

2021

PREMESSA

I farmaci antineoplastici vengono utilizzati principalmente per il trattamento di pazienti con diagnosi di tumore ma anche per la cura di altre malattie quali artrite reumatoide, nefrite, sclerosi multipla e lupus eritematoso.

Nel 2020 sono stati diagnosticati più di 19 milioni di casi di tumore in tutto il mondo (Global Cancer Observatory - IARC, 2021) ed è stato stimato che nel 2040 si raggiungeranno 30 milioni di nuovi casi.

Attualmente vengono utilizzati più di 100 farmaci antineoplastici di cui molti classificati come cancerogeni certi per l'uomo e fin dal 1970 studi epidemiologici condotti su infermieri che manipolavano farmaci antineoplastici senza l'utilizzo di dispositivi di protezione hanno mostrato aumentato rischio di tumori ed effetti sul sistema riproduttivo, (Connor et al 2014 J. Occup. Environ. Med.).

FARMACI ANTINEOPLASTICI

Tra i chemioterapici antineoplastici, gli antineoplastici esercitano effetti citotossici e citostatici arrestando o rallen-

tando la proliferazione cellulare mediante meccanismi diversi. Tali farmaci possono essere classificati in base al meccanismo d'azione in: agenti alchilanti, antibiotici citotossici, antimetaboliti, antimitotici, inibitori delle topoisomerasi e farmaci che agiscono mediante altri meccanismi di azione.

I farmaci antineoplastici, utilizzati principalmente come antitumorali, non distinguono la cellula tumorale da quella normale, quindi anche cellule non cancerose, soprattutto quelle ad elevato turn-over (ad es. derma e bulbi piliferi, midollo osseo, gonadi, intestino), possono subire l'effetto citotossico e genotossico, ed effetti tossici sono stati evidenziati anche su sistema nervoso centrale, cuore, reni e fegato.

Nei pazienti affetti da tumori solidi sottoposti a chemioterapia antineoplastica sono stati segnalati nuovi tumori, in particolare leucemie acute mieloidi evidenziando possibili effetti cancerogeni di tali farmaci.

La IARC (International Agency for Research on Cancer) ha valutato numerosi farmaci antineoplastici e ne ha classificati diversi come cancerogeni certi (Gruppo 1), probabili (2A) o possibili (2B) per l'uomo e non classificabili per la cancerogenicità per l'uomo (Gruppo 3) (Tabelle 1, 2 e 3).

Tabella 1 Farmaci antineoplastici classificati dalla IARC come cancerogeni certi per l'uomo

Tipologia	Farmaco	Gruppo IARC
Alchilanti	Busulfan	1
	Treosulfan	1
	Ciclofosfamide	1
	Tiotepa	1
	Melfalan	1
	Clorambucile	1
Antimetabolita	Azatioprina	1
Inibitore topoisomerasi II (Derivato podofillotossina)	Etoposide	1
Antiestrogeno	Tamoxifene	1
Estrogeno di sintesi	Dietilstilbestrolo	1

Tabella 2 Farmaci antineoplastici classificati dalla IARC come probabili (Gruppo 2A) e possibili (Gruppo 2B) cancerogeni per l'uomo		
Tipologia	Farmaco	Gruppo IARC
Inibitore topoisomerasi II (Derivato podofillotossina)	Teniposide	2A
Antibiotico (Antracicline)	Doxorubicina	2A
Antibiotico	Cloramfenicolo	2A
Antimetabolita	Azacitidina	2A
Alchilante non ciclospecifico (Nitrosouree)	Lomustina (Cloroetil-nitrosourea, CCNU)	2A
Alchilante non ciclospecifico (Nitrosouree)	Carmustina (bis-cloroetilnitrosourea, BCNU)	2A
Alchilante (Composti del platino)	Cisplatino	2A
Antibiotico	Bleomicina	2B
Antibiotico	Mitomicina	2B
Antibiotico (Antracicline)	Daunorubicina	2B
Antibiotico (Antracicline)	Mitoxantrone	2B
Alchilante (Triazeni)	Dacarbazina	2B
Alchilante non ciclospecifico (Nitrosouree)	Streptozocina	2B

Tabella 3 Farmaci antineoplastici non classificabili per la cancerogenicità per l'uomo		
Tipologia	Farmaco	Gruppo IARC
Antimetabolita	Metotressato	3
Antimetabolita	Fluorouracile	3
Altro	Idrossicarbamide	3
Antimitotico (Taxani)	Paclitaxel	3
Antimitotico (Alcaloidi della Vinca)	Vincristina	3
Antimitotico (Alcaloidi della Vinca)	Vinblastina	3
Adrenocorticoide	Prednisone	3*

*Group 1 se incluso nella chemioterapia MOPP (Mecloretamina, Vincristina, Procarbazina, Prednisone)

Negli ultimi anni alla chemioterapia antitumorale tradizionale sono state affiancate le 'terapie mirate' con farmaci 'intelligenti' o a bersaglio molecolare che vanno ad interferire in maniera molto più mirata con una molecola o un processo specifico delle cellule tumorali, non provocando danni alle cellule normali. Un esempio sono gli anticorpi monoclonali (Rituximab, Bevacizumab, Cetuximab, Alemtuzumab, Trastuzumab emtansine, Panitumumab) che riconoscono certi tipi di proteine che si trovano sulla superficie di alcune cellule tumorali unendosi saldamente ad esse e stimolano il sistema immunitario dell'organismo ad aggredire le cellule neoplastiche stesse.

ESPOSIZIONE OCCUPAZIONALE

L'esposizione occupazionale a farmaci antineoplastici interessa principalmente lavoratori del settore sanitario non solo operanti in ambito oncologico, ma anche nell'ambito dell'immunologia, reumatologia, nefrologia e dermatologia poiché l'uso di tali farmaci si sta espandendo nel trattamento di malattie non-oncologiche. Il NIOSH nel 2016 ha pubblicato la lista dei farmaci antineoplastici e altri farmaci pericolosi inclusi alcuni anticorpi monoclonali antitumorali utilizzati nel settore sanitario.

I lavoratori potenzialmente più esposti a farmaci anti-

neoplastici includono il personale delle farmacie oncologiche (tecnici di laboratorio e infermieri) durante le operazioni di preparazione delle miscele, quello infermieristico durante la somministrazione in day hospital e reparto e gli addetti allo smaltimento dei rifiuti. L'esposizione a farmaci antineoplastici può avvenire attraverso tre vie principali: ingestione, inalazione o per via cutanea. Tale esposizione occupazionale è stata associata a patologie cutanee, problemi di fertilità e ad alcuni tipi di tumori (Graeve et al. 2017), anche se la maggior parte dei dati epidemiologici disponibili si riferisce a periodi nei quali la manipolazione di tali farmaci avveniva con modalità diverse da quelle attuali. Recentemente uno studio effettuato su 2.440 infermiere mostra un'associazione positiva tra manipolazione di farmaci antineoplastici e percentuale di aborti spontanei, soprattutto in quelle infermiere che non avevano usato dispositivi di protezione individuale e sistemi ingegneristici di controllo dell'esposizione (Nassan et al. 2021. *Annals of Epidemiology*, 95-102.e2).

Il monitoraggio ambientale e biologico dell'esposizione occupazionale, che ha potuto contare negli ultimi anni su tecniche sempre più accurate, ha consentito di evidenziare che un'esposizione a farmaci antineoplastici in ambito lavorativo è ancora presente nonostante l'adozione di dispositivi e misure collettive e individuali di

protezione. Attualmente in Italia, circa l'80% delle oncologie censite dalla SIFO, sono servite da Unità farmaci antiblastici (UFA) che effettuano in media circa 20.000 somministrazioni ogni anno. Nell'UFA si preparano giornalmente le terapie antitumorali personalizzate destinate ai malati oncologici, in ambiente chiuso, protetto, circoscritto e segnalato, per garantire la qualità delle terapie e la sicurezza degli operatori sanitari e ridurre al minimo il numero di lavoratori potenzialmente esposti. Recentemente molte strutture hanno introdotto anche isolatori, sistemi automatizzati e sistemi chiusi di trasferimento di tali preparazioni, ma è stata dimostrata la presenza di quantità ancora misurabili di antiblastici negli ambienti di lavoro e quindi una potenziale esposizione (Gurusamy et al. 2018, Issue 3. Art. No.: CD012860).

Studi di biomonitoraggio su lavoratori che preparano o somministrano farmaci antineoplastici hanno mostrato effetti precoci di tipo genotossico (danno al DNA) particolarmente su infermieri che somministrano tali

farmaci. Purtroppo a distanza di molti anni dai primi studi effettuati, si riscontrano ancora effetti, così come non si è riusciti ad eliminare la contaminazione ambientale di tali farmaci.

La potenziale esposizione professionale a farmaci antineoplastici rappresenta quindi ancora oggi una problematica che desta preoccupazione e che va affrontata e risolta come auspicato anche dalle recenti direttive europee in tema di protezione dei lavoratori contro i rischi dell'esposizione a cancerogeni durante il lavoro. L'evoluzione dei metodi di monitoraggio dell'esposizione e degli effetti, una maggiore attenzione alla sorveglianza sanitaria degli esposti con l'istituzione del relativo registro di esposizione ai farmaci la cui cancerogenicità è nota, una maggiore informazione e formazione del personale all'uso dei dispositivi di protezione e una maggiore attenzione alla percezione del rischio nel personale esposto sono sicuramente strumenti utili ai fini della valutazione e gestione dei rischi per la salute di tale categoria di lavoratori.

APPROFONDIMENTO

Valutazione degli effetti genotossici dell'esposizione occupazionale a farmaci antineoplastici

Il Dimeila (Inail) studia da diversi anni gli effetti genotossici dell'esposizione professionale a farmaci antineoplastici in infermieri e tecnici che manipolano miscele di tali farmaci, mediante l'utilizzo di biomarcatori di effetto genotossico. I risultati dei primi studi hanno dimostrato la presenza di danno genotossico, in termini di frequenza di micronuclei sulle cellule esfoliate della mucosa orale e di aberrazioni cromosomiche su linfociti, nei lavoratori esposti rispetto a un gruppo di controllo, dimostrando negli addetti alla somministrazione un effetto maggiore di quello trovato nei preparatori. In un nuovo studio che ha coinvolto tre poli oncologici, nell'ambito di un progetto BRIC, finanziato dall'Inail, è stato introdotto un diario di esposizione, recante la tipologia dei farmaci manipolati e le relative quantità, compilato da ciascun lavoratore. Tale strumento ha consentito di risalire all'esposizione avvenuta e ha permesso di correlare gli effetti trovati, mediante il Buccal Micronucleus Cytome Assay, con la reale esposizione che può essere determinata analizzando solo alcuni dei farmaci manipolati (Ursini et al. Toxicol. Lett. 2019, 316:20-26). Lo studio ha dimostrato (dopo 14 anni dal primo) la presenza di effetti cito-genotossici sia nei somministratori sia nei preparatori di miscele di farmaci antineoplastici. Nell'ambito del progetto BRIC 2019, è stato creato un Network di poli oncologici che permetterà di incrementare la casistica per confermare la validità dell'approccio individuato.

Dai risultati degli studi disponibili si evidenzia la necessità di individuare idonei biomarcatori di effetto precoce sensibili e non invasivi che potrebbero essere utilizzati, se validati e standardizzati, in programmi di sorveglianza sanitaria di lavoratori esposti.

Il test del Micronucleo sulle cellule di sfaldamento della mucosa orale (BMCyt assay) sembra essere un buon candidato.

PREVENZIONE DEI RISCHI DA ESPOSIZIONE OCCUPAZIONALE

Nel 1995 il Documento di consenso Ispesl ha preso in considerazione, per la prima volta in Italia, il tema della 'Prevenzione dei rischi da esposizione a chemioterapici antiblastici' che ha portato successivamente alla pubblicazione del Provvedimento 05 agosto 1999 'Documento di Linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici in ambiente sanitario' approvato dalla Conferenza Stato-Regioni (G.U. n. 236 del 07 ottobre 1999) in cui è sancita la necessità di una centralizzazione della preparazione dei farmaci antiblastici e sono date specifiche rac-

comandazioni in tema di valutazione dell'esposizione, sorveglianza sanitaria e di formazione-informazione del personale. Relativamente alla sorveglianza sanitaria, il suddetto documento sanciva la necessità del registro degli esposti a cancerogeni per i lavoratori coinvolti nelle procedure di preparazione, somministrazione e smaltimento di antiblastici con cancerogenicità nota. A maggio 2010 l'Ispesl aggiorna le Linee guida del 1999 con il documento tecnico 'Le indicazioni per la tutela dell'operatore sanitario per il rischio di esposizione ad antiblastici' che dà indicazioni di tipo tecnico e di attuazione agli adempimenti legislativi.

Sulla necessità dell'istituzione del Registro degli esposti

a farmaci antitumorali è stata fatta chiarezza nel documento redatto nel 2012 dalla Commissione consultiva permanente per la salute e sicurezza sul lavoro Comitato 9, sottogruppo agenti chimici, attualmente inserito tra gli Allegati del d.lgs. 81/2008, che riporta: "Viceversa, per le sostanze e miscele pericolose alle quali non si applica rispettivamente il Regolamento CLP e il d.lgs. n. 65/2003 e s.m.i., ma che rispondono ai criteri di classificazione come cancerogeni o mutageni di categoria 1 o 2 secondo quanto stabilito dal d.lgs. n. 52/2007 e dal d.lgs. n. 65/2003 e s.m.i., o in categorie 1A e 1B secondo quanto stabilito dall'Allegato I del Regolamento

CLP, si applicano i disposti di cui al Capo II del d.lgs. n. 81/2008 e s.m.i. (esempio: utilizzo di farmaci antitumorali per usi sanitari)".

Nel 2014 la Regione Emilia Romagna pubblica il documento 'Risk assessment nella manipolazione delle terapie oncologiche a base di anticorpi monoclonali' che analizza le informazioni al momento disponibili sui rischi dell'esposizione professionale a tali farmaci antineoplastici e suggerisce, in mancanza di dati certi sulla loro pericolosità, di applicare per il principio di precauzione, ai lavoratori che li manipolano una tutela ai più elevati livelli tecnicamente e concretamente possibili.

RIFERIMENTI NORMATIVI

Provvedimento 05 agosto 1999

Conferenza Stato-Regioni. Documento di Linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario. (G.U. n. 236 del 07 ottobre 1999).

Raccomandazione Ministero della salute n. 14, ottobre 2012

'Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici' che segnala l'importanza di introdurre procedure informatizzate da seguire dalla prescrizione alla somministrazione del farmaco per garantire la sicurezza dell'operatore.

Decreto Ministero del lavoro e delle politiche sociali 10 giugno 2014

Relativo all'approvazione dell'aggiornamento dell'elenco delle malattie per le quali è obbligatoria la denuncia e che include i tumori del sistema emolinfopoietico da esposizione ad antitumorali cancerogeni in Lista II (malattie la cui origine lavorativa è di limitata probabilità) (G.U. n. 212 del 12 settembre 2014).

Direttiva europea n. 130, del 16 gennaio 2019

Modifica la 2004/37/CE sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro e al punto 12 evidenzia l'importanza di proteggere i lavoratori esposti ad agenti cancerogeni o mutageni derivanti dalla preparazione, somministrazione o smaltimento di medicinali pericolosi, compresi i [farmaci citostatici](#) o [citotossici](#).

Direttiva europea n. 983, del 05 giugno 2019

Modifica la Direttiva 2004/37/CE e all'art. 1 punto 1 valuta la possibilità di modificare la direttiva per includere i farmaci pericolosi tra cui i [farmaci citotossici](#) o proporre uno strumento più adeguato per garantire la sicurezza sul lavoro dei lavoratori esposti a tali farmaci.

PER ULTERIORI INFORMAZIONI

Contatti: c.ursini@inail.it; d.cavallo@inail.it

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

International Agency for Research on Cancer (IARC). Agents classified by the IARC monographs. Volumes 1-109. Lyon: IARC; 2014.

International Agency for Research on Cancer (IARC). A review of human carcinogens-Part A: pharmaceuticals. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 100. Lyon, France: IARC press, 2011:1-486.

Graeve et al. 2017. Occupational Exposure to Antineoplastic Agents, *Workplace Health Saf.* 65(1):9-20.

NIOSH. List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings. DHHS (NIOSH) Publication Number 2016-161 (Supersedes 2014-138).

PAROLE CHIAVE

Farmaci antineoplastici, Farmaci antitumorali, Esposizione occupazionale, Prevenzione del rischio