



**Fertilità maschile: vecchie e nuove sfide  
in un ambiente a rischio**  
Vicenza, 9 Novembre 2024



# **PFAS e tumore testicolare: cosa dice lo IARC**

**Mario Saugo, Armando Olivieri**

Membri della Commissione Ambiente e salute dell'Ordine dei Medici  
Chirurghi e degli Odontoiatri di Vicenza

# Classificazione di PFOA e PFOS secondo IARC

**Evidenza di cancro  
nell'uomo**

Limitata

Inadeguata

**Evidenza di cancro  
in animali di laboratorio**

Sufficiente

Limitata

**Evidenza  
meccanicistica**

Forte

Forte

**Valutazione**

**PFOA**

**Gruppo 1  
Cancerogeno  
per l'uomo \***

**PFOS**

**Gruppo 2b  
Possibilmente  
cancerogeno  
per l'uomo**

**\* Sedi: rene e testicolo**



# Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonic acid

Le **evidenze** per il **cancro negli animali da esperimento** sono state considerate "**sufficienti**" perché è stata osservata un'incidenza aumentata di una combinazione appropriata di neoplasie benigne e maligne in entrambi i sessi di una singola specie in uno studio condotto secondo le Buone Pratiche di Laboratorio (GLP).

Le **evidenze meccanicistiche** sono state considerate "**forti**" **negli esseri umani esposti**, poiché è stato osservato che il PFOA induce alterazioni epigenetiche e ha effetti immunosoppressori.

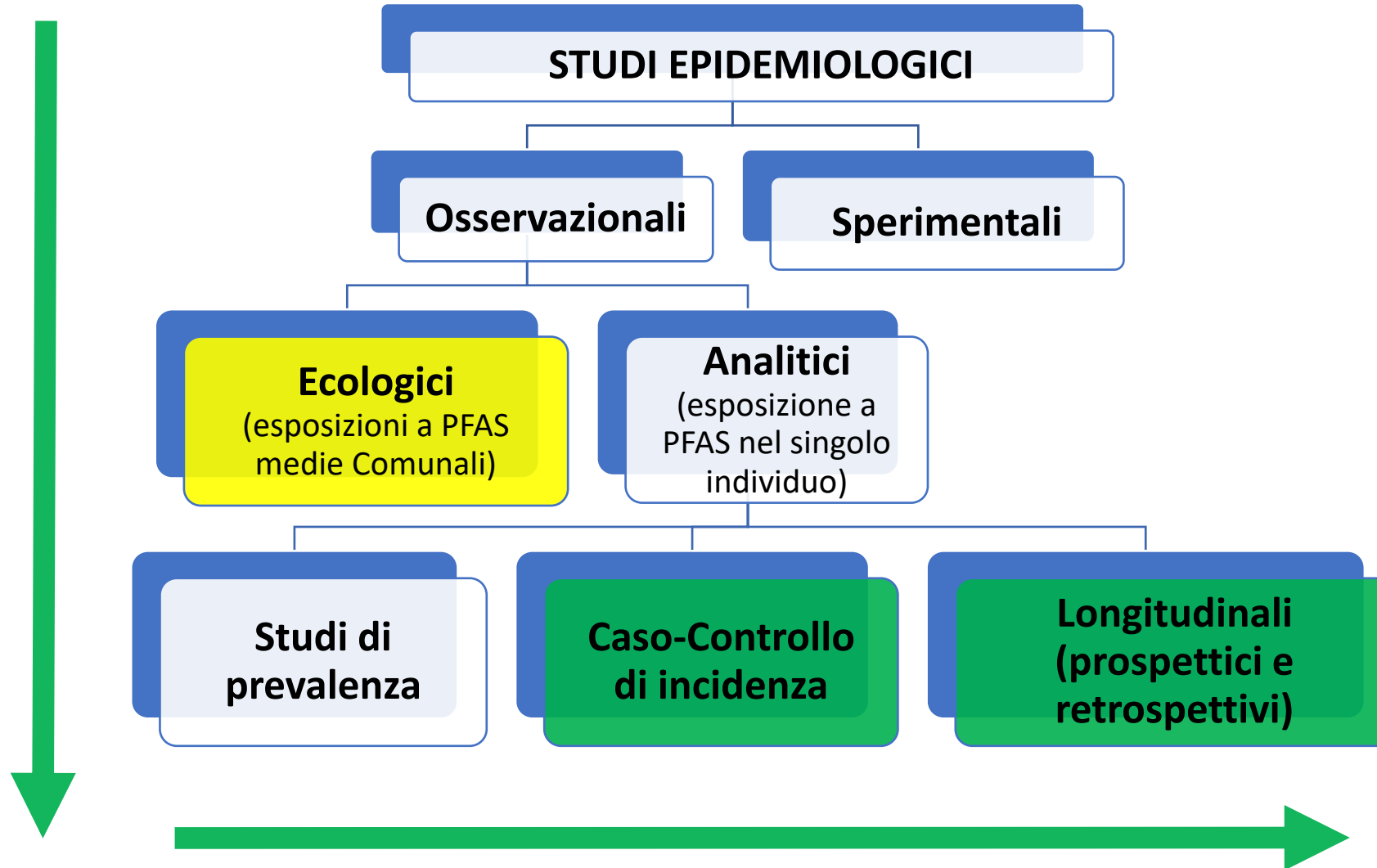
Inoltre, c'erano "**evidenze limitate**" per il cancro negli esseri umani per il carcinoma a cellule renali e il cancro testicolare.

Queste valutazioni **saranno pubblicate nel Volume 135 delle Monografie dell'IARC.**

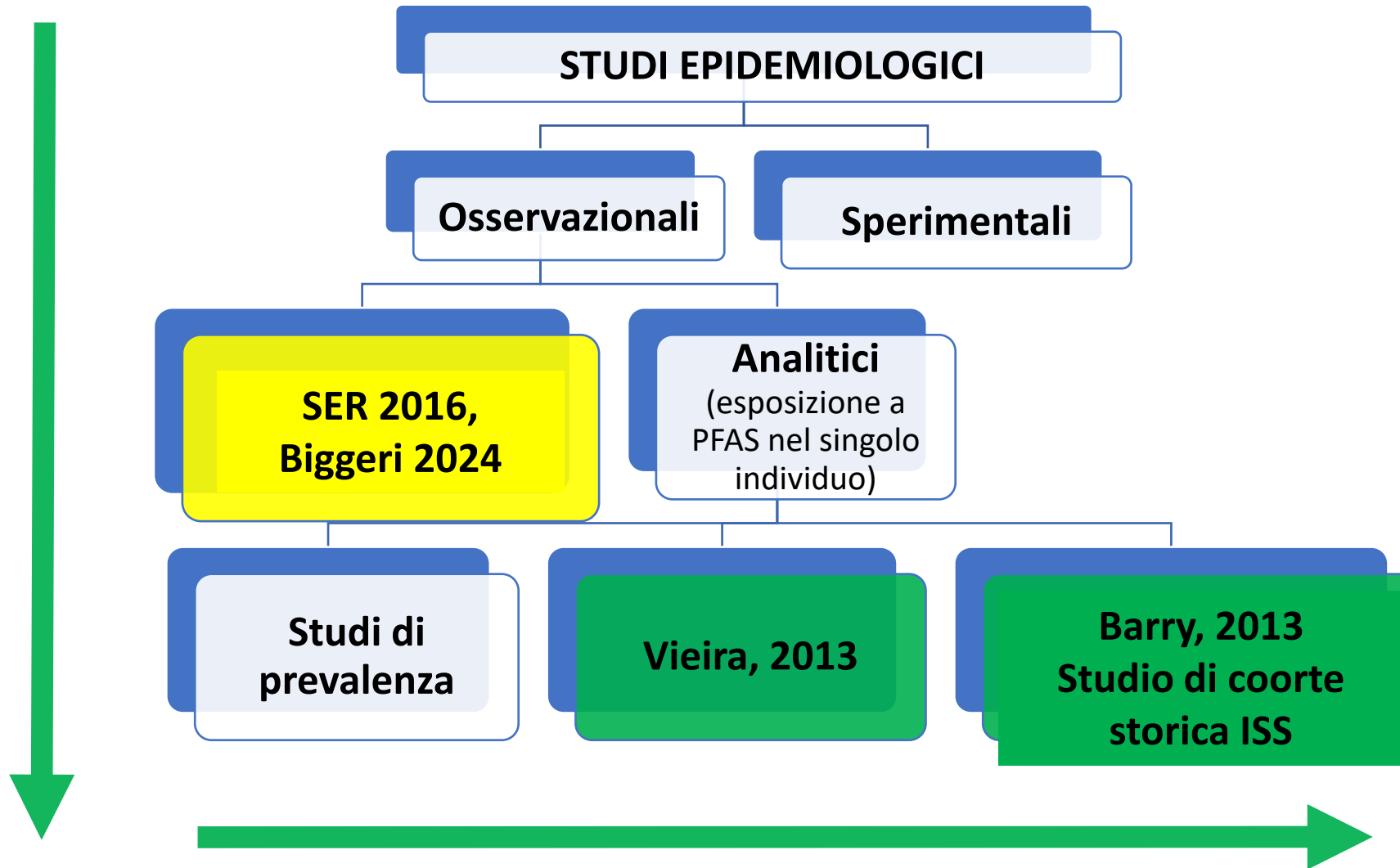
Zahm, 2024

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38043561/>

# Gerarchia delle evidenze in epidemiologia



# Gerarchia delle evidenze in epidemiologia





# Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonic acid

Per il PFOA, c'erano "evidenze limitate" per il carcinoma a cellule renali e il cancro testicolare negli esseri umani. Rispetto alle evidenze disponibili nella valutazione precedente (che anche allora erano state considerate "limitate" per i tumori del rene e dei testicoli), sono emerse ulteriori evidenze positive per il carcinoma a cellule renali in una popolazione con esposizione a bassi livelli, ma non nelle analisi principali di altri due studi in popolazioni con esposizione a bassi livelli.

Per il **cancro testicolare**, ulteriori evidenze sono rappresentate da un'associazione positiva in un'analisi ecologica condotta dal Gruppo di Lavoro sui dati disponibili riguardo alle **orchiectomie nella regione Veneto**, in Italia, e uno **studio statunitense** che non ha trovato associazioni.

Zahm, 2024

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38043561/>

# **PFOA e K testicolo: gli studi C8**

## **Studio caso-controllo (1996-2005)**

8 casi osservati vs. 1.8 casi attesi nel Distretto idrico di Little Hocknig  
(125 µg/L di PFOA nell'acqua potabile)

6 casi osservati vs. 2.1 casi attesi tra le persone con  
110+ ng/mL di PFOA nel siero

Vieira, Marzo 2013

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23308854/>

## **Studio di coorte retrospettivo (1992-2011)**

~ 4 casi osservati vs. 1.7 casi attesi nel quartile di persone con  
esposizione cumulativa più elevata (esposizione complessiva per  
tutti gli anni dall'inizio dell'esposizione alla data di incidenza del tumore)

Barry, Novembre-Dicembre 2013

<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/epdf/10.1289/ehp.1306615>

# Razionale dello studio di coorte retrospettivo



Dante, Canto XX dell'Inferno

Volgere lo sguardo ai decenni passati per ricostruire l'esposizione a PFAS e i suoi effetti sulla salute umana



# PFOA and testis cancer in the Veneto Region (Italy)

Mario Saugo<sup>1\*</sup>, Enrico Ioverno<sup>1</sup>, Armando Olivieri<sup>1</sup>, Francesco Bertola<sup>1</sup>, Angela Pasinato<sup>1</sup> and Alan Ducatman<sup>2</sup>

Nel 2016, i dati disponibili dal Registro Tumori della Regione Veneto relativi all'area colpita coprivano solo il periodo 2010–2013.

Pertanto, è stata estesa la ricerca dei casi, estraendo dagli archivi delle Dimissioni Ospedaliere le **orchiectomie per il cancro del testicolo** in maschi di età compresa tra 15 e 54 anni nella Regione Veneto, **avvenute dal 1997 al 2014**. Considerando i dati di una zona non colpita della Regione Veneto con registrazione dei tumori certificata dall'IARC, questo approccio ha mostrato un'alta sensibilità (92%, IC 95% 87%-95%) e un valore predittivo positivo (90%, IC 95% 85%-93%) per la diagnosi.



# PFOA and testis cancer in the Veneto Region (Italy)

Mario Saugo<sup>1\*</sup>, Enrico Ioverno<sup>1</sup>, Armando Olivieri<sup>1</sup>, Francesco Bertola<sup>1</sup>, Angela Pasinato<sup>1</sup> and Alan Ducatman<sup>2</sup>

Va sottolineato che non sono stati osservati casi in eccesso per l'intera area (Rapporto di Incidenza Standardizzato – SIR: 1,02, IC 95% 0,81–1,29) né per le sotto-aree A (SIR: 1,19, IC 95% 0,89–1,58) e B (SIR: 0,80, IC 95% 0,53–1,20), mentre nel **comune di Lonigo** (il più grande, situato nella sotto-area A) si sono rilevati **16 casi osservati di cancro testicolare rispetto a 8,7 casi attesi** (SIR 1,84, IC 95% 1,05–2,98).

Questo comune ha anche registrato un'esposizione molto elevata e duratura all'acqua potabile contaminata da PFOA proveniente da approvvigionamenti idrici pubblici o da pozzi privati, nonché concentrazioni sieriche di PFOA molto alte tra i residenti, in particolare tra gli agricoltori locali.



# PFOA and testis cancer in the Veneto Region (Italy)

Mario Saugo<sup>1\*</sup>, Enrico Ioverno<sup>1</sup>, Armando Olivieri<sup>1</sup>, Francesco Bertola<sup>1</sup>, Angela Pasinato<sup>1</sup> and Alan Ducatman<sup>2</sup>

Uno studio ecologico sulla mortalità ha anche suggerito un legame tra la mortalità per cancro testicolare e l'esposizione a PFOA nell'area contaminata della Regione Veneto nel periodo 1980–2013, con 8 casi osservati contro 4,3 casi attesi.

Un recente studio ecologico sulla mortalità in base a età-periodo-coorte, ancora in fase di peer-review, ha ristretto l'analisi al periodo 1985–1999 (5 casi osservati contro 1,95 morti attese, con un SMR di 256 (IC 90%: 101–539; mid-p a 1 coda= 0,032).

La mortalità per cancro testicolare è notevolmente migliorata grazie ai progressi nei trattamenti oncologici, e le informazioni provenienti da uno studio sulla mortalità riguardano di conseguenza solo una minoranza dei casi.

Saugo, 2024

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38549149/>

# **Sorveglianza sanitaria per K testicolo**

## **(manca uno screening di provata efficacia)**

### **C8 Medical Panel, 18 novembre 2013**

(Collegio Medico nominato dal Giudice US

<http://www.c-8medicalmonitoringprogram.com/>

Gli uomini tra i 15 ed i 50 dovrebbero essere sottoposti ad un esame testicolare da parte del medico curante; mentre i maschi di età superiore ai 50 anni dovrebbero effettuarlo solo se hanno sintomi. Sulla base dei risultati, il medico curante può ordinare ulteriori test, come una ecografia del testicolo. (...) Si raccomanda inoltre ai Medici curanti di insegnare ai maschi come eseguire un autoesame del testicolo e di incoraggiarli a farlo.

### **Lavoratori ed ex-lavoratori MITENI**

#### **(DGRV 1495/2017)**

Effettuazione di accertamenti strumentali (ecografia renale e testicolare) finalizzati alla diagnosi precoce di eventuali neoplasie renali e testicolari

# **Indicazioni per la sorveglianza sanitaria (manca uno screening di provata efficacia)**

## **National Academies of Science, Engineering and Medicine (US, 2022)**

Valutare segni e sintomi del cancro del testicolo ad ogni visita di controllo nei pazienti di 15+anni con un livello serico >20 ng/ml per la somma di MeFOSAA, PFHxS, PFOA (isomeri lineari e ramificati), PFDA, PFUnDA, PFOS PFOA (isomeri lineari e ramificati) end PFNA

## **PFAS –REACH (US, Maggio 2024)**

Il controllo regolare dei testicoli è raccomandato per coloro che vivono in comunità che sono attualmente o sono state esposte al consumo di acqua potabile contaminata o ad altre fonti di PFAS e presentano un carico corporeo rilevante di PFAS

# **Approfondimenti**

## **Classificazione IARC di PFOA**

Classe I: Cancerogeno per l'uomo, per le sedi  
del testicolo e del rene



# Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonic acid

In **male Sprague-Dawley rats**, PFOA in the feed caused hepatocellular adenoma, hepatocellular adenoma or carcinoma (combined), pancreatic acinar cell adenoma, and pancreatic acinar cell adenoma or adenocarcinoma (combined), and a statistically significant positive trend in the incidence of hepatocellular carcinoma. In **female Sprague-Dawley rats**, PFOA caused uterine adenocarcinoma and a statistically significant positive trend in the incidence of pancreatic acinar cell adenoma or adenocarcinoma (combined)

Zahm, 2024

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38043561/>



# Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonic acid

Regarding **mechanistic evidence**, PFOA induces **epigenetic alterations**. In **exposed humans**, numerous studies showed associations between serum PFOA in mothers and gene-specific DNA methylation in their children. These findings are supported by studies in vivo and in vitro.

PFOA is **immunosuppressive**. Multiple well conducted studies in different populations of **exposed humans**, including children and adults, have shown that exposure to PFOA is associated with increased risk of infectious diseases and decreased vaccine response to diverse antigens. These findings are corroborated by evidence of decreased production of cytokines and reduced lymphoproliferation in human primary cells and by altered antibody responses to T-cell-dependent antigens and leukocytes in rodents.

Zahm, 2024

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38043561/>



# Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonic acid

For PFOA, there was “limited” evidence for renal cell carcinoma and testicular cancer in humans.

Compared with the available evidence in the previous evaluation (which was also found to be “limited” for cancers of the kidney and testis), additional positive findings for **renal cell carcinoma** were found in one population with low-level exposure, but not in the main analyses of two other studies in populations with low-level exposure. For testicular cancer, additional evidence was a positive association in an ecological analysis conducted by the Working Group of available data on orchiectomies from the Veneto region of Italy, and a US study finding no associations.

Zahm, 2024

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38043561/>

# PFOA e K testicolo: studio caso-controllo C8 (1996-2005)

**Table 1.** WV and OH water district results: *n* and AORs (95% CIs) for exposure to contaminated water districts.

Cancer outcome	Total	Total exposed		Little Hocking		Lubeck		Tuppers Plains		Belpre		Pomeroy		Mason	
	<i>n</i>	<i>n</i>	AOR (CI)	<i>n</i>	AOR (CI)	<i>n</i>	AOR (CI)	<i>n</i>	AOR (CI)	<i>n</i>	AOR (CI)	<i>n</i>	AOR (CI)	<i>n</i>	AOR (CI)
Testis	134	18	1.0 (0.6, 1.8)	8	5.1 (1.6, 15.6)	2	0.9 (0.2, 4.5)	2	0.4 (0.1, 2.0)	1	0.6 (0.1, 5.0)	0	—	5	0.5 (0.2, 1.5)

Adjusted for age, sex, diagnosis year, insurance provider, and smoking status; controls were other listed cancers excluding kidney, liver, pancreas, and testis cancers. Estimated 1995 median PFOA serum concentrations in the WDs: Little Hocking = 125 µg/L; Lubeck = 65.8 µg/L; Tupper Plains = 23.9 µg/L; Belpre = 18.7 µg/L; Pomeroy = 10.7 µg/L; and Mason = 5.3 µg/L; reference = unexposed.

**Table 2.** OH serum-level results: *n* and AORs (95% CIs) for individual-level annual PFOA serum exposure categories assuming 10-year residency and latency.

Cancer outcome	Total	Total exposed		Very high		High		Medium		Low	
	<i>n</i>	<i>n</i>	AOR (CI)	<i>n</i>	AOR (CI)	<i>n</i>	AOR (CI)	<i>n</i>	AOR (CI)	<i>n</i>	AOR (CI)
Testis	61	11		6	2.8 (0.8, 9.2)	1	0.3 (0.0, 2.7)	3	0.6 (0.2, 2.2)	1	0.2 (0.0, 1.6)

Adjusted for age, race, sex, diagnosis year, insurance provider, and smoking status; controls were other listed cancers excluding kidney, liver, pancreas, and testis cancers. Categories of modeled PFOA serum concentrations: very high = 110–655 µg/L; high = 30.8–109 µg/L; medium = 12.9–30.7 µg/L; low = 3.7–12.8 µg/L; reference = unexposed.

Vieira, 2013

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23308854/>

# PFOA e K testicolo: studio di coorte retrospettiva C8

**Table 5.** HRs (95% CIs) by PFOA quartile<sup>a</sup> for thyroid, kidney, and testicular cancer cases among the cohort ( $n = 32,254$ ).

Cancer	No. of cases <sup>b</sup>	Quartile 1 (reference)	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	<i>p</i> -Value <sup>c</sup>	<i>p</i> -Value <sup>d</sup>
Testes							
10-year lag	17	1.00	0.87 (0.15, 4.88)	1.08 (0.20, 5.90)	2.36 (0.41, 13.65)	0.02	0.10

Barry, Novembre-Dicembre 2013

<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/epdf/10.1289/ehp.1306615>

Quartili di esposizione cumulativa

(stima dell'esposizione individuale complessiva verificatasi a partire dall'inizio dell'esposizione fino alla data di incidenza)

# PFOS, PFOA e K testicolo: studio caso-controllo entro coorte US Air Servicemen (1988-2017)

PFOS				PFOA			
Concentration (ng/mL)	N <sub>Ca</sub> /N <sub>Con</sub>	OR <sub>1</sub> <sup>a</sup> (95% CI)	OR <sub>2</sub> <sup>b</sup> (95% CI)	Concentration (ng/mL)	N <sub>Ca</sub> /N <sub>Con</sub>	OR <sub>1</sub> <sup>a</sup> (95% CI)	OR <sub>2</sub> <sup>b</sup> (95% CI)
Second sample							
≤13.2	42/48	1.0	1.0	≤4.25	55/48	1.0	1.0
13.3–21.2	38/46	1.1 (0.6, 1.9)	1.5 (0.7, 3.3)	4.26–5.65	52/46	1.0 (0.6, 1.8)	1.0 (0.5, 2.0)
21.3–33.5	50/47	1.9 (0.9, 4.1)	2.8 (1.1, 7.0)	5.66–7.55	39/49	0.7 (0.4, 1.4)	0.6 (0.3, 1.4)
>33.5	57/46	2.6 (1.1, 6.4)	4.6 (1.4, 15.1)	>7.55	41/44	0.7 (0.4, 1.5)	0.6 (0.2, 1.6)
—	—	<i>p</i> <sub>trend</sub> = 0.02	<i>p</i> <sub>trend</sub> = 0.009	—	—	<i>p</i> <sub>trend</sub> = 0.35	<i>p</i> <sub>trend</sub> = 0.22

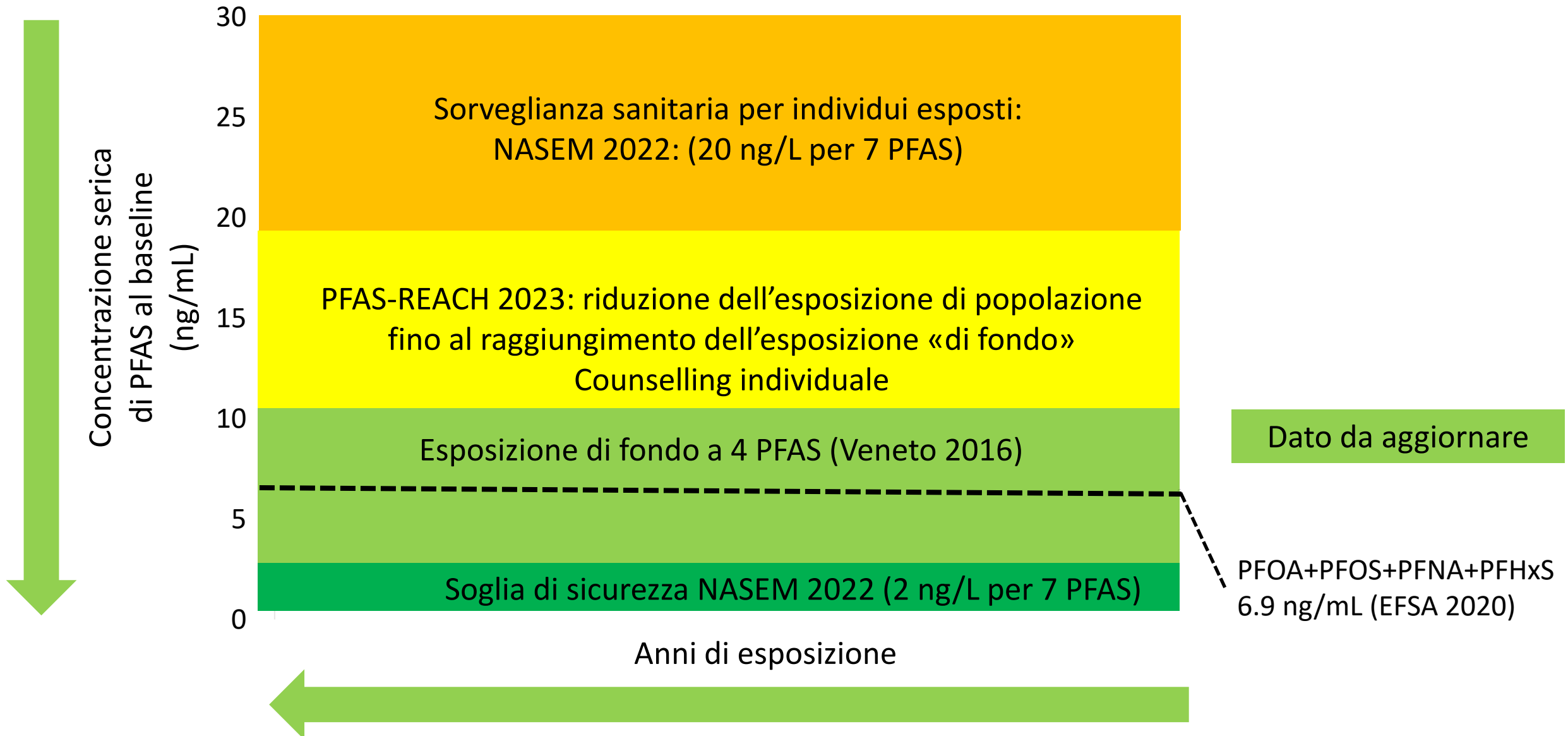
Le concentrazioni seriche mediane di PFOA osservate in questa popolazione a inizio studio (6.0 ng/mL; IQR 3.6-9.9) sono molto più basse di quelle osservate negli studi di Vieira, 2013 e Barry, 2013, mentre quelle di PFOS sono molto più elevate (51.4 ng/mL; IQR 27.9-94.8)

Purdue, 2023

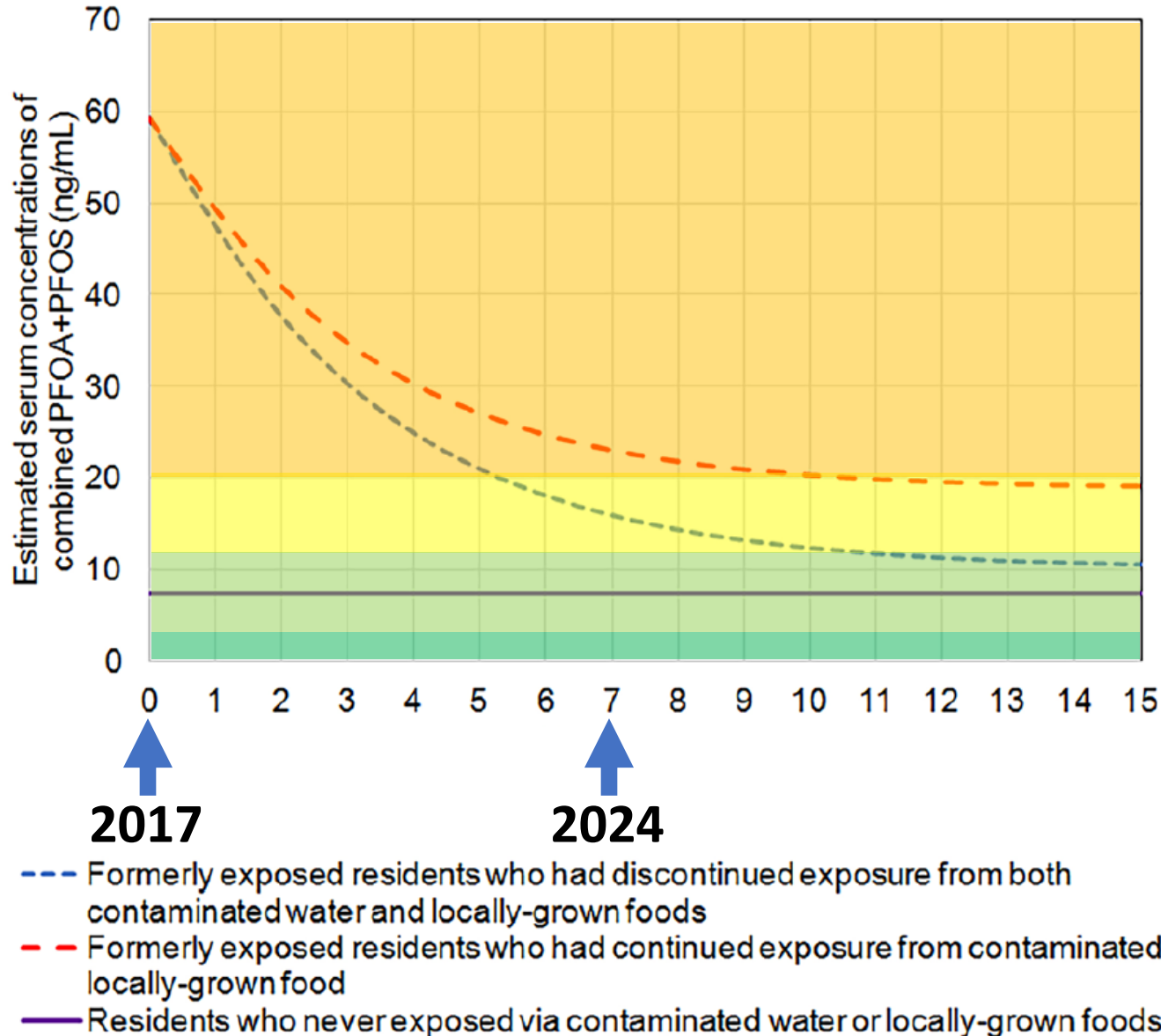
<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/epdf/10.1289/EHP12603>

# **Riduzione dell'esposizione ai PFAS**

# Ridurre al minimo i tempi di eliminazione dei PFAS



# Riduzione dell'esposizione: a che punto siamo?



«Gli allevatori, in particolare, e con essi tutti i soggetti che presentano un significativo consumo di prodotti locali e/o autoprodotti (specialmente alimenti di origine animale), sono verosimilmente un sottogruppo di popolazione con esposizioni elevate».

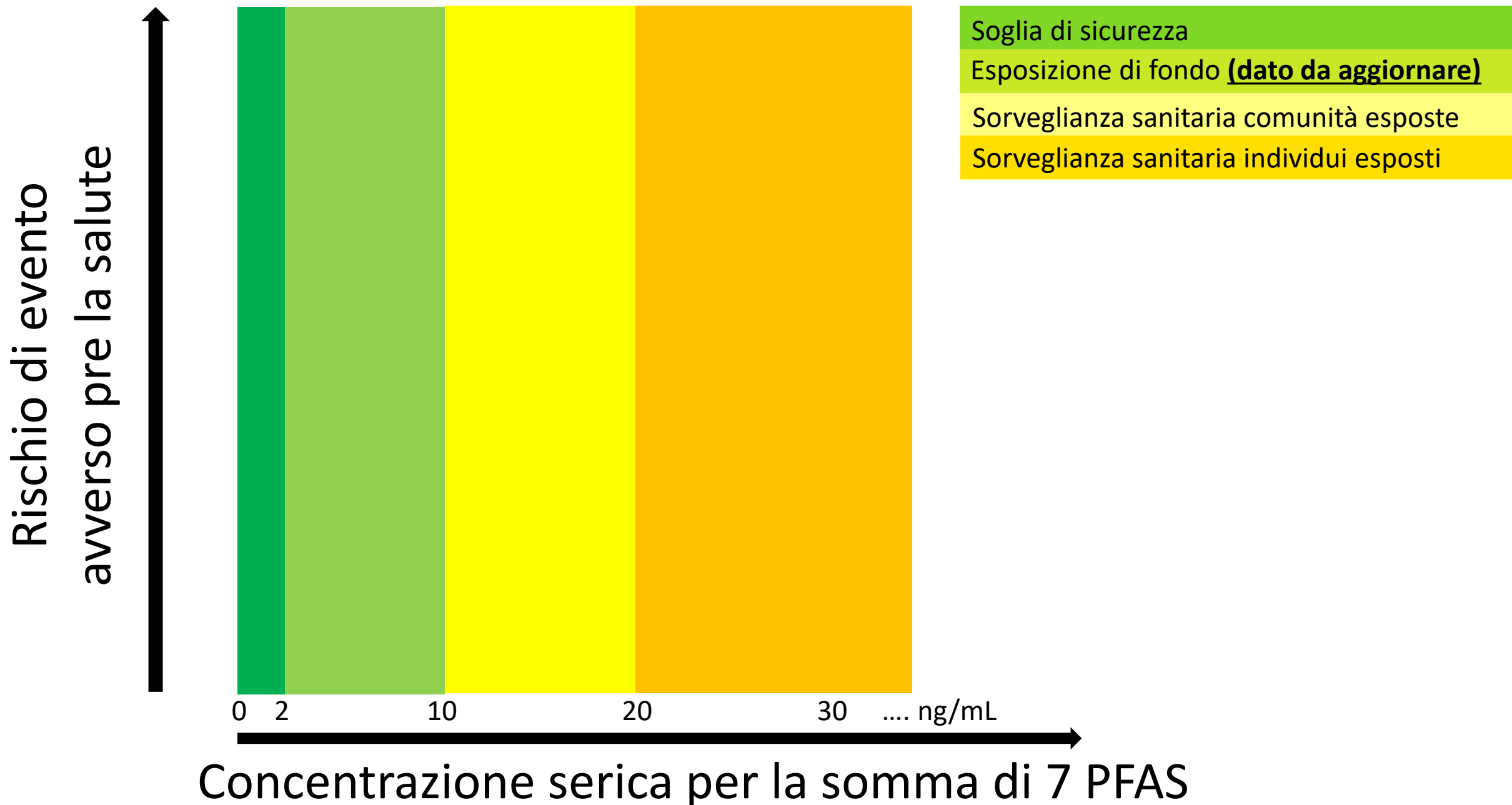
[https://www.iss.it/rapporti-istisan/-/asset\\_publisher/Ga8fOpve0fNN/content/id/5792777](https://www.iss.it/rapporti-istisan/-/asset_publisher/Ga8fOpve0fNN/content/id/5792777)

Olivieri, 2024

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39434642/>

**Esempi di relazione dose-risposta  
all'esposizione a PFOA**

# Griglia di esposizione alla somma di 7 PFAS (NASEM 2022)



# Cancro del rene (IARC, 2023)

Sono emerse ulteriori evidenze positive per il carcinoma a cellule renali in una popolazione con esposizione a bassi livelli, ma non nelle analisi principali di altri due studi in popolazioni con esposizione a bassi livelli.

Zahm, 2024

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38043561/>

# Cancro del testicolo (IARC, 2023)

E' probabilmente associata all'esposizione a dosi di PFOA più elevate; tuttavia la definizione della relazione dose-risposta è problematica:

- si tratta di una patologia relativamente rara
- l'esposizione biologicamente significativa si realizza già durante la vita intrauterina e durante l'infanzia

Sakkebaek, 2001 – Sdr. di disgenesia testicolare

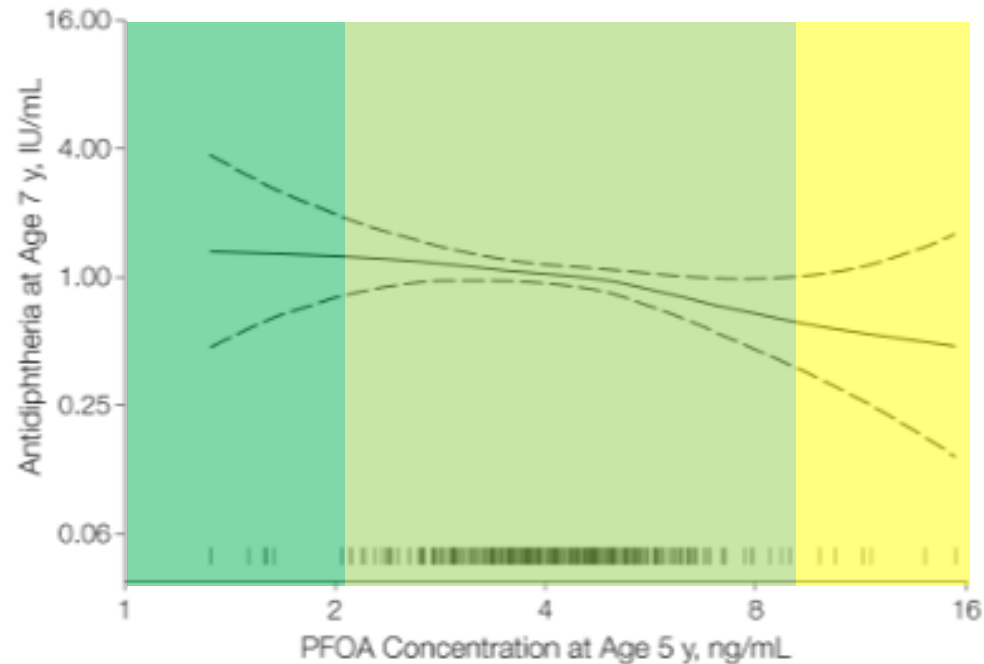
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11331648/>

Pettersson, 2007 – età all'orcopessia

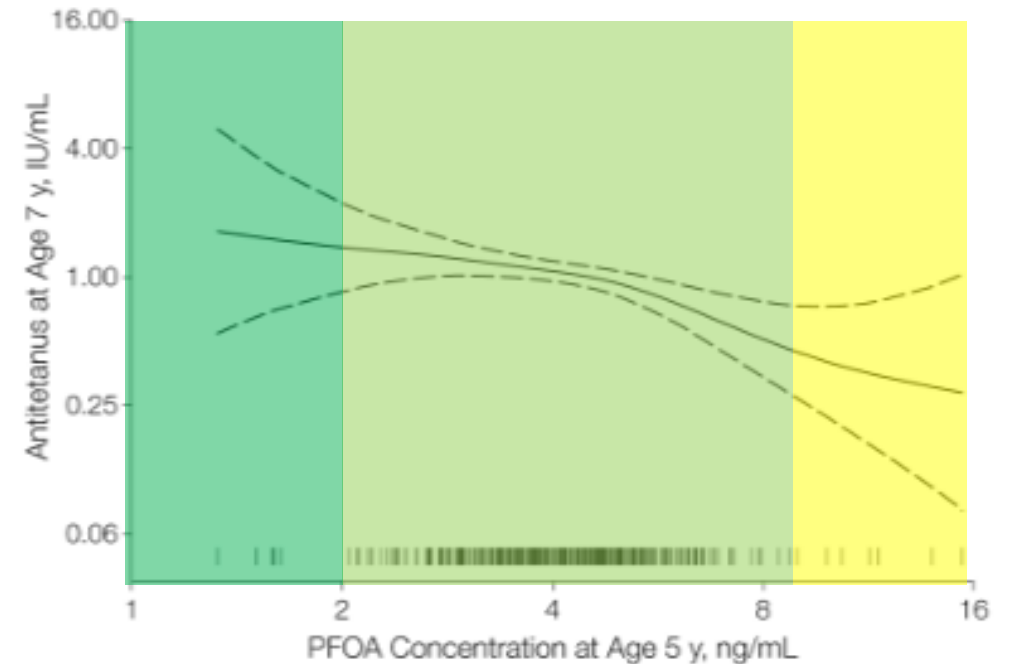
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17476009/>

# Ridotta risposta alle vaccinazioni (NTP 2016, EFSA 2024)

## Difteria



## Tetano



Soglia di sicurezza

Esposizione di fondo

Sorveglianza sanitaria comunità esposte

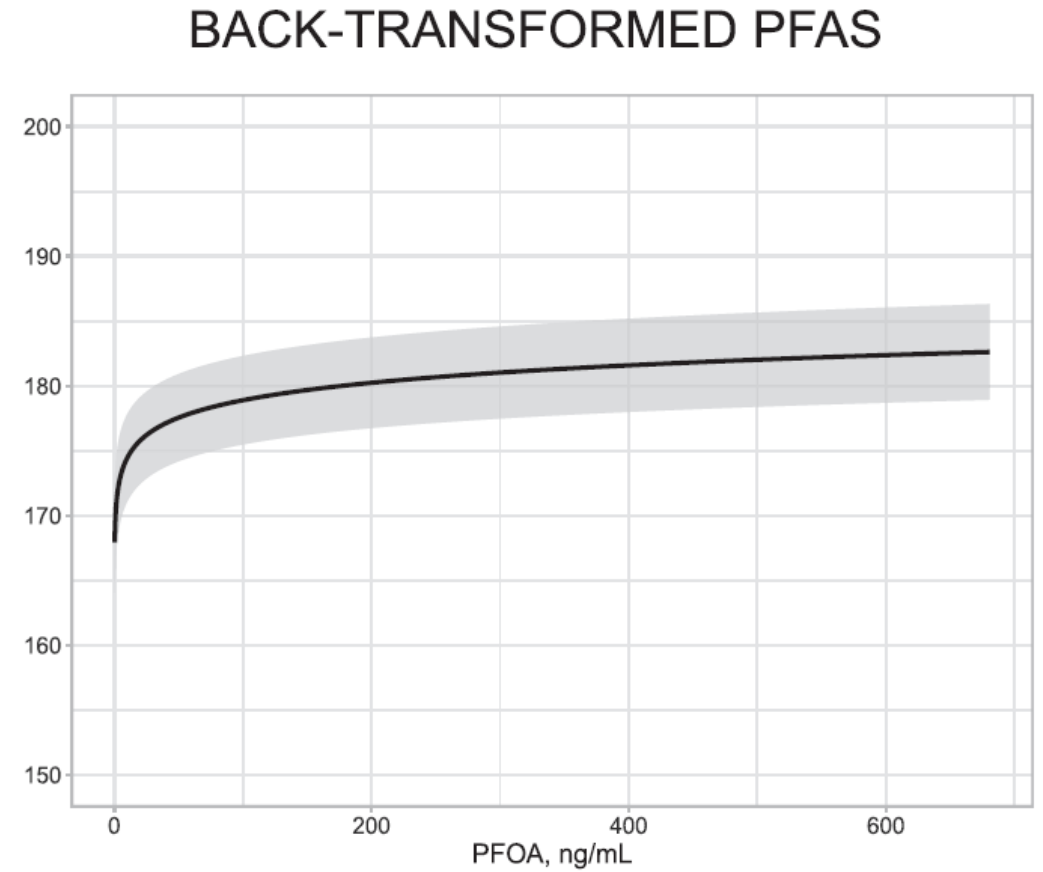
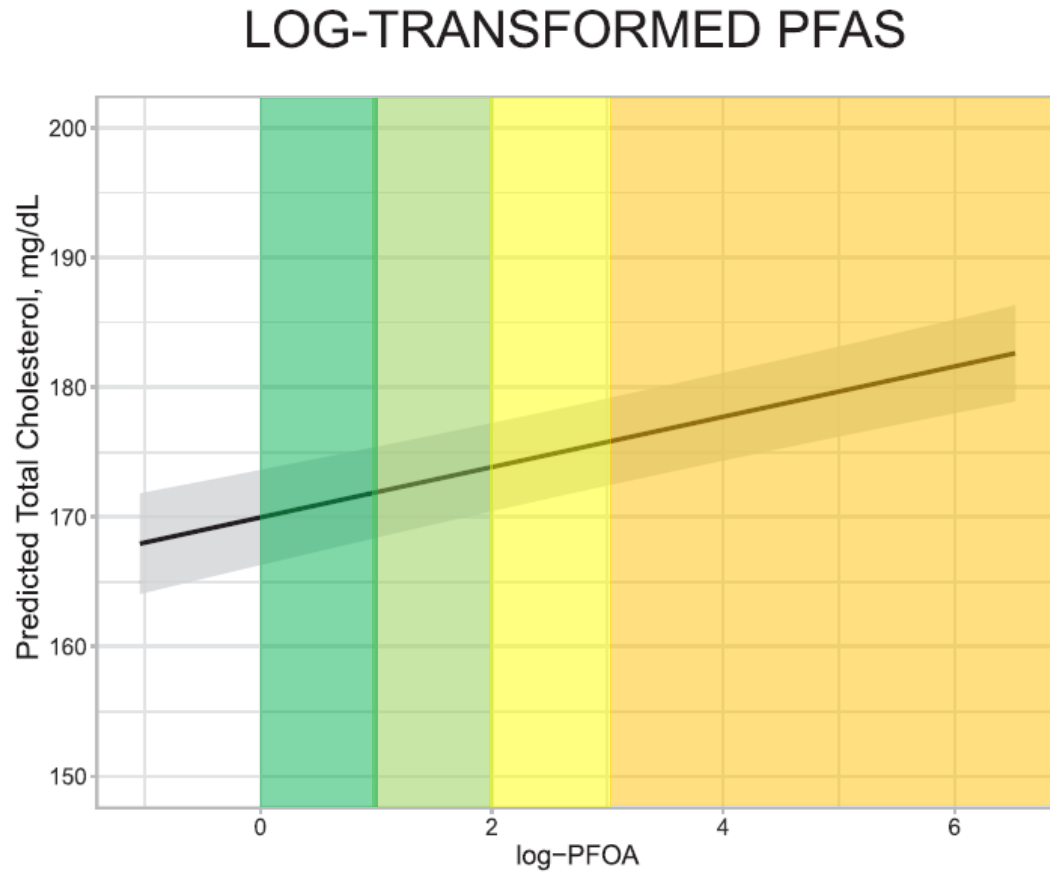
Sorveglianza sanitaria individui esposti

Grandjean, 2012

Studio sperimentale

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22274686/>

# Ipercolesterolemia



Soglia di sicurezza

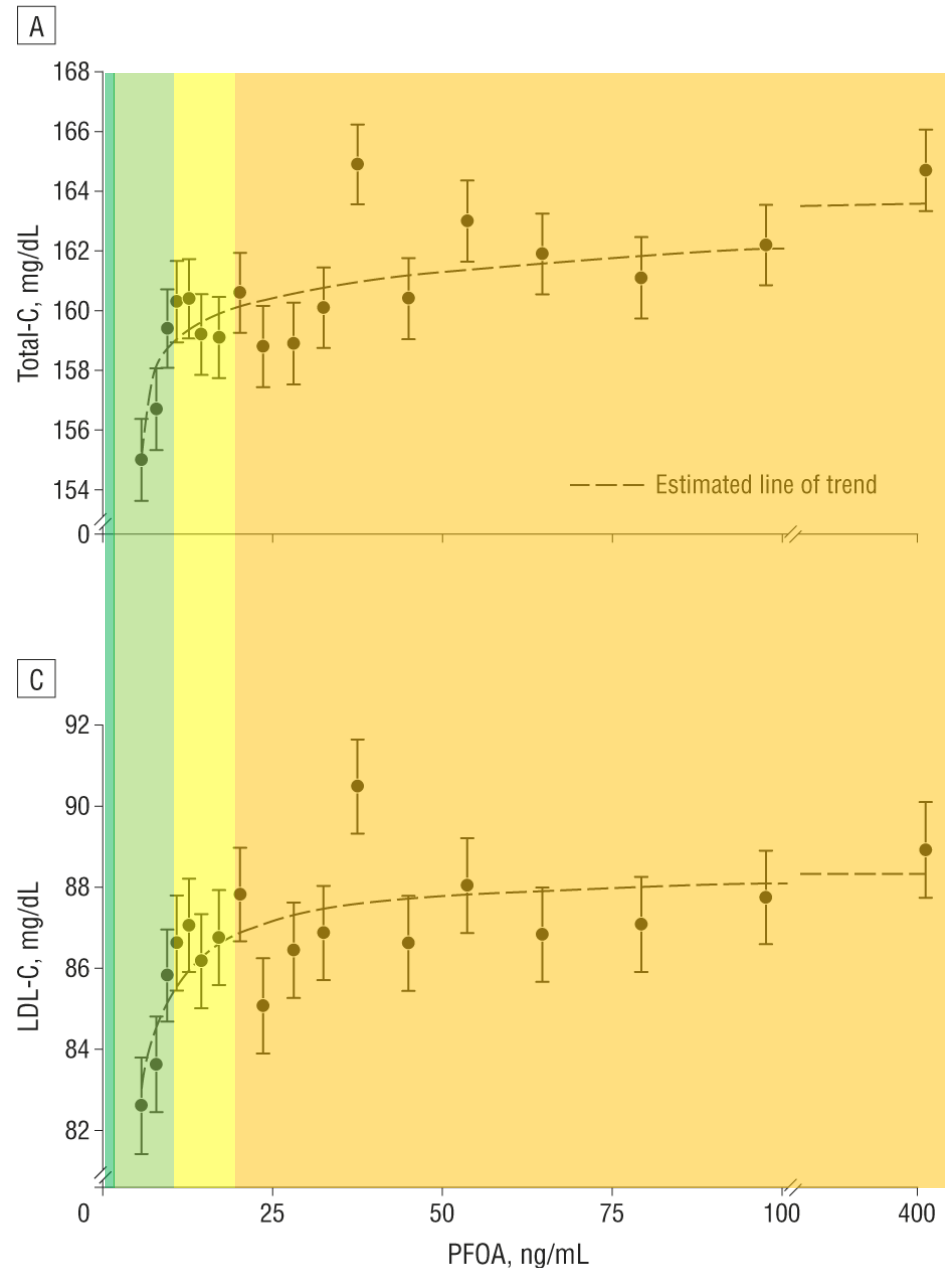
Esposizione di fondo

Sorveglianza sanitaria comunità esposte

Sorveglianza sanitaria individui esposti

Canova, 2020 – Studio di prevalenza Veneto  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32971418/>

# Ipercolesterolemia nei bambini



Soglia di sicurezza

Esposizione di fondo

Sorveglianza sanitaria comunità esposte

Sorveglianza sanitaria individui esposti

Frisbee, 2010 – studio di prevalenza C8

<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/383694>

# Ridotto peso alla nascita

PFOA (ng/mL)	LBW <sup>a</sup>	
	No.	OR (95%CI)
< LLOQ–3.91	6	1.00 (reference)
3.91–5.20	18	2.94 (1.05–8.28)
5.21–6.96	17	2.51 (0.87–7.27)
≥ 6.97	12	1.71 (0.55–5.28)

Exposure Level <sup>b</sup>	Birth Weight	
	<i>n</i>	Adjusted Difference <sup>a</sup> in Birth Weight ( $\beta$ and 95%CI)
< 3.3 ng/mL	885	ref
3.3- 4.6 ng/mL	873	-20.4 (-70.0, 29.2)
4.6-6.0 ng/mL	873	-25.9 (-77.7, 25.9)
> 6.0 ng/mL	876	-117.0 (-172.3, -61.6)

Fei, 2007 – Studio di coorte sui nati in DK  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18008003/>

Meng, 2018 – Studio di coorte nati DK  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30149566/>

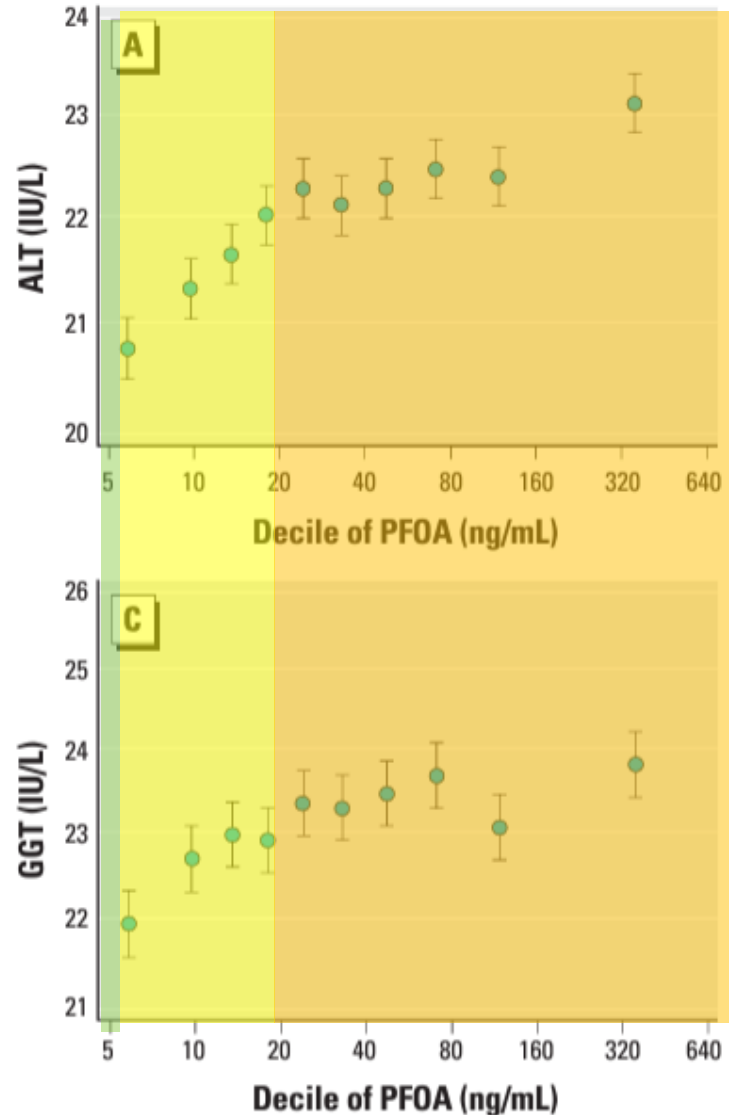
Soglia di sicurezza

Esposizione di fondo

Sorveglianza sanitaria comunità esposte

Sorveglianza sanitaria individui esposti

# Alterazione degli enzimi epatici e danno epatico



Soglia di sicurezza

Esposizione di fondo

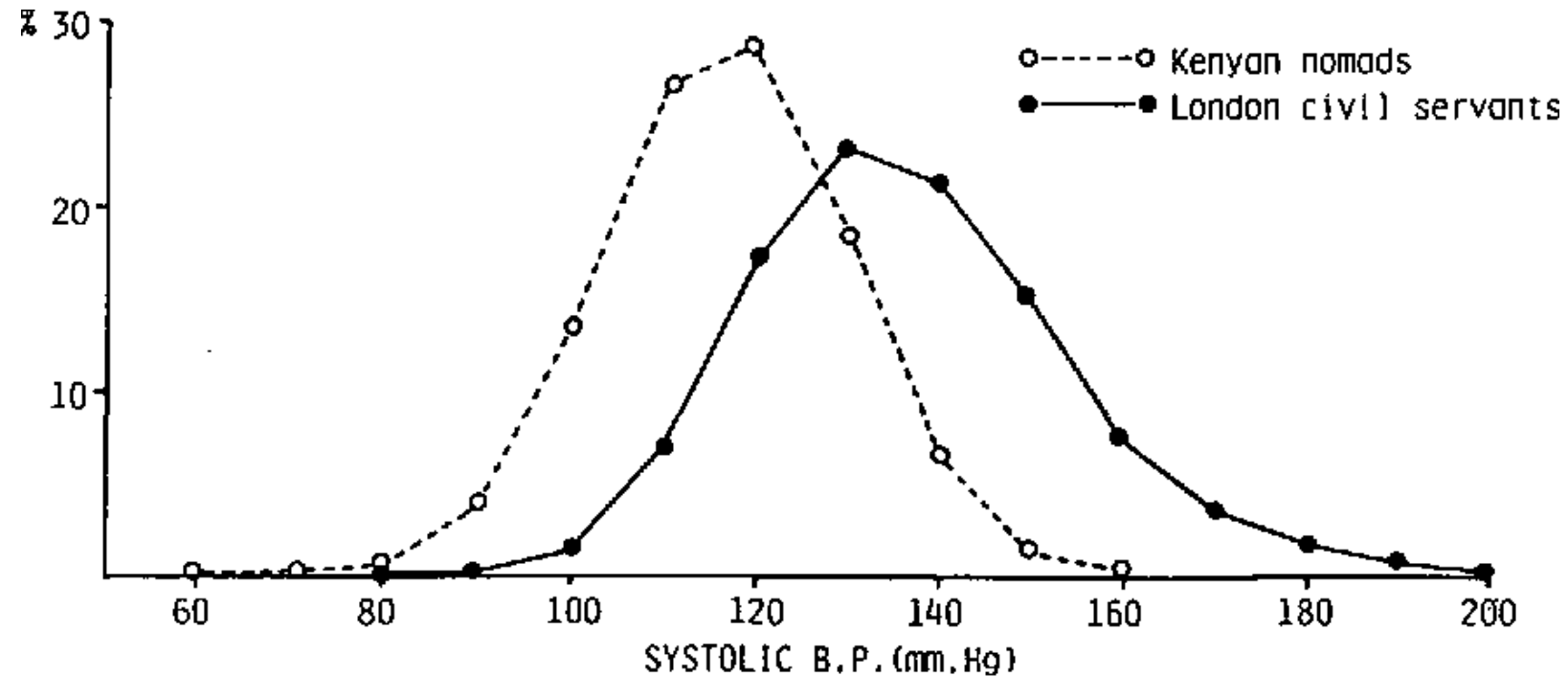
Sorveglianza sanitaria comunità esposte

Sorveglianza sanitaria individui esposti

Gallo, 2012 – Studio di prevalenza C8

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22289616/>

# Sick individuals and sick populations (Geoffrey Rose, 1985)



La maggior parte degli eventi avversi (es. ictus in ipertesi) si genera nell'ampio gruppo di persone a rischio moderato e non nel gruppo ristretto delle persone a rischio elevato

**Uno scostamento anche moderato della pressione sistolica media nella popolazione genera un aumento considerevole nel numero degli eventi avversi**

Nell'episodio di contaminazione Veneto PFOA è di gran lunga il congenere più importante e rappresentato all'interno di una miscela di PFAS che presentano essi stessi un proprio profilo di tossicità

Gli effetti sulla salute umana di PFOA sono certi per il tumore del rene e del testicolo (IARC, 2023) e la ridotta risposta ai vaccini (NTP 2016, EFSA 2024)

**Gli effetti sulla salute si verificano anche ai livelli caratteristici dell'esposizione di fondo della popolazione generale, con un incremento del rischio per i livelli di esposizione superiori.**

Gli effetti sulla salute umana hanno rilevanza clinica se:

- richiedono un trattamento farmacologico (es. ipercolesterolemia)
- comportano scostamenti anche moderati del valore medio di parametri bioumorali nell'intera popolazione, o in rilevanti sottogruppi della popolazione stessa. Vanno considerate situazioni specifiche di fragilità.