

Indagine retrospettiva di approfondimento dei casi incidenti di melanoma, linfomi NH e tumore della mammella: georeferenziazione dei casi 1999-2012

Dicembre 2015

Osservatorio Epidemiologico - ASL Brescia

INTRODUZIONE

Nel comune di Brescia ha operato per decenni l'azienda Caffaro l'unico sito a livello nazionale di produzione di policlorobifenili (PCB) che è terminata nei primi anni '80. Le emissioni della fabbrica tramite le rogge dell'acqua hanno causato, in un'area del comune a Sud della fabbrica stessa, un'elevata contaminazione ambientale di PCB, una famiglia di 209 congeneri organici persistenti, di cui 12, per le loro caratteristiche chimiche, vengono definiti "diossino simili". Con decreto del ministero dell'Ambiente del 24/02/2003 si è proceduto alla "perimetrazione del Sito di Interesse Nazionale di Brescia Caffaro" (SIN) cui hanno fatto seguito ordinanze comunali che limitavano l'utilizzo di tali aree.

L'ultima valutazione della cancerogenicità dei PCB effettuata dalla International Agency for Research on Cancer (IARC) è stata pubblicata con la monografia numero 107 [1]. Il gruppo di lavoro ha classificato, per la prima volta, i PCB come cancerogeni per l'uomo con evidenza "sufficiente" per il melanoma (Gruppo 1) e con una evidenza "limitata" per linfoma non-Hodgkin (linfoma NH) e tumore alla mammella. I dati circa altre forme tumorali sono stati considerati "non sufficienti" per giungere a conclusioni. In tale sintesi si accennava anche all'effetto di compromissione da parte dei PCB sul sistema immunitario e sul sistema endocrino.

Uno studio caso controllo [2] sui linfomi NH e residenza nelle aree urbane maggiormente contaminate da PCB di Brescia ha trovato un'associazione tra LNH e residenza per almeno 10 anni nell'area più contaminata (Odds ratio=1,8 P=0,02), ma non per una durata di residenza maggiore di 20 anni: lo studio concludeva che *"nonostante vi sia qualche evidenza di un'associazione tra esposizione a PCB e LNH, i risultati devono essere considerati con cautela, in assenza di misure biologiche individuali di esposizione"*.

Nel 2014 è stato pubblicato il rapporto SENTIERI [3] in cui per 18 siti di interesse nazionale per le bonifiche (SIN), incluso il sito Brescia-Caffaro, sono state esaminate mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri confrontandoli con delle popolazioni di riferimento: in particolare per i tre tumori associati dalla IARC all'esposizione con PCB i 3 comuni inclusi nel SIN (Brescia, Castegnato e Passirano) presentavano una mortalità compatibile con quella della regione Lombardia mentre l'incidenza tumorale presentava degli eccessi rispetto alla popolazione di riferimento del Centro-Nord e il tasso di ricoveri degli eccessi rispetto alla media regionale.

Il rapporto SENTIERI, così come i risultati dello studio caso controllo residenziale, invitavano ad approfondire la sorveglianza epidemiologica: una analisi preliminare [4] con i dati della georeferenziazione dei casi dei tumori in esame per il periodo 1999-2006 era stata pubblicata nel 2014, il presente studio estende l'analisi fino al 2012.

OBIETTIVI

Il presente studio è finalizzato ad un'analisi dell'incidenza di melanoma, linfomi NH e tumore della mammella nel comune di Brescia e nell'intera ASL, per quanto riguarda la distribuzione geografica, l'andamento temporale e il confronto con altre aree del Nord Italia coperte da Registri Tumori.

Vengono riportate le analisi spaziali sui casi di tumore incidenti nel periodo 1999-2012 effettuando per i tre tumori in esame:

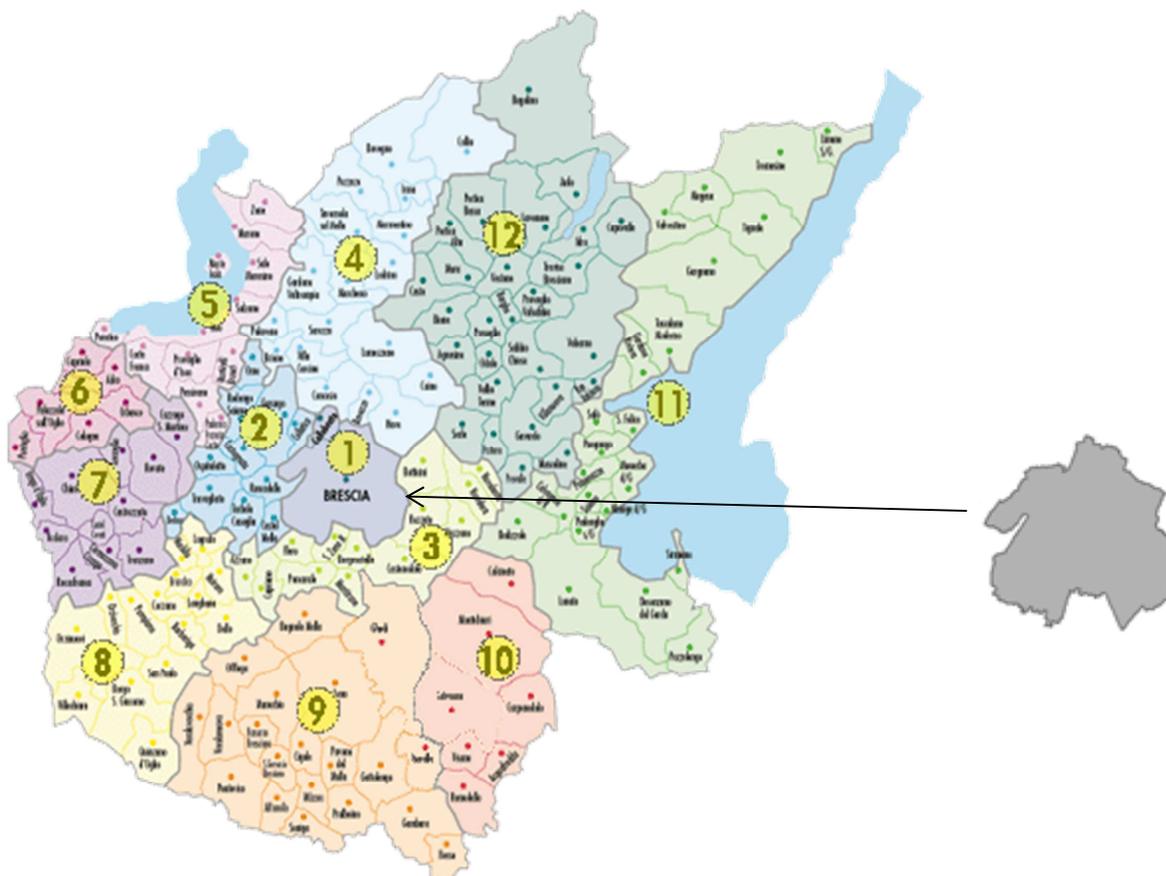
- Un'analisi del trend
- Un confronto tra ASL di Brescia e altre ASL Lombarde e territori limitrofi.
- Un'analisi dell'incidenza nel territorio dell'ASL di Brescia su base comunale (n. comuni=164).
- Un'analisi dell'incidenza nel comune di Brescia sulla base della residenza nei quartieri (numero=30) e nei comuni limitrofi (numero=15).

METODI

Aree di studio.

L'ASL di Brescia comprende tutta la provincia di Brescia ad eccezione della Valle-Camonica ed è composta da 12 distretti socio sanitari e 164 comuni (figura 1).

Figura 1: Distretti e comuni dell'ASL di Brescia, di lato in grigio l'area del comune di Brescia



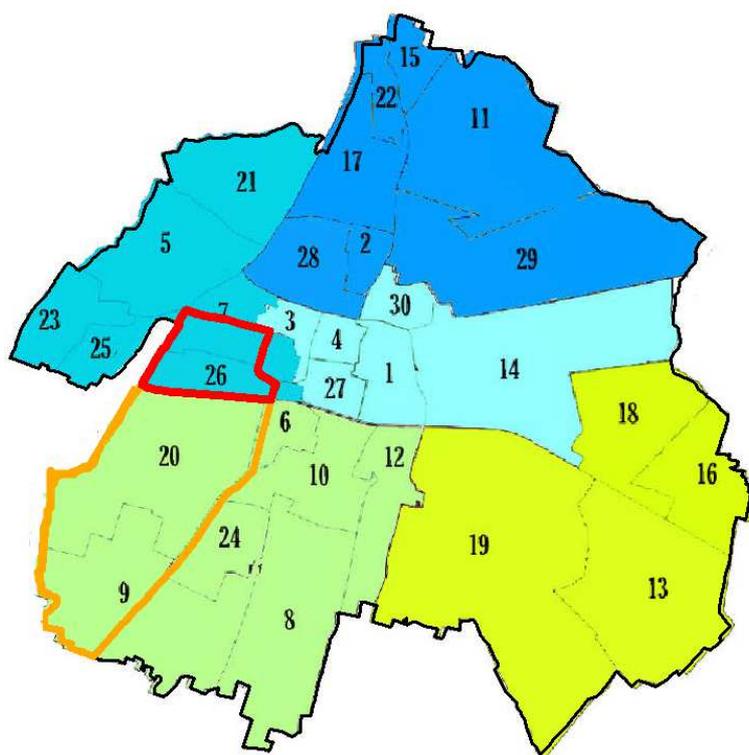
Il territorio dell'ASL di Brescia, con una superficie di 3.465 km², vanta tre laghi principali (Lago di Garda, Lago d'Iseo ed il Lago d'Idro), tre fiumi principali (Oglio, Chiese e Mella), due valli (Valtrompia e Valle Sabbia) ed un'ampia zona pianeggiante a sud del territorio cittadino, conosciuta come la Bassa

Bresciana; varie zone collinari circondano la città e si estendono ad est verso il veronese e ad ovest verso la Franciacorta.

La popolazione dell'ASL al 31/12/2013 risultava essere pari a 1.170.158 assistiti di cui 196.741 nel comune di Brescia, 8.121 nel comune di Castegnato e 6.980 in quello di Passirano.

Il comune di Brescia si estende su una superficie di 91km² ed è composto da 30 quartieri e 5 circoscrizioni (figura 2 e tabella 1) e 15 comuni limitrofi inclusi in analisi (figura 3)

Figura 2 e tabella 1: Quartieri e circoscrizioni del comune di Brescia. In rosso perimetrazione area SIN, in arancio ulteriori aree oggetto di ordinanze comunali. In tabella la popolazione media nel periodo 1999-2012.



n. quartiere	tabella 1 nome quartiere	popolazione
1	BRESCIA ANTICA	7.915
2	BORGO TRENTO	7.036
3	PORTA MILANO	3.519
4	CENTRO STORICO NORD	6.051
5	CHIUSURE	9.148
6	DON BOSCO	5.678
7	FIUMICELLO	8.040
8	FOLZANO	1.752
9	FORNACI	2.695
10	LAMARMORA	8.893
11	MOMPIANO	7.763
12	PORTA CREMONA	11.902
13	BETTOLE BUFFALORA	1.911
14	PORTA VENEZIA	10.544
15	VILLAGGIO PREALPINO	4.283
16	CAIONVICO	2.437
17	S. BARTOLOMEO	5.136
18	S. EUFEMIA	3.122
19	S. POLO	20.760
20	CHIESANUOVA	6.632
21	URAGO MELLA	10.419
22	CASAZZA	3.119
23	VILLAGGIO BADIA	4.601
24	VILLAGGIO SERENO	5.801
25	VILLAGGIO VIOLINO	3.558
26	PRIMO MAGGIO	3.362
27	CENTRO STORICO SUD	6.732
28	S. EUSTACCHIO	8.496
29	S. ROCCHINO COSTALUNGA	6.218
30	CROCIFISSA DI ROSA	5.038
Comuni Limitrofi		
	BORGOSATOLLO	8.433
	BOTTICINO	10.009
	BOVEZZO	7.515
	CAPRIANO DEL COLLE	4.066
	CASTEL MELLA	9.047
	CASTENEDOLO	9.969
	CELLATICA	4.764
	COLLEBEATO	4.506
	CONCESIO	13.678
	FLERO	7.748
	GUSSAGO	15.271
	NAVE	10.761
	REZZATO	12.749
	RONCADELLE	8.272
	SAN ZENO NAVIGLIO	3.941

Figura 3: Comuni confinanti con il comune di Brescia



Identificazione dei casi

I casi sono quelli rilevati attraverso il Registro Tumori dell'ASL di Brescia per il periodo 1999-2012. In particolare sono stati utilizzati i casi di melanoma (ICD10=C43; n=1.117), di linfoma NH (ICD10=C82-85 e C96; n=1.854) e di tumore della mammella nelle donne (ICD10=C50; n=7.430) e negli uomini. Per il periodo 2007-12 i dati sono preliminari ed includono alcuni casi per cui è in corso la verifica.

La residenza attribuita al caso è la residenza al momento della diagnosi.

La residenza comunale dei casi è stata ricavata partendo dalle anagrafi assistite fornite da Lombardia informatica. Per i residenti del comune di Brescia è stato possibile integrare tali dati con le anagrafi comunali per il periodo 2002-12: la verifica puntuale dei casi incongruenti tra le due anagrafi ha evidenziato la maggior precisione dell'anagrafe comunale che è stata ritenuta dirimente.

Georeferenziazione.

La georeferenziazione dei casi del comune di Brescia è stata ottenuta in base agli indirizzi delle anagrafi comunali (quelli forniti da Lombardia informatica non risultavano utilizzabili per l'enorme variabilità nella definizione delle vie e poiché spesso errati).

La precisione delle coordinate geografiche è stata approssimata ai 7 metri circa.

Confronto con altre ASL Lombarde e territori limitrofi ed analisi del trend temporale

Sono stati utilizzati i dati di incidenza presenti sul portale ITACAN¹ gestito dall'associazione AIRTUM che utilizza tassi standardizzati sulla popolazione italiana 2000 (metodo diretto).

Si è effettuato il confronto per i 2 sessi separatamente con altri registri della regione Lombardia e con quello confinante del Veneto attivi, almeno per alcuni anni, nel periodo 1999-2012: Bergamo, Como, Cremona, Mantova, Milano, Milano 1, Sondrio, Varese e Veneto. I dati dell'ASL di Brescia sono stati aggiornati per tutto il periodo (i dati 1999-2006 dell'ASL di Brescia possono differire in parte da quelli trasmessi in precedenza ad AIRTUM poiché alcuni casi sono stati rivisti e corretti).

Per l'analisi dei trend temporali d'incidenza nell'ASL di Brescia sono stati utilizzati tassi standardizzati (metodo diretto) avendo come riferimento la stessa popolazione italiana del 2000 sopracitata.

Analisi del territorio dell'ASL di Brescia su base comunale

Per ogni comune dell'ASL è stato calcolato il numero dei casi di tumore attesi (maschi e femmine insieme) tramite standardizzazione indiretta per fasce d'età utilizzando quale popolazione di riferimento quella dell'intera ASL nel periodo 1999-2012. Per le analisi dei sotto-periodi 1999-2006 e 2007-12 sono stati utilizzati separatamente i tassi dello specifico sotto-periodo.

Gli attesi sono stati confrontati col numero degli osservati, calcolando per ogni comune i SIR (*standardizes incidence rate*, sorta di rischio relativo) rispetto alla media ASL.

Sulla base dei SIR dei singoli comuni:

1. è stata effettuata la ricerca di cluster spaziali (sia su base circolare che ellittica) utilizzando il programma SatScan vs 9.3.

¹ <http://itacan.ispo.toscana.it/italian/itacan.htm>

2. sono state elaborate mappe sia con i SIR grezzi che con “livellamento” dei SIR (“smoothing” in inglese) tramite tecnica IDW (inverse distance weighted) pesata per la popolazione residente in ciascun comune usando il programma ARGIS 10.

Analisi del comune di Brescia per quartieri

Per ogni quartiere del comune di Brescia (n. 30) è stato calcolato il numero dei casi attesi (maschi e femmine insieme) tramite standardizzazione indiretta per fasce d’età utilizzando quale popolazione di riferimento quella dell’intera l’ASL nel periodo 1999-2012. Per le analisi dei sotto-periodi 1999-2006 e 2007-12 sono stati utilizzati separatamente i tassi ASL dello specifico sotto-periodo.

Gli attesi sono stati confrontati col numero degli osservati, calcolando per ogni quartiere i SIR (*standardizes incidence rate*) dei singoli quartieri rispetto alla media ASL. Per poter effettuare analisi più precise nei quartieri posti sui confini del comune di Brescia sono stati utilizzati anche i dati dei 15 comuni limitrofi.

Sulla base dei SIR dei singoli quartieri e comuni:

1. è stata effettuata la ricerca di cluster spaziali (sia su base circolare che ellittica) utilizzando il programma SatScan vs 9.3.
2. sono state elaborate mappe sia con i SIR grezzi che con “livellamento” dei SIR (“smoothing” in inglese) tramite tecnica IDW (inverse distance weighted) pesata per la popolazione residente nel quartiere/comune.
3. Per valutare eventuali effetti nell’area Caffaro (quartieri Primo Maggio, Chiesanuova e Fornaci) rispetto al resto della città si è effettuata un’analisi con modello di regressione logistica multivariata avente quali variabile dipendente la presenza o meno della malattia mentre quali variabili indipendenti il sesso, l’età, l’anno di incidenza, la residenza nell’area Caffaro. Quest’ultima variabile è considerata quale fattore di rischio e le altre variabili indipendenti quali confondenti.

Analisi statistica

È stato utilizzato il software STATA 12.1, College Station, Texas 77845 USA per effettuare la standardizzazione diretta ed indiretta e per studiare le varie associazioni tra sesso, età, anno ecc. impiegando i comuni metodi di analisi statistica univariata e multivariata. Tutti i test statistici sono stati condotti usando la soglia del 5% ($p=0,05$) per rifiutare l’ipotesi nulla con test a due code.

Indice di deprivazione

Le analisi con aggiustamento per indice di deprivazione a livello comunale e a livello di quartiere hanno evidenziato che le aree con indice di deprivazione più elevato (più “povere”) sono anche quelle in cui sono più spesso presenti fenomeni di inquinamento ambientale: esiste quindi un problema di collinearità tra le due variabili, per cui non possono essere presenti insieme nel modello. Per questa ragione si è preferito non effettuare un aggiustamento per indice di deprivazione.

RISULTATI

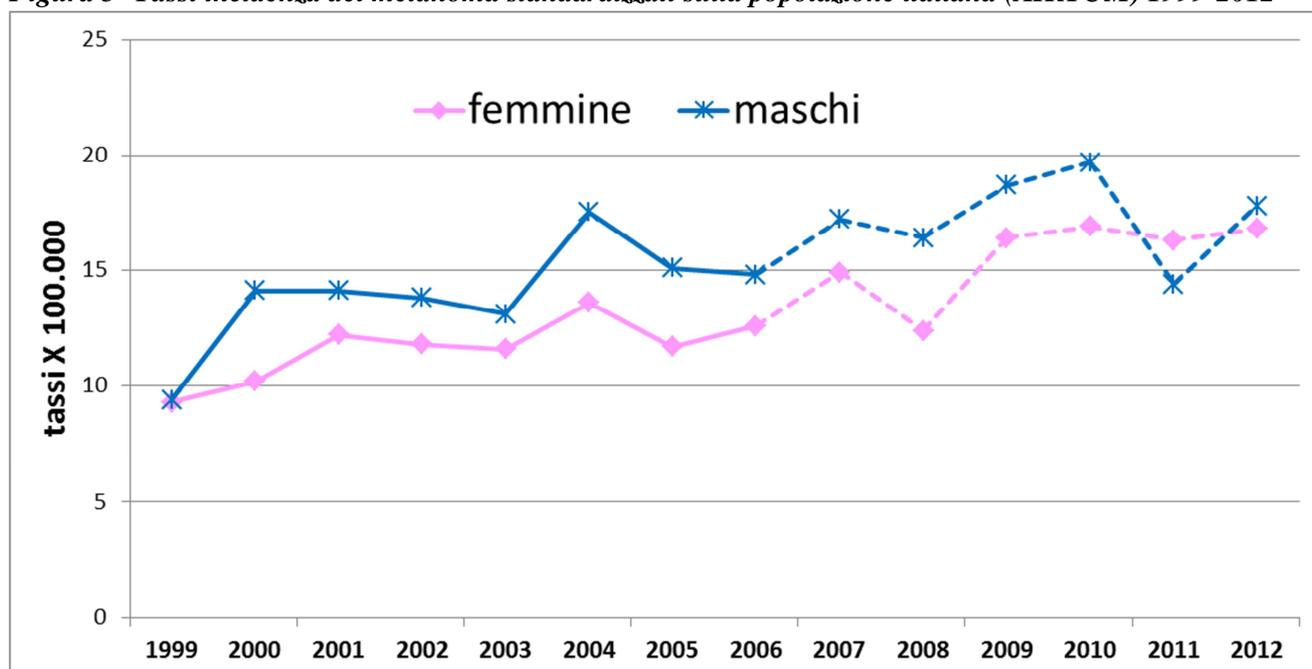
1- MELANOMA

Il melanoma mostra un'incidenza in crescita costante in tutto il mondo ed è più frequente tra le popolazioni di pelle chiara che subiscono forti esposizioni al sole. Si tratta di uno dei principali tumori che insorgono in giovane età e costituisce in Italia attualmente il terzo tumore più frequente in entrambi i sessi al di sotto dei 50 anni. Il rischio di insorgenza del melanoma cutaneo è legato a fattori genetici/fenotipici e ambientali oltre che alle combinazioni tra questi 2: tra i fattori genetici e fenotipici responsabili del 10-15% dei melanomi cutanei si trovano il fototipo cutaneo chiaro, il numero totale di nevi ed in particolare di nevi displastici, la storia familiare. Il più importante fattore di rischio ambientale è stato identificato nell'esposizione a raggi UV sia in rapporto alle dosi assorbite che al tipo di esposizione (intermittente più che cronica) ed anche all'età (a maggior rischio l'età infantile e adolescenziale) con rischio marcatamente maggiore nei casi di sussistenza e interazione di tutti questi fattori. L'esposizione a raggi UV, che globalmente conferisce un rischio doppio di sviluppare un melanoma rispetto ai non esposti, aumenta marcatamente il rischio negli individui a fototipo chiaro. Tra le sorgenti di raggi UV legate allo sviluppo di melanoma sono da ricordare i lettini abbronzanti. Il melanoma maligno rappresenta una neoplasia a buona prognosi: la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è aumentata nel corso degli ultimi decenni ed è attualmente dell'84% nei maschi e dell'89% nelle femmine.

1.1 TREND NEL PERIODO E CONFRONTO CON AREE LIMITROFE

Nell'ASL di Brescia nel periodo considerato vi sono stati 2.342 casi di melanoma (1.187 nei maschi e 1.155 nelle donne) con un aumento in entrambi i sessi sia della numerosità assoluta sia dei tassi d'incidenza (figura 3). Vi è una certa variabilità dell'incidenza del melanoma nelle province Lombarde con l'ASL di Brescia che si colloca su livelli medi (figura 4 e tabelle 2a e 2b).

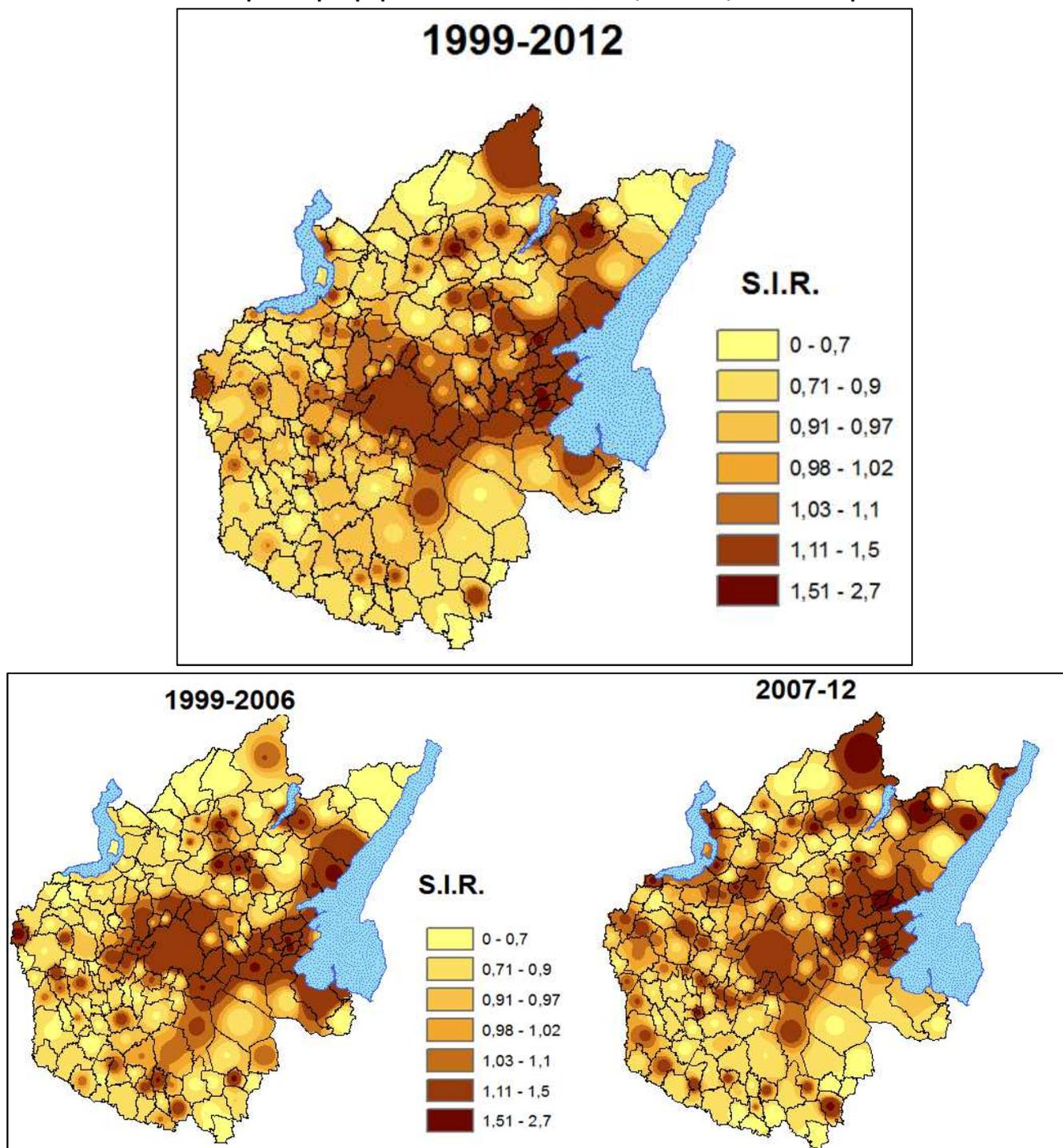
Figura 3- Tassi incidenza del melanoma standardizzati sulla popolazione italiana (AIRTUM) 1999-2012



1.2 La situazione nell'ASL di Brescia: SIR nei comuni rispetto alla media ASL

Sia l'analisi per cluster sia l'analisi geografica mostrano come nel periodo 1999-2012 vi sia similmente nei due sessi un'incidenza superiore rispetto alla media ASL nell'area che va dalla città al distretto del lago di Garda (cluster di 30 comuni con SIR di 1,20) ed un'incidenza inferiore nell'area della Valle Trompia, del Sebino e nella zona meridionale dell'ASL (figura 5). Il comune di Brescia aveva un SIR di 1,25 (IC95%=1,15-1,35). Tale pattern geografico è rimasto costante nel tempo poiché si è avuto un aumento uniforme dell'incidenza in tutto il territorio.

Figura 5: Rapporto osservati/attesi (SIR) nei comuni rispetto alla media ASL (maschi e femmine uniti): SIR livellati con tecnica IDW pesata per popolazione nel 1999-2012 e, in basso, nei 2 sotto-periodi

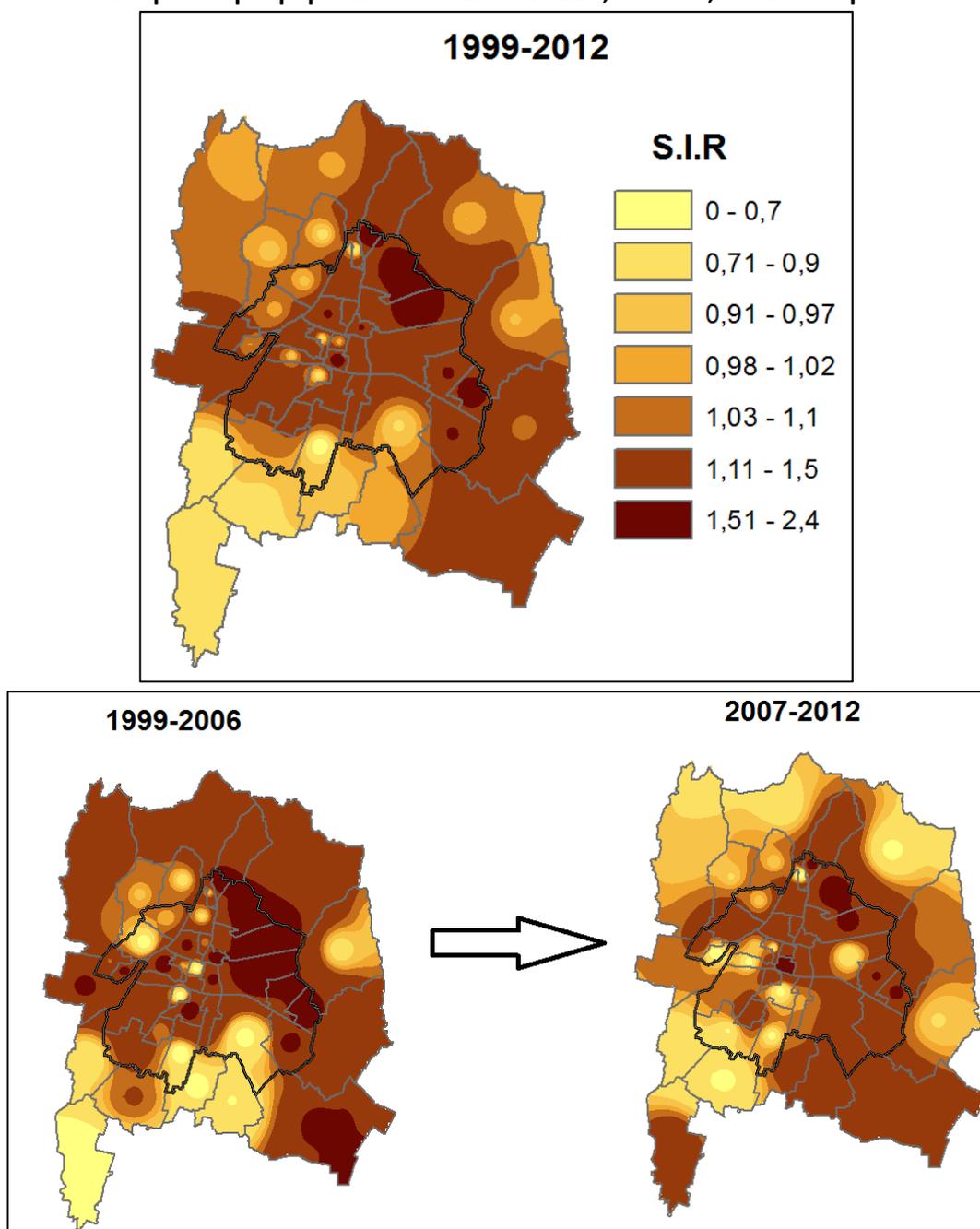


1.3 La situazione nel comune di Brescia: SIR nei quartieri rispetto a media ASL

Nell'area considerata per il periodo 1999-2012 vi sono stati 869 casi di melanoma di cui 570 nel comune di Brescia.

Sia utilizzando l'analisi per cluster spaziali che il livellamento IDW si evidenzia (figura 6) una maggiore incidenza del melanoma nella zona Nord-est della città (quartieri di Mompiano, S. Rocchino, Crocifissa di Rosa e Porta Venezia) ed una minore incidenza nell'area a sud (quartiere di S. Polo e Folzano e comuni di S. Zeno e Borgosatollo). Tale pattern geografico è simile nei due periodi considerati, poiché si è avuto un aumento uniforme dell'incidenza in tutto il territorio. L'analisi con modello di regressione logistica multivariata non ha evidenziato differenza di incidenza per melanoma nell'area Caffaro (Primo Maggio, Chiesanuova e Fornaci) rispetto al resto della città, né nei maschi né nelle femmine.

Figura 6: Rapporto osservati/attesi (SIR) nei quartieri di Brescia e comuni limitrofi rispetto alla media ASL: SIR livellati con tecnica IDW pesata per popolazione nel 1999-2012 e, in basso, nei 2 sotto-periodi



2. INCIDENZA LINFOMA NON HODGKIN (LNH)

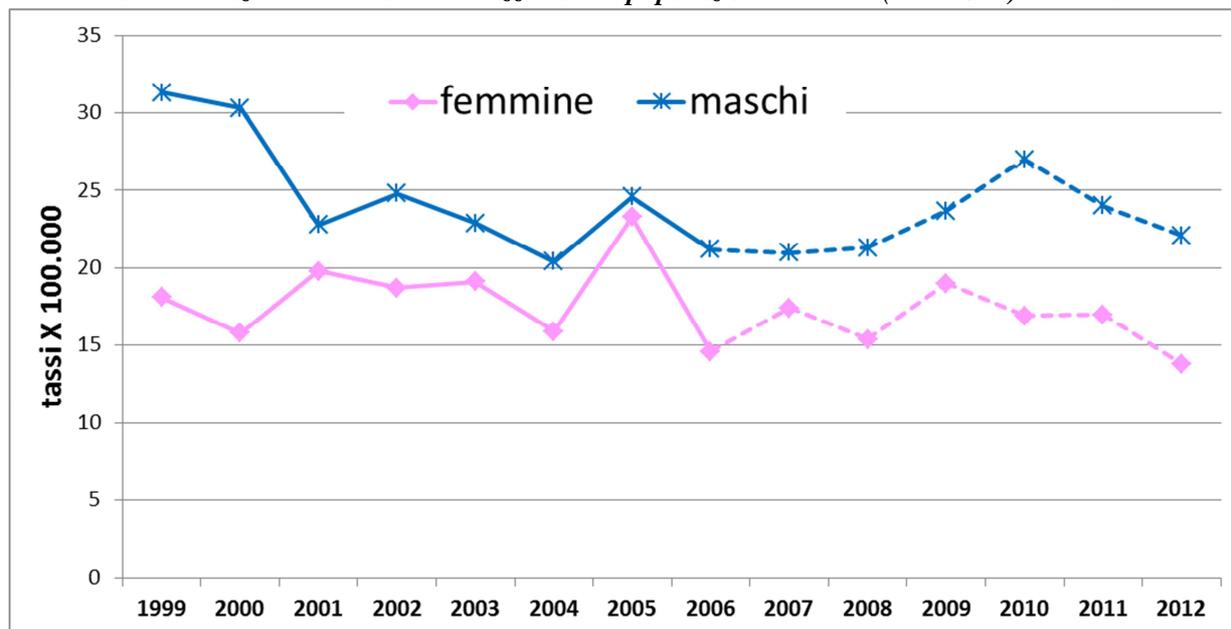
I linfomi non Hodgkin sono un insieme relativamente eterogeneo di neoplasie del sistema linfatico che hanno mostrato un aumento d'incidenza negli ultimi decenni. L'incidenza è significativamente più elevata nell'età adulta, suggerendo l'importanza della diversa situazione del sistema immunologico e dell'esposizione ad agenti ambientali; essi rappresentano circa il 10-15% di tutte le neoplasie maligne dell'età pediatrica. L'incidenza e la frequenza relativa variano significativamente in rapporto all'area geografica. Se si eccettua l'associazione significativa tra infezione da virus di Epstein-Barr e linfoma di Burkitt africano e la predisposizione di alcune sindromi congenite con immunodeficienza che predispongono all'insorgenza di LNH, l'eziologia dei LNH rimane per lo più ignota.

La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è aumentata nel corso degli ultimi decenni ed è attualmente del 63% nei maschi e del 67% nelle femmine.

2.1 TREND NEL PERIODO E CONFRONTO CON AREE LIMITROFE

Nell'ASL di Brescia nel periodo considerato vi sono stati 3.321 casi di LNH (1.723 nei maschi e 1.598 nelle donne) con un trend sostanzialmente stabile negli ultimi anni (figura 7).

Figura 7- Tassi incidenza del LNH standardizzati sulla popolazione italiana (AIRTUM) 1999-2012



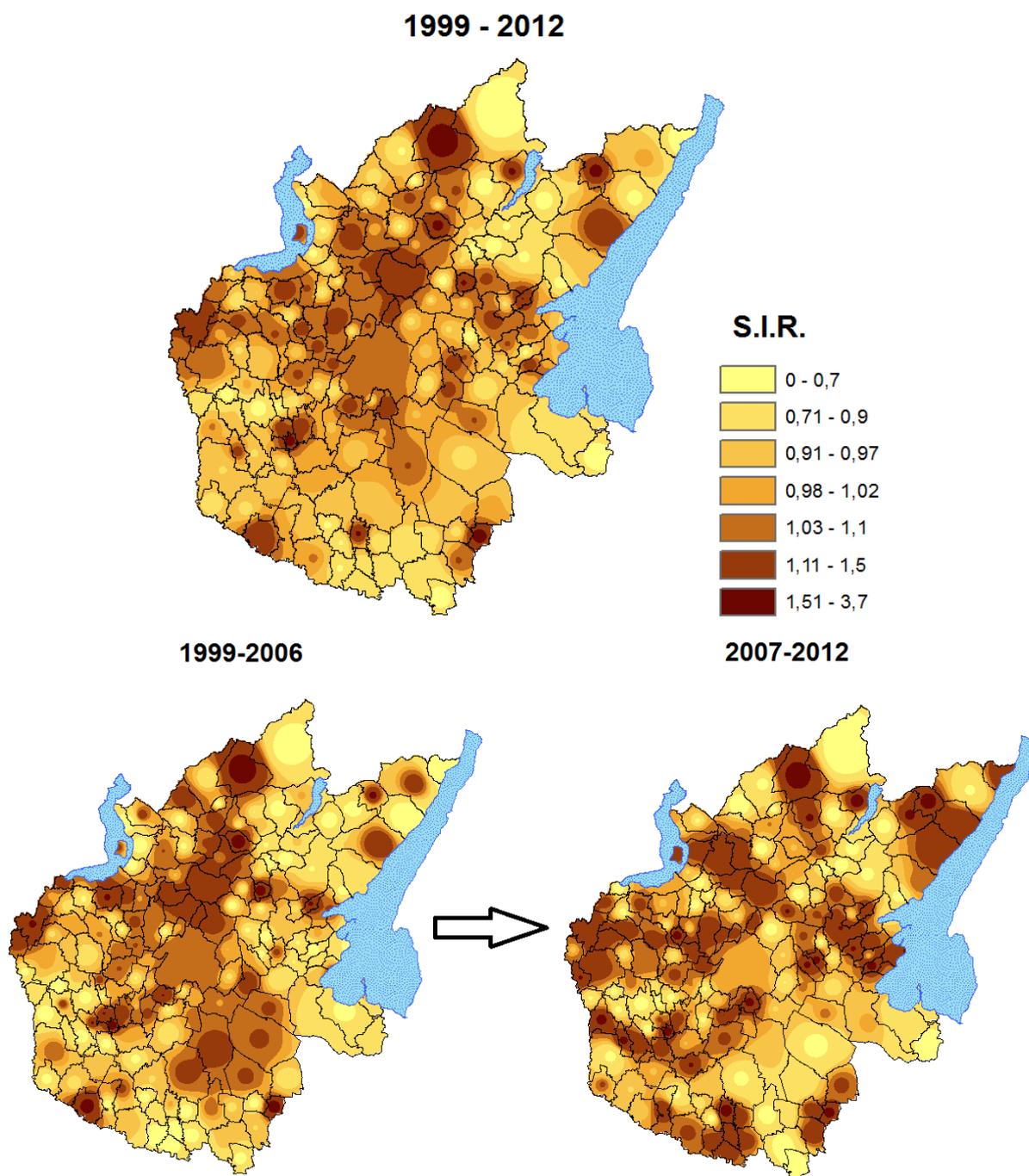
Vi è una sostanziale uniformità dell'incidenza di linfomi non Hodgkin nelle province Lombarde, ASL di Brescia inclusa (figura 8 e tabelle 3a e 3b).

2.2 La situazione nel ASL di Brescia: SIR nei comuni rispetto alla media ASL

L'incidenza dei linfomi non Hodgkin nel periodo 1999-2012 nel territorio dell'ASL è risultata assai variegata in senso territoriale e con alta variabilità temporale e non sono stati rilevati cluster territoriali di LNH statisticamente significativi né in eccesso né in difetto. Il comune di Brescia aveva un SIR di 1,04 (C95%=0,97-1,12).

Nel periodo 1999-2006 è stata riscontrata un'area di maggior incidenza in corrispondenza del distretto della Valle Trompia che nel suo complesso presentava un 23% in più d'incidenza rispetto alla media ASL, ma tale eccesso non si è confermato nel periodo successivo.

Figura 9: Rapporto osservati/attesi (SIR) nei comuni rispetto alla media ASL (maschi e femmine uniti): SIR livellati con tecnica IDW pesata per popolazione nel 1999-2012 e, in basso, nei 2 sotto-periodi

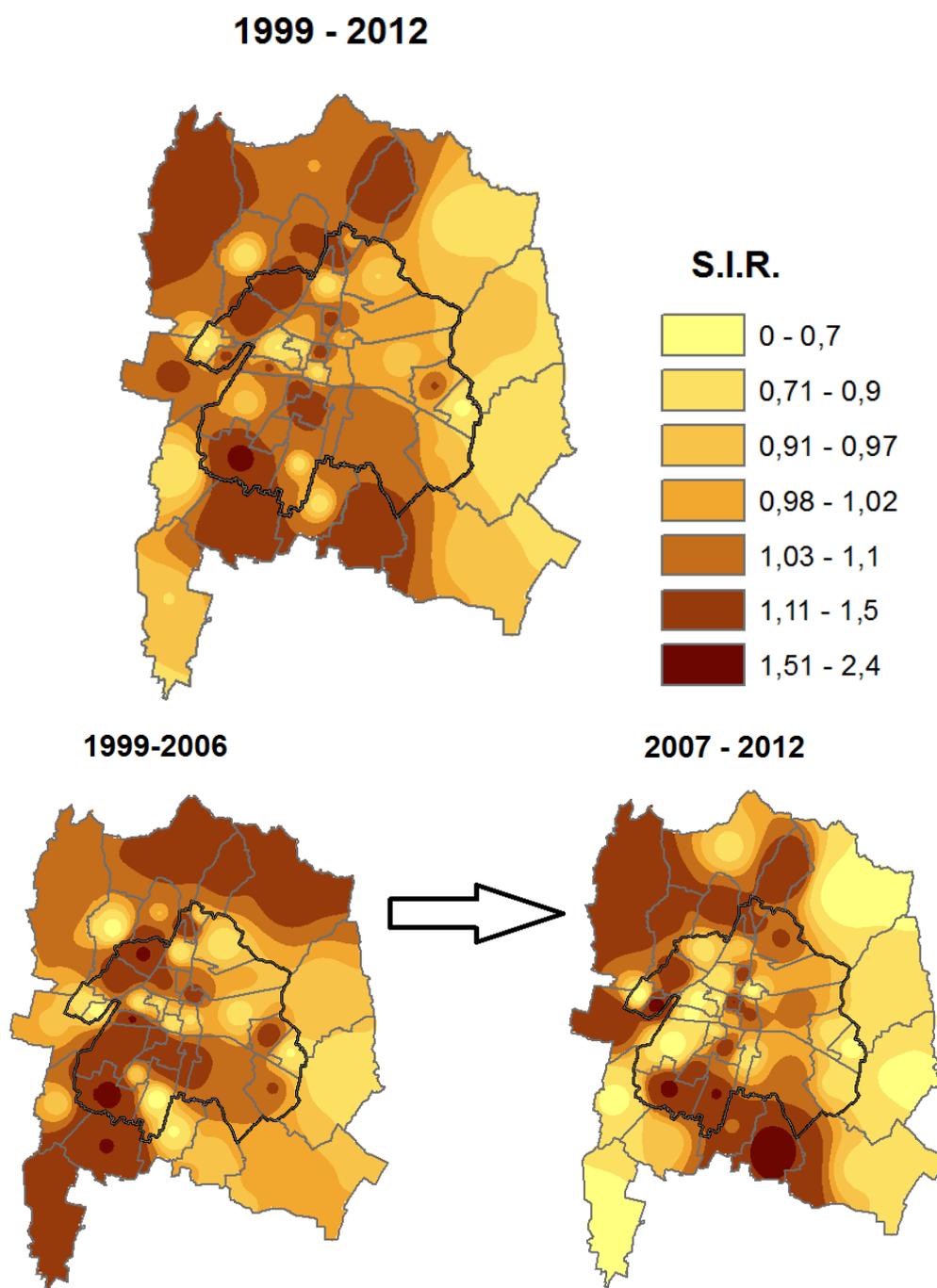


2.3 La situazione nel comune di Brescia: SIR nei quartieri rispetto a media ASL

Nell'area considerata per il periodo 1999-2012 vi sono stati 1.113 casi di LNH di cui 707 nel comune di Brescia. Anche in questo caso si nota una forte variabilità temporale e non sono stati rilevati cluster territoriali di LNH statisticamente significativi né in eccesso né in difetto (**figura 10**).

Nel periodo 1999-2006, a conferma di quanto già riscontrato in uno studio caso-controllo su base residenziale [2], si sono registrati SIR superiori nei quartieri dell'area a Sud della Caffaro (Primo Maggio, Chiesanuova e Fornaci) rispetto a quella del resto della città. In particolare il modello di regressione logistica multivariata ha evidenziato un'aumentata incidenza per LNH nell'area Caffaro sia nei maschi (Odds ratio=1,32 P=0,27) sia nelle femmine (Odds ratio=1,85 **P=0,0091**). Tali eccessi non hanno trovato conferma nel periodo successivo 2007-2012.

Figura 10: Rapporto osservati/attesi (SIR) nei quartieri di Brescia e comuni limitrofi rispetto alla media ASL:SIR livellati con tecnica IDW pesata per popolazione nel 1999-2012 e, in basso, nei 2 sotto-periodi



3- TUMORE MAMMELLA (donne)

È, in Italia, il tumore con incidenza più elevata tra le donne (1/3 circa del totale delle diagnosi tumorali) e la prima causa di morte per tumore. Nonostante si osservi una tendenza in aumento dell'incidenza, la mortalità per tumore della mammella è in diminuzione grazie allo screening ed alle migliori terapie. L'incidenza è più elevata nel Nord Italia e tra le donne con livello socioeconomico elevato.

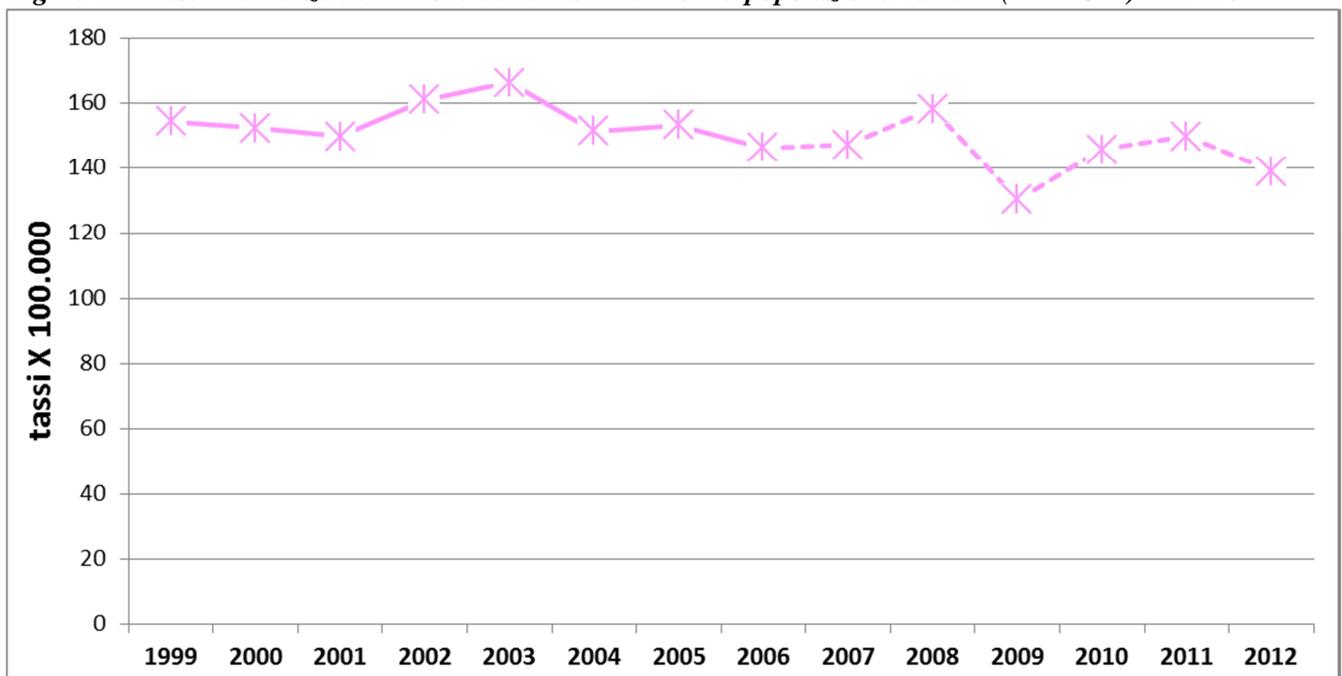
I fattori di rischio principali sono stati identificati nella storia riproduttiva, nel profilo ormonale e nelle abitudini di vita e nei livelli ematici degli ormoni sessuali, sia gli estrogeni che gli androgeni. In particolare numerosi studi hanno identificato la lunga durata del periodo fertile (con menarca precoce e menopausa tardiva), la nulliparità o la prima gravidanza a termine dopo i 30 anni, il mancato allattamento al seno e l'uso di contraccettivi orali. Obesità, scarso esercizio fisico, alto consumo di carboidrati e di grassi saturi sono anch'essi considerati fattori di rischio importanti. Costituiscono inoltre fattori associati all'insorgenza della malattia le radioterapie pregresse e precedenti displasie o neoplasie del tessuto mammario. Importante, inoltre, la familiarità e la presenza di specifiche mutazioni genetiche (BRCA-1).

La sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi è in moderato e costante aumento da molti anni (78% per le donne ammalate dal 1990 al 1992, 87% dal 2005 al 2007) in relazione a diverse variabili, tra cui l'anticipazione diagnostica (screening) e il miglioramento delle terapie.

3.1 CONFRONTO CON LA REALTÀ REGIONALE e AREE LIMITROFE

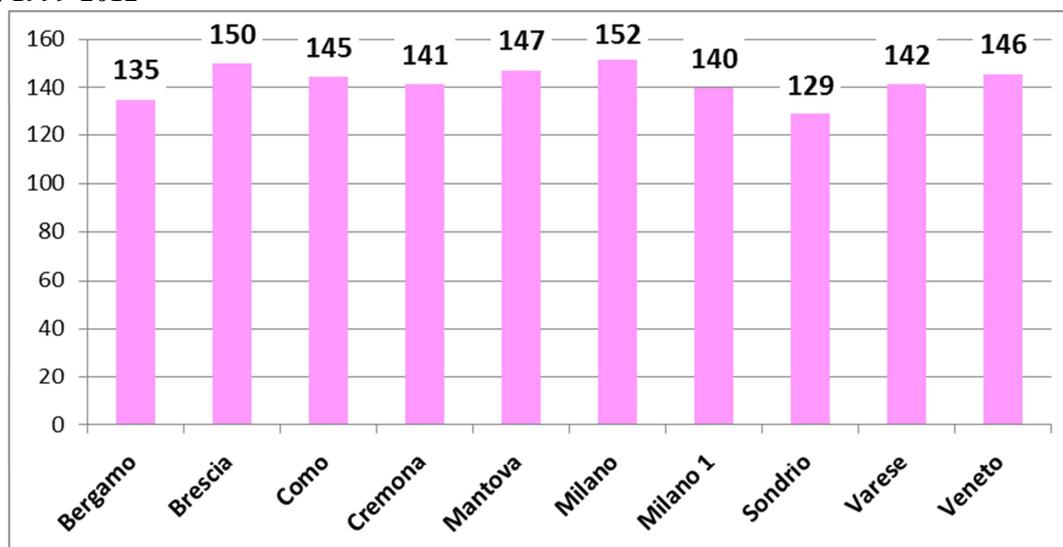
Nell'ASL di Brescia vi sono stati 13.359 casi (in media 945 casi all'anno). Negli ultimi anni sembrerebbe esservi stata una diminuzione dei tassi d'incidenza (Odds ratio 0,99 per ogni anno, $P < 0,001$), tali dati debbono essere interpretati con prudenza poiché quelli successivi al 2006 sono ancora preliminari.

Figura 11- Tassi incidenza del tumore della mammella sulla popolazione italiana (AIRTUM) 1999-2012



L'ASL di Brescia nel periodo 1999-2006 aveva i tassi di incidenza più elevati della regione, ma negli ultimi anni il tasso di incidenza sembra essersi allineato con quelli più elevati di altre province lombarde.

Figura 12 e tabella 6: Tassi incidenza tumore della MAMMELLA standardizzati sulla popolazione italiana (AIRTUM) 1999-2012



Anno	Bergamo	Brescia	Como	Cremona	Mantova	Milano	Milano 1	Sondrio	Varese	Veneto
1999	-	154,20	-	-	141,44	148,36	-	119,17	144,68	138,80
2000	-	152,10	-	-	134,16	159,48	-	128,53	150,14	151,56
2001	-	149,50	-	-	138,57	159,95	-	167,24	149,43	142,60
2002	-	160,90	-	-	149,91	155,35	-	127,95	150,51	151,69
2003	-	166,20	137,93	-	158,42	141,97	-	122,61	148,27	143,72
2004	-	151,30	131,32	-	152,15	163,98	-	136,76	132,89	148,07
2005	-	153,10	141,75	140,30	142,73	148,07	-	127,78	136,84	145,83
2006	-	146,00	152,71	146,78	141,91	136,97	-	104,34	146,26	143,60
2007	128,78	146,90	156,02	145,71	153,43	-	141,99	128,95	123,78	-
2008	139,35	158,10	147,46	140,14	144,46	-	140,36	126,85	136,89	-
2009	137,52	130,20	-	134,32	159,57	-	137,14	132,73	137,00	-
2010	-	145,50	-	-	148,95	-	-	124,23	-	-
2011	-	149,60	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	-	138,80	-	-	-	-	-	-	-	-

3.2 La situazione nel ASL di Brescia: SIR nei comuni rispetto alla media ASL

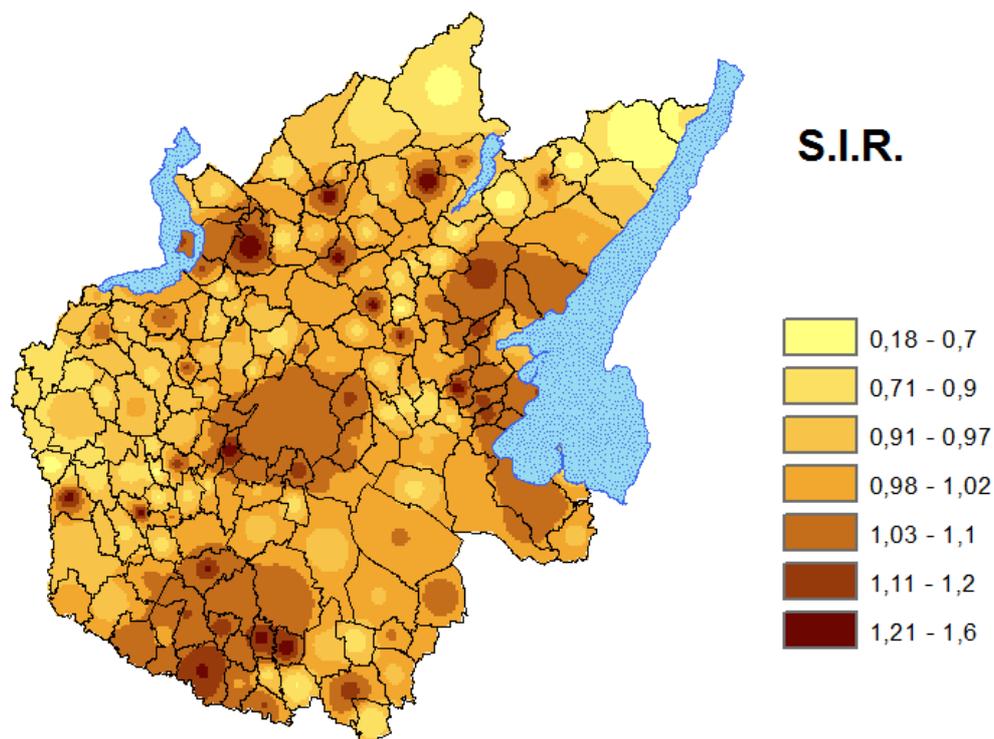
Essendo le differenze tra i SIR comunali più contenute rispetto ai tumori precedenti sono state utilizzate delle mappe IDW con scale cromatiche diverse, più sensibili, che evidenziano i seguenti fenomeni (figura13):

- La zona della città appare avere avuto costantemente tassi di incidenza più elevati della media ASL; ciò è confermato dal ritrovamento di un cluster spaziale di 9 comuni (città e comuni limitrofi) per il periodo 1999-2012 che presentava un rischio relativo di 1,12 (P=0,00002), in particolare il comune di Brescia aveva un SIR di 1,08 (IC95%: 1,04-1,12).

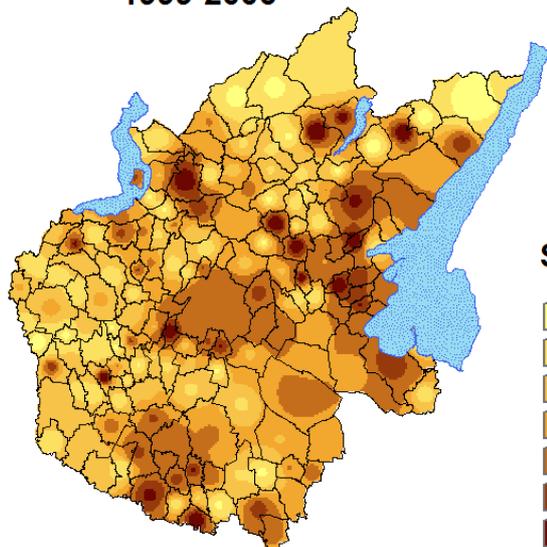
- La zona centro-occidentale dell'ASL, al contrario, ha avuto costantemente tassi di incidenza più bassi della media ASL; ciò è confermato dal ritrovamento di un cluster spaziale di 33 comuni in tale area che presentava per il periodo 1999-2012 un rischio relativo dello 0,87 (P=0,0003).
- Vi sono altre aree che hanno presentato, almeno in alcuni periodi, degli eccessi di incidenza di tumore della mammella. L'unico cluster statisticamente significativo trovato è stato, per il periodo 1999-2005, quello che coinvolge 46 comuni che si situano in un'area che va dalla città verso est fino al lago di Garda con un rischio relativo del 1,14 (P=0,0001).

Figura 13: Rapporto osservati/attesi (SIR) nei comuni rispetto alla media ASL: SIR livellati con tecnica IDW pesata per popolazione nel 1999-2012 e, in basso, nei 2 sotto-periodi

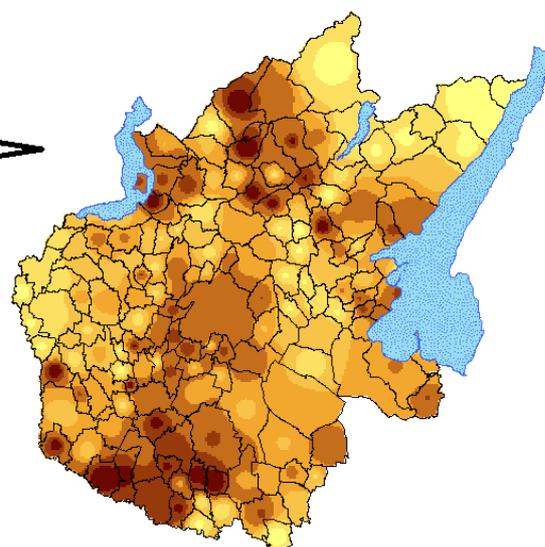
1999 - 2012



1999-2006



2007-2012

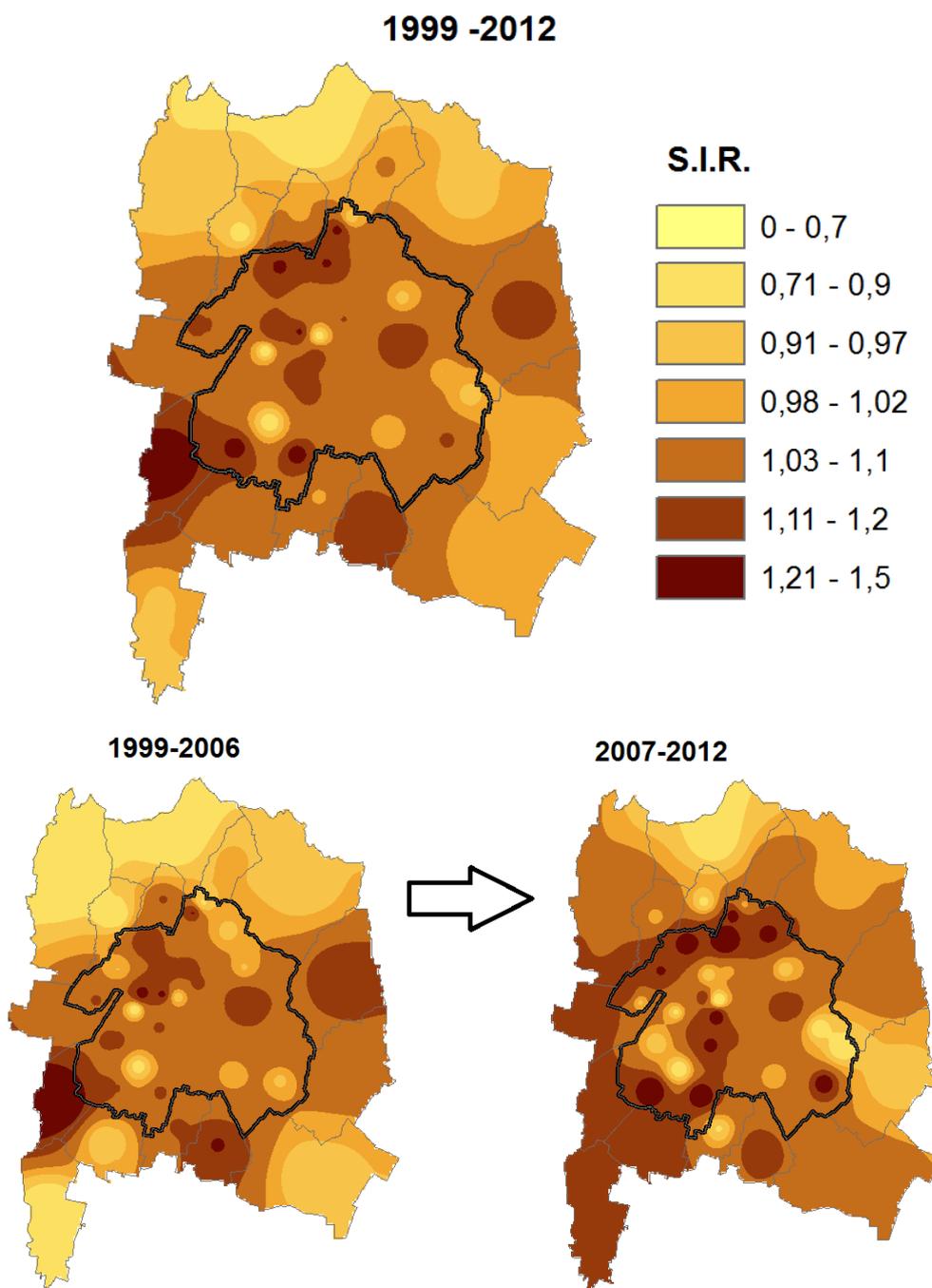


3.3 La situazione nel comune di Brescia: SIR nei quartieri rispetto a media ASL

Nell'area considerata per il periodo 1999-2012 vi sono stati 4.682 casi di cui 3.055 nel comune di Brescia.

Utilizzando finestre d'analisi spaziali e spazio-temporali non sono stati rilevati cluster territoriali di tumori della mammella statisticamente significativi né in eccesso né in difetto. Le mappe con SIR per quartieri e comuni limitrofi grezzi e livellati con tecnica IDW non evidenziavano particolari specificità geografiche (**Figura 14**). L'analisi con modello di regressione logistica multivariata mostrava per l'area Caffaro un'incidenza simile al resto della città (Odds ratio=0,99; P=0,9).

Figura 14: Rapporto osservati/attesi (SIR) nei quartieri di Brescia e comuni limitrofi rispetto alla media ASL: SIR livellati con tecnica IDW pesata per popolazione nel 1999-2012 e, in basso, nei 2 sotto-periodi



3.4- TUMORE MAMMELLA NEGLI UOMINI

Il tumore della mammella nei maschi è un evento molto più raro e nell'ASL di Brescia nel periodo 1999-2012 sono stati registrati "solo" 113 casi (a fronte degli oltre 13 mila nelle donne) con un tasso medio nel periodo di 1,6/100.000. I casi nel comune di Brescia sono stati 21 in linea rispetto alla media ASL (casi attesi 23).

Utilizzando finestre d'analisi spaziali sia circolari sia ellittiche non è stato trovato alcun cluster territoriale statisticamente significativo.

SINTESI DEI RISULTATI

Melanoma

- L'incidenza nell'ASL di Brescia è in forte aumento, in linea con quanto riscontrato a livello nazionale ove si registra un'ascesa superiore al 3% annuo in entrambi i sessi [5]. Gran parte di questo fenomeno (comune a tutti i Paesi sviluppati) è attribuibile alla sempre maggiore diffusione e potenza degli strumenti diagnostici, con diagnosi in stadio più precoce, e all'effettivo aumento del ruolo eziopatogenetico da parte delle radiazioni UV.
- L'incidenza nell'ASL di Brescia è in linea con quella degli altri registri lombardi.
- Vi è una più elevata incidenza (+20%) nell'area che dalla città si estende ad est verso il lago di Garda.
- Nel comune di Brescia si ha un'incidenza più elevata nei quartieri della zona Nord-est della città ed una minore incidenza nell'area a sud (probabile associazione inversa con il livello socioeconomico).
- L'incidenza per melanoma nell'area Caffaro (Primo Maggio, Chiesanuova e Fornaci) è simile a quella del resto della città.

LNH

- L'incidenza nell'ASL di Brescia è stabile ed in linea con i dati degli altri registri lombardi.
- L'incidenza nel territorio dell'ASL è risultata assai variegata senza cluster significativi. Nel periodo 1999-2006 si era notata una maggior incidenza nel distretto della Valle Trompia che non ha trovato conferma nel periodo successivo.
- Non sono stati identificati cluster significativi nel comune di Brescia.
- L'incidenza per LNH nell'area Caffaro nel periodo 1999-2006 era più elevata rispetto a quella del resto della città sia nei maschi che nelle femmine a conferma di quanto già riscontrato in un precedente studio caso controllo su base residenziale [2]. Nel periodo 2007-2012, però, non si è notato alcun eccesso di LNH in tale area rispetto al resto della città.

Tumore mammella nelle donne

- L'incidenza nell'ASL di Brescia appare essere in lieve diminuzione negli ultimi anni.
- L'incidenza nell'ASL di Brescia era la più elevata della Lombardia nel periodo 1999-2006, ma nel periodo successivo sembra essersi allineata con quelli più elevati di altre province lombarde.
- Nella'ASL di Brescia vi è una più elevata incidenza nell'area cittadina (+12%) ed una minor incidenza nella zona centro occidentale.
- All'interno del comune di Brescia pur essendovi alcune fluttuazioni non si evidenziano cluster o aree a differente incidenza.
- L'incidenza per tumori del seno nell'area Caffaro è simile a quella del resto della città.

Tumore mammella negli uomini: non sono stati trovati cluster statisticamente significativi sul territorio dell'ASL.

COMMENTO AI RISULTATI

Limiti del presente studio

Il presente studio è uno studio geografico e come tale ha degli evidenti limiti, in primis quella che, in epidemiologia, viene specificatamente definita “fallacia ecologica” per indicare la distorsione (bias) che si può verificare quando l'associazione che si osserva tra variabili aggregate non rappresenta necessariamente l'associazione esistente a livello individuale.

Il presente studio è definito quale “descrittivo” e come tale rappresenta il quadro geografico della situazione sanitaria studiata, evidenzia criticità esistenti ma non è in grado di stabilire un nesso di causa-effetto per cui servono quelli che vengono definiti “studi analitici”. Questo tipo di studi possono, in alcuni casi, suggerire eventuali ipotesi eziologiche che vanno poi verificate con studi mirati ed analitici.

Oltre a questo limite “intrinseco” degli studi geografici vanno aggiunti altri limiti specifici di questo studio nel poter formulare ipotesi causali in relazione all'esposizione a PCB:

- Viene utilizzata solo la residenza al momento della diagnosi: per fenomeni come i tumori che hanno una lunga latenza tra esposizione ed effetto bisognerebbe considerare l'intera storia residenziale.
- L'assorbimento dei PCB avviene in massima parte tramite la via alimentare e la residenza in sé è un indicatore (“proxy”) poco valido dell'esposizione individuale. Nel caso dell'inquinamento atmosferico la residenza è, ad esempio, un buon indicatore perché chi vive in un'area respira l'aria della zona, ma non necessariamente consuma alimenti prodotti in quella stessa area. I residenti in aree contaminate che non hanno mangiato alimenti prodotti nell'area hanno livelli di PCB simili alla popolazione generale, mentre vi sono anche soggetti non residenti nelle aree contaminate, ma che hanno assunto alimenti ivi prodotti ed hanno livelli di PCB elevati.

Va tenuto presente che questi due limiti specifici del presente studio tendono a diluire un eventuale effetto che i PCB possono avere avuto, quindi a non far vedere qualcosa che potrebbe esservi stato. La fallacia ecologica, invece, può portare ad una distorsione in entrambe le direzioni: sia diluendo eventuali effetti sia amplificandoli.

La relazione con il rapporto SENTIERI

Il presente studio è stato disegnato in seguito ai risultati allarmanti del rapporto SENTIERI, pure uno studio geografico, che aveva mostrato eccessi nel comune di Brescia sia dell'incidenza tumorale rispetto alla popolazione di riferimento del Centro-Nord che del tasso di ricoveri rispetto alla media regionale. Il presente studio ne vuole rappresentare, sotto diversi aspetti, un naturale ampliamento ed approfondimento:

- Ampliandone periodo e casistica: si è passati dai 5 anni di incidenza disponibili ed utilizzati nel rapporto SENTIERI (1999-2001 e 2004-5) ai 14 anni del periodo 1999-2012.
- Identificando con maggior precisione l'area del SIN-Caffaro: il rapporto SENTIERI aveva a disposizione quale area minima di residenza quella comunale e, per forza di cose, aveva considerato come esposti tutti i residenti del comune di Brescia; nello studio attuale si è definita la residenza a livello di quartieri identificando con precisione i residenti nel SIN che rappresentano meno di un decimo degli abitanti del comune di Brescia.

- Effettuando confronti con aree più vicine ed omogenee: nel rapporto SENTIERI era stata utilizzata quale popolazione di riferimento la popolazione del Centro-Nord per definire la popolazione di riferimento poiché non erano disponibili dati di incidenza tumorali regionali per tutte le regioni italiane ed il protocollo SENTIERI era simile per tutti i SIN nazionali. Oggi sono disponibili, per la Lombardia, i dati di incidenza di molte province lombarde.
- Analizzando la situazione del comune di Brescia nel contesto dell'intero territorio provinciale dell'ASL.

Citiamo a proposito due passi del rapporto SENTIERI stesso che confermano la coerenza e continuità logica di tale approccio:

- Nel riassunto generale (pag. 9) e in vari altri capitoli (pag. 126, 131) è scritto: *“Le caratteristiche metodologiche dello studio SENTIERI, in particolare l'utilizzo di tre basi di dati a livello comunale, e il disegno di tipo geografico non consentono, in linea generale, la formulazione di valutazioni causali, ma l'individuazione di indicazioni di possibile rilevanza eziologica da approfondire con studi mirati, senza che questo dilazioni l'indifferibile risanamento ambientale.”*
- Specificatamente per il SIN Brescia Caffaro (pag. 57): *“Questi elementi giustificano il perseguimento di un insieme di obiettivi attinenti il risanamento ambientale, ma anche il potenziamento dei programmi di sorveglianza epidemiologica e monitoraggio anche biologico che vedono già impegnate ASL e Registro tumori, anche in collaborazione con l'Istituto superiore di sanità. Questo insieme di studi appare appropriato anche in relazione alla messa a punto di un piano di comunicazione con la popolazione.”*

Il rapporto SENTIERI mostrava degli eccessi d'incidenza tumorale nel comune di Brescia sia per i tumori legati ai PCB che per molti altri tumori che non sono stati messi in relazione con il PCB e lasciava aperte e da chiarire due questioni fondamentali:

- 1) Quanto degli eccessi di incidenza tumorale del comune di Brescia rispetto al Centro-Nord sono specifici del comune stesso e quanto sono invece problemi tipici della realtà lombardo padana?
- 2) Quanto degli eccessi di incidenza tumorale del comune di Brescia sono dovuti all'inquinamento da PCB? Vi è una maggiore incidenza tumorale nel sito inquinato rispetto al resto della città?

Per quanto riguarda la prima questione, il presente studio tramite il confronto con altre province lombarde e con il resto dell'ASL ha messo in evidenza come la città di Brescia abbia per il melanoma un'incidenza più elevata rispetto al resto della provincia (+25%) e per il tumore della mammella un'incidenza più elevata sia rispetto al resto della provincia (+8%) che rispetto alla media regionale.

È utile far notare che il melanoma è più frequente nelle classi sociali più abbienti e che vi è in certo senso un effetto di aumentata incidenza in zona “urbana” non specifico della città di Brescia: la vicina città di Bergamo, ad esempio presentava un eccesso superiore al 40% rispetto al resto della provincia [6]. L'incidenza dei linfomi non-Hodgkin appare invece simile a quella di altre province lombarde e al resto dell'ASL.

Per melanoma e soprattutto per il tumore della mammella nella donna vi è quindi una concordanza con il rapporto SENTIERI: questi ravvisa una maggiore incidenza rispetto al centro-nord negli anni 1999-2005; lo studio presente ravvisa una maggiore incidenza rispetto al resto dell'ASL e della regione Lombardia che persiste anche in anni più recenti.

Alla prima questione il presente studio risponde che una parte degli eccessi tumorali del comune di Brescia sono probabilmente “tipici” della realtà lombardo–padana rispetto al Centro-Nord, ad esempio il LNH ma che per alcuni tumori quali melanoma e mammella Brescia città ha in effetti di per sé un’incidenza più elevata. Se avessimo limitato l’analisi ai soli dati di residenza comunale avremmo dunque sottoscritto, almeno per questi 2 tumori le conclusioni del rapporto SENTIERI in cui si diceva che i dati corroboravano *“l’ipotesi di un contributo dell’esposizione a PCB all’eziologia di queste patologie nella popolazione di Brescia”*.

Per rispondere alla seconda domanda, il presente studio, tramite l’analisi per quartiere mirava a valutare se vi fosse maggiore incidenza tumorale nel sito inquinato rispetto al resto della città: un gradiente con maggior incidenza nelle aree più inquinante deporrebbe infatti a favore di un impatto rilevato specifico del PCB.

L’analisi per quartiere ha confermato per il periodo precedente al 2006 un eccesso di LNH nel sito SIN rispetto al resto della città, un dato che già era stato identificato tramite lo studio caso controllo che aveva preso in considerazione l’intera storia abitativa [2], ma tale eccesso non si è notato nel periodo successivo 2007-12.

Per quanto riguarda melanoma e tumore della mammella, invece, non si è notato alcun eccesso nel SIN Caffaro rispetto al resto della città: anzi per il melanoma si è notato un eccesso nei quartieri di nord-est della città che sono quelli ove risiede la popolazione più abbiente.

L’analisi per quartiere porta dunque ad avvalorare un contributo del PCB nell’incidenza del LNH prima del 2006 ma non negli anni successivi e non per melanoma e mammella.

Una contraddizione che non deve sorprendere poiché sia il presente studio che il rapporto SENTIERI sono studi geografici descrittivi, e come tali molto limitati nel poter fornire spiegazioni in termini eziologici per cui sono indispensabili studi analitici che misurano l’esposizione individuale.

Gli studi geografici vengono comunque realizzati perché si basano su dati correnti già disponibili e sono quindi relativamente semplici e poco onerosi.

Il tutto deve essere collocato nel contesto del caso Brescia-Caffaro:

- un fenomeno di inquinamento ambientale cronico causato da una produzione del passato (dagli anni 30 fino al 1984 quando termina la produzione) che viene “scoperto” o “evidenziato” molto dopo, agli inizi del 2000 non perché prima non fossero stati fatti controlli ambientali ma perché prima del 1999 non vi erano limiti di legge e i livelli indicativi cui si poteva far riferimento erano migliaia di volte più elevati.
- Un fenomeno di “contaminazione” delle persone che è avvenuto in maniera preponderante tramite la catena alimentare e sicuramente è stato molto più forte nei decenni passati, quando l’area inquinata era in gran parte dedicata a produzione agricola e non vi erano controlli specifici sugli alimenti: è logico presumere che in tale anni vi siano stati picchi nei livelli di PCB sierici tra chi consumava alimenti prodotti nelle aree inquinate ma che, siccome vi è stata una diffusione dei prodotti alimentari al di fuori del SIN: essi sono entrati, in parte, nella distribuzione generale dei prodotti alimentari della città e possibilmente anche nella provincia.
- Un fenomeno di “contaminazione” delle persone che per motivi urbanistici (l’area contaminata da agricola era divenuta quasi tutta industriale–residenziale) si era già fortemente ridotto quando il caso è scoppiato nel 2001 e che si è ulteriormente ridotto successivamente con

l'interruzione della catena alimentare, tramite i divieti di coltivazione posti da ordinanze comunali, a seguito dei risultati delle prime indagini di ASL e ARPA, dall'inizio degli anni 2000.

Lo studio caso-controllo attualmente in corso presso gli Spedali Civili per melanoma e LNH misura nei casi e nei controlli anche i livelli sierici di PCB individuali dei soggetti e sarà in grado, quindi, di offrire risposte qualitativamente più forti e si spera risolutive riguardo il nesso causa-effetto tra esposizione a PCB ed insorgenze di tali patologie a Brescia. Tale studio dovrebbe anche fornire stime in merito all'eventuale forza dell'associazione, in termini di rischio di avere tali tumori in relazione ai livelli ematici di PCB ("rischio relativo"), con una valutazione anche della relazione dose-effetto, e dell'impatto dell'esposizione a PCB sul totale dei tumori verificatisi nella popolazione bresciana ("rischio attribuibile").

Si ricorda infatti che, se anche la IARC ha valutato i PCB quali cancerogeni con evidenza sufficiente per il melanoma, manca a tutt'oggi una quantificazione del rischio relativo ed è importante valutare quale sia stato il loro impatto in un'area che ha vissuto un forte inquinamento ambientale di questo inquinante.

Riferimenti bibliografici

- 1) IARC Library Cataloguing in Publication Data. Polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls / IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2013: Lyon, France) (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans ; volume 107)
- 2) Maifredi G, Donato F, Magoni M, Orizio G, Gelatti U, Maiolino P, Zani C, Vassallo F, Scarcella C. Polychlorinated biphenyls and non-Hodgkin's lymphoma: A case-control study in Northern Italy. Environ Res. 2011 Feb;111(2):254-9
- 3) SENTIERI – Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento: Mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri. EPIDEMIOLOGIA E PREVENZIONE ANNO 38 (2) MARZO-APRILE 2014 SUPPLEMENTO 1
- 4) ASL Brescia. Analisi con georeferenziazione dei casi di melanoma, linfomi NH e tumore della mammella. <http://www.aslbrescia.it/bin/index.php?id=2595>
- 5) AIOM, AIRTUM, CCM. I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2015. http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2015/I_numeri_del_cancro_2015.pdf
- 6) Sampietro G e Zucchi A. INCIDENZA E MORTALITÀ ONCOLOGICA IN PROVINCIA DI BERGAMO. ASL Bergamo. https://www.asl.bergamo.it/upload/asl_bergamo/notizie/testo%20completo%20def_784_13161_12755_6957.pdf