

## Corso di aggiornamento

### Deodoranti e cancro al seno

*Loredana Gambardella e Lidia Sautebin, Dipartimento di Farmacologia Sperimentale, Facoltà di Farmacia, Università di Napoli Federico II*

Secondo uno studio condotto dall'Università di Reading (Regno Unito) e pubblicato nel gennaio 2004 sul *Journal of Applied Toxicology* (Darbre P.D. et al.), alcune sostanze chimiche contenute nei deodoranti, come ad esempio i "Parabeni", potrebbero favorire l'insorgenza di tumori al seno.

I parabeni sono esteri dell'acido para-idrossi benzoico e vengono impiegati per la conservazione dei prodotti cosmetici (Elder et al., 1984). Rappresentano, in particolare, le sostanze maggiormente presenti nei prodotti per l'igiene del corpo in quanto sono considerati tra i più efficaci agenti antimicrobici, attività che aumenta all'aumentare della lunghezza della loro catena esterea (Murrel et al., 1950). Il loro ampio utilizzo, inoltre, è dovuto al fatto che sono considerati, ormai da anni, composti innocui, ben tollerati dalla pelle e soprattutto attivi a basse concentrazioni (< 1%) (Elder et al. 1984).

L'allarme sulla loro potenziale pericolosità è stato diffuso in quanto i risultati dello studio condotto dall'Università di Reading hanno evidenziato che dei 20 campioni prelevati da donne con tumore al seno ed esaminati, ben 18 presentavano elevate tracce di parabeni, in particolare metilparabeni. Inoltre in quattro dei venti campioni la concentrazione totale di parabeni era di circa due volte superiore ai valori medi ritrovati nelle venti pazienti. Il loro potere cancerogeno deriva, come affermato da questo studio, dalla capacità dei parabeni di comportarsi come gli estrogeni (Routledge et al., 1998, Byford et al., 2002; Darbre et al., 2002, 2003), ormoni che le donne producono naturalmente dalla pubertà alla menopausa e che, assunti in grande quantità, potrebbero facilitare la proliferazione delle cellule tumorali. In particolare i parabeni oltre che legarsi ai recettori degli estrogeni sono anche in grado di regolare l'espressione dei geni (es. pS2) che mediano l'attività estrogenica (Byford et al., 2002).

Il possibile legame tra l'utilizzo dei deodoranti e l'insorgenza di cancro al seno sembrerebbe, inoltre, riconducibile al fatto che i parabeni ritrovati nei campioni esaminati si presentano in forma esterea e non sotto forma di metaboliti, indicando che la loro penetrazione nell'organismo non è avvenuta per assunzione orale (Darbre et al., 2003, 2004). Inoltre poichè uno dei modi utilizzati dall'organismo per eliminare i prodotti tossici è la "traspirazione", i deodoranti impedendo, in parte questo fenomeno ridurrebbero l'eliminazione delle tossine attraverso le ascelle. Ciò provocherebbe, con il tempo, un loro accumulo a livello delle ghiandole linfatiche presenti sotto il braccio e quindi un primo passo verso la formazione di cellule cancerose (Darbre et al., 2003). Tutto ciò è anche confermato da osservazioni cliniche, pubblicate nell'arco di 10 anni, che mostrano che la maggior parte dei tumori si sviluppa a livello del margine superiore esterno del seno, cioè in corrispondenza della zona in cui viene maggiormente applicato il deodorante (Haagensen et al., 1971).

Anche se la maggior parte degli studi hanno evidenziato che i parabeni non sono mutageni (Elder et al., 1984), alcuni hanno dimostrato, invece, che essi possono provocare alterazioni cromosomiche (Ishidate et al., 1978) ed in particolare è stato osservato che la somministrazione sottocutanea di metilparabeni è causa dell'insorgenza di adenocarcinomi mammari nei ratti (Mason et al., 1971).

È stato mostrato, inoltre, che i parabeni sono anche in grado di distruggere la funzionalità cellulare mediante l'inibizione della secrezione di enzimi lisosomiali (Bairati et al., 1994).

Altri studi hanno, inoltre, evidenziato che la maggior parte del deodorante applicato rimane intrappolato nei peli ascellari. Questo suggerisce, dunque, che i deodoranti non dovrebbero mai essere utilizzati subito dopo la depilazione in quanto i parabeni potrebbero facilmente penetrare nel corpo attraverso microscopiche lesioni originatesi dalla rasatura (Darbre et al., 2003).

Comunque, in realtà il legame diretto tra parabeni e cancro è ancora solo un'ipotesi che dovrebbe essere confermata da studi epidemiologici a lungo termine e soprattutto condotti su un maggior numero di campioni. Occorre anche dimostrare la presenza di basse concentrazioni di parabeni nelle donne che non usano deodoranti o la presenza di questi composti anche nei tessuti di seno sano (Darbre et al., 2004). Se, infatti, si trovassero analoghi livelli di parabeni anche nei tessuti sani di donne che usano regolarmente i deodoranti sarebbe possibile escludere un legame tra l'insorgenza del cancro e l'uso di questi prodotti. Bisogna, però, anche sottolineare il fatto che ritrovare tracce di essi nei tessuti tumorali non avrebbe, comunque, alcun significato se i livelli raggiunti non risultassero essere sufficienti ad indurre conseguenze biologiche. Sono stati, inoltre, sollevati dei dubbi sul processo di assorbimento "diretto" dei parabeni attraverso la pelle in quanto l'epidermide è in grado di metabolizzare, almeno in parte, le sostanze con cui viene a contatto, motivo per cui qualsiasi loro traccia, penetrata nella cute, dovrebbe essere degradata dalle cellule epidermiche in sostanze innocue (Darbre et al., 2003). Alcuni studi condotti successivamente su animali

hanno, però, dimostrato che i parabeni possono essere rapidamente assorbiti attraverso la pelle (*Whitworth et al., 1973; Fischmeister et al., 1975; Komatsu et al., 1979*) a causa della presenza nei deodoranti di sostanze che facilitano la penetrazione del prodotto nell'organismo (*Kitagawa et al., 1997*) e anche perché nella pelle e nei tessuti adiposi sottocutanei sono presenti sostanze, in particolare carbossilesterasi, che favoriscono l'idrolisi dei parabeni ad acido p-idrossibenzoico che viene più facilmente assorbito (*Lobemeier et al., 1996; Bando et al., 1997*). Essi, inoltre, vengono rapidamente assorbiti anche dal tratto gastrointestinale, idrolizzati ad acido p-idrossibenzoico, coniugati ed infine rapidamente escreti con l'urina (*Jones et al., 1957; Heim et al., 1957; Tsukamoto et al., 1960, 1962, 1964; Derache et al., 1963; Philips et al., 1978; Kiwadw et al., 1979*).

Oltre ai parabeni altri due composti, presenti nella maggior parte dei deodoranti sono ritenuti responsabili di causare alcuni problemi per la salute (morbo di Alzheimer, cancro al seno, granulomi e patologie del SNC): l'alluminio e lo zirconio (*Laden et al., 1988; Exley et al., 1998*). Ciò sembra essere collegato al fatto che questi composti sono normalmente presenti in elevate concentrazioni nei prodotti per l'igiene del corpo, in effetti:

- il cloridrato di alluminio è permesso a concentrazioni fino al 25% (*Flick et al., 1989*);
- il cloruro di alluminio fino al 15% (*Flick et al., 1989*);
- il cloridrato di alluminio-zirconio fino al 20% (*Flick et al., 1989*);

In particolare è stato osservato che alcuni sali, quali il cloruro ed il cloridrato di alluminio o i sali di zirconio (zirconio idrati) sono in grado di ostruire i canali sudoripari ed inibire, quindi, il normale processo di traspirazione (*Darbre et al., 2003*). Inoltre, a causa delle loro piccole dimensioni questi composti vengono facilmente assorbiti e potrebbero, con il tempo, accumularsi nell'organismo, attaccare e danneggiare il DNA e la sua capacità di autoripararsi. In particolare essi sono in grado di indurre alterazioni dei geni BRCA-1 e BRCA-2 che sono responsabili della riparazione del DNA, cioè agiscono come geni "tumour-suppressor" (*Hilakivi-Clarke et al., 2002*). L'azione cancerogena è supportata anche dalla capacità di questi composti di interferire con i processi che regolano la crescita cellulare; in particolare è stato osservato che l'alluminio è anche in grado di modulare la topologia del DNA inducendo cambiamenti nelle triplette CCG-12 (*Latha et al., 2002*).

Nel 2003 un altro studio ha ipotizzato possibili meccanismi responsabili dell'insorgenza di cancro al seno (*Darbre et al., 2003*). E' possibile, infatti, che essi agiscano non solo bloccando i condotti del sudore ma anche rendendo impraticabili i condotti adiacenti al seno, dando così luogo alla formazione di cisti. La carcinogenesi del seno può, inoltre, essere il risultato di una combinazione di costituenti chimici presenti negli antitranspiranti (fitoestrogeni, xenoestrogeni, estrogeni fisiologici o farmacologici) che prima danneggiano le cellule e poi ne promuovono la proliferazione. Tutto questo ha come conseguenza l'insorgenza di tumore benigno o maligno al seno. Occorre, però, anche ricordare che nel 2002 è stato pubblicato uno studio epidemiologico (*Mirick et al., 2002*) che non ha riscontrato alcuna associazione tra l'utilizzo dei deodoranti e la comparsa di cancro al seno.

Occorre, però, anche ricordare che nel 2002 è stato pubblicato uno studio epidemiologico (*Mirick et al., 2002*) che non ha riscontrato alcuna associazione tra l'utilizzo dei deodoranti e la comparsa di cancro al seno.

Infine è importante sottolineare che nonostante le sostanze contenute nei deodoranti rispondano alle linee guida sulla sicurezza dei farmaci (*Laden et al., 1988*) esse non presentano sul contenitore indicazioni riguardo alla quantità da utilizzare o alla frequenza delle applicazioni, come invece accade per i prodotti farmaceutici. Questo fa sì che si pensi, erroneamente, che tali prodotti possano essere usati in quantità illimitate e ad elevata frequenza senza invece neppure lontanamente immaginare che un prodotto che all'apparenza sembra così innocuo potrebbe essere dannoso per la salute. Sarebbe, quindi, opportuna una valutazione retrospettiva sugli effetti a lungo termine dei deodoranti sulla popolazione.

Un altro aspetto importante da considerare è rappresentato dalla regolamentazione in Australia dei prodotti contenenti i parabeni, in quanto l'Australia possiede uno dei più restrittivi sistemi regolatori al mondo riguardo ai prodotti cosmetici, tra cui i deodoranti (*Australian Government, Department of Health and Ageing*). In particolare il programma regolatorio in materia di cosmetici è il "National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme" (NICNAS) che è un sistema elaborato nel 1989 che si occupa:

- del controllo dell'introduzione in commercio dei prodotti chimici (es. tinture, solventi, plastica, ecc);
- della divulgazione nei luoghi di lavoro della pericolosità dei prodotti chimici;

L'obiettivo del NICNAS è dunque, quello di offrire tutte le informazioni su questi prodotti in modo da proteggere gli operatori del settore, il pubblico e l'ambiente dai loro effetti nocivi. In particolare, per garantire l'utilizzo di prodotti efficaci, ma soprattutto sicuri, in Australia sono stati stabiliti, mediante la *Legge sulle*

*Pratiche Commerciali del 1974*, alcuni requisiti obbligatori per quanto riguarda l'etichettatura dei prodotti cosmetici. Secondo tale provvedimento è obbligatorio riportare sull'etichetta l'elenco degli ingredienti del prodotto in ordine decrescente di peso o di volume, in modo da facilitare, così, l'identificazione da parte dei consumatori degli ingredienti ai quali possono essere allergici o che possono provocare l'insorgenza di reazioni avverse. Le etichette devono anche riportare, quando è possibile, i pericoli specifici provocati dai vari ingredienti o da loro combinazioni. E' in particolare obbligatorio riportate tali pericoli quando il componente chimico utilizzato è presente nel "Standard for the Uniform Scheduling of Drugs and Poisons" (SUSDP), elenco di sostanze ritenute dal governo Australiano pericolose per la salute, come ad esempio i parabeni (*Australian Government, Department of Health and Ageing*).

## Cosmetovigilanza

*Lidia Sautebin, Università Federico II di Napoli*

### Corso di aggiornamento

## UN AGGIORNAMENTO SULLA CORRELAZIONE ANTITRASPIRANTI, PARABENI E CANCRO AL SENO

*Lidia Sautebin, Dipartimento di Farmacologia Sperimentale e Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoconomia e Farmacoutilizzazione, Facoltà di Farmacia, Università di Napoli Federico II.*

Nel 2005 sono apparse alcune pubblicazioni inerenti al rischio connesso alla presenza di alcune sostanze chimiche nei deodoranti e nei prodotti per la cura del corpo che vengono applicati sotto le ascelle o comunque nell'area adiacente al seno. Anche l'Agenzia francese per la sicurezza dei prodotti per la salute (AFSSAPS) e l'UNIPRO hanno emesso, recentemente, un comunicato in merito. Riportiamo quindi un aggiornamento sul problema che è già stato precedentemente trattato nel sito.

### Il punto di vista di Darbre

Darbre, già autore di una pubblicazione sulla correlazione tra utilizzo di deodoranti ed insorgenza del cancro al seno (*P.D. Darbre, Eur. J. Cancer prev. 10 (2001) 389-393; J. Appl. Toxicol. 23 (2003) 89-95; J. Appl. Toxicol 24 (2004) 167-176*), ritorna sull'argomento (*J. Inorg. Biochem, 99,2005, 1912-1919*) focalizzando la sua attenzione sui sali di alluminio (cloridrati) presenti come componenti attivi, antitraspiranti, in tali prodotti cosmetici. L'azione antitraspirante sembra essere dovuta al blocco dei dotti sudoripari, probabilmente attraverso la formazione di un tappo, composto da sali precipitati e cellule danneggiate, nella parte superiore del dotto (*K. Laden, C.B. Felger Antiperspirants and Deodorants: Cosmetic Science and Technology Series, vol.7, Marcel Dekker, New York, 1988*). Ed è proprio l'efficacia di tale azione che ha portato ad un ampio utilizzo di prodotti cosmetici che contengono antitraspiranti. Secondo Darbre, tuttavia, data la tossicità dell'alluminio, non si possono prevedere gli effetti, nella popolazione, di un uso così diffuso ed a lungo termine, soprattutto per quanto riguarda il seno che è adiacente alla zona di applicazione. I sali di alluminio vengono utilizzati in alte concentrazioni nelle preparazioni cosmetiche. Il cloruro di alluminio, l'alluminio cloridrato ed i complessi glicina-alluminio cloridrato e zirconio sono presenti, rispettivamente al 15%, 20 % e 25% (p/v) (*K. Laden, C.B. Felger Antiperspirants and Deodorants: Cosmetic Science and Technology Series, vol.7, Marcel Dekker, New York, 1988; E.W. Flick, Cosmetic and Toiletry Formulations, Noyes Publications, Park Ridge, NJ 1989*) e spesso, i prodotti che li contengono, vengono utilizzati anche subito dopo la depilazione delle ascelle e cioè in una situazione in cui possono essere presenti abrasioni che possono facilitare la loro penetrazione. E' interessante notare, secondo l'autore, che l'assorbimento dell'alluminio attraverso il derma può avvenire, nell'uomo, anche attraverso una cute intatta (*R. Flarend T. Bin D. Elmore S.L. Hem, Food Chem. Toxicol. 39 (2001) 163.168; C. Exley, Am. J. Med. 117 (2004) 969-970*). In uno studio recente (*O. Guillard, B. Fauconneau, D. Olichon, G. Dedieu, R. Deloncle, Am J. Med. 117 (2004) 956-959*) sono stati trovati, in una donna che usava antitraspiranti, livelli plasmatici tossici di alluminio, ritornati poi a livelli normali dopo la sospensione dell'utilizzo del prodotto (*O. Guillard, B. Fauconneau, D. Olichon, G. Dedieu, R. Deloncle, Am J. Med. 117 (2004) 956-959*). Secondo Darbre le manifestazioni sistemiche presentate dalla donna, quali, dolore alle ossa e stanchezza, erano una diretta conseguenza degli elevati livelli plasmatici di alluminio, che dipendevano da un assorbimento transdermico del composto. L'autore si chiede quindi se questa situazione possa essere riferibile anche ad altre persone e se alti livelli di alluminio possano essere presenti anche nel seno (*C. Exley, Am J. Med. 117 (2004) 969-70*). Darbre commenta quindi che potrebbero essere fattori importanti, favorenti la correlazione tumore al seno-antitraspiranti, un sovraccarico del composto ed una suscettibilità individuale. Il primo fattore non è inusuale in una popolazione che fa un uso sempre più frequente di tali prodotti, il secondo potrebbe derivare, non solo

da variazioni dell'assorbimento nell'adulto, ma anche dall'esposizione di sottogruppi di popolazione potenzialmente più sensibili come i bambini. Vi sono evidenze, infatti, che il tumore al seno abbia origine molti anni prima dell'insorgenza dei sintomi e che il seno sia particolarmente suscettibile alla carcinogenesi prima della pubertà (M. Tokunuga, J.E. Norman, M. Asano, S. Tokuoka, H. Ezaki, I. Nishimori, Y. Tsuji, *J. Natl. Cancer Inst.* 62 (1979) 1347-1359.; J Russo, I.H. Russo, *Lab Invest.* 57 (1978) 112-137). Tuttavia poiché la maggior parte di questo tipo di tumore appare nelle donne in post-menopausa (L. Lipworth, *Eur. J. Cancer Prev.* 4 (1995) 7-30) è interessante, secondo Darbre, sottolineare come l'assorbimento dell'alluminio possa aumentare con l'età (R.A. Yokel, P.J. McNamara. *Pharmacol. Toxicol.* 88 (2001) 159-167; R. Flarend, in: C. Exley (Ed.) *Aluminium and Alzheimer's Disease: The Science that Describes the Link*, Elsevier, London, 2001, pp75-95).

Vengono poi riportate una serie di considerazioni di diversi autori che si sono occupati dell'argomento. Secondo uno di questi (C. Exley, *Mol. Med. Today* 4 (1998) 107-109.) l'alluminio, può non solo aumentare, per accumulo sistemico, il rischio di patologie ad esso correlate, come l'Alzheimer, ma anche agire su bersagli non-sistemici come il seno. Infatti l'applicazione continua di tali prodotti, che permangono sulla cute, può provocare una penetrazione, localmente, dei sali di alluminio e causare effetti tossici. I complessi di alluminio-zirconio sono stati correlati all'insorgenza di granulomi nella zona di applicazione degli antitraspiranti (H.G. Skelton, K.J. Smith, F.B. Johnson, CR. Cooper, W.E. Tyler. G.P. Lupton. *J. Am. Acad. Dermatol.* 28 (1993) 874—876; A.D. Montemarano, P. Sau, F.B. Johnson, W.D. James, *J. Am. Acad. Dermatol.* 37 (1997) 496 - 498), così come l'utilizzo di vaccini contenenti alluminio (H. Habs, B. Simon, K.U. Thiedemann, P. Howe, *Aluminium Environ. Health Criteria* 194 (1997); E. Bergfors, B. Trollfors. A. Inerot, *Vaccine* 8 (2003) 64 – 69) può causare la formazione di noduli che danno prurito, localmente, nella zona di applicazione del vaccino.

Vengono citati anche studi epidemiologici (L. Lipworth, *Eur. J. Cancer Prev.* 4 (1995) 7-30) che hanno dimostrato che il 90% dei tumori al seno ha una componente ambientale, ma, sebbene siano stati individuati alcuni fattori di rischio come quelli genetici (Y. Miki, I. Swenson, D. Shattuck-Eidens, et al., *Science* 266 (1994) 66-71; D. Easton, D. Ford, I. Peto, *Cancer Surv.* 18(1993)95-113). ed ormonali (estrogeni) (L. Lipworth, *Eur. J. Cancer Prev.* 4 (1995) 7-30), tuttavia le principali cause ambientali rimangono tuttora sconosciute. Uno di questi fattori di rischio potrebbe proprio essere, secondo Darbre, l'applicazione continua, per lunghi periodi di tempo, di sostanze chimiche a nota attività tossica, come l'alluminio (P.D. Darbre, *Eur. J. Cancer prev.* 10 (2001) 389-393); P.W. Harvey, P. Darbre, *J. Appl. Toxicol.* 24 (2004) 167-176). E' noto, riporta Darbre, che il cancro deriva da cambiamenti genetici nelle cellule somatiche del seno (soprattutto cellule epiteliali dei dotti) che si traducono in perdita del controllo sulla proliferazione di tali cellule. Se è vera l'ipotesi che componenti degli antitraspiranti sono coinvolti in questi processi, ciò significa che possono danneggiare il DNA cellulare ed interferire con i normali fattori di controllo della crescita, ed in particolare con gli estrogeni (P.D. Darbre, *Eur. J. Cancer prev.* 10 (2001) 389-393); P.W. Harvey, P. Darbre, *J. Appl. Toxicol.* 24 (2004) 167-176). Numerosi studi hanno evidenziato il profilo genotossico dell'alluminio, che è in grado di legarsi al DNA e di danneggiarlo (S.J. Karlik, G.L. Eichhorn, PN. Lewis, D.R. Crapper, *Biochemistry* 19 (1980) 5991—5998; G. Yiu, *Toxicol. Mech. Meth.* 15 (2005) 25—28). E' stata anche dimostrato un suo effetto epigenetico (C. Exley (Ed.). *Aluminium and Alzheimer's Disease: The Science that Describes the Link*, Elsevier, London, 2001) ed un suo contributo allo stress ossidativo, tramite l'interferenza con l'azione di fattori di trascrizione e, sembra, anche tramite l'occupazione di siti di legame per lo zinco essenziali per la normale funzione dei fattori di trascrizione “ zinc finger” (W.J. Lukiw, in: C. Exley (Ed.), *Aluminium and Alzheimer's Disease: The Science that Describes the Link*, Elsevier, London, 2001, pp. 147-168). A tale proposito, dice Darbre, è interessante notare che il recettore degli estrogeni è un fattore di trascrizione “ zinc finger” (A.K. Hiji, W. Wahli, in: M Oettel, E Schillinger (Eds.), *Estrogens and Antiestrogens*, vol. 1, Springer-Verlag, Berlin. 1999, pp. 111-126) e quindi, potenzialmente, l'alluminio potrebbe influenzare l'azione degli estrogeni tramite il loro recettore. Dato il noto coinvolgimento degli estrogeni nel cancro al seno (W.R. Miller, *Estrogen and Breast Cancer*, Chapman & Hall, London, 1996), composti che possono mimare la loro azione, hanno, quindi, potenzialmente, la capacità di contribuire alla progressione del tumore (P.D. Darbre, *Educ. Chem.* 39(2002) 124—128). E' stato, inoltre, dimostrato che molte sostanze chimiche che mimano l'azione degli estrogeni si accumulano nel seno umano (Guttes, K. Failing, K. Neumann, J. Kleinstein, S. Georgii, H. Brunn, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 35 (1998) 140—147; S.D. Steliman, MV. Djordjevic, IA. Britton, J.E. Muscai, ML. Citron, M. Kemeny, E. Busch, L. Gong. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 9 (2000) 1241—1249), e tra questi i parabeni (esteri alchilici dell'acido para-idrossibenzoico) (JR. Byford, LE. Shaw, M.G.B. Drew, G.S. Pope, MJ. Sauer, P.D. Darbre, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 80 (2002) 49—60; R.L. Elder, J. Am. Coll. Toxicol. 3(1984)147—209).

Le principali evidenze che correlano i deodoranti ed il cancro al seno derivano, secondo Darbre, da studi clinici che dimostrano uno sproporzionato numero di casi di cancro nel quadrante superiore esterno del seno, proprio la zona in cui vengono applicati tali prodotti (P.D. Darbre, *Eur. J. Cancer prev.* 10 (2001) 389-393); PD. Darbre. *J. Appl. Toxicol.* 23 (2003) 89-95). Vi sono infatti studi che indicano che il 31% dei tumori al seno sono localizzati in quella zona (J.E. Lane-Clayton, *Reports on Public Health and Medical Subjects No 32 Ministry of Health*. London , 1926; C.D. Haagensen, *Diseases of the Breast*. second ed., W.B..

Saunders. Philadelphia 1971) e che tale percentuale, in aumento nel tempo, ha raggiunto un valore del 60.7% nel 1994 ed in Gran Bretagna sta aumentando annualmente in modo lineare (P.D. Darbre, *Anticancer Res.* 25 (3) (2005) 2543-50). Un'altra evidenza indiretta di questa correlazione deriva, secondo l'autore, da uno studio che riporta la presenza di una instabilità genomica nel quadrante esterno del seno (DL. Ellsworth, R.E. Ellsworth, B. Love, B. Deyarmin, S.M. Luberi, V. Mittal, J.A. Hooke, CD. Shriver, *Ann. Surg. Oncol.* 11(2004) 861—868), che potrebbe costituire un fattore causale, non sistemico, per l'insorgenza del tumore. Se l'applicazione regolare per lunghi periodi di tempo di tali sostanze (deodoranti-antitranspiranti) fosse la causa di tale alterazione genetica ne deriverebbe quindi un nesso di causalità (DL. Ellsworth. RE. Ellsworth, MN. Liebman, J.A. Hooke, CD. Shriver, *Lancet Oncol.* 5 (2004) 753—758).

Altri due studi epidemiologici hanno cercato di stabilire una correlazione diretta. In uno studio caso-controllo di Mirick (D.K. Mirick, S. Davis, D.B. Thomas, *J. Natl. Cancer Inst.* 94 (2002) 1578—1580) non è stata trovata alcuna differenza nell'uso abituale di deodoranti-antitranspiranti negli 813 casi affetti da tumore al seno e nei 793 controlli. In contrasto, in un altro studio (K.G. McGrath, *Eur. J. Cancer Prev.* 12 (2003) 479—485), in una popolazione di 437 pazienti affetti da cancro al seno, quelli che avevano utilizzato frequentemente, e in età precoce, prodotti antitranspiranti a base di alluminio avevano manifestato il tumore in età più giovane (MM. Bilimoria, DJ Winchester, S.F. Sener, G. Motykie, U.L. Sehga, D.P. Winchester, *Ann. Surg. Oncol.* 6 (1999) 200-207). Questo studio, secondo Darbre, dimostrerebbe quindi una relazione dose-risposta ed una sensibilità critica in età giovanile.

L'autore ritiene quindi che siano necessari ulteriori studi per stabilire gli effetti di una ripetuta applicazione degli antitranspiranti sull'assorbimento dermico, sui loro livelli nella zona del seno, sugli effetti della rasatura delle ascelle su questi processi e per individuare i meccanismi molecolari dell'azione dell'alluminio. Il fine ultimo di queste ricerche è quello della prevenzione del tumore e quindi della tutela della salute.

### **Il punto di vista di Raghet**

Nell'Editoriale di Raghet (*One step forward in proving, that underarm cosmetics do not cause breast cancer; The Breast* 2005, 14, 85-86) vengono espresse una serie di argomentazioni contro l'ipotesi sulla correlazione deodoranti-cancro al seno.

Nell'introduzione vengono brevemente riassunti i presupposti che hanno indotto ricercatori ed istituzioni (Jones J. *Can rumors cause cancer? J Natl. Cancer Inst* 2000 ; 92:1469—71) a pronunciarsi in favore o contro il nesso di causalità tra deodoranti e cancro al seno. Tra le osservazioni che hanno indotto a suggerire tale nesso di causalità vi è quella inerente all'azione degli estrogeni come promotori del tumore al seno e all'attività estrogeno-simile dei parabeni, dimostrata *in vitro* in una linea cellulare tumorale, nonché la dimostrazione della loro presenza in tessuto tumorale mammario umano (Okubo T, Yokoyama Y. Kano K, Kano I. *ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of ERalpha and PR. Food Chem Toxicol* 2001;39(12):1225-32; Darbre PD. Aijarah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS. *Concentrations of parabens in human breast tumours. J Appl Toxicol* 2004;24:5-1). Anche lo sproporzionato alto numero di tumori nel quadrante superiore esterno del seno ha costituito, per alcuni, una prova di tale correlazione. (Darbre PD. *Underarm cosmetics are a cause of breast cancer. Eur J Cancer Prev* 2001;10(5):389—93; Harvey PW, Darbre P. *Endocrine disruptors and human health: could oestrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women? .1 Appl Toxicol* 2004;24(3):167—76).

L'autore procede poi all'analisi critica di alcuni studi che hanno analizzato il problema. Cita quindi i lavori, già commentati da Darbre, di Mirick e McGrath e quello di Lee (*The Breast*, 2005, 14, 151-152) il quale afferma che la disproporzionata alta incidenza di tumore, nel quadrante esterno superiore del seno, è, in realtà, dovuta alla grande quantità di tessuto mammario in quel quadrante. Secondo Raghet questa ricerca dà una risposta scientifica al problema, escludendo quindi gli antitranspiranti come possibile causa del tumore al seno.

Viene quindi presa in considerazione la teoria dei parabeni, sottolineando che l'assorbimento di tali sostanze non è solo dovuto ai cosmetici, poiché l'uomo ne assorbe giornalmente una certa quantità attraverso la dieta e la loro presenza nei campioni di tessuto tumorale mammario (Darbre 2004) potrebbe non essere dovuta all'uso di deodoranti.

Considera infine il fattore estrogeni affermando che, malgrado evidenze sperimentali, *in vitro*, suggeriscano che gli estrogeni stimolino la crescita delle cellule tumorali mammarie ed alcuni autori suggeriscano che la terapia ormonale sostitutiva possa aumentare il rischio di questo tipo di tumore, (*Collaborative Group Hormonal Factors in Breast Cancers. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52'705 women with breast cancer and 108'411 women without breast cancer. Lancet* 1997; 350:1047-59; Beral V, Million Women Study Collaborators. *Breast Cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet* 2003; 362 (9382); 419-27) il contributo relativo di progestinici ed estrogeni non è ancora chiaro (Chlebowski RT, Hendrix SI, Langer RO, Stefanick ML, Gaiss M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar. 1, Petrovitch H, McTiernan A. *WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and*

*mammography in healthy postmenopausal women the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 2003; 289 (24):3243-53; Anderson et al. Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomised controlled trial. JAMA 2004; 291 (14): 1701-12).*

Si dichiara quindi d'accordo con altri autori, fra cui Darbre, riguardo al problema dei parabeni e cioè che siano necessarie ulteriori ricerche prima di essere rassicurati completamente (Darbre PD. *Underarm cosmetics and breast cancer. J Appl. Toxicol 2003; 23 (5); 285-8; Harvey PW, everett DJ. Significance of the detection of ester of p-hydroxybenzoic acid (parabens) in human breast tumours. J Appl. Toxicol 2004; 24 (1): 1-4.* Conclude infine affermando, che, allo stato delle conoscenze attuali, non vi sono comunque indicazioni per suggerire alle donne di non usare questo tipo di cosmetico.

### **Il punto di vista dell'AFSSAPS**

Nel bollettino n° 30 del dicembre 2005 Christophe Rousselle (Département d'évaluation des produits cosmétiques, biocides e de tatouages) riporta i risultati inerenti alla valutazione del rischio connesso alla presenza di parabeni nei cosmetici.

A tale proposito ricorda che la presenza nei cosmetici dell'acido para-idrossi-benzoico, dei suoi sali ed esteri (parabeni) è regolamentata, a livello europeo, dalla *Direttiva sui Cosmetici 76/68/CE*. Sono infatti permesse concentrazioni massime (in acido) dello 0.4% per gli esteri e dello 0.8% per le miscele di esteri. I parabeni sono presenti nell'80% dei prodotti cosmetici grazie alla loro efficacia antimicrobica, ad ampio spettro, ed alla loro relativa innocuità, nonostante i loro effetti sensibilizzanti. Sono efficaci basse concentrazioni e le miscele di esteri hanno un effetto sinergico. Sono facilmente idrolizzabili da enzimi specifici e alcuni studi hanno messo in evidenza che possono essere degradati dopo l'applicazione sulla cute, il che spiegherebbe la scarsa esposizione sistemica per il consumatore. Secondo l'autore, proprio per le proprietà sopra citate, allo stato attuale, non sembra poter essere possibile la sostituzione dei parabeni con altre sostanze. Gli studi di tossicità generale (acuta, subacuta e cronica) effettuati su diverse specie animali, hanno dimostrato l'assenza di effetti tossici, genotossici, cancerogeni e teratogeni.

Sono stati anche studiati gli effetti sulla fertilità esponendo alcune specie animali a dosi di propil e metil parabene compatibili con quelle a cui viene esposta la specie umana. Anche l'industria, riporta il bollettino, ha compiuto studi in proposito che sono stati trasmessi all'AFSSAPS per l'esame della Commissione di cosmetologia.

Quindi visto l'insieme dei dati disponibili e dalle conclusioni del comitato di esperti della Commissione Europea sia dei prodotti cosmetici (SCCNFP-The Safety Evaluation of Parabens covering in addition isopropyl paraben, 8 gennaio 2005) che di quelli alimentari (EFSA, Opinion of scientific Panel on Food Additives, Flavouring, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a Request from the Commission related to para hydroxy-benzoates, 13 luglio 2004), la commissione di cosmetologia, nella riunione del 29 settembre 2005 si è dichiarata favorevole all'utilizzo, nelle condizioni già stabilite, di 4 dei 5 parabeni correntemente utilizzati (metil-etil-propil e butil-parabeni).

Per quanto riguarda l'isobutilparabene, la Commissione di cosmetologia ha ammesso il suo utilizzo nei cosmetici, con la riserva che vengano compiuti ulteriori studi a conferma dell'assenza di rischio nelle condizioni attuali di utilizzo.

La commissione ha pronunciato delle riserve inerenti all'utilizzo degli altri esteri alchilici dell'acido para-idrossibenzoico, particolarmente il benzilparabene, tenuto conto dell'assenza di dati che permettano di escludere un rischio di tossicità riproduttiva. L'AFSSAPS proporrà quindi, a livello comunitario, di menzionare nominalmente gli esteri valutati in modo favorevole e di eliminare la menzione generica di "esteri dell'acido para-idrossibenzoico". Tale cambiamento, secondo l'AFSSAPS, permetterà di identificare gli esteri utilizzabili senza rischio e di non incentivare l'utilizzo di sostanze il cui rischio non è stato ancora valutato.

### **Il punto di vista dell'Associazione Italiana Industrie Cosmetiche (UNIPRO)**

L'UNIPRO, nell'aggiornamento dell'agosto 2005, ribadisce l'assenza di qualsiasi correlazione tra l'uso di antitranspiranti/deodoranti e l'aumento del rischio di cancro al seno. Un precedente commento dell'UNIPRO a tale proposito, è stato da noi riportato nel sito. In questo ultimo aggiornamento viene ribadita la posizione assunta da diversi ricercatori impegnati in questo settore. Sono infatti riportati:

- il parere di Richard Sullivan, responsabile dei Programmi Clinici per la Ricerca sul Cancro in Inghilterra, secondo il quale non c'è alcun meccanismo biologico in grado di spiegare la correlazione degli spray-deodoranti con il cancro al seno .
- l'articolo pubblicato dall'American Journal of the National Cancer Institute (JNCI), basato, sullo studio condotto su un ampio campione di popolazione, dai ricercatori del Fred Hutchinson Cancer Research Center e dell'Università di Washington, che dimostra l'assenza del rischio di cancro al seno dovuto ai deodoranti.

- lo studio clinico di Flarend e al. (*A preliminary study of the dermal absorption of aluminium from antiperspirants using aluminium-26. Food Chem Toxicol. 2001 Feb;39(2):163-8*) . che dimostra che solo una bassa percentuale di sali di alluminio viene assorbita dalla cute alle usuali condizioni d'impiego.
- Il parere positivo (0874/05-0873/05 ) della SCCP (Comitato Scientifico per i prodotti destinati al consumatore) circa la sicurezza d'uso dei parabeni alle concentrazioni attualmente autorizzate, dato che gli effetti estrogeni dei parabeni sono molto bassi. La convalida (parere SCCP/0873/05) dell'utilizzo, come sicuro, di metilparabene ed etilparabene alle concentrazioni attualmente autorizzate.
- la ricerca svolta da Robert Golden e al. (*A review of the endocrine activity of parabens and implications for potential risks to human health. Crit Rev Toxicol. 2005 Jun;35(5):435-58*) . sull'attività endocrina dei parabeni, che dimostra che pur ipotizzando un uso continuo dei parabeni si ha un rischio minore rispetto all'esposizione a sostanze naturali ad azione estrogena presenti nell'usuale dieta alimentare.

Come si può evincere dalle notizie riportate la situazione non è ancora del tutto definita e vi terremo quindi aggiornati su ogni ulteriore sviluppo.

## Triclosan in plasma and milk from Swedish nursing mothers and their exposure via personal care products.

[Allmyr M](#), [Adolfsson-Erici M](#), [McLachlan MS](#), [Sandborgh-Englund G](#).

Institute of Odontology, Karolinska Institutet, PO Box 4064, SE-141 04 Huddinge, Sweden. mats.allmyr@itm.su.se

The bactericide triclosan is commonly used in e.g. plastics, textiles and health care products. In vitro studies on rat and human biological systems indicate that triclosan might exert adverse effects in humans. Triclosan has previously been found in human plasma and milk, but neither the primary source of human exposure nor the efficiency of triclosan transfer to human milk is known. In this study, plasma and milk were sampled from 36 mothers and analyzed for triclosan. Scrutinization of the women's personal care products revealed that nine of the mothers used toothpaste, deodorant or soap containing triclosan. Triclosan and/or its metabolites were omnipresent in the analyzed plasma and milk. The concentrations were higher in both plasma and milk from the mothers who used personal care products containing triclosan than in the mothers who did not. This demonstrated that personal care products containing triclosan were the dominant, but not the only, source of systemic exposure to triclosan. The concentrations were significantly higher in plasma than in milk, indicating that infant exposure to triclosan via breast milk is much less than the dose in the mother.

PMID: 17007908 [PubMed - indexed for MEDLINE]

## Oestrogenic and androgenic activity of triclosan in breast cancer cells.

[Gee RH](#), [Charles A](#), [Taylor N](#), [Darbre PD](#).

School of Biological Sciences, The University of Reading, Reading, RG6 6AJ, UK.

As a consequence of its widespread use as an antimicrobial agent in consumer goods, triclosan has become distributed ubiquitously across the ecosystem, and recent reports that it can cause endocrine disruption in aquatic species has increased concern. It is reported here that triclosan possesses intrinsic oestrogenic and androgenic activity in a range of assays in vitro which could provide some explanation for the endocrine disrupting properties described in aquatic populations. In terms of oestrogenic activity, triclosan displaced [(3)H]oestradiol from oestrogen receptors (ER) of MCF7 human breast cancer cells and from recombinant human ER alpha/ER beta. Triclosan at 10(-5) m completely inhibited the induction of the oestrogen-responsive ERE-CAT reporter gene in MCF7 cells by 10(-10) m 17beta-oestradiol and the stimulation of growth of MCF7 human breast cancer cells by 10(-10) m 17beta-oestradiol. On its own, 1 microm triclosan increased the growth of MCF7 cells over 21 days. Triclosan also had androgenic activity. It displaced [(3)H]testosterone from binding to the ligand binding domain of the rat androgen receptor (AR). Triclosan was able to inhibit the induction of the androgen-responsive LTR-CAT reporter gene in S115 mouse mammary tumour cells by 10(-9) m testosterone and in T47D human breast cancer cells by 10(-8) m testosterone at concentrations of 10(-7) m and 10(-6) m, respectively. Triclosan at 2 x 10(-5) m antagonized the stimulation of the growth of S115+A mouse mammary tumour cells by 10(-9) m testosterone. The finding that triclosan has oestrogenic and androgenic activity warrants further investigation in relation to both endocrine disruption of aquatic wildlife and any possible impact on human health. (c) 2007 John Wiley & Sons, Ltd.

The SCCP adopted this opinion at its 19<sup>th</sup> plenary of 21 January 2009

### Table 9: Percutaneous Absorption of Triclosan in the Rat

**Vehicle Time Point (hours) % Dose Absorbed Reference**

Pure ethanol 48 28 Black and Howes, 1975 (23)

Shampoo 48 3 to 4 Black and Howes, 1975 (23)

Aerosol deodorant: 48 52 Black and Howes, 1975 (23)  
Solution (ethanol, acetone) 96 93 Ciba-Geigy, 1976b (25)  
Cream 48 23 Ciba-Geigy, 1976b (25)  
Vaseline 144 73 Ciba-Geigy, 1976b (25)  
Ethanol/water (9:1) 24 21 Moss *et al.*, 2000 (21)  
Soap suspension 72 28 Hong *et al.*, 1976 (24)

And finally for the last phthalate (DEP) out of the ten analysed for, the Scientific Committee on Cosmetics and Non-Food Products (SCCNFP) has expressed on its 20<sup>th</sup> plenary meeting the 4<sup>th</sup> June 2002 a positive opinion (SCCNFP/411/01) on the safe use of **diethyl phthalate** (DEP) in Cosmetics. This positive opinion was confirmed by the SCCNFP at its 26<sup>th</sup> plenary meeting the 9<sup>th</sup> December 2003. This phthalate is normally used either as a denaturant for ethanol or as a solvent in perfumes. It was present at the highest concentrations and in most of the perfumes. The highest measured concentration for this phthalate was 22.299 mg/kg or 2.23%.

**Name Status Highest concentration in mg/kg**

di-methyl phthalate (DMP) No safety dossier submitted. So far not evaluated at EU level  
2982

di-ethyl phthalate (DEP) Positive opinion SCCNFP. CICADS 52, 2003 (WHO)\* 22299

di-isobutyl phthalate (DIBP) So far not evaluated at EU level (IUCLID Chemical Data Sheet exists)

38

di-n-butyl phthalate (DBP) Banned under the Cosmetics Directive as CMRsubstance. EFSA Scientific opinion. Evaluated under the Existing Chemicals Legislation, Council Regulation 793/93/EEC. RAR and Opinion by the CSTE available.

14

benzylbutyl phthalate (BBP) Banned under the Cosmetics Directive as CMRsubstance. EFSA Scientific opinion. Evaluated under the Existing Chemicals Legislation, Council Regulation 793/93/EEC. RAR and Opinion by the SCHER available.

110

di-cyclohexyl phthalate (DCHP) So far not evaluated at EU level (IUCLID Chemical Data Sheet exists)

di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) Banned under the Cosmetics Directive as CMRsubstance. EFSA Scientific opinion. Evaluated under the Existing Chemicals Legislation, Council Regulation 793/93/EEC. RAR and Opinion by the CSTE available.

167

di-n-octyl phthalate (DOP) Under risk assessment in chemical legislation Council Regulation 793/93/EEC.

Not found in the study

di-iso-nonyl phthalate (DINP) EFSA Scientific opinion. Evaluated under the Existing Chemicals Legislation, Council Regulation 793/93/EEC. RAR available

26

di-iso-decyl phthalate (DIDP) EFSA Scientific opinion. Evaluated under the Existing Chemicals Legislation, Council Regulation 793/93/EEC, RAR and Opinion by the CSTE available

available

37

## Rossetti «al piombo» negli Usa

*Test indipendenti hanno trovato livelli del metallo «sorprendentemente alti» in diverse marche*





Rossetti (Internet)

**NEW YORK** - Una significativa quota di rossetti commercializzati negli Stati Uniti conterrebbe piombo in una concentrazione «sorprendentemente alta» secondo quanto riferito dai responsabili della «Campagna per cosmetici sicuri» dopo un test condotto su 33 rossetti rossi di marca da parte del gruppo «Bodycote Testing Group» di Santa Fe Spring, in California. Secondo le analisi il 61 per cento dei rossetti analizzati conterrebbero una quantità di piombo contiene livelli di piombo da 0,03 a 0,65 parti per milione (ppm). Tra i rossetti sottoposti a verifica ci sono anche marchi famosi, come L'Oreal Colour Riche «True red», L'Oreal Colour Riche «Classic Wine», Cover Girl Incredifull Lipcolor «Maximum Red» e Dior Addict «Positive Red». Un terzo dei rossetti sottoposti a test contiene una quantità di piombo che supera il limite fissato dalla Food and Drug

Administration (l'ente americano che controlla farmaci e alimenti) di 0,1 ppm per le caramelle - un tetto fissato per proteggere i bambini dall'ingerire piombo. Il 39% dei rossetti testati non presentano tracce rilevabili di piombo, sempre secondo quanto riferisce il gruppo, che ha specificato che in marchi non particolarmente costosi come Revlon, non ci sono livelli di piombo evidenti.

Il piombo può causare disturbi all'apprendimento, al linguaggio e problemi comportamentali come prestazioni ridotte a scuola e un aumento di atteggiamenti aggressivi. Le donne gravide e i bambini sono particolarmente vulnerabili all'esposizione al piombo.

**LIMITI MASSIMI** - Tuttavia, sebbene i rossetti vengano spesso ingeriti la Fda non ha mai stabilito un livello massimo consentito per questo metallo nei cosmetici in questione.

La Fda «ha stabilito strette limitazioni per i livelli di piombo presenti nei colori utilizzati per i rossetti» ha precisato John Bailey, vicepresidente della Science Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, «e i prodotti identificati nella campagna non superano questi livelli».

«Il piombo si accumula nell'organismo nel tempo e i rossetti sono usati più volte al giorno, aumentando significativamente l'esposizione al metallo» ribatte Mark Mitchell, presidente della Connecticut Coalition for Environmental Justice intervistato dalla Cnn. «E' fondamentale che i produttori rivedano la formula dei loro prodotti», ha aggiunto Stacy Malkan, una delle fondatrici del gruppo. «E' possibile creare dei rossetti senza il piombo e tutte le compagnie dovrebbero farlo». I test sono stati condotti da un laboratorio indipendente su rossetti acquistati a Boston, Minneapolis, Hartford e San Francisco.

**UNIPRO: «NESSUN PROBLEMA PER CONSUMATORI ITALIANI»** - «Nella UE e nel nostro Paese questo ingrediente è vietato nei cosmetici» fa sapere con una nota Unipro, l'Associazione Italiana delle Imprese Cosmetiche. «L'Unione Europea, e quindi l'Italia, attraverso la Direttiva Cosmetici, vieta l'utilizzo di piombo quale ingrediente nei rossetti e in tutti i prodotti cosmetici. L'uso degli ingredienti presenti nei cosmetici è regolato da rigide norme sia nazionali che comunitarie (in particolare dalla Direttiva Cosmetici 76/768/CEE e successive modifiche) e i prodotti cosmetici sono soggetti ad analisi scientifiche e stretti controlli di sicurezza prima della loro immissione sul mercato. L'eventuale presenza di tracce minime e accidentali in questi prodotti, come quelle rilevate in Usa, non rappresentano alcun pericolo» prosegue la nota. «Nonostante le continue accuse nel corso degli anni, il piombo non è aggiunto ai cosmetici intenzionalmente. Il piombo è un elemento naturale comune che si può trovare ovunque nell'ambiente. I consumatori sono quotidianamente esposti al piombo ogni volta che mangiano, bevono acqua e respirano aria. La quantità media alla quale una donna potrebbe essere esposta usando dei cosmetici, come i rossetti, è mille volte inferiore rispetto alla quantità con cui verrebbe in contatto mangiando, respirando e bevendo l'acqua. Inoltre, come ha affermato in relazione a questo caso la Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association (l'associazione delle aziende cosmetiche americane) «I prodotti identificati nel report Campaign for Safe Cosmetics (CSC) rispettano i severi limiti FDA per i livelli di piombo consentiti nei colori utilizzati per i rossetti» e sono quindi sicuri».

Circa il **25%** delle donne e il **14%** degli uomini, ha lamentato una reazione avversa a cosmetici, in un anno (Dato SIDAPA)