

La ricerca in medicina del lavoro:
suggerimenti, prospettive e sfide per il medico competente
Congresso promosso da
SIML, Sezione territoriale lombarda
Milano, 20 Giugno 2024

PFAS: dalla sorveglianza alla epidemiologia

Dario Consonni

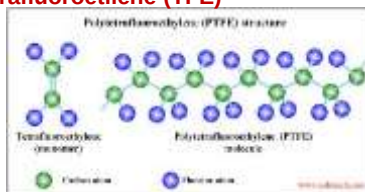
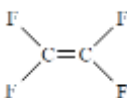
SS Epidemiologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano



Sostanze per- e polifluoroalchiliche (PFAS)

- Idrofobicità, oleorepellenza, traspirabilità
- Utilizzati su molti materiali tra cui tessuti (es. Goretex), tappeti e pellami, carta, padelle antiaderenti, guarnizioni
- Coadiuvanti nella produzione di fluoropolimeri
- Stabili chimicamente e termicamente: persistenza ambientale e accumulo negli organismi
- PFOA, PFOS, C6O4, GenX, PTFE (**Teflon**)
- Episodi di **inquinamento ambientale**:
- USA (Mid-Ohio Valley, West Virginia: DuPont)
- Veneto (Trissino: Miteni)
- <http://c8sciencepanel.org/>
- https://it.wikipedia.org/wiki/Cattive_acque

Tetrafluoroetilene (TFE)



- Gas incolore, insolubile in acqua
- **Limiti esplosivi**: 11%-60% (=> sistemi chiusi)
- Produzione di **politetrafluoroetilene (PTFE)** e altri **polimeri fluorurati** (oligomeri, fluoroelastomeri, fluoropolimeri)

Acido perfluorooottanoico (PFOA)



Molecular formula: $\text{C}_8\text{HF}_{15}\text{O}_2$

- Sinonimi: C8, APFO
- Polvere bianca o biancastra
- Aduvante (surfattante) nella produzione di **politetrafluoroetilene (PTFE)** e altri **polimeri fluorurati** (oligomeri, fluoroelastomeri, fluoropolimeri)
- **Lunga persistenza** nell'ambiente e negli organismi viventi

IARC Monographs - Volume 110 (2017)

TFE – Volume 110 (2017)

- Sufficiente evidenza nell'animale: rene, fegato, leucemia
- Inadeguata evidenza nell'uomo: 1 studio (Consonni 2013)
- **IARC Group 2A** (probabile cancerogeno per l'uomo). Era 2B (1999). Incluso in 2A per elevata potenza nell'animale

PFOA – Volume 135 (2024, in preparazione)

- Sufficiente evidenza nell'animale: rene, fegato, pancreas, utero
- Limitata evidenza nell'uomo: rene, testicolo
- Forti evidenze meccanicistiche nell'uomo: alterazioni epigenetiche, immunosoppressione
- **IARC Group 1** (cancerogeno per l'uomo). Era 2B (2017) (Zham. Lancet Oncol 2024)

Articoli

Studi di mortalità

- Consonni. Am J Epidemiol 2013
- Pesatori. Eur J Oncol 2001

Biomonitoraggio

- Costa. JOEM 2009
- Fustinoni e Consonni. Ann Work Expo Health 2023
- Fustinoni. Toxics. 2023
- Consonni e Fustinoni 2024 (sottomesso a Int J Hyg Environ Health)

Pesatori 2001

È esaurito il contributo dell'epidemiologia occupazionale all'identificazione delle cause dei tumori nell'uomo? Il caso del tetrafluoroetilene

Is occupational epidemiology still contributing to the identification of human carcinogens? The example of tetrafluoroethylene

Angelo C. Pesatori^{1,*}, Dario Consonni^{2,*}, Maurizio Baccarelli^{3,*}, Anna Vito Fusi⁴ e Pier Alberto Bertazzi^{5,*} Eur. J. Oncol., vol. 6, n. 4, pp. 417-421, 2001

- Studio di coorte, mortalità, esposizione a TFE
- Circa **500 lavoratori** Ausimont, Spinetta Marengo (AL)
- Follow-up 1955-1956
- T. pancreas: 2 decessi, SMR = 2.90
- Posta la base per studio multicentrico internazionale

Consonni 2013

Cancer Risk Among Tetrafluoroethylene Synthesis and Polymerization Workers

Am J Epidemiol. 2013;178(6):350-358

Dario Consonni¹, Kurt Straif, J. Mool Symons, John A. Tomenson, Ludovic G. P. M. van Amelsvoort, Anne Siesuwienhoek, John W. Cherni, Paolo Bonetti, Ilana Colombo, David G. Farmer, and Pier Alberto Bertazzi

6 aziende: tutti i lavoratori EU/USA produttori di TFE/PTFE (assunti da inizio produzione a 2022)

Azienda	Lavoratori	Follow-up
Gendorf (D)	N. 793	1965-2001
Spinetta Marengo (I)	N. 506	1960-2008
Dordrecht (NL)	N. 658	1967-2002
Hillhouse (UK)	N. 762	1952-2008
Bayonne (NJ)	N. 781	1969-2007
Washington Works (WV)	N. 2379	1950-2002
Totale	N. 5879	

Exposure assessment of tetrafluoroethylene and ammonium perfluorooctanoate 1951–2002†‡ J Environ Monit 2012;14(3):775–781

Anne Steenwerckx* and John W. Cherrie

- **TFE:** esposizione per inalazione
- **PFOA:** esposizione per inalazione, dermica
- **Interviste semi-strutturate:** descrizione reparti, mansioni e compiti lavorativi, nel tempo. Poche misure ambientali
- **Job-exposure matrix (JEM):** stime annuali semi-quantitative (unità arbitrarie)

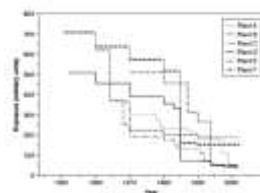


Fig. 1. Change in TFE exposure level for polymerisation workers.

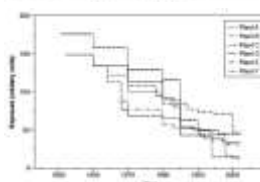
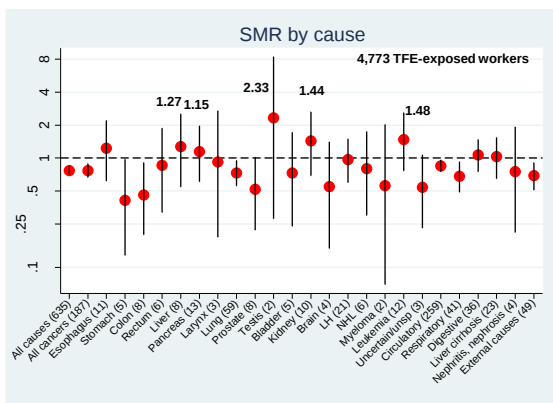


Fig. 2. Change in APFO exposure level for polymerisation workers.



- **SMR aumentati per tumori di interesse a priori** (fegato, rene, leucemia, testicolo), ma stime imprecise
- Difficile separare effetti di TFE e PFOA (alta correlazione)

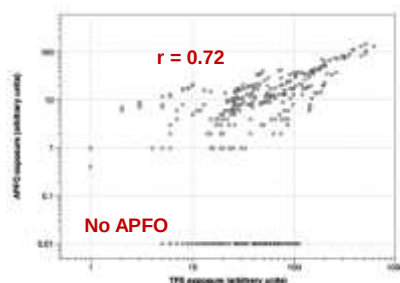


Fig. 3. Relationship between TFE and APFO exposure levels.

Thirty Years of Medical Surveillance in Perfluorooctanoic Acid Production Workers

JOEM • Volume 51, Number 3, March 2009

- ## Contaminazione da PFAS in Veneto



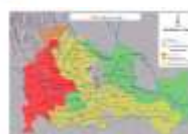
- Per decenni, la fabbrica ha rilasciato acque reflue nel terreno, sia i corpi idrici superficiali che le acque sotterranee sono stati contaminati.



- La contaminazione è stata scoperta nel Marzo 2013.
- Le misurazioni dei campioni di acqua potabile hanno indicato il PFOA come principale contaminante.

Department of Management, M. et al.

Concentrations in the "wet zone" was similar to the concentrations of the averages in the "mid-Ohio Valley" of the CS Health Project. Median PFON reported at 44.4 ng/ml.



Received 10 July 2002; accepted 10 July 2002



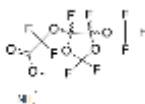
Impianto Spinetta Marengo

Historical Trend of Exposure to Perfluoroalkyl Surfactants PFDA, ADF, and cC₈F₁₇ and Its Management in Two Perfluoroalkyl Polymers Plants, Italy *Journal of Toxicology and Environmental Health* 2002, 35: 109-108

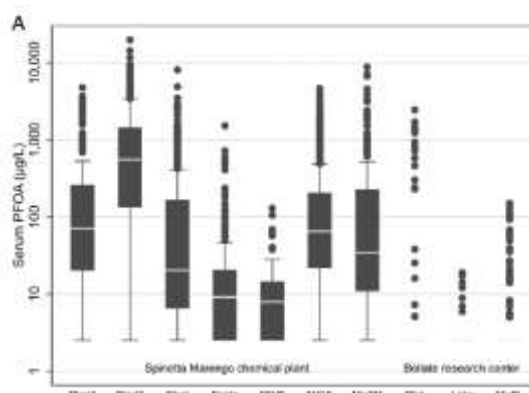


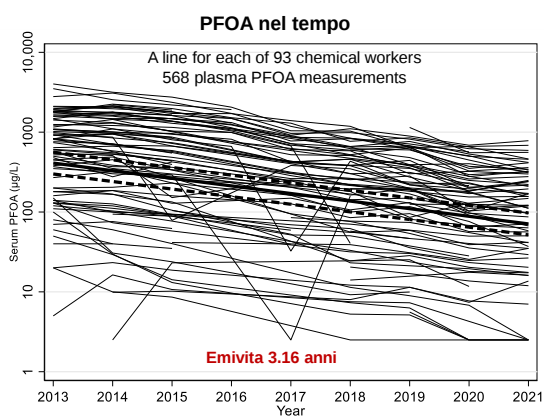
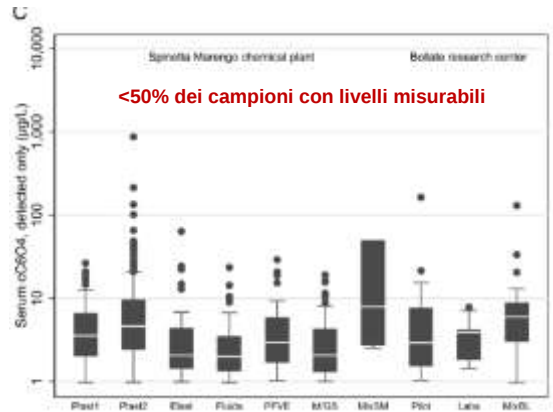
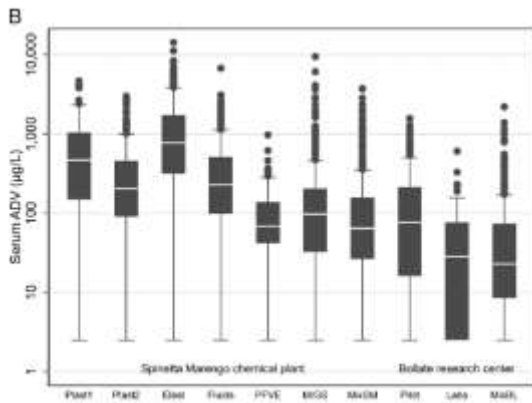
**Centro di ricerca
Bollate**

- Risultati biomonitoraggio 2004-2021 e cinetica PFOA (Solvay Specialty Polymers)
- **PFOA** usato da anni 60 al 2013
- **ADV** usato 1996-2023 (5 subunità, lunga persistenza)
- **cC6O4** 2012-2026? (new generation)
- Analisi per reparto, andamenti temporali, emivita PFOA

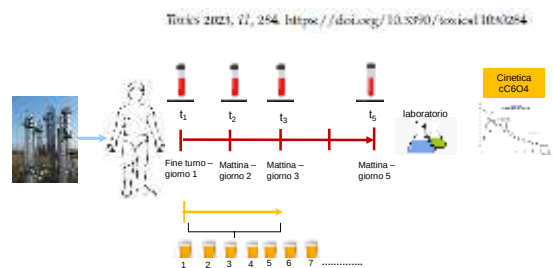


cC6O4: new generation PFAS,
sostituto del PFOA





Fustinoni 2023



- 18 volontari Plastomeri (no lavoro per 5 giorni)
- 72 campioni di sangue (4 X 18), 254 di urina

Eliminazione di cC_6O_4 nel siero

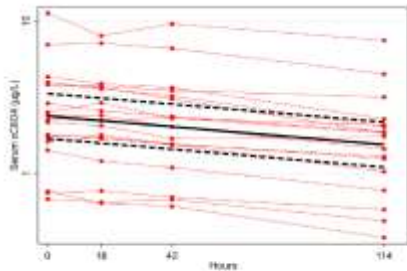
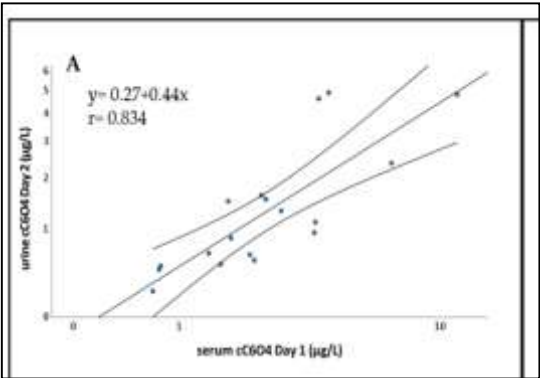


Figure 3. Elimination of cC_6O_4 from serum. Data from each individual are reported separately with red dots connected by red lines, while the linear regression and 95% confidence interval are reported in bold black continuous and dotted lines.

$t_{1/2} = 7,7 \text{ (6.7 - 8.9) giorni}$

Correlazione tra siero e urina

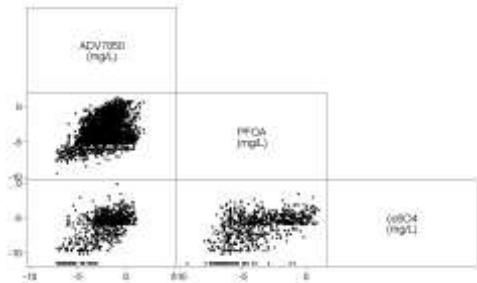


Consonni e Fustinoni 2024

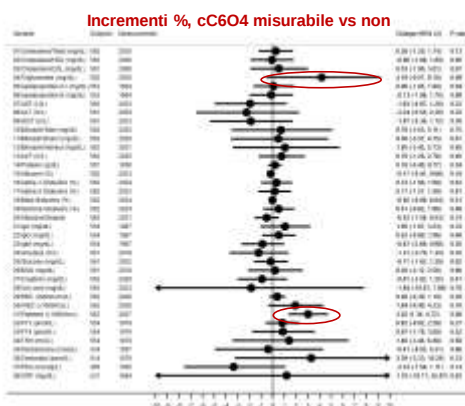
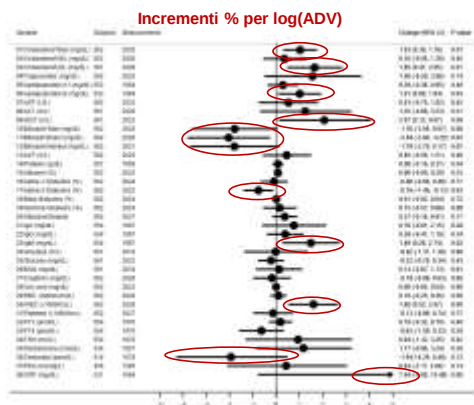
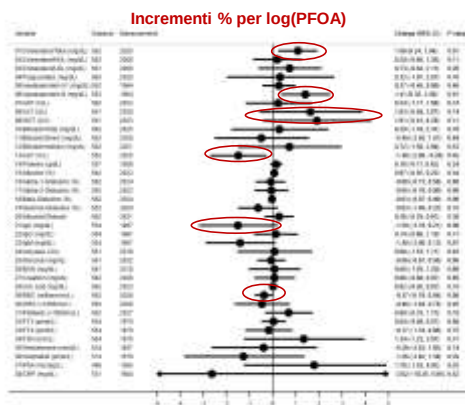
International Journal of Hygiene and Environmental Health
Biochemical and haematological effects of serum PFOA, ADV and cC_6O_4 : a
biomonitoring study in workers of a chemical company producing fluoropolymers, Italy,
2013-2022
—Manuscript Draft—

- **Modelli a intercetta casuale** («random intercept», perché ci sono più misure di effetto per ogni soggetto)
- **Analisi multivariata**: aggiustamento per diverse variabili e tra PFOA; ADV, cC_6O_4 (perché correlati tra loro)

Correlazioni tra ADV, PFOA e cC_6O_4



Tra $\log(\text{ADV})$ e $\log(\text{PFOA})$: **0.49** (n = 3829 misure)
Tra $\log(\text{ADV})$ e $\log(\text{cC}_6\text{O}_4)$: **0.65** (n = 838 misure)
Tra $\log(\text{PFOA})$ e $\log(\text{cC}_6\text{O}_4)$: **0.48** (n = 851 misure)



PFOA

- Associazioni (picoli incrementi/decrementi %) con **lipidi, enzimi epatici, IgA, IGM**
- Associazioni **reversibili** dopo cessazione PFOA (2013)
- Risultati coerenti con letteratura

ADV

- Risultati simili a PFOA

cC6O4

- Associazione con **piastrine e trigliceridi**

2 livelli di interpretazione

- **Epidemiologia (gruppo):** effetti simili di PFOA e ADV su lipidi e fegato
- Individuale: non particolari preoccupazioni dal punto di vista clinico, vista l'entità delle associazioni

Conclusioni

- Interazione tra medici competenti e istituti di ricerca rende possibili studi altrimenti non realizzabili
- Le aziende hanno il dovere di (ma anche l'interesse a) fornire i dati a loro disposizione
- Dati di sorveglianza sanitaria, monitoraggio ambientale e biomonitoraggio di buona qualità utilizzabili per studi epidemiologici
- Ricadute sul piano scientifico e di sanità pubblica