo termine su animali;
- altre informazioni specifiche.

**Categoria 3** – Sostanze da considerare **con sospetto** per i possibili effetti cancerogeni, per le quali tuttavia le informazioni disponibili non sono sufficienti per procedere ad una valutazione soddisfacente. Esistono alcune prove ottenute da studi sugli animali, che non bastano tuttavia per classificare la sostanza nella categoria 2.

## Classificazioni

Per le categorie 1 e 2 va utilizzato il simbolo T e la frase di rischio R45 "Può provocare il cancro";



Per le sostanze ed i preparati che presentino un rischio cancerogeno soltanto per inalazione, ad esempio sotto forma di polveri, vapori o fumi, va utilizzato il simbolo T e la frase di rischio R49 "Può provocare il cancro per inalazione".

Per la categoria 3 va utilizzato il simbolo Xn e la frase di rischio R40 "Possibilità di effetti irreversibili".



## Principali cancerogeni occupazionali

### Chimici

- Organici
  - Idrocarburi policiclici aromatici
  - Alchilanti diretti
  - Nitrosocomposti
  - Azocomposti
  - Ammine aromatiche
  - Altri
- Inorganici
  - Composti del cromo esavalente
  - Nichel
  - Cadmio
  - Asbesto ( Amianto)

### Fisici

- Radiazioni ionizzanti
- Gas Radon
- ?????CEM

### Biologici

- HBV, HCV
- Papilloma virus
- EBV
- HIV
- Helicobacter pylori
- Schistosoma Haematobium



MV Rosati

## Alcune attività lavorative potenzialmente coinvolte

- Agricoltura
- Miniere (arsenico, amianto, uranio, talco)
- Fusione del ferro e acciaio, raffinazione del nichel, cromatura galvanica, saldatura di acciaio inox, decappaggio acido
- Produzione ed uso di coloranti
- Produzione di saponi e detergenti, di etanolo
- Produzione e uso di ossido di etilene, di PVC, di acido nitrico, di pigmenti al cromo
- Raffinazione del petrolio
- Costruzione e vulcanizzazione della gomma e calandratura
- Costruzione di mobili e infissi in legno
- Manifattura e riparazione di scarpe
- Coibentazione, scoibentazione, riparazioni navali e ferroviarie, uso dell'amianto
- Pulizia dei camini
- Industria tipografica
- Autotrasporti
- Parrucchiere e barbiere

COMPARTI	AGENTI	CE	IARC
Produzione di abbigliamento, tranne le calzature	Formaldeide	R40	1
Produzione calzature	Tricloroetilene	R45	2A
Produzione di legno, di prodotti in legno	Composti del Cromo (VI)	R49	1
	Formaldeide	R40	1
	Polveri di legno	All. XLII	1
Produzione preparati chimici	Composti del Cromo (VI)	R49	1
	Formaldeide	R40	1
	Silice cristallina	R49*	1
	Altre sostanze R45, 46, 49		-
Produzione manufatti in gomma	Composti del Cd	R45, R46, R49	1
	Composti del Cromo (VI)	R49	1
	N-nitrosodietilammina	R45	2°
	N-nitrosodimetilammina	R45	2°
	Composti del Ni	R49	1
	IPA	R45	2A, 2B
Produzione di ceramiche	Silice cristallina	R49*	1
	Composti del Cr (VI) e Cd	R45, R46, R49	1
Industrie di base del ferro e dell'acciaio	Silice cristallina	R49*	1
	Composti del Cromo (VI)	R49	1
	Composti del Ni	R49	1
	Formaldeide	R40	1
	IPA	R45	2A, 2B
	Fibre ceramiche refrattarie	R49	2B



MV Rosati

COMPARTI	AGENTI	CE	IARC
Fonderie di metalli non ferrosi e recupero metalli preziosi	Silice cristallina	R49*	1
	IPA	R45	2A, 2B
	Fibre ceramiche refrattarie	R49	2B
Metalmeccanica	Composti del Cromo (VI)	R49	1
	Composti del Ni	R49	1
	IPA	R45	2A, 2B
	Tricloroetilene	R45	2°
	Fibre ceramiche refrattarie	R49	2B
	Altre sostanze (es. Co in sinterizzazione)		-
Galvanica	Composti del Cromo (VI)	R49	1
	Composti del Cd	R45, R46, R49	1
	Cobalto e Ni Cloruro e Solfato	R49	2B
	Altre sostanze		-
Orafi	Silice cristallina	R49	1
	Composti del Cd	R45, R46, R49	1
	Composti del Ni	R49	1
Produzione e distribuzione elettricità, vapore, acqua, gas	Amianto	R45	1
	IPA	R45	2A, 2B
Edilizia, manutenzione strade	Silice cristallina	R49*	1
	Polveri di legno	-	1
	Amianto	R45	1
Ospedali	Antiblastici		
	Formaldeide	R40	1
	Ossido di etilene	R45, R46	1



MV Rosati

COMPARTI	AGENTI	CE	IARC
	Altre sostanze		-
Benzinai e Casellanti riparazione veicoli	Benzene	R45	1
	IPA	R45	2A, 2B
Smaltimento rifiuti	Amianto	R45	1
	Altre sostanze ?		-
Marmo Pietra Granito. Porfido, trachite,	Silice cristallina		
Agricoltura Avicoltura	Polvere di legno (Lettiere)	All. XLII	
	Formaldeide (disinfezione)	R40	1
Laterizi	Silice cristallina	R49*	1



MV Rosati

AGENTI CHIMICI CANCEROGENI PIÙ FREQUENTI			
Agente cancerogeno	Settore di attività	Mansioni interessate	Note
<b>Amianto</b> CE 1, IARC 1	Edilizia, bonifica, industria, servizi, lavori pubblici	Addetti bonifica, manutenzione, termoidraulici,	MCA Consultare DM 06.09.94
<b>Arsenico</b> CE 1 (per alcuni ossidi) IARC 1	Semiconduttori	Addetti alla fabbricazione	
	Raffinazione, metallurgia e fonderia di metalli non ferrosi	Metallurgici e fonditori	
<b>Benzene</b> CE 1; IARC 1	Raffinerie	Addetti alla produzione, manutentori	Miscele idrocarburi
	Garage, officine, casellanti	Meccanici	Benzina Vapori e contatto cutaneo
	Trasporto carburanti	Cisternista	Esposizione a vapori di benzina
<b>Berillio</b> CE 2; IARC 1	Lab. Odontotecnico, Fonderia leghe Cu-Be, Lavorazione saldatura leghe Al-Be	Protesista, Fonditore, Saldatore	Leghe speciali (aeronautica, aerospaziale, elettronica, ecc.)
<b>Pece, Bitume, Catrame</b> MMPP; IARC 1	Lavori pubblici, Industria dell'Al	Asfaltatori Addetti alla produzione,	Bitume contenente catrame di carbone
<b>1,3 – butadiene</b> CE 1; IARC 1	Petrolchimica	Conduttori di impianto	
<b>Cadmio</b> CE 1; IARC 1	Recupero di batterie Raffinazione Zn e Pb Orafi	Conduttori di impianto Saldatori	Pile Ni-Cd Impurezze minerali; fumi saldatura
<b>Cromo (VI) e composti</b> CE 2; IARC 1	Carpenteria acc. inox, Galvanica, Verniciatura	Conduttori di impianto saldatori	Fumi saldatura nebbie CrO3; Pigmenti pitture
<b>Cobalto e composti sol.</b> CE 1	Galvanica, affilatura utensili, sinterizzazione	Addetti lavorazioni	Polveri di Co; Solfato e cloruro; carburi

ati

<b>Agente cancerogeno</b>	<b>Settore di attività</b>	<b>Mansioni interessate</b>	<b>Note</b>
<b>Fibre ceramiche refrattarie</b> CE 2	Industrie con alte temperature in gioco	Addetti lavorazioni Manutenzione: fonderie, vetrerie, fabbricazione forni	Prodotti fibrosi, compatti o compositi
<b>Formaldeide</b> CE3; IARC 1	Utilizzazione di resine, urea-F; fenolo e melamina-F Stampaggio; Lab. Anatom. ; Fumigaz.	Addetti presse; Addetti produzione utilizzatori Pannelli legno	Uso, fumigazione, prodotto di termodegradazione
<b>IPA</b>	Lavori pubblici, Siderurgia,	Asfaltatori Addetti alla produzione,	Catrame, Bitume contenente catrame di carbone, olii min.
<b>Nichel composti</b>	Carpenteria acc. inox, Galvanica, Verniciatura	Conduttori di impianto	Fumi saldatura nebbie NiO;
<b>Ossido di etilene</b> CE2; IARC 1	Agroalimentare sanità	Operatori sterilizzazione, disinfestazione	Prodotti utilizzati per la sterilizzazione
<b>Polveri di legno duro</b> IARC 1	Carpenteria, ebanisteria, segheria	Carpentieri, ebanisti, ecc.	Legni duri Imballaggi Avicoltura
<b>Silice libera</b> IARC 1	Cave, Lab. Lapideo, sabbiatura, fonderia, ceramica, edilizia,	Addetti alle operazioni	Non classificata CE Classificazione provvisoria



MV Rosati

<b>Principali sedi di neoplasia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesoteli (membrane seriose)</li> <li>• Cavità nasali e paranasali</li> <li>• Fegato</li> <li>• Cute</li> <li>• Polmoni</li> <li>• Apparato emopoietico</li> <li>• Vie urinarie</li> </ul>	<b>Stime epidemiologiche attribuiscono al lavoro</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dal 30 all' 80% dei <u>mesoteliomi</u> (pleurici e peritoneali)</li> <li>• dall' 1 al 40 % dei <u>tumori polmonari</u></li> <li>• dal 4 al 24 % dei <u>tumori della vescica</u></li> </ul>	
	<b>Genere e sedi di neoplasia</b>	
<b>Sede del Tumore</b>	<b>Maschi</b>	<b>Femmine</b>
Mesentero e peritoneo	15	5
Fegato e dotti biliari intraepatici	4	1
Laringe	2	1
Polmone	15	5
Seni nasali, pleura e altri respiratori	25	5
Ossa	4	1
Cute (escluso melanoma)	10	2
Prostata	1	-
Vescica	10	5
Leucemie	10	5

da Doll e Peto, 1981



MV Rosati

# Tumori della cute



agricoltori, pescatori, asfaltatori,  
tornitori, filettatori, radiologi,  
ortopedici

## Principali esposizioni lavorative

- ❖ Raggi UV
- ❖ Radiazioni ionizzanti
- ❖ IPA
- ❖ Arsenico

# Tumori delle cavità nasali e paranasali:

- ☞ Nichel e suoi composti
  - ☞ Produzione alcool isopropilico
  - ☞ Polvere di legni duri
  - ☞ Cromo esavalente
  - ☞ Lavorazione del cuoio
  - ☞ Formaldeide



operai industria calzaturiera, addetti produzione di mobili, alla galvanica

**I legni duri cancerogeni sono :**

acero, ontano, betulla, noce, noce americano, faggio, faggio bianco, castano, frassino, sicomoro, pioppo, ciliegio, salice, quercia, tiglio e olmo.

Tra i **legni duri di origine tropicale** sono inclusi: pino rosso, palissandro, palissandro brasiliano, ebano, mogano africano, balsa e tek.

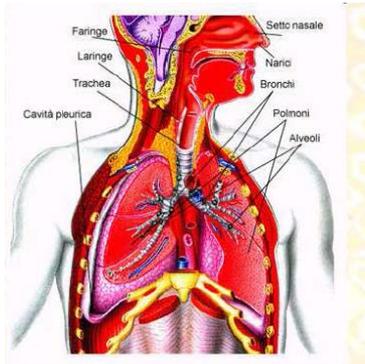
I legni cosiddetti "dolci" (teneri), per i quali non vi è evidenza di effetto cancerogeno (ma per i quali sono comunque possibili effetti di tipo irritante e sensibilizzante), sono i seguenti:

abete, cedro, cipresso, larice, pino, sequoia e tuia.



MV Rosati

## Tumori dell'apparato respiratorio



agricoltori, minatori, addetti ai cantieri navali, coibentatori, edili, verniciatori, metalmeccanici

composti dell'As, amianto, composti del crVI, radon, IPA, oli minerali, diossina, solventi, RI.....

L'apparato respiratorio risente dell'influenza di molti fattori extraprofessionali;

è indiscussa l'azione nociva del fumo di tabacco e l'esposizione a cancerogeni negli ambienti di vita.

**effetto moltiplicativo fumo-amianto**



MV Rosati

- a) **arsenico**: tumori polmonari sono spesso associati a tumori cutanei e segni di arsenicismo cronico negli addetti alla produzione e all'utilizzo di insetticidi arsenicali.
- b) **asbesto**: significativa associazione tra asbestosi e carcinoma polmonare, in particolare di adenocarcinomi; risultano inoltre patognomonici negli esposti ad asbesto i mesoteliomi della pleura e peritoneali.
- c) **berillio, cadmio e composti**: aumentato rischio di tumori polmonari.
- d) **bis-clorometilene (BCME)** (impiegato nella produzione di resine a scambio ionico, di materie plastiche e in campo farmaceutico), insieme al clorometilene sono stati inclusi tra le sostanze in grado di provocare neoplasie (in particolare esiste una significativa associazione con il microcitoma polmonare, o "a chicco d'avena").
- e) **Cromo esavalente** (responsabile anche dell'insorgenza di neoplasie delle prime vie aeree) negli addetti alla produzione di cromati e nella cromatura (industria galvanica).
- f) **Idrocarburi aromatici policiclici** specialmente nei lavoratori addetti alla produzione di alluminio, nei lavoratori delle cokerie e negli asfaltatori.
- g) **Nichel e suoi composti**: rischio di tumori polmonari negli addetti alla fusione del metallo, soprattutto con tecnologie obsolete.
- h) **Radiazioni ionizzanti**: Radon e suoi prodotti di decadimento in lavoratori delle miniere di uranio, fluorite, ematite, (effetto sinergico col fumo di sigaretta).
- i) **Silice libera cristallina**: dal 1997 la IARC ha inserito la silice libera cristallina, sotto forma di quarzo e cristobalite, nel Gruppo I.
- j) **Aumento dell'incidenza** di neoplasie polmonari (addetti alla fusione del ferro e dell'acciaio, verniciatori) senza che siano ancora stati definitivamente identificate le sostanze direttamente responsabili.

## polmone e sierose

Principali esposizioni lavorative che comportano un aumentato rischio di tumore polmonare:

- Asbesto
- Composti cromo esavalente e del nichel
- Arsenico e composti arsenicali
- Berillio e suoi composti
- Cadmio e suoi composti
- Radon
- Silice cristallina
- Gasificazione del carbone
- Attività di verniciatore
- Peci, catrami e fuliggini
- Diossina



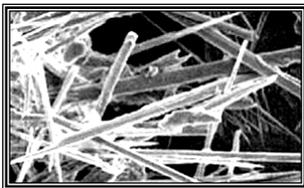
# AMIANTO

dal greco α μίαινω: *che non si consuma*

# ASBESTO

dal greco α σβεννυμι: *che non si spegne*

minerale fibroso che deriva per trasformazione idrotermica e dinamica da rocce **NON necessariamente fibrose...**



 SAPIENZA



MV Rosati

L' **AMIANTO** era utilizzato in

- **EDILIZIA** (manufatti in cemento amianto, applicazione a spruzzo per intonaci isolanti)
- **IND. NAVALE, AERONAUTICA, FERROVIARIA** (rivestimenti coibentanti ed antincendio)
- **IND. AUTOMOBILITICA** (guarnizioni per freni e frizioni, applicazioni coibentanti)
- **IND. MATERIE PLASTICHE** (additivi, rinforzanti per manufatti vari)
- **INDUTRIA CHIMICA** (filtri e guarnizioni)
- **IND. METALLURGICA** (schermi ed indumenti protettivi, coibentazione di forni e caldaie)
- **ALTRI** (cartoni, vernici, pitture, indumenti)

 SAPIENZA

MV Rosati

Amianto... in prodotti di vario genere  
ma realizzati PRIMA del 1992  
perché  
la LEGGE 27 MARZO 1992 N. 257

In ITALIA

VIETA

ESTRAZIONE

IMPORTAZIONE

ESPORTAZIONE

COMMERCIALIZZAZIONE

PRODUZIONE

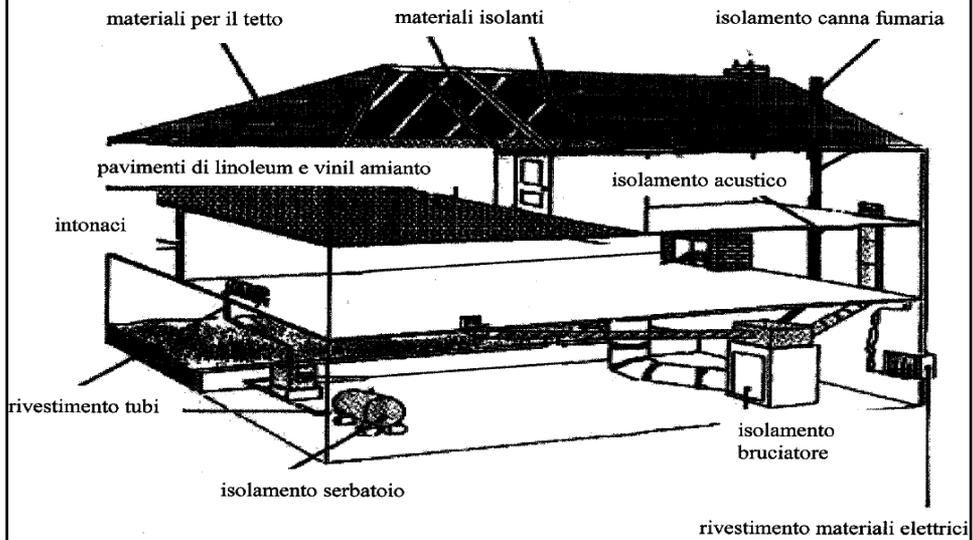
di PRODOTTI DI AMIANTO  
o CONTENENTI AMIANTO



MV Rosati

*PRIMA DEL 1992*

*l'amianto è stato impiegato come:*



l'amianto è stato impiegato anche come:

# ISOLANTE ACUSTICO



┌ Sale cinematografiche



┌ Scuole



┌ Uffici

┌ Palestre



┌ Sale per conferenze



┌ Navi



MV Rosati

# ISOLANTE TERMICO



┌ Soffitti di capannoni  
industriali



┌ Rivestimenti per tubazioni di  
centrali termoelettriche



┌ Coibentazioni di treni, navi e  
autobus



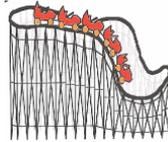
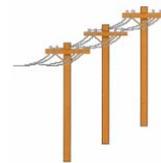
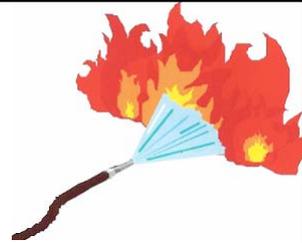
MV Rosati

# ISOLANTE ANTINCENDIO

Centrali elettriche e termiche

Carrozze ferroviarie

Navi



# ISOLANTE ANTICONDENSA

┌ Soffitti di piscine



┌ Soffitti di tintorie



FONTI  
PROFESSIONALI  
DI RISCHIO  
**NEL  
PASSATO**

① **Industria estrattiva:**  
estrazione, carico, trasporto,  
pantumazione, macinatura,  
insaccamento.



② **Cemento - amianto:**  
(asfalto, fibrocemento)  
miscelazione, laminazione,  
pressatura, taglio.



③ **Tessitura:**  
miscelazione, cardatura,  
filatura, torcitura, aggom-  
itolatura, intrecciatura.



④ **Cantieri navali:**  
costruzione, riparazione,  
demolizione.



⑤ **Edilizia:**  
costruzione, manutenzione,  
demolizione.



⑥ **Materiali di attrito:**  
produzione, installazione e  
riparazione di freni e di tri-  
zioni.



Con l'applicazione della **Legge 27 marzo 1992, n° 257 "Norme relative alla cessazione dell'impiego dell'amianto"** è vietata l'estrazione, l'importazione, l'esportazione, la commercializzazione e la produzione di amianto e di prodotti che lo contengono, l'unica fonte attuale di esposizione all'amianto è quella relativa alla manutenzione/dismissione.



## ATTIVITÀ LAVORATIVE A RISCHIO ATTUALE

- Lavori di **DEMOLIZIONE E BONIFICA** di amianto o materiali contenenti amianto (MCA)



- Lavori di **SMALTIMENTO DEI RIFIUTI** d'amianto (raccolta, trasporto, stoccaggio in discarica, inertizzazione)



- Lavori edili di **RISTRUTTURAZIONE E RIPARAZIONE** di edifici in presenza di MCA



MV Rosati

## Fibra

rivedere cenni di igiene industriale

Particella allungata con rapporto lunghezza/diametro  $\geq 3:1$ .  
importanti dal punto di vista patogenetico:

lunghezza  $> 5 \mu\text{m}$

diametro  $< 3 \mu\text{m}$

### Naturali (asbesto):

- Più importanti dal punto di vista patogenetico
- Suddivisione in fasci longitudinalmente
- Incremento della frazione respirabile

### Artificiali (lana di vetro, di scoria, di roccia):

- Suddivisione trasversale dei fasci fibrosi
- Eliminazione rapida dei frammenti fibrosi
- Progressiva riduzione della frazione respirabile



MV Rosati

**Amianto** (Cas. n. 12001-28-4) è il nome generico di una serie di **silicati fibrosi naturali** molto diffusi in natura, che possono essere divisi in due principali classi, gli **anfiboli ed il gruppo della roccia serpentina**.

Sono fibre dotate di **incombustibilità**, di **resistenza alle alte temperature**, all'usura, all'aggressione delle sostanze **chimiche**, alla **trazione**, **virtualmente indistruttibili**, facilmente **filabili**, estremamente **flessibili**, dotate di proprietà **fonoassorbenti e termoisolanti**.



MV Rosati

 <b>Crisotilo</b>	<b>AMIANTO BIANCO</b>	Il crisotilo o "amianto bianco" dotato di fibra curva appartiene al gruppo del <b>serpentino</b> . E' soffice, setoso, con elevata resistenza meccanica e buona tenuta agli agenti alcalini, formato da fibre di lunghezza variabile.
 <b>Amosite</b>	<b>AMIANTO BRUNO</b>	Appartengono alla classe degli <b>anfiboli</b> l'actinolite, l'amosite, la crocidolite e la tremolite ("amianto blu" fibre dritte).
 <b>Crocidolite</b>	<b>AMIANTO BLU</b>	La <b>crocidolite</b> , si presenta sotto forma di <b>fibre dritte e flessibili</b> ; la resistenza meccanica e la tenuta agli agenti acidi sono superiori a quelle degli altri tipi di amianto.

MV Rosati

**AMIANTO BIANCO**

**AMIANTO BRUNO**

**AMIANTO BLU**

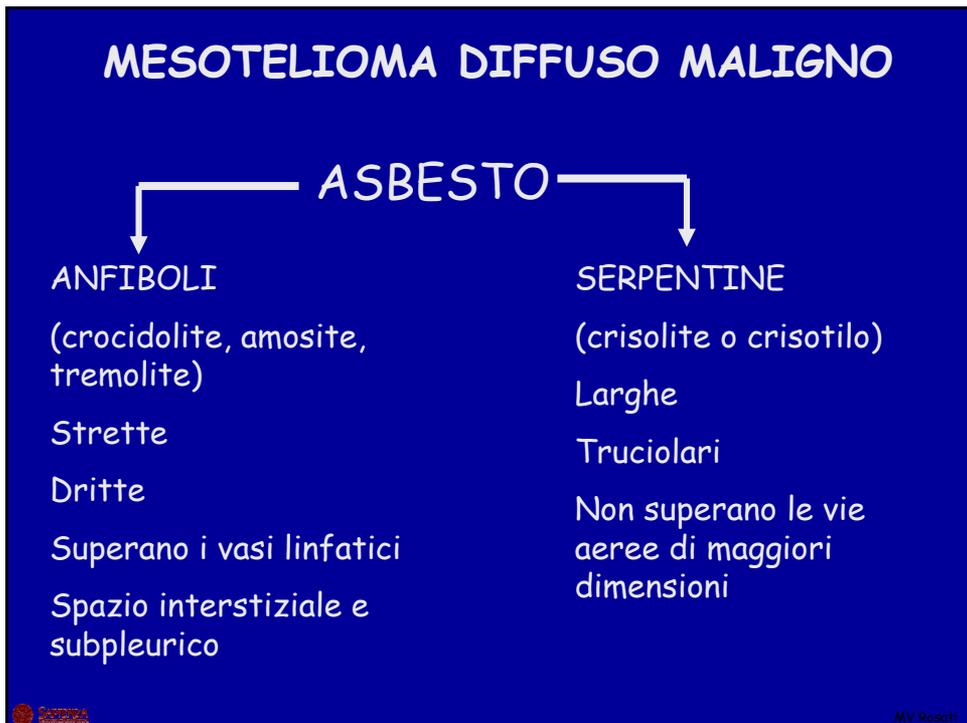
Al microscopio appaiono sotto forma di fasci di fibre: ciascuna fibra è estremamente sottile (diametro < 3 micron) ed è lunga più di 5 micron (rapporto lunghezza/diametro di almeno 3:1).

**Crisotilo**

**Amosite**

**Crocidolite**

MV Rosati



La distinzione tra **fibre curve e fibre diritte** è importante ai fini del meccanismo eziopatogenetico.

Esposizioni professionali anche di modesta entità e durata agli **anfibioli** comportano un **maggior rischio neoplastico** perché le fibre degli **anfibioli (crocidolite in particolare)** rigide, fragili, rettilinee, possono più agevolmente migrare verso la pleura

Al contrario, le fibre lunghe, flessibili e curve del **crisotilo** non migrerebbero in quantità sufficiente a provocare la risposta neoplastica.

## IMMAGINI IN SEM (microscopia elettronica a scansione)



**SERPENTINO-  
CRISOTILO**

**ANFIBOLO**

## PATOLOGIE ASBESTO-CORRELATE

- NON NEOPLASTICHE

- Polmonari
  - Asbestosi (pneumoconiosi sclerogena)
- Pleuriche
  - Placche pleuriche
  - Ispessimenti pleurici diffusi
  - Versamenti pleurici recidivanti

- **NEOPLASTICHE**

- **Carcinoma broncogeno**
- **Mesotelioma (pleurico e peritoneale)**
- **Neoplasie in altre sedi (laringe, tratto gastroenterico etc)**

## Mesotelioma Maligno

Il mesotelioma maligno (MM) è un grave forma di cancro correlata all'esposizione alle fibre aerodisperse dell'amianto.

Il MM deriva dalle cellule di rivestimento - mesotelio - delle cavità sierose quali la pleura, il peritoneo, il pericardio e la tunica vaginale.

Si presenta macroscopicamente come un ispessimento della pleura, generalmente diffuso, più raramente nodulare.

Generalmente si sviluppa con una latenza **15-40 anni** (mediamente 35-40);

una volta esposto ...se sensibile, → tumore.

La latenza minore è stata di 14 anni!!

Il rischio di sviluppare il MM aumenta con la durata dell'esposizione;

Esiste una relazione inversa tra l'intensità dell'esposizione all'asbesto e la lunghezza del periodo di latenza.

Negli animali, riducendo la dose, si allunga la latenza fino a superare la vita dell'animale.

Il mesotelioma pleurico origina dalle cellule mesoteliali di rivestimento della pleura

**Il mesotelio è un residuo embrionale persistente nell'adulto (dal rivestimento della primitiva cavità celomatica) ....**

- ...mantiene caratteristiche di multipotenzialità potendosi differenziare sia in senso epiteliale sia connettivale ...
- ...ne consegue il polimorfismo istologico, la peculiare malignità e la refrattarietà alla terapia...



Attività lavorativa ( esposizione a fibre di amianto)

Insorgenza di Mesotelioma pleurico nel 50-80 % dei casi

- Il mesotelioma (pleurico > peritoneale) è più frequente (RR: 5-20) nei lavoratori esposti ad amianto
- Il mesotelioma è più frequente negli esposti a crocidolite rispetto agli esposti a crisotilo (impiego precedente al 1986)
- L'asbesto agisce sia come induttore che promotore del mesotelioma pleurico



MV Rosati

## Mesoteliomi

- pleura, peritoneo, pericardio
- coibentatori, manutentori, addetti ai cantieri navali, ferrovieri
- più frequente in zone ad elevata concentrazioni di fibre (città sedi di porti e cantieri navali)



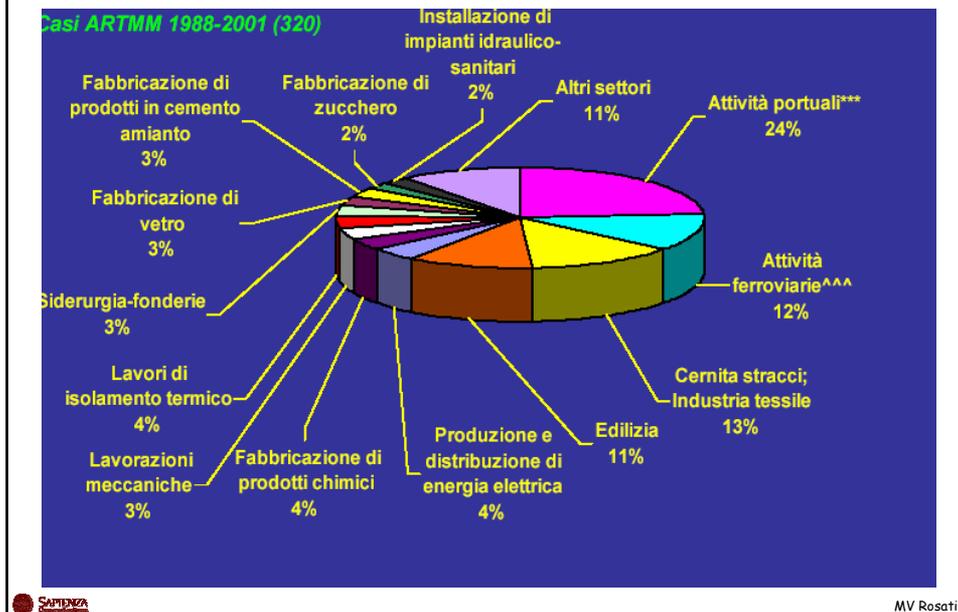
Distribuzione per età e sesso

- Età media di comparsa 64,5 anni (SD +/- 11)
- Rapporto M/F uguale a 2.72/1.



MV Rosati

# MESOTELIOMA



## 4 Peculiarità 4.....

Normalmente tutte le particelle inalate, comprese le fibre di amianto, contenute negli alveoli più periferici penetrano nel connettivo sottopleurico, vengono rimosse per fagocitosi e trasportate dal flusso linfatico verso l'ilo polmonare.....

...le fibre ultrafini di amianto e specialmente quelle anfiboliche, possono superare la barriera polmone pleura .....

... nei soggetti esposti le fibre ultrafini costituiscono la percentuale numericamente più elevata del carico alveolare totale (85% vs 15%).....

...la tenuta della barriera polmone pleura risulta efficace ma non assoluta (le silice libera cristallina è riscontrata solo nel polmone mentre particelle carboniose sono riscontrate nelle pleure di minatori)...

...le particelle penetrate nel cavo pleurico si concentrano in punti focali (black spots) corrispondenti agli stomi di riassorbimento linfatico.....

...considerando che il mesotelioma si sviluppa sempre dalla pleura parietale

...gli stomi sono costituiti da poche cellule mesoteliali e in queste vengono concentrate tutte le fibre ultrafini giunte nel cavo pleurico... il problema delle dose....

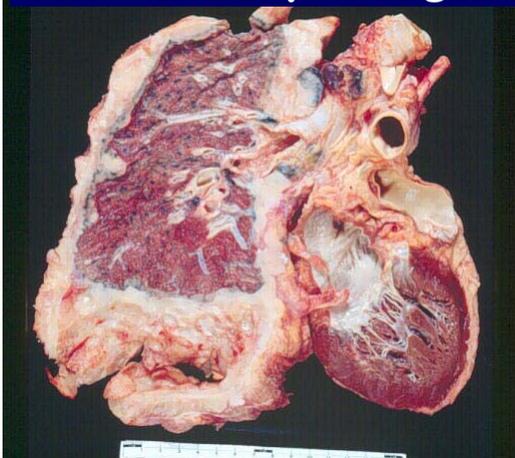
## Patogenesi del mesotelioma

1. Le fibre ultrafini passano la barriera polmone-pleura
2. Seguono il flusso linfatico fino agli stomi di assorbimento della pleura parietale
3. Difficoltosa eliminazione (concentrati nella zona degli stomi)
4. Persistenza per lunghissimi tempo in situ (soprattutto per gli amianti anfibolici)
5. Azione non genotossica (irritazione meccanica, promozione) azione genotossica (danni molecole informazionali)
6. Sviluppo neoplasia in presenza diipersuscettibilità individuale



MV Rosati

## Anatomia patologica macroscopica



Ambedue i foglietti pleurici appaiono generalmente molto ispessiti, fino a raggiungere vari centimetri, di colorito biancastro e di aspetto cotenna che ingloba completamente il polmone.

Altre volte la pleura parietale è separata dalla viscerale per la presenza di un versamento.

Quest'ultimo può essere diffuso o saccato e può presentare caratteri nettamente emorragici



MV ROSATI

### Diffusione

- Caratteristica è la tendenza del mesotelioma a diffondersi per contiguità.
- Non raro è l'interessamento della parete costale e frequente è la diffusione del processo neoplastico al pericardio.

### Metastasi

- Il mesotelioma diffuso della pleura si diffonde non di rado a distanza sia per via linfatica che per via ematica.
- Le sedi più frequenti di metastasi sono i polmoni, il fegato ed i linfonodi.
- E' possibile che la tendenza a metastatizzare sia influenzata positivamente dalla terapia.

### Sintomi

- Dolore toracico (43%)
- Dispnea (31%)
- Tosse (35%)
- Affaticabilità, anoressia, febbre (25%)

## Esame obiettivo

- Segni di versamento pleurico (es. suono ottuso alla percussione o rumori respiratori ridotti) (79%)
- Ridotta escursione toracica (15%),
- Linfonodi palpabili (12%),

## DIAGNOSI

1) Anamnesi lavorativa

2) EO

3) Diagnostica strumentale non invasiva

**Rx torace** (versamento pleurico, ispessimento/noduli pleurici, massa pleurica, pneumotorace, fase tardiva incarcerationamento polmonare con depiazzamento del mediastino)

**Radiografia del torace: versamento pleurico**

L'Rx può rilevare precocemente un versamento pleurico

un piccolo versamento pleurico può non essere osservato sulle radiografie standard del torace  
estesi versamenti pleurici possono mascherare ispessimenti o masse pleuriche

**Radiografia del torace: tipicità delle lesioni**

Gli elementi radiografici del mesotelioma sono **aspecifici** e osservati in altre malattie, compreso carcinoma metastatico, linfoma, ecc

**TC torace (HRCT)** spesso orienta la diagnosi, preferita per la stadiazione e la valutazione dell'estensione, utile per la valutazione dell'estensione ai tessuti ossei (piccoli ispessimenti o piccole masse, **diagnosi differenziale** tra ispessimenti e versamento pleurico. Segni di diffusione della neoplasia).

**RM** ( infiltrazione di diaframma e fascia endotoracica)

**PET** ( evidenza di linfonodi mediastinici)

4) Diagnostica strumentale invasiva

Toroscopia e biopsia

Agobiopsia pleurica transtoracica (TC guidata)

Esame citologico del versamento pleurico

5) Marcatore biologico ( mesotelina SMRP)



MV Rosati

- Larga effusione pleurica, con placche ed asbestosi (nel 20%)
- Progressivo ingrandimento della massa con scomparsa di essudato pleurico
- Se è peritoneale, concomitano nel 50% dei casi segni radiologici di asbestosi
- La TC è utile per delineare meglio. Talvolta lesioni peristolali o costali



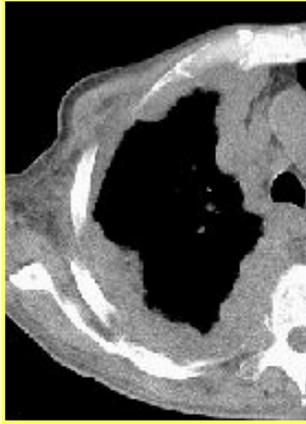


Immagine di un caso di mesotelioma studiato con CT e PET, A destra si evidenzia l'area occupata dal tessuto neoplastico.

L'area in giallo indica una zona di maggiore captazione del glucosio (mesotelioma); in rosso è indicato tessuto con captazione normale.

## Mesotelioma

- Lunghissima latenza (oltre i 20 anni)
- Nessun rapporto tra durata della esposizione e latenza
- Possibile sviluppo a bassissime dosi
- Scarsa relazione tra aumento esposizione ed aumento dei casi
- Ruolo fondamentale della suscettibilità individuale (studi su consanguinei)
- Scarsa sinergia con il tabagismo

# Mesotelioma: Prognosi

Infausta nella maggioranza dei casi: (sopravvivenza media alla diagnosi circa 12 mesi)

Possibili approcci terapeutici :

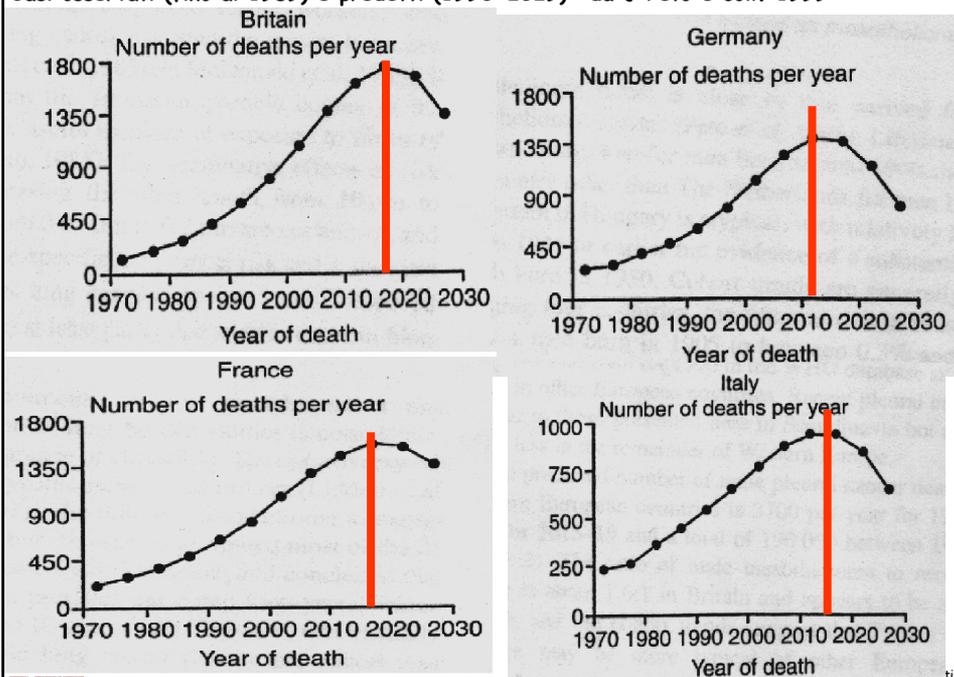
- Chirurgico
- Chemioterapico
- Radioterapico

Lo stato di avanzamento della patologia al momento della diagnosi consente in genere solo un trattamento palliativo (drenaggio, pleurodesi, etc).



MV Rosati

Casi osservati (fino al 1989) e predetti (1990-2029) -da J Peto e coll. 1999



## Carcinoma Polmonare

Il carcinoma polmonare è un tumore maligno che origina dall' epitelio superficiale delle vie aeree e degli alveoli polmonari.

Tipi istologici:

1. Squamoso epidermoidale (31%)
2. Adenocarcinoma (29%)
3. A grandi cellule (11%)
4. A piccole cellule ( microcitoma) (17%)

### Quadro clinico

→ Neoplasia a localizzazione bronchiale

- **Tosse**
- **Dispnea**
- **Febbre**
- **Emoftoe**
- **Astenia**
- **Dolore toracico**

→ Neoplasia a localizzazione bronchiolo alveolare

- **Reperto occasionale**
- **Generalmente asintomatico**
- **Sintomi dovuti a metastasi**

### Diagnosi

- Rx torace
- Esame broncoscopico e prelievi biotici bronchiali
- TC (LDCT)
- Toracosopia
- PET

## Mesotelioma/carcinoma polmonare

- ☞ La pleura è più sensibile e meno resistente agli stimoli meccanici offerti dall'amianto (non sono necessari sinergismi)
- ☞ Nel polmone sono necessarie dosi maggiori di amianto, il sinergismo con altre concause (es. fumo di sigaretta)

### Carcinoma Polmonare

Si verifica per esposizioni non specifiche, in cui l'abitudine al fumo è elemento determinante per l'effetto sinergico.

Nei **non fumatori esposti ad asbesto** il RR è circa **5 volte** superiore alla popolazione generale

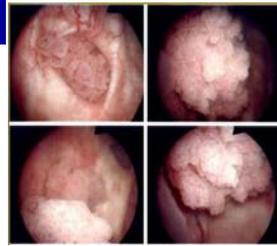
Nei **fumatori esposti ad asbesto** il RR è **50 volte** superiore alla popolazione generale (rischio moltiplicativo).

Il tumore presenta una latenza 15-20 anni dal momento dell'esposizione all'asbesto.

L'esposizione può aver avuto una durata anche molto breve (<6 mesi) o carattere non professionale (es. mogli di lavoratori esposti).

# Tumori delle vie urinarie

- Industria chimica
- Industria della gomma
- Industria del cuoio
- Industria metallurgica
- Industria del gas
- Produzione di coloranti azoici
- IPA
- Amine aromatiche (2 naftilamina, benzidina 4 aminodifenile)



## Definizione:

Le neoplasie delle vie urinarie, originano dall'epitelio di rivestimento della via escrettrice che si estende dai calici renali all'uretra. La localizzazione prevalente è il **trigono vescicale** in relazione al pH urinario, alla concentrazione delle urine per stasi, alla permeabilità dell'epitelio, alla tensione di O<sub>2</sub>, a particolari attività enzimatiche.

Il 10-14% dei tumori vescicali è attribuibile a fattori lavorativi.

## Idrocarburi policiclici aromatici (IPA)

### Amine aromatiche

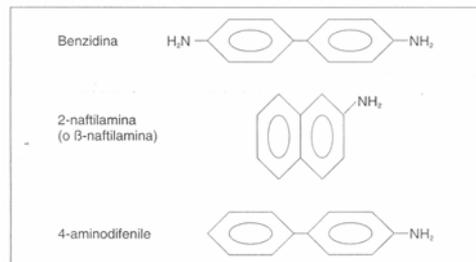


MV Rosati

## Amine aromatiche

•A partire dai lavori di Rehn del 1895 le amine aromatiche utilizzate nella produzione di **benzidina e coloranti azoici e nella produzione della gomma**, sono state associate al tumore vescicale

- Esplicherebbero l'azione cancerogena tramite i loro metaboliti;



**Le principali a.a. cancerogene sono:**

- **2-naftilamina, benzidina, 4-aminodifenile, assorbite prevalentemente per via inalatoria e cutanea**
- **Tumori a cellule di transizione della vescica (trigono)**
- **Papillari (ca in situ) e non papillari**
- **Età media alla diagnosi inferiore di 10-15 anni rispetto alle neoplasie non professionali**

Il metabolismo delle amine aromatiche prevede varie tappe metaboliche (N-idrossilazione epatica, idrolisi vescicale degli N-idrossiderivati).

La N-acetilazione è un passaggio detossificante e quindi gli acetilatori lenti hanno un maggior rischio di sviluppare tumori vescicali.

Sono state osservate notevoli differenze, in vari gruppi etnici: gli acetilatori lenti sono oltre il 60% nella popolazione italiana ma solo il 10% in quella giapponese.



MV Rosati

Il D.Lgs 81 all'allegato XL ribadisce il divieto per:

- 1) 2-naftilammina e suoi sali;
- 2) 4-amminodifenile;
- 3) benzidina e suoi sali;
- 4) 4-nitrodifenile.

Se è vero che in EU si è osservata la riduzione progressiva dell'uso di aa va tenuto presente che in Asia e altre regioni del mondo tali sostanze sono a tutt'oggi utilizzate con il rischio di importazione.

## Cancro Vescicale

### Carbon Black

E' utilizzato principalmente nella **produzione della gomma**, in particolare dei pneumatici per uso automobilistico, che protegge dall'ossidazione UV.

Viene anche utilizzato **nell'industria degli inchiostri, coloranti, pittura utilizzata nella ceramica, litografia, carta carbone, prodotti per tipografia, nelle industrie poligrafiche, produzione di cavi, elettrodi per saldatura, nella produzione di vernici e nell'industria petrolchimica.**

## PROSTATA

**Alo eteri : Clometil-metil etere (CMME) e Bis-cloro-metiletere BCME**

Utilizzati nell'industria chimica nella **produzione e uso di resine a scambio ionico con CMME e BCME**

**Altre attività a rischio**

Esposizione ai fluidi di taglio : nitrosamine;

Smacchiatura nelle tintolavanderie : percloroetilene

Industria chimica: produzione di fluoruri di sulfonil-perfluottano

Tricloro etilene ?????



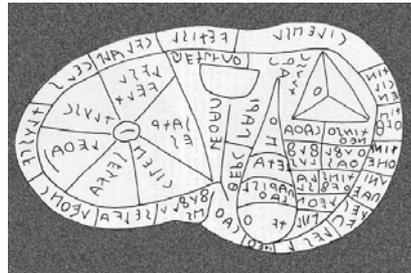
MV Rosati

## Angiosarcoma epatico

- Tumore maligno del fegato caratterizzato dalla proliferazione di cellule neoplastiche in stroma collagene a formare strutture vascolari capillari e papillari
- rarissimo nella popolazione generale, risulta significativamente aumentato in operai addetti alla produzione e polimerizzazione del cloruro di vinile monomero (CVM).

- **Età media 50-60 aa**
- **Rapporto M/F 3:1**
- **Prognosi infausta**
- **Esposizione CVM 12-34 aa**

## Tumori epatici



Il **CVM** agisce tramite i suoi metaboliti attivi (eossidi) che hanno azione mutagena, ed induce anche altri tipi di tumore primitivo del fegato e delle vie biliari.



MV Rosati

# Epatocarcinoma

tumore maligno del fegato che origina degli epatociti.

è legato ai virus dell'epatite, all'etanolo, all'inquinamento alimentare da aflotossina.

- Rappresenta il 90% dei tumori epatici maligni
- Età media 60aa
- Sopravvivenza a 5 aa 0,5 %

- il 5% dei pazienti con cirrosi sviluppa HCC
- in un paziente cirrotico i noduli sopra i 2 cm sono quasi sicuramente maligni
- cirrosi di vecchia data (anziani)

## CORRELATO ALLA CIRROSI

⇒ HCC su cirrosi

$\sigma : \varphi = 6 : 1$

⇒ HCC su fegato sano

$\sigma : \varphi = 1 : 1$

## Settori o lavorazioni a rischio per HCC

Personale sanitario

Produzione di PVC

Aflatossina (contaminazione da muffe)

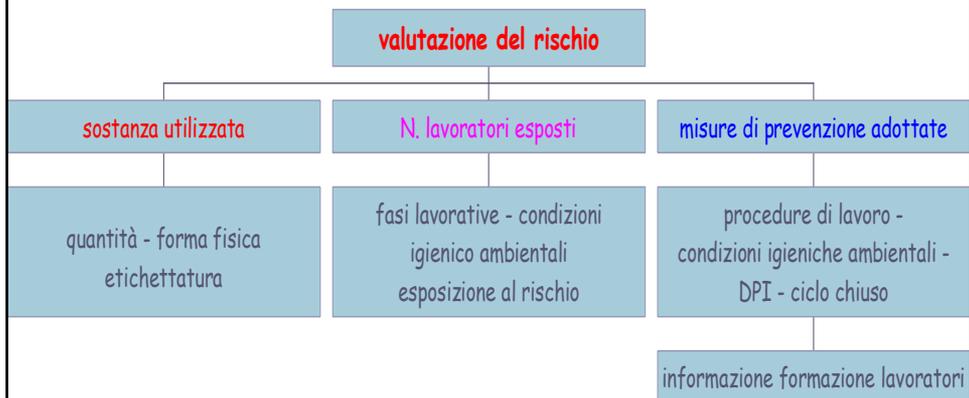
Agenti epatotossici come gli **idrocarburi clorurati** sono cancerogeni (tricloroetilene, tintolavanderie etc)

E' in fase di studio la possibile cancerogenicità di alcuni **pesticidi ed erbicidi**.

Alcuni **macroparassiti** sono ritenuti responsabili di particolari neoplasie tramite azione non identificata: la fasciola epatica e cisticerco fasciolaris.



## Valutazione dell'esposizione al rischio - art. 236 -



## Principali misure di prevenzione e protezione

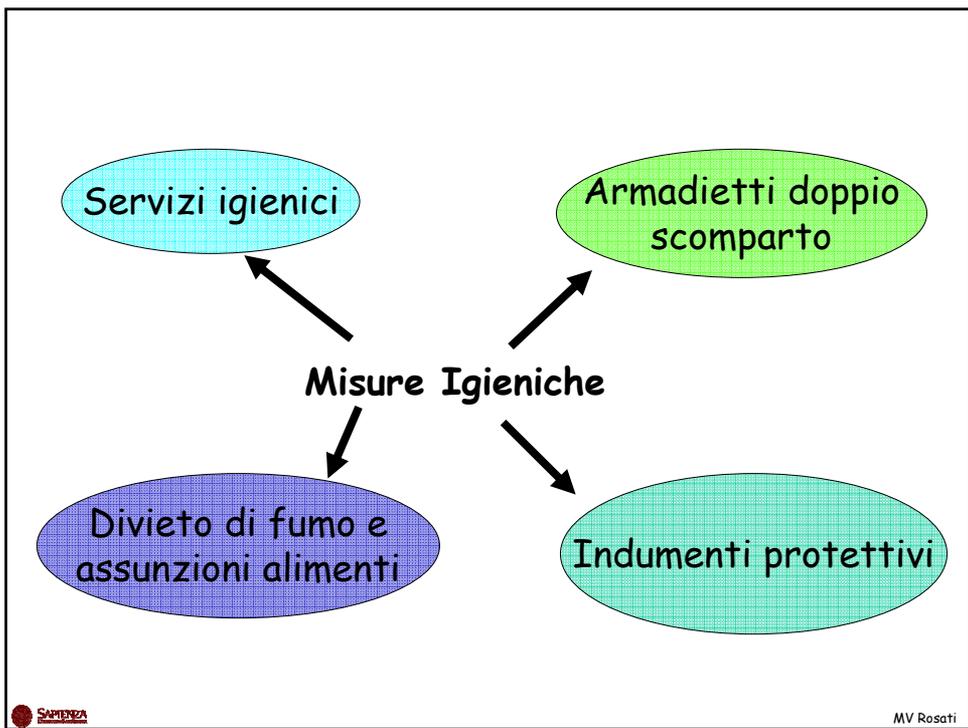
- Eliminazione/sostituzione dei cancerogeni con agenti meno nocivi;
- Valutazione dei rischi:
  - 1) la concentrazione dei cancerogeni è contenuta al livello minimo **tecnicamente** raggiungibile?
  - 2) identificare gli esposti che vengono iscritti in un apposito registro.
- Monitoraggio ambientale
- Lavorazioni a ciclo chiuso;
- Riduzione dell'esposizione ai valori più bassi possibili;
- Limitazione al minimo del numero degli individui esposti;
- Informazione, formazione dei lavoratori ;
- Effettuazione del controllo sanitario in funzione del rischio specifico, opportunità di **proseguire** gli accertamenti anche dopo la cessazione dell'attività lavorativa;
- Effettuazione di indagini di diagnosi precoce, in una fase che ne permetta un trattamento radicale;
- Priorità delle misure di protezione collettiva rispetto a quelle individuali.

## Valutazione dell'esposizione al rischio – art. 236 –

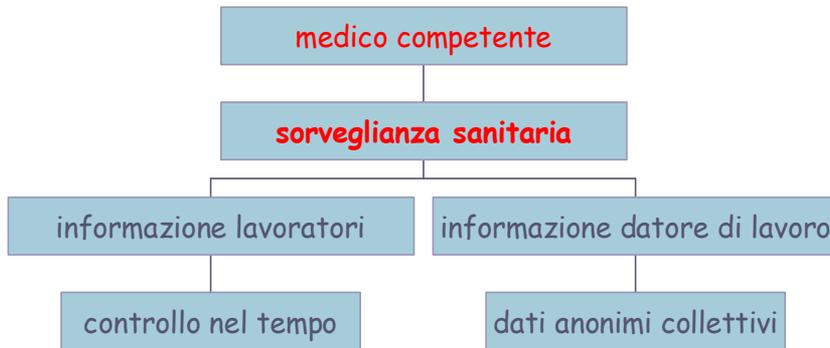
Il datore di lavoro **effettua nuovamente la valutazione del rischio** in occasione di **modifiche del processo produttivo significative** ai fini della sicurezza e della salute sul lavoro e, **in ogni caso, trascorsi tre anni dall'ultima valutazione effettuata.**

Il rappresentante per la sicurezza può richiedere i dati della valutazione fermo restando l'obbligo di cui all'articolo 50, comma 6.

# Misure Tecniche, Organizzative, Procedurali - art. 237 -



## Sorveglianza sanitaria - art.242



## Strumenti: Screening Radiologico

Costi

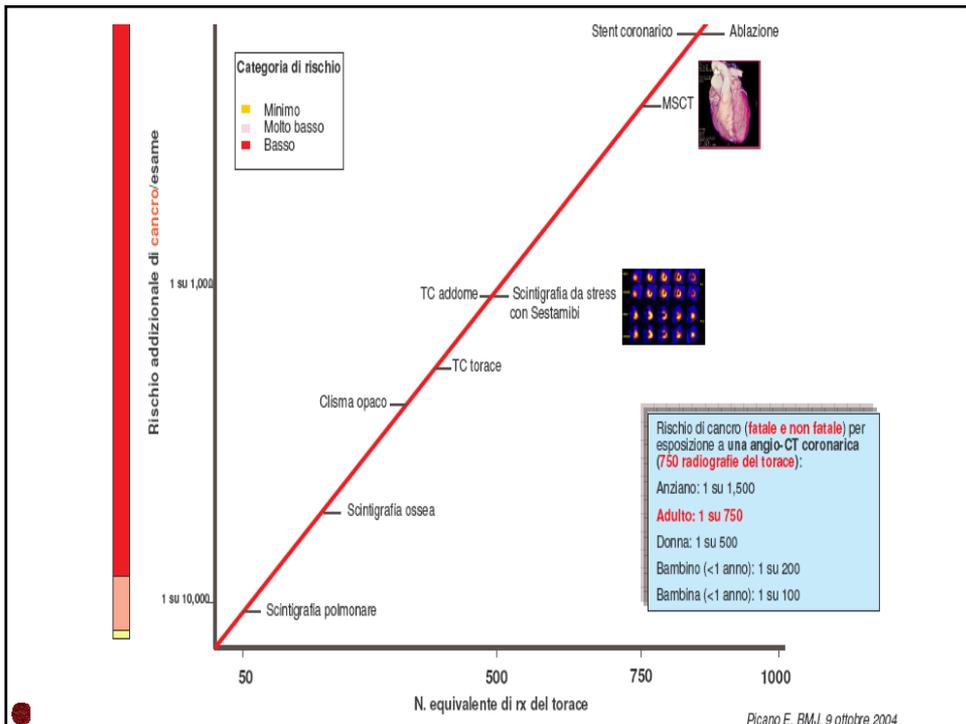


Benefici

Tac torace (HRCT) dose di radiazioni equivalente a circa 100-400 Rx torace

Rischio addizionale di tumori (fatali e non fatali) indotti dalle Tac torace circa 1 ogni 2500 esami circa

- |                                     |          |
|-------------------------------------|----------|
| ➤ TAC spirale a basso dosaggio m.s. | 0.7 mSv  |
| ➤ TAC spirale standard              | 7.0 mSv  |
| ➤ Rx torace 2P                      | 0.07 mSv |



# I tumori professionali - Fonti

**WHO Global Plan of Actions on Workers' Health 2008-2017 (60th World Health Assembly, May 2007)**  
[http://www.who.int/occupational\\_health](http://www.who.int/occupational_health)



International Labour Organization

<http://www.ilo.org>



International Agency for Research on Cancer

Centre International de Recherche sur le Cancer

<http://www.iarc.fr/>

**European Agency for Safety and Health at Work**



<http://osha.europa.eu/en>