



**REGIONE LAZIO**  
**AZIENDA SANITARIA LOCALE VITERBO**

---

**ESPOSIZIONE A CHEMIOTERAPICI ANTIBLASTICI**  
**E**  
**SORVEGLIANZA SANITARIA**

**Dispense dei Corsi sulla**

**SICUREZZA NELL' UTILIZZO DEI FARMACI**  
**ANTIBLASTICI**

**organizzati dalla ASL di VITERBO**

**Dott.ssa Ileana Mattei**

# ASPETTI LEGISLATIVI



## AGENTE CANCEROGENO-MUTAGENO:

TITOLO VII, ART. 61 DLgs 626/94. COME INDICATO DAL DLGS 141/96 E 66/2000 DEFINISCE COME

### AGENTI CANCEROGENI:

- UNA SOSTANZA CHE RISPONDE AI CRITERI RELATIVI ALLA CLASSIFICAZIONE QUALI CAT. CANCEROGENE 1 O 2 (FRASI DI RISCHIO R45-R49), STABILITI AI SENSI DEL DLgs, E SUCCESSIVE MODIFICHE,
- UN PREPARATO CONTENENTE UNA O PIU' SOSTANZE DI CUI AL PUNTO PRECEDENTE, QUANDO LA CONCENTRAZIONE DI UNA O PIU' SINGOLE SOSTANZE RISPONDE AI REQUISITI RELATIVI AI LIMITI DI CONCENTRAZIONE PER LA CLASSIFICAZIONE DI UN PREPERATO NELLE CATEGORIE CANCEROGENE 1 O 2, STABILITI AI SENSI DEI DLgs 52/97 E 285/98 (FRASI DI RISCHIO R45-R49),
- UNA SOSTANZA, UN PREPARATO O UN PROCESSO DI CUI ALL'ALLEGATO VIII, NONCHE' UNA SOSTANZA OD UN PREPERATO EMESSI DURANTE UN PROCESSO PREVISTO DALL'ALLEGATO VII.

### AGENTI MUTAGENI:

- UNA SOSTANZA CHE RISPONDE AI CRITERI RELATIVI ALLA CLASSIFICAZIONE QUALI CATEGORIE MUTAGENE 1 O 2, STABILITI AI SENSI DEL DLgs 52/97 E SUCCESSIVE MODIFICHE (IDENTIFICATI DALLA FRASE DI RISCHIO R 46);
- UN PREPARATO CONTENENTE UNA O PIU' SOSTANZE DI CUI AL PUNTO PRECEDENTE, QUANDO LA CONCENTRAZIONE DI UNA O PIU' DELLE SINGOLE SOSTANZE RISPONDE AI REQUISITI RELATIVI AI LIMITI DI CONCENTRAZIONE PER LA CLASSIFICAZIONE DI UN PREPARATO NELLE CATEGORIE MUTAGENE 1 O 2, STABILITI AI SENSI DEI DLgs 52/97 E 85/98.

IL CAPO 3 DELL'ART. 72 BIS DLgs 25/02 PREVEDE CHE IL DECRETO SI APPLICHI ANCHE AI CANCEROGENI FATTE SALVE LE DISPOSIZIONI SPECIFICHE DEL TITOLO VII 626/94 COME MODIFICATO DAL DLgs66/2000.

NUMEROSI C.A., FREQUENTEMENTE USATI IN TERAPIA. PUR ESSENDO RICONOSCIUTI DALLA IARC E ALTRE AGENZIE INTERNAZIONALI COME CANCEROGENI PER L'UOMO, NON FIGURANO NEGLI ELENCHI DELLE SOSTANZE E DEI PREPARATI CONTRASSEGNA TI CON LE FRASI DI RISCHIO R 45 "PUO' PROVOCARE IL CANCRO" E R49 PUO' "PROVOCARE IL CANCRO PER INALAZIONE", NONCHE' L'ELENCO DELL'ALLEGATO VIII DEL DLgs 626, PERTANTO, SONO ESCLUSI DALLE DISPOSIZIONE PREVENTIVE E PROTETTIVE PREVISTE PER I CANCEROGENI.

L'ISPESL, UNITAMENTE AD ALTRE ASSOCIAZIONI SCIENTIFICHE HA DEFINITO E MESSO A PUNTO IL DOCUMENTO:

**PROVVEDIMENTO DEL 5 AGOSTO 1999: DOCUMENTO DI LINEE GUIDA PER LA SICUREZZA E LA SALUTE DEI LAVORATORI ESPOSTI A CHEMIOTERAPICI ANTIBLASTICI IN AMBIENTE SANITARIO.**

DOVE SONO STATE INDIVIDUATE, SPECIFICHE RACCOMANDAZIONI IN TEMA DI ESPOSIZIONE INDIVIDUALI E VALUTAZIONE DEI RISCHI. SORVEGLIANZA SANITARIA DEGLI ESPOSTI AI FINI DELL'ADOZIONE DI PROVVEDIMENTI PRATICI SIA DI TIPO STRUTTURALE CHE DI TIPO COMPORTAMENTALE ED ORGANIZZATIVO:

# CLASSIFICAZIONE DEI PRINCIPALI FARMACI ANTIBLASTICI

L'UNIONE EUROPEA CLASSIFICA LE SOSTANZE CANCEROGENE E MUTAGENE NELLE SEGUENTI 3 CATEGORIE:

**CATEGORIA 1:** SOSTANZA DI CUI SI E' CERTI DELL'AZIONE CANCEROGENA SULL'UOMO, ESISTONO PROVE SUFFICIENTI PER STABILIRE L'ESISTENZA DI UN RELAZIONE DI CAUSA EFFETTO TRA L'ESPOSIZIONE DELL'UOMO A DETTE SOSTANZE E LA COMPARSA DEL TUMORE.

**CATEGORIA 2:** SOSTANZE CHE DEVONO ESSERE ASSIMILATE ALLE SOSTANZE CANCEROGENE PER L'UOMO. SI DISPONE DI SUFFICIENTI ELEMENTI PER PRESUMERE CHE L'ESPOSIZIONE DELL'UOMO A DETTE SOSTANZE POSSA PROVOCARE IL TUMORE.

QUESTA PRESUNZIONE E' FONDATA SU:

- STUDI A LUNGO TERMINE SU ANIMALI;
- ALTRE INFORMAZIONI

**CATEGORIA 3:** SOSTANZE PERICOLOSE PER L'UOMO A CAUSA DEL LORO POSSIBILE EFFETTO CANCEROGENO, PER LE QUALI, PERO', LE INFORMAZIONI DISPONIBILI NON PERMETTONO UNA VALUTAZIONE SODDISFACENTE. ESISTONO DELLE INFORMAZIONI RICAVATE DA STUDI CONDOTTI SU ANIMALI, MA SONO INSUFFICIENTI PER CLASSIFICARE QUESTE SOSTANZE NELLA SECONDA CATEGORIA

LO I.A.R.C. CLASSIFICA LE SOSTANZE CANCEROGENE NELLE SEGUENTI CATEGORIE:

**GRUPPO 1:** CANCEROGENO PER L'UOMO

**GRUPPO 2A:** PROBABILE CANCEROGENO PER L'UOMO

**GRUPPO 2B:** POSSIBILE CANCEROGENO PER L'UOMO

**GRUPPO 3:** NON CLASSIFICABILE COME CANCEROGENO PER L'UOMO

**GRUPPO 4:** PROBABILE NON CANCEROGENO PER L'UOMO

## CHEMIOTERAPICI VALUTATI DA:

**I.A.R.C.** (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER)

**C.C.T.T.** (COMMISSIONE CONSULTIVA TOSSICOLOGICA NAZIONALE)

**N.T.P.** (NATIONAL TOSSICOLOGY PROGRAM).

- **NOME:** E' IL NOME CON CUI IL PRINCIPIO ATTIVO E' IDENTIFICATO;
- **N° CAS:** NUMERO DI REGISTRO ATTRIBUITO DAL CHEMICAL ABSTRACT SERVICE;

Tabella 2. Principi attivi chemioterapici valutati da IARC, CCTN e NTP (10)

Principio attivo (*) [n.] (**)	N. CAS	Categoria		
		CCTN (***)	IARC	NTP
5-azacitidina (*) [36]	320-67-2	-	2A (probabile cancerogeno) (50, 1990)	probabile cancerogeno
Amsacrina [65]	51264-14-3	-	2B (possibile cancerogeno) (76, 2000)	non valutato
Bleomicina (*) [57]	11056-06-7	3b	2B (possibile cancerogeno) (S7, 1987)	non valutate
Bleomicina solfato	9041-93-4		2B (possibile cancerogeno) (S7, 1987)	
Busulfan [8]	55-98-1	1	1 (cancerogeno per l'uomo) (S7, 1987)	cancerogeno riconosciuto
Carboplatino [48]	41575-94-4	3b	non valutato	non valutato
Carmustina [11]	154-93-8	-	2A (probabile cancerogeno) (S7, 1987)	probabile cancerogeno

*segue*

continua

Principio attivo (*) [n.] (**)	N. CAS	Categoria		
		CCTN (***)	IARC	NTP
Ciclofosfamide anidra (*) [2]	50-18-0	1	1 (cancerogeno per l'uomo) (S7, 1987)	cancerogeno riconosciuto
Ciclofosfamide monoidrata	6055-19-2			
Cisplatino [45]	15663-27-1	1	2A (probabile cancerogeno) (S7, 2000)	probabile cancerogeno
Clorambucil (*) [4]	305-03-3	1	1 (cancerogeno per l'uomo) (S7, 1987)	cancerogeno riconosciuto
Dacarbazina [15]	4342-03-4	3b	2B (possibile cancerogeno) (S7, 1987)	probabile cancerogeno
Dactinomicina [59]	50-76-0		3 (non classificabile) (S7, 1987)	
Daunorubicina [49]	20830-81-3	3b	2B (possibile cancerogeno) (S7, 1987)	non valutato
Doxorubicina (*) [50]	23214-92-8	2	2A (probabile cancerogeno) (S7, 1987)	non valutato
Doxorubicina cloridrato	25316-40-9			probabile cancerogeno
Epirubicina [51]	56420-45-2	4a	non valutato	non valutato
Etoposide (*) [63]	33419-42-0	2	2A (probabile cancerogeno) (76, 2000)	non valutato
5-Fluorouracile [30]	51-21-8	3b	3 (non classificabile) (S7, 1987)	non valutato
Idrossiurea (*) [69]	127-07-1	-	3 (non classificabile) (76, 2000)	non valutato
Ifosfamide (*) [3]	3778-73-2	2	3 (non classificabile) (S7, 1987)	non valutato
Lomustina [12]	13010-47-4	2	2A (probabile cancerogeno) (S7, 1987)	probabile cancerogeno
Lonidamina [72]	50264-69-2	4a	non valutato	non valutato
Mecloretamina (*) [1]	51-75-2	-	2A (probabile cancerogeno) (S7, 1987)	
Mecloretamina cloridrato (*)	55-86-7			probabile cancerogeno
Mecloretamina cloridrato ossido	302-70-5		2A (probabile cancerogeno) (S7, 1987)	
Melfalan (*) [5]	148-82-3	-	1 (cancerogeno per l'uomo) (S7, 1987)	cancerogeno riconosciuto
Mercaptopurina [24]	50-44-2	3a	3 (non classificabile) (S7, 1987)	non valutato
Methotrexate [19]	59-05-2	4a	3 (non classificabile) (S7, 1987)	non valutato

segue

continua

Principio attivo (*) [n.] (**)	N. CAS	Categoria		
		CCTN (***)	IARC	NTP
Mitomicina-C (*) [58]	50-07-7	3b	2B (possibile cancerogeno) (S7, 1987)	non valutato
Mitomane [71]	53-19-0	-	2B (possibile cancerogeno) (53, 1991)	
Mitoxantrone [54]	65271-80-9		2B (possibile cancerogeno) (76, 2000)	non valutato
Mitoxantrone bicloridrato (*)	70476-82-3	-		
Prednimustina [6]	29069-24-7	-	3 (non classificabile) (50, 1990)	non valutato
Procarbazina idrocloreuro [18]	366-70-1	2	2A (probabile cancerogeno) (S7, 1987)	probabile cancerogeno
Streptozocina [13]	18883-66-4	-	2B (possibile cancerogeno) (S7, 1987)	probabile cancerogeno
Teniposide (*) [64]	29767-20-2	-	2A (probabile cancerogeno) (76, 2000)	non valutato
Trietilentiolfosforamide (Tio-TEPA) (*) [7]	52-24-4	-	1 (cancerogeno per l'uomo) (50, 1990)	cancerogeno riconosciuto
Vinblastina solfato (*) [39]	143-67-9	-	3 (non classificabile) (S7, 1987)	non valutato
Vincristina solfato [38]	2068-78-2	4a	3 (non classificabile) (S7, 1987)	non valutato

(\*) INDICA, LA DISPONIBILITA' NELL'INVENTARIO NAZIONALE DELLE SOSTANZE CHIMICHE, DELLA SCHEDA RELATIVA AL PRICIPIO ATTIVO IDENTIFICATO DAL RELATIVO N° CAS (CHEMICAL ABSTRACT SERVICE: A VOLTE SI INDICA IL NOME COMUNE PIUTTOSTO CHE LA DENOMINAZIONE CHIMICA PER MOTIVE DI PRATICITA' IL N° CAS CONSENTE UNA IDENTIFICAZIONE UNIVOCA DELLA MOLECOLA E CONSENTE DI ACCEDERE AI SISTEMI INFORMATIVI DI CARATTERE BIOMEDICO)

(\*\*) NUMERO DI RIFERIMENTO PER L'IDENTIFICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI RIPORTATO NELLA TABELLA A CLASSIFICAZIONE C.C.T.

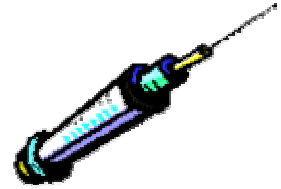
(\*\*\*) **CATEGORIA 1-** SOSTANZE NOTE PER EFFETTI CANCEROGENI SULL'UOMO;  
**CATEGORIA 2-** SOSTANZE DA CONSIDERARE CANCEROGENE PER L'UOMO;  
**CATEGORIA 3-** SOSTANZE DA CONSIDERARE CON ATTENZIONE PER POSSIBILI EFFETTI CANCEROGENI; QUESTA CATEGORIA COMPRENDE DUE SOTTOCATEGORIE:

**-SOTTOCATEGORIA 3A-** SOSTANZE OGGETTO DI RICERCHE ADEGUATE E CHE NON POSSONO ESSERE CLASSIFICATE NELLA CATEGORIA 2 PER MANCANZA DI PROVE SUFFICIENTI SUI LORO EFFETTI CANCEROGENI. SI RITIENE CHE ULTERIORI ESPERIMENTI NON AGGIUNGANO ELEMENTI UTILI A MODIFICARE LA CLASSIFICAZIONE;  
**-SOTTOCATEGORIA 3B-** SOSTANZE OGGETTO DI STUDI NON ADEGUATI. TUTTAVIA I DATI DISPONIBILI HANNO SEGNALATO EFFETTI CANCEROGENI.

**CATEGORIA 4-** SOSTANZE NON VALUTABILI PER CANCEROGENICITA' QUESTA CATEGORIA COMPRENDE 2 SOTTOCATEGORIE:

**-SOTTOCATEGORIA 4a-** SOSTANZE NON VALUTABILI PER ASSENZA DI STUDI O STUDI INADEGUATI O STUDI LIMITATI CHE COMUNQUE NON HANNO SEGNALATO EFFETTI CANCEROGENI.  
**-SOTTOCATEGORIA 4b-** SOSTANZE CHE IN ESPERIMENTI ADEGUATI HANNO INDOTTO EFFETTI CANCEROGENI DI DUBBIO SIGNIFICATO PER L'UOMO. SI RITIENE CHE ULTERIORI ESPERIMENTI NON AGGIUNGANO ELEMENTI UTILI A MODIFICARE LA CLASSIFICAZIONE.

# BREVI CENNI DI FARMACOLOGIA DEGLI ANTIBLASTICI



NELLA TERAPIA DEL CANCRO E' NECESSARIO ARRIVARE AD UCCIDERE LE CELLULE NEOPLASTICHE CHE SONO PERALTRÒ DOTATE DI STRETTISSIME AFFINITA' RISPETTO A QUELLE NORMALI. GLI AGENTI EZIOLOGICI DELLE MALATTIE INFETTIVE, INVECE, SI DIFFERENZIANO NETTAMENTE DALLE CELLULE DELL'ORGANISMO ED E' PER LO PIU' SUFFICIENTE UN TRATTAMENTO CHE ARRESTI LA RIPRODUZIONE BATTERICA.

I CHEMIOTERICI ANTIBLASTICI SONO FARMACI CITOTOSSICI E SONO UTILIZZATI PER IL TRATTAMENTO DI PATOLOGIE TUMORALI E NON.

ALCUNI HANNO PROPRIETA' IMMUNOSOPPRESSIVE E POSSONO ESSERE USATI IN CONDIZIONI QUALI: IL TRAPIANTO DI ORGANI (**METOTRESSATO E AZATIOPRINA**), L'ARTRITE REUMATTOIDE (**METOTRESSATO E CICLOFOSFAMIDE**), LA TALASSEMIA (**IDROSSIUREA**), LA PSORIASI (**METOTRESSATO**) ECC.

IL LORO IMPIEGO COME ANTITUMORALI RISALE AGLI ANNI '40 ( FU UTILIZZATA PER LA PRIMA VOLTA UNA MOSTARDA AZOTATA (**MECLORETAMINA**) PER IL TRATTAMENTO DELLA LEUCEMIA.

OGGI SONO DISPONIBILI NUMEROSE SOSTANZE AD ATTIVITA' ANTIBLASTICA, DI DIVERSA ORIGINE, STRUTTURA CHIMICA ED EFFETTI. ESSE AGISCONO CON MECCANISMI DIVERSI, MA HANNO IN COMUNE UNA CITOTOSSICITA' PIU' O MENO MARCATA CHE GENERALMANTE E' MAGGIORE NEI CONFRONTI DELLE CELLULE IN REPLICAZIONE. PURTROPPO SONO SOLO PARZIALMENTE SELETTIVI NEI CONFRONTI DELLE CELLULE CANCEROGENE, AGENDO ANCHE SU TESSUTI CON ELEVATO INDICE MITOTICO QUALI MIDOLLO OSSEO, EPITELI DEI BULBI PILIFERI, MUCOSE, APPARATO RIPRODUTTIVO MASCHILE E FEMMINILE.

CIO' SPIEGA I TIPICI EFFETTI TOSSICI DEI FARMACI ANTIBLASTICI: **MIELODEPRESSIONE** (ANEMIA, IMMUNOSOPPRESSIONE), **ALOPECIA** (CADUTA DEI CAPELLI), **DISTURBI GASTROINTESTINALI** (LE MUCOSE SONO IN CONTINUA PROLIFERAZIONE), **AMENORREA** (ASSENZA DI MESTRUAZIONI NELLE DONNE IN ETA' FECONDA) E **OLIGOSPERMIA** (RIDUZIONE DELLA PRODUZIONE DI SPERMATOZOI) O ADDIRITTURA **AZOOSPERMIA (TERATOGENESI)**.

LA TOSSICITA'RIPRODUTTIVA E' STATA BEN STUDIATA NELL'UOMO E NEGLI ANIMALI DA LABORATORIO, E' NOTO CHE ESSI POSSONO PROVOCARE UNA **RIDUZIONE DELLA FERTILITA FINO ALLA STERILITA''**, **ABORTI, GRAVIDANZE EXTRAUTERINE.**

INOLTRE POICHE' IL FETO E' UN ORGANISMO IN RAPIDO ACCRESCIMENTO, L'ESPOSIZIONE IN UTERO AGLI ANTIBLASTICI PUO' PROVOCARE **MALFORMAZIONI CONGENITE (TERATOGENESI)**

INFINE, PROPRIO PER LE LORO PROPRIETA' CITOTOSSICHE E IMMUNOSOPPRESSIVE, GLI ANTIBLASTICI POSSONO PARADOSSALMENTE CAUSARE **TUMORI SECONDARI**, INFATTI, NON SOLO SONO IN GRADO DI INNESSARE LA TRASFORMAZIONE DI CELLULE NORMALI IN MALIGNI, MA TENDONO A RIDURRE LE DIFESE ENDOGENE CONTRO L'INSORGENZA DI NEOPLASIE.



# MECCANISMO D'AZIONE DEI CHEMIOTERAPICI ANTIBLASTICI

SINTESI DEL DNA

?

ANTIMETABOLITI

?

IDROSSIUREA



?

ALCHILANTI  
ANTIBIOTICI

?

RNA

?

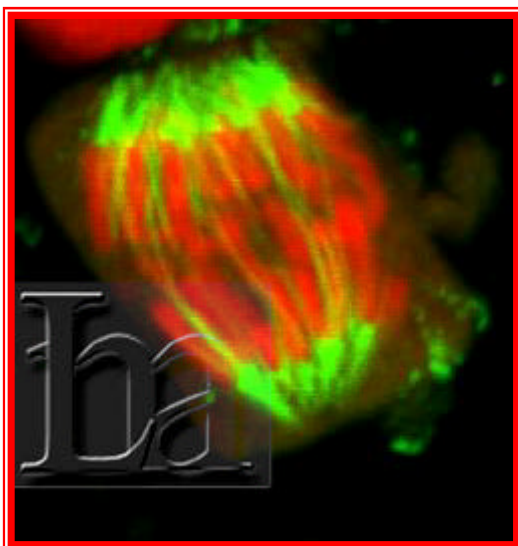
PROTEINE

?

MICROTUBULI

?

ALCALOIDI



# TOSSICITA' DEI CHEMIOTERAPICI ANTIBLASTICI: PRINCIPALI ORGANI COLPITI

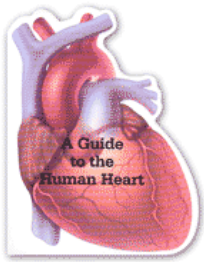
## SISTEMA NERVOSO CENTRALE



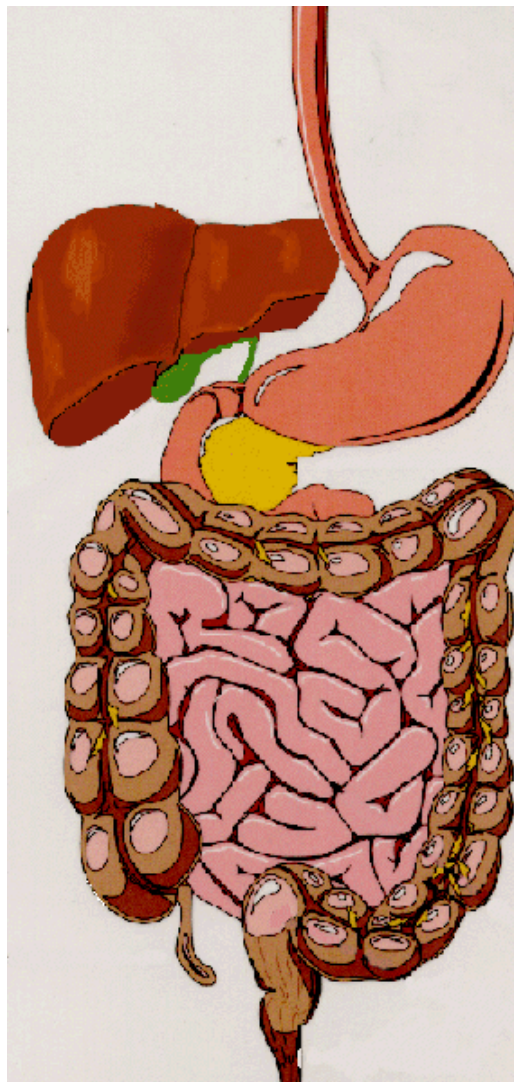
## BULBI PILIFERI



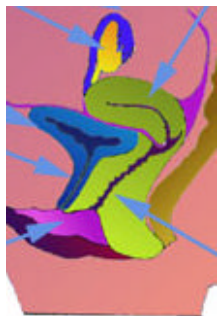
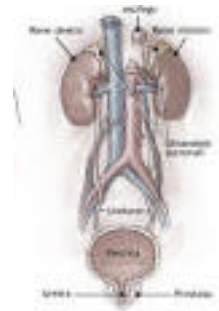
## MIDOLLO OSSEO



## CUORE



## RENI



## GONADI (entrambi i sessi)

## FEGATO E TRATTO GASTROINTESTINALE

# I FARMACI ANTIBLASTICI SONO USUALMENTE CLASSIFICATI IN GRUPPI CHE FANNO RIFERIMENTO AL MECCANISMO D'AZIONE

## AGENTI ALCHILANTI:

MOSTARDE AZOTATE (CICLOFOSFAMIDE, CLORAMBUCIL, MELFALAN ecc.)

EPOSSIDI

NITROSOUREE

- SONO SOSTANZE IN GRADO DI CREARE INTERMEDI MOLTO REATTIVI VERSO SOSTANZE FISILOGICHE TRA CUI GLI ACIDI NUCLEICI (DNA E RNA) E LE PROTEINE PROVOCANDO EFFETTI ALTAMENTE CITOTOSSICI. I LORO EFFETTI SI RIPERCUOTONO SOPRATTUTTO DURANTE LA FASE DI REPLICAZIONE, SONO PARTICOLARMENTE TOSSICI PER LA CELLULA POICHE' FORMANO DEI LEGAMENTI CROCIATI TRA DISTINTI FILAMENTI DI DNA (DIFFICILI DA RIPARARE).
- CAUSANO GRAVE MIELODEPRESSIONE. L'IMMUNODEPRESSIONE E' REVERSIBILE ALLE DOSE TERAPEUTICHE NORMALMENTE USATE.
- PROVOCANO ALOPECIA (REVERSIBILE).
- COLPISCONO GRAVEMENTE LE MUCOSE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE.
- ALCUNI DI ESSI HANNO PROPRIETA' VESCICANTI E DOPO IMPIEGO RIPETUTO DANNEGIANO LE VENE.
- SONO TOSSICI PER IL SISTEMA NERVOSO CENTRALE PROVOCANDO NAUSEA E VOMITO.
- TUTTI SONO POTENZIALMENTE MUTAGENI, CANCEROGENI E TERATOGENI.
- NELLE DONNE IN ETA' FECONDA CAUSANO AMENORREA PERMANENTE
- NELL'UOMO AZOOSPERMIA IRREVERSIBILE (ALTA INCIDENZA)

UN CENNO PARTICOLARE MERITA IL COCLOFOSFAMIDE: E' L'AGENTE ALCHILANTE PIU' UTILIZZATO I SUOI METABOLITI SONO ANCORA ATTIVI E VENGONO ELIMINATI CON LE URINE (PUO' ESSERE UTILIZZATO COME INDICATORE BIOLOGICO DI ESPOSIZIONE)

## ANTIMETABOLITI:

ANTAGONISTI DELL'ACIDO FOLICO (METOTRESSATO, METOTRESSATO MONOIDRATO, METOTRESSATO SALE SODICO, ACIDO FOLICO)

ANTAGONISTI DELLE PURINE (ALLOPURINOLO, FLUDARABINA, ECC.);

ANTAGONISTI DELLE PIRIMIDINE (FLUOROURACILE, CITARABINA);

INTERFERISCONO CON LA SINTESI DEGLI ACIDI NUCLEICI, I PIU' USATI SONO IL METOTRESSATO E IL 5-FLUOROURACILE, L'AZATRIOPINA.

- IL **METOTRESSATO** INIBISCE LA SINTESI DEL DNA (SINTESI DELLE PURINE), SI COMPRENDE DA TALE MECCANISMO D'AZIONE LA GRAVE TOSSICITA' DEL FARMACO PER TUTTI I PROCESSI DI REPLICAZIONE CELLULARE DELL'ORGANISMO, SOPRATTUTTO A CARICO DEI TESSUTI A PIU' ELEVATO RICAMBIO CELLULARE COME MIDOLLO OSSEO ED EPITELI. E' MOLTO TOSSICO PER L'EMBRIONE IN SVILUPPO ED E' CAPACE DI INDURRE ABORTI NEL PRIMO TRIMESTRE DI GRAVIDANZA. ANCH'ESSO VIENE ELIMINATO IMMODOIFICATO NELLE URINE.
- IL **5-FLUOROURACILE** BLOCCA LA SINTESI DEL DNA E PROVOCA LA SINTESI DI RNA ANOMALO E QUINDI DI PROTEINE ANOMALE. E' IN GRADO DI ATTRAVERSARE LA BARRIERA EMATOENCEFALICA. SI MANIFESTANO DOPO SOMMINISTRAZIONE: ANORESSIA, NAUSEA, ULCERAZIONI DELLA MUCOSA GASTROINTESTINALE, TROMBOCITOPENIA, ANEMIA. L'ALOPECIA E' COMUNE.

## AGENTI ANTIMICROTUBULI:

**ALCALOIDI DELLA VINCA** (VINCRISTINA, VINBLASTINA)  
**TASSANI** (PLACITAXEL E DOCETAXEL)  
**ANALOGHI DEL PLATINO** (CISPLATINO, CARBOPLATINO, ECC.)

**VINBLASTINA, VINCRISTINA:** ALCALOIDI ISOLATI DALLA VINCA ROSA, AGISCONO LEGANDOSI ALLA TUBULINA, UNA PROTEINA CITOPLASMATICA STRUTTURALE, LA CUI POLIMERIZZAZIONE COSTITUISCE IL PRIMO STADIO DELL'ASSEMBLAGGIO DEI MICROTUBULI. LA FORMAZIONE DEI MICROTUBULI E' ESSENZIALE PER IL PROCESSO MITOTICO (REPLICAZIONE CELLULARE), CIO' SPIEGA L'AZIONE ANTIPROLIFERATIVA DI QUESTE SOSTANZE.

- LA **VINBLASTINA** PROVOCA SOPRATTUTTO SOPPRESSIONE MIDOLLARE.
- LA TOSSICITA' DELLA **VINCRISTINA** E' A CARICO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE, DOVUTA ALL'AZIONE SUI MICROTUBULI DEGLI ASSONI DEI NERVI LUNGI. UNA FRAZIONE 15% DEL FARMACO IMMODOIFICATO VIENE RITROVATA NELLE URINE.
- **CISPLATINO** E **CARBOPLATINO:** REAGISCONO CON IL DNA FORMANDO LEGAMI CROCIATI INTRACATENA E INTERCATENA, INIBENDO LA REPLICAZIONE E LA TRASCRIZIONE DEL DNA. SONO ATTIVATI MEDIANTE IDROLISI IN VIVO, HANNO AFFINITA' PER LE PROTEINE PLASMATICHE, SI DISTRIBUISCONO IN TUTTI I TESSUTI ECCETTO IL SISTEMA NERVOSO CENTRALE. VENGONO ECRETI IN FORMA IMMODOIFICATA. CARATTERISTICA E' LA GRAVE NEFROTOSSICITA' CON IPOMAGNESIA CHE PUO' PROVOCARE EPISODI CONVULSIVI. POSSONO PROVOCARE OTOTOSSICITA' E NEUROPATIE PERIFERICHE. SI PUO' PRESENTARE ANCHE MIELODEPRESSIONE CON LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA E ANEMIA TRANSITORIA.

## ANTIBIOTICI TUMORALI:

### ANTRACICLINE

(DAUNORUBICINA, DOXORUBICINA ECC.),

### ANTIBIOTICI NON ANTRACICLINICI

(BLEOMICINA, DACTINOMICINA)

- **DAUNORUBICINA, DOXORUBICINA:** QUESTI COMPOSTI HANNO LA CAPACITA' DI INTERCALARSI TRA LE CATENE DEL DNA COMPROMETTENDONE LA FUNZIONALITA' E PROVOCANDONE LA ROTTURA, INOLTRE FORMANO RADICALI LIBERI ESTREMAMENTE TOSSICI PER LA CELLULA, POSSONO ANCHE INTERAGIRE CON LE MEMBRANE CELLULARI ALTERANDONE LE FUNZIONI (PROPRIETA' IMPORTANTE PER L'ATTIVITA' MA ANCHE PER LA TOSSICITA' AD ES. CARDIACA). LA MIELOSOPPRESSIONE E' UN EFFETTO DOSE LIMITANTE. STOMATITE, ALOPECIA E DISTURBI GASTROINTESTINALI SONO COMUNI MA REVERSIBILI. LA CARDIOMIOPATIA E' UN EFFETTO COLLATERALE CARATTERISTICO PUO' ESSERE ACUTA (RARAMENTE GRAVE), CRONICA (MORTALE NEL 50% DEI CASI). TUTTI SONO POTENZIALMENTE MUTAGENI E CANCEROGENI. VENGONO ELIMINATI SOTTO FORMA DI METABOLITI ATTRAVERSO LA VIA BILIARE E URINARIA.
- **BLEOMICINA:** AGISCE SCINDENDO LE CATENE DEL DNA, IN PRESENZA DI OSSIGENO PRODUCE SPECIE REATTIVE DELL'OSSIGENO (ROS) CHE CAUSANO LA FRAMMENTAZIONE DEL DNA. HA UNO SCARSO EFFETTO MIELOSOPPRESSORE PER CUI VIENE ASSOCIATA AD ALTRI FARMACI. L'EFFETTO COLLATERALE PIU' SERIO E' RAPPRESENTATO DALLA TOSSICITA' POLMONARE CHE PUO' PROGREDIRE FINO ALLA FIBROSI, ASSOCIATA AD ALTA MORTALITA'. COMUNE E' L'ALOPECIA LE ALTERAZIONI CUTANEE. E' ESCRETA CON LE URINE IN FORMA IN GRAN PARTE IMMODIFICATA.

## INIBITORI DELLE TOPOISOMERASI 1, INIBITORI DELLE TOPOISOMERASI 2

### MISCELLANEI (IDROSSIUREA, L-ASPARGINASI)

- **IDROSSIUREA:** PROVOCA IL BLOCCO DELLA SINTESI DEL DNA. IL PRINCIPALE EFFETTO TOSSICO E' LA MIELOSOPPRESSIONE (MARCATA MA REVERSIBILE) COMUNI SONO I DISTURBI GASTROINTESTINALI E L'ALOPECIA. PASSA FACILMENTE LA BARRIERA EMATOENCEFALICA, VIENE ESCRETA NELLE URINE

# CONSIDERAZIONE CONCLUSIVE

## REAZIONI OSSERVATE NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TERAPIA ANTIBLASTICA

### EFFETTI TOSSICI ACUTI

NAUSEA  
VOMITO  
FEBBRE  
LESIONI ULCERATIVE  
CUTANEE E MUCOSE  
CISTITE EMORRAGICA  
INSUFFICIENZA RENALE  
REAZIONI ALLERGICHE

### EFFETTI TOSSICI PRECOCI

LEUCOPENIA  
TROMBOCITOPENIA  
ALOPECIA  
DIARREA  
STOMATITE  
INFILTRATI POLMONARI  
ALTERAZIONI DEL NERVO  
ACUSTICO  
IPERCALCEMIA  
DANNO RENALE  
ATASSIA CEREBELLARE  
PSICOSI

### EFFETTI TOSSICI RITARDATI

ANEMIA  
LESIONI EPATOCELLULARI  
NEUROPATIA PERIFERICA  
IPOGONATISMO  
AMENOREA  
AZOSPERMIA  
FIBROSI POLMONARE  
SCOMPENSO CARDIACO  
DISFUNZIONI ORMONALI

### EFFETTITOSSICI TARDIVI

STERILITA'  
FIBROSI EPATICA  
ENCEFALOPATIA  
OSTEOPOROSI



## I GRAVI EFFETTI TOSSICI DEI CHEMIOTERAPICI ANTIBLASTICI:

- MIELODEPRESSIONE
- MUCOSITI
- NAUSEA
- VOMITO
- DISTURBI GASTROINTESTINALI
- ALOPECIA
- AMENORREA
- AZOOSPEMIA
- STERILITA'
- NEUROTOSSICITA'
- EPATOTOSSICITA'
- CARDIOTOSSICITA'
- NEFROTOSSICITA'

COLPISCONO I PAZIENTI NEOPLASTICI TRATTATI CON QUESTI FARMACI A DOSI TERAPEUTICHE.

COME DIMOSTRATO DA NUMEROSI STUDI, ALCUNI DI ESSI SONO STATI OSSERVATI IN OPERATORI SANITARI, IN PARTICOLARE IN INFERMIERI DEI REPARTI ONCOLOGICI, PRIMA CHE VENISSE INTRODOTTE LE SOPRA MENZIONATE LINEE GUIDA PER LA MANIPOLAZIONE DEGLI C.A..

E' NECESSARIO ATTENERSI IL PIU' POSSIBILE ALLE DETTE LINEE GUIDA PER RIDURRE AL MINIMO O ADDIRITTURA ELIMINARE IL RISCHIO DI ESSERE ESPOSTI AI SUDETTI EFFETTI E AD ALTRI, RECENTEMENTE:RIPORTATI ANCHE PIU' RECENTEMENTE:

- POSSIBILI DISTURBI A LIVELLO OCULARE, CUTANEO, RESPIRATORIO CAUSATI DAGLI C.A. VESCICANTI E/O IRRITANTI.

IRRITANTI	VESCICANTI
CARMUSTINA DACARBAZINA 5-FLUOROURACILE CISPLATINO	MECLOROTAMINA VINBLASTINA VINCRISTINA VINORELBINA DAUNORUBICINA DOXORUBICINA IDARUBICINA MITOMICINA C MITOXANTRONE

- POSSIBILI REAZIONI ALLERGICHE PROVOCATE DAI COMPOSTI DEL PLATINO E DA ALTRI C.A.

- POSSIBILI TUMORI CAUSATI DAI CA CANCEROGENI

CANCEROGENI (IARC)

CERTI

BUSULFAN  
CLORAMBUCILE  
CICLOFOSFAMIDE  
MELFALAN  
TIOTEPA  
AZATIOPRINA

PROBABILI

CARMUSTINA  
LOMUSTINA  
CISPLATINO  
DOXORUBICINA  
MECLORETAMINA  
PROCARBAZINA

POSSIBILI

BLEOMICINA  
DACARBAZINA  
DAUNORUBICINA  
MITOMICINA C

- POSSIBILI EFFETTI SULL'APPARATO RIPRODUTTIVO MASCHILE E FEMMINILE CON RIDUZIONE DELLA FERTILITA', AUMENTO DEL NUMERO DEGLI ABORTI SPONTANEI, DELLE GRAVIDANZE ECTOPICHE, DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE. (EFFETTI TERATOGENI, RECENTEMENTE LA DIR. CEE HA ULTERIORMENTE AMPLIATO IL CONCETTO DI TERATOGENO)

**Definizioni per le categorie di rischio teratogeno adottate dalla US FDA dal 1977**

Categoria	Descrizione
A	Studi controllati su pazienti di sesso femminile non hanno dimostrato rischi fetali nel primo trimestre e la possibilità di danni fetali appare remota.
B	Studi sull'animale non indicano rischi per il feto ma non sono disponibili studi controllati nell'uomo; oppure, studi nell'animale mostrano qualche evento avverso sul feto ma studi ben controllati in pazienti gravide non lo hanno confermato.
C	Alcuni studi hanno evidenziato che il farmaco esercita effetti teratogeni o embriocidi sull'animale, ma mancano studi controllati in pazienti di sesso femminile; oppure, non sono disponibili studi né sull'animale né in pazienti di sesso femminile.
D	Non sono stati eseguiti studi adeguati negli animali o nell'uomo, o sono stati dimostrati effetti collaterali sul feto negli animali, ma non sono disponibili dati nell'uomo. Vi sono evidenze positive che esista un rischio fetale nell'uomo, ma i benefici, in alcune situazioni (ad esempio, situazioni di imminente pericolo di vita o patologie gravi nelle quali farmaci più sicuri non possono essere utilizzati o sono inefficaci), possono rendere l'uso del farmaco accettabile rispetto ai suoi rischi.
X	Studi sull'animale o nell'uomo hanno dimostrato anomalie fetali, oppure vi è evidenza di rischio fetale derivante dall'esperienza dell'uso nell'uomo, oppure entrambe le situazioni, e i rischi fetali chiaramente superano ogni possibile beneficio.

MOLTI DEI PRINCIPI ATTIVI ANTIBLASTICI SI COLLOCANO, RELATIVAMENTE AL RISCHIO TERATOGENO, NELLA CATEGORIA D (BLEOMICINA, CISPLATINO, CICLOFOSFAMIDE, CICLOSPORINA, DOXORUBICINA).



## ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

LA MIGLIOR EVIDENZA SUL RAPPORTO TRA ESPOSIZIONI A FARMACI ANTIBLASTICI E DANNI ALLA SALUTE PROVIENE DA OSSERVAZIONI CLINICHE E STUDI DI FOLLOW-UP DI PAZIENTI TRATTATI CON QUESTI FARMACI A SCOPO TERAPEUTICO.

DA QUESTE OSSERVAZIONI RISULTA CHE ALCUNI CHEMIOTERAPICI COSTITUISCONO UN IMPORTANTE FATTORE DI RISCHIO PER EFFETTI COLLATERALI, NON SOLO IMMEDIATI, MA ANCHE A LUNGO TERMINE AUMENTANDO IL RISCHIO PER TUMORI E PER DANNI ALL'APPARATO RIPRODUTTIVO.

IN SEGUITO ALLA DESCRIZIONE DI ALCUNE ESPOSIZIONI ACCIDENTALI DI OPERATORI SANITARI, CON MANIFESTAZIONI DI TIPO ALLERGICO E DI EPATOPATIE, **CI SI E' CHIESTO SE ESISTEVA UN RISCHIO A LUNGO TERMINE PER LA SALUTE DEGLI OPERATORI ADDETTI ALLA PREPARAZIONE E SOMMINISTRAZIONE DEI CHEMIOTERAPICI.**

LA PREOCCUPAZIONE ERA BEN FONDATA, DATO CHE GLI STUDI SUCCESSIVI HANNO CONFERMATO EFFETTI MUTAGENI E CANCEROGENI, OLTRE A DANNI ALLA SALUTE RIPRODUTTIVA DEL PERSONALE FEMMINILE.

## EFFETTI MUTAGENI E CANCEROGENI

ESAMINANDO LA MUTAGENICITA' DELLE URINE DI INFERMIERE DEL REPARTO DI ONCOLOGIA IN CONFRONTO ALLE INFERMIERE DI ALTRI REPARTI, UNO STUDIO HA DIMOSTRATO UNA MAGGIOR PREVALENZA DI POSITIVITA' CON UN GRADIENTE DOSE-RISPOSTA SECONDO IL NUMERO DI DOSI PREPARATE.

UNO STUDIO PIU' RECENTE CONDOTTO IN DANIMARCA HA RISCONTRATO UN TASSO MAGGIORE DI ROTTURE E ABBERAZIONI CROMOSOMICHE NEL PERSONALE ADDETTO ALLA PREPARAZIONE DI CICLIOSFAMIDE.

LA VALUTAZIONE DELL'EFFETTO **MUTAGENO** E' TUTTAVIA COMPLICATA SIA DA PROBLEMI DI NATURA TECNICO-ANALITICO CHE DAL PROBLEMA DEL CONFONDIMENTO A CAUSA DI ESPOSIZIONE A MUTAGENI NON LAVORATIVI, IN PARTICOLARE FUMO DI SIGARETTA ATTIVO O PASSIVO.

**LA RESPONSABILITA' DEGLI ANTIBLASTICI NEL DETERMINARE I VARI EFFETTI MUTAGENI E' STATA COMUNQUE CONFERMATO ANCHE DA STUDI CHE HANNO MOSTRATO CHE LADDOVE SI ATTUANO MISURE DI SICUREZZA SI OSSERVA L'ANNULLAMENTO O LA RIDUZIONE DI QUESTI EFFETTI.**

L'EFFETTO **CANCEROGENO** PER I LAVORATORI PROFESSIONALMENTE ESPOSTI E' STATO ESPLORATO IN VARI STUDI EPIDEMIOLOGICI UNO DI QUESTI CONDOTTO SU 794 INFERMIERE ONCOLOGICHE HA RILEVATO UN RISCHIO DI LEUCEMIA BASATO SU SOLO DUE CASI. AMBEDUE LE INFERMIERE AVEVANO LAVORATO PREPARANDO E SOMMINISTRANDO GIORNALMENTE DOSI DI CHEMIOTERAPICI.

ANCHE SE IL RISULTATO E' SUGGESTIVO, IL BASSO NUMERO DI CASI NON CONSENTE DI ATTRIBUIRE CON SICUREZZA LA MALATTIA ALL'ESPOSIZIONE AD ANTIBLASTICI.

## EFFETTI RIPRODUTTIVI

GLI STUDI SUGLI EFFETTI RIPRODUTTIVI SONO PIU' NUMEROSI: ALCUNI SONO BASATI SULL'ACCERTAMENTO DELL'ESPOSIZIONE DURANTE LE PRIME SETTIMANE DI GESTAZIONE (PERIODO DI MAGGIORE SUSCETTIBILITA'), ALTRI SONO BASATI SU QUESTIONARI SENZA RISCONTRO OBIETTIVO DELL'EFFETTIVA ESPOSIZIONE.

TUTTAVIA ESISTE UNA FORTE CONVERGENZA DELL'EVIDENZA EPIDEMIOLOGICA A FAVORE DELL'IPOTESI DI **INCREMENTO DEL RISCHIO ABORTO TRA LE INFERMIERE CHE LAVORANO SENZA MISURE PROTETTIVE.**

UN EFFETTO BEN DOCUMENTATO E PROBABILMENTE COLLEGATO ALL'ABORTO E' QUELLO DEI DISTRURBI MESTRUALI. (MAGGIOR NUMERO DI DISFUNZIONI TRA LE INFERMIERE CHE MANIPOLAVANO C.A.)

MENO CONCRETA E' L'EVIDENZA SUL POSSIBILE RUOLO DI QUESTA ESPOSIZIONE NELLE MALFORMAZIONI CONGENITE E NELLE GRAVIDANZE EXTRAUTERINE.

IL POSSIBILE EFFETTO **TERATOGENO** E' STATO SOSPETTATO SULLA BASE DI DUE STUDI, MA AMBEDUE ERANO CONDOTTI SENZA UNA ADEGUATA DEFINIZIONE DELLE ESPOSIZIONI A C.A., **BASATI SOLO SULLA CATEGORIA PROFESSIONALE DELLE LAVORATRICI.** PRESENTA DELLE DIFFICOLTA': TRATTANDOSI DI EVENTI RARI NELLA POPOLAZIONE NON LAVORATIVA, E ALTRETTANTO RARI NELLE CATEGORIE PROFESSIONALI.

UNO STUDIO CONDOTTO IN DANIMARCA NEL 1992 TRA INFERMIERE DEI REPARTI ONCOLOGICI, **NON HA RISCONTRATO UN INCREMENTO DEL RISCHIO ABORTO SPONTANEO, GLI AUTORI HANNO ATTRIBUITO TALE RISULTATO AL FATTO CHE NEGLI OSPEDALI AVEVANO ADOTTATO EFFICACI MISURE PREVENTIVE SIA NELLA PREPERAZIONE CHE NELLA SOMMINISTRAZIONE DEGLI C. A.**

IL PROBLEMA ASSOCIATO AL RISCHIO DI ESPOSIZIONE A SOSTANZE CHEMIOTERICHE NON PUO ESSERE CONSIDERATO SUPERATO: IN PRIMO LUOGO PERSISTE IN MOLTE REALTA' (IMPIANTI FARMACEUTICI) E NEI PAESI IN VIA DI SVILUPPO DOVE LE MISURE PREVENTIVE SONO SCARSE. IN SECONDO LUOGO NON TUTTI GLI EFFETTI NEGATIVI SULLA RIPRODUZIONE SONO STATI ADEGUATAMENTE STUDIATI IN GRUPPI FEMMINILI O MASCHILI CON BASSE DOSI DI ESPOSIZIONE.

LA PRESENZA DI INFERMIERI DI SESSO MASCHILE TRA GLI OPERATORI RICHIEDE, ATTUALMENTE UNA MAGGIORE ATTENZIONE SUI RISCHI PER LA FUNZIONALITA' RIPRODUTTIVA MASCHILE ASSOCIATI A ESPOSIZIONE A BASSE DOSI DI C.A..

IL RISCHIO DI EFFETTO SULLA SPERMATOGENESI E SULLE CELLULE GERMINALI E' IPOTIZZABILE DALLE CONOSCENZE DEI MECCANISMI D'AZIONE DI QUESTE SOSTANZE, NUMEROSE EVIDENZE DI DANNI RIPRODUTTIVI SONO INOLTRE RIPORTATE NEGLI STUDI E NELLE OSSERVAZIONI CLINICHE SU PAZIENTI ESPOSTI A TERAPIA ANTIBLASTICA.

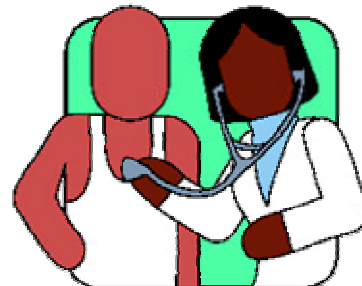
E' NOTO, INFATTI CHE LA MAGGIOR PARTE DEI PAZIENTI SVILUPPA AZOOSPERMIA DOPO 8-12 SETTIMANE DALL'INIZIO DELLA CHEMIOTERAPIA. LA DISTRUZIONE DEGLI SPERMATOZOI INDIFFERENZIATI PUO' PORTARE AD UN ARRESTO PERMANENTE DELLA PRODUZIONE DI SPERMI. E' STATO STIMATO CHE DOSI CUMULATIVE DI CISPLATINO = A  $600 \text{ mg/m}^2$  O DI COCLOFOSFAMIDE =  $6 \text{ mg/m}^2$  PROVOCANO AZOOSPERMIA PERMANENTE IRREVERSIBILE NEL 50% DEI PAZIENTI TRATTATI.

# LA SORVEGLIANZA SANITARIA DEGLI OPERATORI ESPOSTI A CHEMIOTERAPICI ANTIBLASTICI

I C.A. NON SONO CLASSIFICATI, COME CATEGORIA, COME SINGOLI COMPOSTI O COME MATERIALI COINVOLTI IN LAVORAZIONI O ATTIVITA', ( IN QUESTO CASO "LA MANIPOLAZIONE IN AMBITO SANITARIO) TRA I COMPOSTI CANCEROGENI-MUTAGENI AI SENSI DELLA VIGENTE NORMATIVA MA VENGONO GENERALMENTE TRATTATI COME TALI.

LE ATTIVITA' CHE COMPORTANO LA MANIPOLAZIONE DI CA, VANNO CONSIDERATE COME ESPONENTI A MUTAGENI-CANCEROGENI, VISTA ANCHE LA CLASSIFICAZIONE IARC DI QUESTI COMPOSTI.

AI FINI DELLA CLASSIFICAZIONE DEL PERSONALE PER GLI ADEMPIMENTI DOCUMENTALI (REGISTRI DEGLI ESPOSTI) E DI QUELLI RELATIVI ALLA SORVEGLIANZA SANITARIA E' OPPORTUNO DEFINIRE QUANDO SI REALIZZANO LE CONDIZIONI SIGNIFICATIVE DI RISCHIO, TALI DA CONSIGLIARE L'ADOZIONE DELLE MISURE PREVENTIVE PER GLI ESPOSTI A MUTAGENI-CANCEROGENI.



LA DEFINIZIONE DELLE PROCEDURE DI LAVORO E' ESSENZIALE PER OGNUNA DELLE FASI DI MANIPOLAZIONE, SOMMINISTRAZIONE E SMALTIMENTO DEI CA.

OBIETTIVO GENERALE DELLA SORVEGLIANZA SANITARIA E' LA PROTEZIONE DELLA SALUTE DEI LAVORATORI, LA PREVENZIONE DELLE MALATTIE PROFESSIONALI E DELLE MALATTIE CORRELATE AL LAVORO.

PRESUPPOSTO FONDAMENTALE ALLA PREDISPOSIZIONE DI UN PROGRAMMA DI SORVEGLIANZA SANITARIA, COMPREDENTE ACCERTAMENTI E RELATIVA PERIODICITA', E' LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO. E' QUINDI INDISPENSABILE PROCEDERE ALLA VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE A C.A..

I PUNTI PIU' SALIENTI DELLA MISURA DELL'ESPOSIZIONE POSSONO ESSERE COSI' SINTETIZZATI:

- PRIORITA' NELLA RACCOLTA STANDARDIZZATA DELLE INFORMAZIONI NECESSARIE AD INDIVIDUARE SITUAZIONI E FASI DI LAVORO A MAGGIOR RISCHIO, INDICARE LA NECESSITA' DI IMMEDIATI INTERVENTI PREVENTIVI E FORMATIVI, CONSIGLIARE ULTERIORI APPROFONDIMENTI VALUTATIVI;
- PRIORITA' NEL MONITORAGGIO DEI C.A. (STUDIO DELLA CONTAMINAZIONE DELLE SUPERFICI, MONITORAGGIO BIOLOGICO);
- CLASSIFICAZIONE DEGLI ESPOSTI (IN BASE AI TEMPI DI LAVORO AL NUMERO DI PREPARAZIONI O SOMMINISTRAZIONI, AL TIPO DI FARMACI, AL MONITORAGGIO BIOLOGICO);
- FINALIZZAZIONE DELLE ATTIVITA' DI VALUTAZIONE (PER GLI INTERVENTI COLLETTIVI, PREVENTIVI O INDIVIDUALI, PER LO STUDIO DELLA LORO EFFICACIA, PER LA FORMAZIONE, PER LA SORVEGLIANZA SANITARIA ED EPIDEMIOLOGICA).

L'INDIVIDUAZIONE DEI LAVORATORI ESPOSTI DOVRA' ESSERE EFFETTUATA ALLA LUCE DELLA REALE SITUAZIONE VERIFICATA ALL'INTERNO DELLA SINGOLA STRUTTURA SANITARIA E RIPORTATA NEL DOCUMENTO DI VALUTAZIONE DEI RISCHI.

**“INDICATIVAMENTE” , PER FACILITARE TALE COMPITO SI POSSONO INDIVIDUARE DUE CLASSI DI ESPOSTI:**

## **CLASSE A**

LAVORATORI CHE ABITUALMENTE MANIPOLANO C.A. (DA INSERIRE NEL REGISTRO DEGLI “ESPOSTI”; PERIODICITA' DEGLI ACCERTAMENTI SANITARI ANNUALE:

- ADDETTI ABITUALI ALLA PREPARAZIONE/SOMMINISTRAZIONE DI C.A., IN AMBIENTI E CON PROCEDURE IDONEE (LA MANIPOLAZIONE AVVIENE REGOLARMENTE, CIOE' CON UNA MEDIA DI 15 O PIU' PREPARAZIONI/SOMMINISTRAZIONI ALLA SETTIMANA O DI 5 EFFETTUATE IN UN GIORNO);
- ADDETTI ALLA MANUTENSIONE DELLE CAPPE;
- ADDETTI ALLA MANIPOLAZIONE DI C.A. CHE, IN SITUAZIONE TRANSITORIE O DI EMERGENZA, SONO ADDETTI ALLA MANIPOLAZIONE DI NUMERI ANCHE INFERIORI, CON MEZZI NON ADEGUATI COME ASSENZA DI CAPPA O DI PROTEZIONI INDIVIDUALI IDONEE, COMPRESI GLI ADDETTI ALLE PULIZIE E ALLO SMALTIMENTO IN QUESTE CONDIZIONI.

## **CLASSE B**

LAVORATORI CHE NON UTILIZZANO ABITUALMENTE C.A. (DA NON INSERIRE NEL REGISTRO DEGLI “ESPOSTI”; PERIODICITA' DEGLI ACCERTAMENTI SANITARI TRIENNALE:

- ADDETTI OCCASIONALMENTE ALLA PREPARAZIONE/SOMMINISTRAZIONE DEI C.A. (CIOE' CON UNA FREQUENZA INFERIORE RISPETTO A QUELLA PREVISTA PER GLI ADDETTI DI CLASSE A);
- ADDETTI ALLA PULIZIA DEI LOCALI DI PREPARAZIONE E SOMMINISTRAZIONE DEI C.A.;
- ADDETTI ALLO SMALTIMENTO.

## OBIETTIVI DELLA SORVEGLIANZA SANITARIA

- IDENTIFICARE PATOLOGIE INIZIALI;
- IDENTIFICARE SOGGETTI SUSCETTIBILI;
- COSTITUIRE PARTE INTEGRANTE DELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO;
- CONTRIBUIRE ALL'ACCURATEZZA DELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO;
- VERIFICARE L'EFFICACIA DELLE MISURE PREVENTIVE.

RISPETTO ALLE VISITE MEDICHE E AI TEST CLINICI, GLI STRUMENTI ATTUALMENTE A DISPOSIZIONE DEL MEDICO COMPETENTE DEL LAVORO PER TUTELARE LA SALUTE DEI LAVORATORI SONO:

- ACCERTAMENTO PREVENTIVO DA EFFETTUARE ALL'ASSUNZIONE;
- ACCERTAMENTO PREVENTIVO DA EFFETTUARE PRIMA DEL CAMBIAMENTO DI MANSIONE;
- ACCERTAMENTO PREVENTIVO DA EFFETTUARE A CADENZA DEFINITA DOPO L'ASSUNZIONE;
- ACCERTAMENTO DI FINE RAPPORTO.

SI SOTTOLINEA CHE L'IDONEITA' LAVORATIVA E' DEFINITA SOLAMENTE IN RELAZIONE AL RISCHIO SPECIFICO CUI IL LAVORATORE E' ESPOSTO; PER TANTO I DATI SANITARI DERIVANTI DALLO STUDIO CLINICO E DAGLI ACCERTAMENTI SONO FINALIZZATI A TALE SCOPO E DEVONO ESSERE TRATTATI NEL RISPETTO DELLA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI E DELLA CONFIDENZIALITA'.

## CONTENUTI DELLA SORVEGLIANZA SANITARIA

IL MEDICO COMPETENTE DEL LAVORO, RESPONSABILE DELLA SORVEGLIANZA SANITARIA, VERIFICA LA COMPATIBILITA' TRA LE CONDIZIONI PSICO-FISICHE DEL LAVORATORE E L'ESPOSIZIONE AI RISCHI DERIVANTI DALL'ESPLICAZIONE DELLA MANSIONE.

TALE VERIFICA VIENE EFFETTUATA IN OCCASIONE DI VISITE MEDICHE PREVENTIVE, PERIODICHE ED EVENTUALMENTE STRAORDINARIE.

NEL CORSO DI TALI VISITE VIENE POSTA ATTENZIONE A:

- CONDIZIONI SUSCETTIBILI DI ESSERE ATTIVATE O AGGRAVATE A SPECIFICI FATTORI DI RISCHIO;
- CONDIZIONI SUSCETTIBILI DI AUMENTARE L'ASSORBIMENTO DI AGENTI DI RISCHIO O DI RIDURRE L'EFFICACIA DEI MECCANISMI DI DEPURAZIONE E/O ESCREZIONE;
- CONDIZIONI SUSCETTIBILI DI ESSERE CONFUSE CON PATOLOGIE DERIVANTI DALL'ESPOSIZIONE A FATTORI DI RISCHIO LAVORATIVI;
- CONDIZIONI E/O ANOMALIE CHE POSSANO LIMITARE L'USO DI DISPOSITIVI DI PROTEZIONE INDIVIDUALE.

## L'ORGANIZZAZIONE DELLA SORVEGLIANZA SANITARIA PREVEDE:

- VISITE MEDICHE PER L'ACCERTAMENTO DI SALUTE DEI LAVORATORI;
- MONITORAGGIO BIOLOGICO E ALTRI ACCERTAMENTI MEDICI;
- SISTEMI DI NOTIFICA E DI REGISTRAZIONE DEI DATI;
- RICERCA EPIDEMIOLOGICA,
- SOPRALLUOGHI NEI LUOGHI DI LAVORO.

LO SVILUPPO DELLE CONOSCENZE DI TOSSICOCINETICA E TOSSICO DINAMICA DI MOLTE SOSTANZE HA RESO DISPONIBILI E UTILI LE METODICHE DI MONITORAGGIO BIOLOGICO CON IL QUALE E' POSSIBILE VALUTARE L'ESPOSIZIONE E LA VALUTAZIONE DI EFFETTI A CARICO DI ORGANI BERSAGLIO. LA SORVEGLIANZA SANITARIA NON PUO' ASSOLUTAMENTE ESSERE ALTERNATIVA ALLE MISURE DI PREVENZIONE PRIMARIA SULL'AMBIENTE MA DEVE ESSERE COMPLEMENTARE AD ESSE.

## IL PROTOCOLLO DI SORVEGLIANZA SANITARIA

IL PROGRAMMA DI SORVEGLIANZA SANITARIA DEVE PREVEDERE, OLTRE LA PERIODICITA' CON LA QUALE EFFETTUARE LA VISITA MEDICA, ANCHE I VARI ACCERTAMENTI CLINICI, BIOLOGICI E STRUMENTALI, MIRATI AI RISCHI SPECIFICI CUI CIASCUN LAVORATORE E' ESPOSTO.

UN MOMENTO DI DISCUSSIONE RAPPRESENTA L'INSERIMENTO DI TEST DI IPER SUSCETTIBILITA' INDIVIDUALE NEL PROTOCOLLO SANITARIO PER PROBLEMI DI LIMITAZIONE ETICA, AL MOMENTO TALI TEST NON POSSONO ESSERE CONSIDERATI PARTI DELLA PRATICA DI MONITORAGGIO, SCREENING O SORVEGLIANZA IN MEDICINA DEL LAVORO. (ES. TEST DI GRAVIDANZA),



## IL GIUDIZIO D'IDONEITA' ALLA MANSIONE SPECIFICA

PARTICOLARE ATTENZIONE NEL FORMULARE IL GIUDIZIO D'IDONEITA', VA POSTA A QUELLE CONDIZIONI CHE, PRESENTI NELLA POPOLAZIONE GENERALE, POTREBBERO ESSERE ULTERIORMENTE AGGRAVATE DA ATTIVITA' LAVORATIVE CHE COMPORTANO ESPOSIZIONE A RISCHI, ANCHE SE "DI ENTITA' MOLTO LIEVE". A TALE RIGUARDO, QUINDI, IL GIUDIZIO D'IDONEITA' POTREBBE ESSERE CONDIZIONATO ANCHE DALLA PRESENZA DI CONDIZIONI DI IPERSUSCETTIBILITA' E/O DALLA INSORGENZA, NEL CORSO DEL TEMPO, DI CONDIZIONI PATOLOGICHE DI NATURA EXTRAPROFESSIONALE.

IN OGNI CASO I TIPI DI GIUDIZI CHE POSSONO ESSERE FORMULATI SONO:

- IDONEO/A INCONDIZIONATAMENTE;
- NON IDONEO/A IN MODO PERMANENTE O TEMPORANEO;
- IDONEO/A CON PRESCRIZIONE PERMANENTE O TEMPORANEO;

LA FUNZIONE DEL MEDICO COMPETENTE DEL LAVORO E' STATA AMPLIATA ANCHE DALLA RECENTE LEGISLAZIONE SULLA PROTEZIONE DELLA MATERNITA':

- IL DL.vo 645/1996 CONCERNENTE IL MIGLIORAMENTO DELLA SICUREZZA E DELLA SALUTE SUL LAVORO DELLE LAVORATRICI GESTANTI, PUERPERE O IN PERIODO DI ALLATTAMENTO E IL SUCCESSIVO DLvo 151/2001 OBBLIGANO I DATORI DI LAVORO A VALUTARE I RISCHI PER LA SICUREZZA E LA SALUTE DELLE LAVORATRICI. IN PARTICOLARE TRA I RISCHI DI ESPOSIZIONE AD AGENTI FISICI, CHIMICI O BIOLOGICI, VENGONO IDENTIFICATI ANCHE I MEDICAMENTI ANTIMITOTICI NEI CONFRONTI DEI QUALI OCCORRE INDIVIDUARE LE MISURE DI PREVENZIONE E PROTEZIONE DA ADOTTARE.
- SECONDO L'ART. 7 DI TALE DECRETO, CHE COMPRENDE TUTTA LA LEGISLAZIONE PRECEDENTE IN MATERIA, E' VIETATO ADIBIRE A LAVORI PERICOLOSI, FATICOSI E INSALUBRI LE LAVORATRICI DURANTE IL PERIODO DI GESTAZIONE E FINO A 7 MESI DI ETA' DEL FIGLIO. IL TESTO UNICO INOLTRE ALL'ART. 11 TRATTA LA VALUTAZIONE DEI RISCHI AI SENSI DEL DL.VO 626/1994 E, PER LA VALUTAZIONE MIRATA ALLA TUTELA DELLA LAVORATRICE MADRE, RIMANDA ALL'ALLEGATO C CHE PREVEDE ANCHE I MEDICAMENTI "ANTIMITOTICI".
- I CA SONO, INOLTRE INCLUSI TRA GLI AGENTI CANCEROGENI AI SENSI DEL DL.VO 25/2/2000 N. 66, IN QUANTO RISPONDONO AI CRITERI, SUCCITATI RELATIVI ALLA CLASSIFICAZIONE QUALI CATEGORIE CANCEROGENE 1 O 2, INOLTRE IN BASE ALLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO EX ART. 4 DEL 626/94, VIENE INDICATA L'APPLICAZIONE DELLE LINEE GUIDA CHE COMPREDONO LA SORVEGLIANZA SANITARIA DEGLI ESPOSTI MIRATA AL POTENZIALE RISCHIO CANCEROGENO, AGLI EFFETTI SULLA RIPRODUZIONE, AGLI EFFETTI IRRITATIVI E ALLERGICI, AGLI EFFETTI SUL FEGATO E ALLE SITUAZIONI DI SUSCETTIBILITA' INDIVIDUALE.

# GLI EFFETTI SULLA SALUTE DELL'ESPOSIZIONE PROFESSIONALE A CHEMIOTERAPICI ANTIBLASTICI

IL RECENTE USO DEI FARMACI ANTIBLASTICI NON HA CONSENTITO, A TUTT'OGGI, DI AVERE A DISPOSIZIONE SUFFICIENTI DATI EPIDEMIOLOGICI CHE CONSENTANO DI POTER DEFINIRE CON CERTEZZA GLI EVENTUALI EFFETTI SULLA SALUTE.

L'ASPECIFICITA' DEI SINTOMI SEGNALATI NEI DIVERSI LAVORI SCIENTIFICI (NAUSEA, CEFALEA, VERTIGINI, CADUTA DI CAPELLI) NON PERMETTE, INOLTRE, DI STABILIRE CON PRECISIONE UN NESSO DI CAUSALITA' TRA ESPOSIZIONE E MANIFESTAZIONI CLINICHE.

ALTRETTANTO PROBLEMATICO E' IL TENTATIVO DI VALUTARE L'ENTITA' DEL RISCHIO IN FUNZIONE DELLA DOSE DI FARMACI SOMMINISTRATA E L'EVENTUALE AUMENTO DI PROBABILITA' D'INSORGENZA DI PATOLOGIE NEI LAVORATORI IN RELAZIONE ALL'ENTITA' DELL'ESPOSIZIONE.

IN CARENZA D'INFORMAZIONI DERIVANTI DA STUDI EPIDEMIOLOGICI SUI LAVORATORI SI TENDE A FARE RIFERIMENTO AGLI EFFETTI INDESIDERATI CHE TALI FARMACI INDUCONO NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TERAPIA ANTIBLASTICA, IN VIRTU' DELLA RICONOSCIUTA TOSSICITA' DEI FARMACI STESSI.

NON TUTTI I CA SONO CANCEROGENI, E QUELLI CANCEROGENI NON SONO TALI IN EGUALE MISURA. TUTTAVIA LA PREPARAZIONE DELLE SOLUZIONI DEI DIVERSI FARMACI PER I TRATTAMENTI CHEMIOTERAPICI AVVIENE NEL MEDESIMO AMBIENTE E SPESSO IL TRATTAMENTO DI UN SINGOLO PAZIENTE COMPRENDE DIVERSI FARMACI IN MISCELA O IN SEQUENZA. PERTANTO E' OPPORTUNO CONSIDERARE UNITARIAMENTE OGNI ATTIVITA'.

LA [CCTN](#) RITIENE CHE LE ATTIVITA' IN QUESTIONE COMPORINO RISCHI ANCHE DIVERSI DA QUELLI CANCEROGENI, E IN PARTICOLARE DI ECCESSO DI INTERRUZIONI INVOLONTARIE DI GRAVIDANZA E DI IPERSENSIBILITA' CUTANEA.



# RILEVAZIONE DEL FARMACO E/O DEI METABOLITI

## INDICI DI DOSE INTERNA:

IN CONDIZIONI NORMALI I FARMACI ANTIBLASTICI NON SONO PRESENTI NEI LIQUIDI BIOLOGICI, PERTANTO LA RILEVAZIONE DI LORO TRACCE PUO' ESSERE UN UTILE STRUMENTO DA UTILIZZARE PER LA SORVEGLIANZA SANITARIA.

RECENTEMENTE SONO STATE VALIDATE METODICHE PER LA DETERMINAZIONE DI ALCUNI C.A. E DI LORO METABOLITI IN ALCUNE MATRICI (URINA, PLASMA).

SONO DISPONIBILI METODI PER METOTRESSATO, ISOFOSFAMIDE, CICLOFOSFAMIDE, COMPOSTI DI COORDINAZIONE DEL PLATINO, FBAL-METABOLITA DEL 5-FLUOROURACILE.

- **IL MONITORAGGIO BIOLOGICO:** E' SENZ'ALTRO FRA GLI STRUMENTI DELLA SORVEGLIANZA SANITARIA DA PRENDERE IN CONSIDERAZIONE. E' UN **INDICATORE DI ESPOSIZIONE**.
- **MUTAGENICITA' URINARIA:** E' UN **TEST DI ESPOSIZIONE** CHE CONSISTE NELLA VALUTAZIONE DELL'AUMENTO DI MUTAZIONI IN MICRORGANISMI (QUALI SALMONELLA ED ESCHERICHIA COLI) IN TERRENI DI COLTURA INCUBATI CON CAMPIONI DI URINE DEGLI ESPOSTI. QUESTO TEST E' CONNOTATO DA UNA ELEVATA ASPECIFICITA' ED E' INFLUENZATO DA DIVERSI FATTORI, QUALI IL FUMO DI SIGARETTA. IL CONSUMO DI FARMACI E LE ABITUDINI ALIMENTARI. IL SUO UTILIZZO NEL MONITORAGGIO BIOLOGICO DELL'ESPOSIZIONE PROFESSIONALE E' OGGI POCO PRATICATO, ANCHE TENUTO CONTO DEI BASSI LIVELLI DI ESPOSIZIONE.

## INDICI DI DOSE BIOLOGICA EFFETTIVA

SONO STATI PROPOSTI RECENTEMENTE STRUMENTI ATTI A RILEVARE "EFFETTI PRECOCI" IL CUI SIGNIFICATO RICHIEDE UN'ATTENTA DISAMINA PRIMA DI VALUTARNE L'APPLICABILITA' PRATICA.

- **ADDOTTI DEL DNA:** ALCUNI CANCEROGENI SONO SOSTANZE ELETTROFILE, CHE POSSONO REAGIRE CON I SITI NUCLEOFILI DI PROTEINE E DI ACIDI NUCLEICI. IL LEGAME DEL CANCEROGENO CON MACROMOLECOLE BIOLOGICHE FORMA IL COSIDDETTO ADDOTTO, TERMINE USATO genericamente per indicare i prodotti di ADDIZIONE DERIVATI DAL LEGAME COVALENTE TRA MOLECOLE ESOGENE E MACROMOLECOLE BIOLOGICHE (SI TRATTA IN GENERE DI REAZIONI DI ALCHILAZIONE). GLI ADDOTTI SONO INDICATORI BIOLOGICI MOLTO INFORMATIVI NEI CONFRONTI DELL'ESPOSIZIONE POICHE ' LA LORO FORMAZIONE E' INFLUENZATA DAL METABOLISMO DELLA SOSTANZA TOSSICA. SONO CONSIDERATI **INDICATORI DI DOSE EFFICACE**.

SONO RITENUTI INFORMATIVI ANCHE NEI CONFRONTI DELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO PER LA SALUTE LEGATO ALL'ESPOSIZIONE; LA LORO PRESENZA PUO' CAUSARE ERRORI DURANTE LA REPLICAZIONE DEL DNA FAVORENDO LA COMPARSA DI MUTAZIONI ..

LA MISURA DEGLI ADDOTTI VIENE EFFETTUATA DI SOLITO SUL DNA ESTRATTO DA LEUCOCITI DEL SANGUE PERIFERICO.

CONSENTONO UNA VALUTAZIONE DELLA DOSE INTERNA DI METABOLITA ATTIVATO, MA NON SONO DIRETTAMENTE IMPLICATI NEL MECCANISMO DI FORMAZIONE DI UN TUMORE E QUINDI **NON SONO PREDITTIVI DI UN EFFETTO CANCEROGENO.**

ATTRAVERSO LA DETERMINAZIONE DEGLI ADDOTTI ALLE PROTEINE E' POSSIBILE CALCOLARE LA DOSE DELLA SOSTANZA METABOLICAMENTE ATTIVA PRESENTE IN CIRCOLO.

## INDICI DI EFFETTI BIOLOGICI:

CON L'ECCEZIONE DELL'ESPOSIZIONE PROFESSIONALE A SOSTANZE LEUCEMOGENE, NESSUNO DEGLI INDICATORI PROPOSTI COME INDICATORI DI EFFETTO PUO' ESSERE CONSIDERATO PREDITTIVO DI UNA PATOLOGIA NEOPLASTICA. L'UTILITA' DI QUESTI INDICATORI RISIEME ESSENZIALMENTE NELLA POSSIBILITA' DI IDENTIFICARE, A LIVELLO DI GRUPPO, L'ESPOSIZIONE AD AGENTI CHE CONFIGURANO UN RISCHIO GENOTOSSICO, A SUA VOLTA POTENZIALMENTE CANCEROGENO.

- **SCAMBI DI CROMATIDI FRATELLI (S.C.E.):** GLI SCE, NEI LINFOCITI RAPPRESENTANO UN **INDICATORE CITOGENETICO** MOLTO SENSIBILE, USATO DAGLI ANNI SETTANTA. IL LORO STUDIO E' COMINCIATO PROPRIO SUI PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON CA, INDOTTI ACUTAMENTE, GLI SCE SCOMPAIONO POCHI MESI DOPO IL TRATTAMENTO. QUESTE ABBERAZIONI CROMOSOMICHE SONO CONSIDERATE PIU' SENSIBILI, DI DETERMINAZIONE PIU' RAPIDA E SEMPLICE DELLE ABBERAZIONI CROMOSOMICHE, MA RISENTONO DELL'INFLUENZA DI VARI FATTORI, TRA CUI L'ETA' E FUMO DI SIGARETTA.

IL MECCANISMO DI FORMAZIONE ED IL SIGNIFICATO BIOLOGICO DI UN'AUMENTATA FREQUENZA DI SCE E' TUTTORA SCONOSCIUTO, BENCHE' SIANO INDOTTI DA MOLTI MUTAGENI E CANCEROGENI DI PER SE NON RAPPRESENTANO UN EVENTO MUTAGENO. ATTRAVERSO STUDI MULTICENTRICI EPIDEMIOLOGICI **NON E' STATA DIMOSTRATA UN'ASSOCIAZIONE TRA FREQUENZA ELEVATA DI SCE E AUMENTO RISCHIO TUMORI**, PERTANTO UN AUMENTO DI ESSI NON SEMBRA ESSERE ADATTO PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO. **ATTUALMENTE PIU' CORRETTAMENTE SONO DA VALUTARE COME INDICATORI DI ESPOSIZIONE.**

- **ABBERAZIONI CROMOSOMICHE:** LE RADIAZIONI IONIZZANTI E LE SOSTANZE RADIOMIMETICHE ALCHILANTI OVVERO I CARCINOGENI DIRETTI PRODUCONO ABBERAZIONI CROMOSOMICHE:

ALCUNE DI QUESTE LESIONI SONO RAPPRESENTATE DAI CROMOSOMI DICENTRICI, DALLE DELEZIONI. I PRIMI, OGGI, RAPPRESENTANO IL **DOSIMETRO BIOLOGICO** DEGLI EFFETTI PRECOCI DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI.

UN SECONDO TIPO DI AC E' RAPPRESENTATO DA TRASLOCAZIONI, INVERSIONI; SONO STABILI E QUINDI TRASMISSIBILI, MA NELLA PRATICA SONO DI PIU' DIFFICILE INDIVIDUAZIONE.

TALI ANOMALIE **RIFLETTONO L'ESPOSIZIONE CUMULATIVA** E NON SI POSSONO ATTRIBUIRE ALL'EFFETTO GENOTOSSICO DI SPECIFICHE SOSTANZE,MA POSSONO AVERE SE RIPETUTAMENTE CONFERMATE, **VALORE DI SEGNALE D'ALLERTA**.

ANCHE SE IL TETS DELLE AC SEMBRA ESSERE UN **INDICATORE DI EFFETTO BIOLOGICO PRECOCE PREDITTIVO DI AUMENTO DI RISCHIO** TUMORI, E' IMPROBABILE CHE POSSA ESSERE APPLICATO SU LARGA SCALA PER I SUOI COSTI ELEVATI E PER LA NECESSITA' DI DISPORRE DI PERSONALE ALTAMENTE QUALIFICATO PER LA LETTURA DEI PREPARATI.

## **INDICATORI DI EFFETTI BIOLOGICI TARDIVI**

- **MARKERS TUMORALI:** PUO' ESSERE CONSIDERATO COME MARCATORE TUMORALE QUALSIASI SEGNALE BIOLOGICO MISURABILE IN CIRCOLO CORRELATO ALLA PRESENZA DEL TUMORE.  
NON ESISTONO MARKERS INEQUIVOCABILMENTE POSITIVI IN TUTTI I CASI DI TUMORE E NEGATI IN TUTTI I SOGGETTI SANI, IL CHE DETERMINA UNA NOTEVOLE DIFFICOLTA' NELL'INTERPRETARE I RISULTATI DI LABORATORIO.  
NON DEVONO ESSERE UTILIZZATI IN PROGRAMMI DI SCREENING RENDENDO DI FATTO INAPPLICABILI QUESTI MARCATORI IN PROGRAMMI DI SORVEGLIANZA SANITARIA.

# CONCLUSIONI

ALLO STATO ATTUALE, IL MONITORAGGIO CON **INDICATORI DI DOSE INTERNA** SEMBRA ESSERE IL PIU' APPLICABILE ANCHE SE SERVE SOLO A VALUTARE L'ENTITA' DELLE ESPOSIZIONI.

IL MONITORAGGIO BIOLOGICO PUO, ANCHE, TROVARE INDICAZIONI IN SITUAZIONI PARTICOLARI: ECCESSIVO ASSORBIMENTO DEGLI CA, MALATTIE PROFESSIONALI.

ALLA LUCE DI QUANTO RIPORTATO E PUR CONSIDERANDO TUTTI I LIMITI RIFERITI APPARE CHIARO **IL RUOLO INDISPENSABILE DI AZIONE PREVENTIVA CHE HA LA SORVEGLIANZA SANITARIA** NEI CONFRONTI DI OPERATORI ESPOSTI A C.A.

I LIMITI DESCRITTI DELLE METODICHE DI MONITORAGGIO BIOLOGICO, RELATIVI SIA ALLA SENSIBILITA' CHE ALLA SPECIFICITA' RENDONO POCO ATTUABILE IL RICORSO AD ESSE AL SOLO SCOPO DI FORMULARE IL GIUDIZIO D'IDONEITA'.

PERTANTO I TEST PRECEDENTEMENTE DESCRITTI DOVREBBERO ESSERE UTILIZZATI CON CAUTELA, E COMUNQUE SEMPRE IN ASSOCIAZIONE CON ALTRE INFORMAZIONI DERIVANTI DA RACCOLTE ANAMNESTICHE MIRATE CHE VADANO AD INDAGARE I VARI ORGANI E APPARATI CONSIDERATI A RISCHIO.

**LA SORVEGLIANZA SANITARIA DEVE TENER CONTO CHE GLI CA IN PARTICOLARE GLI AGENTI ALCHILANTI, SONO COMPOSTI CITOTOSSICI POTENZIALMENTE CANCEROGENI E POSSONO CAUSARE EFFETTI NEGATIVI SULLA RIPRODUZIONE, EFFETTI IRRITATIVI, E ALLERGICI A CARICO DELLA CUTE, DELLE MUCOSE OCULARI E DELL'APPARATO RESPIRATORIO, PERDITA DI CAPELLI E PELI, NAUSEA, CEFALEA, VERTIGINI, EPATOPATIE AD IMPRONTA CITOLITICA IN SOGGETTI PROFESSIONALMENTE ESPOSTI.**

DURANTE LA SORVEGLIANZA SANITARIA DOVREBBERO ESSERE VALUTATE QUELLE CONDIZIONI FISIOLOGICHE E/O PATOLOGICHE, TEMPORANEE O PERMANENTI, CHE POTREBBERO RAPPRESENTARE SITUAZIONI DI AUMENTATA SUSCETTIBILITA' INDIVIDUALE:

- GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO;
- TALASSEMIE, EMOGLOBINOPATIE, CARENZA DA G6PD ERITROCITARIA;
- ANEMIE.LEUCOPENIE E PIASTRINOPENIE;
- IMMUNODEFICIENZE CONGENITE O ACQUISITE;
- ALTERAZIONI DELLA FUNZIONALITA' EPATICA O RENALE;
- PREGRESSA ESPOSIZIONE PROFESSIONALE A RADIAZIONI IONIZZANTI O A SOSTANZE CANCEROGENE;
- PRECEDENTI TERAPIE CAPACI DI INDURRE IPOPLASIA MIDOLLARE, IN PARTICOLARE TRATTAMENTI CON FARMACI ANTIBLASTICI O CON RADIAZIONI IONIZZANTI;
- CONDIZIONI DI ATOPIA, SIA PERCHE' ALCUNI FARMACI ANTIBLASTICI SONO POTENZIALMENTE ALLERGIZZANTI, SIA PER LA NECESSITA' DI UTILIZZARE I GUANTI.

**SARA' PERTANTO, NECESSARIO APPROFONDIRE NOTE ANAMNESTICHE PERIODICAMENTE ED ESPORRE ORGANI ED APPARATI RAPPRESENTATIVI DELLE CONDIZIONI FIN QUI DESCRITTE: FUNZIONALITA' EPATICA E RENALE, SISTEMA EMPOIETICO, CUTE ECT.**

# DIZIONARIO

## mutageno

[muta(zione);

-geno]

*mutagen, mutagenic*

Qualsiasi agente fisico (radiazioni ionizzanti, calore) o chimico (agenti alchilanti, deaminanti, analoghi delle basi puriniche e pirimidiniche, ecc.) che promuove mutazioni (mutagenesi). L'agente mutageno può portare a modificazioni dei cromosomi (alterando l'informazione genetica) e/o a un incremento del tasso di reazioni spontanee nel DNA. Alcuni mutageni possono interagire direttamente con il DNA cellulare danneggiandolo, ma in genere la mutagenesi richiede anche l'attiva partecipazione della cellula stessa e nel contempo il venir meno dei sistemi di riparazione del DNA. Per esempio una sostanza mutagena può alterare una base azotata del DNA senza determinare una mutazione, che diventa invece tale perché la base si accoppia con la base sbagliata durante la successiva fase di replicazione del DNA. L'agente mutageno può promuovere mutagenesi su un certo organismo ma non su un'altro e agire in modo diverso nei vari organismi

## teratogeno

[gr.

*teras*

=

mostro;

-geno]

*teratogen, teratogenic, teratogenetic, teratogenous*

È detto di qualsiasi agente che, somministrato a, o entrato in contatto con gestanti durante un periodo della gravidanza più o meno preciso, determina uno sviluppo fetale anomalo o la comparsa di malformazioni. Ne sono esempio alcune sostanze chimiche o farmacologiche (per esempio il talidomide), radiazioni ionizzanti, infezioni intrauterine (rosolia, sifilide, toxoplasmosi), incompatibilità Rh (eritroblastosi fetale), ecc.

La Direttiva 93/21/CEE (3) ha ulteriormente ampliato il concetto di teratogeno introducendo quello di effetti tossici sulla riproduzione, comprendente sia le alterazioni della fertilità nel maschio e nella femmina che l'induzione di danni non ereditabili alla progenie.

## agente

## cancerogeno

*cancerogenic agent, neoplastic agent*

Qualsiasi fattore di varia natura in grado di indurre o favorire la comparsa di una neoplasia in un organismo. A seconda della loro natura si distinguono agenti fisici, chimici, ormonali e virali. Gli agenti cancerogeni fisici più importanti sono le radiazioni ionizzanti (in particolare raggi ultravioletti, gamma e X). Tali fattori divengono estremamente pericolosi quando la dose assorbita supera determinati livelli. Un altro agente fisico di cancerogenicità, sia pure meno importante, può essere il calore poiché si conoscono casi di neoplasie derivate da ustioni e da congelamenti. La cancerogenesi da agenti chimici è quella meglio conosciuta e attualmente più studiata. Si conoscono oggi numerosissime sostanze in grado di provocare la comparsa di neoplasie nell'organismo; queste possono venire divise in due gruppi: sostanze inorganiche (l'arsenico e alcuni composti a base di arsenico, l'asbesto, il cromo nei composti in cui è

presente in forma esavalente, il nichel, ecc.), e soprattutto sostanze organiche. Queste ultime sono state raccolte in un gruppo assai numeroso, per quanto il meccanismo con cui inducono la comparsa di stati tumorali sia vario e, per molte di esse, sconosciuto. Fra quelle dotate di maggiore attività cancerogena, le più importanti sono le amine aromatiche (difenildiamina, amino-2-naftalene) o i prodotti del loro catabolismo ossidativo; gli azocomposti, caratterizzati dalla presenza nella molecola di due nuclei benzenici e un gruppo  $-N=N-$  (per esempio *o*-amino-azotoluene); gli idrocarburi aromatici a nuclei condensati, tra i quali hanno spiccata attività cancerogena soprattutto quelli tetra- e pentaciclici (il 9,10 dimetil-1,2-benzantracene, il 3-metilcolantrene, il 3,4-benzopirene). Notevole attività cancerogena possiedono anche numerose sostanze alchilanti, quali il solfuro di dicloroetilene, le mostarde azotate (in cui è presente un atomo di azoto legato a tre catene alifatiche alogeno-sostituite), dette anche sostanze radiomimetiche poiché i tumori che provocano hanno caratteri comuni con quelli indotti da radiazioni ionizzanti; gli epossidi (1,2,3,4-diepossibutano); le etilenimmine. Hanno inoltre azione cancerogena alcune sostanze epatotossiche quali l'etionina, l'aflatossina e il tetracloruro di carbonio. È stato accertato che numerosi ormoni sono capaci di indurre la comparsa di tumori in seguito all'insorgenza di squilibri endocrini. Si tratta di ormoni che, in condizioni fisiologiche, stimolano la crescita di organi bersaglio. Quando, per qualche ragione, viene meno il controllo sulla secrezione di tali ormoni, l'organo bersaglio è soggetto a una stimolazione ormonale continua che può provocare in esso l'insorgenza di forme neoplastiche. Gli organi più colpiti da tumori di questo tipo appartengono all'apparato uro-genitale (utero, ovaio, mammella e prostata). Studi recenti hanno inoltre dimostrato il ruolo svolto da alcuni ceppi di virus a DNA o a RNA come agenti di numerosi tipi di neoplasie, soprattutto quello dei virus erpetici per quanto riguarda alcuni tumori della sfera genitale e alcune leucemie. Altri tumori umani di sicura eziologia virale sono il papilloma laringeo e il condiloma acuminato; hanno altresì eziologia virale il sarcoma di Rous e la linfomatosi nel pollo, la fibromatosi e la mixomatosi nel coniglio, numerosi papillomi frequenti nei Mammiferi e alcune forme di leucemie nei topi. Sono conosciuti oggi numerosi tipi di virus che, in condizioni normali o di laboratorio, sono capaci di indurre la comparsa di tumori nell'uomo e in altri animali (virus del polioma, virus SV40)

**Sinonimi:** [agente neoplastico](#)

U.O.M.C.

DR. ILEANA MATTEI