

Piero Emanuele Cirila<sup>1,2</sup>

## Polveri di cuoio ed effetti cancerogeni

<sup>1</sup> Centro di Riferimento PPTP Clinica del Lavoro «Luigi Devoto», e Fondazione (I.R.C.C.S.) «Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena» e Università degli Studi, Milano

<sup>2</sup> Divisione Tossicologica CIMAL (DITOC), Centro Italiano Medicina Ambiente Lavoro, Milano

**RIASSUNTO.** L'esposizione durante il lavoro nell'industria calzaturiera ad agenti chimici che possono contribuire all'aumento del rischio di sviluppare neoplasie appare oggi controversa. Sebbene la possibilità di un ruolo causale dell'esposizione a polveri di cuoio sia stato suggerito sul piano epidemiologico nei riguardi dello sviluppo di neoplasie nasosinusal, attualmente non si è ancora giunti a conclusioni solide sui meccanismi tossicodinamici implicati. L'ipotesi tossicologica che coinvolge l'azione dei tannini mostra dati sempre più contrastanti. Un rischio cancerogeno sembra attribuibile alla globalità della lavorazione delle calzature.

**Parole chiave:** polveri di cuoio, cancro, tannini.

**ABSTRACT. LEATHER DUSTS AND CANCEROGENIC EFFECTS.** Work exposure to carcinogenic chemicals in the shoe industry is still debated owing to continuous technological developments. A possible causal role in sino-nasal cancer development was attributed to the leather dusts basing on epidemiologic studies. Nevertheless, convincing conclusions regarding toxicodynamic-involved processes are actually missing. An hypothesis pointing on tannins toxic action shows insufficient and contrasting data. A cancerogenic risk seems to be attributable for workers engaged in the whole process of shoe industry.

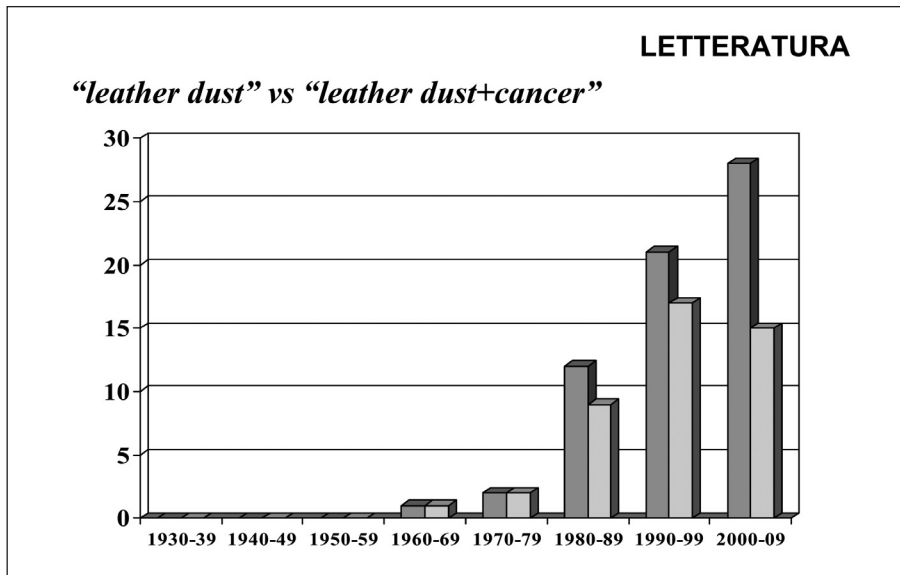
**Key words:** leather dusts, cancer, tannins.

### Introduzione

L'esposizione durante il lavoro nell'industria calzaturiera ad agenti chimici che possono contribuire all'aumento del rischio di sviluppare neoplasie, pur mantenendo una costante attenzione da parte del mondo scientifico, appare oggi una tematica controversa anche alla luce delle recenti evoluzioni tecnologiche. In particolare, appare ancora aperta la discussione riguardo ai possibili effetti cancerogeni delle polveri di cuoio. Se è vero che a partire dalla seconda metà del 1900 è andata crescendo sensibilmente l'attenzione della letteratura all'argomento, si osserva complessivamente e nell'ultimo decennio un numero di pubblicazioni limitato (Figura 1): esso è 10 volte inferiore rispetto a quanto disponibile in riferimento alle polveri di legno, correlate anch'esse ai tumori dei seni nasali. Per definire lo stato attuale delle evidenze disponibili in relazione a tale problematica, è stata condotta una rivisitazione puntuale della letteratura scientifica nazionale ed internazionale pubblicata fino al dicembre 2009, individuata attraverso motore di ricerca rintracciabile in rete PubMed. Questa risorsa è stata integrata con l'esame delle documentazioni ufficiali e position paper di Enti ed Associazioni internazionali. Sono stati inoltre consultati manuali di tossicologia, anatomia, fisiologia e fisiopatologia.

### Aspetti classificativi

L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), più di venticinque anni or sono, inserisce l'attività di "Boot and shoe manufacture and repair" ("manifattura e riparazione di scarpe e stivali") nel Gruppo 1, concludendo che vi è sufficiente evidenza di cancerogenicità per l'uomo (1, 2). Particolare attenzione è rivolta all'adenocarcinoma nasale, poiché studi inglesi ed italiani hanno rilevato un rischio relativo in eccesso di 10 volte nelle persone che hanno lavorato in aziende del settore. L'associazione non risultava spiegabile con l'esposizione a solventi o a fumo di tabacco ed il maggiore rischio si faceva evidente soprattutto in lavoratori addetti alle operazioni più polverose e per tale motivo classificati come fortemente esposti a polveri di pelle/cuoio, suggerendo un nesso causale con queste polveri (3, 4, 5). Eccessi di rischi sono con minor forza



**Figura 1. Andamento produzione letteratura scientifica recensita in PubMed rintracciabile con le parole chiave “leather dust” (“polvere di cuoio”) e “cancer” (“tumore”)**

segnalati anche per altri tipi di tumore nasale (3, 4, 6, 7) e, in maniera più controversa, per altri tumori (vescica, leucemia, mesoteliomi, ecc.) (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15).

La stessa IARC ritiene invece che non vi siano elementi sufficienti per classificare in merito alla cancerogenicità le attività di “Leather goods manufacture” (“Manifattura di beni in pelle”) e “Leather tanning and processing” (“Concia e lavorazione delle pelli”), inserendole nel Gruppo 3 (1, 2).

Circa 10 anni fa, negli Stati Uniti d’America il National Toxicology Program non ha ritenuto di classificare formalmente in merito alla cancerogenicità l’attività di manifattura e riparazione di scarpe e stivali, per mancanza di dati utili a caratterizzare l’esposizione ed il rischio dei lavoratori americani (16).

Più recentemente, l’inglese Health and Safety Executive (HSE) pone indirettamente l’accento sull’associazione causale (17), definendo per i tumori dei seni nasali in Europa una frazione attribuibile alla manifattura e riparazione di scarpe e stivali con riferimento alle polveri di cuoio (“Boot and Shoe Manufacture and Repair (leather dust)”) pari nei maschi al 3% (I.C.<sub>95%</sub> 0,2 - 5%) e nelle femmine al 4% (I.C.<sub>95%</sub> 1 - 10%).

Allo stato dei fatti, a livello internazionale l’evidenza cancerogena specifica delle polveri di cuoio non è chiaramente messa in risalto da nessuno degli enti classificatori: Unione Europea (UE), Scientific Committee on Occupational Exposure Limits UE (SCOEL), National Toxicology Program (NTP), American Conference Governmental Industrial Hygienist (ACGIH), Environmental Protection Agency USA (US-EPA), National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), Occupational Safety and Health Administration (OSHA).

### Aspetti tossicologici

Le esposizioni a polveri di cuoio appaiono di maggiore rilievo nel reparto “fondo” (fresatura e smerigliatura), ed in

quello di “finissaggio e guarnitura” (pomiciatura e levigatura).

Nella realtà le polveri che si liberano in queste fasi di lavorazione sono costituite da cuoio in fibre (lunghezza 30-1.200 µm, diametro 10-30 µm) o grani (inferiori ai 10 µm), ma possono contenere anche particelle di altri materiali come plastica, gomma, tessuti (cotone, lana, fibre sintetiche, ecc.), e prodotti di finissaggio. Ne deriva la possibilità di un’azione tossica di tipo irritativo a livello delle prime vie aeree.

Rendono, nei fatti, di difficile realizzazione le valutazioni tossicologiche mirate alle polveri di cuoio da un lato il pattern espositivo variegato e in-

costante (modalità, durata, tipologia), dall’altro la possibile copresenza di sostanze chimiche addizionate durante il processo di lavorazione (conservanti, colle, formaldeide).

La complessità del quadro espositivo, nonché la mancanza di adeguati studi su animali (differenze nel sistema di respirazione rispetto all’uomo, periodi espositivi troppo brevi), spiegano il fatto che attualmente non si sia ancora giunti a conclusioni sui meccanismi tossicodinamici implicati.

### Aspetti epidemiologici

Nel mondo i tumori nasosinusalni sono neoplasie rare con incidenza assai variabile inter-Paese ed intra-Paese non spiegabili con aspetti genetici: 5-15 casi per milione di uomini, 1-6 casi per milione di donne (18). Le differenze, soprattutto tra Stati Uniti ed alcuni Paesi europei (es. Francia, Italia) non appaiono spiegabili con differenze genetiche (19).

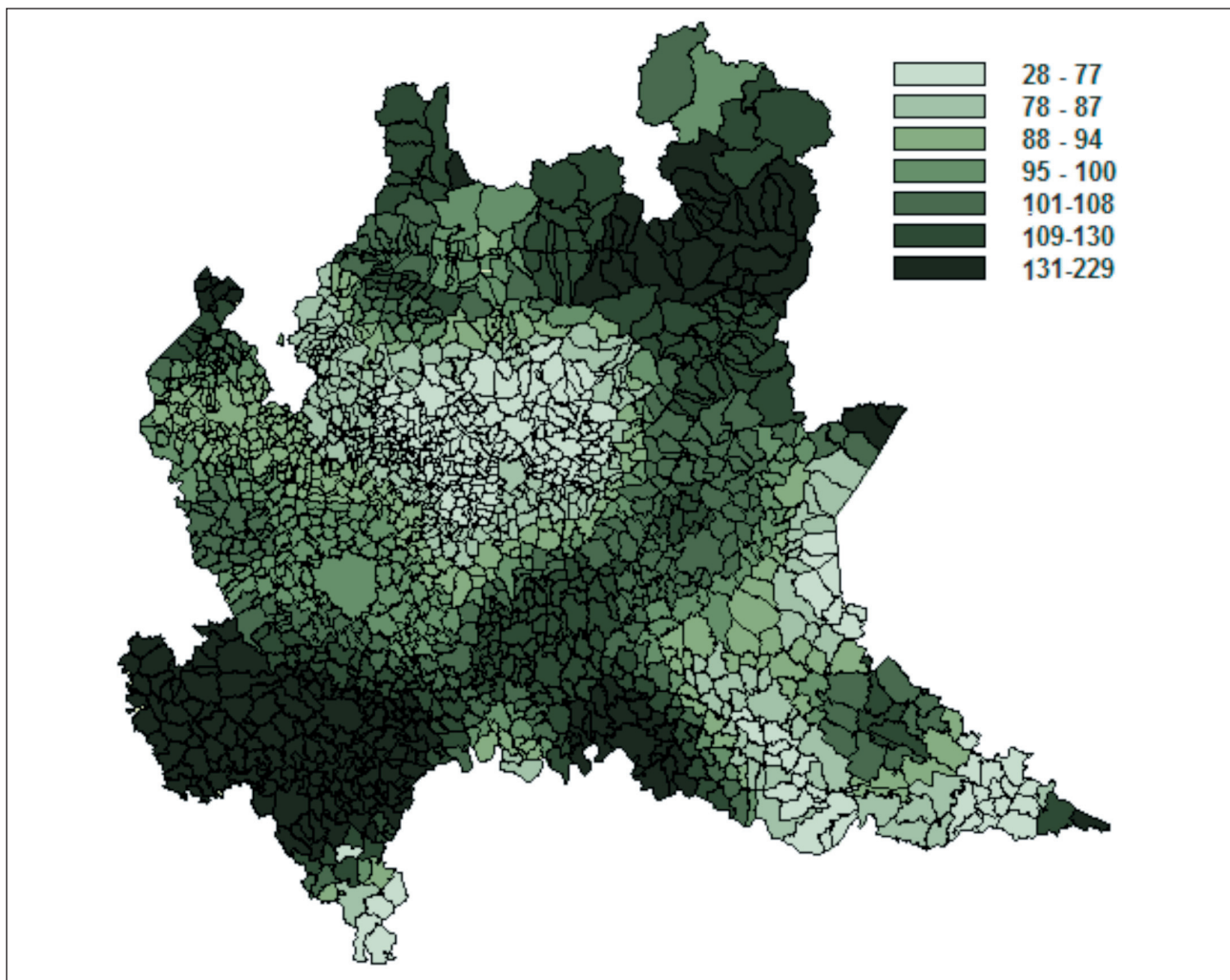
Per avere indicazioni sulla diffusione di questa patologia nel territorio lombardo, sono stati acquisiti presso l’Atlante Epidemiologico ed Economico dell’Attività Ospedaliera (ALEE-AO), che rende disponibile il patrimonio informativo delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) delle strutture sanitarie lombarde, i dati di morbosità per tutti i comuni della regione (georeferenziazione per luogo di vita ricavata dal dato di residenza), relativamente al periodo 1998-2006 (tutti i dati disponibili). Sono stati esaminati i ricoveri dei soli residenti lombardi integrati con le informazioni relative ai ricoveri avvenuti in altre regioni da parte sempre di cittadini lombardi, così da potere effettuare l’analisi di morbosità completa a prescindere dal luogo in cui è avvenuto l’episodio di ricovero, inoltre i dati sono stati epurati da eventuali ricoveri ripetuti dello stesso soggetto per la stessa patologia. Al fine di mantenere un’elevata sensibilità dell’analisi sono stati considerati i codici diagnostici presenti in almeno una tra

la diagnosi principale e le cinque diagnosi secondarie. Nel complesso durante il periodo esaminato sono stati osservati 1.338 nuovi casi; nella Tabella I sono presentati i dati aggregati per territorio di competenza delle diverse Aziende Sanitarie Locali. Al fine di ottenere una rappresentazione geografica del dato applicando anche apposita procedura statistica di liscio, è stata effettuata un'analisi stima di densità Kernel del tasso grezzo (stima delle superfici di densità degli eventi osservati e degli eventi attesi e loro rapporto). Dall'osservazione della mappa che ne deriva emerge una distribuzione suggestiva che in buona parte tende ad allinearsi con il tessuto produttivo del legno e, in maniera ancor più evidente, di quello calzaturiero (Figura 2). D'altronde non si deve dimenticare che alcune immagini possono essere un artefatto statistico o grafico, basato su dati di scarsa consistenza. È necessario quindi considerare la numerosità di fatto degli eventi, riservando alle mappe il compito di identificare andamenti medi complessivi del rischio o l'indicazione di aggregazioni di aree a maggior rischio.

Il ruolo causale dell'esposizione a polveri di cuoio nell'insorgenza di tumori nasosinusalì è stato indicato da una serie di studi epidemiologici condotti in popolazioni per lo più dell'Europa del Sud, senza però una chiara definizione quali-quantitativa dell'esposizione (20).

**Tabella I. Numero di nuovi casi di tumore nasosinusale osservati in cittadini lombardi nel periodo 1998-2006**

ASL di riferimento	Numero di nuovi casi osservati
Provincia di Bergamo	117
Provincia di Brescia	151
Provincia di Como	65
Provincia di Cremona	65
Provincia di Lecco	34
Provincia di Lodi	27
Provincia di Mantova	49
Milano città	190
Provincia di Milano 1	119
Provincia di Milano 2	70
Provincia di Milano 3	139
Provincia di Pavia	131
Provincia di Sondrio	30
Provincia di Varese	132
Valcamonica - Sebino	19
<b>TOTALE LOMBARDIA</b>	<b>1.338</b>



**Figura 2. Tasso grezzo tumori nasosinusalì in Lombardia: rappresentazione geografica analisi di Kernel**

La maggior parte della casistica si riferisce all'adenocarcinoma, con un'associazione particolarmente evidente nelle lavorazioni più esponenti; i possibili confondenti non sembrano giustificare la forza della relazione almeno per esposizioni del passato (studi ripetuti in diverse condizioni espositive, studi abbastanza concordi). Nel complesso appare ragionevole ritenere che gli elevati rischi relativi per tumori nasosinusalì osservati negli anni 1980-2000 siano associati con livelli di esposizione più alti rispetto a quelli dell'ultima decade, ma non è stato ancora possibile chiarire una relazione dose-risposta chiara.

Per quanto riguarda il possibile ruolo nella genesi di tumori diversi da quelli nasosinusalì (nasofaringei, orofaringei, ipofaringei, gastrici, intestinali, organi linfatici) ad oggi non vi è evidenza di conferma di una relazione causale con l'esposizione a polveri di cuoio.

---

### Ruolo dei tannini

Le risultanze epidemiologiche che sembrano accomunare polveri di legno e polveri di cuoio nel rilievo causale di tumori nasosinusalì sono state alla base di ipotesi, recentemente portata a nuova attenzione, che ricondurrebbe ad un'azione tossica propria dei tannini.

Il termine tannino fu introdotto nel 1796 da Sequin, per denotare un gruppo di sostanze naturali accomunate dall'importante e caratteristica proprietà di essere in grado di convertire la pelle animale in cuoio (combinazione con il collagene e le altre proteine della pelle, che porta da un lato alla denaturazione delle proteine, e dall'altro le trasforma in un materiale non putrescibile e più resistente all'acqua ed agli agenti chimici).

I tannini o acidi tannici sono molto diffusi in natura nel regno vegetale: essi, infatti, sono presenti in grandi quantità nelle cortecce degli alberi, ma spesso si ritrovano anche nelle radici, nelle foglie, nei frutti e nel legno (21). Tralasciando i tannini sintetici, i tannini di origine vegetale costituiscono un largo gruppo di composti fenolici macromolecolari, caratterizzati da struttura chimica molto complessa e ancora non del tutto chiarita: hanno proprietà acide perché contengono numerosi ossidrili fenolici liberi e Peso Molecolare compreso tra 500 e 3.000. Essi si distinguono in due grossi gruppi: quelli detti idrolizzabili perché si scindono per azione degli acidi acquosi o di enzimi specifici (es. tannino da noce cinese), e quelli non idrolizzabili o condensati che non si scindono per azione degli acidi e degli enzimi. Sono comunemente estratti dalla corteccia (quercia, eucalipto, mangrovia, cicuta, pino e salice), dal legno (quebracho, castagno, quercia, acacia mollissima, mimosa), dai frutti (tara, myrobalans, divi-divi), dalle foglie (sumac, gambier), e dalle radici (canaigre, palmetto).

Il meccanismo con cui viene svolta l'azione tossica dei tannini non è conosciuto, ma sembra coinvolgere le proprietà denaturanti a carico delle proteine. Solitamente il tannino agisce solo sulla superficie cellulare, riducendone la permeabilità, senza però compromettere la vitalità della cellula (22). Sono possibili quadri di tossicità acuta (irritante per mucose respiratorie, mucose gastriche, cute, congiuntiva, necrosi epatica e nefrite), e cronica (aumento

della velocità di coagulazione del sangue, riduzione pressione arteriosa, riduzione lipidi plasmatici).

Per quanto riguarda la cancerogenicità, esperimenti su ratti e cavie con somministrazioni sottocutanee di 200 mg/Kg di tannini idrolizzabili hanno mostrato la comparsa di epatomi e colangiomi, raramente presenti nei gruppi di controllo. Analoghe sperimentazioni svolte con tannini condensati hanno mostrato un incremento, oltre che di tumori epatici, anche di sarcomi nella sede di inoculo (23). Nel complesso la IARC indica una limitata evidenza di cancerogenicità negli animali. Una serie crescente di studi in vivo ed in vitro su animali indica per i tannini una proprietà antitumorigena (24, 25, 26, 27). Ciò viene attribuito alle capacità di bloccare il ciclo replicativo cellulare in fase S, di agire come antiossidanti, di inibire il citocromo P450, di indurre l'attività della glutatione-S-transferasi (GST). Il problema di questi studi sta nel fatto che i tannini sono somministrati in alte dosi, che non corrispondono all'abituale utilizzo umano.

Per quanto riguarda l'uomo (28) la IARC classifica i tannini nel Gruppo 3: non sufficienti dati per considerare l'agente come cancerogeno per l'uomo. Un'inattesa alta incidenza di carcinoma esofageo è stata notata in alcune aree del Sud Africa dove si consumano cibi contenenti elevate quantità di tannino. In uno studio epidemiologico eseguito nel 1987 in 34 stati di America, Europa ed Asia è stato riscontrato un eccesso di mortalità per tumori orofaringei, esofagei e laringei in popolazione con elevato consumo di bevande contenenti tannini o abitudine all'uso del tabacco da masticare. Nel complesso i dati si confermano molto contrastanti (29).

---

### Aspetti normativi

In relazione alle disposizioni specifiche contenute nel Titolo IX "Sostanze pericolose" del D.Lgs 81/2008, il riferimento attuale per le polveri di cuoio è il Capo I "Protezione da agenti chimici". Infatti, le polveri di cuoio non sono classificate e non rispondono ai criteri di classificazione quali categorie cancerogene 1 o 2 dell'Unione Europea, né l'attività calzaturiera è ricompresa nell'allegato XLII.

I tumori delle cavità nasali ed i tumori dei seni paranasali (unitamente alla leucemia che è legata all'esposizione a benzene) in lavoratori addetti alla "Fabbricazione e riparazione delle calzature" sono malattie la cui denuncia è obbligatoria ai sensi e per gli effetti dell'articolo 139 del D.P.R. 1124/1965 e successive modificazioni ed integrazioni: infatti nel D.M. 14 gennaio 2008 sono compresi nella Lista I "Malattie la cui origine lavorativa è di elevata probabilità" (Gruppo 6 - punto 28). Tale posizione è coerente con le evidenze scientifiche attuali che non attribuiscono chiaramente un nesso causale alle sole polveri di cuoio, bensì alla lavorazione.

Non del tutto chiara è invece la motivazione che, nel D.M. 9 aprile 2008 "Nuove tabelle delle malattie professionali nell'industria e nell'agricoltura", ha portato ad inserire gli stessi tumori delle cavità nasali e dei seni paranasali alla voce 68 "Malattie neoplastiche causate da polveri

di cuoio” - “Lavori che espongono a polveri di cuoio”, attribuendo un ruolo causale netto alle polveri di cuoio che non trova riscontro nell’attuale evidenza scientifica.

## Bibliografia

- 1) International Agency for Research on Cancer. Wood, leather and some associated industries. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 25 Lyon (France) 1981.
- 2) International Agency for Research on Cancer. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7 Lyon (France) 1987.
- 3) Acheson ED, Pippard EC, Winter PD. Nasal cancer in the Northamptonshire boot and shoe industry: is it declining? *Br J Cancer* 1982, 46: 940-946.
- 4) Merler E, Baldasseroni A, Laria R, Faravelli P, Agostini R, Pisa R, Berrino F. On the causal association between exposure to leather dust and nasal cancer: further evidence from a case-control study. *Br J Ind Med* 1986, 43: 91-95.
- 5) Pippard EC, Acheson ED. The mortality of boot and shoe makers, with special reference to cancer. *Scand J Work Environ Health* 1985, 11: 249-255.
- 6) Penneau D, Pineau B, Dubin J, Géraut C, Penneau M, Proteau J. Pilot retrospective study of relative risk of ethmoidal cancer in leather work and shoe manufacture. *Arch Mal prof* 1984, 45: 633-638.
- 7) Rüttner JR, Makek M. Mucinous adenocarcinoma of the nose and paranasal sinuses, an occupational disease? *Schweiz med Wochenschr* 1985, 115: 1838-1842
- 8) Baxter PJ, McDowall ME. Occupation and cancer in London: an investigation into nasal and bladder cancer using the Cancer Atlas. *Br J Ind Med* 1986, 43: 44-49.
- 9) Decouflé P, Walrath J. Proportionate mortality among US shoeworkers, 1966-1977. *Am J Ind Med* 1983, 4: 523-532.
- 10) Garabrant DH, Wegman DH. Cancer mortality among shoe and leather workers in Massachusetts. *Am J Ind Med* 1984, 5: 303-314.
- 11) Morrison AS, Ahlbom A, Verhoek WG, Aoki K, Leck I, Ohno Y, Obata K. Occupation and bladder cancer in Boston, USA, Manchester, UK, and Nagoya, Japan. *J Epidemiol Commun Health* 1985, 39: 294-300.
- 12) Malker HR, Malker BK, McLaughlin JK, Blot WJ. Kidney cancer among leather workers. *Lancet* 1984, I: 56
- 13) Cartwright RA, Boyko RW. Kidney cancer among leather workers. *Lancet* 1984, I: 850-851.
- 14) Acheson ED, Pippard EC. Kidney cancer among leather workers. *Lancet* 1984, I: 563.
- 15) Decouflé P. Mesothelioma among shoeworkers. *Lancet* 1980, I: 259.
- 16) National Toxicology Program (NTP). Report on carcinogens background document for Boot and shoe manufacture and repair. 1999.
- 17) Health and Safety Executive (HSE). The burden of occupational cancer in Great Britain - Technical Annex 2: Sinonasal cancer. 2007.
- 18) Vaughan TL, Steward PA, Teschke K, Lynch CF, Swanson GM, Lyon JL, Berwick M. Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma. *Occup Environ Med* 2000, 57: 376-384.
- 19) SCOEL. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for wood dust. SCOEL/SUM/102B. 2002.
- 20) Bonneterre V, Deschamps E, Persoons R, Bernardet C, Liaudy S, Maitre A, de Gaudemaris R. Sino-nasal cancer and exposure to leather dust. *Occup Med* 2007, 57: 438-443.
- 21) Martinek RG, Wolman W. Xanthines, tannins, and sodium in coffee, tea and cocoa. *JAMA* 1955, 158: 1030-1031.
- 22) Rashid KA, Baldwin IT, Babish JB. Mutagenicity tests with gallic and tannic acid in the salmonella/mammalian microsome assay. *J Environ Sci Health* 1985, 20: 153-156.
- 23) Korpassy B. The hepatocarcinogenicity of tannic acid. *Cancer* 1959, 19: 501-504.
- 24) Kamei H, Koide T, Hashimoto Y, Kojiima T, Hasegawa M. Tumor cell growth suppression by tannic acid. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 1999, 14(2): 135-138.
- 25) Nepka C, Asproдини E, Kouretas D. Tannins, xenobiotic metabolism and cancer chemoprevention in experimental animals. *Eur J drug metab pharmacok* 1999, 24: 183-189.
- 26) Okuda T, Yoshida T, Hatano T. Antioxidant effects of tannins and related phenols. In *Phenolic Compounds in foods and their effect on the health*. Washington, 1992.
- 27) Hirohumi A, Moon-shong T. Recognition and Incision of Cr(III) Ligand-Conjugated DNA Adducts by the Nucleotide Excision Repair Proteins UvrABC: Importance of the Cr(III)- Purine Moiety in the Enzymatic Reaction. *Chem. Res. Toxicol.*, 2008
- 28) Chung KT, Wong TY, Wei CI, Huang YW, Lin Y. Tannins and human health: a review. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition* 1998, 38(6): 421-464.
- 29) Block G, Patterson B, Subar A. Fruits, vegetables and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutrition and cancer* 1992, 18: 1-29.

**Richiesta estratti:** *Piero Emanuele Cirila, Via Friuli, 61 - 20135 Milano, Italy - Phone: ++39 02 59901542*  
*E-mail: piero.cirila@gruppcimale.it*