

M. Coggiola, A. Baracco, F. Perrelli, D. Sorasio

## Il problema della classificazione ed etichettatura della silice cristallina alla luce del REACH e del regolamento CLP

SCDU di Medicina del Lavoro AO CTO-Maria Adelaide Torino

**RIASSUNTO.** Analizzando i criteri di definizione e valutazione delle sostanze cancerogene previsto dal regolamento CLP ne deriva che non vi siano oggi elementi di conoscenza scientifica sufficienti per classificare la SC come cancerogena per l'uomo e che appaia più appropriato considerare la silice cristallina nella sua frazione respirabile come:

- STOT (Specific Target Organ Toxicant) RE (Repeated Exposure) categoria 1 per inalazione se presente in concentrazione  $\geq 10\%$
- STOT RE categoria 2 (corrispondente alla precedente definizione di Nocivo per inalazione) se presente in concentrazione  $1 \div 10\%$
- Non classificabile come pericolosa per l'uomo se presente in percentuale  $< 1\%$

**ABSTRACT.** SILICA CLASSIFICATION AND LABELLING UNDER REACH AND CLP REGULATION. Following literature data the evaluation CLP classification and labelling criteria doesn't support the decision to classify respirable crystalline silica (RCS) as carcinogen and suggests to consider RCS as:

- STOT (Specific Target Organ Toxicant) RE (Repeated Exposure) cat.1 by inhalation in case of concentration  $\geq 10\%$
- STOT RE cat. 2 by inhalation in case of concentration  $1 \div 10\%$
- Not classifiable as dangerous for human in case of concentration  $< 1\%$

**Key words:** silica classification, lung cancer, silicosis.

### Introduzione

Il sistema di registrazione, valutazione, autorizzazione e restrizione delle sostanze chimiche (REACH) afferma che i minerali così come si ritrovano in natura, se non modificati artificialmente sul piano della struttura chimica, sono esonerati dalla richiesta di registrazione ed autorizzazione all'immissione sul mercato. Pertanto la silice cristallina che non ha subito processi di modificazione chimica non deve essere registrata all'interno del regolamento REACH.

Peraltro dal 1 Dicembre 2010 i produttori ed i fornitori devono classificare, etichettare ed imballare le sostanze pericolose in accordo con i nuovi criteri di classificazione, etichettatura ed imballaggio previsti dal regolamento CLP (EC 1272/2008) che sostituirà in via definitiva l'attuale Direttiva sulle Sostanze Pericolose dal 2015. La tipologia di classificazione scelta e la sua "giustificazione scientifica" deve essere notificata alla commissione ECHA (European Chemicals Agency). Per tale motivo i produttori e fornitori devono condurre un'analisi sui pericoli per la salute attribuibili alla silice cristallina, in particolare alla sua frazione respirabile, per determinare quale è la più corretta ed appropriata classificazione nel rispetto dei criteri CLP.

Nelle Tabelle I, II e III sono riportate le varie classificazioni che i diversi produttori e fornitori hanno attribuito alla silice cristallina.

Si osserva come la maggioranza dei produttori e fornitori ha classificato la silice cristallina nella sua frazione respirabile come tossica/pericolosa per inalazione a seguito di esposizioni ripetute a fronte di 32 notificatori (12%) che hanno considerato la silice (compresa la cristobalite) come cancerogena o potenzialmente cancerogena per l'uomo.

I criteri di classificazione del regolamento CLP suddividono le sostanze cancerogene in tre categorie:

- 1 A - sostanza nota per avere un potenziale cancerogeno per l'uomo
- 2 A - sostanza che si presume abbia un potenziale cancerogeno per l'uomo
- 3 A - sostanza sospettata di essere un cancerogeno per l'uomo.

**Tabella I. Stato delle notificazioni CLP: minerali valutati**

- Quarzo
- Caolino
- Argille
- Feldspati
- Terre di diatomee
- Leucofillite

Fonte: Associazione Minerali Industriali - IMA (2011)

**Tabella II. Quarzo e minerali contenenti quarzo: 209 notificazioni**

Hazard	H statement	Occurrence
No C&L	-	prevalente
STOT RE2	H373	prevalente
STOT RE1	H372	prevalente
Acute Tox 4	H332	13
STOT SE2	H371	2
STOT SE1	H370	4
Eye irrit 2	H319	1
Muta 2	H341	1
Carc 2	H351	6
Carc 1B	H350	4
Carc 1A	H350	15

Fonte: Associazione Minerali Industriali - IMA (2011)

**Tabella III. Cristobalite: 60 notificazioni**

Hazard	H statement	Occurrence
No C&L	-	prevalente
STOT RE2	H373	prevalente
STOT RE1	H372	prevalente
Acute Tox 4	H332	4
STOT SE3	H335	2
Eye irrit 2	H319	1
Car 2	H351	5
Carc 1A	H350	3

Fonte: Associazione Minerali Industriali - IMA (2011)

Il sistema CLP prevede pertanto l'approccio che utilizza il peso dell'evidenza scientifica a supporto della classificazione finale. Nella valutazione del peso dell'evidenza scientifica assumono particolare rilievo la potenza cancerogena ed il meccanismo di azione. In particolare "per i composti non genotossici l'analisi della potenza dovrebbe prendere in considerazione ogni precedente effetto tossico primario che precede l'azione carcinogenetica. Quando l'effetto tossico avviene a dosi inferiori a quelle che causano la carcinogenesi potrebbe non essere necessario classificare la sostanza come cancerogena poiché la classificazione della tossicità primaria dovrebbe assicu-

rare una adeguata protezione anche nei confronti dell'effetto cancerogeno" (McGregor et. al 2010).

In Tabella IV sono invece riportati i criteri per la classificazione STOT-RE (Specific Target Organ Toxicity - Repeated Exposure).

**Tabella IV. Specific Target Organ Toxicity - Repeated Exposure****Categoria 1**

Sostanze che causano un effetto tossico significativo nell'uomo o che, sulla base dell'evidenza degli studi su animali, possono essere considerate in grado di causare un effetto tossico sull'uomo a seguito di esposizioni ripetute. Le sostanze sono classificate in categoria 1 sulla base di:

- evidenza attendibile e di buona qualità derivante da "human cases" o da dati epidemiologici
- osservazioni ottenute da studi sperimentali appropriati che hanno evidenziato effetti tossici significativi o severi di rilievo per la salute umana, generalmente osservati a basse concentrazioni di esposizione.

**Categoria 2**

Sostanze che sulla base dell'evidenza degli studi su animali, possono essere considerati pericolose per la salute umana a seguito di esposizioni ripetute. Le sostanze sono classificate in categoria 2 sulla base osservazioni ottenute da studi sperimentali appropriati che hanno evidenziato effetti tossici di rilievo per la salute umana, generalmente osservati a moderate concentrazioni di esposizione.

Dal punto di vista tossicologico sono considerate significative le alterazioni che riguardano la struttura/funzione di un tessuto o di un organo o che producono importanti modificazioni biochimiche o ematologiche di un organo e che assumono rilievo per la salute umana.

**Il razionale per la classificazione della silice cristallina**

La linea guida ECHA sui criteri interpretativi del regolamento CLP afferma che "forme differenti (es. dimensioni del particolato) o i differenti stati fisici delle sostanze o delle miscele in uso possono determinare differenti proprietà pericolose" e pertanto la stessa sostanza o miscela può essere classificata diversamente in funzione dei parametri soprariportati.

I dati epidemiologici e sperimentali relativi alla silice cristallina hanno evidenziato come tutti gli effetti sulla salute (comprese la BPCO e le ipotizzate ma non confermate malattie autoimmunitarie) potenzialmente attribuibili ad essa sono conseguenza di un'esposizione ripetuta per inalazione della sua forma respirabile (Borm et al 2009, Brown e Rushton 2009, IARC 1997, HSE 2002, SCOEL 2002). Pertanto la sostanza che deve essere oggetto di analisi per il percorso di classificazione è la silice cristallina respirabile (RCS). La classificazione della silice deve essere funzione del contenuto di RCS sia nel caso della valutazione della sostanza come tale sia nel caso di miscele contenenti silice cristallina.

Il problema a questo punto è di analizzare come la silice cristallina nella sua frazione respirabile debba essere classificata seguendo i criteri CLP soprariportati ed avendo come end-point la tossicità per ripetute esposizioni e la cancerogenicità.

È ormai da tempo consolidata la relazione dose-risposta tra esposizione a silice cristallina e silicosi. Una recente revisione di questi studi ha confermato tale relazione evidenziando uno stretto rapporto tra durata ed intensità dell'esposizione ed alterazioni radiologiche (Brown e Rushton 2009). Per contro, nel loro documento, Brown e Rushton non evidenziano una sufficiente evidenza di relazione tra esposizione a silice ed altre malattie non tumorali non respiratorie (es. patologie autoimmuni).

Sulla cancerogenicità della silice cristallina il dibattito scientifico è, invece, tuttora aperto e le risposte fornite controverse. Esiste univocità di valutazione sul fatto che l'organo bersaglio sia rappresentato dal polmone, ma discordanza se la silice sia da considerare di per sé cancerogena o solo in quanto agente causale della silicosi che rappresenta la condizione necessaria allo sviluppo della neoplasia polmonare. La più recente letteratura in materia non chiarisce i dubbi.

Piolatto e Pira (2011) affermano che "a causa di problemi metodologici presenti nella maggioranza degli studi epidemiologici e della difficoltà di identificare il meccanismo d'azione, l'associazione tra silice e tumore del polmone è ancora non chiara". Erren et al. (2011) al termine di una valutazione meta-analitica concludono che "la nostra meta-analisi evidenzia una forte associazione tra silicosi e tumore del polmone. Comunque rimane il problema riguardante il tumore del polmone causato dalla silice nei non silicotici". Sullo stesso argomento Giovanazzi et al. (2011) asseriscono che "una più forte associazione con il rischio di tumore del polmone è stata spesso osservata nei silicotici ma non è ancora chiaro se questo è dovuto alla silicosi in sé o agli alti livelli di silice a cui sono stati esposti i silicotici".

Guha et al. (2011), condividendo e supportando la posizione IARC di classificare la silice cristallina come cancerogena per l'uomo e di inserirla in categoria 1, segnalano comunque che "il maggior supporto all'evidenza deriva da pooled e meta analisi che hanno utilizzato il criterio della quantificazione dell'esposizione, focalizzata nei silicotici, ed hanno evidenziato, considerati i potenziali fattori di confondimento, un trend dose risposta positivo".

Brown e Rushton (2009) hanno condotto una revisione dei dati di letteratura relativi al rapporto tra l'esposizione a silice cristallina e tumore del polmone ed hanno identificato la pooled analisi pubblicata da Steenland et al. (2001) come documento perno della discussione sulla cancerogenicità della silice.

Nel lavoro di Steenland, pur considerando alcuni limiti metodologici presenti nella definizione dei livelli di esposizione (Piolatto e Pira 2011), l'eccesso di rischio per tumore del polmone è significativo solo per condizioni di esposizione cumulativa maggiore a 6 mg/anno (Brown e Rushton 2009) ed in assenza di informazioni in merito alla presenza o meno di silicosi. Assumendo una vita lavorativa di 40 anni, l'esposizione a silice cristallina, per raggiungere tale livello di esposizione cumulativa, deve essere superiore a 0,15 mg/m<sup>3</sup>. Ne deriva che l'eccesso di rischio per tumore del polmone risulterebbe dimostrato, pur accettando la teoria di Steenland, solo per alti livelli di esposizione a RCS (Morfeld 2010).

Altro aspetto di rilievo da analizzare per procedere ad una corretta valutazione su come classificare la RCS seguendo i criteri CLP è la valutazione del meccanismo di azione della silice relativamente allo sviluppo del processo di cancerogenesi. Prevalentemente si attribuisce alla silice cristallina un potenziale potere cancerogeno di tipo "indiretto" che passa attraverso l'attivazione del processo infiammatorio (peraltro con un meccanismo molto simile se non del tutto sovrapponibile a quello che innesca lo sviluppo della silicosi) (Greim 1999, SCOEL 2002, Straif 2009, Borm 2011). Inoltre l'effetto genotossico può essere prodotto in vitro solo per concentrazioni di RCS di gran lunga superiori a quelli che causano infiammazione. Borm (2011) ha dimostrato che la concentrazione più bassa per causare un danno al Dna è di 40 mcg/cm<sup>3</sup>, valore di 5 volte superiore a quello necessario per innescare il processo infiammatorio in vitro e di 60-120 volte per quello in vivo.

Inoltre, sempre secondo Borm (2011), non vi è evidenza che la RCS sia in grado di raggiungere il nucleo cellulare ed in vivo le particelle di quarzo non sono state ritrovate all'interno di cellule epiteliali.

In sintesi l'analisi dell'evidenza scientifica sul rapporto tra silice e cancro porta alle seguenti considerazioni:

1. È documentato l'eccesso di rischio di tumore del polmone nei silicotici, mentre la relazione silice e cancro polmonare in assenza di silicosi è ancora non chiara e meritevole di ulteriori indagini.
2. L'eccesso di rischio è documentato per alti livelli di esposizione, verosimilmente superiori a quelli in grado di causare silicosi.
3. Il meccanismo d'azione attribuibile alla silice è indiretto, non di tipo genotossico ma legato alla sua azione infiammatoria e molto simile al processo di fibrogenesi.

Ne deriva che quanto affermato dallo "Scientific Committee Occupational Exposure Level" (SCOEL) della Comunità Europea nel 2002 sia tuttora valido.

Lo SCOEL affermò che: "Il principale effetto sull'uomo dell'esposizione a silice cristallina nella sua frazione respirabile è la silicosi. Vi sono sufficienti informazioni per concludere che il rischio relativo di tumore del polmone è aumentato nei soggetti con silicosi (e apparentemente non nei lavoratori del settore estrattivo e dell'industria ceramica). Pertanto prevenendo la silicosi si ridurrà anche il rischio di tumore.....".

---

## Conclusioni

- Sulla base dei dati di letteratura si può affermare che:
- il principale effetto dell'esposizione a silice è la silicosi;
  - la silicosi è dose/dipendente;
  - l'eccesso di tumori del polmone è documentato nei soggetti silicotici ed in presenza di elevati livelli di esposizione mentre il ruolo della silice di per sé è ancora da definire;
  - il meccanismo di azione ipotizzato per l'azione cancerogena della RCS non è legato alla genotossicità, è di tipo indiretto via infiammazione ed appare simile a quello della silicosi.

Alla luce di tali considerazioni si può affermare che la prevenzione della silicosi riduce anche il rischio di tumore del polmone.

Analizzando i criteri di definizione delle sostanze cancerogene previsto dal regolamento CLP e valutando quanto esplicitato da McGregor et al. (2010) ne deriva che non vi siano oggi elementi di conoscenza scientifica sufficienti per classificare la RCS come cancerogena per l'uomo e che appaia più appropriato procedere a considerare la silice cristallina nella sua frazione respirabile come:

- STOT RE categoria 1 (corrispondente alla precedente definizione di Tossico per inalazione) per inalazione se presente in concentrazione uguale o superiore al 10%;
- STOT RE categoria 2 (corrispondente alla precedente definizione di Nocivo per inalazione) se presente in concentrazione compresa tra 1 e 10%;
- Non classificabile come pericolosa per l'uomo se presente in percentuale inferiore al 1%.

## Bibliografia

- 1) Borm P, Brown T, Donaldson K, Rushton L. Review and hazard assessment of the health effects of respirable crystalline silica (RCS) exposure to inform classification and labelling under the global harmonised system: overview report. European Association of Industrial Silica Producers. Brussels Ed. 2009: 1-35.
- 2) Borm P, Tran L, Donaldson K. The carcinogenic action of crystalline silica: A review of the evidence supporting secondary inflammation-driven genotoxicity as a principal mechanism. *Critical Reviews in Toxicology* 2011; 41(9): 756-770.
- 3) Brown T, Rushton L. A review of the literature of the health effects of occupational exposure to crystalline silica: silicosis, cancer and autoimmune diseases. European Association of Industrial Silica Producers. Brussels Ed. 2009: 1-178.
- 4) ECHA Guidance to the CLP Regulation: Guidance to regulation (EC) n. 1272/2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures. 25 August 2009. IHCP: DG Joint Research Centre, European Commission. 2009.
- 5) Erren TC, Morfeld P, Glende CB, Piekarski C, Cocco P. Meta-analyses of published epidemiological studies, 1976-2006, point to open causal questions in silica-silicosis-lung cancer research. *Med Lav* 2011; 102, 4: 321-335.
- 6) EU: Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006. 2008: 1-1355.
- 7) <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:353:0001:1355:EN:PDF>
- 8) Giovanazzi A, Chellini E, Fubini B, Capacci F, Ferri F, Di Rico R, Peluso M, Tomatis M, Munia A, Carnevale F, Loi AM, Arcari C, Sciarra G, per conto del Network Italiano Silice. Prevention of silica health effects in Italy: current challenges for the occupational health and safety Unit of the Italian National Health Service. *Med Lav* 2011; 102, 4: 350-361.
- 9) Greim H. Silica, crystalline: quartz dust, cristobalite dust and tridymite dust (respirable fraction). The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Weinheim: Verlag Wiley-VCH, 1999: 205-71.
- 10) Guha N, Straif K, Benbrahim-Tallaa L. The IARC Monographs on the carcinogenicity of crystalline silica. *Med Lav* 2011; 102, 4: 310-320.
- 11) HSE: respirable crystalline silica-phase 2. In: Hazard Assessment. Health & Safety Executive 2002: 1-66.
- 12) International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 68, Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. IARC. Lyon. 1997.
- 13) McGregor D, Boobis A, Binaglia M, et al. Guidance for the classification of carcinogens under the Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). *Crit Rev Toxicol* 2010; 40 (3): 245-85.
- 14) Morfeld P. Respirable Crystalline Silica: rationale for classification according to the CLP Regulation and within the framework of the Globally Harmonised System (GHS) of Classification and Labelling of Chemicals. 2010. Available at: [http://www.crystallinesilica.eu/fileadmin/crystallinesilica/documents/Classification\\_CLP\\_GHS\\_RC\\_S\\_Morfeld\\_27April2010\\_final.pdf](http://www.crystallinesilica.eu/fileadmin/crystallinesilica/documents/Classification_CLP_GHS_RC_S_Morfeld_27April2010_final.pdf)
- 15) Piolatto G, Pira E. The opinion of the Italian Society of Occupational Medicine and Industrial Hygiene (SIMLII) on silica-exposure and lung cancer risk. *Med Lav* 2011; 102, 4: 336-342.
- 16) SCOEL: Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits for silica, crystalline (respirable dust) SCOEL/SUM/94-final.2002
- 17) Steenland K, Mannetje A, Boffetta P, et al. Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicentre study. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 773-784.
- 18) Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, et al. A review of human carcinogens - part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 2009; 10: 453-454.
- 19) UN: Globally harmonized system of classification and labelling of chemicals (GHS). Revision 3, 2009. [http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs\\_rev03/03files\\_e.html](http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev03/03files_e.html)

**Richiesta estratti:** Maurizio Coggiola, A.O. CTO - Maria Adelaide - SCU di Medicina del Lavoro A.O. C.T.O.- Maria Adelaide, Via Zuretti, 29 - 10126 Torino, Italy, Tel: 011/6933500 - Fax: 011/6963662, E-mail: [maurizio.coggiola@unito.it](mailto:maurizio.coggiola@unito.it)