

CANCEROGENESI E FITOFARMACI

SANDRO GRILLI - GINA ANCORA - PATRIZIA RANI - ANNA MARIA VALENTI
MARIO MAZZULLO
Istituto di Cancerologia - Università di Bologna

Introduzione

Prima di affrontare la trattazione della cancerogenicità dei fitofarmaci è necessaria una premessa generale sul processo cancerogenetico. La valutazione delle proprietà cancerogene di una sostanza chimica è un processo complesso che richiede l'esame di tutte le informazioni disponibili, appartenenti ai vari livelli indicati in tabella 1, da parte di commissioni nazionali o

Tabella 1 — Livelli di informazione per la valutazione complessiva del rischio oncogeno.

1. Epidemiologia
2. Test a lungo termine di cancerogenicità nell'animale
3. Test a breve termine di genotossicità
4. Dose-risposta ed estrapolazioni verso le dosi molto basse
5. Farmacocinetica e farmacodinamica
6. Meccanismo di azione
7. Relazione struttura chimica-attività biologica

La quantità di informazioni disponibili per ciascun livello aumenta via via passando dal livello epidemiologico alla relazione struttura-attività, in rapporto inverso alla correlazione con l'endpoint "Induzione di tumore nell'uomo".

internazionali di esperti in molti settori della biomedicina (oncologia, epidemiologia, tossicologia, mutagenesi, biostatistica, ecc.): raramente sono disponibili tutte le informazioni di tutti i livelli e, quindi, la valutazione richiede non solo competenza, ma anche equilibrio (buon senso) e onestà intellettuale (gli interessi economici e/o il desiderio di pubblicità personale sono sempre in agguato). In ogni caso, il parere dato può essere successivamente modificato in relazione a nuove e diverse informazioni rese disponibili. La cancerogenesi è un fenomeno a latenza molto lunga, dell'ordine dell'anno nel piccolo roditore e di 10-40 anni nell'uomo. Da ciò si comprendono le difficoltà di correlare causalmente esposizioni umane a un fenomeno (la comparsa di un tumore) così lontano nel tempo. Il processo di cancerogenesi si realizza a più tappe (multifasicità) e richiede eventi "duri" (genotossici), che mutano una cellula normale in una cellula "iniziata" per la trasformazione neoplastica, e successivi cronici

eventi "molliti" (non genotossici), che promuovono l'emergenza di un clone dalla cellula iniziata, che sfugge alla ricognizione immunitaria, la generazione di lesioni iperplastiche, poi neoplastiche con i caratteri della benignità, successivamente francamente maligne e infine metastatizzanti. Si parla così di una fase di iniziazione (breve), di promozione e, infine, di progressione. Si ritiene che 3 siano le tappe che devono essere compiute nel piccolo roditore e almeno 4 nell'uomo. La cancerogenesi è un fenomeno probabilistico, caratterizzato, come la mutagenesi, dall'assenza di una soglia (dose) al di sotto della quale l'effetto (induzione di un tumore) è nullo. Anche una sola molecola di sostanza iniziante (genotossica) può essere sufficiente, in teoria, per dare origine a un tumore, con probabilità bassissima e correlata alla dose. Per un composto che agisce da promotore si ritiene, invece, che esista una soglia minima di dose (diversa da zero) per esplicare l'azione oncogena. In questo la mutagenesi e la cancerogenesi, espressioni di particolari effetti tossicologici, differiscono dagli altri effetti tossici (acuti, subacuti, subcronici, cronici e sulla riproduzione). Per l'oncogenesi si parla così di rischio, ma anche quando si riesce a quantificarlo, si può al massimo prevedere con approssimazione più o meno buona, il numero di persone che saranno colpite nell'ambito di una popolazione ampia, ma non quali saranno gli individui colpiti. È comunque rara la possibilità che tutti gli individui a rischio siano colpiti dal tumore. L'evento cancerogenetico è grave perché la patologia che determina è a tutt'oggi, nonostante alcuni successi della diagnosi precoce e delle terapie disponibili, fatale in più del 50% dei colpiti (globalità dei tumori).

I livelli di informazione rilevanti per la valutazione del potenziale oncogeno

1. Sono scarse le nostre conoscenze sulla cancerogenicità per l'uomo, e anche per gli animali da laboratorio, delle innumerevoli sostanze chimiche con cui l'uomo è a contatto (circa 80.000), molte delle quali sono familiari alla specie umana da lungo tempo in quanto identifichiamo un numero sempre crescente di oncogeni naturali. Come mostrato nella tabella 2, che riporta una recentissima revisione dell'agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) di Lione (IARC Monographs, 1987), espressione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), solo 50 delle oltre 600 valutate sono le esposizioni sicuramente cancerogene per l'uomo sulla base di studi epidemiologici ripetuti e coerenti nei risultati. Per confronto, solo 18 di queste esposizioni erano ritenute cancerogene per l'uomo dalla stessa IARC nel 1979 (IARC Monographs, 1979).

Lo strumento epidemiologico è molto limitato per l'identificazione di esposizioni oncogene per l'uomo, anche se è l'unico che è probante per la specie

Tabella 2 — Numero di composti chimici, processi industriali, abitudini la cui oncogenicità è stata valutata dall'International Agency for Research on Cancer (IARC) di Lione: evidenze epidemiologiche.

Evidenza di oncogenicità (uomo)	Numero di composti/processi/abitudini
Sufficiente	50
Limitata	18
Inadeguata	121
Non disponibili dati adeguati	437
Totale	626

I dati sono ripresi dalla tabella 1 del suppl. 7 della IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 1987.

umana quando l'evidenza è sufficiente. L'epidemiologia è distinta in descrittiva e, più importante per la determinazione dei rischi, in analitica (studi caso-controllo e a coorte). È una metodologia poco potente (sensibile), esistono difficoltà spesso nell'identificare particolari gruppi di esposti, è imprecisa nella determinazione della dose assorbita e della relazione dose-effetto. Si possono conseguire risultati falsi positivi o falsi negativi per puro caso, occorre evitare la selezione degli individui e i fattori confondenti, ovvero le esposizioni diverse da quelle oggetto di studio associate causalmente all'insorgenza di uno o più tipi di tumore. Nella migliore delle ipotesi si riesce ad apprezzare come significativo dal punto di vista statistico un eccesso tumorale dell'ordine del 10%, con notevoli difficoltà organizzative e costi nel caso di studi di coorte. Quando il rischio associato all'esposizione non è elevato, uno studio a coorte fornisce risultati generalmente negativi e questo è il caso dei follow-up su addetti all'industria chimica, esposti prevalentemente o esclusivamente a un particolare composto: questi studi non dimostrano mai (causa il ridotto numero di casi e periodo di esposizione) che l'esposizione non è cancerogena, ma che l'esposizione non è potentemente cancerogena. Infine, lo studio epidemiologico non è strumento di prevenzione primaria poiché quando si riesce a riconoscere l'associazione causale è trascorso molto tempo e una larga parte della popolazione può essere stata esposta. Da ciò deriva un uso sempre più esteso e affinato dei saggi di cancerogenicità negli animali — in genere su piccoli roditori per problemi correlati alle loro dimensioni ridotte, facilità di maneggio, ridotta aspettativa di vita (2-3 anni) —, dei saggi a breve termine di genotossicità e di altre informazioni ottenute sperimentalmente.

2. I saggi a lungo termine di cancerogenicità nell'animale rappresentano il livello di informazione più prossimo alla cancerogenicità per l'uomo. Come già accennato, anche in questo caso le informazioni disponibili sono poche: circa 2000 dei composti in uso sono stati saggiati nell'animale, meno della metà dei quali con sperimentazioni adeguate condotte secondo i criteri di cui

alla tabella 3. Alla fine degli anni '70 sono state definite le buone pratiche di laboratorio (GLP) per l'esecuzione di tali saggi, recepite anche in Italia. Nonostante ciò le fluttuazioni nelle risposte ottenibili in esperimenti ripetuti condotti indipendentemente sono ancora notevoli ed è difficile controllare tutti i fattori che possono influenzare l'esito della sperimentazione (i falsi positivi e i falsi negativi sono sempre in agguato) (Tab. 4). Per una serie di motivi (inclusi tempi e costi) è inoltre impensabile che tutti i nuovi composti e, soprattutto, gli innumerevoli di uso antico possano essere saggiati in tal modo entro breve tempo, se mai.

Tabella 3 — Adeguatezza del disegno sperimentale e della conduzione del bioassay.

-
1. Via di somministrazione adeguata
 2. Specie e ceppo adeguati
 3. Identificazione del composto da saggiare
 4. Purezza e stabilità del composto
 5. Adeguato numero di animali per gruppo (e loro randomizzazione)
 6. Somministrazione a lungo termine del composto a dosi pari e inferiori alla *MTD*⁽¹⁾ determinata con studi di tossicità subcronica
 7. Adeguata sopravvivenza degli animali
 8. Idonei controlli appaiati
 9. Adeguata revisione dell'istopatologia
 10. Sovraccarico metabolico
 11. Indicazione del tipo di analisi statistica eseguito
-

(1) *MTD* = Dose massima tollerabile.

Tabella 4 — Limiti del bioassay di cancerogenicità.

-
- Tempo di esecuzione notevolmente lungo
 - Costo molto elevato
 - Bassa sensibilità (potenza) (e conseguente necessità di usare dosaggi molto elevati)
 - Limitata applicabilità al monitoraggio di cibi e nutrienti
 - Risposta influenzabile da numerosi fattori legati all'animale (endogeni), alla sua manipolazione, allo schema di trattamento, all'ambiente (pollucanti)
 - Possibilità di "falsi positivi" e di "falsi negativi"
 - Variabilità nell'incidenza di tumori spontanei, elevata per alcuni bersagli
 - Invalidabilità del test per elevata mortalità intercorrente
-

La tabella 5 riporta la valutazione recentemente espressa dai gruppi di lavoro di vari esperti della IARC di Lione ed evidenzia che:

- a) sono state valutate meno di 1000 esposizioni (circa l'1 per cento di 80.000);
- b) sostanze negative possono non esistere (un qualche tumore può essere indotto in specie non saggiate o cambiando la via di somministrazione nelle specie per le quali si sono ottenuti risultati negativi);
- c) anche quando sono disponibili esperimenti condotti adeguatamente, si verificano frequentemente (circa 1/3 dei casi) situazioni in cui non si può esprimere un giudizio definitivo (evidenza inadeguata);

Tabella 5 — Numero di esposizioni (composti, etc.) la cui cancerogenicità è stata valutata dall'International Agency for Cancer Research (IARC) di Lione: evidenze sperimentali.

Evidenza nell'animale	Numero di esposizioni
Sufficiente	221
Limitata	179
Inadeguata	222
Non disponibili dati adeguati	32
Che suggerisce l'assenza di effetti cancerogeni	3
Totale	657

I dati sono ripresi dalla tabella 1 del suppl. 7 delle IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 1987.

d) la concordanza tra diverse specie animali nella risposta ai cancerogeni non è molto alta (circa il 27% dei composti presenta evidenza limitata, il che vuol dire spesso, oncogenicità in una sola specie).

Anche altre fonti (Purchase, 1980; Tennant *et al.*, 1987) riportano che la concordanza tra topo e ratto nella risposta agli stessi oncogeni non è molto alta (66-85% contro 50% espressione della più assoluta casualità e 100%, risultato auspicato). Infatti i ceppi di topo più utilizzati rispondono a molti dei composti saggiati con incremento di tumori (ad es. epatici), a non trascurabile incidenza spontanea, altre specie no. Questo pone grossi problemi per le estrapolazioni di specie. La base qualitativa per la predittività per l'uomo del saggio sperimentale non è certamente ampia, anche se non disprezzabile (Tab. 6). Tuttavia con atteggiamento pragmatico, molti enti/comitati ritengono che un sicuro cancerogeno sperimentale vada considerato un potenziale cancerogeno per l'uomo. Un esempio di classificazione qualitativa dell'evidenza di cancerogenicità è fornito nella tabella 7, che riporta quella della Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale (CCTN), una commissione nata nel 1977 come Commissione per la Cancerogenesi, la Mutagenesi e la Teratogenesi, che negli ultimi tempi si è arricchita di esperti tossicologi. La CCTN, che opera presso l'Istituto Superiore di Sanità di Roma, può così effettuare una valutazione tossicologica completa. La CCTN è una commissione scientifica, di alto livello internazionale, spesso chiamata in causa dalle emergenze italiane. Ora la CCTN sta effettuando anche l'approccio alla valutazione quantitativa del rischio (come modello generale si utilizza il diclorometano), che altri organismi internazionali, ad es. i comitati misti FAO/OMS, e nazionali, ad es. l'Environmental Protection Agency (EPA) degli USA, già operano. In ciò questi comitati differiscono dalla IARC che effettua solo la valutazione qualitativa. La IARC riceve da molti ambienti scientifici anche un'altra critica, quella di considerare solo l'informazione scientifica pubblicata e non quella che, obbligatoriamente, l'industria chimica deve produrre a partire dagli anni '80 per il vaglio tossicologico che deve precedere la possibile registrazione del composto e la sua eventuale autorizzazione all'uso. In realtà, lavori ottimi, buoni, mediocri o

pessimi si ritrovano sia nelle pubblicazioni su riviste di vario livello, nazionali e internazionali, che nelle documentazioni tossicologiche presentate dall'industria, confidenziali, ed eseguite da laboratori, in genere, ma non necessariamente, privati, che dietro remunerazione effettuano i saggi richiesti, garantendo la confidenzialità dell'informazione. Esempi di frode sono poi noti sia in tali laboratori (ad es. Industrial Biotest Laboratories negli Stati Uniti sul problema dei fitofarmaci) che nella letteratura scientifica internazionale (Stewart e Feder, 1987) e quindi occorre valutare caso per caso la globalità dell'informazione sia dal punto di vista qualitativo che quantitativo.

Tabella 6 — Valutazione della concordanza animale-uomo nella risposta qualitativa a fattori sicuramente oncogeni per l'uomo.

Dei 50 composti/processi industriali/abitudini sicuramente cancerogeni per l'uomo (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, suppl. 7, 1987):

numero	evidenza di oncogenicità per l'animale
21	sufficiente
8	limitata
6	inadeguata
1	non disponibili dati adeguati
14	impossibile riprodurre l'esposizione umana nell'animale

IARC = International Agency for Cancer Research, Lyon.

Tabella 7 — Classificazione delle sostanze cancerogene - Criteri della Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale - 1986.

Categoria 1

Sostanze note per gli effetti cancerogeni sull'uomo. Esistono prove sufficienti per stabilire un nesso causale tra l'esposizione dell'uomo ad una sostanza e lo sviluppo di tumori.

Categoria 2

Sostanze che dovrebbero considerarsi cancerogene per l'uomo. Esistono elementi sufficienti per ritenere verosimile che l'esposizione dell'uomo ad una sostanza possa provocare lo sviluppo di tumori, in generale sulla base di adeguati studi a lungo termine effettuati su animali e/o altre informazioni specifiche.

Categoria 3

Sostanze da considerare con sospetto per i possibili effetti cancerogeni, sulle quali però non sono disponibili informazioni sufficienti per procedere ad una valutazione completa. Alcune prove sono state ottenute da opportuni studi animali, che però non bastano per classificare la sostanza nella categoria 2.

Categoria 4

Sostanze non valutabili in modo adeguato.

Categoria 5

Sostanze studiate in animali di laboratorio in esperimenti adeguati in almeno due specie senza eccessi tumorali.

In realtà sono stati definiti indici di potenza dell'azione cancerogena (TD_{50} da Gold *et al.*, 1987 e OPI da Parodi *et al.*, 1982) e sono stati costruiti database per un migliaio di composti. Sono molto informativi poiché la variazione di potenza tra i vari composti è molto ampia (più di 10 milioni di volte) e questo aiuta la valutazione dell'oncogenicità: composti che appartengono alla

stessa categoria dal punto di vista qualitativo, ad es. la 2 o la 3 della CCTN e che differiscono enormemente nella potenza potranno essere regolamentati diversamente. Anche dal punto di vista quantitativo, sempre più appare troppo semplicistica la risposta sì/no: un non oncogeno potrebbe non esistere in assoluto, ma potrebbero esistere sostanze così debolmente oncogene da non determinare tumore nel corso dell'aspettativa di vita dell'animale in sperimentazione (non oncogene da un punto di vista strettamente operativo).

L'indice di potenza è poi essenziale se si vuole procedere alla quantificazione del rischio che è il prodotto della potenzialità oncogena (quantitativa), prerogativa del composto, per la sua reale esposizione. La determinazione del rischio permette di effettuare le scelte strategiche prioritarie nel campo della prevenzione primaria.

3. Un ulteriore livello di informazione deriva dai saggi a breve termine, la maggior parte dei quali svela effetti genotossici. Anche in questo caso si deve operare non solo qualitativamente, ma anche sulla base di indici di potenza (effetto/dose). Pure questi variano di oltre 10 milioni di volte come range di potenza e sono correlati agli indici di potenza del saggio di cancerogenicità (Parodi *et al.*, 1982). Si utilizzano, in genere, le combinazioni di 3-5 o più saggi (batterie) più razionali dal punto di vista della correlazione con la cancerogenicità. Le batterie includono saggi che mappano effetti diversi: mutazioni geniche, danno e riparazione del DNA, anomalie cromosomiche, come richiesto ad es. dalla CCTN (Tab. 8). La predittività di tali batterie può raggiungere al

Tabella 8 — Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale - Istituto Superiore di Sanità.

Criteria guida sulla batteria di test a breve termine (1986):

- | | | |
|----|--|---------------------------------|
| A) | sono richiesti 4 test <i>in vitro</i> ⁽¹⁾ : | |
| | — 2 a livello genico, di cui: | — 1 di mutagenesi su procarioti |
| | | — 1 di mutagenesi su eucarioti |
| | — 1 a livello cromosomico | |
| | — 1 di danno o riparazione del DNA | |
| B) | nel caso di risultati chiaramente positivi <i>in vitro</i> , lo studio proseguirà con saggi <i>in vivo</i> , a livello somatico e/o germinale, la scelta dei quali sarà determinata dai risultati ottenuti nella prima fase, oltre che da altre informazioni rilevanti (metabolismo, farmacocinetica, etc.). | |

I tipi di test da utilizzare sono quelli raccomandati in sede OCSE (1986) e descritti negli allegati 5 e 7 della direttiva 79/831 CEE. Hanno assunto, inoltre, rilievo il Covalent Binding Index (CBI) al DNA *in vivo* e la trasformazione cellulare *in vitro*.

(1) Nel caso in cui la sostanza sia scarsamente prodotta e l'esposizione umana limitata, possono essere sufficienti 2 test, uno genico e uno cromosomico, preferibilmente *in vitro*.

massimo il 90% rispetto alla cancerogenesi nei piccoli roditori e il livello dei saggi a breve termine rappresenta, oltre all'unico vaglio possibile del potenziale mutageno per l'uomo, il prescreening di cancerogenesi, che è entrato di diritto nelle strategie di prevenzione primaria con normative recepite a livello

internazionale e in Italia (DPR 927/81, che recepisce una specifica direttiva CEE). La combinazione di saggi a breve termine con quelli a lungo termine — questi ultimi selezionati, in genere, sulla base della quantità di composto prodotta e della prevedibile esposizione, e della positività in saggi di mutagenicità — è la base per ritenere più sicure le moderne sostanze, mentre quelle (tante) utilizzate in tempi anteriori agli anni '80 risultano meno note nelle potenzialità cancerogene e destano maggiori preoccupazioni. La sorveglianza epidemiologica va, comunque, sempre espletata per controllare che una sostanza risultata negativa nelle sperimentazioni sull'animale, ma potente oncogena per l'uomo, non sia sfuggita al vaglio preventivo, evento a probabilità bassa, ma non nulla.

Tabella 9 — Classificazione delle esposizioni a composti chimici relativamente agli effetti cancerogeni per l'uomo, fornita dall'International Agency for Cancer Research (IARC) di Lione sulla base delle evidenze di cancerogenicità (epidemiologiche e sperimentali) e di genotossicità.

Categoria (Gruppo)	Oncogenicità per l'uomo	Numero di esposizioni
1	sicuramente cancerogene	50 ⁽¹⁾
2A	probabilmente cancerogene	37 ⁽²⁾
2B	possibilmente cancerogene	159
3	non classificabili	381
4	probabilmente non cancerogene	1
	Totale	628

I dati sono ripresi dalla tabella 1 del suppl. 7 della IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 1987. In tale tabella sono indicate 686 esposizioni, alcune delle quali vengono classificate come esposizione mista a classi di composti chimici omogenei e non come singola esposizione. Le esposizioni sono state selezionate in base a vari parametri, inclusa l'entità dell'esposizione prevista e la disponibilità di dati di mutagenesi e di potenziale oncogenesi. La percentuale delle esposizioni sicuramente cancerogene per l'uomo (8% di 628) non può perciò essere estrapolata all'insieme delle sostanze in uso (circa 80.000), per la maggior parte delle quali non disponiamo di dati.

(1) Per 14 di tali esposizioni non sono disponibili dati sugli animali.

(2) Per 2 di tali esposizioni non sono disponibili dati sugli animali.

I livelli di informazione descritti vengono poi combinati nella valutazione finale: anche in quella espressa dalla IARC in gruppi da 1 a 4 (Tab. 9) si tiene conto di dati epidemiologici, di dati da long term assay di cancerogenicità e di dati di mutagenesi. La tabella 10 dettaglia le 50 esposizioni sicuramente cancerogene per l'uomo.

4. Il problema dell'estrapolazione dei risultati ottenuti sperimentalmente a dosi molto alte (il saggio di cancerogenicità ha la stessa bassa sensibilità dell'indagine epidemiologica, e si ovvia a ciò forzando la dose fino alla massima tollerabile (MTD) dall'animale per somministrazione cronica) a quelle molto basse — anche di un fattore di 1 milione di volte — alle quali è esposta la popolazione generale è ancora molto aperto. Esistono diversi modelli matema-

Tabella 10 — Composti chimici, processi industriali, esposizioni abitudinarie sicuramente cancerogeni per l'uomo secondo le valutazioni dell'International Agency for Research on Cancer (IARC) di Lione.

Composti:	— aflatossine	— estrogeni steroidei
	— 4-aminodifenile	— fuliggine
	— arsenico	— gas mostarda
	— asbesto	— melfalano
	— azatioprina	— metil-CCNU
	— benzene	— metossalene + UV-A
	— benzidina	— miscele analgesiche contenenti fenacetina
	— bisclorometil etero e clorometilmetil etero	— MOPP ed altre chemioterapie combinate
	— catrame minerale	comprendenti alchilanti
	— clornafazina	— myleran
	— clorambucil	— 2-naftilamina
	— ciclofosfamide	— nichel e suoi composti
	— contraccettivi orali combinati	— oli minerali, non o semi-trattati
	— contraccettivi orali ciclici	— olio di scisto
	— cromo esavalente	— pece di catrame
	— dietilstibestrola	— talco contenente fibre di asbesto
	— erionite	— treosulfan
	— estrogeni (usati in terapia sostitutiva)	— vinil cloruro
	— estrogeni non steroidei	
	Processi industriali:	— estrazione di ematite dal sottosuolo con esposizione al radon
— fonderie (ferro e acciaio)		
— industria della gomma		
— produzione di alcool isopropilico (processo acido-forte)		
— produzione di alluminio		
— produzione di auramina		
— produzione di carbon coke		
— produzione di gas di carbone		
— produzione di magenta		
— produzione di mobilio e armadietti		
— produzione e riparazione di stivali e scarpe		
Abitudini:	— fumo di tabacco	
	— masticazione di betel e tabacco	
	— prodotti del tabacco (non fumato)	

I dati sono ripresi dalla tabella 1 del suppl. 7 delle IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 1987.

popolazione generale è ancora molto aperto. Esistono diversi modelli matema-

tici che si adattano ai dati sperimentali ma che divergono fortemente nelle loro proiezioni verso le dosi basse e molto basse. In genere quello lineare è ritenuto il più cautelativo. Le incertezze in questa operazione non sono matematiche, ma biologiche, ovvero non conosciamo in dettaglio il processo di cancerogenesi e quindi non sappiamo quale sia il modello più verosimile tra quelli disponibili. L'EPA utilizza un modello multistage (che vorrebbe mimare le tappe multiple con le quali si produce una popolazione tumorale maligna), linearizzato nell'ambito delle dosi basse e tale da prevedere effetto oncogeno zero solo per una dose pari a zero. Molto lavoro si sta facendo in questa direzione. Tuttavia, occorre considerare:

a) che sulla base dello stato dell'arte, si è cominciato ad autorizzare un uso particolare di un composto associato a un rischio oncogeno molto basso (trascurabile, ad esempio i residui del cancerogeno sperimentale diclorometano nella tazzina di caffè decaffeinato) e a proibire usi molto più rischiosi dello stesso composto (es. diclorometano come propellente di lacche per capelli) — e questo negli USA in deroga alla Delaney anticancer clause che vieta la presenza di un additivo, di cui si è avuta una qualche dimostrazione di oncogenicità, nei cibi —. È opportuno anche precisare che le normative sul rischio accettabile da parte di diversi enti statunitensi non sono ancora omogenee e questo spiega perché, ad es. si accetta un rischio maggiore da aflatossine contaminanti i cibi rispetto alla 2,3,7,8-TCDD contaminante il suolo;

b) che sono già disponibili modelli definiti fisiologici che incorporano l'informazione sul diverso metabolismo delle sostanze nelle diverse specie, ottenuta da sperimentazioni *in vivo* e *in vitro* (uomo incluso), con i quali si dovrebbero limitare le incertezze connesse all'estrapolazione tra specie diverse: i primi esercizi sono stati effettuati su diclorometano e benzene, e sono tuttora in corso; inoltre, sulle differenze delle varie specie, scimmia e uomo inclusi, nel metabolismo dei cancerogeni vi è un confronto aperto tra industrie chimiche ed enti preposti alla regolamentazione e alla salute pubblica;

c) che quanto detto vale per cancerogeni genotossici (inizianti e completi), ma non per quelli che nell'animale si comportano da promotori, che possono essere regolati con un approccio meno cautelativo;

d) che per sostanze cancerogene genotossiche si può utilizzare la relazione tra dose e quantità di addotti (nucleotidi anomali, misurabili con altissima sensibilità, formati nel DNA in seguito a legame covalente del composto o di un suo metabolita), prerequisito per la formazione del tumore, come surrogato della relazione tra incidenza neoplastica e dose, non esplorabile sperimentalmente nell'ambito delle dosi molto basse. Per alcuni cancerogeni, tra cui il benzene (Mazzullo *et al.*, 1988), si è dimostrato che la relazione è sostanzialmente lineare e questo dà un maggior grado di confidenza alle stime di rischio effettuate con modello lineare;

e) che le proiezioni di stime di rischio cancerogeno all'attuale stato dell'arte, per alcuni composti regolamentati dal punto di vista tossicologico generale con Acceptable Daily Intake (ADI) utilizzando fattori di "sicurezza", o meglio di "insicurezza", pari a 100 o 1.000 nell'estrapolazione dell'animale all'uomo, danno valori dell'ordine 10^{-4} — 10^{-5} , ovvero 1-2 ordini di grandezza superiori al livello 10^{-6} (un eccesso di una morte per tumore in un milione di esposti cronicamente) che alcune agenzie straniere hanno fissato come limite accettabile. In altri termini, l'approccio attuale alla definizione dell'ADI si basa su tutta la documentazione tossicologica e non solo sull'informazione sulla cancerogenicità. Al massimo si utilizza il fattore più elevato — 1.000, rispetto all'usuale 100 (10 per le variazioni di specie e 10 per le valutazioni interindivi-

duali) — quando mancano alcuni dati, ad es. sulla mutagenesi o sulla cancerogenesi. Questo non significa che l'approccio tossicologico e il fattore di "sicurezza" non possano essere modificati e migliorati, rendendo più cautelativa la valutazione.

Il problema dei fitofarmaci

È certamente considerevole per le dimensioni quantitative di uso. Stime riferite agli anni 1984-1986 riportano una produzione di circa 3 milioni di tonnellate/anno nel mondo, con oltre 500.000 tonnellate/anno nella CEE e 155.000 tonnellate/anno in Italia. Le cifre indicate possono essere stimate in eccesso se riferite ai formulati commerciali a varia concentrazione di principio attivo.

Le molecole sintetizzate a tale scopo sono oltre 3.000, ma in uso ne risultano almeno 6 volte meno. In Italia risultano autorizzati poco più di 300 principi attivi (alcuni sono stati revocati in passato, ad es. DDT, consentito in altri Paesi). Già nel 1968 era richiesto in Italia un vaglio tossicologico con parziale valutazione degli effetti genotossici: DPR 1255/68, che ha istituito la Commissione Nazionale Fitofarmaci, mista tra il Ministero della Sanità e dell'Agricoltura, per la registrazione dei nuovi fitofarmaci; dal 1977 la CCTN ha sempre richiesto prima dell'approvazione delle nuove molecole lo screening di mutagenesi per i fitofarmaci oltre che per i farmaci; dal 1981 il vaglio tossicologico è ancora più completo. Risultano pertanto meno noti negli aspetti tossicologici molti dei fitofarmaci introdotti in uso negli anni '50 e tuttora largamente usati.

Tabella 11 — Cancerogenicità nell'animale di 63 fitofarmaci passati in rassegna dalla International Agency for Research on Cancer di Lione (IARC) nel periodo 1973-1987 (IARC Monographs, suppl. 7).

Evidenza sufficiente	20 (31,7%)
Evidenza limitata	16 (25,4%)
Evidenza inadeguata	25 (39,7%)
Non disponibili dati adeguati	1 (1,6%)
Evidenza che suggerisce la assenza di azione oncogena	1 (1,6%)
Totale	63 (100,0%)

Globalmente si hanno disponibili dati tossicologici adeguati per circa il 10% dei principi attivi, dati limitati per il 40%, mentre della restante metà non si conoscono gli effetti genotossici. La situazione può apparire preoccupante, ma è molto migliore rispetto ad altre categorie di sostanze chimiche (si veda la tabella 9, la quale dimostra che conosciamo i possibili effetti cancerogeni per circa l'1% delle sostanze in uso). Se restringiamo il campo della valutazione qualitativa ai soli fitofarmaci revisionati recentemente dalla IARC (63 composti) possiamo notare che un'evidenza di cancerogenicità sufficiente o limitata

negli animali si ha in circa il 60% dei casi (tabella 11) — e questo non è dissimile da quanto riportato in tabella 5 —, e che, di nuovo, è difficile definire un non oncogeno. I composti valutati dalla IARC sono mostrati in tabella 12. Una larga parte di questi principi attivi è stata revocata in Italia agli inizi degli anni '70

Tabella 12 — Cancerogenicità nell'animale dei fitofarmaci passati in rassegna dall'International Agency for Research on Cancer di Lione nel periodo 1973-1987 (IARC Monographs suppl. 7, 1987).

Composto	Evidenza	Composto	Evidenza
Aldrin ⁽¹⁾	+/-	Ferbam	?
Amitrole ⁽¹⁾	+	Heptachlor ⁽¹⁾	+/-
Aramite ⁽²⁾	+	α -hexachlorociclohexane ⁽¹⁾	+
Captan	+/-	β -hexachlorociclohexane ⁽¹⁾	+/-
Carbaryl	?	Hexachlorobenzene ⁽²⁾	+
Carbon tetrachloride ⁽¹⁾	+	Lindane	+/-
Chlordane ⁽¹⁾	+/-	Malathion	?
Chlordecone ⁽²⁾	+	Maleic hydrazide	?
Chlorobenzilate	+/-	Maneb	?
Chloroform	+	MCPA	ND
Chlorophenois:		Metoxychlor	?
— pentachlorophenol	?	Methylparathion	—
— 2,4,5-trichlorophenol	?	Methyl bromide	+/-
— 2,1,4,6-trichlorophenol	+	Mineral oils	
— TCDD	+	— highly refined	?
Chloropropham	?	Mirex ⁽²⁾	+
Chlorothalonil	+/-	Monuron ⁽²⁾	+/-
8-copper-hydroxyquinoline	?	Nitrofen ⁽¹⁾	+
2,4-D	?	Parathion	?
Diallate ⁽¹⁾	+/-	<i>o</i> -phenylphenol	?
1,2-dibromo-3-chloropropane ⁽²⁾	+	Piperonil buytoxide	?
<i>o</i> -dichlorobenzene	?	Propham	?
<i>p</i> -dichlorobenzene	+	Quintozene ⁽¹⁾	+/-
1,2-dichloroethane ⁽¹⁾	+	Sulfalate ⁽¹⁾	+
1,2-dichloropropane	+/-	2,4,5-T ⁽¹⁾	?
1,3-dichloropropene	+	Tetrachlorvinphos	+/-
DDT ⁽¹⁾	+	Thiram	?
Dichlorvos	?	Toxaphene ⁽¹⁾	+
Dicofol	+/-	Trichlorfon	?
Dieldrin ⁽¹⁾	+/-	Zectran	?
Endrin ⁽¹⁾	?	Zineb	?
Ethylene dibromide ⁽²⁾	+	Ziram	?
Ethylene oxide ⁽²⁾	+		

Evidenza: (+) sufficiente; (+/-) limitata; (?) inadeguata; (-) che suggerisce l'assenza di effetti cancerogeni; ND = non disponibili dati adeguati.

(1) Uso revocato in Italia.

(2) Non registrato in Italia.

Una precisazione sul DDT è opportuna: nella tabella 13 sono riportati gli esperimenti condotti sui roditori: il topo è la specie più suscettibile, il ratto lo è meno, nel criceto non si riesce a indurre il tumore. Questo dipende anche da

una diversa capacità metabolica delle diverse specie. Inoltre, la potenza dell'effetto oncogeno è molto bassa. Se il DDT è stato rimosso dall'ambiente, più che al suo debole potere oncogeno (agisce, verosimilmente, come promotore), lo si deve alle sue caratteristiche di elevata persistenza ambientale e ai conseguenti danni.

Tabella 13 — Cancerogenesi di alcuni organoclorurati nei roditori.

	DDT ⁽¹⁾		BHC		Dieldrin	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Topo	6	2	2	0	3	1 ⁽²⁾
Ratto	3	6	0	1	1 ⁽³⁾	6
Hamster	0	4				

Sono riportati il numero di esperimenti positivi (+) e negativi (-).

(1) Il topo metabolizza e accumula il composto maggiormente rispetto all'hamster. Il rischio da DDT è basso e il rapporto costi/benefici è a favore dei benefici. Il DDT è stato bandito per ragioni ambientali.

(2) Solo nel maschio.

(3) Evidenza limitata (±).

BHC = esaclorocicloesano.

Se focalizziamo l'attenzione su un più ampio campione di 90 fitofarmaci, che rappresenta pur sempre un campione significativo di quelli attualmente in uso e comprende quelli revisionati dallo IARC, dalla CCTN di Roma e dai gruppi tossicologici che operano presso l'assessorato all'agricoltura della Regione Emilia-Romagna, categorizzati in base alla più recente classificazione della CCTN (Tab. 7), possiamo osservare come la percentuale di composti per i quali vi è una evidenza piena o limitata nell'animale risulta un po' inferiore al 50% (Tab. 14) e a quella riportata nella rassegna dello IARC. Questo è dovuto

Tabella 14 — Cancerogenicità di 90 fitofarmaci secondo i criteri della CCTN (Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale - Istituto Superiore di Sanità - Roma).

Classificazione	N. composti (%)
Categoria 1	0
Categoria 2	24 (26,7%)
Categoria 3	19 (21,1%)
Categoria 4	44 ⁽¹⁾ (48,9%)
Categoria 5	3 ⁽²⁾ (3,3%)
Totale	90 (100,0%)

Da: IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic risk of Chemicals to Humans — supplement 7 (1987).

Relazioni della Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale ISS — Roma 86/12 e 87/4.

Proposta di classificazione di un primo elenco di fitofarmaci (erbicidi) — CCTN — febbraio 1988.

Gruppi Tossicologici Regione Emilia-Romagna — Assessorato Agricoltura (Erbicidi e Qualità delle produzioni — Lotta integrata) (1987-88).

(1) Per 3 composti (molinate, methylparathion, bentazone) è stata data una categoria 4-5, tendenzialmente negativa.

(2) Terbutilazine, carbaryl e trifluralin (con nitrosamine <0,4 ppm; altrimenti categoria 3).

Tabella 15 — Cancerogenicità di 90 fitofarmaci valutata secondo i criteri della Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale (CCTN) di Roma.

Fitofarmaco	Categoria	Fitofarmaco	Categoria
Alachlor	3	Heptachlor	3
Aldrin	3	α -hexachlorocyclohexane	2
2 (m-chlorophenoxy)-acetic acid (MCPA)	4	β -hexachlorocyclohexane	3
Amitrole	2	Hexachlorocyclohexane, technical grade	2
Aramite	2	Hexachlorobenzene	2
Atrazine	4	Hexazinone	4
Bentazone	4-5	Isobumeton	4
Bromacil	4	Krenite	4
Captan	3	Lindane	3
Carbaryl	5	Malathion	4
Carbon tetrachloride	2	Maleic hydrazide	4
Chlordane	3	Maneb	4
Chlordecone	2	Metoxychlor	4
Chlorobenzilate	3	Methyl parathion	4-5
Chloroform	2	Methyl bromide	3
Chlorophenols:		Metolachlor	3
— pentachlorophenol	4	Mineral oils:	
— 2,4,5-trichlorophenol	4	— class 5	4
— 2,4,6-trichlorophenol	2	Mirex	2
— 2,3,7,8-TCDD	2	Molinate	4-5
Chloroprotham	4	Monuron	3
Chlorothalonil	3	Nitrofen	2
Cyanazine	4	Parathion	4
8-copper-hydroxyquinoline	4	Pendimethalin	4
Dalapon	4	o-phenylphenol	4
2,4-D	4	Picloram	4
Diallate	3	Piperonyl butoxide	4
1,2-dibromo-3-chloropropane	2	Pyridate	4
1,2-dibromoethane	2	Propanil	4
Dicamba	4	Propham	4
O-dichlorobenzene	4	Quintozene	3
P-dichlorobenzene	2	Simazine	4
Dichlorobenzonitrile	4	Sulfallate	2
1,2-dichloroethane	2	2,4,5-T	4
1,2-dichloropropane	3	Terbutylazine	5
1,3-dichloropropene	2	1,1,2,2-tetrachloroethane	4
DDT	2	Tetrachloroethylene	2
Dichlorvos	4	Tetrachlorvinphos	3
Dicofol	3	1,1,1-trichloroethane	3
Dieldrin	3	Thiram	4
Endrin	4	Toxaphene	2
Ethylene oxide	2	Trichlorfon	4
Ethylenethiourea	2	Trifluralin	5
Ethidimuron	4	Zectran	4
Ferbam	4	Zineb	4
Formaldehyde	2	Ziram	4

al fatto che gli erbicidi rappresentano una classe di composti la cui documentazione di cancerogenicità è frequentemente inadeguata o suggerisce l'assenza di effetti oncogeni. La lista dei composti considerati è riportata in tabella 15. Per nessuno dei composti singolarmente considerati si ha evidenza di cancerogenicità sicura per l'uomo (categoria 1).

Tabella 16 — Proposta di classificazione della cancerogenicità di un primo elenco di fitofarmaci (erbicidi) - Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale (CCTN) (c/o Istituto Superiore di Sanità) - Febbraio 1988.

Fitofarmaco	Classificazione
Alachlor	2
Atrazine	4
Bentazone	4-5
Bromacil	4
Dalapon	4 ⁽¹⁾
Diclorobenzonitrile	4
Ethidimuron	4
Hexazinone	4
Isobumeton	4 ⁽¹⁾
Krenite	4 ⁽¹⁾
MCPA	4
Metolachlor	3
Pendimethalin	4
Picloram	4
Pyridate	4
Propanil	4
Simazine	4
Terbutylazine	5
Trifluralin	5 ⁽²⁾

(1) Non disponibili dati.

(2) Se impuro <0,4 ppm di nitrosamine; se impuro \geq 0,4 ppm: cat. 3.

Molinate cat. 4-5 (allocato secondo i criteri CCTN, non presente nel documento CCTN).

Passiamo ora ad esaminare le informazioni disponibili sugli erbicidi delle emergenze italiane. La CCTN ha lavorato alacremente negli ultimi due anni per revisionare le informazioni tossicologiche su una ventina di erbicidi. È stata fatta una proposta di classificazione (Tab. 16), che andrà a un hearing previsto entro la fine di quest'anno con i rappresentanti dell'industria e di altre organizzazioni, prima di essere definitivamente varata, dalla quale emerge che per dalapon, krenite e isobumeton non sono disponibili dati, che la terbutilazina e il trifluralin (con contaminazioni inferiori a 0,4 ppm di nitrosamine) sono non oncogeni, che il bentazone e il molinate sono tendenzialmente non oncogeni, pur in carenza di qualche particolare alla completezza e all'adeguatezza dell'informazione, che l'alachlor è cancerogeno di categoria 2 (più pericoloso) e il metolachlor di categoria 3 (come pure il trifluralin impuro per \geq 0,4 ppm di nitrosamine), mentre atrazine, MCPA, simazine e altri erbicidi hanno evidenza inadeguata di cancerogenicità. Dal punto di vista della potenza, poi, l'alachlor

è debole cancerogeno che induce tumori delle cavità nasali, della tiroide e dello stomaco nel ratto e adenomi polmonari ed epatocarcinomi nel topo. La stima di rischio fatta per l'assunzione giornaliera di 2 litri di acqua contaminata dal livello massimo tollerabile, definito 0,3 ppb ($\mu\text{g/l}$) (Tab. 17) da un comitato di esperti dell'OMS riunitosi a Roma lo scorso anno e che ha utilizzato il lavoro preparatorio della CCTN, è dell'ordine di 1 su 100.000 (1 morte per tumore in eccesso ogni 100.000 persone che bevono per tutta la vita un'acqua così contaminata). Sul diverso metabolismo di specie si sta giocando una grossa partita fra l'industria, che tende a ritenere il composto non cancerogeno per l'uomo, e le autorità preposte alla tutela della salute pubblica, che tendono a regolamentarlo come probabile cancerogeno umano. L'alachlor è così diventato un ulteriore composto modello sul quale si può realizzare un ulteriore progresso nella valutazione del potenziale cancerogeno e del rischio per l'uomo posto da composti chimici.

Tabella 17 — Linee guida per la qualità dell'acqua potabile - (WHO 1987).

1. Alachlor	0,3 ppb
2. MCPA	0,5 ppb
3. Atrazine	2 ppb
4. Metolachlor	5 ppb
5. Molinate	7 ppb
6. Pendimethalin	17 ppb
7. Simazine	17 ppb
8. Bentazone	25 ppb
9. Pyridate	60 ppb
10. Trifluralin	170 ppb
11. Propanil	175 ppb

Sull'atrazine, che ha dato il via alle revisioni sugli erbicidi, è bene essere chiari. A tutt'oggi non possiamo definirlo come cancerogeno, ma è un mutageno in sistemi sperimentali *in vitro* e *in vivo* su cellule somatiche, a potenza debole. Il suo problema maggiore è la persistenza (di media durata) nell'ambiente: per soddisfare i requisiti del DPCM 8.2.1985 (quantità massima nelle acque potabili pari a 0,1 ppb) occorre vietare l'uso di questo principio attivo nelle zone in cui, per le caratteristiche intrinseche del terreno, vi era facilità ad inquinare le falde, e attendere circa 3 anni, ovvero il tempo necessario per la sua completa degradazione. Il limite tossicologico dato dalla CCTN di Roma con un fattore di sicurezza pari a 2.000, è 1 ppb, ovvero due volte più cautelativo di quello dato dagli esperti dell'OMS (Tab. 17).

Infine, si fa cenno all'attività iniziata da due sottogruppi tossicologici che operano presso la Regione Emilia-Romagna (Assessorato Agricoltura e Alimentazione), l'uno sugli erbicidi indicati in tabella 18, che ha prodotto le prime valutazioni su 4 erbicidi già valutati dalla CCTN e su altri due, dicamba e cyanazine, non ancora revisionati (Tab. 19), e quello sui fitofarmaci usati in

Tabella 18 — Regione Emilia-Romagna - Assessorato Agricoltura e Alimentazione - "Gruppo Erbicidi" - Sottogruppo tossicologico.

Composti da sottoporre a valutazione nel periodo 1987-1990.

Diserbanti del mais	Diserbanti del riso
Atrazine	Molinate
Simazine	Propanil
Terbutylazine	Bentazone
Cyanazine	Oxadiazon
Alachlor	Bentiocarb
Pendimethalin	Tiocarbazil
EPTC	MCPA
Butylate	Triclopir
Dicamba	TCA
Pyridate	Dalapon
Bentazone	
2,4-D	
Linuron	

Tabella 19 — Regione Emilia-Romagna - Assessorato Agricoltura e Alimentazione - "Gruppo Erbicidi" - Sottogruppo tossicologico: erbicidi revisionati al 3.5.1988.

Erbicida	Classificazione di cancerogenicità
Pendimethalin	4
Simazine	4
Atrazine	4
Terbutylazine	5
Cyanazine	4
Dicamba	4 ⁽¹⁾

(1) Non disponibili dati.

lotta integrata riportati in tabella 20, i cui primi risultati sono riportati in tabella 21. Questi sottogruppi valutano le informazioni tossicologiche disponibili e, inoltre, quando si evidenziano carenze nella documentazione genotossica, provvedono ad eseguire alcune sperimentazioni a breve termine. Per sottolineare di nuovo l'aspetto della potenza dell'effetto genotossico si rimarca che l'evidenza di mutagenesi del carbaryl in sistemi *in vitro* è allocata in categoria 3, come pure quella del suo N-nitrosoderivato: tuttavia, a parte il fatto che tutti i saggi eseguiti sul nitroso derivato sono positivi contro solo il 50% circa di quelli giudicati adeguati dal sottogruppo relativamente al carbaryl, il nitrosoderivato è mutageno molto potente, il carbaryl è debole mutageno. Se tutto il carbaryl ingerito con i cibi dalla popolazione generale fosse trasformato, alle condizioni acide presenti nello stomaco, in nitrosoderivato — in realtà la resa della reazione è 0,001% — e se la quantità di carbaryl ingerito con i cibi fosse rilevante — misure effettuate negli USA lo escludono perché l'assunzione giornaliera è compresa tra 0 e 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ di peso corporeo (Cranmer, 1986) —, dovremmo fortemente temere questo prodotto di trasformazione endogena.

Le schede prodotte dai gruppi di lavoro regionali possono essere richieste dagli interessati all'assessorato Agricoltura e Alimentazione della Regione Emilia-Romagna, le valutazioni prodotte dalla CCTN potranno essere richieste all'Istituto Superiore di Sanità, dopo l'effettuazione dell'hearing prima citato.

Tabella 20 — Regione Emilia-Romagna - Assessorato Agricoltura e Alimentazione - Progetto di lotta integrata - Gruppo "Qualità delle produzioni" - Sottogruppo "Aspetti tossicologici".
Composti da sottoporre a valutazione tossicologica nel periodo 1987-1990.

1. mancozeb	13. ziram
2. azinphos methyl	14. benomyl
3. parathion methyl	15. diflubenzuron
4. cyhexatin	16. vinclozolin
5. carbaryl	17. oxidemeton methyl
6. thiram	18. quinalphos
7. amitraz	19. captan
8. DNOC	20. bitertanol
9. fenarimol	21. parathion
10. dithianon	22. ossicloruro di rame e rame
11. metalaxyl	23. zolfo
12. propargite	

Tabella 21 — Regione Emilia-Romagna - Assessorato Agricoltura e Alimentazione - Progetto di lotta integrata, gruppo "Qualità delle produzioni", sottogruppo "Aspetti tossicologici": fitofarmaci revisionati al 29.4.1988.

Fitofarmaco	Classificazione dell'oncogenicità
Mancozeb (ETU)	4 (2)
Azinphos methyl	4
Parathion methyl	4-5
Cyhexatin	4
Carbaryl (N-nitrosocarbaryl)	5 (2)

La classificazione ricalca quella della CCTN di Roma:

cat. 1 = oncogeno accertato per l'uomo,

cat. 2 = evidenza sufficiente nell'animale (probabile oncogeno per l'uomo),

cat. 3 = evidenza limitata per l'animale (possibile oncogeno per l'uomo),

cat. 4 = evidenza inadeguata (studi inadeguati o assenti),

cat. 5 = non oncogeno in almeno 2 specie animali in esperimenti adeguati.

Poche sono le informazioni disponibili sull'esposizione umana. La IARC (IARC Monographs, 1983, 1986, 1987) indica evidenza inadeguata per esposizione a organoclorurati (DDT in particolare) e a organofosforici ed evidenza limitata per esposizione occupazionale a clorofenoli e a clorofenossiacetici, contaminati o meno da diossina (2,3,7,8-TCDD). L'evidenza riguarda eccessi di incidenza di sarcomi dei tessuti molli, linfomi maligni (in particolare linfomi non-Hodgkin e mieloma multiplo). Non tutti gli studi a corte e caso-controllo che riguardano diversi tipi di esposizione (addetti alla produzione, addetti al

diserbo di binari e piazzali di stazioni ferroviarie, esposti in Vietnam ai diserbanti usati massivamente, esposti a emissioni accidentali, incluse le fughe di diossina a causa di incidenti, agricoltori), portano a risultati significativi e forniscono le stesse evidenze per i possibili organi/tessuti bersaglio di esposizioni a miscele di composti. La IARC classifica l'esposizione ai clorofenossiacetici in gruppo 2B e non in 2A perché i dati sperimentali sui singoli fenossiacetici non danno evidenza di cancerogenicità per l'animale. Solo l'ottenimento di ulteriori risultati, tutti coerenti, in studi ad es. caso-controllo di popolazione policentrici con reclutamento di migliaia di casi, svolti in diverse nazioni, potrà determinare, in un futuro probabilmente prossimo, il convincimento che l'esposizione a clorofenossiacetici è sicuramente cancerogena per l'uomo.

Ulteriori indizi, in genere labili e che necessitano di approfondimenti, derivano da studi condotti su utilizzatori di pesticidi negli USA, in Nuova Zelanda, in Svezia, in Australia e in Italia, e riguardano neoplasie emolinfopoietiche, prostatiche, cutanee, gastriche, encefaliche, ovariche, polmonari e delle cavità nasali. I dati relativi a singole esposizioni (es. amitrolo, MCPA, 1,3-dicloropropene o bromuro di metile) determinano, invece, evidenza inadeguata per l'uomo.

Considerazioni conclusive

Quanto può pesare il contributo dei fitofarmaci alle cause di morte per tumore nella popolazione umana? Trattandosi di inquinanti ambientali dovrebbero essere ricompresi nella stima fornita alla fine degli anni '70 negli USA da Doll e Peto (1983) e pesare meno dell'1% come esposizione complessiva (Tab. 22) e ancor meno come singola esposizione della popolazione generale a singoli principi attivi.

Questo non significa che dobbiamo necessariamente bere acqua inquinata, che determina comunque un extra rischio, anche se trascurabile dal punto di vista quantitativo (il rischio tossicologico zero non esiste). L'obiettivo a cui tendere è un'acqua più pura possibile, anche se la assoluta purezza rimarrà verosimilmente un'utopia per vari motivi tra i quali l'affinamento delle tecniche di analisi che consente di scoprire tracce di composti inquinanti, non solo artificiali, che sono tossicologicamente attivi a dosaggi certamente molto più elevati.

Esiste circa il 50% di ignoto sui fitofarmaci: sarà il giardino dell'Eden o il più profondo inferno? Occorre dare risposte con indagini, sperimentazioni, valutazioni e usi razionali che mirino a utilizzare le quantità realmente necessarie, a scegliere i principi attivi meno tossici, a controllare capillarmente la

presenza dei residui e il rispetto dei limiti di legge per i prodotti destinati all'alimentazione e per le acque potabili, ad approfondire le problematiche tossicologiche connesse alla copresenza di diversi principi attivi — ciascuno valutato finora individualmente (composto per composto) — e le conseguenti interazioni negative (effetti men che additivi) o positive (effetti additivi o moltiplicativi (sinergici)).

Tabella 22 — Stima di rischio di morte per tumore attribuibile a differenti fattori ambientali⁽¹⁾.

Fattori	Percentuale di rischio	Modificazione del rischio
Alimentazione	35	probabilmente riducibile
Tabacco	30	sicuramente riducibile
Agenti infettivi	10	?
Abitudini sessuali e storia riproduttiva	7	riducibile al 5%
Occupazione	4	riducibile attraverso una migliore identificazione dei rischi occupazionali
Alcool	3	dipendente da altri fattori ambientali
Inquinamento	2	dipendente principalmente dai sottoprodotti dei combustibili fossili nell'atmosfera urbana
Luce solare	1,6	?
Radioattività naturale	1,4	non riducibile
Additivi alimentari	<1	?
Prodotti industriali	<1	?
Pratiche mediche	0,5	dipendente dall'assunzione di farmaci
Rx-diagnostica e terapia	0,5	riducibile con diminuzione di frequenza d'uso
Fattori ignoti	?	?

(1) Da: R. Doll e R. Peto. Le cause del cancro. Prospettive di prevenzione. Il Pensiero Scientifico Editore, 1983.

Tabella 23 — Problemi aperti.

1. Migliorare l'educazione scientifica
2. Fornire una corretta informazione
3. Controllare sistematicamente il rispetto dei limiti massimi permessibili
4. Effettuare una sorveglianza epidemiologica definendo ulteriori valori di massima esposizione professionale consentita e, possibilmente, riducendone alcuni
5. Eliminare il vincolo di confidenzialità alla documentazione tossicologica
6. Creare centri di riferimento nazionali e/o regionali per la sperimentazione tossicologica e come apporto alle valutazioni espresse da commissioni nazionali (es. Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale)
7. Revisionare i composti in uso da molto tempo, continuando il vaglio preventivo dei nuovi composti, inclusi i prodotti "naturali-biologici" e delle biotecnologie
8. Creare banche dati e un successivo flusso informativo
9. Etichettare i prodotti
10. Incentivare la ricerca sui meccanismi di tossicità e sull'interazione tra diversi composti (principi attivi, sostanze inerti, ecc.)
11. Ridefinire il fattore di "sicurezza" nelle estrapolazioni tra specie e interindividuali

Questi non sono gli unici problemi aperti (Tab. 23), ma siamo noi che possiamo e dobbiamo decidere il nostro futuro con interventi razionali suggeriti dalla comunità scientifica, fatti propri dagli organi esecutivi preposti alla guida delle nazioni, recepiti dagli utilizzatori secondo le buone pratiche di uso e accettati da una popolazione generale educata e informata, meno emotiva e maggiormente incline a una riflessione secondo logica. L'orientamento attuale di operare una lotta integrata che utilizzi tutti i mezzi biologici, meccanici o altri disponibili e riduca l'impatto chimico va fortemente sostenuto come pure i tentativi in atto con le biotecnologie. Su queste un'unica precauzione: sottoponiamo i prodotti biotecnologici, come pure quelli "naturali", allo stesso vaglio preventivo ecologico e tossicologico, cui sono sottoposti i nuovi composti chimici di sintesi per operare veramente una prevenzione primaria. Infatti, il potenziamento delle difese naturali verso gli insetti o altri patogeni si realizza anche mediante un'aumentata produzione di fitofarmaci naturali da parte del vegetale, che può rendere non commestibile per l'uomo il prodotto agricolo finito.

È dunque del tutto utopistico un abbandono immediato di tutti i mezzi chimici (quali mezzi di lotta alternativi si possono attuare in caso di invasione da cavallette?), molti dei quali, è bene ricordare, vengono largamente usati, forse con troppa disinvoltura, anche come presidi sanitari domestici (insetticidi, ecc.).

Per una trattazione più ampia della cancerogenicità dei fitofarmaci e dell'intera problematica tossicologica e agronomica dei fitofarmaci si rinvia al volume del gruppo di consulenza al Rettore dell'Università di Bologna per l'igiene e la tutela dell'ambiente (Goidanich e Pratella, 1988).

BIBLIOGRAFIA

- CRANMER, M.F., 1986. Carbaryl — a toxicological review and risk analysis. *Neurotoxicology*, 7, 251-328.
- DOLL, R., PETO, R., 1983. Le cause del cancro. Prospettive di prevenzione. Il Pensiero Scientifico Editore.
- GOIDANICH, G., PRATELLA, G., 1988. Fitofarmaci, igiene e ambiente, Gruppo per l'igiene e la tutela dell'ambiente dell'Università di Bologna, Maggioli Editore.
- GOLD, L.S., SLONE, T.H., BACKAM, G.M., MAGAW, R., DA COSTA, M., LOPIPERO, P., BLUMENTHAL, M., AMES, B.N., 1987. Second chronological supplement to the carcinogenic potency database: standardized results of animal bioassays published through December 1984 and by the National Toxicology Program through May 1986. *Environmental Health Perspectives*, 74, 237-329.
- IARC, Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals for humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1979, suppl. 1.

- IARC, Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1983, vol. 30.
- IARC, Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1986, vol. 41.
- IARC, Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1987, suppl. 7.
- MAZZULLO, M., BARTOLI, S., BONORA, B., COLACCI, A., GRILLI, S., LATTANZI, G., NIERO, A., TURINA, M.P., PARODI, S., 1988. Benzene adducts with rats nucleic acids and proteins: dose-response relationship after treatment in vivo. *Environmental Health Perspectives*, in press, (presentato all'International Symposium on Benzene Toxicity, Metabolism and Carcinogenicity, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, N.C., March 14-16, 1988).
- PARODI, S., TANINGHER, M., SANTI, L., 1982. Alkaline evolution in vivo: fluorimetric analysis in rats. Quantitative predictivity of carcinogenicity, as compared with other short-term tests. In: Bridges BA, Butterworth BE, Weinstein IB (eds.), "Indicators of genotoxic exposure". Cold Spring Harbor Laboratory, Banbury Rep. 13, 137-155.
- PURCHASE, I.F.H., 1980. Inter-species comparisons of carcinogenicity. *Br. J. Cancer*, 41, 454-468.
- STEWART, W.W., FEDER, N., 1987. The integrity of the scientific literature. *Nature*, 325, 207-214.
- TENNANT, R.W., MARGOLIN, B.H., SHELBY, M.D., ZEIGER, E., HASEMAN, J.K., SPALDING, J., CASPARY, W., RESNICK, M., STASIEWICZ, S., ANDERSON, B., MINOR, R., 1987. Prediction of chemical carcinogenicity in rodents from in vitro genetic toxicity assays. *Science*, 236, 933-941.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), *Environmental Health* no. 27, Copenhagen 1987.