

Le evidenze epidemiologiche sui rischi nel settore agricoltura con particolare riguardo al florovivaismo

Dr.ssa Lucia Miligi, S.S. di Epidemiologia dell'Ambiente e del Lavoro, SC Epidemiologia dei Fattori di Rischio e degli Stili di Vita; Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica-ISPO, Via delle Oblate 2, 50141 Firenze, Mail: lmiligi@ispo.toscana.it,

Chi lavora in agricoltura può essere esposto a tutta una serie di fattori di rischio da quelli fisici quali le radiazioni ultraviolette (UV) solari che sono cancerogeni certe per l'uomo come ha valutato l'Agenzia Internazionale di ricerca sul cancro -IARC (www.iarc.fr), a quelli chimici come le sostanze contenute nei prodotti fitosanitari che possono avere effetti di diverso tipo da quelli cancerogeni a quelli sulla riproduzione o effetti neurologiche e cutanei.

L'esposizione a radiazioni UV solari comporta per i lavoratori all'aperto come gli agricoltori, soprattutto un rischio maggiore di tumori della pelle nonmelanocitici in particolare per chi ha un fototipo chiaro e chi non si protegge adeguatamente.

Un'esposizione sicuramente rilevante che si verifica in agricoltura è quella a "prodotti fitosanitari". questi prodotti comprendono un gruppo eterogeneo di sostanze chimiche sviluppate per controllare una varietà di parassiti o infestanti. Le categorie principali sono: insetticidi, erbicidi e fungicidi che sono categorie ampie che comprendono al loro interno diverse classi chimiche con una grande varietà di sostanze chimiche (principi attivi) che possono avere proprietà ed effetti diversi, effetti possono anche derivare da altre sostanze in essi contenute come i coformulanti. L'ipotesi che l'esposizione a prodotti fitosanitari possa provocare non solo effetti di tipo acuto (tra cui intossicazioni), ma anche di tipo cronico ed in particolare effetti sul sistema riproduttivo, effetti teratogeni, cancerogeni ed anche neurologici è oggetto di grande attenzione nel mondo scientifico, ma anche di grande preoccupazione nella popolazione. Tale ipotesi assume un particolare rilievo dal punto di vista sanitario e sociale, data la diffusione di queste sostanze e il conseguente possibile elevato numero di persone che possono essere esposte, in primo luogo gli addetti alla produzione e formulazione di prodotti fitosanitari nell'industria e gli addetti all'agricoltura. Anche la popolazione generale, anche se a dosi più basse rispetto alle due categorie precedenti, può essere esposta o perché vive in aree agricole ove i prodotti fitosanitari sono usati intensamente, o per uso domestico o anche per il consumo di bevande e alimenti contaminati.

Un certo numero di principi attivi sono stati identificati come certi, probabili e possibili cancerogeni per l'uomo da diverse istituzioni internazionali quale la IARC, o dall'EPA (Environmental Protection Agency www.epa.gov/). Alcuni sono stati vietati sia negli Stati Uniti che nella Comunità Europea o hanno limitazioni d'uso. Sono stati condotti studi di mortalità in diversi paesi con l'obiettivo di valutare il rischio di tumore tra gli agricoltori. Questi studi di coorte hanno evidenziato che questo gruppo professionale tende a sperimentare da una parte un difetto di mortalità rispetto alla popolazione generale probabilmente per abitudini di vita diverse (minor abitudine al fumo e maggiore attività fisica) dall'altra invece un aumento di rischio per alcuni selezionati tipi di tumore, ed in particolare: sarcomi dei tessuti molli, linfomi non-Hodgkin (NHL), linfoma di Hodgkin (HD), leucemie, mieloma multiplo (MM), e per il tumore della prostata riconducendo questi rischi alla possibile esposizione a prodotti fitosanitari (Dick et al, 2007, Blair et al, 1991, 2009, 2015). La maggior parte delle informazioni sul rischio cancerogeno dei prodotti fitosanitari deriva però da studi epidemiologici di tipo caso-controllo su specifici tumori e, anche se spesso sono stati limitati dalla difficoltà di identificare l'associazione con i singoli pesticidi, questi studi hanno suggerito che alcune *classi chimiche* di prodotti fitosanitari sono associate con i tumori. In particolare numerosi studi hanno messo in relazione l'esposizione a prodotti fitosanitari e le *neoplasie maligne dell' sistema emolinfopoietico* (Zham & Blair, 1992, Dick et al 2007, Alavanja et al, 2014, Schinasi et al 2014, Miligi et al., 2003) e l'attenzione è stata particolarmente focalizzata sul *NHL*. L'aumento di rischio di NHL è stato associato ad alcune specifiche classi chimiche di prodotti fitosanitari in particolare gli erbicidi fenossiacetici imputati in diversi studi condotti in diversi parti del mondo ma anche gli organofosforici o gli insetticidi organo clorurati (Navaranjan G et al, 2013, Schinasi et al, 2014, Dan Lou et al, 2016). Gli studi, tra cui anche alcuni studi italiani, che hanno messo in relazione gli erbicidi fenossiacetici con il rischio di NHL, hanno osservato aumenti di rischio nei lavoratori in particolare per alcuni composti specifici in particolare il 2,4 D (l'acido 2,4-diclorofenossiacetico) e l' MCPA (acido 4-cloro-2-metilfenossiacetico) (Hardell e tal, 1981, Hoar et al, 1986, Hoar Zahm et al 1990, Persson et al, 1989, Mc Duffie et al 2001, Miligi et al, 2006). Il 2,4-D è stato recentemente classificato come "possibile cancerogeno" dalla IARC (IARC monografia volume 113, 2016). La IARC inoltre ha classificato recentemente come probabili cancerogeni alcuni principi attivi

della famiglia degli organofosforici proprio sulla base di eccessi di rischio per il NHL ed in particolare il glifosate, l'erbicida molto utilizzato, il malathion che oltre al NHL è stato associato anche al tumore della prostata e il diazinone (non più in uso in Italia) (IARC Monografia vol.112, 2015). Anche *le leucemie* sono state associate con l'esposizione a prodotti fitosanitari come confermato in diversi studi tra cui anche studi italiani (Merhi et al, 2007, Miligi et al, 2003).

Tra gli altri tumori dell'adulto anche *il tumore della prostata* è stato associato all'esposizione a prodotti fitosanitari in particolare quelli appartenenti alla famiglia degli organo fosforici e dei clorurati (Alavanja et al, 2013). Anche *il tumore della mammella* è stato associato all'esposizione a prodotti fitosanitari in alcuni studi ma non confermato in altri, l'esposizione ad organoclorurati è quella che è stato supposta aver un ruolo in alcuni studi (Alavanja et al, 2013) ma non in tutti, anche l'esposizione ad organo fosforici (Hengel et al, 2017) ed esposizione ad organo fosforici sono stati associati con questo tumore.

Anche *i tumori infantili* sono stati associati all'esposizione a prodotti fitosanitari che può verificarsi perché i bambini vivono in fattoria o vicino ad una fattoria e quindi l'esposizione può essere portata in ambiente domestico dagli stessi parenti attraverso i vestiti e i dispositivi utilizzati in agricoltura; o per uso di prodotti fitosanitari in ambiente domestico, orti, giardini (es. uso di prodotti per piante ornamentali con possibile contaminazione del pavimento, dove, specie da piccolo, il bambino può soggiornare spesso; o attraverso i giocattoli). Un certo numero di studi epidemiologici ha osservato un aumento del rischio tra le esposizioni a prodotti fitosanitari e leucemie infantili, linfoma non-Hodgkin, tumori cerebrali, neuroblastoma, tumore di Wilms, e sarcoma di Ewing. (Zham & Ward 1998). La leucemia infantile è il tumore che è stato maggiormente associato con l'esposizione a prodotti fitosanitari come osservato in studi epidemiologici anche recenti, in particolare per l'esposizione lavorativa della madre durante il periodo prenatale o durante la gravidanza (Van Maele Fabry et al, 2010, Bailey et al. 2014) ma anche esposizione residenziale del bambino (Bailey et al, 2015). Gli studi condotti nell'ambito del consorzio internazionale sulle leucemie infantili CLIC (Bailey et al, 2014, 2015) hanno visto anche la partecipazione dello studio caso controllo italiano che ha coinvolto 14 regione in Italia (Magnani et al. 2014).

Riguardo agli approfondimenti epidemiologici sul rischio cancerogeno nel comparto florovivaistico, sono pochi gli studi condotti specificatamente in questo comparto. Un eccesso di leucemia fu osservato in uno studio in Nuova Zelanda, dove tra le varie occupazioni anche quella dei vivaisti risultò essere ad elevato rischio (Mc Lean, 2009). La provincia di Pistoia inoltre è stata una delle aree coinvolte nello studio epidemiologico multicentrico di tipo caso-caso su una serie di tumori (della prostata, del labbro dell'orofaringe, esofago, stomaco, colon, retto polmone, melanoma, vescica, rene, prostata e linfoma non Hodgkin), coordinato dall'ISS che aveva come obiettivo principale di studiare il rischio cancerogeno in agricoltura (Settimi et al, 2001, 2006). Lo studio mise in luce aumenti di rischio in chi aveva lavorato in agricoltura, in particolare per il tumore del retto, laringe, stomaco e prostata. Per quest'ultimo si osservò un rischio elevato soprattutto per chi aveva fatto trattamenti con prodotti fitosanitari l'esposizione a DDT e dicofol furono i principi attivi associati rischi elevati (Settimi et al, 2001, 2006).

Nel 2006 per approfondire meglio il possibile rischio cancerogeno nei lavoratori del comparto vivaistico sul territorio pistoiese, è stato progettato e poi condotto uno studio di coorte su questa popolazione lavorativa rappresentata prevalentemente da piccole aziende. Lo studio è stato portato avanti con la partecipazione di diversi enti che operano sul territorio provinciale e regionale¹. Lo studio si poneva come obiettivo quello di fornire un quadro della mortalità generale e specifica dei lavoratori nell'ambito del vivaismo pistoiese. Le fonti informative utilizzate per costruire la coorte sono state il *-listato delle ditte individuali* il cui anno di riferimento è il 2003 ("Prima indagine regionale sulle Aziende Florovivaistiche della Regione Toscana"); da questo file sono stati identificati i soggetti con tipologia produttiva vivaistica (o florovivaistica) e *l'elenco dei soggetti provvisti di patentino* con anni di riferimento dal 1984 al 2004 in maniera continuativa (ma ci sono riferimenti ad acquisizioni di patentini fin dal 1966), fornito dalla Provincia di Pistoia, assessorato all'agricoltura. Il follow up è stato condotto dal 1960 al 2010. La coorte nel suo complesso è composta da 3173 soggetti: 2839 maschi e 334 femmine. L'analisi di mortalità è stata condotta solo sui maschi, sono stati calcolati SMR e intervalli di confidenza al 95%, la popolazione di riferimento è la popolazione Toscana. Anche per questa coorte di agricoltori è emerso un difetto di mortalità, ma alcuni specifici tumori sono risultati in eccesso anche se non in maniera statisticamente significativa. In particolare il tumore del pancreas, della vescica e del rene. Per quanto riguarda l'eccesso di tumore del pancreas alcuni studi epidemiologici avevano già indagato l'associazione tra questo tipo di tumore e le

¹ Lo studio promosso dalla Fondazione Pofferi si è sviluppato come studio collaborativo tra Ex ASL 3, ISPO e Fondazione Pofferi

occupazioni agricole e/o le sostanze utilizzate in agricoltura. Tra questi studi alcuni studi hanno dimostrato che il DDT può causare il cancro al pancreas nell'uomo in circostanze di esposizione pesante e prolungata (Garabrant, 1992 e Wong 1984) ma Pendimetalin e EPTC (Andreotti 2009) usati anche nel vivaismo, hanno mostrato un'associazione statisticamente significativa con il tumore del pancreas.

In conclusione, chi lavora in agricoltura può essere esposto a numerosi rischi tra cui i prodotti fitosanitari, dagli studi epidemiologici sull'esposizione a prodotti fitosanitari e tumori emerge un possibile rischio cancerogeno associato all'uso di queste sostanze. L'informazione più dettagliata sull'esposizione proveniente da alcuni tipi di studi epidemiologici (gli studi di tipo caso-controllo) ci ha mostrato come sia i prodotti fitosanitari nella loro azione più ampia, che alcune classi chimiche e alcuni principi attivi sono stati associati con diversi tipi di tumori maligni. I tumori emolinfopoietici sono stati quelli più frequentemente associati con una varietà di esposizioni a prodotti fitosanitari in ambito agricolo, il ruolo per altri tumori deve essere maggiormente chiarito. La difficoltà maggiore degli studi è nella valutazione del rischio associato a prodotti fitosanitari specifici dato il cambiamento nel tempo dell'uso delle formulazioni chimiche e le variazioni nelle pratiche del lavoro agricolo. Le differenze tra i risultati degli studi possono anche essere dovute al fatto che all'interno delle numerose classi di principi attivi ci sono sostanze con strutture chimiche diverse e diverse proprietà mutagene, cancerogene, o immunotossiche. Inoltre, diverse formulazioni commerciali possono avere diverse percentuali di principi attivi e contenere ingredienti inerti o anche solventi. I bambini sembrano essere più vulnerabili all'esposizione a prodotti fitosanitari ed i recenti ed ampi studi internazionali sul rischio da esposizione a prodotti fitosanitari dei genitori per motivi professionali o residenziali stanno fornendo informazioni che non devono essere trascurate. Alcuni principi attivi sono stati valutati come cancerogeni e sono stati banditi sia in Europa che in USA, anche se i meccanismi della cancerogenicità dei prodotti fitosanitari non sono stati ancora del tutto compresi, dovrebbe essere auspicabile un approccio che preveda la riduzione dell'esposizione a tutti i prodotti fitosanitari per la riduzione del rischio derivante da queste sostanze. La prevenzione si attua con il controllo e con l'uso corretto di queste sostanze, in primo luogo in ambito lavorativo - a cominciare ovviamente dalla produzione- e di conseguenza nei successivi passaggi - compreso il controllo sugli alimenti. L'evidenza epidemiologica suggerisce un'associazione tra i tumori ed esposizioni a prodotti fitosanitari anche se, data la complessità della materia, tale evidenza non può definirsi conclusiva, ma proprio per questo motivo un approccio cautelativo o meglio l'adozione del "principio di precauzione" dovrebbe essere preso in considerazione. Il principio di precauzione è stato richiamato del resto nelle nuove normative ed in particolare in quella sull'uso sostenibile dei pesticidi, e l'adozione del "Piano di azione nazionale per l'uso sostenibile dei prodotti fitosanitari", DLgs del 22 gennaio 2014 ai sensi del decreto legislativo 14 agosto 2012, n. 150 istituisce un quadro normativo per l'azione comunitaria ai fini di realizzare un uso sostenibile dei prodotti fitosanitari riducendo i rischi e l'impatto sulla salute umana e sull'ambiente promuovendo l'uso della difesa integrata e di approcci e tecniche alternative di coltivazione.