

# ESPOSIZIONE PROFESSIONALE A CHEMIOTERAPICI ANTIBLASTICI: RISCHI PER LA RIPRODUZIONE E STRATEGIE PER LA PREVENZIONE



**Introduzione** I chemioterapici antiblastici (CA) sono dei farmaci citotossici utilizzati per il trattamento di patologie tumorali e non. Le proprietà immunosoppressive di alcuni CA possono essere utili anche in condizioni quali artrite reumatoide, il trapianto di organi, la talassemie, la psoriasi. Il loro impiego come antitumorale risale agli anni quaranta. Fin dall'inizio degli anni '80, a livello internazionale, molta attenzione è stata rivolta all'esposizione lavorativa ad antiblastici. In Italia, da più di 10 anni, si è presa coscienza di questo problema. Nel febbraio 1995, la Commissione Oncologica nazionale ha conferito all'Istituto Superiore per la Prevenzione e Sicurezza sul lavoro (ISPESL) l'incarico di coordinare un gruppo di lavoro per lo studio della "prevenzione dei rischi derivanti dall'uso di chemioterapici antiblastici in ambiente sanitario". Questo gruppo di lavoro, nel 1997 ha elaborato le linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici in ambiente sanitario, questo documento è stato approvato dalla Commissione Oncologica Nazionale nel 1999, emanando le "Linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici in ambiente sanitario".

Si tratta in sostanza di "indirizzi" che, alla luce delle attuali conoscenze, indicano la strada per effettuare valutazioni di esposizione, sorveglianza sanitaria, nonché per attuare misure di prevenzione, ovvero modalità di carichi operativi, valutazione della suscettibilità individuale a sostanze alcune delle quali potenzialmente cancerogene, come da classificazione IARC, la quale ha classificato numerosi farmaci antitumorali come sostanze cancerogene o probabilmente cancerogene per l'uomo.

## PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO DEL PERSONALE ESPOSTO SUL SISTEMA RIPRODUTTIVO

### ? **Effetti mutageni cancerogeni.**

L'effetto mutageno è stato osservato in alcuni studi. Esaminando ad esempio la mutagenicità delle urine di infermiere del reparto di oncologia in confronto alle infermiere di altri reparti, uno studio ha constatato una maggiore prevalenza di positività tra le infermiere oncologiche, con un gradiente dose e risposta secondo il numero di dose preparate. Uno studio più recente condotto in Danimarca e in Cecoslovacchia ha riscontrato un tasso maggiore di rotture e aberrazioni cromosomiche nel personale addetto alla preparazione di ciclosfamida. La valutazione dell'effetto mutageno è tuttavia complicato sia da problemi di natura tecnico-analitico, che dal problema di confondimento a causa di esposizione a mutageni non lavorativi, in particolare fumo di sigaretta attivo o passivo. La responsabilità degli antiblastici nel determinare i vari effetti mutageni è stata comunque confermata anche da studi che hanno mostrato che laddove si attuano misure di sicurezza, si osserva l'annullamento o la riduzione di questi effetti. Il problema resta ancora in quei paesi dove non si è ancora preso coscienza del rischio.

? **Effetti riproduttivi.** Questi studi sono più numerosi e provengono da diverse realtà lavorative. Gli studi di Hemminki e Selevan in Finlandia sono basati sull'accertamento dell'esposizione durante le prime settimane di gestazione, che è anche il periodo di maggiore suscettibilità. Altri studi sono basati su questionari senza un riscontro obiettivo dell'effettiva esposizione. Tuttavia, nonostante queste limitazioni, esiste una forte convergenza dell'evidenza epidemiologica a favore dell'ipotesi di un incremento del rischio di aborto spontaneo tra le infermiere che lavorano senza misure protettive. Un effetto ben documentato, e probabilmente collegato all'aborto spontaneo, è quello dei disturbi mestruali. Infatti un ampio studio, sulla salute delle infermiere, condotto negli Stati Uniti all'inizio degli anni '90, ha evidenziato un maggior numero di disfunzioni mestruali tra le infermiere che manipolano farmaci chemioterapici. Meno concreta è l'evidenza sul possibile ruolo di questa esposizione nelle malformazioni congenite e nelle gravidanze extrauterina, è risultato negativo.

Quest' ultimo effetto è stato osservato per la prima volta in uno studio francese nel 1993, ma si basa solo su 15 casi. Successivamente, uno studio molto più ampio, disegnato specificatamente per esplorare l'ipotesi dell'associazione tra esposizione professionale a chemioterapici e gravidanza extrauterina, è risultato negativo. Il possibile effetto teratogeno è stato sospettato sulla base di due studi, ma ambedue erano senza un'adeguata definizione delle esposizioni a chemioterapici, basati solo sulla categoria professionale delle lavoratrici. Infatti, trattandosi di eventi rari, lo studio di malformazioni congenite ed esposizioni professionali a chemioterapici (altrettanto rare) presenta molte difficoltà. Gli antiblastici disturbano eventi alla base della replicazione cellulare e della fisiologia cellulare, questi comprendono agenti alchilanti come la ciclosfosamide, inibitori del metabolismo dei folati come il metotressato, sostanze che alterano il citoscheletro come gli alcaloidi vincristina ecc. Pertanto, è evidente come gli antiblastici possono avere una forte tossicità per i tessuti in rapida proliferazione e differenziazione come quelli embrionali; infatti, l'uso terapeutico in gravidanza è associato al rischio di abortività e malformazioni congenite, e specifiche sindromi malformative (effetti ritardi sullo sviluppo, meccanismi di embriotossicità e teratogenesi, ecc). Da questa breve rassegna emerge, che nonostante le interessanti indicazioni fornite dai lavori scientifici, i dati disponibili sono assolutamente inadeguati per contribuire ad una valutazione quantitativa del rischio riproduttivo in seguito ad esposizione occupazionale .

## ? **LA PREVENZIONE INDIVIDUALE E COLETTIVA**

Alla luce di tutte queste considerazioni come già anticipato nella parte introduttiva sono state stilate delle linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici in settore sanitario. I cardini della prevenzione individuale e collettiva in tema di rischio da esposizione a chemioterapici antiblastici sono tre. Innanzitutto la centralizzazione organizzativa e strutturale che abbia dimensioni e caratteristiche adeguate alla struttura cui è destinata. Alla centralizzazione deve affiancarsi la protezione collettiva e individuale. La prima, secondo le indicazioni delle linee guida vede nella cappa a flusso laminare verticale, il suo elemento fondamentale. I

dispositivi di protezione individuale (guanti, mascherine, camici, occhiali ecc). Tra questi di particolare rilievo assumono i guanti, che rappresentano la protezione fondamentale rispetto all'assorbimento transcutaneo di chi prepara la somministrazione.

## ? **LA SORVEGLIANZA SANITARIA**

Nonostante il problema dell'eventuale inserimento dei chemioterapici antiblastici nell'allegato VII del DL.vo 626/94 o della loro classificazione di 1 o 2 secondo il DL.vo 66/2000 sia ancora irrisolto bisogna trattarli come agenti cancerogeni.

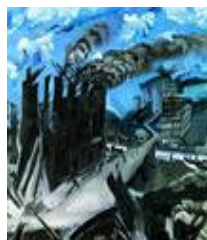
Chi esegue la sorveglianza sanitaria deve tenere conto che i farmaci antiblastici, in particolare gli agenti alchilanti, sono composti citotossici potenzialmente cancerogeni e possono causare effetti negativi sulla riproduzione in soggetti professionalmente esposti. In pazienti sottoposti a terapia antiplastica, sono stati descritti effetti irritativi o allergici (cute e mucose), perdita di capelli, nausea, ecc. Durante la sorveglianza sanitaria dovrebbero essere valutate quelle condizioni fisiologiche e/o patologiche, temporanee o permanenti, che potrebbero rappresentare situazioni di aumentata suscettibilità individuale, (gravidanza e allattamento, talassemie, anemie, alterazioni epatico renali, ecc).

Sarà, pertanto, necessario approfondire notizie anamnestiche periodicamente ad espletare gli organi e apparati. Il monitoraggio biologico, attraverso lo studio degli indicatori di citogenetica, può trovare indicazioni solo in situazioni particolari. Eccessivo assorbimento di farmaci antiblastici per infortunio o sospetta malattia professionale.

### **NOTA**

L'argomento trattato è molto vasto, essendo questa una scheda sintetica siamo a disposizione per darvi il materiale per approfondire in modo dettagliato altri punti, ad esempio:

1. Linee guida (precise direttive)
2. Elenco dei principali chemioterapici usati in Italia
3. Classificazione dei farmaci antitumorali secondo la IARC
4. Bibliografia



**Questo di certo non aiuta !!!!!**