

Pesticidi e neoplasie

Giacomo Toffol, Laura Reali

Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

I pesticidi utilizzati in agricoltura si ritrovano in un'alta percentuale delle acque sia superficiali che profonde del nostro territorio, diventando così un importante contaminante della nostra alimentazione. Da anni gli studi hanno evidenziato il possibile ruolo di queste sostanze nella patogenesi delle neoplasie. Anche un recente studio che presenta una revisione aggiornata delle prove disponibili, mette in evidenza queste correlazioni descrivendo i possibili meccanismi molecolari che rendono plausibili tali associazioni. Per evitare questo rischio è bene che almeno durante la gravidanza venga evitata il più possibile l'esposizione a queste sostanze.

Pesticides and tumors

The pesticides used in agriculture are found in a high percentage of both superficial and deep waters of our territory, thus becoming an important contaminant of our diet. Studies have shown the possible role of these substances in the pathogenesis of tumors. A recent study presenting an updated review of the available evidences highlights these correlations and describes the possible molecular mechanisms that make such associations plausible. To avoid this risk, exposure to these substances should be avoided as much as possible or at least during pregnancy.

Cosa sono i Pesticidi

I pesticidi sono sostanze chimiche prodotte per proteggere le coltivazioni, preservare gli alimenti e prevenire le malattie trasmesse da insetti. Sono tossici per definizione (biocidi), vengono usati infatti proprio per la loro capacità di uccidere, ridurre o respingere insetti, erbe infestanti, roditori, funghi, alghe e altri organismi, che possono minacciare le coltivazioni, la salute e l'economia. Agiscono bloccando i sistemi metabolici degli agenti infestanti o inibendone enzimi fondamentali, spesso molto simili o addirittura identici a quelli umani (ad es. l'acetilcolinesterasi) e non sono selettivi, per questo rappresentano un rischio per la salute dell'uomo e dell'ambiente. I ben noti effetti tossici da esposizione acuta, come irritazioni della pelle, degli occhi, delle vie respiratorie ed effetti neurotossici di grado variabile, in relazione alla entità dell'esposizione, fino all'avvelenamento sono meno frequenti nei paesi più avanzati, dove sono più frequenti e subdoli gli effetti tossici per esposizioni croniche e a bassi dosaggi.

Il consumo di pesticidi in Italia

Nel 2016 sono stati venduti in Italia 124.1 milioni di chilogrammi di prodotti fitosanitari, con poco più di 60 milioni di chilogrammi di principi attivi [1]. Diverse delle sostanze utilizzate sono nocive per la salute, in modo particolare per i bambini, che possono essere esposti sia per via inalatoria e transcutanea, sia soprattutto attraverso l'assunzione costante di piccole dosi con il cibo e l'acqua. Il più recente Rapporto nazionale dei pesticidi nel-

le acque pubblicato dall'ISPRA e riportante i risultati delle analisi effettuate nel biennio 2015-2016 dimostra il significativo livello di inquinamento delle acque del territorio italiano. Nel 2016, ultimi dati disponibili, nelle acque superficiali sono stati trovati pesticidi nel 67% dei punti di monitoraggio (con valori superiori ai limiti ambientali nel 23.9%); nelle acque sotterranee nel 33.5% dei punti (con valori superiori ai limiti ambientali nell'8.3%) [2]. Le concentrazioni misurate sono in genere frazioni di µg/L, ma gli effetti nocivi di molte di queste sostanze si possono manifestare anche a concentrazioni molto basse. Sempre più evidente inoltre è la presenza di miscele, con un numero medio di circa 5 sostanze e un massimo di 55 sostanze in un singolo campione.

Effetti sulla salute

I pesticidi persistono molto a lungo nell'ambiente e si diffondono in vario modo nel suolo e nelle acque. Da qui entrano nella catena alimentare, si accumulano nei tessuti e nel sangue, e sono in grado di attraversare la placenta, arrivando quindi al feto. Con esclusione delle persone professionalmente esposte ai fitofarmaci e delle loro famiglie, nella popolazione generale di tutte le età l'esposizione attraverso gli alimenti rappresenta la sorgente più importante per almeno due grandi classi di prodotti: i pesticidi organo clorati e gli organo fosfati [3-4]. Risalgono agli anni 80 le prime segnalazioni sul rischio per la salute umana dei pesticidi, e da allora gli studi si sono concentrati prevalentemente sul rischio di neoplasie e sugli effetti a carico del sistema nervoso centrale e degli organi endocrini. Molti pesticidi, a partire dagli storici DDT ed atrazina per arrivare ai più recenti prodotti organo clorati ed organo fosfati, sono interferenti endocrini in grado di contribuire alla genesi di numerose patologie endocrino- correlate tra cui obesità, diabete, patologie riproduttive, neoplasie, patologie tiroidee e disturbi del neurosviluppo [5]. Gli studi che hanno rilevato una associazione tra cancro ed esposizione ai pesticidi in epoca post-natale sono numerosi, perché storicamente è questa l'associazione che è stata studiata per prima ed è a questi lavori che si deve la conferma dell'esistenza di particolari finestre critiche (es. 0-3 anni) di suscettibilità in età pediatrica. Ma negli ultimi anni anche l'esposizione ai pesticidi in epoca prenatale, sempre a causa del lavoro dei genitori, ha assunto rilievo progressivamente maggiore come fattore di rischio per l'insorgenza di tumori pediatrici (leucemia linfatica acuta, linfomi, tumori cerebrali, renali) su base principalmente epigenetica. L'esposizione materna e paterna ai pesticidi, sia professionale che ambientale, è stata collegata inoltre a rischio di morte fetale e di aborto spontaneo [6-7]. L'esposizione cronica a bassi livelli di pesticidi è stata correlata alle leucemie dell'infanzia, e l'esposizione parentale ai pesticidi è stata identificata come una possibile causa di tumori cerebrali [7-8]. Le conclusioni di tutti questi studi sono che il periodo prenatale e i primi 2-3 anni di vita possano rappresentare la fase di

maggior vulnerabilità.

L'eziologia dei tumori maligni dei bambini è certamente multifattoriale ed in gran parte ancora sconosciuta, ma l'esposizione materna a fattori ambientali può giocare un ruolo importante nella loro patogenesi. Molti composti a cui la madre può essere esposta sono infatti in grado di attraversare la placenta e di agire, mediante effetti genomici, epigenomici o non genomici, bloccando o modificando la differenziazione di cloni di cellule fetali, favoriti in questo ruolo anche dalla ridotta capacità metabolica detossificante del feto rispetto alle età più avanzate. L'esposizione transplacentare include, oltre ad una miscela di sostanze mutagene e cancerogene, anche le radiazioni e numerose sostanze note come interferenti endocrini, (IE) ritrovati da molti studi nel sangue materno e del cordone ombelicale. Addirittura la concentrazione di alcuni IE, come il bisfenolo A, risulta superiore nel liquido amniotico che nel sangue materno, indicando una maggiore esposizione del compartimento fetale [9]. Queste sostanze possono predisporre i tessuti fetali al rischio di tumore, ad esempio alterando i modelli di sviluppo della metilazione, proliferazione e differenziazione.

Dal 1998 ad oggi sono state pubblicate almeno 12 revisioni sistematiche della letteratura, le prime due su diversi tumori e gruppo eterogenee per arrivare a una metanalisi formale [10-11], a differenza delle 10 successive, mirate a esaminare il rapporto tra pesticidi e singoli tumori in età pediatrica (leucemie, linfomi e tumori cerebrali, soprattutto, ma anche neuroblastoma e Tumore di Wilms) (Tabella 1). Da una valutazione globale tutte queste revisioni, tranne quella sul Neuroblastoma, mostrano una associazione positiva e spesso significativa tra rischio di tumori e esposizione a pesticidi indoor e outdoor, in particolare durante la gravidanza e nei primi 2-3 anni di vita. L'associazione è meno forte quando si prende in esame solo l'attività paterna (occupazionale o domestica/giardino). Ciononostante praticamente tutte le revisioni concludono che: gli studi disponibili non sono in grado di stabilire un nesso certo di causalità; che è difficile escludere altri fattori confondenti che interferiscono con l'esposizione ai pesticidi; che sono necessari follow-up più lunghi delle coorti esistenti, con misure più accurate e indici più obiettivi dell'esposizione, per esaminare anche potenziali relazioni di dose-risposta, possibilmente con maggiore dettaglio per gli specifici pesticidi e i sottogruppi correlati; che dovrebbe essere valutato meglio il ruolo dei meccanismi di interazione geni-ambiente. Nell'attesa però che vengano effettuati nuovi studi con le caratteristiche sopra elencate, va sottolineato che la presenza di una associazione positiva in quasi tutti gli studi finora effettuati, su differenti popolazioni affette da diversi tumori, in diversi periodi di tempo e con disegni diversi, fa ritenere molto probabile che l'esposizione a pesticidi di donne in gravidanza e di bambini possa giocare un ruolo importante nella patogenesi delle neoplasie dell'infanzia e in particolare che il periodo prenatale, oltre ai primi 2-3 anni di vita possa rappresentare una finestra di particolare vulnerabilità.

Recentemente è stata pubblicata una revisione che ha cercato di riassumere le conoscenze sulle associazioni tra esposizione transplacentare a sostanze chimiche e radiazioni e rischio di neoplasia nei bambini. Sono stati studiati in particolare inquinanti atmosferici, radiazioni, pesticidi ed altri contaminanti di cibo ed acqua, senza trascurare l'effetto di alcune nocive abitudini vo-

luttuarie come il consumo di alcool ed il fumo di sigaretta [12]. Per la maggior parte delle sostanze analizzate sono stati valutati i possibili meccanismi molecolari, dimostrati da studi sperimentali, che rendono plausibili tali correlazioni. Per quanto concerne il tema dei pesticidi vengono analizzati soprattutto gli studi relativi al DDT, che seppur bandito in molte aree del mondo è ancora presente nell'organismo di molte donne in età fertile soprattutto di origine non europea, e ai più recenti pesticidi organo fosfati (chlorpyrifos, methylparathion, malathion, methyl-carbamates (methomyl), e l'erbicida paraquat). Recenti studi hanno confermato una correlazione tra esposizione materna a DDT e tumori della mammella nelle figlie femmine, e dei testicoli nei figli maschi. Queste osservazioni concordano con quanto evidenziato da studi sperimentali in vitro e in vivo, che hanno dimostrato sia un effetto del DDT sui recettori nucleari implicati nello sviluppo del tumore del seno, sia un effetto estrogenizzante in grado di aumentare il rischio di tumore del testicolo. Molti pesticidi organo fosfati sono risultati correlati inoltre a leucemia linfatica e mielocitica, e ciò potrebbe essere collegato alla capacità, dimostrata sperimentalmente per tali sostanze, di causare danni ossidativi al DNA, arresto della mitosi e di agire come inibitori della topoisomerasi II, tutti fenomeni ritenuti importanti per la genesi delle leucemie [13]. Anche il neuroblastoma infine è stato messo in correlazione con esposizione lavorativa a pesticidi durante la gravidanza [14]. Tralasciamo a questo punto le altre sostanze prese in esame da questa revisione [12], in quanto non pertinenti al tema dei pesticidi, per commentare altre due caratteristiche importanti di questo articolo. L'osservazione di come gli effetti di tutte le sostanze prese in esame siano modulati da alcuni fattori volontari come l'assunzione di vitamine, la dieta, l'abitudine al fumo e il consumo di alcolici, oltreché da patologie croniche come il diabete. Ricordiamo ad esempio che anche il consumo di alcol prima e durante la gravidanza è associato ad un aumento del rischio di leucemia [15]. Questa osservazione, se da un lato rinforza l'importanza di una educazione sanitaria mirata alle donne in età fertile, dall'altro complica ulteriormente lo studio delle correlazioni tra sostanze esogene e tumori, che per ottenere risultati definitivi necessiterà quindi di coorti molto grandi di neonati seguiti con follow-up di molti anni. Quello che sappiamo ora è comunque già sufficiente per formulare alcuni messaggi chiave: l'esposizione soprattutto materna a molte sostanze inquinanti è molto probabilmente correlata a un maggior rischio di neoplasie nella prole. Una particolare attenzione va quindi posta, soprattutto nella delicata fase di sviluppo prenatale, a evitare il più possibile l'esposizione ai pesticidi per le madri, sia a quelli utilizzati abitualmente per uso domestico contro gli insetti nocivi, che in questa fase della vita dovrebbero essere banditi, sia a quelli presenti nel cibo, mediante la scelta, ove possibile, di alimenti provenienti da allevamenti e coltivazioni biologiche.

Tabella. Principali Metanalisi su Pesticidi e Tumori nei bambini 2009-2018

REVISIONE	OBIETTIVO	RISULTATI	CONCLUSIONI
<p>1. Van Maele-Fabry G, et al. Residential exposure to pesticides as risk factor for childhood and young adult brain tumors: A systematic review and meta-analysis.</p> <p>Environ Int. 2017;106:69-90</p>	<p>Studiare l'associazione tra esposizione residenziale / domestica a pesticidi e tumori cerebrali infantili (TCB). Chiarire le variabili che potrebbero influenzare i risultati.</p>	<p>18 studi caso-controllo</p> <p>L'associazione rilevata, cumulando tutti gli studi, è statisticamente significativa, senza evidenza di incoerenza o bias di pubblicazione: (OR: 1,26, IC 95%: 1,13-1,40)</p> <p>Rischi maggiori sono in particolare per esposizione a insetticidi e insorgenza di gliomi: per tutti i periodi di esposizione, per l'esposizione indoor e in particolare, durante il periodo prenatale, per tutte le stratificazioni che coinvolgono insetticidi (eccetto quelli per uso esterno), per i trattamenti per animali domestici, per il trattamento delle pulci / zecche, per bambini fino a 15 anni dalla diagnosi.</p>	<p>L'esposizione residenziale / domestica ai pesticidi è un fattore di rischio per TCB.</p> <p>Questa associazione appare con coerenza, quando si combinano tutti gli studi. I rischi aumentati si verificano in particolare per l'esposizione ai pesticidi indoor.</p> <p>Anche se non è possibile stabilire un rapporto di causalità con questo tipo di studi, i risultati supportano la necessità di ridurre l'esposizione residenziale ai pesticidi.</p>
<p>2. Chen M, et al. Residential Exposure to Pesticide During Childhood and Childhood Cancers: A Meta-Analysis.</p> <p>Pediatrics 2015;136(4):719-29</p>	<p>Esaminare le possibili associazioni tra esposizioni residenziali a pesticidi e tumori infantili.</p>	<p>13 studi caso-controllo</p> <p>Esposizione infantile a insetticidi in casa, ma non all'aperto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leucemia OR = 1.47; IC 95%, 1.26-1.72; - Linfomi (OR = 1.43; IC 95%, 1.15-1.78; <p>Esposizione a erbicidi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leucemia OR = 1.26, IC 95%, 1.10-1.44 	<p>I bambini esposti a insetticidi in casa hanno un aumentato rischio di neoplasie ematopoietiche infantili. Sono necessari ulteriori studi per confermare tale associazione.</p>
<p>3. Van Maele-Fabry G, et al. Parental occupational exposure to pesticides as risk factor for brain tumors in children and young adults: a systematic review and meta-analysis.</p> <p>Environ Int. 2013;56:19-31.</p>	<p>Esaminare la potenziale associazione tra lavoro dei genitori, esposizione a pesticidi e tumori cerebrali nei bambini e giovani adulti.</p>	<p>20 studi</p> <ul style="list-style-type: none"> - ORs studi caso- controllo: 1.30; IC 95%:1.11-1.53), - ORs studi di coorte: 1.53, IC 95%: 1.20-1.95. 	<p>Il rischio di tumori cerebrali è significativamente più elevato in caso di esposizione prenatale professionale di ambedue i genitori.</p>
<p>4. Moore A, et al. Paternal occupational exposure to pesticides and risk of neuroblastoma among children: a meta-analysis.</p> <p>Cancer Causes Control. 2011; 22(11):1529-36</p>	<p>Valutare la possibile associazione tra esposizione professionale paterna a pesticidi e rischio di Neuroblastoma nella prole.</p>	<p>9 studi caso controllo e di coorte</p> <ul style="list-style-type: none"> - RRm: 1.07 (95% CI 0.79-1.46). 	<p>Gli studi selezionati non supportano l'associazione tra esposizione professionale paterna a pesticidi e neuroblastoma in età pediatrica.</p>
<p>5. Vinson F, et al. Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies.</p> <p>Occup Environ Med. 2011; 68(9):694-702</p>	<p>Valutare la possibile correlazione tra esposizione a pesticidi e cancro in età pediatrica.</p>	<p>40 studi caso-controllo o di coorte</p> <p>Per esposizione materna (lavoro/casa/ giardino):</p> <ul style="list-style-type: none"> - ORs studi caso-controllo = 1.53; 95% CI 1.22- 1.91 - ORs studi di coorte = 1.48; 95% CI 1.26 -1.75. <p>Per esposizione paterna:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prenatale OR=1.49; 95% CI 1.23-1.79 - postnatale OR=1.66; 95% CI 1.11- 2.49. 	<p>L'incidenza di cancro in età pediatrica è associata con l'esposizione dei genitori durante il periodo prenatale. Aumentato il rischio di linfoma e leucemia nei figli di madri esposte a pesticidi in epoca prenatale. OR più alto se l'esposizione materna è sia in casa, che professionale. Aumentato rischio di cancro cerebrale per esposizione paterna sia prima che dopo la nascita.</p>

REVISIONE	OBIETTIVO	RISULTATI	CONCLUSIONI
<p>6. Bailey HD, et al. Exposure to professional pest control treatments and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia.</p> <p>Int J Cancer. 2011;129(7):1678-88.</p>	<p>Indagare se il trattamento professionale con antiparassitari indoor/outdoor prima della nascita o durante l'infanzia, aumenta il rischio di LLA pediatrica.</p>	<p>9 studi di coorte o caso-controllo</p> <p>Per ciascun trattamento antiparassitario, con esposizione nei 12 mesi prima della gravidanza: - ORs: 1.19 (95% CI 0.83-1.69)</p> <p>Per esposizione durante la gravidanza: - OR 1.30 (95% CI 0.86-1.97)</p> <p>Esposizione dopo la nascita: - OR: 1.24 (95% CI 0.93-1.65)</p> <p>Le esposizioni post-nascita, se avvengono a 2-3 anni di età, sono associate a OR più elevati.</p>	<p>Rischio moderatamente aumentato di Leucemia Linfoblastica Acuta per uso professionale di antiparassitari durante la gravidanza e nei primi 2-3 anni di vita del bambino.</p>
<p>7. Van Maele-Fabry G, et al. Residential exposure to pesticides and childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis.</p> <p>Environ Int. 2011;37(1):280-91.</p>	<p>Valutare l'associazione tra esposizione a pesticidi residenziale / domestica / e leucemia infantile, per fornire una stima quantitativa del rischio.</p>	<p>13 studi caso-controllo</p> <p>Cumulando tutti gli studi: - mRR 1.74, 95% CI 1.37-2.21.</p> <p>Per esposizione durante la gravidanza: - mRR 2.19, 95% CI: 1.92-2.50.</p> <p>Per esposizione domestica: - mRR 1.74, 95% CI: 1.45-2.09</p> <p>Per esposizione a insetticidi: - mRR 1.73, 95% CI: 1.33-2.26)</p> <p>Rischio di leucemia acuta non linfocitica: - mRR: 2.30, 95% CI: 1.53-3.45.</p> <p>Per esposizione dei bambini all'aperto: - mRR 1.21, 95% CI: 0.97-1.52; a erbicidi mRR: 1.16, 95% CI: - 0.76-1.76</p>	<p>L'esposizione a pesticidi residenziali soprattutto durante, ma anche dopo la gravidanza è associata con leucemia pediatrica.</p>
<p>8. Chu A, et al. Wilms' tumour: a systematic review of risk factors and meta-analysis.</p> <p>Paediatr Perinat Epidemiol. 2010;24(5):449-69.</p>	<p>Esaminare i fattori di rischio perinatali e ambientali per il tumore di Wilms (TW), che rappresenta il 95% di tutti i tumori renali nei bambini < 15 aa. di età.</p>	<p>37 studi di coorte, caso-controllo e caso-coorte</p> <p>Aumentato rischio TW associato a: esposizione materna a pesticidi prima della nascita del bambino - OR 1.37 [95% CI 1.09-1.73]</p> <p>elevato peso alla nascita: - OR 1.36 [95% CI 1.12-1.64])</p> <p>nascita pretermine: - OR 1.44 [95% CI 1.14, 1.81]</p>	<p>Questa revisione, pur con alcuni limiti, suggerisce un ruolo per alcuni fattori di rischio perinatali e ambientali nella etiologia del TW.</p>
<p>9. Turner MC, et al. Residential pesticides and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis.</p> <p>Environ Health Perspect. 2010;118(1):33-41.</p>	<p>Valutare la relazione tra esposizione residenziale/ casalinga a pesticidi durante finestre critiche di esposizione (periodo pre-concezionale, gravidanza, infanzia) e leucemia in età pediatrica.</p>	<p>17 studi caso controllo o di coorte</p> <p>Esposizione in gravidanza a pesticidi residenziali: ORs 1.54; 95% CI, 1.13-2.11; a insetticidi OR: 2.05; 95% CI, 1.80-2.32 a erbicidi OR: 1.61; 95% CI, 1.20-2.16.</p> <p>Esposizione durante l'infanzia a pesticidi residenziali: OR = 1.38; 95% CI, 1.12-1.70 a insetticidi: OR = 1.61; 95% CI, 1.33-1.95, a erbicidi: OR = 0.96; 95% CI, 0.59-1.58</p>	<p>Esiste associazione positiva tra leucemia pediatrica e esposizione residenziale a pesticidi.</p>

REVISIONE	OBIETTIVO	RISULTATI	CONCLUSIONI
<p>10. Wigle DT, et al. A systematic review and meta-analysis of childhood leukemia and parental occupational pesticide exposure.</p> <p>Environ Health Perspect. 2009;117(10):1505-13.</p>	<p>Valutare la possibile associazione tra leucemia dell'età pediatrica ed esposizione dei genitori a pesticidi per lavoro.</p>	<p>31 studi (26 caso-controllo e 5 di coorte)</p> <p>Esposizione professionale materna prenatale: - OR:2.09; 95% CI, 1.51-2.88</p> <p>Associazione più forte negli studi con alta esposizione: - OR: 2.45; 95% CI, 1.68-3.58 ed in ambiente rurale: - OR: 2.44; 95% CI, 1.53-3.89</p> <p>Esposizione professionale materna prenatali a insetticidi: - OR: 2.72; 95% CI, 1.47-5.04 e erbicidi: - OR: 3.62; 95% CI, 1.28-10.3</p> <p>Esposizione professionale paterna - OR: 1.09; 95% CI, 0.88-1.34)</p>	<p>La leucemia pediatrica è associata a esposizione materna professionale prenatale a pesticidi sia nell'analisi combinata di tutti gli studi che soprattutto in alcuni sottogruppi (erbicidi, insetticidi). L'esposizione lavorativa paterna dà risultati più deboli e meno coerenti.</p>
<p>ORs = Odds Ratio cumulativi RRm = Rischio relativo cumulativo</p>			

1. Istat, distribuzione per uso agricolo dei prodotti fitosanitari 2017
2. Ispra, rapporto nazionale pesticidi nelle acque dati 2015-2016. Edizione 2018
3. Hyland C, Laribi O. (2017). Review of take-home pesticide exposure pathway in children living in agricultural areas. *Environmental research* 2017;156:559-570
4. Lu C, Toepel K, Irish R, et al. Organic diets significantly lower children's dietary exposure to organophosphorus pesticides. *Environ Health Perspect.* 2006;114(2):260-3
5. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE et al. EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine reviews.* 2015;36.6: E1-E150.
6. Bell EM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ. A Case-Control Study of Pesticides and Fetal Death Due to Congenital Anomalies. *Epidemiology.* 2001; 12(2):148-156
7. Roberts JR, Karr CJ. Technical Report: Pesticide exposure in children. *Pediatrics.* 2012;130(6): e1765-e1788
8. Chen M, Chang CH, Tao L, et al. Residential Exposure to Pesticide during Childhood and Childhood Cancers: A meta-analysis. *Pediatrics* 2015;136(4):719-729
9. Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C et al. Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Mol. Cell Endocrinol.* 2006;254:179-186
10. Zahm SH, Ward MH. Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect.* 1998;106 (Suppl 3):893-908

11. Infante-Rivard C, Weichenthal S. Pesticides and childhood cancer: an update of Zahm and Ward's 1998 review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2007;10(1-2):81-99
12. Fucic A, Guszak V, Mantovani A. Transplacental exposure to environmental carcinogens: Association with childhood cancer risks and the role of modulating factors. *Reproductive Toxicology.* 2017;72:182-190
13. Turner MC, Wigle DT, Krewski D. Residential pesticides and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* 2010;118(1):33-41
14. Kerr M A, Nasca PC, Mundt KA et al. Parental occupational exposures and risk of neuroblastoma: a case-control study (United States). *Cancer Causes & Control.* 2000;11(7): 635-643
15. Latino-Martel P, Chan DS, Druesne-Pecollo N et al. Maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of childhood leukemia: systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prevent.* 2010;19(5):1238-1260

Pediatri per Un Mondo Possibile

Gruppo di studio sulle patologie correlate all'inquinamento ambientale dell'Associazione Culturale Pediatri (ACP)
mail: pump@acp.it