

SISTEMA EPIDEMIOLOGICO REGIONALE

Protocollo N° 78/16

Class: SER

Prat.

Fasc.

Allegati: 1

Alla cortese attenzione della
Dr.ssa Francesca Russo
Direzione Prevenzione, sicurezza alimentare,
veterinaria

Regione del Veneto

Padova, 31 agosto 2016

OGGETTO: analisi esplorativa di livello comunale sulle orchietomie per tumore del testicolo

Si trasmette una analisi epidemiologica geografica retrospettiva rispetto alle orchietomie per tumore del testicolo, tracciate attraverso i flussi delle Schede di Dimissioni Ospedaliere 1997-2000. Data la complessità e la rilevanza in termini di sanità pubblica dell'argomento, si suggerisce anche l'acquisizione di un secondo parere.

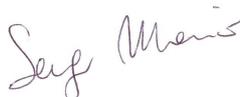
Ulteriori approfondimenti potranno essere effettuati in sede di stesura del protocollo di indagine analitica retrospettiva, con particolare riguardo alla definizione:

- delle strategie di case-finding retrospettivo per le patologie di interesse (casi insorti in epoca antecedente alla disponibilità di informazioni ricavabili dai flussi correnti di interesse sanitario)
- delle popolazioni in studio e delle popolazioni di controllo
- delle modalità di caratterizzazione dell'esposizione individuale (stima dell'esposizione idropotabile per distretto idrico e per anno)
- della possibile rifinitura dell'algoritmo di definizione dei casi
- della possibile validazione e caratterizzazione anatomopatologica e clinica dei casi individuati tramite l'algoritmo di definizione

Si segnala anche la necessità, sia dal punto di vista metodologico sia dal punto di vista organizzativo e pratico, di ricordare le linee di azioni previste dalla DGR 661/2016 (studio analitico prospettico – Registro Tumori del Veneto; studio analitico retrospettivo – Sistema Epidemiologico Regionale) e dal Ddr 38/2016 (gruppo di lavoro sulla presa in carico individuale delle persone esposte)

Si resta quindi a disposizione e si porgono distinti saluti.

Il Responsabile Tecnico Scientifico
Sistema Epidemiologico Regionale
Dr. Mario Saugo



Sistema Epidemiologico Regionale
Registro Tumori del Veneto

**Ricognizione epidemiologica iniziale sulle orchietomie per
tumore del testicolo rilevate nell'area interessata dalla
contaminazione idropotabile da PFAS**

Padova, 30/08/2016

Indice

Riassunto 2
Contaminazione idropotabile da PFAS nella Regione Veneto 3
Risultati preliminari dello studio di biomonitoraggio effettuato dall'ISS 7
Evidenze di Letteratura disponibili sulla possibile associazione tra tumore del testicolo e PFAS 9
Analisi delle orchietomie per tumore del testicolo 11
Conclusioni e linee di approfondimento per la ricerca 15
Bibliografia 17

Riassunto

Alcuni Comuni del Veneto sono stati interessati da un cospicuo e duraturo inquinamento ambientale, con un ampio range di esposizione a PFAS ed in particolare di esposizione idropotabile a PFOA. La nota 24/05/206 del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale ha definito come interessati dalla contaminazione idropotabile 21 Comuni la cui filiera acquedottistica presentava concentrazioni molto elevate di PFAS totali.

Le Agenzie Sanitarie Internazionali non hanno ad oggi classificato in maniera conclusiva quali siano le patologie neoplastiche o non neoplastiche “certamente” o “probabilmente” associate a PFAS patologie, anche se numerose evidenze sperimentali ed epidemiologiche suggeriscono la presenza di possibili effetti sulla salute umana e rendono necessarie ulteriori ricerche. Le condizioni di salute e patologie per le quali vi è ad oggi un'evidenza di una possibile associazione con l'esposizione a PFAS sono: l'ipercolesterolemia, l'ipertensione in gravidanza, le malattie della tiroide e le alterazioni degli ormoni tiroidei, la colite ulcerosa, il tumore del rene ed il tumore del testicolo. Quest'ultimo è oggetto del presente approfondimento.

L'incidenza di nuovi casi di tumore del testicolo è stata indagata tramite le orchietomie per tumore del testicolo, con un algoritmo validato sulla casistica del Registro Tumori del Veneto. Nel complesso dei 21 Comuni di cui alla nota 24/05/206 del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale non si rileva un eccesso delle resezioni del testicolo per tumore, mentre si rileva un eccesso significativo nel Comune di Lonigo, che richiede ulteriori approfondimenti.

I limiti informativi e metodologici dell'approccio esplorativo qui adottato non consentono ad oggi né di confermare né di escludere la presenza di un'associazione tra esposizione idropotabile a PFOA/PFAS e resezioni per tumore del testicolo.

I risultati preliminari d'altro canto forniscono chiari elementi coerenti a supporto della necessità di:

- approfondire in maniera analitica (cioè su dati individuali e non comunali) le indagini epidemiologiche, a fronte di un caso di contaminazione ambientale che costituisce di fatto un caso di studio di livello internazionale;
- interrompere a scopo cautelativo l'esposizione idropotabile per tutti i residenti che si approvvigionano tramite captazioni private con acqua potabile contaminata da PFOA/PFAS in coerenza con le indicazioni fornite da ISS.

Contaminazione idropotabile da PFAS nella Regione Veneto

Ai fini di questo documento è stata individuata come area interessata dalla contaminazione da PFAS quella indicata con nota 203887 del 24/05/2016 del Direttore Generale Area Sanità e Sociale (21 Comuni individuati sulla base della ricostruzione della filiera acquedottistica), che fa riferimento alla concentrazione di PFAS totali nei pozzi di alimentazione delle reti acquedottistiche maggiormente inquinate; la popolazione complessiva ammonta a circa 127.000 abitanti, di cui 109.029 serviti dalle suddette reti acquedottistiche (Tabella 1). In precedenza con il documento tecnico allegato alla DGRV 1517/2015 era stata individuata come popolazione esposta a PFAS quella residente in 27 Comuni in cui si era verificato in rete o in pozzi privati almeno un superamento dei limiti di performance per PFOA, PFOS o altri PFAS (PFOA \leq 500 ng/L, PFOS \leq 30 ng/L, altri PFAS \leq 500 ng/L - parere dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) del 16/01/2014); questi limiti fanno riferimento alla possibilità tecnica di contenere l'inquinamento al di sotto di un determinato livello e rappresentano un valore obiettivo provvisorio tossicologicamente accettabile.

Si segnala che l'Agenzia Statunitense per la Protezione ambientale (US EPA) ha emesso il 20/05/2016 una raccomandazione (Health Advisory, ad oggi non recepito da indicazioni normativa) proponendo come criterio un valore \leq 70 ng/L per la somma delle concentrazioni di PFOS e PFOA in acqua potabile, specificando che questo criterio si applica sia all'esposizione cronica sia a quella acuta (mesi o settimane). E' attesa nei prossimi mesi la raccomandazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, che è di regola presa come punto di riferimento anche dal Ministero della Sanità.

Tabella 1 Individuazione dei 21 Comuni definiti esposti per via idropotabile a PFAS
(Fonti: nota prot. 203887 del 24/05/16, documento tecnico allegato alla DGRV 1517/2015, Studio campionario di biomonitoraggio dell'Istituto Superiore di Sanità, 20/04/2016)

Comune	Prov.	ULSS	Residenti	Serviti da Enti Gestori	Non serviti da Enti Gestori	Mediana serica PFOA \geq 50 ng/mL
ALBAREDO D'ADIGE	VR	20	5.308	3.726	1.582	n.r.
ALONTE	VI	5	1.747	1.647	100	n.r.
ARCOLE	VR	20	6.263	4.700	1.563	n.r.
ASIGLIANO	VI	6	877	877	-	n.r.
BEVILACQUA	VR	21	1.803	1.710	93	n.r.
BONAVIGO	VR	21	2.042	1.716	326	n.r.
BOSCHI S. ANNA	VR	21	1.452	1.133	319	n.r.
BRENDOLA	VI	5	6.721	6.600	121	X
COLOGNA VENETA	VR	20	8.752	7.724	1.028	n.r.
LEGNAGO	VR	21	25.459	18.044	7.415	n.r.
LONIGO	VI	5	16.322	15.500	822	X
MINERBE	VR	21	4.660	4.204	456	n.r.
MONTAGNANA	PD	17	9.421	9.118	303	n.r.
NOVENTA VICENTINA	VI	6	8.959	8.959	-	n.r.
POIANA MAGGIORE	VI	6	4.459	4.317	142	n.r.
PRESSANA	VR	20	2.550	2.273	277	n.r.
ROVEREDO DI GUA'	VR	20	1.547	1.239	308	n.r.
SAREGO	VI	5	6.641	6.286	355	X
TERRAZZO	VR	21	2.245	499	1.746	n.r.
VERONELLA	VR	20	4.905	4.595	310	n.r.
ZIMELLA	VR	20	4.894	4.162	732	n.r.
TOTALE			127.027	109.029	17.998	29.684

La popolazione definita esposta per via idropotabile è alquanto eterogenea dal punto di vista socio-demografico (ampiezza demografica, vocazione economica, quota di residenti stranieri). Di particolare interesse dal punto di vista epidemiologico e soprattutto preventivo è la popolazione non servita da acquedotti, con particolare riguardo ai Comuni che insistono sul plume di contaminazione, in cui è presente anche una contaminazione delle acque sotterranee utilizzabili da captazioni private. In ogni caso per la popolazione priva di allacciamento a rete pubblica all'estate 2013 è fondamentale arrivare ad una identificazione puntuale dei residenti.

La descrizione dell'inquinamento idropotabile nei 21 Comuni di interesse richiede un ulteriore approfondimento tecnico rispetto a:

- descrizione ed evoluzione temporale delle captazioni e delle reti acquedottistiche (situazione espositiva dei decenni precedenti per le patologie - ad es. tumori, colite ulcerosa - che sono caratterizzate da una lesione anatomo-patologica che si instaura soltanto a seguito di un adeguato periodo di latenza)
- captazioni idropotabili private da pozzo contaminate da PFAS

La situazione di approvvigionamento idropotabile del Comune di Lonigo risulta peculiare sia dal punto di vista acquedottistico che dal punto di vista delle captazioni autonome ad uso idropotabile. Attualmente 19 su 21 Comuni interessati vengono approvvigionati dalla centrale di "Madonna di Lonigo" (gestita da Acque Veronesi), che nel corso del tempo ha via via unificato il servizio di trattamento idropotabile - ed in larga parte anche quello di distribuzione - in precedenza svolti da altri Comuni e Consorzi. La Centrale è stata avviata a metà degli anni Novanta (1995) per trattare le captazioni idropotabili sotterranee di diversi acquedotti fino ad allora distinti:

- l'Acquedotto comunale di Lonigo (codice SIRAV 24003392) - ora gestito da Acque del Chiampo
- l'Acquedotto CISIAG (Comuni sinistra Adige. Codici SIRAV 24003396, 24003397, 24003400, 24003401 e 500030938 corrispondenti ai pozzi P1, P2, P3, P7 e P8) - ora gestito da Acque Veronesi
- gli Acquedotti dei Colli Berici e di Montagnana - ora gestiti da Centro Veneto Servizi
- l'Acquedotto di Noventa Vicentina - ora gestito da Acque Vicentine
- l'acquedotto di Alonte-Asigliano-Poiana Maggiore e altri minori - ora gestiti da Centro Veneto Servizi.

Il pozzo di captazione dell'ex-Acquedotto di Lonigo San Vettore (terebrazione nell'anno 1985) preesisteva all'attivazione della Centrale di Madonna di Lonigo, cui è stato collegato nel 1995 e risulta fortemente inquinato da PFAS (in particolare: PFOA=2050 ng/L, PPFAS totali 4721 ng/L nel prelievo dell'Ente Gestore riferito al codice SIRAP 24003392 del 04/07/2013 - fonte: Banca Dati SInAP, aggiornamento Aprile 2016). Questi valori di contaminazione idropotabile da PFAS, rilevati a monte e prima dell'inserimento dei filtri a carbone attivo, rappresentano in assoluto i più elevati documentati in rete nella Banca Dati SInAP. Sulla base dei dati disponibili, si può quindi ritenere che il pozzo San Vettore abbia erogato acqua fortemente contaminata nel periodo 1985-1995 (entrata in funzione della centrale di Madonna di Lonigo). La situazione dell'ex-acquedotto CISIAG risulta differente: la media dei valori PFOA rilevati nei 5 pozzi di approfondimento è pari a 514 ng/L (prelievo dell'Ente Gestore 24003392 del 04/07/2013), mentre la situazione degli altri acquedotti riconducibile al campo pozzi di Almisano risulta complessa e richiede ulteriori approfondimenti presso gli Enti Gestori ed i Comuni.

Tabella 2 Valori massimi di PFOA e PFAS rilevati nel corso del 2013 nelle acque grezze di captazione acquedottistica riferite ad alcuni Acquedotti Comunali o Consortili, attualmente afferenti all'impianto di trattamento di Madonna di Lonigo (anno di presumibile afferenza)

Denominazione Acquedotto	COMUNE	N_pozzi	max PFOA	max PFAS
Acqued. di Lonigo	LONIGO	1	2050	4721
Acquedotto CISIAG - Consorzio intercomunale servizi idrici Adige-Guà media dei valori massimi per i 5 pozzi del campo di Almisano (P1 P2 P3 P7 P8)	ALBAREDO D'ADIGE	0	510	1282
	ARCOLE	0	510	1282
	BEVILACQUA	0	510	1282
	BONAVIGO	0	510	1282
	BOSCHI SANT'ANNA	0	510	1282
	COLOGNA VENETA	0	510	1282
	LEGNAGO	0	510	1282
	MINERBE	0	510	1282
	PRESSANA	0	510	1282
	MONTAGNANA	0	510	1282
	ROVEREDO DI GUA'	0	510	1282
	TERRAZZO	0	510	1282
	VERONELLA	0	510	1282
ZIMELLA	0	510	1282	
Acqued. Noventa Vicentina	NOVENTA VICENTINA	1	5	60
<i>da definire</i>	ALONTE	<i>da definire</i>		
	ASIGLIANO VENETO			
	POIANA MAGGIORE			

Il quadro della contaminazione idropotabile da captazioni autonome idropotabili che sono state monitorate e registrate nella Banca dati SInAP aggiornata all'Aprile 2016 è riportato nella tabella successiva: il Comune di Lonigo risulta – assieme a quelli di Sarego e Brendola – tra i Comuni maggiormente interessati dall'inquinamento delle captazioni idropotabili da pozzo privato. Questo quadro non può essere considerato esaustivo dato che i privati che utilizzano in via esclusiva o parziale captazioni idropotabili autonome potrebbero non avere denunciato – come è obbligo di legge – la terebrazione di pozzi, non aver effettuato il controllo analitico o non averlo segnalato agli enti competenti.

Tabella 3: Numero di captazioni autonome idropotabili monitorate, risultanti contaminati da PFAS nei 21 Comuni definiti esposti con nota del 24/05/2016

COMUNE	PFOA max (ng/L)			
	0-500	501-1000	1001-2000	>2000
	N	N	N	N
ALBAREDO D'ADIGE	10	1	0	0
ALONTE	1	0	0	0
BOSCHI SANT'ANNA	1	0	0	0
BRENDOLA	76	19	2	0
LEGNAGO	8	0	0	0
LONIGO	175	28	19	14
NOVENTA VICENTINA	12	1	1	0
POIANA MAGGIORE	15	1	1	0
ROVEREDO DI GUA'	1	0	0	0
SAREGO	45	27	10	13
ZIMELLA	1	0	0	0

Fonte: Banca Dati SInAP, aggiornamento Aprile 2016
Selezione: ((rete=999 oppure 5000016) e Acqued=AUT)

In conclusione va sottolineato il fatto che l'esposizione idropotabile è una caratteristica individuale della persona, che è legata alla sua storia residenziale e alla stima dell'inquinamento idropotabile verificatosi in ciascuna delle abitazioni nel corso dell'intero periodo di contaminazione da PFAS: non si può assumere che tutti gli abitanti residenti in un determinato Comune abbiano avuto la medesima esposizione idropotabile a PFAS o ad altri fattori. Il principale studio epidemiologico sulla contaminazione idropotabile da PFOA è stato condotto in USA nell'ambito di una class-action intentata ad un impianto produttivo della Du Pont (cosiddetto studio C8); in questo studio la stima dell'esposizione cumulativa all'acqua potabile contaminata si basa:

- sul biomonitoraggio di circa 70.000 persone
- sulla ricostruzione della storia residenziale delle persone definite esposte (almeno un anno di residenza nella zona contaminata)
- sulla georeferenziazione delle abitazioni, degli approvvigionamenti e delle reti idropotabili.
- sulla stima dell'inquinamento storico delle matrici ambientali al punto di contatto con l'uomo (in particolare dell'acqua potabile), ricostruito con modelli statistici di diffusione ambientale a partire dall'inizio dell'episodio di contaminazione generato dal punto di pressione già individuato. A questo riguardo va anche segnalato il fatto che il range di esposizione idropotabile a PFOA che viene considerato è molto ampio (da un minimo di 70 ad un massimo di 4300 ng/L).

In coerenza con gli standard informativi degli studi di epidemiologia ambientale è quindi necessario acquisire, in collaborazione con la Ditta e con lo SPISAL competente per territorio, ulteriori elementi informativi per consentire una corretta caratterizzazione dell'esposizione idropotabile:

- inizio della produzione di PFAS nel Comune di Trissino
- stima della quantità annuale di specifici PFAS industrialmente prodotti e rilasciati nell'ambiente.

La popolazione di controllo utilizzabile per un primo confronto può essere definita con vari criteri. Idealmente si tratta di un'area del tutto assimilabile all'area contaminata (variabili demografiche, ampiezza e vocazione produttiva del comune, stili di vita, esposizione ad altri inquinanti ambientali ecc.), se non per l'aspetto specifico della contaminazione da PFAS.

In occasione del biomonitoraggio effettuato dall'Istituto Superiore di Sanità sono stati individuati come gruppo di controllo i residenti di 7 Comuni grossomodo simili per ampiezza demografica e vocazione produttiva analoga a quella dei Comuni arruolati e scelti in quanto a priori noti come non contaminati da PFAS (Mozzecane, Dueville, Carmignano, Fontaniva, Loreggia, Resana, Treviso).

Nello studio geografico C8 sull'occorrenza di outcome neoplastici (Vieira, 2013) l'area di controllo era costituita da 13 contee del West-Virginia e dell'Ohio limitrofe alla zona interessata dall'inquinamento idropotabile.

Ai fini di questo documento è stata individuata come area di confronto per la popolazione selezionata la popolazione veneta nel suo complesso; ulteriori gruppi di controllo rispetto all'area interessata dall'inquinamento idropotabile occorso a valle del Comune di Trissino potranno essere valutati in sede di definizione del protocollo di indagine analitica retrospettiva.

Risultati preliminari dello studio di biomonitoraggio effettuato dall'Istituto Superiore di Sanità

Lo studio campionario di biomonitoraggio effettuato dall'Istituto Superiore di Sanità apporta informazioni sull'esposizione umana soltanto relativamente ai 7 Comuni in cui è stato effettuato, scelti tra quelli a maggiore esposizione lungo gli assi di diffusione del cosiddetto "plume" di inquinamento (complessivamente 257 sieri raccolti in ULSS 5 - Montecchio Maggiore, Brendola, Sarego, Lonigo e ULSS 6 - Altavilla, Creazzo, Sovizzo) e di 7 Comuni di controllo dislocati nella pianura Veneta (250 campioni). Il PFOA non è l'unica sostanza contaminante di interesse ma rappresenta il tracciante più adatto dell'inquinamento idropotabile generato dalla produzione di PFAS nel Comune di Trissino, essendo risultato il composto più rappresentato e quello distribuito in maniera più coerente rispetto a quanto noto sulle direttrici di diffusione dell'inquinamento idrico.

Complessivamente i valori di PFOA serico rilevati nell'area di controllo (mediana 1,64 ng/mL, IQR 1,10-2,22) sono sovrapponibili a quelli rilevati nella popolazione generale, mentre nei Comuni collocati lungo le direttrici della diffusione del "plume" inquinante i valori risultano nettamente più elevati (mediana 13,8 ng/mL, IQR 4,89-87,3). Si rileva inoltre una netta differenziazione tra i Comuni di ULSS 5 e quelli di ULSS 6.

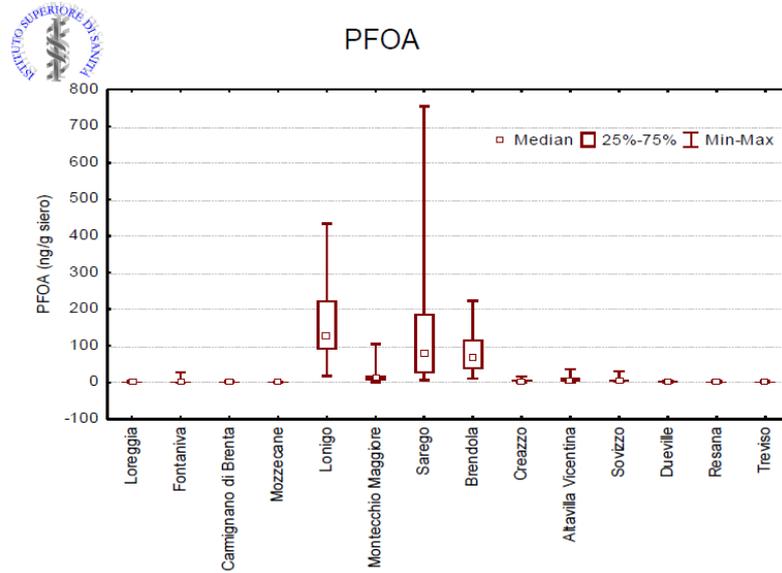
L'esposizione serica è molto differenziata all'interno dei Comuni di ULSS 5 ed ULSS 6 afferenti campionati; essa risulta massima (mediana 128,5 ng/g) nel Comune di Lonigo e nei Comuni di Brendola, Sarego (mediana rispettivamente pari a 68,7 e 81,4 ng/g - Grafico 1). Sia le mediane, sia i range interquartili, sia i valori massimi di PFOA serico risultano nei 3 Comuni maggiormente esposti, indicando la possibile presenza di situazioni specifiche di esposizione "ad acque", che possono essere studiate mediante l'analisi delle coppie siero-acqua; a questo riguardo risulta particolarmente informativa la situazione degli abitanti che si approvvigionano o si sono approvvigionati tramite pozzo privato. Nei Comuni di Montecchio Maggiore, di Altavilla Vicentina, Sovizzo e Creazzo la mediana serica di PFOA risulta più bassa (rispettivamente 12,9; 6,3; 5,3 e 3,7 ng/g).

I livelli di contaminazione serica di tutti i 21 Comuni definiti esposti a inquinamento idropotabile possono essere studiati con dettaglio individuale attraverso la chiamata attiva dei residenti di 14-64 anni, già prevista nell'ambito dello studio definito di presa in carico di cui al Ddr 38/2016. Una anticipazione rispetto ai livelli mediani di esposizione serica dei medesimi 21 Comuni può essere ottenuta – in modo approssimato - con uno studio campionario finalizzato alla costruzione di una matrice consumo idropotabile-esposizione.

I dati di letteratura consentono di stimare indicativamente un rapporto di 1: 114-141 tra concentrazioni di PFOA stabilmente presenti in acqua (indicativamente per 10 anni) e quelle presenti nel siero. Questo significa che, ad esempio, concentrazioni stabili di PFOA in acqua potabile dell'ordine di 500 (limite di performance) ng/L dovrebbero corrispondere valori mediani di siero di 60 ng/mL. Va segnalato che l'Istituto Superiore di Sanità suggerisce che il potenziale di bioaccumulo difficilmente possa essere ricondotto ad un singolo valore di BAF (bioaccumulation factor), dato che il valore individuale può essere influenzato da diversi fattori (durata, continuità e stabilità dell'esposizione idropotabile, variabilità dell'assorbimento individuale, apporto da altre fonti di intake). Anche il rapporto IARC sul tumore del testicolo evidenzia il fatto

che i trasportatori renali che mediano il riassorbimento renale del PFOA a livello del tubulo prossimale sono polimorfi nelle popolazioni umane, suggerendo un potenziale genetico per una diversa capacità di bioaccumulo.

Grafico 1 Esposizione serica a PFOA nei Comuni che hanno partecipato allo studio di biomonitoraggio dell'Istituto Superiore di Sanità



Elena De Felip, Anna Maria Ingelido – Venezia, 20 aprile 2016

Non sono considerati nel presente documento:

- il possibile apporto all'intake di PFAS – e in particolare di PFOS - proveniente da fonti alimentari;
- il possibile contributo dell'inquinamento aereo da PFAS nelle immediate vicinanze dello stabilimento di produzione;
- la possibile presenza all'interno della popolazione residente di lavoratori esposti a PFAS.

Evidenze di Letteratura disponibili sulla possibile associazione tra tumore del testicolo e PFAS

Il PFOA ed il suo sale d'ammonio (APFO) sono stati definiti dall'European Chemical Agency sostanze di interesse prioritario (very high concern) rispetto all'articolo 57c della normativa REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemicals) in quanto sostanze tossiche per la riproduzione (1B) e come sostanze persistenti, bioaccumulativi e tossiche rispetto all'articolo 57d, in accordo con i criteri e le previsioni formulate nell'annesso XIII della normativa. PFOA è stato altresì classificato rispetto al rischio cancerogeno:

- 1) dallo IARC (Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro dell'Organizzazione Mondiale della Sanità) come sostanze possibilmente cancerogene per le sedi del testicolo e del rene (gruppo 2b, sulla base di una limitata evidenza nell'animale di laboratorio e di una limitata evidenza nell'uomo). Limitata evidenza nell'animale di laboratorio significa che non tutti gli animali di laboratorio vanno incontro al tumore quando vengono esposti in maniera acuta, subacuta o cronica alla somministrazione di PFAS; è quindi possibile che alcuni effetti siano specie-specifici. Limitata evidenza nell'uomo significa che non vi è un sufficiente numero di studi epidemiologici di buona qualità, replicati in popolazioni diverse, che evidenzino un aumento del rischio di tumore nell'uomo. Nella revisione IARC l'evidenza relativa al tumore del testicolo (aumento del rischio di circa 3 volte, basata su uno studio di incidenza - Barry, 2013 - e su uno studio caso-controllo basato su casi incidenti registrati su base di popolazione – Vieira, 2013) è considerata credibile: è improbabile che essa sia dovuta a bias metodologici o al confondimento da parte di altri fattori non considerati; tuttavia, la stima si basa su piccoli numeri.
- 2) dall'US EPA (Environmental Protection Agency), che stabilisce che “vi è un'evidenza suggestiva di potenziale cancerogenicità”.

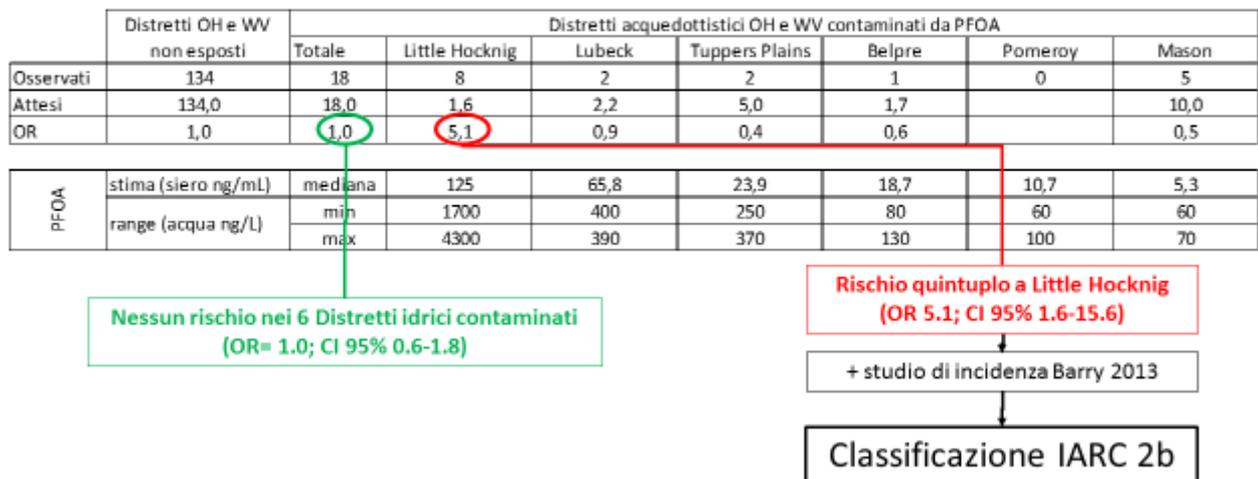
Tabella 4 Sintesi degli studi epidemiologici sull'associazione tra PFOA e tumore del testicolo (USEPA, 2016)

<p>Vieira et al. 2013 C8 Health Project population (Ohio and West Virginia) Incidence Modeled estimates for 1951–2008 using residence at time of diagnosis and emissions data and environmental characteristics</p>	<p>Total for 6 water districts (median serum level ranged from 5 to 125 µg/l) Annual serum levels (µg/l); assumed 10-year residence and 10-year latency (Ohio) Unexposed Low: 3.7 - 12. Medium: 12.9 - 30.7 High: 30.8 - 109 Very high: > 100</p>	<p>(0.6, 1.8) (n = 18) (referent) 0.2 (0.0, 1.6) (n = 1) 0.6 (0.2, 2.2) (n = 3) 0.3 (0.0, 2.7) (n = 1) 2.8 (0.8, 9.2) (n = 6)</p>
<p>Barry et al. 2013 C8 Health Project population (Ohio and West Virginia) Case-control (n varies by cancer) Incidence Modeled estimates for 1951–2008 using individual-level data on residential history, drinking water source, tap water consumption, emissions data, environmental characteristics, water pipe installation, PK data, and workplace water consumption (and for workers, workplace exposure based on job exposure matrix and modeling using serum samples from 1979–2004 and job history data.</p>	<p>Full sample Cumulative exposure, quartiles (cutpoints based on cancer-specific case distribution; approximate midpoints) 1 (30-50 µg/mL-yr) 2 (90-200 µg/mL-yr) 3 (800-1400 µg/mL-yr) 4 (100,000 µg/mL-yr)</p>	<p>1.28 (0.95, 1.73) (n = 17) 1.0 (referent) 0.87 (0.15, 4.88) 1.08 (0.20, 5.90) 2.36 (0.41, 13.7) trend p = 0.02 15 of the cases from the community sample; HR = 1.0, 0.98, 1.54, 4.66, trend p = 0.02</p>

Entrambi gli studi considerati dalla IARC e dall'US EPA (Vieira 2013 e Barry 2013) sono riferiti ad una popolazione esposta ad elevato inquinamento idropotabile prodotto dallo stabilimento Du Pont nella Mid-Ohio Valley. I risultati principali dei due studi sono così riassunti nel rapporto USEPA del 2016 – vedi Tabella 4. Si tratta di studi analitici controllati per fumo, alcool e decennio di esposizione - lo studio di Barry anche per scolarità.

Lo studio di Vieira considera complessivamente 18 casi esposti per via idropotabile (Grafico 2). L'esposizione serica di questa popolazione è stata stimata a partire da un ampio biomonitoraggio (ca. 28.000 persone/69.000 partecipanti allo studio), che ha consentito di costruire una solida matrice di correlazione tra esposizione ambientale (per la massima parte dovuta al consumo idropotabile) e contaminazione serica. Ad un'esposizione serica definita molto alta (10° decile, con esposizione serica superiore a 100 ng/ml di PFOA) è associato un Adjusted Odds Ratio di 2,8 (CI 95% 0,8-9,2) volte di avere un tumore del testicolo, basato su almeno 10 anni di esposizione e 10 anni di latenza (6 casi osservati vs. 2,1 casi attesi). In questo studio il gruppo di controllo è costituito dalle persone che hanno avuto un tumore definito non associato a PFOA sulla base degli studi effettuati su animale (tumori del rene, del pancreas, del testicolo e del fegato), mentre la popolazione di riferimento è definita dalle 13 contee centrate attorno all'area di esposizione. Lo studio riporta anche un'analisi geografica, che evidenzia un eccesso di rischio (8 casi osservati vs. 1,6 casi attesi) concentrato in uno dei 6 Distretti idrici (OR 5,1; CI 95% 1,6-15,6).

Grafico 2 Popolazioni e sottopopolazioni esposte a PFOA per via idropotabile e stima geografica del rischio di tumore del testicolo



Vieira, 2013

Nello studio di Barry viene misurata l'incidenza rispetto agli anni-persona di esposizione. Ad ogni persona viene infatti assegnata un'esposizione serica cumulativa per tutti gli anni di presenza (residenziale, scolastica o lavorativa) nell'area servita dai 6 Distretti idrici contaminati. L'Hazard Ratio per la popolazione residente con esposizione cumulativa più elevata (4° vs. 1° quartile) risulta pari a 2,4 (CI 95% 0,4-13,7), con un trend dose-risposta significativo ($p=0.02$); lo studio considera 15 casi di persone esposte per via idropotabile e 2 casi esposti in ambiente di lavoro.

Analisi delle orchietomie per tumore del testicolo

Relativamente al tumore del testicolo, nel precedente documento (“Pattern temporale e spaziale delle resezioni per tumore del testicolo (15-54 anni) in Veneto” del 04/09/2015) è stato proposto un algoritmo di identificazione della patologia basato sulle Schede di Dimissioni Ospedaliere 1997-2014 e validato verso il gold standard rappresentato dai casi incidenti registrati nell’area coperta dal Registro Tumori del Veneto nel periodo 2000-2008. Sensibilità e Valore Predittivo Positivo sono risultati rispettivamente pari a 91,7% (CI 95% 88.0-95.4) ed a 92,8%% (CI 95% 89.3-96,2%); di conseguenza, si può assumere che i tassi di orchietomia per tumore maligno del testicolo rappresentino una buona stima dei corrispondenti tassi di incidenza. E’ noto che il tumore del testicolo presenta un trend epidemiologico in aumento nel corso degli ultimi decenni sia in Veneto sia in altre aree dell’Italia del Nord per le quali la registrazione è iniziata in precedenza (Grafico 3).

Grafico 3 Tassi di incidenza per tumore maligno del testicolo nella fascia di età 15-54 anni, standardizzati sulla popolazione Italiana. Registro Tumori di Varese e Registro Tumori del Veneto (1976-2009).
Fonte: AIRTUM, Banca Dati ITACAN

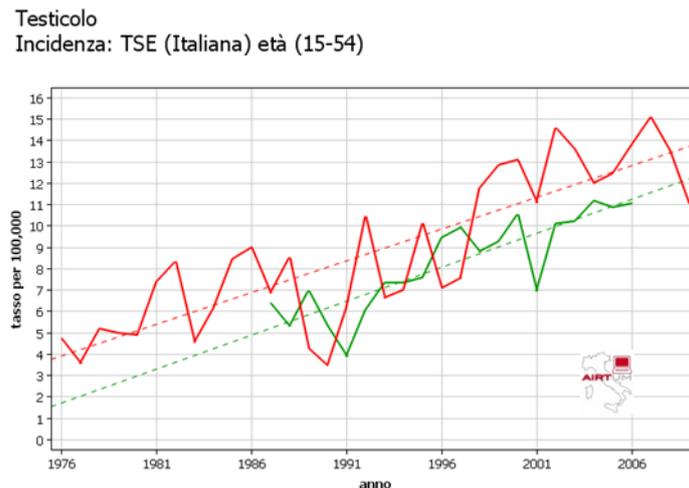
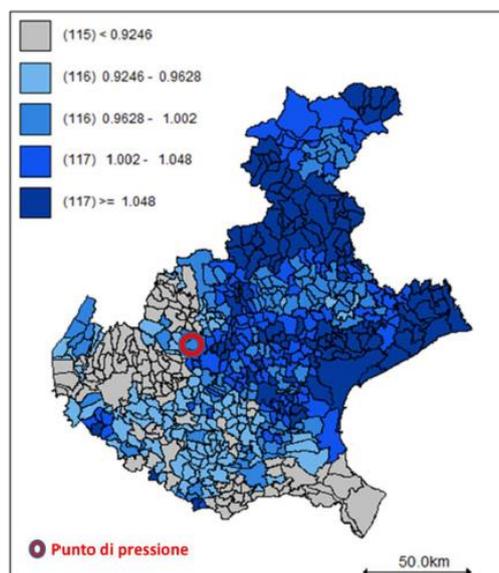


Grafico 4 Rischi Bayesiani Empirici Standardizzati (EBR) di orchietomia per tumore maligno del testicolo nella fascia di età 15-54 anni.



La mappatura dei rischi bayesiani empirici standardizzati (EBR) di orchietomia per tumore del testicolo nei 581 Comuni del Veneto evidenzia graficamente due aree con aumento dei tassi di patologia comprendenti alcuni Comuni del basso bellunese e dell'alto trevigiano, ed alcuni Comuni prossimi alla laguna di Venezia, che non hanno alcuna attinenza con l'area interessata da contaminazione idropotabile da PFAS (Grafico 4).

Grafico 5 Orchietomie per tumore del testicolo tra 15 e 54 anni nei 21 comuni definiti esposti per via idropotabile, per classe d'età; anni 1997-2014.

(Fonte: elaborazioni su dati Schede di Dimissioni Ospedaliere)

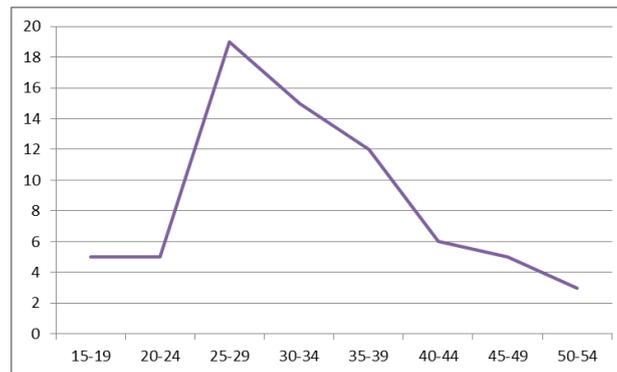


Tabella 6 Rapporto standardizzato di orchietomia (SOR) per tumore del testicolo tra 15 e 54 anni, vs. riferimento regionale, anni 1997-2014.

(Fonte: elaborazioni su dati Schede di Dimissioni Ospedaliere)

Comune	osservati	attesi	sir	inf	sup
Albaredo d'Adige	1	2,94	0,34	0,01	1,90
Alonte	1	0,89	1,13	0,03	6,27
Arcole	2	3,43	0,58	0,07	2,11
Asigliano veneto	1	0,47	2,15	0,05	11,98
Bevilacqua	1	1,03	0,97	0,02	5,43
Bonavigo	1	1,15	0,87	0,02	4,85
Boschi Sant'Anna	0	0,80	0,00	0,00	3,77
Brendola	6	3,76	1,60	0,59	3,48
Cologna Veneta	2	4,51	0,44	0,05	1,60
Legnago	11	13,19	0,83	0,42	1,49
Lonigo	16	8,71	1,84	1,05	2,98
Minerbe	3	2,53	1,18	0,24	3,46
Montagnana	8	5,18	1,54	0,67	3,04
Noventa Vicentina	3	4,87	0,62	0,13	1,80
Pojana Maggiore	3	2,53	1,18	0,24	3,46
Pressana	1	1,46	0,69	0,02	3,82
Roveredo di Guà	0	0,83	0,00	0,00	3,61
Sarego	3	3,68	0,81	0,17	2,38
Terrazzo	0	1,19	0,00	0,00	2,51
Veronella	4	2,54	1,58	0,43	4,04
Zimella	3	2,73	1,10	0,23	3,21
TOTALE	70	68,39	1,02	0,81	1,29

La distribuzione per età presenta un'asimmetria a sinistra, con un valore modale in corrispondenza della classe d'età 25-29 anni; il 7,1% delle orchietomie (5 casi) è riferito ad assistiti di 15-19 anni (Grafico 5).

Il rapporto standardizzato di orchietomia (SOR) per tumore maligno del testicolo a 15-54 anni di età è stato calcolato per il complesso e per ciascuno dei 21 Comuni di interesse (Tabella 6), utilizzando per il calcolo

degli attesi i dati regionali – suddivisi per classe d'età quinquennale - ed i relativi intervalli fiduciali della distribuzione di Poisson. Va segnalato il fatto che, per poter utilizzare a denominatore – come correttamente suggerito dalla nota prot 203887 del 24/05/2016 - la popolazione servita da acquedotti contaminati da PFAS è necessario disporre di una caratterizzazione nominativa della popolazione esposta. La presente analisi introduce quindi una possibile misclassificazione dell'esposizione – in pratica: i casi individuati a numeratore potrebbero riferirsi a persone non servite dagli acquedotti di interesse. Non si registra un eccesso significativo del tasso di nuovi interventi di orchietomia per tumore del testicolo tra 15 e 54 anni nel complesso dei 21 Comuni definiti esposti per via idropotabile con nota del 24/05/16, mentre nel Comune di Lonigo si osservano 16 casi vs. 8,7 attesi.

E' stato acquisito in tempi recenti il fatto che i tumori della linea germinativa del maschio, che includono seminomi, carcinomi embrionari, teratomi e tumori del sacco vitellino hanno un precursore comune, che è costituito dalla cellula del CIS (carcinoma in situ). Gli studi di espressione genetica evidenziano rilevanti somiglianze tra la cellula CIS e le cellule staminali embrionarie e supportano la teoria che le cellule CIS originino in utero a partire dai gonociti fetali. Anche l'ottima risposta clinica alla terapia (sopravvivenza a 5 anni superiore al 90%) e l'analogia dei fattori di rischio per l'incidenza, documentati dagli studi epidemiologici suggeriscono un legame molto stretto tra questi tutti questi tumori del testicolo, anche se sono differenti dal punto di vista anatomo-patologico. Complessivamente, un robusto corpo di evidenze che si accresce nel corso del tempo suggerisce il fatto che il tumore del testicolo insorga già durante la vita fetale. Rispetto ai dati attualmente disponibili per l'analisi riportati in questo paragrafo (1997-2014) è quindi di interesse ricostruire anche i dati di esposizione idropotabile relativi agli anni Settanta e Ottanta: A partire dalla definizione di caso adottata e dalle considerazioni sopra espresse, i dati di esposizione idropotabile successivi al 1999 potrebbero avere un interesse marginale.

Tra i fattori di rischio per i tumori della linea germinativa maschile vanno citati :

- il criptorchidismo, che pure origina al termine della vita fetale. Esso è il fattore di rischio per il quale le evidenze scientifiche sono più solide ed interessa il 3-5% dei nati a termine e si rileva nel 10% dei casi di incidenti di tumori della linea germinativa del testicolo
- l'intervento tardivo chirurgico di correzione del criptorchidismo (orchidopessia), che in una quota dei casi, ridotta ed in diminuzione nel corso degli anni, viene effettuato in età pubere
- il precedente tumore intratubulare del testicolo ed il precedente tumore maligno del testicolo controlaterale;
- la provenienza geografica (l'incidenza risulta minore in alcuni gruppi migranti di prima e seconda generazione)
- possibili fattori di esposizione in età post-puberale ed adulta (caratteristiche antropometriche, auxologiche, stili di vita, esposizioni lavorative e ambientali).

L'eccesso di casi registrato nel Comune di Lonigo richiede quindi un approfondimento dello studio retrospettivo basata su dati analitici individuali: la situazione espositiva idropotabile e serica e la situazione epidemiologica risultano – sulla base delle informazioni ad oggi disponibili – coerenti tra di loro e con i dati di Letteratura. **Va peraltro sottolineato che, allo stato delle conoscenze, i limiti informativi (ad es.**

mancanza del dato di esposizione individuale, mancanza del controllo dei confondenti) e metodologici (ad es. mancanza della verifica del nesso temporale) di questo approccio meramente esplorativo non consentono in alcun modo di attribuire all'esposizione a PFAS l'eccesso di resezioni del testicolo per tumore rilevato nel Comune di Lonigo. Sono necessarie ulteriori ricerche.

Conclusioni e linee di approfondimento per la ricerca

Alcuni Comuni del Veneto sono stati interessati da un cospicuo e duraturo inquinamento idropotabile da PFAS, ed in particolare di contaminazione idropotabile in 21 Comuni (definiti con nota prot. 203887 del 24/05/2016) e di contaminazione serica (mediana PFOA \geq 50 ng/mL) in 3 dei 7 Comuni in cui è stato effettuato il biomonitoraggio campionario. Le popolazioni interessate rappresentano per estensione e intensità della contaminazione un importante caso di studio a livello internazionale.

Le Agenzie Sanitarie Internazionali non hanno ad oggi classificato come certa o probabile l'associazione tra PFAS e patologie neoplastiche o non neoplastiche; la recente raccomandazione dell'US EPA stabilisce che per PFOA "vi è un'evidenza suggestiva di potenziale cancerogenicità", mentre lo IARC ha classificato PFOA come "possibilmente associato" (categoria 2b) ai tumori del rene e del testicolo. Più in generale, numerose evidenze sperimentali ed epidemiologiche suggeriscono comunque la presenza di possibili effetti sulla salute umana e rendono necessarie ulteriori ricerche.

I risultati preliminari relativi alle patologie possibilmente associate a PFAS relativi ai 21 Comuni definiti come esposti con nota del 24/05/2016:

- non hanno mostrato un incremento significativo di casi rispetto all'atteso per i nuovi casi di tumore del testicolo (stimati attraverso le orchietomie per tumore del testicolo) tra i 15 ed i 54 anni nel complesso dei 21 Comuni definiti esposti
- hanno mostrato un aumento significativo dei nuovi casi di tumore del testicolo nel Comune di Lonigo.

I dati raccolti forniscono nel loro insieme chiari elementi a supporto della necessità di approfondire le indagini epidemiologiche. D'altra parte, i limiti informativi e metodologici dell'approccio esplorativo qui adottato non consentono ad oggi né di confermare né di escludere la presenza di un impatto sulla salute causata dalla contaminazione da PFOA/PFAS nei Comuni della pianura Veronese, Vicentina Padovana: è quindi richiesto un investimento di energie e risorse in termini di ricerca.

Tra le priorità della ricerca epidemiologica – che vanno approfondite in sede tecnica - si segnalano i seguenti punti:

- integrazione del Piano di Sorveglianza Sanitaria (descrizione dettagliata del protocollo di ricerca. Ad es.: gruppo di controllo, rilevazione individuale di PFOA/PFAS su siero, stima dell'esposizione cumulativa idropotabile e lavorativa a PFOA, raccolta dell'anamnesi residenziale e lavorativa, anamnesi e raccolta della documentazione sanitaria rispetto a patologie possibilmente associate a PFAS insorte in precedenza);
- nel caso in cui non risulti fattibile l'estensione di un accurato Piano di Sorveglianza con chiamata attiva di tutta la popolazione dei 21 Comuni, sono da considerare anche:
 - recupero il più esteso possibile dei dati storici provenienti da flussi correnti e archivi informatizzati di interesse sanitario (anagrafiche, prescrizioni farmaceutiche, specialistiche, esenzioni ticket, Schede di Dimissione Ospedaliera) per l'individuazione dei casi incidenti verificatisi nel passato, che rispettino il criterio del nesso temporale tra esposizione e insorgenza della malattia;

- caratterizzazione dell'esposizione cumulativa lavorativa e idropotabile, a partire dalla descrizione accurata della filiera acquedottistica. L'esposizione una caratteristica individuale della persona, che è legata alla sua storia lavorativa e residenziale e alla stima dell'inquinamento idropotabile (pozzi privati, reti) in ciascuna delle abitazioni in cui la persona è vissuta durante l'intero periodo di interesse;
- definizione di una matrice mansione/esposizione e di una matrice consumo/esposizione sufficientemente solide ed attendibili per consentire una stima della contaminazione serica individuale, a partire dalla caratterizzazione dell'esposizione lavorativa e idropotabile individuale;
- effettuazione di studi analitici caso-controllo e caso-coorte, in collaborazione con qualificati istituti di ricerca ed agenzie nazionali ed internazionali;
- individuazione della coorte di popolazione esposta a PFAS per esposizione professionale e/o idropotabile (pozzi privati e rete), da sottoporre ad osservazione retrospettiva e prospettica, in collaborazione con qualificati istituti di ricerca ed agenzie nazionali ed internazionali.

Bibliografia

Contaminazione ambientale, idropotabile e serica da PFAS in Veneto

ARPAV. Stato dell'inquinamento da sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) nelle province di Vicenza, Verona e Padova. Padova, 30/09/2013.

D.G.R. 1517 del 29/10/2015 "Sorveglianza sostanze perfluoroalchiliche (PFAS): acquisizione dei livelli di riferimento per i parametri "Altri PFAS" nelle acque destinate al consumo umano, nonché individuazione delle aree di esposizione per gli ambiti territoriali interessati dalla presenza di PFAS"

Istituto Superiore di Sanità. Studio di biomonitoraggio di sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) nella Regione del Veneto. Determinazione della concentrazione dei biomarcatori di esposizione nel siero. Analisi genetica di una variante allelica del trasportatore renale OATP1A2. Venezia, 20/04/2016.

Regione del Veneto. Acqua potabile in Veneto Venezia, Bollettino Numero 02 (Giugno 2016).

Acque Veronesi. Breve relazione tecnica sull'evoluzione del campo pozzi di Almisano. 15/07/2016

Limiti di concentrazioni per PFAS in acqua potabile

Istituto Superiore di Sanità. Acqua destinata al consumo umano contenente sostanze perfluorurate nella provincia di Vicenza e Comuni limitrofi. Prot 0001584 del 16/01/2014

Istituto Superiore di Sanità. Richiesta limiti di performance per le acque potabili relativamente ai PFAS. Prot 0024565 del 11/08/2015

Metodologia degli studi C8

Frisbee, S. J., A. P. Brooks, Jr., et al. "The C8 health project: design, methods, and participants." *Environ Health Perspect* 2009, 117(12): 1873-1882.

Vieira V, Hoffman K, Fletcher T. Assessing the Spatial Distribution of Perfluorooctanoic Acid Exposure via Public Drinking Water Pipes Using Geographic Information Systems. *Environmental Health and Toxicology*. 2013;28:e2013009.

Vieira VM, Howard GJ, Gallagher LG, Fletcher T. Geocoding rural addresses in a community contaminated by PFOA: a comparison of methods. *Environmental Health*. 2010;9:18.

Shin, H. M., V. M. Vieira, et al. Retrospective exposure estimation and predicted versus observed serum PFOA concentrations for participants in the C8 Health Project. *Environ Health Perspect* 2011; 119(12): 1760-1765.

Shin HM, Vieira VM, Ryan PB, Detwiler R, Sanders B, Steenland K, Bartell SM. Environmental fate and transport modeling for perfluorooctanoic acid emitted from the Washington Works Facility in West Virginia. *Environ Sci Technol*. 2011 Feb15;45(4):1435-42.

Hoffman K, Webster TF, Bartell SM, Weisskopf MG, Fletcher T, Vieira VM. Private drinking water wells as a source of exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) in communities surrounding a fluoropolymer production facility. *Environ Health Perspect*. 2011 Jan;119(1):92-7.

Classificazione IARC del PFOA e studi longitudinali di associazione tra PFOA e tumore del testicolo

Benbrahim-Tallaa L, Lauby-Secretan B, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, El Ghissassi F, et al. 2014. Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid, tetrafluoroethylene, dichloromethane, 1,2-dichloropropane, and 1,3-propane sultone. *Lancet Oncol* 15(9):924–925.

Barry V, Winqvist A, Steenland K. 2013. Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposures and incident cancers among adults living near a chemical plant. *Environ Health Perspect* 121(11–12):1313–1318.

Vieira VM, Hoffman K, Shin HM, Weinberg JM, Webster TF, Fletcher T. Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis. *Environ Health Perspect*. 2013 Mar;121(3):318-23.

Eziopatogenesi del tumore del testicolo

Oosterhuis JW, Looijenga LH. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer*. 2005 Mar;5(3):210-22.

Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, et al. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann Oncol* 2005 16(6):863-8.

Rajpert-De ME (2006) Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update* 12: 303-323.

McGlynn KA, Cook MB (2009) Etiologic factors in testicular germ-cell tumors. *Future Oncol* 5: 1389-1402.

Walsh TJ, Dall'Era MA, Croughan MS, et al. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. *J Urol* 2007;178(4 Pt 1):1440-6.

Andreassen KE, Grotmol T, Cvancarova MS, et al. Risk of metachronous contralateral testicular germ cell tumors: a population-based study of 7,102 Norwegian patients (1953-2007). *Int J Cancer* 2011;129(12):2867-74.

Béranger, Rémi et al. Occupational and Environmental Exposures Associated with Testicular Germ Cell Tumours: Systematic Review of Prenatal and Life-Long Exposures. *PLoS ONE* 2013: e77130. 15)

Schmiedel S, Schüz J, Skakkebaek NE, Johansen C Testicular germ cell cancer incidence in an immigration perspective, Denmark, 1978 to 2003. *J Urol* 2010; 183: 1378-1382.

Richiardi L, Pettersson A, Akre O. Genetic and environmental risk factors for testicular cancer. *Int J Androl.* 2007 Aug;30(4):230-40; discussion 240-1.

Altre fonti scientifiche per la classificazione tossicologica del PFOA

http://www.c8sciencepanel.org/prob_link.html

De Witt JC. *Toxicological Effects of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances* Humana Press. Switzerland, 2015.

U.S. Environmental Protection Agency Drinking Water Health Advisory for Perfluorooctanoic Acid (PFOA). Washington. May, 2016

Blum A, Balan SA, Scheringer M, Trier X, Goldenman G, Cousins IT, Diamond M, Fletcher T, Higgins C, Lindeman AE, Peaslee G, de Voogt P, Wang Z, Weber R. The Madrid Statement on Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFASs). *Environ Health Perspect.* 2015 May;123(5):A107-11.

Bowman JS. Fluorotechnology Is Critical to Modern Life: The FluoroCouncil Counterpoint to the Madrid Statement. *Environmental Health Perspectives.* 2015;123(5):A112-A113.

Cousins IT, Balan SA, Scheringer M, et al. Comment on “Fluorotechnology Is Critical to Modern Life: The FluoroCouncil Counterpoint to the Madrid Statement.” *Environmental Health Perspectives.* 2015;123(7):A170.

Documenti prodotti dal SER e dai Registri di patologia afferenti (DGRV 14/2011, LR 23 del 29/06/2012)

SER. Studio ISDE. Padova, 24/02/2015

SER-RTV. Pattern temporale e spaziale delle resezioni per tumore del testicolo (15-54 anni) in Veneto. Contributo per la Commissione Tecnica Interdisciplinare PFAS della Regione Veneto. Padova, 04/09/2015.

SER. Ricognizione della Letteratura epidemiologica sulle patologie PFAS correlate. Padova, 18/05/2016.

SER. Studio ISDE/ENEA sulla mortalità in alcuni Comuni interessati dalla contaminazione idropotabile da PFAS. Padova, 24/05/2016.