

Rubrica

Tribuna per il dibattito sugli aspetti teorico scientifici e tecnico applicativi in tema di cancerogenesi professionale

Il Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia ha pubblicato nell'ultimo numero del 2007 un editoriale di Piolatto e Pira (1) sulla metodologia che IARC segue nella classificazione dei cancerogeni di interesse occupazionale. Ad esso hanno fatto seguito nel primo numero successivo del 2008 (2) numerosi interventi (Terracini, Pirastu, Buggeri, Comba, Crosignani, Carta, Soleo, Lotti) e la risposta degli autori.

L'editoriale ed alcune delle risposte hanno posto questioni di tipo generale teorico metodologico, con spunti in alcuni casi che verrebbe di definire epistemologici, cui una Rivista Scientifica come la nostra è per sua natura profondamente interessata. Non possiamo però nascondersi che i nostri lettori sono però interessati, anche se non soprattutto, agli aspetti applicativi e di orientamento professionale cui negli ultimi anni si sono specificamente indirizzate una linea guida SIMLII ed il relativo aggiornamento (3, 4).

Proprio negli ultimi mesi si sono aggiunti il D.Lgs 81/08 e la nuova tabella delle malattie professionali che non possono non rappresentare una ulteriore rinnovata occasione di confronto e di richiesta di conforto nelle scelte da fare per molti dei nostri lettori. Lo dimostrano in modo inequivoco la sempre maggiore richiesta che arriva agli Istituti Universitari di indicazioni su come il Medico del Lavoro debba affrontare le tematiche sui cancerogeni nei diversi momenti in cui nella sua pratica professionale viene a contatto con tale problematica.

Per queste ragioni la Direzione della Rivista ha ritenuto opportuno creare una specifica rubrica fissa dal titolo "Tribuna per il dibattito sugli aspetti teorico scientifici e tecnico applicativi in tema di cancerogenesi professionale"

Tale rubrica, la cui cura è stata affidata al Prof. Pietro Apostoli, Ordinario di Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi di Brescia, nelle intenzioni della Redazione della rivista, dovrà essere la sede di un confronto aperto, libero, rispettoso di tutte le posizioni, cui indirizzare articoli, lettere, commenti su specifici aspetti o posizioni, considerazioni su leggi e norme tecniche che riguardino identificazione e classificazione dei cancerogeni, loro meccanismi di azione, aspetti epidemiologici, monitoraggio dell'esposizione, valutazione del rischio, sorveglianza sanitaria, riconoscimento dei tumori occupazionali nelle loro varie forme aspetti medico legali.

La rubrica inizia con un articolo sugli elementi cancerogeni e sui loro possibili meccanismi di azione.

Si coglie l'occasione per ricordare che il 16/12/08 a Torino si terrà un convegno nazionale dal titolo "Cancerogenesi professionale: dalla valutazione del rischio e sorveglianza sanitaria alla diagnosi per il riconoscimento della malattia professionale" cui sarà dedicato un numero monografico di GIMLE.

Marcello Imbriani

Bibliografia

- 1) Piolatto PG, Pira E. La valutazioni IARC: come sono condotte e quali implicazioni ne derivano. G Ital Med Lav Ergon 2007 Oct-Dec; 29(4): 869-72.
- 2) AVV Lettere al direttore. G Ital Med Lav Ergon. 2008 Genn-Marzo 30(1): 83-87.
- 3) Pira E, Detragiache E, Di Scalzi G, Mutti A, Ghigo D, Iavicoli S, Apostoli P Linee guida simlii per la sorveglianza sanitaria degli esposti ad agenti mutageni e cancerogeni in ambiente di lavoro Series editors Apostoli P, Imbriani M, Soleo L, Abbritti G, Ambrosi L, Pavia, PIME, 2003, pp. 1-52.
- 4) Pira E, Detragiache E, Di Scalzi G, Mutti A, Ghigo D, Iavicoli S, Apostoli P.: Revisione. linee guida SIMLII per la sorveglianza sanitaria degli esposti ad agenti mutageni e cancerogeni in ambiente di lavoro. Series editors: Apostoli P, Imbriani M, Soleo L, Abbritti G, Ambrosi L, Pavia, PIME, 2007, pp. 1-52.

P. Apostoli, S. Catalani

Elementi metallici cancerogeni: meccanismi di azione, identificazione, classificazione, valutazione del rischio

Parte 1: aspetti generali

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Applicata, Sezione di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale. Università degli Studi di Brescia.

RIASSUNTO. Vengono presentate alcune problematiche riguardanti la cancerogenicità di Nichel, Arsenico, Cromo, Cadmio, Berillio, Cobalto, Vanadio, Piombo e Molibdeno, elementi metallici collocati dalle principali agenzie, associazioni, società scientifiche Nazionali e Internazionali in modo diverso per specie e a diverso livello di rischio. Il contributo (diviso in due parti) prenderà anzitutto in esame le questioni riguardanti la loro identificazione- classificazione (anche alla luce del recente D.lgs 81/08) e dei loro principali meccanismi di azione che possono spiegarne la cancerogenicità. Come noto infatti gli elementi metallici possono avere molteplici effetti sulle funzioni cellulari incluse proliferazioni, apoptosi, differenziazione e trasformazioni cellulari a seconda delle proprietà chimico-fisiche di specifiche specie o composti. Chi si è occupato di cancerogenesi degli elementi metallici (IARC, ACGIH, DFG, UE) non sempre ha proceduto, come detto, ad una identica classificazione. Non ha cioè compiuto nello stesso modo quello che rappresenta, per il Medico del Lavoro, il presupposto nella valutazione del rischio e nei provvedimenti preventivi e di sorveglianza. Queste differenze possono pertanto condizionare aspetti applicativi importanti quali la scelta degli indicatori ambientali e biologici da privilegiare nei monitoraggi della loro esposizione, l'applicazione di valori di riferimento o di valori limite, la sorveglianza sanitaria e quella epidemiologica. In questo contesto appare opportuno sottolineare come per poter garantire idonei interventi preventivi e di sorveglianza dei lavoratori esposti non si può non partire dalla identificazione e possibilmente dalla misura delle specie dell'elemento metallico cui è stato effettivamente attribuito il potere cancerogeno.

Parole chiave: cancerogenesi, elementi metallici, speciazione, monitoraggio ambientale e biologico

ABSTRACT. CARCINOGENICITY OF METALLIC ELEMENTS: GENERAL CONSIDERATIONS ABOUT THEIR IDENTIFICATION AND MONITORING AND ABOUT THEIR MAIN MECHANISMS OF ACTION.

PART I: GENERAL ASPECTS.

Some general aspects about identification and classification for metallic elements considered carcinogenic at different degree of risk and for different species such as Nickel, Arsenic, Chromium, Cadmium, Beryllium, Cobalt, Vanadium, Lead and Molybdenum are presented in this first paper. The main mechanisms of biological and toxicological action will be presented in a second related paper.

The classification suggested by IARC, ACGIH, DFG and UE are in a good agreement only for some of the above mentioned metallic elements and consequently open questions remain in selecting the most adequate environmental and biological indicators and the related reference or limit values for planning risk assessment and health surveillance.

The carcinogenic metals may have different effects on cellular functions including proliferation, apoptosis, cellular differentiation and transformation, leading to different cellular effects in relation to its chemical and physical properties and interactions with biomolecules.

In the identification of metallic elements to be considered and of correct indicators both environmental and biological for exposure assessment appears to be necessary to identify the species of metallic element classified as carcinogenic in order to achieve an effective preventive measures and to plan appropriate health and epidemiological surveillance programmes.

Key words. cancerogenicity, metallic elements, species, environmental and biological monitoring.

1 - Le basi della cancerogenicità degli elementi metallici

Gli elementi metallici cancerogeni hanno in comune la principale via di esposizione che risulta essere quella inalatoria ed i principali organi target che sono le vie respiratorie (seni paranasali, bronchi e polmoni), anche se sono riportati come possibili bersagli, seppure con molta minore frequenza, cute, stomaco, prostata, reni, vescica (1).

Tra i meccanismi di azione che possono rendere plausibile la loro azione cancerogena è segnalata la capacità degli elementi metallici di generare specie reattive dell'ossigeno (ROS) e altri intermedi in grado di provocare danni diretti al DNA interagendo con enzimi addetti alla sua riparazione, oltre che con i regolatori della proliferazione cellulare. I ROS agiscono sulle cellule con un effetto diretto su proteine e kinasi, alterando conformazioni e attività o agendo su proteine redox-sensibili, come quelle ricche di cisteina. La formazione di complessi metallo-proteine può inoltre interferire sull'omeostasi cellulare e fornire le condizioni per un incremento di cloni cellulari con fenotipi mutati (2).

Gli elementi metallici generalmente interagiscono poco e debolmente con il DNA; quando ciò accade l'interazione avviene principalmente attraverso due siti di legame: un gruppo fosfato dello scheletro zucchero-fosfato e una varietà di gruppi elettrone-donatori delle basi; il legame del metallo con le basi porta a modifiche spaziali che influenzano l'interazione di specifici enzimi con il DNA

stesso; mentre il legame con gruppi fosfato stabilizza la doppia elica del DNA portando ad un disaccoppiamento delle basi (3).

Gli elementi metallici cancerogeni sono quindi solo debolmente mutageni. As, Cd e Ni inibiscono i meccanismi di riparazione del DNA contribuendo ad aumentare l'iniziazione tumorale indotta da altri agenti, essendo attivi induttori di geni che giocano un importante ruolo nella proliferazione cellulare, favorendo la crescita neoplastica. D'altra parte alcuni elementi metallici possono indurre geni codificanti per proteine citoprotettive come metallotioneina, GST, p53 e stress proteins.

L'interazione sui recettori dei fattori di crescita attraverso mutazioni o aumentate espressioni è tra i meccanismi responsabili dell'invasività e delle caratteristiche metastatiche dei tumori.

Altri meccanismi responsabili possono essere il blocco di comunicazione cellula-cellula; la stimolazione di perossidazione lipidica, l'induzione di processi infiammatori e aumento di mitogenesi cronica con la probabilità di convertire danni endogeni del DNA in mutazioni, l'incremento di radicali intracellulari, l'interazione con i meccanismi di detossificazione, catalizzazione di reazioni redox, l'alchilazione del DNA e l'alterazione dell'omeostasi cellulare (4).

È generalmente accettato che la specie o il complesso del metallo coinvolto influenzano in modo determinante l'attività biologica e tossicologica dell'elemento. L'effetto indotto dall'elemento dipende dalla sua abilità di penetrare nella cellula e di interagire con siti target come il DNA; cruciali risultano essere pertanto la specie chimica come lo stato di ossidazione, la carica, la solubilità, le proprietà di legame, la stereochimica e la possibilità di interagire con altri xenobiotici.

Il fatto che per molti elementi lo stato di ossidazione dotato di prevalente attività cancerogena è simile (bivalente per Co e Ni, trivalente per Sb e As) porta ad ipotizzare l'utilizzo di specifici meccanismi che mediano la biodisponibilità di tali elementi come proteine carrier, canali transmembrana e formazione di specifici ligandi.

Ad esempio gli ioni metallici bivalenti possono sostituire o simulare elementi essenziali in molti sistemi biologici, enzimi e co-enzimi.

Gli ossi-anioni di V, Cr e As sono forme ad alto stato di ossidazione stabili ed in grado di attraversare le membrane cellulari sfruttando i normali sistemi di trasporto fosfato e/o solfato, una volta all'interno della cellula possono agire da analoghi fosfati o solfati agendo su specifici enzimi (5).

In un prossimo contributo verranno presi in esame in modo dettagliato i meccanismi di azione dei singoli elementi metallici considerati cancerogeni con lo scopo di evidenziare come pure avendo caratteristiche comuni ogni elemento è caratterizzato da meccanismi propri e soprattutto da specie e composti maggiormente implicate nella cancerogenesi rispetto ad altre.

2 - Il problema della classificazione

Nella identificazione e classificazione della cancerogenicità degli elementi metallici le diverse agenzie, associazioni e società scientifiche hanno assunto posizioni diver-

sificate, in particolare per quanto riguarda le loro specie e composti (Tabella I).

L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (Agency for Research on Cancer, IARC) (6) ha attribuito cancerogenicità certa, sufficiente evidenza di cancerogenicità per l'uomo, per i composti del Ni, l'As e i suoi composti inorganici, il Cr(VI), il Cd e il Be. Attribuisce una sospetta cancerogenicità per il Ni metallico e le sue leghe e nessun potere cancerogeno per il Cr metallico e il Cr(III). Il Pb e i suoi composti inorganici sono classificati come probabili cancerogeni per l'uomo (2A) mentre per il Co solfato, sali solubili del Co(II), il Co metallico ed i composti del V e dell'Sb sospetti cancerogeni (2B).

IARC analizza anche attività produttive che prevedono l'esposizione ad elementi metallici come le acciaierie (iron and steel founding) in cui oltre all'esposizione di Ni e Cr è anche considerata quella a idrocarburi policiclici aromatici (IPA) e altri composti come fenoli, formaldeide, isocianati e diverse ammine (2A); attività produttive che prevedono esposizione a fumi di saldatura di acciaio e altre leghe contenenti composti del Ni e Cr(VI) (2B) e per ultima la fabbricazione del vetro dove è ipotizzabile una esposizione a Pb, As e Sb soprattutto nei processi non automatizzati come le produzioni di cristalli e vetrerie artistiche(2A). In queste attività produttive vi possono essere inoltre co-esposizioni a silice, asbesto, altri metalli-ossidi e IPA.

Gli Igienisti Industriali USA (American Conference of Industrial Hygienists, ACGIH) (7) inseriscono nel gruppo A1 (sostanze riconosciute cancerogene per l'uomo) i composti inorganici insolubili del Ni ed il Ni subsolfuro, l'As e i suoi composti inorganici, il Cr(VI) solubile e insolubile e il Be e i suoi composti; i cromati di piombo, di calcio e stronzio, i composti del Cd e l'antimonio triossido nel gruppo A2 (sospetta cancerogenicità); Pb e Co e loro composti inorganici e al V pentossido sono inseriti nel gruppo A3 (cancerogeno riconosciuto per l'animale con rilevanza non nota per l'uomo), mentre i composti inorganici solubili del Ni, il Cr metallo e il Cr(III) nel gruppo A4 (non classificabili come cancerogeni per l'uomo) e il Ni elemento in A5 (non sospetto cancerogeno).

La Deutsche Forschungsgemeinschaft, (DFG) (8) ha inserito nel gruppo 1 (sostanze che causano tumore nell'uomo dimostrati da studi epidemiologici e da evidenze che la sostanza causa il cancro attraverso un meccanismo di azione rilevante per l'uomo) il Ni e i suoi composti (frazione inalabile, Ni metallico, Ni acetato, Ni carbonato, Ni cloruro, Ni biossido, Ni idrossido, Ni monossido, Ni subsolfuro, Ni solfato, Ni solfuro), l'As e i suoi composti inorganici (As metallico, As triossido, acido arsenioso e sali, sodio arsenito, As pentossido, acido arsenico e Sali, piombo arsenato, calcio arsenato), il cromato di zinco, il Cd (frazione inalabile) e il Be e i suoi composti inorganici. Considerano invece nel gruppo 2 i composti del Cr(VI) frazione inalabile con l'eccezione di quelli insolubili in acqua come cromato di piombo e cromato bario il Pb, il V, il Co e i composti organico dello Sb, come cancerogeni per l'uomo in seguito a studi a lungo termine su animali.

La DFG propone livelli di esposizione per le sostanze cancerogene (exposure equivalents for carcinogenic substances, EKA) per il gruppo comprendente il Ni metallico

Tabella I. *Classificazione degli elementi metallici cancerogeni, loro specie e composti (ACGIH, DFG, IARC e UE)*

Elemento	Specie	ACGIH	DFG	IARC	UE
Nichel	Composti inorganici insolubili:	A1			
	Ni carbonato		1		R40
	Ni idrossido		1		R40
	Ni subsolfuro	A1	1		R49
Nichel	Ni solfuro		1		
	Ni monossido e diossido		1		R49
	Ni tetracarbonile				R40
	Ni metallico	A5	1	2B	
Nichel	Composti inorganici solubili:	A4			
	Ni acetato e sali		1		
	Ni solfato		1		R40
Nichel	Ni cloruro		1		
	Ni composti			1	
	Arsenico	As e composti inorganici	A1	1	1
Acido arsenico e sali					R45
As pentossido			1		R45
As triossido			1		R45
Cromo	Cr(VI):	A1(sol e insol)	2 (inal e sol)	1	R49
	Cromato di Zn	A1	1		
	Cromato di Pb	A2	3B		
	Cromato di Ca	A2			
	Cromato di Sr	A2			
	Cromato di Na				R49
Cromo	Cr(III):	A4		3	
	Cr triossido				R49
Cromo	Cr metallico	A4		3	
	Berillio	Be e composti	A1	1 (inorganici)	1
Cadmio		Cd e composti:	A2	1	1
	Cd ossido e solfato				R49
	Cd cloruro e fluoruro				R45
Piombo	Pb e composti:	A3 (inorganici)	2	2A(inorganici) 3(organici)	
	Pb acetato basico				R40
Cobalto	Co e composti:	A3(inorganici)			
	Co metallico		2	2B	
	Co carbonato		2		
	Co ossido		2		
	Co solfato		2 e sali	2B	R49
	Co solfuro		2		R49
	Co dicloruro				
Sali solubili di Co(II)			2B		
Vanadio	V e composti:		2		
	V pentossido	A3		2B	R68
Antimonio	Sb e composti:		2 (inorganici)		--
	Sb triossido	A2		2B	
	Sb solfuro			3	

*(esclusi i silicati doppi di alluminio)

e i composti insolubili, il gruppo dei composti solubili del Ni, per l'As triossido, il Co e composti e il V e suoi composti inorganici.

L'Unione Europea (UE, 9) inserisce nella lista delle sostanze classificate cancerogene e/o mutagene dalla CE, 28° adeguamento alla direttiva 67/548/CEE, gli elementi metallici e relative specie attribuendo frasi di rischio R49 (può provocare il cancro per inalazione), R45 (può provocare il cancro) e R40 (possibilità di effetti cancerogeni - prove insufficienti),

In particolare per il Ni attribuisce frase di rischio R49 al Ni biossido, monossido, il Ni solfuro e il trinichel disolfuro; per il Cr al Cr(VI), al Cr triossido e al sodio cromato e dicromato; per il Cd al Cd ossido e solfato così come per il Be e tutti i suoi composti esclusi i silicati doppi di alluminio, al cobalto dicloruro e cobalto solfato.

All'acido arsenico e sali e al pentossido e triossido di As, al Cr cromato, zinco e stronzio cromato e al Cd cloruro e fluoruro è attribuita la frase di rischio R45.

Al Ni carbonato, al Ni diidrossido, al Ni solfato, al Ni tetracarbonile e al Pb acetato basico è attribuita la frase di rischio R40. È opportuno ricordare che la V pentossido viene attribuita la frase R68 (possibilità di effetti irreversibili).

I Medici del Lavoro devono pertanto considerare con la massima attenzione tutte queste informazioni quando devono esprimere il loro parere sulla scelta delle misure dell'esposizione, sia quando sono parte attiva nella valutazione del rischio, quando collaborano alla predisposizione del piano di prevenzione e soprattutto quando organizzano ed attuano la sorveglianza sanitaria ed epidemiologica. Si ribadisce comunque che a stretto rigore di legge cancerogeni sono esclusivamente specie e composti dei singoli elementi metallici con le frasi di rischio R45 ed R49 attribuite dall'UE. Questo punto è ribadito dal recente D.lgs 81/08 (10) quando viene proposta al titolo IX, capo 2 la definizione di cancerogeno (elemento metallico nel nostro caso) come:

- una sostanza che risponde ai criteri relativi alla classificazione quali categorie cancerogene 1 o 2, stabiliti ai sensi del decreto legislativo 3 febbraio 1997, n. 52, e successive modificazioni;
- un preparato contenente una o più sostanze di cui al numero 1), quando la concentrazione di una o più delle singole sostanze risponde ai requisiti relativi ai limiti di concentrazione per la classificazione di un preparato nelle categorie cancerogene 1 o 2 in base ai criteri stabiliti dai decreti legislativi 3 febbraio 1997, n. 52, e 14 marzo 2003, n. 65 e successive modificazioni;
- una sostanza, un preparato o un processo di cui all'allegato XLII, nonché una sostanza od un preparato emessi durante un processo previsto dall'allegato XLII.

In tale allegato sono riportate sostanze, preparati e processi tra cui "Lavori che espongono alle polveri, fumi e nebbie prodotti durante il raffinamento del nichel a temperature elevate". Nessun riferimento ad elementi metallici si ritrova invece nell'allegato XLIII sui valori limite.

3 - Dalla classificazione alla scelta degli indicatori

Le differenze sopra richiamate circa la non costante e completa coincidenza limitata ad alcuni elementi metallici e loro specie si riflettono anche nella scelta degli indicatori ambientali e biologici da utilizzare e sul significato da attribuire ad essi con l'impiego dei valori di riferimento o dei valori limite biologici (Tabella II). Capita sovente di vedere confrontato il limite ambientale fissato per una specie specifica con il valore di concentrazione in aria misurato per l'elemento in quanto tale, così come capita di vedere usato un indicatore biologico previsto per composti di una definita solubilità per monitorare l'esposizione all'elemento tal quale.

L'ACGIH fissa limiti biologici di esposizione per 6 elementi inquadrando la specie esavalente solubile per il Cr e il V pentossido e la frazione inorganica per As, Pb e Co; stabilisce inoltre i valori limite soglia ambientali per tutti gli elementi entrando in dettaglio di molte specie soprattutto per Ni e Cr; in particolare per il Ni oltre che per il Ni totale sono riportati TLV specifici per i composti inorganici insolubili e solubili, per il Ni subsolfuro, carbonile, mentre per quanto riguarda il Cr abbiamo TLV per Cr totale, Cr(VI) solubile e insolubile, Cromato di Zn, Ca, Sr e Pb.

Per il Be e l'Sb i TLV si riferiscono all'elemento e composti mentre per il Cd è riportato un TLV per il Cd tot e uno per i composti.

La DFG fissa valori per tutti gli elementi metallici cancerogeni eccetto che per Be e Sb (BLW per As, BAT per Cd, EKA per tutti gli altri), differenziando i composti solubili e insolubili del Ni, l'As inorganico e composti e l'As triossido, il Cr(VI) determinato come CrO₃, il Cd totale, il Pb e Co composti inorganici e il V e composti.

La Società Italiana Valori di riferimento (SIVR) (11) stabilisce valori di riferimento per tutti gli elementi considerati specificando le diverse matrici, ma attraverso l'indicazione, tranne che per l'As per cui è indicata la frazione inorganica e quella composta anche dai metaboliti metilati, dell'elemento in quanto tale.

Nel 1995 la Commissione Europea ha incaricato un comitato scientifico, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (SCOEL) con competenze ed esperienze nel suggerire soglie di esposizioni "senza effetto".

Fra i compiti affidati allo SCOEL vi sono quelli di suggerire valori di esposizione occupazionale (OELs) per la media ponderata nel tempo di 8 ore (TWA), limiti per esposizioni a breve termine (STEL) e valori limite biologici (BLVs).

Lo SCOEL nei confronti dei cancerogeni per i quali non è possibile identificare livelli di esposizione al di sotto dei quali non vi sia rischio di effetto cancerogeno non definisce OELs ma ritiene che tanto più bassa è l'esposizione tanto minore sarà l'insorgenza di cancro.

In merito agli elementi da noi trattati sono espressi TWA solo per il piombo e composti inorganici, il cromo metallico (composti inorganici di Cr(II), Cr(III)) e piombo cromato (12).

Oltre a differenze sui valori, numero e tipo di specie da ricercare si sottolineano quelle nelle matrici utilizzate, nella presenza o meno di variabili confondenti e nei tempi di raccolta dei campioni.

Il problema di maggior rilievo teorico ed applicativo è comunque posto dalla specie dell'elemento in grado di condizionare l'impostazione delle misure, ambientali e biologiche, di esposizione, della valutazione del rischio nel complesso e degli accertamenti per sorveglianza sanitaria e epidemiologica. L'importanza dell'argomento è stata sottolineata con la pubblicazione nel 2006 da parte della WHO di una monografia dedicata appunto alla speciazione (13).

La speciazione può essere ottenuta attraverso differenti vie, l'analisi diretta delle specie dell'elemento, il frazionamento attraverso mezzi chimici in composti organici e inorganici o l'applicazione di informazioni sul differente assorbimento delle specie nell'organismo.

La procedura analitica ideale dovrebbe garantire l'identificazione esatta della specie, la preservazione dello stato originale della stessa e la sua determinazione nella matrice biologica o ambientale; la preservazione rappresenta la principale condizione limitante poiché ogni trattamento prima dell'analisi può indurre una trasformazione chimica e un potenziale inquinamento del campione.

Essa resta in ogni caso una pratica cui il Medico del Lavoro deve pensare, che deve utilizzare e chiedere di utilizzare quando accessibile o di surrogare con altre informazioni ad esempio dell'aspetto metallurgico o tecnico, cui deve ricorrere nell'ambito del monitoraggio biologico quando possibile e magari esclusivamente in sede di inquadramento della problematica alla cui soluzione è chiamato a contribuire.

4 - Alcune considerazioni conclusive

Le differenze nell'assorbimento, distribuzione, bilancio fra effetti detossificanti e di deregolazione, escrezione degli elementi metallici possono essere spiegate, oltre che con entità e durata delle esposizioni ed efficacia delle misure preventive complessivamente adottate, attraverso le caratteristiche chimico fisiche degli stessi: specie, solubilità e reattività chimica.

Tabella II. Confronto tra valori limite biologi e ambientali proposti da ACGIH, DFG, SCOEL e SIVR per gli elementi metallici cancerogeni

	Specie	ACGIH		DFG		SCOEL	SIVR
		BEI µg/l	TLV mg/m ³	Conc aria mg/m ³	EKA µg/l	TWA mg/m ³	VR µg/l
Nichel	Composti inorganici insolubili		0.2	0.10 0.30 0.50	15 (U) 30 (U) 45 (U)		0.1-2.0 (B) 0.1-1.0 (S) 0.1-2.0 (U)
	Ni subsulfuro Ni carbonile		0.1 0.12				
	Ni tot		1.5				
	Composti inorganici solubili		0.1	0.025 0.050 0.100	25 (U) 40 (U) 70 (U)		
Arsenico	As e composti inorganici	35 (U, f.s.l)*	0.01		50 (U)* (BLW)		0.1-1.5 ** (U) 2.0-15 * (U)
	As triossido			0.01 0.05 0.10	50 (U) 90 (U) 130 (U)		
Cromo	Cr(VI) solubile	25 (U, f.t.f.s.l) 10 (U, a.d.t)	0.05	CrO ₃ 0.03 0.05 0.08 0.10	12(U, f.t) 20(U, f.t.) 30(U, f.t.) 40(U, f.t.)		0.1-0.5 (B) 0.1-0.2 (S) 0.05-0.32(U)
	Cr(VI) insolubile		0.01				
	Cromato di Zn (come Cr)		0.01				
	Cromato di Ca (come Cr)		0.001				
	Cromato di Sr (come Cr)		0.0005				
	Cromato di Pb (come Cr)		0.012			0.1	
	Cr(III)		0.5				
	Cr tot						
Cr metallico, inorganico (II) (III) insolubile		0.5			0.5		
Berillio	Be e composti (come Be)		0.002				0.006-0.25 (S) 0.001-0.006 (U)
Cadmio	Cd tot		0.01		(U) 15µg/l (BAT)		1.0-1.5 (B) 0.1-0.15 (S) 0.1-1.5 (U)
	Composti (come Cd)	5 [#] (U) 5µg/l (B)	0.002				
Piombo	Pb e composti inorganici (come Pb)	300 (B)	0.05		(B) 400µg/l (BAT)	0.10 BLV 30µg/100ml (B)	1-100 (B) 0.05-0.35(S) <0.5-3.5 (U)
	Cromato di Pb (come Pb)		0.05			0.1	
	Pb tetrametile (come Pb)		0.15				
	Pb tetraetile (come Pb)		0.1				
Cobalto	Co e composti inorganici	15 (U,f.t.f.s.l) 1 (B,f.t.f.s.l)	0.02	0.010 0.025 0.050 0.100 0.500	6 (U) 15(U) 30(U) 60(U) 300(U)		
	Co idrocarbonile		0.1				
Vanadio	V e composti:			0.025 0.050 0.100	(U, f.t) [#] 35 70 140		0.03-0.20(B) 0.03-0.1 (S) 0.1-1.0 (U)
	V pentossido (come V)	50 [#] (U,f.t.f.s.l)	0.05				
Antimonio	Sb e composti		0.5				0.1-1.5(B) 0.01-0.15(U)

U = urina, B = sangue, S = siero, # µg/g creatinina

f.s.l = fine settimana lavorativa, f.t.f.s.l = fine turno fine settimana lavorativa, a.d.t = aumento dopo turno, f.t = fine turno.

*As inorganico+metaboliti metilati ** As III-As V.

Queste potrebbero entrare in giuoco anche per meglio interpretare la diversa sensibilità degli organi verso gli elementi metallici cancerogeni considerati come tali. Ed ad esse potrebbero essere ricondotte anche la grande variabilità che si nota nelle indagini epidemiologiche condotte in esposti ad elementi metallici, compresa l'evidenza chiara solo in determinate condizioni (dall'arrostimento delle rocce contenenti nichel e quindi all'esposizione a Ni solfo, alla lavorazione dei cromati e quindi alla massiva esposizione a Cr esavalente) accompagnata da scarse o nulle evidenze in altre lavorazioni dove pure l'elemento tal quale viene individuato e misurato in concentrazioni significativamente superiori se non ai valori limite sicuramente ai valori della popolazione generale.

Le figure tecniche coinvolte nell'inquadramento della prevenzione per gli esposti ad elementi cancerogeni dovranno attentamente considerare molti degli aspetti che abbiamo richiamato.

A sostenere indicazioni di questo tipo vi è anche la conferma di concetti già presenti nel D.lgs 626/94 e riportati nel Capo II Titolo IX Sostanze Pericolose del D.lgs 81/08 (10), a partire dai contenuti della valutazione del rischio. Per essa infatti si deve in particolare tener conto, delle caratteristiche delle lavorazioni, della loro durata e della loro frequenza, dei quantitativi di agenti cancerogeni o mutageni prodotti ovvero utilizzati, della loro concentrazione, della capacità degli stessi di penetrare nell'organismo per le diverse vie di assorbimento anche in relazione al loro stato di aggregazione e, qualora allo stato solido, se in massa compatta o in scaglie o in forma polverulenta e se o meno contenuti in una matrice solida che ne riduce o ne impedisce la fuoriuscita.

La valutazione deve tener conto di tutti i possibili modi di esposizione, compreso quello in cui vi è assorbimento cutaneo. La necessità di informazioni riguardanti specie e composti effettivamente classificati è richiamata anche nella previsione degli adempimenti documentali quali:

- La registrazione dei quantitativi di sostanze ovvero preparati cancerogeni o mutageni prodotti ovvero utilizzati, ovvero presenti come impurità o sottoprodotti;
- La misura dell'esposizione dei lavoratori, ove nota e il grado della stessa;
- La sorveglianza sanitaria per i lavoratori per i quali si sia evidenziato un rischio per la salute.

La caratterizzazione dell'agente metallico non è sempre possibile o agevole, ma quando resa necessaria da classificazioni o limiti specifici è a nostro avviso necessaria, pur avendo presenti, le difficoltà nella misura e nella determinazione delle specie degli elementi metallici, il possibile ruolo di interferenti, il ruolo delle richiamate co-esposizioni. Dovrebbero al riguardo essere stimulate collaborazioni con altre discipline, da quelle metallurgiche per un corretto inquadramento tecnologico che faciliti l'inquadramento delle specie in giuoco, a quelle igienistiche industriali per la definizione di adeguate metodiche di prelievo (a volte il pattern delle specie metalliche si modifica sensibilmente anche solo allontanando di qualche decina di centimetro la sonda di campionamento dal

punto da cui si originano i materiali da campionare) a quelle più strettamente analitiche (con l'obiettivo di disporre non solo teoricamente di tecniche sofisticate ma indispensabili per una corretta speciazione come quelle ifenate).

Resta come ultima considerazione l'auspicio che chi procede alle classificazioni degli elementi cancerogeni le definisca con esattezza (non solo specie, solubilità ect, ma possibilmente le lavorazioni in cui si presentano) che lo faccia in coerenza con le storiche o prevalenti classificazioni e che privilegi nelle valutazioni la disponibilità di dati ambientali e biologici che effettivamente qualifichino l'esposizione.

Bibliografia

- 1) Beyersmann D. Effect of carcinogenic metals on gene expression. *Toxicol Lett* 2002; 28: 63-68.
- 2) Harris GK, Shi X. Signaling by carcinogenic metals and metal-induced reactive oxygen species. *Mutat Res* 2003; 533: 183-200
- 3) Squibb KS, Fowler BA. Relationship between metal toxicity to subcellular systems and the carcinogenic response. *Environ Health Perspect.* 1981;40: 181-8.
- 4) Léonard A, Bernard A. Biomonitoring exposure to metal compounds with carcinogenic properties. *Environ Health Perspect.* 1993; 101 Suppl 3: 127-33.
- 5) Jennette KW, The Role of Metals in Carcinogenesis: *Biochemistry and Metabolism Environmental Health Perspectives* 1981; 40: 233-252.
- 6) International Agency for Research on Cancer IARC, Monography: Vol 86: Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide, 2006. Vol 58: Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry, 1994. Vol 49: Chromium, Nickel and Welding, 1990. Vol 34: Polynuclear Aromatic Compounds, Part 3: Industrial Exposures in Aluminium Production, Coal Gasification, Coke Production, and Iron and Steel Founding, 1984. Vol 23: Some Metals and Metallic Compounds, 1980. Vol 11: Cadmium, Nickel, Some Epoxides, Miscellaneous Industrial Chemicals and General Considerations on Volatile Anaesthetics, 1976.
- 7) ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienist, TLVs and Biological Exposure Indices 2007.
- 8) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). List of MAK and BAT value 2006. Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area. Report No 42.
- 9) Lista delle sostanze classificate cancerogene e/o mutagene dalla CE nel 28° adeguamento alla direttiva 67/548/CEE, 2006
- 10) Decreto Legislativo 9 aprile 2008, n. 81, Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007 n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro. GU n. 101 del 30-04-2008- S. O. n. 108.
- 11) 2° Lista dei Valori di Riferimento per elementi metallici, composti organici e loro metaboliti. 2005. Società Italiana Valori di Riferimento.
- 12) Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Chromium metal, inorganic chromium(II) compounds and Inorganic Chromium(III) compounds. SCOEL/SUM/50 2002, Decreto 4 Febbraio 2008; Ministero del Lavoro e della Previdenza Sociale. Recepimento della direttiva 7 febbraio 2006, n) 2006/15/CE. Direttiva della Commissione che definisce un secondo elenco di valori indicativi di esposizione professionale, in attuazione della direttiva 98/24/CE del Consiglio, e che modifica le direttive 91/322/CEE e 200/39/CE Lead Chromate SCOEL/SUM/117 2004 Lead and its inorganic compounds SCOEL/SUM/83 2002
- 13) Apostoli P, Cornelis R, Duffus J, Hoet P, Lison D. Elemental speciation in human health risk assessment, *Environmental Health Criteria Series*, No. 234, World Health Organization 2006.