

## ΑΠΑΓΟΡΕΥΣΗ ΦΟΡΜΟΛΗΣ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ ΤΟ 2016

ESP Molecular Pathology – Pre-analytical Tissue Condition WG\*

### ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

Με την αλλαγή ταξινόμησης της φορμόλης ως δυνητικό καρκινογόνο από την κατηγορία 2/3 στην κατηγορία 1B/2, η Ευρωπαϊκή Ένωση προτίθεται να απαγορεύσει τη χρήση της φορμόλης το 2016. Στις διαβουλεύσεις που οδήγησαν σε αυτήν την απόφαση και κατά την ανάλυση των σχετικών δεδομένων, αγνοήθηκε σχεδόν πλήρως η ιατρική χρήση της φορμόλης. Σε στενή συνεργασία με τις Εθνικές Εταιρείες Παθολογικής Ανατομικής των Ευρωπαϊκών χωρών, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παθολογικής Ανατομικής (ESP) έκρινε απαραίτητο να λάβει θέση στο ζήτημα αυτό. Το παρόν έγγραφο αναλύει τα επιχειρήματα που στηρίζουν τη θέση της ESP. Η θέση της ESP συνοψίζεται ως ακολούθως:

1. Παρ' όλο που δεν είναι γνωστό ούτε στο ευρύ κοινό, ούτε όπως εκτιμάται από την επιστημονική βιβλιογραφία σχετικά με τους κινδύνους για την υγεία από τη φορμόλη, ακόμα και σε ειδικούς στον τομέα της χημικής καρκινογένεσης, η φορμόλη είναι ένα απολύτως απαραίτητο συστατικό για την διαδικασία που στην Παθολογική Ανατομική ονομάζεται "προ- αναλυτική" επεξεργασία δείγματος. Οποιοδήποτε δείγμα κυττάρων ή ιστών που λαμβάνεται από έναν ασθενή πρέπει να διατηρηθεί, ώστε να είναι δυνατή η περαιτέρω επεξεργασία του. Η μονιμοποίηση του ιστού επιτυγχάνεται παγκοσμίως με τη χρήση φορμόλης. Η παγκόσμια χρήση της φορμόλης είναι ένα από τα φωτεινά παραδείγματα τυποποίησης των εξετάσεων στην Παθολογική Ανατομική.
2. Παρά την εντατική έρευνα, δεν έχει ακόμα αναγνωριστεί μία κατάλληλη εναλλακτική λύση μονιμοποίησης, ώστε να αντικατασταθεί η φορμόλη. Το παρόν έγγραφο παρέχει αναφορές για να τεκμηριώσει αυτό το συμπέρασμα. Χωρίς τη μονιμοποίηση των ιστών σε φορμόλη οι Παθολογοανατόμοι δεν θα είναι πλέον σε θέση να διαγνώσουν ασθένειες. Στην ΕΕ, αυτό θα σήμαινε ότι κάθε χρόνο για περισσότερους από 50 εκατομμύρια ασθενείς, οι μισοί εκ των οποίων είναι ασθενείς με καρκίνο για τους οποίους η επιλογή της θεραπείας βασίζεται στη διάγνωση του Παθολογοανατόμου, οι διαγνώσεις δεν θα μπορούν πλέον να γίνουν. Σε αυτό το πλαίσιο η ESP δεν αποδέχεται την απαγόρευση της χρήσης της φορμόλης.
3. Λαμβάνοντας υπόψη την επαναταξινόμηση της φορμόλης, η κοινότητα των ερευνητών Παθολογοανατόμων θα συνεχίσει την αναζήτηση για εναλλακτικά της φορμόλης διαλύματα, των οποίων οι ικανότητες για μονιμοποίηση θα είναι παρόμοιες ή ακόμα καλύτερες από αυτές της φορμόλης, αλλά χωρίς τους κινδύνους για την υγεία που αποδίδονται στην φορμόλη.
4. Η απαγόρευση της φορμόλης είναι μια απλουστευμένη προσέγγιση, δεδομένων όσων παρατίθενται στα σημεία 1 και 2. Στην πραγματικότητα, δεν είναι μόνο η κατηγοριοποίηση της φορμόλης που πρέπει να ληφθεί υπόψη, αλλά και τα επίπεδα έκθεσης στο χώρο εργασίας, που είναι πιο σημαντικά. Στα Εργαστήρια Παθολογικής Ανατομικής οι εργαζόμενοι που εκτίθενται τακτικά σε ιστικά δείγματα μονιμοποιημένα σε φορμόλη θα έχουν εξασφαλισμένες τέτοιες συνθήκες εργασίας, που τα επίπεδα φορμόλης θα είναι χαμηλότερα από αυτά που θεωρούνται επικίνδυνα. Αυτό επιτυγχάνεται:
  - με εργασία κάτω από απαγωγό
  - με επαρκή εξαερισμό
  - για περιορισμένο χρονικό διάστημα
  - με τακτική μέτρηση των πραγματικών επιπέδων της φορμόλης στον χώρο

- ο Η φορμόλη είναι στη διαδικασία να απαγορευθεί επισήμως στις ευρωπαϊκές χώρες το 2016. Αυτό είναι συνέπεια του κανονισμού της ΕΚ n.605/2014 της 05.06.2014 που τροποποιεί τον κανονισμό της ΕΚ n.1272/2008. Η φορμαλδεύδη έχει αλλάξει θέση ως καρκινογόνος ουσία από την κατηγορία 2/3 (ύποπτη για καρκινογόνο δράση, χωρίς σαφείς αποδείξεις) όπως αναφέρθηκε στην Reg. 2008 στην κατηγορία 1B/2 (στην οποία η καρκινογόνος δράση θεωρείται δεδομένη). Επίσης η μεταλλαξιγόνο δράση συμπεριλήφθηκε στην κατηγορία 2 (ύποπτη για μεταλλαξιγόνο δράση). Αυτό θα μπορούσε να έχει διαφόρων ειδών συνέπειες από πρακτική άποψη για την χρήση της φορμόλης στην Ευρώπη, ακόμη και ως προς την χρήση της ως μονιμοποιητικό στους ανθρώπινους ιστούς στη διάγνωση.

Η γενική άποψη είναι ότι η Παθολογοανατομική κοινότητα θα πρέπει να καταλήξει σε μια επιστημονικά έγκυρη θέση για το θέμα, η οποία θα ανακοινωθεί στους αξιωματούχους της Ευρωπαϊκής Ένωσης πριν ο νέος κανόνας τεθεί σε ισχύ. Μια ισχυρή θέση υπεράσπισης είναι ότι δεν είναι αυτή καθ' αυτή η χρήση της φορμόλης που είναι επικίνδυνη, το θέμα είναι ποιες είναι οι κατάλληλες συνθήκες εργασίας. Ο κίνδυνος για προβλήματα υγείας που προκαλούνται από την έκθεση μπορεί να περιοριστεί με την εξασφάλιση κατάλληλων συνθηκών εργασίας, ώστε η έκθεση των εργαζομένων στα Εργαστήρια Παθολογικής Ανατομικής να είναι περιορισμένη στο ελάχιστο. Η τεχνολογία και η τεχνογνωσία για την εξασφάλιση τέτοιων συνθηκών υφίστανται.

Το Διοικητικό Συμβούλιο της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παθολογικής Ανατομικής (ESP) στη συνάντηση που πραγματοποιήθηκε στις 5 Σεπτεμβρίου 2015 πρότεινε τη δημιουργία εγγράφου με την επίσημη θέση της ESP για το συγκεκριμένο θέμα.

Το έγγραφο αυτό δεν εννοείται ως μια τεχνική έκθεση, αλλά ως συναγερμός για ευαισθητοποίηση των Ευρωπαϊκών φορέων χάραξης πολιτικής.

Εμείς, ως οι Παθολογοανατόμοι έχουμε την ευθύνη να παρουσιάσουμε τις ανησυχίες και τις θεωρήσεις μας στους Ευρωπαίους νομοθέτες και στους φορείς χάραξης πολιτικής υγείας:

1. Δεν υπάρχουν σήμερα πιστοποιημένα εναλλακτικά μονιμοποιητικά που να μπορούν να αντικαταστήσουν την φορμόλη: Η μονιμοποίηση με φορμόλη είναι η βασική προϋπόθεση για να διατηρηθεί ο ιστός για κλινικές διαγνωστικές διαδικασίες. Η φορμόλη είναι αρκετά επιβλαβής για τη διατήρηση μακρομορίων, και οι νέοι μονιμοποιητές θα μπορούσαν να βελτιώσουν την διαθεσιμότητα για μοριακές αναλύσεις. Από την άλλη πλευρά, έχουμε δει ότι υπάρχει περιθώριο για βελτίωση της διατήρησης του νουκλεϊνικού οξέος και με τη φορμόλη, όπως προτείνεται από τους Bussolati κ.ά., με τη διαδικασία της ψυχρής μονιμοποίησης (1). Οποιαδήποτε χρήση των νέων μονιμοποιητικών θα έχει ως συνέπεια την εισαγωγή νέων προϊόντων στην κλινική πράξη, με νέα χαρακτηριστικά που απαιτούν νέες εκτεταμένες διαδικασίες επικύρωσης σε ιστολογικές, ανοσοϊστοχημικές και μοριακές αναλύσεις. Αυτό σημαίνει ότι η επαναληψιμότητα των σημερινών διαγνωστικών διαδικασιών θα τεθεί σε κίνδυνο. Οι περισσότεροι από τους προγνωστικούς και προβλεπτικούς βιοδείκτες εκτελούνται σε επίπεδο ανοσοϊστοχημείας και αυτό θα συνεχιστεί στο μέλλον με τις απαιτήσεις για νέες προσεγγίσεις της ανοσοθεραπείας. Τυποποιημένες συνθήκες μονιμοποίησης είναι απολύτως απαραίτητες για την διεξαγωγή αναπαραγωγικών και σημαντικών αποτελεσμάτων. Τα νέα μονιμοποιητικά θα χρειαστούν και νέα αντισώματα τα οποία θα πρέπει να προσαρμοστούν και να τυποποιηθούν για αρκετά διαφορετικά μονιμοποιητικά. Συγκρίσιμα θεραπευτικά πρωτόκολλα θα είναι εξαιρετικά δύσκολα. Το ποσοστό των λανθασμένων ιστολογικών διαγνώσεων με ακόλουθες λάθος θεραπευτικές αποφάσεις θα αυξηθεί δραματικά, και αυτό θα έχει τεράστιες επιπτώσεις στην περίθαλψη των ασθενών. Προς το παρόν, δεν υπάρχει διαθέσιμη εναλλακτική λύση από την φορμόλη, που να έχει πιστοποιηθεί. Η διαδικασία επικύρωσης θα απαιτήσει πολλά χρόνια. Θα χρειαστεί έπειτα μια δεκαετία ή και περισσότερο για να επιτευχθούν πολύ σύνθετες νέες συνθήκες για μια νέα τυποποίηση. Η αναπαραγωγιμότητα είναι η πρώτη προϋπόθεση για οποιαδήποτε κλινική διαδικασία. Η ζημία για το σύστημα υγείας και για τους ασθενείς θα είναι ασύγκριτα μεγαλύτερη από τα πλεονεκτήματα από την απαγόρευση της φορμόλης για το περιβάλλον. Η ευθύνη για αυτή την εξέλιξη θα ανήκει στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή.

2. Η φορμόλη χρησιμοποιείται στα Παθολογοανατομικά Εργαστήρια των Νοσοκομείων με ειδικές προφυλάξεις που μπορούν να βελτιωθούν περαιτέρω: Οι νέοι ευρωπαϊκοί κανόνες βασίζονται στην αρχή για την προστασία του περιβάλλοντος και των ανθρώπων που έρχονται σε επαφή με αλδεύδες για επαγγελματικούς λόγους. Στα Παθολογοανατομικά Εργαστήρια, οι αναθυμιάσεις της φορμόλης αποφεύγονται με τη χρήση χημικών απαγωγών, και αυτό μπορεί εύκολα να επεκταθεί και σε άλλες περιοχές του Νοσοκομείου, όπως οι αίθουσες των χειρουργείων, όπου χρησιμοποιείται η φορμόλη. Το επίπεδο προστασίας μπορεί να βελτιωθεί περαιτέρω με πιο αποδοτικές τεχνολογίες μεταφοράς, αποθήκευσης, χρήσης και αδρανοποίησης φορμόλης. Νέες προτάσεις όπως η διαδικασία κενού αέρος (vacuum treatment) για τα χειρουργικά δείγματα (2), με την οποία αποφεύγεται η χρήση της φορμόλης στην αίθουσα του χειρουργείου, έχουν ήδη υιοθετηθεί από ορισμένα από τα μεγάλα νοσοκομεία της Ευρώπης, και θα μπορούσαν να είναι μια πολύ αποτελεσματική λύση. Αυτό θα βελτιώσει ακόμη και τις προ-αναλυτικές συνθήκες των ιστών με αποτέλεσμα τις καλύτερες μοριακές διαγνώσεις. Στο εξωτερικά ιατρεία, όπου λαμβάνονται μικρές βιοψίες, το πρόβλημα της φορμόλης λύνεται με τη χρήση των προγεμισμένων περιεκτών που ήδη χρησιμοποιούνται για τη μείωση της έκθεσης στα ελάχιστα επίπεδα.

Σήμερα αποτελεσματικές τεχνικές διαδικασίες για την αδρανοποίηση των υπολειμμάτων φορμόλης ήδη ακολουθούνται σε κάθε Ευρωπαϊκό νοσοκομείο και οι προφυλάξεις κατά την αδρανοποίηση μπορούν να βελτιωθούν περαιτέρω.

3. Η φορμόλη είναι μια φθηνή διαδικασία μονιμοποίησης, και οποιαδήποτε άλλη λύση θα αυξήσει τις δαπάνες: Η φορμόλη είναι φθηνή, ιδιαίτερα σε σχέση με τις νέες εναλλακτικές λύσεις στο εμπόριο για νέα μονιμοποιητικά χωρίς φορμόλη. Οποιαδήποτε εναλλακτική της φορμόλης λύση, ακόμη και στην περίπτωση που θα πιστοποιηθεί ορθά, θα αυξήσει το κόστος της ιστοπαθολογικής διάγνωσης. Η φροντίδα υγείας δεν είναι έτοιμη να καλύψει τις αυξημένες δαπάνες. Άλλες δαπάνες που πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψη, σχετίζονται με όλες τις αλλαγές στις διαδικασίες που συνδέονται με τη χρήση των νέων μονιμοποιητικών, και ιδιαίτερα με το μεγάλο χρονικό διάστημα που χρειάζεται για να φτάσουμε πάλι σε μια κοινή τυποποίηση σε όλη την Ευρώπη.

4. Η φορμόλη και ο κίνδυνος καρκίνου: Ο κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου από την έκθεση στη φορμόλη αναφέρεται στη βιβλιογραφία με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα (3). Αυτό δεν μειώνει την προσοχή που πρέπει να δοθεί σε αυτόν τον περιβαλλοντικό κίνδυνο, ειδικά σε επαγγελματικό επίπεδο. Η έκθεση σε φορμαλδεύδη, ακόμη και στο παρελθόν ήταν προφανώς χαμηλότερη στο σύστημα υγείας από άλλες βιομηχανικές εφαρμογές, αλλά πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη ότι ο κίνδυνος αυτός μπορεί να είναι ιδιαίτερα αυξημένος σε άτομα με ειδικά γενετικά πρότυπα ή με ταυτόχρονη έκθεση σε άλλες ουσίες, στα οποία η επίδραση μπορεί να πολλαπλασιάζεται. Γι αυτό το λόγο, κάθε κίνδυνος θεωρείται πρακτικά ως υπαρκτός. Οι τεχνικές προφυλάξεις για την αποφυγή έκθεσης πρέπει να διατηρηθούν στο μέγιστο επίπεδο.

Συμπεράσματα: Η χρήση φορμόλης και η απαγόρευση της δεν μπορεί να υιοθετηθεί από το ευρωπαϊκό σύστημα υγείας χωρίς να υπάρξουν σοβαρές επιπτώσεις στην ποιότητα της διάγνωσης των ασθενών. Αυτό θα θέσει σε κίνδυνο ιδιαίτερα τις νέου τύπου μοριακές διαγνώσεις που βασίζονται κυρίως στην ανοσοϊστοχημεία και σχετίζονται άμεσα με τις νέες βιολογικές θεραπείες. Η συζήτηση για το πρόβλημα αυτό είναι εξαιρετικά επείγουσα λόγω του σύντομου χρονικού διαστήματος ως την εφαρμογή των σχετικών κανόνων στην Ευρώπη, οι οποίοι επιφέρουν διαφορετικές προσεγγίσεις σε διάφορες ευρωπαϊκές χώρες, δημιουργώντας σύγχυση στους οργανισμούς υγείας. Ταυτόχρονα, ο κίνδυνος έκθεσης κάτω από τις τρέχουσες συνθήκες εργασίας θα πρέπει να ληφθεί προσεκτικά υπόψη: κάθε τεχνική βελτίωσης για τη μείωσή του σε ασφαλή όρια θα πρέπει υιοθετηθεί. Είναι απαραίτητο να εξεταστεί η κατ'εξαίρεση χρήση της φορμόλης στα ευρωπαϊκά συστήματα υγείας, απαιτώντας ταυτόχρονα ότι οι εποπτικές αρχές της υγείας θα ελέγχουν τη μεταφορά, την έκθεση του προσωπικού και την αδρανοποίηση.

\*Gianni Bussolati, Manfred Dietel, Anna Sapino, Giorgio Stanta, Kurt Zatloukal.

- 1- Bussolati G., Annaratone L., Medico E., D'Armento G. and Sapino A. Formalin Fixation at Low Temperature Better Preserves Nucleic Acid Integrity. PLoS One.( 2011) 6(6):e21043
- 2- Di Novi C, Minniti D, Barbaro S, Zampirolo MG, Cimino A. and Bussolati G., Vacuum-based preservation of surgical specimens: an environmentally-safe step towards a formalin-free hospital. Sci Total Environ(2010) 408: 3092–3095.
- 3- HM. Bolt and P Morfeld, New results on formaldehyde: the 2nd International Formaldehyde Science Conference (Madrid, 19–20 April 2012), Arch Toxicol (2013) 87:217–222 ; - H Checkoway, P Boffetta, DJ Mundt, KA Mundt, Critical review and synthesis of the epidemiologic evidence on formaldehyde exposure and risk of leukemia and other lymphohematopoietic malignancies, Cancer Causes Control (2012) 23:1747–1766