

Le classificazioni e valutazioni sulla cancerogenicità delle sostanze

Classificazione CEE (direttiva 93/21/CEE)

Nella direttiva si ritrovano i criteri per la classificazione di una sostanza come cancerogena. L'Unione Europea distingue tre categorie:

- Categoria 1** sostanze note per gli effetti cancerogeni sull'uomo. Esistono prove sufficienti per stabilire un nesso casuale tra l'esposizione dell'uomo ad una sostanza e lo sviluppo di tumori.
- Categoria 2** sostanze che dovrebbero considerarsi cancerogene per l'uomo. Esistono elementi sufficienti per ritenere verosimile che l'esposizione dell'uomo ad una sostanza possa provocare lo sviluppo di tumori, in generale sulla base di:
- adeguati studi a lungo termine effettuati su animali
 - altre informazioni specifiche.
- Categoria 3** sostanze da considerarsi con sospetto per i possibili effetti cancerogeni sull'uomo per le quali tuttavia le informazioni disponibili sono sufficienti per procedere ad una valutazione soddisfacente. Esistono alcune prove ottenute da adeguati studi sugli animali che non bastano tuttavia per classificare la sostanza nella categoria 2.

Per le sostanze classificate come cancerogene in categoria 1 e 2 si usa il simbolo **T** e la frase **R45** che indica "può provocare il cancro".

Tuttavia per sostanze che presentino un rischio cancerogeno soltanto per inalazione, ad esempio sotto forma di polveri, vapori o fumi, (altre vie di esposizione, quali ingestione o contatto con la pelle, non presentano alcun rischio cancerogeno) vanno utilizzati il simbolo **T** e la frase **R49** "Può provocare il cancro per inalazione".

Per le sostanze classificate nella categoria 3 si usa il simbolo **Xn** e la frase **R40** che indica "Possibilità di effetti irreversibili".

Classificazione Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale (Commissione CCTN) Commissione istituita presso il Centro Studi del Ministero della Sanità.

La Commissione CCTN identifica 5 categorie di sostanze cancerogene. (CCTN, 1994)
Per gli inserimenti successivi al 1993 si ha una esatta sovrapposizione tra le categorie 1,2, e 3 della CCTN e le categorie 1,2 e 3 dell'Unione Europea, per alcune sostanze non è disponibile un parere di supporto alla classificazione pertanto ritroviamo tali sostanze classificate nell'Elenco di sostanze e prodotti di uso industriale, processi produttivi e attività professionali cancerogeni" aggiornato periodicamente dalla Commissione.

- Categoria 1** Sostanze note per effetti cancerogeni sull'uomo. Esistono prove sufficienti per stabilire un nesso causale tra l'esposizione dell'uomo ad esse e lo sviluppo di tumori.

- Categoria 2** Sostanze da considerare cancerogene per l'uomo. Esistono elementi sufficienti per ritenere verosimile che l'esposizione dell'uomo ad esse possa provocare lo sviluppo di tumori, in generale sulla base di:
- adeguati studi a lungo termine su animali
 - altre informazioni specifiche.
- Categoria 3** Sostanze da considerare con attenzione per possibili effetti cancerogeni sull'uomo. Esistono prove ottenute da adeguati studi su animali che non bastano tuttavia per classificare la sostanza nella categoria 2. 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 apporterebbero elementi utili tali da modificarne la classificazione.
- Sottocategoria 3b Sostanze oggetto di studi non adeguati. Tuttavia, i dati disponibili hanno segnalato effetti cancerogeni. Tale classificazione è provvisoria in quanto è necessario effettuare ulteriori adeguati studi.
- Categoria 4** Sostanze non valutabili per cancerogenicità. Questa categoria comprende due sottocategorie.
- Sottocategoria 4a Sostanze non valutabili per assenza di studi o in quanto sono state oggetto di studi inadeguati o di studi limitati che comunque non hanno segnalato effetti cancerogeni. La classificazione è provvisoria in attesa della disponibilità di ulteriori dati.
- 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.
- Categoria 5** Sostanze probabilmente non cancerogene. Sostanze da ritenere probabilmente prive di cancerogenicità per l'uomo, sulla base di studi epidemiologici e/o sperimentali adeguati insieme ad altre informazioni specifiche.

Classificazione dell'International Agency for Research on Cancer (IARC).

La valutazione di questa agenzia si articola in due fasi. La prima fase è quella della valutazione del grado di evidenza di cancerogenicità risultante da dati sull'uomo e da dati sugli animali da esperimento. Questi due gruppi vengono dapprima classificati separatamente e poi si effettua una valutazione globale sui dati combinati con l'inserimento della sostanza in uno specifico gruppo.

Le valutazioni dello IARC sono descritte nelle "IARC Monographs on the evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to human".

La IARC definisce cinque gruppi di cancerogenicità (IARC, 1972-1995)

- Gruppo 1** Cancerogeno accertato per l'uomo: vi è sufficiente evidenza di cancerogenicità nell'uomo in studi epidemiologici adeguati.
- Gruppo 2** il gruppo si divide in due sotto gruppi
- 2A** probabile cancerogeno per l'uomo, sulla base di evidenza limitata nell'uomo ed evidenza sufficiente negli animali da esperimento.
- 2B** sospetti cancerogeni per l'uomo, sulla base di evidenza limitata nell'uomo e evidenza non del tutto sufficiente negli animali da esperimento oppure di evidenza sufficiente negli animali ed evidenza inadeguata nell'uomo.
- Gruppo 3** non classificati per cancerogenicità sull'uomo (tutto ciò che non rientra nei gruppi precedenti, viene posto in questo gruppo).
- Gruppo 4** probabilmente non cancerogeno per l'uomo sulla base di evidenze che indicano l'assenza di cancerogenicità nell'uomo e negli animali da esperimento e, in alcuni casi, sulla base di evidenze inadeguate o in assenza di dati sull'uomo, ma assenza di cancerogenicità negli animali da esperimento in presenza di un ampio numero di dati sperimentali.

Classificazione dell'Environmental Protection Agency (EPA). (US EPA; 1986)

La classificazione dell'EPA si sviluppa in tre fasi:

- valutazione del grado di evidenza di cancerogenicità risultante da studi sull'uomo e sugli animali da esperimento;
- analisi dei dati di supporto costituiti essenzialmente da studi di mutagenesi e da studi di relazioni struttura-attività.
- Valutazione dei dati combinati e allocazioni in una delle categorie previste

Gruppo A cancerogeno per l'uomo, vi è sufficiente evidenza di cancerogenicità negli studi epidemiologici.

Gruppo B il gruppo B si divide in due parti:

B1 probabile cancerogeno per l'uomo con evidenza limitata di cancerogenicità in studi epidemiologici ed evidenza sufficiente in studi su animali

B2 probabile cancerogeno per l'uomo con evidenza sufficiente di cancerogenicità in studi su animali ed evidenza inadeguata o assenza di dati in studi sull'uomo.

Gruppo C sospetto cancerogeno per l'uomo con evidenza limitata di cancerogenicità in studi su animali in assenza di dati sull'uomo.

Gruppo D non classificabile come cancerogeno, per evidenza inadeguata sia nell'uomo che negli animali da esperimento o sostanza per cui non sono disponibili dati.

Gruppo E nessuna evidenza di cancerogenicità nell'uomo, in assenza di evidenza di cancerogenicità sia negli animali da esperimento che in studi sull'uomo

Classificazione National Toxicological Program

L'NTP, operante in USA, conduce studi di cancerogenesi a lungo termine, su roditori alimentati con la sostanza da valutare per la maggior parte del loro ciclo di vita, i dati ottenuti vengono suddivisi in cinque categorie, due per le sostanze che hanno fornito risultati positivi, una per i risultati incerti, una per gli effetti non osservabili e una per quegli esperimenti che non possono essere valutati (studi inadeguati).

- Categoria 1** chiara evidenza di attività cancerogena; viene utilizzata per le sostanze per le quali gli studi hanno evidenziato un aumento "dose dipendente" nell'incidenza di neoplasie maligne o comunque un aumento significativo di tumori benigni o una combinazione di entrambi.
- Categoria 2** esiste qualche evidenza di attività cancerogena; viene usata quando gli studi hanno messo in evidenza un aumento dell'incidenza di tumori (maligni o benigni) nei quali però l'intensità della risposta è stata inferiore a quella richiesta per osservare una "chiara evidenza".
- Categoria 3** l'evidenza di attività cancerogena è incerta; questa classe viene usata quando gli studi hanno messo in evidenza un aumento di tumori solo marginale.
- Categoria 4** non esiste nessuna evidenza di effetti cancerogeni; la classe viene usata quando gli studi gli studi hanno messo in evidenza un'assenza dell'aumento dei tumori.
- Categoria 5** viene assegnata quando gli studi non possono essere utilizzati in maniera adeguata per una valutazione a causa di loro gravi limitazioni sia qualitative che quantitative.

Classificazione American Conference of Governmental Industrial hygienists (ACGIH)

L'ACGIH pubblica in particolare i limiti di soglia (TLV=threshold limit value) per le sostanze ed in particolare anche per i cancerogeni.

La classificazione dell'ACGIH è suddivisa in cinque categorie:

- A1** carcinogeno riconosciuto per l'uomo. L'agente è risultato carcinogeno per l'uomo sulla base dei risultati di studi epidemiologici o di evidenza clinica convincente in esposti umani.
- A2** carcinogeno sospetto per l'uomo. L'agente è risultato carcinogeno in animali da esperimento: a livelli di dose, per le vie di somministrazione, in siti di tipo istologico, o per meccanismi che sono considerati rilevanti per l'esposizione dei lavoratori. Gli studi epidemiologici disponibili sono, controversi o insufficienti per confermare un incremento del rischio di cancro per l'uomo esposto.
- A3** carcinogeno per l'animale. L'agente è risultato carcinogeno in animali da esperimento ad una dose relativamente elevata o per vie di somministrazione, in siti di tipo istologico o per meccanismi che non vengono considerati rilevanti per i lavoratori esposti. Gli studi

epidemiologici disponibili non confermano un incremento del rischio del cancro per l'uomo esposto. Le conoscenze disponibili suggeriscono come improbabili e non comuni situazioni di esposizione.

- A4** non classificabile come cancerogeno per l'uomo. Attualmente non esistono dati o quelli esistenti sono inadeguati per classificare l'agente per quanto riguarda la cancerogenicità per l'uomo e/o gli animali.
- A5** non sospetto come cancerogeno per l'uomo. L'agente non è ritenuto essere carcinogeno per l'uomo sulla base di studi epidemiologici appositamente condotti sull'uomo. Questi studi hanno un follow-up sufficientemente prolungato, storie espositive affidabili, dosi sufficientemente elevate ed evidenza statistica adeguata per concludere che l'esposizione all'agente non comporta un rischio significativo di cancro per l'uomo. L'evidenza di scarsa cancerogenicità nelle prove su animali viene considerata se è supportata da altri dati pertinenti.