

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ATS Brescia

# STUDIO CASO CONTROLLO SU MELANOMI IN RELAZIONE ALL'ESPOSIZIONE A PCB

Aprile 2017

La presente relazione è stata curata dall'Osservatorio Epidemiologico della ATS di Brescia in collaborazione con gli investigatori e del comitato scientifico dello studio (vedi scheda sottostante).

## INVESTIGATORI E PARTNER DELO STUDIO

### Investigatori

- a) **Principale:** Speziani Fabrizio (Direttore Sanitario ATS di Brescia)
- b) **Associati:**
  - Apostoli Pietro (Prof. Ordinario Servizio di Medicina del lavoro Università degli studi di Brescia)
  - Coniglio Arianna (Professore Associato di Chirurgia Generale, UO 3<sup>^</sup> Chirurgia - ASST-Spedali Civili di Brescia)
  - Donato Francesco (Prof. Ordinario Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica Università degli studi di Brescia)
  - Fazzo Lucia (UO Epidemiologia Ambientale, Istituto Superiore di Sanità)
  - Magoni Michele (Responsabile UO Osservatorio Epidemiologico ATS di Brescia)
  - Manganoni Ausilia Maria (Responsabile Dermatologia Oncologica Preventiva, Clinica Dermatologica, ASST degli Spedali Civili di Brescia)
  - Zarattini Guido (Professore Associato , II Divisione di Ortopedia e Traumatologia - ASST degli Spedali Civili di Brescia)
- c) **Coordinatore studio:**
  - Orizio Grazia (Medico Dipartimento Prevenzione Medica ATS di Brescia)

**Comitato scientifico:** tutti gli investigatori (principali e associati) ed inoltre:

- Calzavara Pinton Piergiacomo (Prof. Ordinario , Divisione di Dermatologia , ASST degli Spedali Civili di Brescia)
- Comba Pietro (Direttore Epidemiologia Ambientale, Istituto Superiore di Sanità)
- Leonardi Lucia (Responsabile UO Medicina Ambientale ATS di Brescia)
- Manca Giorgio (Responsabile UO Chirurgia Plastica - ASST-Spedali Civili di Brescia)
- Terraroli Carmen (Coordinamento Ricerca Clinica, ASST degli Spedali Civili di Brescia)

**Comitato redazione per analisi e pubblicazione dati:**

- L'Osservatorio Epidemiologico del AST di Brescia con il supporto del prof. Donato F è responsabile delle analisi dei dati.
- Relazioni ed articoli sono a cura del comitato scientifico

**Istituzioni coinvolte:** ATS di Brescia (responsabile) , ASST- Spedali Civili di Brescia, Università degli studi di Brescia, Istituto Superiore di Sanità.

**Responsabile del finanziamento:** Regione Lombardia e Ministero Ambiente

## Sommario

INTRODUZIONE.....	3
Obiettivi dello studio .....	4
METODI.....	5
RISULTATI.....	7
1.  ARRUOLAMENTO e TIPOLOGIA DI MELANOMA.....	7
2.  FATTORI DI RISCHIO COSTITUZIONALI ed ESPOSIZIONE A RAGGI UV .....	9
3.  ALTRE ESPOSIZIONI.....	12
3.1 Esposizione residenziale .....	12
3.2 Esposizione lavorativa .....	14
3.3 Livello di istruzione .....	15
3.4  Consumo di tabacco .....	15
4.  ESPOSIZIONE A POLICLOROBIFENILI (PCB) .....	16
4.1 Distribuzione PCB totali .....	16
4.2 Distribuzione dei congeneri PCB.....	17
4.3 PCB ed associazione con melanoma: analisi per quartili.....	19
4.4 PCB ed associazione con melanoma: analisi sulla trasformata logaritmica.....	20
4.5 PCB ed associazione con sottotipi di melanoma. ....	21
5.  POLICLOROBIFENILI E MELANOMA: ANALISI TRONCATA PER POPOLAZIONE PIÙ GIOVANE.....	22
5.1 Distribuzione PCB totali popolazione più giovane.....	22
5.2 Distribuzione congeneri PCB nella popolazione più giovane .....	23
5.3 PCB e melanoma nella popolazione più giovane: analisi per quartili.....	25
5.4 PCB ed associazione con melanoma popolazione più giovane: trasformata logaritmica.....	26
6.  POLICLOROBIFENILI E MELANOMA: STRATIFICAZIONE PER RESIDENZA NEL COMUNE DI BRESCIA...	27
6.1 Analisi per quartili stratificata per residenza nel comune di Brescia. ....	27
6.2 Analisi sulla trasformata logaritmica stratificata per residenza nel comune di Brescia.....	30
7.  CONFRONTO LIVELLI PCB DEI CONTROLLI CON VALORI RILEVATI NEL CONTESTO LOCALE ED IN ALTRI STUDI .....	31
7.1 Confronto con dati di popolazione 2013-14.....	31
7.2-Confronto con dati studio di Gallagher .....	31
CONCLUSIONI .....	33
Melanoma e PCB .....	33
BIBLIOGRAFIA .....	35

# INTRODUZIONE

## **Melanoma**

Circa un uomo su 68 e una donna su 81 sono destinati a sviluppare un melanoma cutaneo nel corso della vita con un'incidenza di circa 14/100.000 (con una lieve preponderanza nei maschi). L'incidenza del melanoma maligno in Italia [1], è da anni in costante ascesa in entrambi i sessi (circa +30% annuo), un trend simile si riscontra in tutti i paesi occidentali industrializzati. Gran parte di questo fenomeno è attribuibile alla sempre maggiore diffusione e potenza degli strumenti diagnostici, con diagnosi in stadio tendenzialmente più precoce, all'aumento della durata media della vita ed all'effettivo aumento del ruolo eziopatogenetico da parte delle radiazioni UV (quali i lettini abbronzanti), mentre la frazione di malattia attribuibile a fattori genetici sembra stabile nel tempo in Italia. Molto netto appare il gradiente geografico dell'incidenza, più alta al Nord che presenta valori doppi rispetto al Sud. Il rischio di insorgenza del melanoma cutaneo è legato a fattori genetici, fenotipici, ambientali e alle combinazioni tra questi: tra i fattori genetici e fenotipici si annoverano 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 alle dosi cumulative assorbite nel tempo che al numero di scottature, (particolarmente se avvenute in età infantile e adolescenziale) con rischio maggiore nei casi di sussistenza e interazione di tutti questi fattori. L'esposizione cronica ed eccessiva al sole conferisce un rischio doppio di sviluppare un melanoma rispetto ai non esposti ed aumenta negli individui a fototipo chiaro. Il rischio aumenta anche per i soggetti che fanno uso di lampade e/o lettini per l'abbronzatura.

## **I PCB**

I policlorobifenili (PCB) sono una classe di composti organici la cui struttura è assimilabile a quella del bifenile i cui atomi di idrogeno sono sostituiti da uno fino a dieci atomi di cloro. Le miscele di PCB sono state usate in un'ampia gamma di applicazioni: fluidi dielettrici per condensatori e trasformatori, fluidi per scambio termico, fluidi per circuiti idraulici, lubrificanti e oli da taglio, nonché come additivi in vernici, pesticidi, carte copiatrici, adesivi, sigillanti, ritardanti di fiamma e fissanti per microscopia. Il loro ampio uso commerciale nasceva principalmente dalla loro elevata stabilità chimica, da cui la sostanziale non infiammabilità, e da utili proprietà fisiche quali l'essere degli isolanti termici ed elettrici. L'uso dei PCB è andato declinando dagli anni settanta, a causa dell'allarme ambientale sorto attorno ad essi che ha portato al bando della loro produzione in numerose nazioni: in Italia l'unico produttore era la Caffaro che li ha prodotti dal 1932 fino al 1983 quando sono stati banditi. Gli effetti più comunemente osservati sulla salute umana sono la cloracne e le eruzioni cutanee. La Convenzione di Stoccolma sugli inquinanti organici persistenti pone dal 2001 tra i suoi obiettivi l'eliminazione o diminuzione d'uso di alcune sostanze nocive per la salute umana e per l'ambiente, gli Inquinanti Organici Persistenti (POP) tra cui i PCB, la cui diffusione è oggi praticamente ubiquitaria.

## **PCB e Melanoma**

Nel 2013 l'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), afferente all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha aggiornato la precedente valutazione sulla cancerogenicità dei PCB, definendoli "cancerogeni per l'uomo", per i quali cioè vi è sufficiente evidenza di un'associazione causale nel provocare il cancro [2], mentre nella precedente valutazione erano classificati come "probabili cancerogeni. La Monografia, pubblicata nel 2016 [3], precisa che vi è

un'evidenza "sufficiente" per l'associazione tra PCB e melanoma cutaneo, ed una evidenza "limitata" per quanto riguarda i linfomi Non-Hodgkin e il tumore della mammella; non vi sono dati sufficienti per valutare l'evidenza di associazione dei PCB con altre sedi tumorali. I PCB, al pari delle diossine, sono anche considerati cancerogeni totipotenti in base ad un meccanismo di alterazione della risposta immunitaria: ciò significa che potrebbero favorire l'insorgenza dei tumori in generale, indipendentemente dalla sede, modificando le difese immunitarie. Il nesso di casualità tra esposizione a PCB e insorgenza del melanoma si fonda sui risultati di alcuni studi di coorti di lavoratori e studi caso controllo di popolazione e su evidenze di plausibilità biologica basate sull'effetto che il legame di tali composti con il recettore Ah (aryl hydrocarbon receptor) ha sulla melanogenesi.

### **Il SIN Brescia – Caffaro**

Il Sito Interesse Nazionale (decreto del ministero dell'Ambiente e della tutela del territorio del 24/02/2003) include 262 ettari con aree del Comune di Brescia che sono state interessate da contaminazione diffusa da PCB, PCDD-PCDF, arsenico e mercurio, derivanti, principalmente, dalle attività pregresse dello stabilimento chimico Caffaro spa, ubicato nel Comune di Brescia, attivo dall'inizio del 1900 nella produzione di vari composti derivati dal cloro, fra cui i policlorobifenili (PCB) dal 1930 al 1984.

Il perimetro del Sito di Interesse Nazionale include inoltre tre discariche, due ubicate nel Comune di Castegnato e una nel Comune di Passirano, che sono state utilizzate, in passato per lo smaltimento di scarti di produzione da parte della Caffaro spa

In sintesi le diverse indagini ARPA e ASL/ATS hanno indicato come:

- vi sia stata e vi sia in alcune aree una contaminazione di PCB, diossine e furani del terreno [4,5]: tale contaminazione non è omogenea ed ha seguito le rogge acquatiche fuoriuscite dalla Caffaro (in alcuni casi i valori riscontrati nei terreni sono migliaia di volte superiori ai limiti di legge)
- La contaminazione sia entrata nelle matrici alimentari prodotte nelle aree contaminate, soprattutto quelle di origine animale [6] .
- I soggetti che si sono cibati di tali prodotti hanno livelli di PCB notevolmente più elevati dei valori di riferimento[7-10].

### **Obiettivi dello studio**

Gli obiettivi dello studio dichiarati nel protocollo erano i seguenti:

#### **Obiettivo primario**

Valutare l'associazione tra livelli sierici di PCB totali, specifici congeneri e gruppi di congeneri, ed incidenza di melanoma cutaneo.

#### **Obiettivi secondari**

- Studiare la relazione dose-effetto tra i livelli sierici di PCB e melanoma.
- Studiare fattori di rischio inerenti la residenza mediante georeferenziazione della storia residenziale .
- Studiare altri fattori di rischio inerenti stili di vita e l'esposizione lavorativa.
- Per il melanoma: valutare l'effetto del PCB anche in relazione a fattori di esposizione ambientale (esposizione al sole, anamnesi di scottature, ecc.)

# METODI

## DISEGNO DELLO STUDIO

Trattasi di uno studio caso controllo su base ospedaliera in cui sono stati reclutati prospetticamente come casi i pazienti adulti con prima diagnosi di Melanoma identificati presso la UO Dermatologia dell'ASST Spedali Civili di Brescia tra il luglio 2014 e novembre 2016.

I controlli, di uguale numerosità rispetto ai casi, e ad essi appaiati per sesso età (+/- 5 anni) e sono stati scelti in modo prospettico, consecutivamente, tra i ricoverati nella medesima Azienda Ospedaliera nei reparti di Chirurgia 1 e 3 ed Ortopedia 2.

Il numero previsto dal protocollo era di 200 casi e 200 controlli

## CRITERI INCLUSIONE.

**Melanomi:** soggetti di età superiore ai 18 anni, di nazionalità italiana, etnia caucasica residenti in Lombardia o in provincia di Verona. La data di prima diagnosi di melanoma dovrà essere inferiore ai 6 mesi, rispetto alla data di reclutamento (raccolta del campione ematico e intervista), in assenza di trattamenti chemioterapici. Criteri esclusione: etnia non caucasica, stranieri, non residenti in Lombardia o in provincia di Verona, non in grado di comprendere le domande del questionario e di rispondervi adeguatamente.

**Controlli.** Reclutati presso i reparti di Chirurgia 1 e 3 e/o Traumatologia 2 degli Spedali Civili di Brescia. Criteri inclusione: soggetti di età superiore ai 18 anni, di nazionalità italiana, etnia caucasica residenti in Lombardia. I controlli verranno reclutati, sulla base dell'appaiamento per età e per genere con i casi, nella stessa settimana di identificazione del caso o in quella immediatamente successiva. Criteri esclusione: patologie tumorali, patologie del sistema endocrino, patologie del sistema immunitario, patologie epatiche.

## RACCOLTA DEI DATI

### Questionario

Ogni soggetto partecipante alla ricerca è stato sottoposto a un'intervista della durata di circa 30-60 minuti. L'intervista è servita per compilare l'apposito questionario e a raccogliere informazioni concernenti:

- storia residenziale completa
- storia lavorativa completa
- fattori di rischio per Melanoma utilizzando questionario già attualmente in uso nel reparto di Dermatologia per il melanoma (allegato-1).

### Esami di laboratorio

Per ogni soggetto, è stato raccolto un campione di 20 ml di sangue. Il siero è stato stoccato in opportune quote ed inviato ai laboratori di analisi partecipanti all'indagine per le seguenti ricerche:

- PCB totali e specifici congeneri (n.33) presso Cattedra d'Igiene Industriale Università degli Studi di Brescia.
- Comuni parametri di laboratorio (colesterolo e trigliceridi, glicemia, azotemia, livelli sierici di bilirubina, transaminasi, gamma-GT, emocromo con formula) presso Laboratorio di Sanità Pubblica ASL di Brescia

## **ANALISI DEI DATI**

L'analisi delle associazioni tra le diverse variabili con i casi e controlli con calcolo dell'Odds Ratio è stata fatta sia con modelli di analisi univariata che con modelli logistici multivariati.

Per quanto riguarda la distribuzione dei PCB totali e degli specifici congeneri sono state calcolate media aritmetica, mediana, deviazione standard, range, 5°, 25°, 75° e 95° centile quali misure di distribuzione della concentrazione sierica dei PCB. Poiché la distribuzione dei PCB sierici totali non è risultata approssimabile alla gaussiana, sono stati impiegati test non parametrici per le analisi uni-variate.

L'associazione tra PCB e casi e controlli con calcolo degli Odds Ratio è stata eseguita in due modi:

1. considerando i quartili di PCB ed avendo il primo quartile quale livello di riferimento, valutando l'eventuale trend di aumento.
2. Considerando il valore continuo dei PCB, in tal caso poiché la trasformata logaritmica aveva una distribuzione più simmetrica e più simile alla gaussiana rispetto ai valori originali, è stata utilizzata la trasformata logaritmica per tutti i modelli di regressione lineare multipla

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.

Per l'analisi è stato utilizzato il programma STATA 12.1 (College Station, Texas 77845 USA)

## **COMITATO ETICO E CONSENSO INFORMATO**

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Provinciale di Brescia.

Ogni paziente arruolato ha firmato il consenso informato e scelto volontariamente di partecipare allo studio.

## **RESPONSABILITÀ DELLA RICERCA E FINANZIAMENTO**

La ricerca è stata realizzata in collaborazione tra ASL Brescia (ora ATS) e gli Spedali Civili di Brescia e con la collaborazione della Università degli studi di Brescia e dell'Istituto Superiore di Sanità.

La ricerca è stata condotta sotto la responsabilità del direttore del Dipartimento di Prevenzione dell'ASL poi ATS.

Lo studio è stato finanziato dalla Regione Lombardia e dal Ministero dell'Ambiente.

# RISULTATI

## 1. ARRUOLAMENTO e TIPOLOGIA DI MELANOMA

Sono stati arruolati ed hanno eseguito sia il prelievo ematico per esami di laboratorio 205 casi e 205 controlli ad essi appaiati per classe d'età, sesso e residenza: i soggetti inclusi nella presente analisi sono quindi i 410.

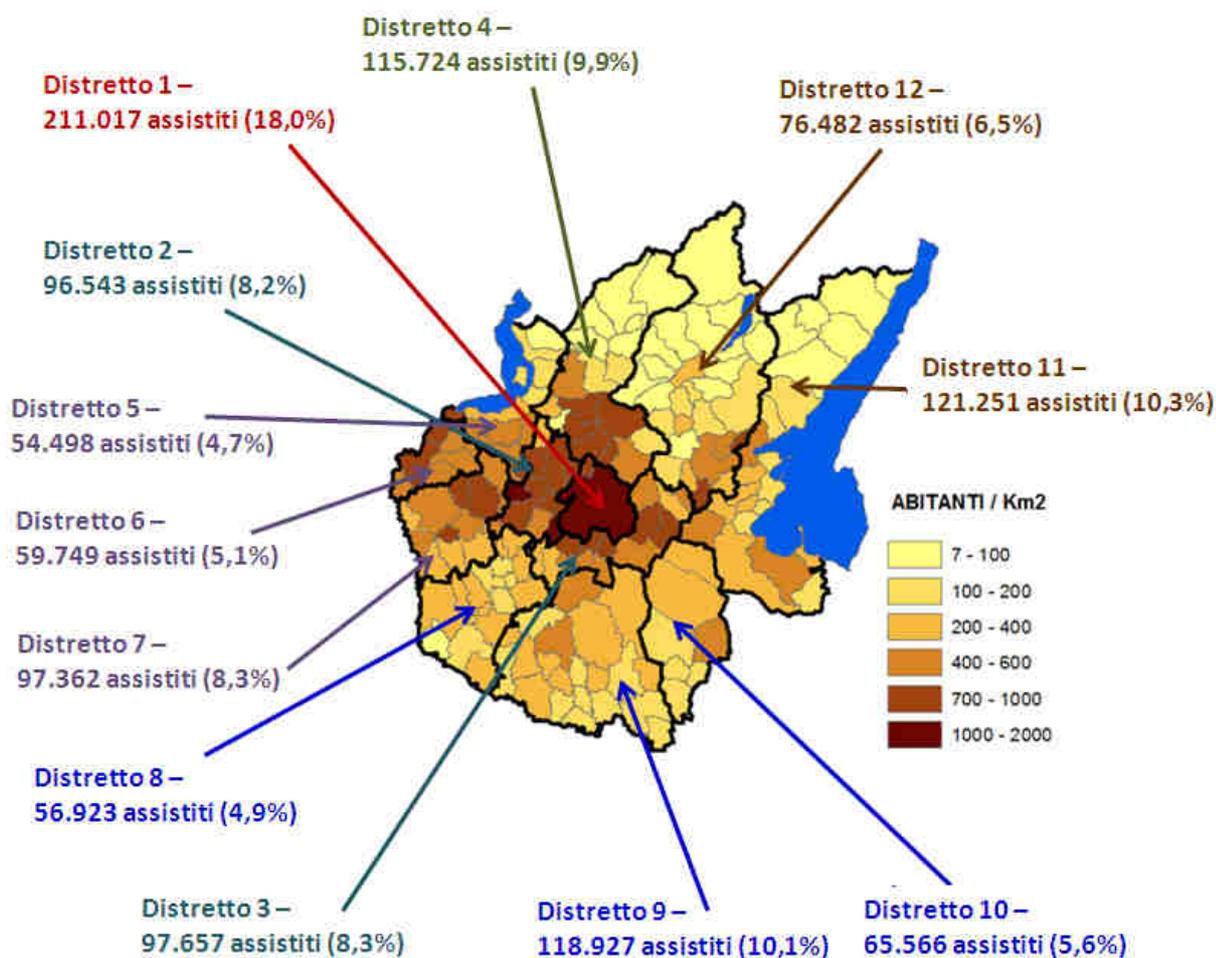
Come da protocollo la distribuzione per età, sesso è simile per controlli e casi. Anche la numerosità dei soggetti residenti a Brescia città era simile per casi e controlli (tabella-1).

Tabella -1	Casi melanoma			controlli		chi2
	N.	%		N.	%	
Arruolati	205			205		
Femmine	86	42,0%		88	42,9%	0,8
eta media (SD)	55,1 (14,2)			54,9 (14,0)		0,8
residenti in città di Brescia	54	26,3%		59	28,8%	0,6

Si riporta anche la distribuzione dei casi e controlli per residenza (Tabella 2) al momento dell'intervista nei distretti della provincia di Brescia, della Vallecamonica ed extra provincia e nella figura seguente la distribuzione della popolazione generale nei distretti della ATS di Brescia.

Tabella 2	Casi melanoma		Controlli		totale	
	n.	% relativa	n	% relativa	n.	% relativa
Distr 01 - Brescia	58	28,3%	60	29,3%	118	28,8%
Distr 02 - Brescia Ovest	15	7,3%	12	5,9%	27	6,6%
Distr 03 - Brescia Est	16	7,8%	17	8,3%	33	8,0%
Distr 04 - Valle Trompia	20	9,8%	26	12,7%	46	11,2%
Distr 05 - Sebino	7	3,4%	10	4,9%	17	4,1%
Distr 06 - Monte Orfano	5	2,4%	9	4,4%	14	3,4%
Distr 07 - Oglio Ovest	7	3,4%	11	5,4%	18	4,4%
Distr 08 - Bassa Bresciana Occidentale	9	4,4%	9	4,4%	18	4,4%
Distr 09 - Bassa Bresciana Centrale	17	8,3%	6	2,9%	23	5,6%
Distr 10 - Bassa Bresciana Orientale	11	5,4%	5	2,4%	16	3,9%
Distr 11 - Garda	14	6,8%	7	3,4%	21	5,1%
Distr 12 - Valle Sabbia	11	5,4%	6	2,9%	17	4,1%
Vallecamonica	0	0,0%	17	8,3%	17	4,1%
Extra provincia	15	7,3%	10	4,9%	25	6,1%
	205	100,0%	205		410	

**Fig.1: Densità abitativa nella ATS di Brescia (ex ASL) e numerosità residenti per distretto**



Le tipologie di melanoma erano assai numerose e sono state accorpate nelle 4 tipologie principali riportate in tabella 3.

Tipologia Melanoma	numerosità	%
Melanoma a diffusione superficiale	153	74,6%
Melanoma in situ	27	13,2%
Lentigo Maligna	21	10,2%
Melanoma Nodulare	4	2,0%

## 2. FATTORI DI RISCHIO COSTITUZIONALI ed ESPOSIZIONE A RAGGI UV

Nella tabella 4 si riportano la distribuzione e gli Odds Ratio dei fattori di rischio costituzionali noti per melanoma: colore della pelle, colore dei capelli (dato del colore dei capelli a 20 anni) e familiarità sono significativamente associati al melanoma.

L'anamnesi di un pregresso melanoma o epitelioma hanno una associazione molto forte.

Tabella 4	Casi melanoma		controlli		odds ratio	IC 95%		Score test for trend of odds
	N.	%	N.	%		inf	sup	
Fototipo secondo Fitzpatrick								
III	20	9,8%	25	12,2%	1,00			0,09
II	135	65,9%	143	69,8%	1,18	0,63	2,22	
I	47	22,9%	33	16,1%	1,78	0,85	3,72	
Colore della pelle								
scura	59	28,8%	121	59,0%	1,00			0,0004
chiara	146	71,2%	84	41,0%	3,56	2,36	5,38	
Colore dei capelli a 20 anni								
nero o castano scuro	67	32,7%	95	46,3%	1,00			0,0004
castano chiaro	96	46,8%	89	43,4%	1,53	1,00	2,34	
biondo o rosso	42	20,5%	20	9,8%	2,98	1,61	5,52	
Familiarità per melanoma								
No	175	85,4%	189	92,2%	1,00			0,02
Si (I o II grado)	30	14,6%	15	7,3%	2,16	1,12	4,15	
Pregresso melanoma								
NO	186	90,7%	203	99,0%	1,00			<0,0001
SI	19	9,3%	1	0,5%	20,74	2,7	156,4	
Pregressa asportazione di epiteliomi cutanei								
NO	165	80,5%	198	96,6%	1,00			<0,0001
SI	40	19,5%	5	2,4%	9,60	3,7	24,9	

Nella tabella 5 si riportano la distribuzione e gli Odds Ratio dei fattori di rischio noti legati all'esposizione a raggi UV sia solari che artificiali: l'esposizione al sole così come l'anamnesi per scottature ed eritemi risulta significativamente associata al melanoma.

Un'associazione positiva si riscontra anche per l'utilizzo frequente di lampade abbronzanti, l'aver fatto vacanze in regioni tropicali e l'utilizzo di schermanti solari.

Tabella 5	Casi		Controlli		odds ratio	IC 95%		Score test for trend of odds	
	N.	%	N.	%		inf	sup		
Esposizione intensa al sole continua									
	NO	165	80,5%	184	89,8%	1,00			0,009
	SI	40	19,5%	21	10,2%	2,12	1,2	3,8	
Eritemi solari									
	NO	104	50,7%	143	69,8%	1,00			<0,0001
	SI	101	49,3%	61	29,8%	2,28	1,5	3,4	
Ustioni solari									
	NO	116	56,6%	141	68,8%	1,00			0,009
	SI	89	43,4%	63	30,7%	1,72	1,1	2,6	
Ustioni solari in età infantile									
	NO	164	80,0%	187	91,2%	1,00			0,002
	SI	41	20,0%	18	8,8%	2,60	1,4	4,7	
utilizzate lampade/lettini/ docce abbronzanti									
	mai	140	68,3%	156	76,1%	1,00			0,027
	occasionalmente	55	26,8%	45	22,0%	1,36	0,86	2,15	
	spesso	10	4,9%	3	1,5%	3,71	1,00	13,77	
eritemi da lampade abbronzanti									
	NO	196	95,6%	200	97,6%	1,00			0,17
	SI	9	4,4%	4	2,0%	2,30	0,7	7,6	
scottature da lampade abbronzanti									
	NO	196	95,6%	201	98,0%	1,00			0,10
	SI	9	4,4%	3	1,5%	3,08	0,8	11,5	
vacanze in regioni tropicali o equatoriali									
	NO	126	61,5%	149	72,7%	1,00			0,015
	SI	77	37,6%	54	26,3%	1,69	1,1	2,6	
uso schermanti solari									
	NO	40	19,5%	65	31,7%	1,00			0,004
	SI	165	80,5%	137	66,8%	1,96	1,2	3,1	
uso schermanti solari con lampade									
	NO	170	82,9%	174	84,9%	1,00			0,44
	SI	35	17,1%	29	14,1%	1,24	0,7	2,1	

I vari fattori di rischio singolarmente esaminati nelle tabelle 4 e 5 sono spesso tra di loro associati in modo da poter creare dei confondimenti: gli schermanti solari sono maggiormente utilizzati da coloro che si espongono di più al sole; i soggetti con pelle più chiara tendono ad avere più frequentemente eritemi ed ustioni ed ad usare maggiormente gli schermanti etc.

Si è studiata l'associazione tra melanomi e i fattori di rischio più importanti tramite un modello di regressione logistica multivariata (tabella 6) avente quale variabile dipendente il melanoma e quali variabili indipendenti i fattori di rischio più importanti riscontrati nelle analisi univariate.

Siccome l'anamnesi di danno da esposizione ai raggi UV è stata raccolta con 5 domande diverse (eritemi solari, ustioni solari, ustioni ed eritemi nell'infanzia, eritemi da lampade, ustioni da lampade) si è costruito un indicatore unico denominato "anamnesi di eritemi e ustioni" dando un valore simile ad ogni tipologia di danno: in tal modo si è costruita una scala continua con valori da 0 (negatività per tutte le domande) a 5 (positività per tutte le domande).

Tabella 6	odds ratio	IC 95%		P value
		inf	sup	
<b>Colore della pelle</b> (chiara vs scura)	<b>2,9</b>	1,9	4,5	<b>0,000</b>
<b>Colore dei Capelli</b> (castani vs neri)	<b>1,4</b>	0,9	2,2	<b>0,181</b>
(biondo-rossi vs neri)	<b>2,0</b>	1,0	3,9	<b>0,035</b>
<b>Familiarità per melanoma</b> (SI vs NO)	<b>1,6</b>	1,1	2,5	<b>0,021</b>
<b>Anamnesi di eritemi e ustioni*</b> (5 categorie a valore crescente)	<b>1,3</b>	1,1	1,6	<b>0,013</b>
<b>Uso di lampade</b> (occasionale vs mai)	<b>1,1</b>	0,6	1,8	<b>0,774</b>
(frequente vs mai)	<b>2,8</b>	0,7	11,1	<b>0,154</b>
<b>Vacanze tropicali</b> (SI vs NO)	<b>1,2</b>	0,8	2,0	<b>0,374</b>

\*Tale categoria Include eritemi ed ustioni sia da esposizione solare che artificiale

Con tale modello di analisi (tabella 6) è stata trovata una associazione statisticamente significativa tra melanoma con i seguenti fattori:

- Il colore della pelle chiara (+190%);
- Il colore dei capelli biondo-rossi (+100%);
- L' avere una familiarità per melanoma (+60%)
- L'anamnesi di eritemi o scottature era linearmente collegato ad un maggior rischio di melanoma con un +30% per ognuno dei 5 livelli.

L'uso frequente di lampade appare pure associato al melanoma (+160%) seppur non in maniera statisticamente significativa a causa del piccolo numero di esposti. L'anamnesi di vacanze tropicali non risultava invece aver alcuna associazione.

### 3. ALTRE ESPOSIZIONI

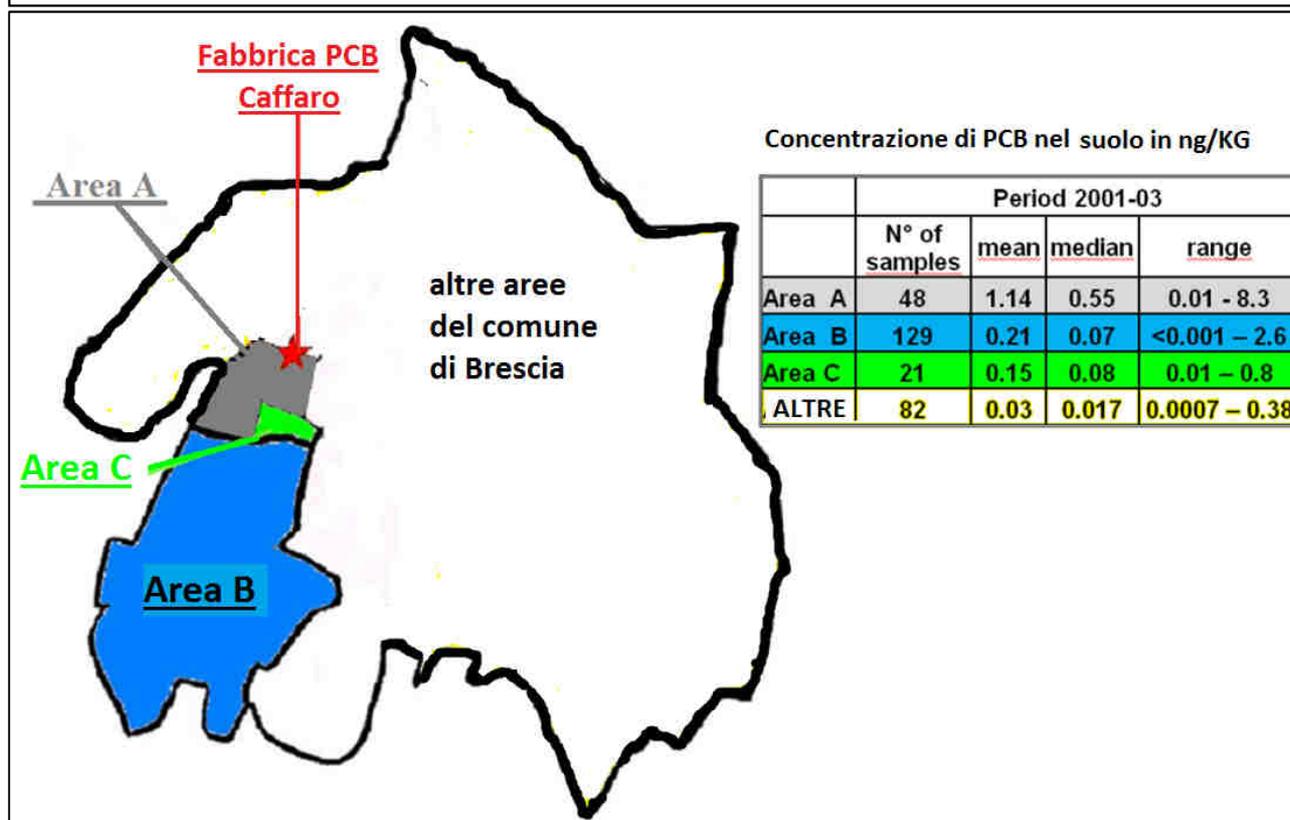
In questo capitolo vengono presentati i risultati relativi ad esposizione residenziale, lavorativa, livello di studio ed abitudine al fumo di sigaretta.

#### 3.1 Esposizione residenziale

In base alla concentrazione di PCB nel suolo dei terreni nel comune di Brescia sono state identificate aree a diversa contaminazione (figura 2):

- Area A. Questa è la zona immediatamente confinante con la fabbrica Caffaro ed è la più inquinata del SIN-Caffaro (in grigio nella mappa)
- Area B. Questa è una zona a contaminazione intermedia che corrisponde ai quartieri di Chiesanuova e Fornaci che si trovano a sud dell'area A (in blu nella mappa).
- Area C. Questa è una zona a contaminazione intermedia che corrisponde al quartiere I Maggio che si trova a sud-est dell'area A (in verde nella mappa).
- Le restanti aree del comune di Brescia rappresentano le zone non direttamente interessate alla contaminazione da parte della Caffaro (in bianco nella mappa)

Figura 2: Aree a diversa contaminazione di PCB nei suoli nel comune della città di Brescia



Con il questionario per ciascun soggetto è stata raccolta oltre che la residenza attuale anche l'intera storia abitativa quantificando il tempo vissuto in ciascun luogo abitato. I soggetti sono stati considerati come residenti in un luogo se avevano avuto in tal luogo almeno una residenzialità

nell'arco della vita. Sono state studiate 3 esposizioni abitative in base ai dati di inquinamento da PCB nei suoli prima descritte:

- la residenza nell'area A;
- la residenza oltre che nell'area A anche nelle aree ad inquinamento intermedio (B e C);
- la residenza nell'intero comune di Brescia;

L'associazione tra residenza e melanoma è stata analizzata (tabella 7) con un modello di regressione logistica multivariata avente quale variabile indipendente se la residenza sia in forma dicotomica ("mai" vs "almeno una volta") sia come variabile continua (numero di anni di residenza con valore 0 per i mai residenti), aggiustando per le altre variabili (età, fattori costituzionali ed esposizione solare).

Non è stata trovata alcuna associazione statisticamente significativa tra melanoma ed aver risieduto nei quartieri del SIN Caffaro. Va però fatto rilevare che per quanto concerne l'area A si tratta di un contesto a bassissima potenza statistica dove si avrebbe un eccesso significativo solo in relazione a un valore altissimo dell'OR. Quindi il dato non è informativo per insufficiente potenza statistica dello studio.

La residenza nel comune di Brescia rispetto a non avervi mai risieduto non era associata con il melanoma.

Tabella 7	Casi melanoma		controlli		odds ratio	IC 95%		P value
	N.	%	N.	%		inf	sup	
<b>Residenza area A (più inquinata)</b>								
Mai risieduto	203	99,0%	204	99,5%	1,00			0,6
Risieduto	2	1,0%	1	0,5%	1,89	0,1	26,4	
<b>Residenza aree A+ B e C (medio inq)</b>								
Mai risieduto	184	89,8%	188	91,7%	1,00			0,7
Risieduto	21	10,2%	17	8,3%	1,16	0,6	2,4	
anni di residenza (media)	19,3		25,3		1,00	1,0	1,0	0,7
<b>Residenza nel comune di Brescia</b>								
Mai risieduto	129	62,9%	124	60,5%	1,00			0,5
Risieduto	76	37,1%	81	39,5%	0,85	0,5	1,3	
anni di residenza (media)	47,0		45,6		1,00	1,0	1,0	0,4

### 3.2 Esposizione lavorativa

Con il questionario per ciascun soggetto è stata raccolta la storia lavorativa quantificando gli anni di lavoro in ogni settore in particolare per quanto riguarda lavori in agricoltura ed in aziende chimiche. Inoltre anche per 25 soggetti con anche altre tipologie di lavoro (edilizia, metalmeccanica, metallurgia, autoriparazioni/carrozzeria, etc) si è fatto un approfondimento per stimare l'esposizione a PCB per ciascun soggetto tenendo conto delle mansioni specifiche.

L'associazione tra lavoro e melanoma è stata studiata (tabella 8) con un modello di regressione logistica multivariata avente quale variabile dipendente sia l'aver lavorato in forma dicotomica ("mai" vs "almeno una volta") sia come variabile continua (numero di anni di lavoro), aggiustando inoltre per altre variabili (età, fattori costituzionali ed esposizione solare).

L'aver lavorato (tabella -8) in agricoltura risultava avere un'associazione con il melanoma ai limiti della significatività statistica (OR aggiustato=2,48), anche se considerando la durata del lavoro in agricoltura non si notava alcuna associazione.

L'aver lavorato in azienda chimica non risultava avere un'associazione statisticamente significativa con il melanoma tenendo conto dei fattori costituzionali ed esposizione solare chimiche (Odds ratio=1,62, P=0,3)

L'aver lavorato in settori e mansioni che comportavano esposizione a PCB non risultava avere alcuna associazione con il melanoma.

I soggetti che avevano lavorato nella fabbrica Caffaro erano 3 (due casi e 1 controllo): di questi 2 (un caso ed un controllo) avevano iniziato a lavorare in fabbrica solo dopo il 1984, hanno di interruzione della produzione di PCB): tra gli arruolati vi era dunque un solo caso e nessun controllo con storia lavorativa presso la Caffaro durante la produzione di PCB e non è possibile avere una stima del odds ratio. Anche in tal caso il dato non è informativo per insufficiente potenza statistica dello studio.

Tabella 8	casi melanoma		controlli		odds ratio*	IC 95%		P value
	N.	%	N.	%		inf	sup	
<b>Lavoro in agricoltura</b>								
NO	195	95,1%	199	97,1%	1,00			0,107
SI	10	4,9%	6	2,9%	2,48	0,8	7,5	
anni di lavoro (media)	17,7		36,5		1,01	1,0	1,0	0,7
<b>Lavoro in azienda chimica</b>								
NO	188	91,7%	197	96,1%	1,00			0,3
SI	17	8,3%	8	3,9%	1,62	0,6	4,2	
anni di lavoro (media)	18,1		14,9		1,02	1,0	1,1	0,3
<b>Lavori con esposizione a PCB (PSAL)</b>								
NO	193	94,1%	192	93,7%	1,00			0,8
SI	12	5,9%	13	6,3%	0,88	0,4	2,2	
anni di lavoro (media)	23,2		31,5		0,99	1,0	1,0	0,5
esposizione* durata	13,5		18,6		0,98	0,9	1,0	0,5

\* aggiustato tramite regressione logistica per età, fattori costituzionali ed esposizione solare.

### 3.3 Livello di istruzione

È stata riscontrata (tabella 9) un'associazione tra melanoma e livello di istruzione più elevato (+45% per ogni livello di studio), un dato in linea con quanto riscontrato nel resto del paese.

Tabella 9	Casi melanoma			controlli		odds ratio	IC 95%		Score test for trend of odds
	N.	%		N.	%		inf	sup	
<b>Livello di istruzione</b>									
elementare e media	81	39,5%		105	51,2%	<b>1,00</b>			<b>0,02</b>
diploma	95	46,3%		81	39,5%	<b>1,68</b>	0,87	1,58	
laurea	29	14,1%		19	9,3%	<b>1,89</b>	0,86	2,72	

\* aggiustato tramite regressione logistica per età, fattori costituzionali ed esposizione solare.

### 3.4 Consumo di tabacco

Come mostrato in tabella 10 non si è trovata alcuna associazione tra fumo di tabacco e melanoma.

Tabella 10	Casi melanoma			controlli		odds ratio	IC 95%		Score test for trend of odds
	N.	%		N.	%		inf	sup	
<b>Abitudine tabagica</b>									
mai	104	50,7%		92	44,9%	<b>1,00</b>			<b>0,14</b>
ex fumatore	70	34,1%		63	30,7%	<b>0,92</b>	0,57	1,50	
fumatore	31	15,1%		48	23,4%	<b>0,62</b>	0,35	1,12	

## 4. ESPOSIZIONE A POLICLOROBIFENILI (PCB)

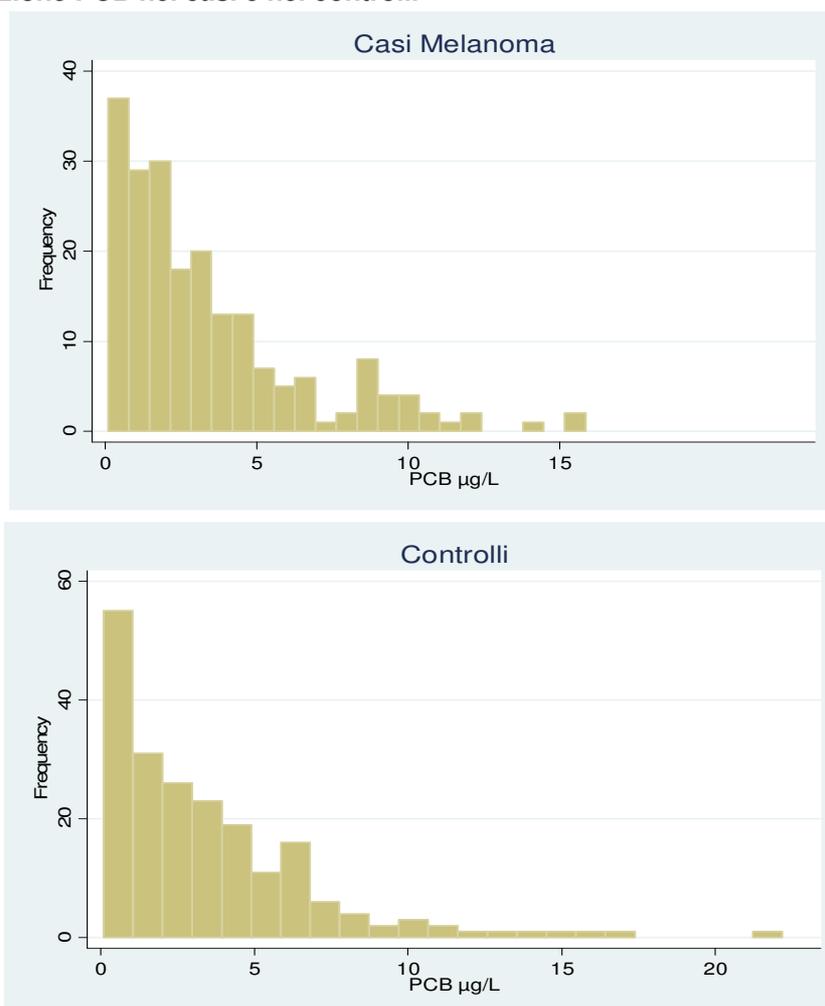
### 4.1 Distribuzione PCB totali

In tabella 11 si riportano in sommario i risultati della distribuzione del valore totale dei PCB (somma di 33 congeneri) per casi e controlli: i valori appaiono del tutto simili e sono espressi in ng/ml (valore equivalente a quello in µg/L)

Tabella 11: Valori PCB totali			
	Casi melanoma (205)	Controlli	tipo test e p value
Media	3,42	3,53	Kruskal-Wallis test=0,9
SD	3,18	3,45	
25° centile	1,14	0,96	
Mediana	2,46	2,68	
75° centile	4,55	4,96	
95° centile	10,12	9,97	

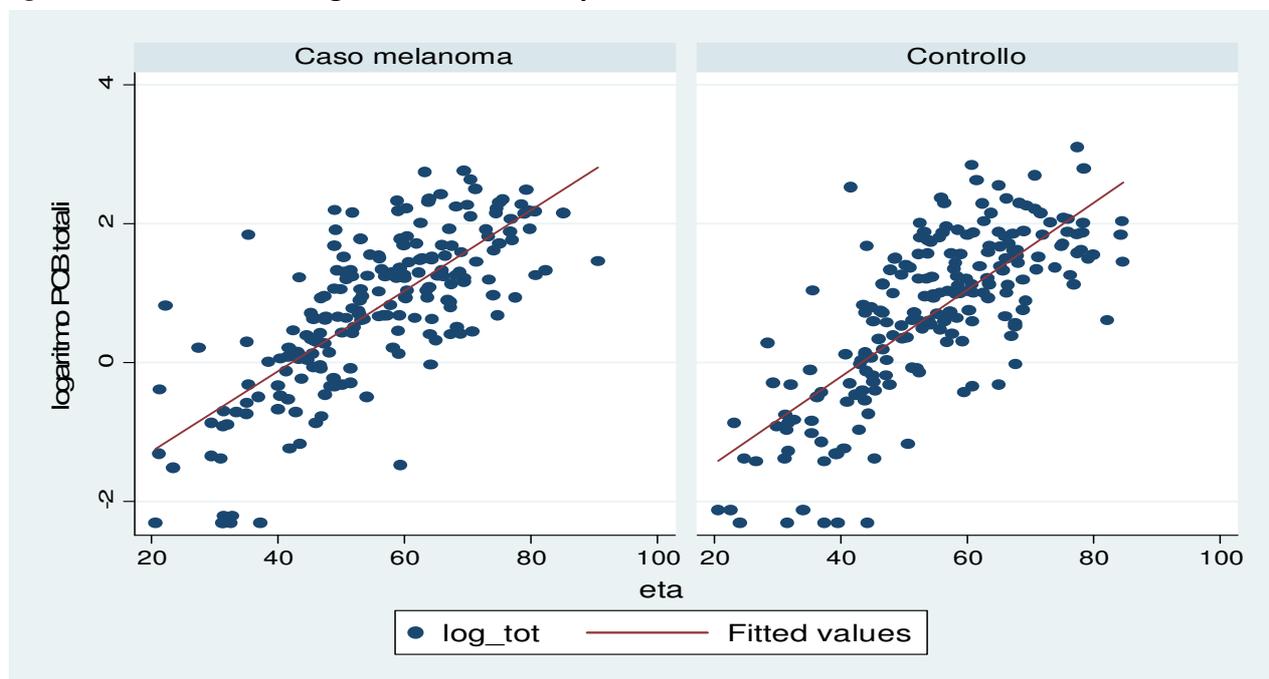
La distribuzione dei PCB totali era fortemente asimmetrica (Skewness test<0,0001; Kurtosis test<0,0001; Shapiro-Wilk W test<0,0001) ma abbastanza simile tra casi e controlli.

Figura 3: Distribuzione PCB nei casi e nei controlli



La distribuzione dei PCB totali (trasformata logaritmica nei seguenti grafici di figura 4) risulta fortemente associata all'età in modo simile tra i casi (Spearman's rho =0,74) e i controlli (Spearman's rho =0,73).

**Figura 4: Distribuzione logaritmo PCB totali per età**



I valori dei soggetti più anziani, considerando i valori mediani sono sia nei casi che nei controlli circa 10-15 volte più elevati rispetto ai soggetti sotto i 40 anni (tabella 12).

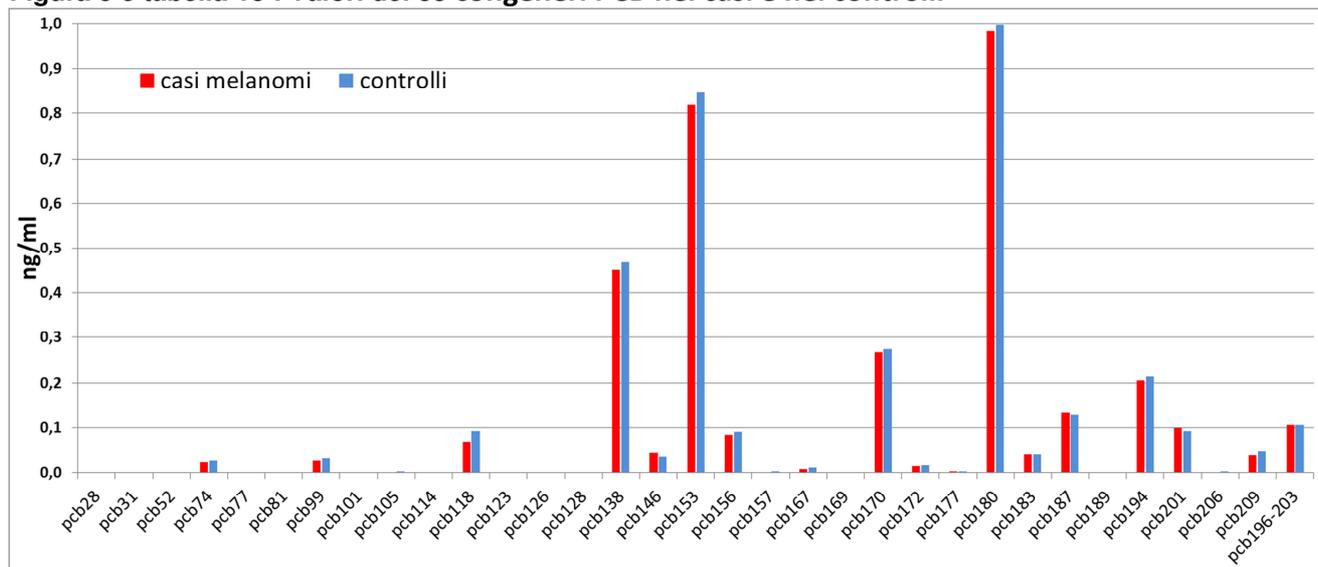
<b>Tabella 12</b>	<b>Casi melanoma</b>				<b>controlli</b>		
<b>fasce d'età</b>	<b>N.</b>	<b>media</b>	<b>mediana</b>		<b>N.</b>	<b>media</b>	<b>mediana</b>
<b>20-39 anni</b>	26	0,74	0,42		30	0,47	0,34
<b>40-49 anni</b>	51	1,67	1,17		44	1,85	1,15
<b>50-59 anni</b>	50	3,17	2,82		55	3,50	2,74
<b>60-69 anni</b>	48	4,81	3,67		48	4,98	4,01
<b>70-79 anni</b>	25	7,15	6,87		24	7,36	6,30
<b>80 e oltre</b>	5	5,81	4,28		4	5,01	5,27

## 4.2 Distribuzione dei congeneri PCB

Come mostrato nella figura 5 e tabella 13 il profilo dei congeneri per casi e controlli appare del tutto simile sia considerando i valori medi dei congeneri testati che la percentuale di soggetti con livelli di congeneri rilevabile. Tale profilo appare simile a quanto riscontrato nel plasma dei soggetti arruolati in precedenti indagini di monitoraggio biologico a Brescia [7-10] mentre non è possibile un confronto con il profilo di suoli e alimenti poiché diversi erano stati in tal caso i congeneri ricercati [4-6].

Novi dei 33 congeneri testati non sono stati rilevati in alcun soggetto, mentre i 3 congeneri 180,153 e 138 rappresentano da soli più del 65% dell'intera quota dei PCB totali. I congeneri che sono stati rilevati in almeno il 50% dei soggetti sono 10: 118, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187, 194 e 201.

Figura 5 e tabella 13 : Valori dei 33 congeneri PCB nei casi e nei controlli



CONGENERI	casi melanomi			controlli		
	Numero di soggetti con livelli rilevabili	Percentuale di soggetti con livelli rilevabili	valore medio congenere ng/ml	Numero di soggetti con livelli rilevabili	Percentuale di soggetti con livelli rilevabili	valore medio congenere ng/ml
Tri PCB 28	0	0,0%	0,000	2	1,0%	0,001
Tri PCB 31	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Tetra PCB 52	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Tetra PCB 74	53	25,9%	0,023	54	26,3%	0,026
Tetra PCB 77 *	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Tetra PCB 81*	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Penta PCB 99	53	25,9%	0,026	63	30,7%	0,031
Penta PCB 101	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Penta PCB 105*	1	0,5%	0,001	2	1,0%	0,002
Penta PCB 114*	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Penta PCB 118 *	107	52,2%	0,068	120	58,5%	0,091
Penta PCB 123 *	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Penta PCB 126 *	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Esa PCB 128	0	0,0%	0,000	1	0,5%	0,000
Esa PCB 138	191	93,2%	0,452	186	90,7%	0,468
Esa PCB 146	89	43,4%	0,043	78	38,0%	0,035
Esa PCB 153	200	97,6%	0,819	199	97,1%	0,846
Esa PCB 156*	141	68,8%	0,083	139	67,8%	0,090
Esa PCB 157*	6	2,9%	0,002	10	4,9%	0,003
Esa PCB 167 *	22	10,7%	0,009	25	12,2%	0,011
Esa PCB 169 *	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Epta PCB 170	165	80,5%	0,268	154	75,1%	0,274
Epta PCB 172	39	19,0%	0,015	42	20,5%	0,017
Epta PCB 177	3	1,5%	0,002	3	1,5%	0,002
Epta PCB 180	198	96,6%	0,984	195	95,1%	0,998
Epta PCB 183	77	37,6%	0,041	85	41,5%	0,041
Epta PCB 187	155	75,6%	0,135	149	72,7%	0,129
Epta PCB 189 *	2	1,0%	0,001	5	2,4%	0,001
Octa PCB 194	125	61,0%	0,205	126	61,5%	0,215
Octa PCB 201	125	61,0%	0,099	124	60,5%	0,093
Nona PCB 206	2	1,0%	0,001	5	2,4%	0,003
Deca PCB 209	48	23,4%	0,038	43	21,0%	0,047
Octa PCB 196+203	101	49,3%	0,106	98	47,8%	0,106

\*Congeneri diossina simili

### 4.3 PCB ed associazione con melanoma: analisi per quartili

Si è effettuata l'analisi per quartili per i PCB totali ed i congeneri più rappresentativi (con livelli rilevabili in più della metà dei soggetti). Nella tabella 14 vengono riportati i valori degli Odds Ratio ottenuti tramite analisi logistica multivariata che includeva nell'analisi oltre a quartili PCB anche altre variabili associate al melanoma (colore dei capelli, pelle chiara, familiarità per melanoma ed esposizione solare, scolarità) e sesso ed età. Il primo quartile è considerato come livello di riferimento ed è sempre uguale a 1

Tabella 14		Casi melanoma		controlli		odds ratio	IC 95%		test for trend
		N.	%	N.	%		inf	sup	
PCB TOTALI	< 1,045	47	22,9%	55	26,8%	1,00			0,44
	1,046 - 2,545	58	28,3%	44	21,5%	1,32	0,68	2,58	
	2,545 - 4,790	54	26,3%	51	24,9%	1,11	0,53	2,36	
	>4,790	46	22,4%	55	26,8%	0,81	0,35	1,86	
PCB 118	=0,000	98	47,8%	85	41,5%	1,00			0,04
	>0,000 - 0,059	10	4,9%	12	5,9%	0,49	0,18	1,36	
	0,060 - 0,109	53	25,9%	50	24,4%	0,68	0,38	1,22	
	> 0,109	44	21,5%	58	28,3%	0,50	0,26	0,95	
PCB 138	< 0,188	50	24,4%	52	25,4%	1,00			0,12
	0,188 - 0,340	60	29,3%	43	21,0%	1,18	0,62	2,24	
	0,341 - 0,614	46	22,4%	57	27,8%	0,62	0,31	1,26	
	> 0,600	49	23,9%	53	25,9%	0,66	0,30	1,43	
PCB 153	<0,332	50	24,4%	52	25,4%	1,00			0,13
	0,332 - 0,618	56	27,3%	47	22,9%	1,05	0,54	2,05	
	0,619 - 1,132	52	25,4%	51	24,9%	0,77	0,37	1,61	
	>1,132	47	22,9%	55	26,8%	0,60	0,27	1,35	
PCB 156	=0,000	64	31,2%	66	32,2%	1,00			0,32
	>0,000 - 0,076	43	21,0%	32	15,6%	1,24	0,64	2,42	
	0,077 - 0,129	53	25,9%	50	24,4%	0,95	0,49	1,87	
	>0,129	45	22,0%	57	27,8%	0,72	0,34	1,53	
PCB 170	< 0,111	47	22,9%	55	26,8%	1,00			0,58
	0,111 - 0,214	56	27,3%	47	22,9%	1,33	0,67	2,66	
	0,215 - 0,394	54	26,3%	49	23,9%	1,07	0,51	2,27	
	>0,394	48	23,4%	54	26,3%	0,91	0,39	2,14	
PCB 180	<0,349	46	22,4%	56	27,3%	1,00			0,89
	0,349 - 0,718	55	26,8%	48	23,4%	1,40	0,70	2,81	
	0,719 - 1,385	53	25,9%	50	24,4%	1,28	0,60	2,73	
	>1,385	51	24,9%	51	24,9%	1,19	0,51	2,81	
PCB 187	= 0,000	50	24,4%	56	27,3%	1,00			0,43
	>0,000 - 0,102	54	26,3%	45	22,0%	1,22	0,63	2,38	
	0,103 - 0,175	54	26,3%	49	23,9%	1,17	0,56	2,46	
	> 0,175	47	22,9%	55	26,8%	0,76	0,34	1,74	
PCB 194	=0,000	80	39,0%	79	38,5%	1,00			0,67
	>0,000 - 0,152	23	11,2%	23	11,2%	1,15	0,53	2,50	
	0,153 - 0,318	50	24,4%	53	25,9%	0,83	0,44	1,58	
	> 0,318	52	25,4%	50	24,4%	0,93	0,45	1,92	
PCB 201	=0,000	80	39,0%	81	39,5%	1,00			0,40
	>0,000 - 0,071	25	12,2%	19	9,3%	1,67	0,76	3,67	
	0,072 - 0,146	50	24,4%	53	25,9%	0,88	0,46	1,70	
	>0,146	50	24,4%	52	25,4%	0,81	0,39	1,72	

Complessivamente non si nota alcuna associazione tra melanoma e livelli crescenti di PCB totali o singoli congeneri.

Per i congeneri ad alto livello di clorurazione si nota in genere un aumento dell'Odds Ratio tra primo quartile e secondo ma un abbassamento per i il terzo ed il quarto.

Vi è anche un risultato paradossale per il congenere 118 (a più basso livello di clorurazione) : vi è un trend inverso statisticamente significativo che indica una minor associazione col melanoma per i livelli di esposizione più alta.

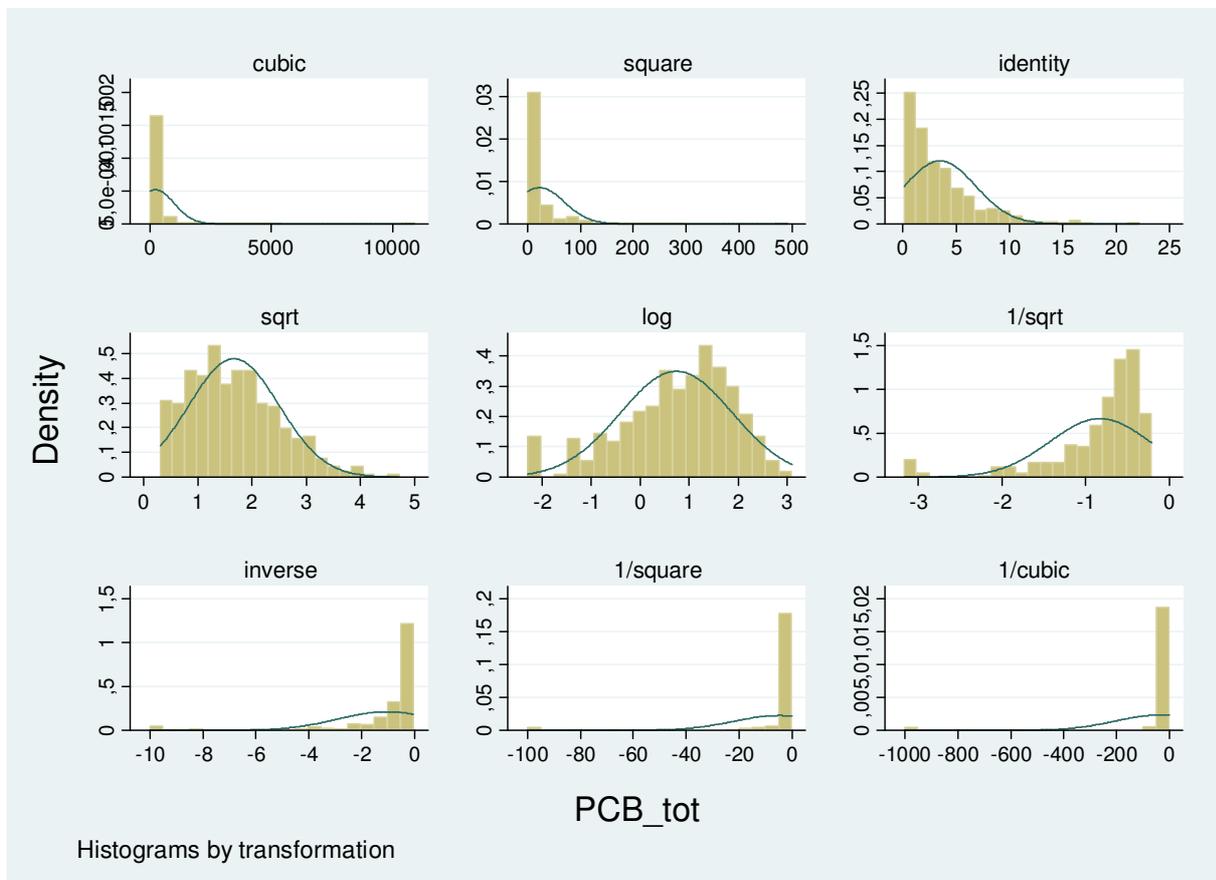
#### 4.4 PCB ed associazione con melanoma: analisi sulla trasformata logaritmica

L'associazione tra PCB e melanoma è stata studiata anche utilizzando il valore continuo dei PCB totali e dei congeneri più frequenti utilizzando sia modelli univariati che multivariati (includendo le stesse variabili sopramenzionate: colore dei capelli, pelle chiara, familiarità per melanoma, esposizione solare, scolarità, sesso ed età).

In tal caso è stata usata la trasformata logaritmica del valore dei PCB poiché era quella che più si avvicinava ad una distribuzione normale (si veda per i PCB totali la figura 6).

Per i soggetti con livelli di congenere non rilevabile è stato attribuito quale valore la metà del valore soglia.

Figura 6 : Distribuzione delle diverse trasformate dei valori di PCB totali



Le analisi sulle trasformate logaritmiche dei valori confermano i risultati delle analisi su quartili.

Come si può notare dai risultati dell'analisi logistica multivariata (Tabella 15), persiste in modo del tutto simile un'associazione statisticamente significativa tra melanoma e i fattori di rischio quali la scolarità, il colore chiaro della pelle e dei capelli, la familiarità per melanoma e l'anamnesi di eritemi e scottature da raggi UV, mentre non si nota alcuna associazione con i valori di PCB totali.

Tabella 15	odds ratio	IC 95%		P value
		inf	sup	
Sesso (Femmine vs maschi)	<b>0,85</b>	0,55	1,33	<b>0,49</b>
età	<b>1,01</b>	0,99	1,04	<b>0,32</b>
Scolarità (3 categorie)	<b>1,47</b>	1,06	2,03	<b>0,02</b>
Colore capelli (3 categorie)	<b>1,40</b>	1,03	1,91	<b>0,03</b>
Pelle chiara (si/no)	<b>3,14</b>	2,03	4,85	<b>&lt;0,0001</b>
Familiarità per melanoma (si/no)	<b>1,63</b>	1,08	2,46	<b>0,02</b>
Anamnesi di eritemi e ustioni (5 categorie)	<b>1,34</b>	1,10	1,64	<b>0,004</b>
<b>PCB totali (ln)</b>	<b>0,93</b>	0,70	1,23	<b>0,62</b>

L'analisi per la trasformata logaritmica dei singoli congeneri non mostrava alcuna associazione tra i livelli di questi ed il melanoma: persisteva per il congenere 118 il risultato paradossale di un'associazione inversa tra livelli più bassi di PCB e melanoma.

**Tabella 16: Analisi logistica multivariata congeneri PCB**

Variabili	odds ratio	IC 95%		P value
		inf	sup	
PCB_totLOG	<b>0,93</b>	0,70	1,23	<b>0,62</b>
pcb118LOG	<b>0,69</b>	0,51	0,94	<b>0,02</b>
pcb138LOG	<b>0,88</b>	0,63	1,21	<b>0,43</b>
pcb153LOG	<b>0,87</b>	0,63	1,20	<b>0,39</b>
pcb156LOG	<b>0,82</b>	0,58	1,18	<b>0,29</b>
pcb170LOG	<b>0,92</b>	0,66	1,31	<b>0,66</b>
pcb180LOG	<b>1,00</b>	0,73	1,38	<b>0,98</b>
pcb187LOG	<b>1,03</b>	0,75	1,41	<b>0,87</b>
pcb194LOG	<b>0,90</b>	0,67	1,21	<b>0,49</b>
pcb201LOG	<b>0,99</b>	0,72	1,36	<b>0,94</b>

#### **4.5 PCB ed associazione con sottotipi di melanoma.**

I modelli di analisi per quartili e trasformate logaritmiche dei PCB sono stati testati anche per singole tipologie di melanoma (1- melanoma a diffusione superficiale ed altre tipologie analoghe; 2-Melanoma con spessore di Breslow>1mm; 3-melanoma in situ e con spessore di Breslow<1mm). I risultati non sono riportati poiché sempre analoghi a quanto riscontrato per tutti i melanomi ma con una maggior variabilità a causa dei piccoli numeri.

## 5. POLICLOROBIFENILI E MELANOMA: ANALISI TRONCATA PER POPOLAZIONE PIÙ GIOVANE

Si è ritenuto utile effettuare un'analisi troncata per i soli soggetti di età inferiore a 55,7 anni (età mediana) poiché trattasi di una popolazione esposta a livelli molto più bassi di PCB, utile quindi per valutare un eventuale effetto delle basse esposizioni a PCB. Inoltre nella popolazione più giovane i tempi di esposizione al PCB sono più vicini all'insorgenza del melanoma.

### 5.1 Distribuzione PCB totali popolazione più giovane

Sono stati considerati per tale analisi 103 casi e 103 controlli ad essi appaiati per classe d'età, sesso e residenza: i soggetti inclusi nella presente sotto-analisi sono quindi i 206.

Come da protocollo la distribuzione per età, sesso e residenza urbana è simile per controlli e casi (tabella 17).

Tabella 17	Casi melanoma			controlli		p p value
	N.	%		N.	%	
Arruolati	103			103		
Femmine	54	52,4%		56	54,4%	0,8
eta media (SD)	43,4 (8,5)			43,6 (8,7)		0,8
residenti in città di Brescia	28	27,2%		23	22,3%	0,4

Anche per i più giovani la tipologia più frequentemente riscontrata di melanoma era quella a diffusione superficiale (tabella 18), ma rispetto ai soggetti più anziana erano più frequenti i melanomi in situ e meno frequente la lentigo maligna: un dato ampiamente atteso in considerazione delle peculiarità di queste tipologie di tumori.

Tabella 18		
Tipologia Melanoma	numerosità	%
Melanoma a diffusione superficiale ed altre tipologie analoghe	77	74,8%
Melanoma in situ	17	16,5%
Lentigo Maligna	6	5,8%
Melanoma Nodulare	3	2,9%

La distribuzione dei valori di PCB totali era del tutto simile tra casi e controlli (tabella 19).

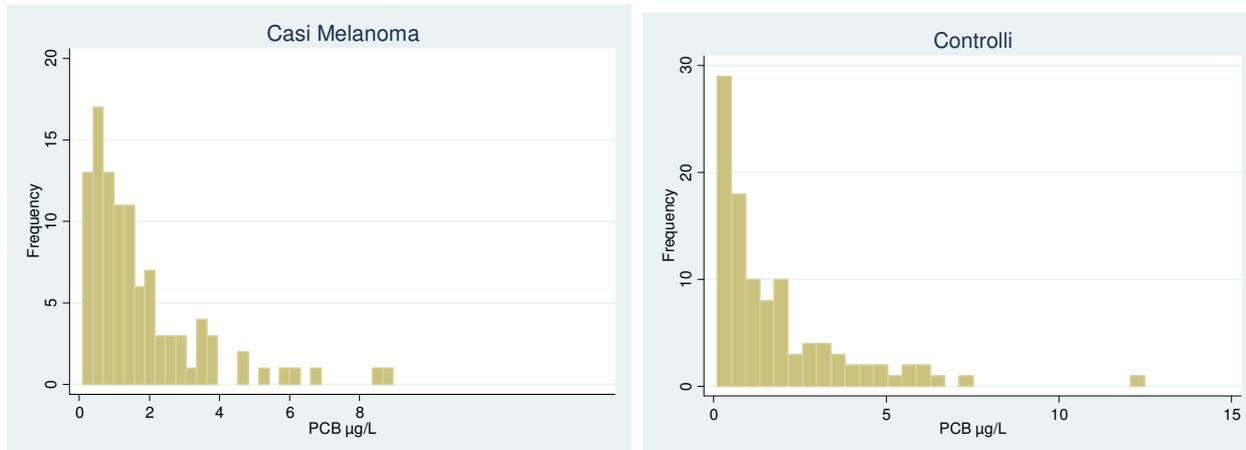
Tabella 19			
PCB valori	Casi melanoma (103)		Controlli(103)
Media	1,72		1,82
SD	1,72		2,00
25° centile	0,61		0,43
Mediana	1,17		1,08
75° centile	2,10		2,55
95° centile	5,83		6,00

Kruskal-Wallis test=0,7

La distribuzione dei PCB totali era fortemente asimmetrica (figura 7) ma meno dispersa rispetto alla popolazione più anziana infatti la trasformata logaritmica risultava avere una distribuzione simile alla normale (Skewness/Kurtosis tests for Normality==0,08).

La distribuzione tra i controlli appare in parte più spostata verso i valori molto bassi.

**Figura 7 : Distribuzione dei valori di PCB totali nei casi e nei controlli con meno di 56 anni**



## 5.2 Distribuzione congeneri PCB nella popolazione più giovane

Il profilo dei congeneri per casi e controlli appare del tutto simile (figura 8 e tabella 20) sia considerando i valori medi dei congeneri testati che la percentuale di soggetti con livelli di congeneri rilevabile.

15 dei 33 congeneri testati non sono stati rilevati in alcun soggetto, mentre i 3 congeneri 180,153 e 138 rappresentano da soli più del 72% dell'intera quota dei PCB totali.

I congeneri che sono stati rilevati in almeno il 50% dei soggetti erano 5: 138,153,170,180 e 187

**Figura 8 : Valori medi dei valori dei congeneri di PCB totali nei casi e nei controlli (età < 56 anni)**

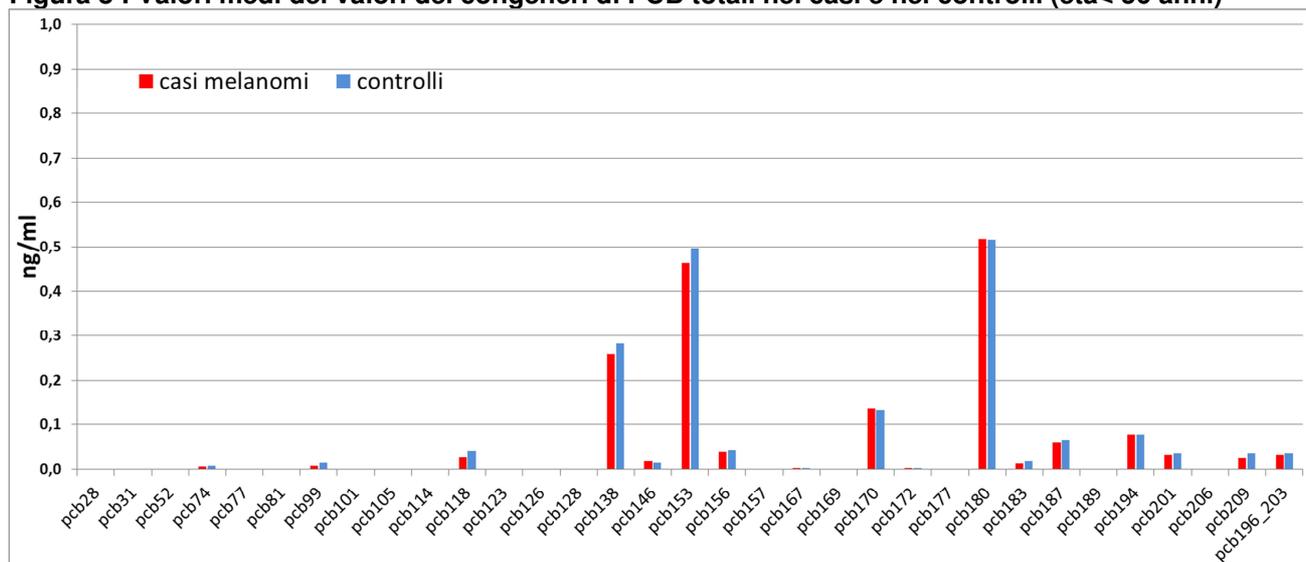


Tabella 20						
casi melanomi				controlli		
CONGENERI	Numero di soggetti con livelli rilevabili	Percentuale di soggetti con livelli rilevabili	valore medio congenere ng/ml	Numero di soggetti con livelli rilevabili	Percentuale di soggetti con livelli rilevabili	valore medio congenere ng/ml
Tri PCB 28	0	0,0%	0,000	1	1,0%	0,001
Tri PCB 31	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Tetra PCB 52	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Tetra PCB 74	6	5,8%	0,006	10	9,7%	0,008
Tetra PCB 77 *	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Tetra PCB 81*	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Penta PCB 99	10	9,7%	0,008	17	16,5%	0,015
Penta PCB 101	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Penta PCB 105*	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Penta PCB 114*	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Penta PCB 118 *	29	28,2%	0,027	40	38,8%	0,041
Penta PCB 123 *	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Penta PCB 126 *	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Esa PCB 128	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Esa PCB 138	90	87,4%	0,259	84	81,6%	0,283
Esa PCB 146	22	21,4%	0,018	19	18,4%	0,015
Esa PCB 153	98	95,1%	0,464	98	95,1%	0,498
Esa PCB 156*	46	44,7%	0,038	45	43,7%	0,042
Esa PCB 157*	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Esa PCB 167 *	3	2,9%	0,002	3	2,9%	0,002
Esa PCB 169 *	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Epta PCB 170	64	62,1%	0,137	54	52,4%	0,132
Epta PCB 172	4	3,9%	0,003	3	2,9%	0,002
Epta PCB 177	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Epta PCB 180	96	93,2%	0,518	93	90,3%	0,516
Epta PCB 183	16	15,5%	0,013	23	22,3%	0,018
Epta PCB 187	55	53,4%	0,060	51	49,5%	0,064
Epta PCB 189 *	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Octa PCB 194	36	35,0%	0,077	34	33,0%	0,077
Octa PCB 201	33	32,0%	0,032	33	32,0%	0,035
Nona PCB 206	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Deca PCB 209	11	10,7%	0,025	7	6,8%	0,035
Octa PCB 196+203	21	20,4%	0,032	22	21,4%	0,035

\*Congeneri diossina simili

### 5.3 PCB e melanoma nella popolazione più giovane: analisi per quartili

Si è effettuata l'analisi per quartili per i PCB totali ed i congeneri più rappresentativi (con livelli rilevabili in più della metà dei soggetti).

Nella sottostante tabella 21 gli odds ratio sono stati ottenuti tramite analisi logistica multivariata che includeva nell'analisi oltre a quartili PCB anche altre variabili associate al melanoma (colore dei capelli, pelle chiara, familiarità per melanoma ed esposizione solare, scolarità) e sesso ed età. Il primo quartile è considerato come livello di riferimento ed è sempre uguale a 1

Tabella 21		Casi melanoma		controlli		odds ratio	IC 95%		Score test for trend of odds (p value)
		N.	%	N.	%		inf	sup	
PCB TOTALI	<= 0,598	22	21,4%	29	28,2%	1,00			0,57
	0,508 - 1,135	27	26,2%	25	24,3%	1,47	0,55	3,99	
	1,135 - 2,230	30	29,1%	22	21,4%	1,69	0,54	5,31	
	>= 2,230	24	23,3%	27	26,2%	1,52	0,46	4,95	
PCB 138	<= 0,125	21	20,4%	29	28,2%	1,00			0,77
	0,125 - 0,204	29	28,2%	22	21,4%	1,52	0,58	3,97	
	0,204 - 0,340	31	30,1%	21	20,4%	1,78	0,64	4,95	
	>= 0,340	22	21,4%	31	30,1%	0,89	0,29	2,70	
PCB 153	<= 0,194	22	21,4%	29	28,2%	1,00			0,91
	0,194 - 0,359	27	26,2%	24	23,3%	1,52	0,58	4,02	
	0,359 - 0,612	31	30,1%	21	20,4%	1,97	0,67	5,80	
	>= 0,612	23	22,3%	29	28,2%	1,12	0,36	3,52	
PCB 170	<= 0	39	37,9%	49	47,6%	1,00			0,73
	0,0 - 0,114	10	9,7%	4	3,9%	2,11	0,52	8,52	
	0,114 - 0,211	27	26,2%	25	24,3%	0,96	0,38	2,42	
	>= 0,211	27	26,2%	25	24,3%	1,33	0,49	3,58	
PCB 180	<= 0,183	21	20,4%	29	28,2%	1,00			0,40
	0,183 - 0,352	28	27,2%	24	23,3%	1,72	0,62	4,76	
	0,352 - 0,688	27	26,2%	26	25,2%	1,31	0,40	4,33	
	>= 0,688	27	26,2%	24	23,3%	2,00	0,57	7,01	
PCB 187	<= 0,000	48	46,6%	52	50,5%	1,00			0,97
	0,000 - 0,051	1	1,0%	0	0,0%	-			
	0,051 - 0,093	31	30,1%	21	20,4%	0,60	3,26	0,00	
	>= 0,093	23	22,3%	30	29,1%	0,89	0,37	2,13	

Complessivamente non si nota alcuna associazione significativa tra melanoma e livelli crescenti di PCB sia totali che dei singoli in congeneri:

-il primo quartile era talvolta quello con l'Odds Ratio più basso (totali, 153, 180) ma una volta aveva anche OR più elevato (187);

- Il quarto quartile era una volta quello con l'Odds Ratio più elevato (180) ma altre due volte quello con OR più basso (187 e 138).

## 5.4 PCB ed associazione con melanoma popolazione più giovane: trasformata logaritmica

L'associazione tra PCB e melanoma è stata studiata anche utilizzando il valore continuo dei PCB totali e dei congeneri più frequenti aggiustando per colore dei capelli, pelle chiara, familiarità per melanoma, esposizione solare, scolarità, sesso ed età. È stata usata la trasformata logaritmica del valore dei PCB poiché era quella che più si avvicinava ad una distribuzione normale.

Per i soggetti con livelli di congenere non rilevabile è stato attribuito quale valore la metà del valore soglia.

Come si può notare dai risultati dell'analisi logistica multivariata (tabella 22) persiste in modo del tutto simile un'associazione statisticamente significativa tra melanoma e i fattori di rischio quali la scolarità, il colore chiaro della pelle e dei capelli, la familiarità per melanoma e l'anamnesi di eritemi e scottature da raggi UV, mentre non si nota alcuna associazione con i valori di PCB totali.

Tabella 22	odds ratio	IC 95%		P value
		inf	sup	
Sesso (Femmine vs maschi)	<b>0,64</b>	0,34	1,21	<b>0,17</b>
età	<b>1,00</b>	0,95	1,06	<b>0,88</b>
Scolarità (3 categorie)	<b>1,84</b>	1,12	3,00	<b>0,02</b>
Colore capelli (3 categorie)	<b>1,81</b>	1,15	2,85	<b>0,01</b>
Pelle chiara (si/no)	<b>3,13</b>	1,63	5,98	<b>&lt;0,0001</b>
Familiarità per melanoma (si/no)	<b>1,33</b>	0,73	2,42	<b>0,35</b>
Anamnesi di eritemi e ustioni (5 categorie)	<b>1,39</b>	1,05	1,84	<b>0,02</b>
<b>PCB totali (ln)</b>	<b>1,03</b>	0,70	1,53	<b>0,88</b>

L'analisi per la trasformata logaritmica dei singoli congeneri non mostrava alcuna associazione tra i livelli di questi ed il melanoma: persisteva per il congenere 118 il risultato paradossale di un'associazione inversa ai limiti della significatività statistica tra livelli più bassi di PCB e melanoma.

**Tabella 23: Analisi logistica multivariata congeneri PCB (età < 56 anni)**

Variabili	odds ratio	IC 95%		P value
		inf	sup	
PCB_totLOG	<b>1,03</b>	0,70	1,53	<b>0,88</b>
pcb118LOG	<b>0,62</b>	0,37	1,04	<b>0,07</b>
pcb138LOG	<b>0,93</b>	0,58	1,50	<b>0,77</b>
pcb153LOG	<b>0,91</b>	0,56	1,49	<b>0,71</b>
pcb156LOG	<b>0,99</b>	0,57	1,71	<b>0,96</b>
pcb170LOG	<b>1,04</b>	0,63	1,72	<b>0,87</b>
pcb180LOG	<b>1,23</b>	0,76	2,00	<b>0,40</b>
pcb187LOG	<b>0,99</b>	0,63	1,55	<b>0,96</b>
pcb194LOG	<b>1,13</b>	0,68	1,86	<b>0,64</b>
pcb201LOG	<b>1,05</b>	0,63	1,76	<b>0,85</b>

Le analisi sulle trasformate logaritmiche dei valori confermano i risultati delle analisi su quartili: non si riscontra alcuna associazione significativa tra PCB e melanoma.

## 6. POLICLOROBIFENILI E MELANOMA: STRATIFICAZIONE PER RESIDENZA NEL COMUNE DI BRESCIA

Sono stati considerati separatamente i soggetti arruolati residenti al momento dell'intervista nel comune di Brescia ( 54 casi e 59 controlli) ed i non residenti nel comune di Brescia (151 casi e 146 controlli).

Come su può notare (tabella 24) l'età media nei residenti del comune di Brescia era di 2-3 anni più elevata rispetto ai non residenti nel comune di Brescia e questo spiegava il valore della media aritmetica moderatamente più elevato in essi, valore che però era del tutto simile se aggiustato per età (ultima riga in *italico*).

Il confronto con test non parametrico non mostrava comunque differenze significative nei 4 gruppi considerati (P=0,25; Kruskal-Wallis test).

Tabella 24	comune di Brescia		extra comune di Brescia	
	Casi	Controlli	Casi	Controlli
N.	54	59	151	146
Età media (SD)	56,5(14,3)	56,5(14,3)	54,6 (14,2)	53,1 (13,7)
Femmine	27 (50%)	29 (49%)	59 (39%)	59 (40%)
<b>PCB valori</b>				
Media	3,84	3,96	3,27	3,36
SD	3,21	3,70	3,16	3,34
25° centile	1,48	1,36	0,97	0,86
Mediana	2,90	2,79	2,26	2,49
75° centile	5,40	5,52	4,28	4,82
95° centile	10,15	13,73	10,20	9,75
<i>Media aggiustata per età</i>	<i>3,63</i>	<i>3,38</i>	<i>3,33</i>	<i>3,61</i>

### 6.1 Analisi per quartili stratificata per residenza nel comune di Brescia.

Con la stessa metodologia descritta per il paragrafo 4.3 si è effettuata l'analisi per quartili per i PCB totali ed i congeneri più rappresentativi (con livelli rilevabili in più della metà dei soggetti) separatamente per i residenti nel comune di Brescia (tabella 25) e per i non residenti (tabella 26): per nessuno dei due gruppi si è riscontrata un'associazione statisticamente significativa tra melanoma e livelli crescenti di PCB

Per quanto riguarda i residenti nel comune di Brescia (tabella 25) non si nota alcuna associazione significativa tra melanoma e livelli crescenti di PCB sia totali che dei singoli in congeneri.

Per i PCB totali e numerosi congeneri il secondo quartile è quello più elevato, in particolare per il congenere 138 vi è una differenza significativa rispetto al primo quartile.

Tabella 25		Casi melanoma (54)		Controlli (59)		odds ratio	IC 95%		Score test for trend of odds
		N.	%	N.	%		inf	sup	
PCB TOTALI	<= 1,045	7	3,4%	11	5,4%	1,00			0,74
	1,045 - 2,545	19	9,3%	14	6,8%	3,79	0,86	16,78	
	2,545 - 4,790	14	6,8%	17	8,3%	2,09	0,41	10,76	
	>= 4,790	14	6,8%	17	8,3%	2,46	0,41	14,97	
PCB 118	< 0,000	21	10,2%	23	11,2%	1,00			0,78
	0,000 - 0,059	2	1,0%	6	2,9%	0,29	0,04	2,05	
	0,059 - 0,109	20	9,8%	17	8,3%	1,04	0,33	3,24	
	> 0,109	11	5,4%	13	6,3%	1,15	0,28	4,65	
PCB 138	<= 0,188	5	2,4%	13	6,3%	1,00			0,72
	0,188 - 0,340	24	11,7%	13	6,3%	6,22	1,37	28,21	
	0,340 - 0,614	11	5,4%	20	9,8%	1,81	0,34	9,48	
	>= 0,600	14	6,8%	13	6,3%	3,69	0,58	23,33	
PCB 153	<= 0,332	7	3,4%	13	6,3%	1,00			0,34
	0,332 - 0,618	17	8,3%	13	6,3%	4,12	0,94	17,96	
	0,618 - 1,132	16	7,8%	19	9,3%	2,86	0,61	13,42	
	>= 1,132	14	6,8%	14	6,8%	3,68	0,63	21,35	
PCB 156	<= 0,000	15	7,3%	15	7,3%	1,00			0,76
	0,000 - 0,076	10	4,9%	10	4,9%	1,18	0,32	4,42	
	0,076 - 0,129	17	8,3%	17	8,3%	0,90	0,26	3,14	
	>= 0,129	12	5,9%	17	8,3%	0,84	0,19	3,82	
PCB 170	<= 0,111	9	4,4%	13	6,3%	1,00			0,35
	0,111 - 0,214	13	6,3%	14	6,8%	4,03	0,84	19,31	
	0,214 - 0,394	17	8,3%	13	6,3%	3,70	0,82	16,68	
	>= 0,394	15	7,3%	19	9,3%	3,37	0,59	19,16	
PCB 180	<= 0,349	10	4,9%	13	6,3%	1,00			0,19
	0,349 - 0,721	11	5,4%	15	7,3%	1,97	0,45	8,70	
	0,718 - 1,385	16	7,8%	12	5,9%	3,60	0,80	16,15	
	>= 1,385	17	8,3%	19	9,3%	3,00	0,57	15,70	
PCB 187	<= 0,000	9	4,4%	13	6,3%	1,00			0,53
	0,000 - 0,102	17	8,3%	16	7,8%	4,16	0,98	17,61	
	0,102 - 0,175	16	7,8%	13	6,3%	4,74	0,88	25,57	
	>= 0,175	12	5,9%	17	8,3%	2,86	0,45	17,97	
PCB 194	<= 0,000	16	7,8%	18	8,8%	1,00			0,62
	0,000 - 0,152	7	3,4%	8	3,9%	1,49	0,34	6,57	
	0,152 - 0,318	15	7,3%	15	7,3%	1,70	0,50	5,81	
	>= 0,318	16	7,8%	18	8,8%	1,37	0,35	5,44	
PCB 201	<= 0,000	17	8,3%	19	9,3%	1,00			0,99
	0,000 - 0,071	8	3,9%	7	3,4%	3,24	0,72	14,60	
	0,071 - 0,146	16	7,8%	14	6,8%	1,56	0,42	5,77	
	>= 0,146	13	6,3%	19	9,3%	1,11	0,25	4,90	

Per quanto riguarda i NON residenti nel comune di Brescia (tabella 26) si notava per i congeneri a più bassa clorurazione (118, 138 e 153) un effetto paradossale di minor associazione con il melanoma all'aumentare dei livelli di PCB.

Tabella 26		Casi melanoma (151)		Controlli (146)		odds ratio	IC 95%		Score test for trend of odds
		N.	%	N.	%		inf	sup	
PCB TOTALI	<= 1,045	40	19,5%	44	21,5%	1,00			0,24
	1,045 - 2,545	39	19,0%	30	14,6%	0,92	0,42	2,04	
	2,545 - 4,790	40	19,5%	34	16,6%	0,95	0,40	2,25	
	>= 4,790	32	15,6%	38	18,5%	0,55	0,20	1,46	
PCB 118	< 0,000	77	37,6%	62	30,2%	1,00			0,01
	0,000 - 0,059	8	3,9%	6	2,9%	0,76	0,21	2,71	
	0,059 - 0,109	33	16,1%	33	16,1%	0,58	0,29	1,18	
	> 0,109	33	16,1%	45	22,0%	0,35	0,17	0,76	
PCB 138	<= 0,188	45	22,0%	39	19,0%	1,00			0,03
	0,188 - 0,340	36	17,6%	30	14,6%	0,70	0,32	1,52	
	0,340 - 0,614	35	17,1%	37	18,0%	0,50	0,22	1,14	
	>= 0,600	35	17,1%	40	19,5%	0,37	0,15	0,92	
PCB 153	<= 0,332	43	21,0%	39	19,0%	1,00			0,01
	0,332 - 0,618	39	19,0%	34	16,6%	0,64	0,29	1,42	
	0,618 - 1,132	36	17,6%	32	15,6%	0,51	0,21	1,23	
	>= 1,132	33	16,1%	41	20,0%	0,29	0,11	0,77	
PCB 156	<= 0,000	49	23,9%	51	24,9%	1,00			0,24
	0,000 - 0,076	33	16,1%	22	10,7%	1,13	0,51	2,52	
	0,076 - 0,129	36	17,6%	33	16,1%	0,94	0,42	2,14	
	>= 0,129	33	16,1%	40	19,5%	0,61	0,25	1,49	
PCB 170	<= 0,111	38	18,5%	42	20,5%	1,00			0,18
	0,111 - 0,214	43	21,0%	33	16,1%	0,95	0,43	2,11	
	0,214 - 0,394	37	18,0%	36	17,6%	0,65	0,27	1,60	
	>= 0,394	33	16,1%	35	17,1%	0,56	0,20	1,55	
PCB 180	<= 0,349	36	17,6%	43	21,0%	1,00			0,42
	0,349 - 0,721	44	21,5%	33	16,1%	1,20	0,54	2,69	
	0,718 - 1,385	37	18,0%	38	18,5%	0,80	0,32	1,96	
	>= 1,385	34	16,6%	32	15,6%	0,78	0,28	2,19	
PCB 187	<= 0,000	41	20,0%	43	21,0%	1,00			0,18
	0,000 - 0,102	37	18,0%	29	14,1%	0,84	0,38	1,84	
	0,102 - 0,175	38	18,5%	36	17,6%	0,79	0,34	1,85	
	>= 0,175	35	17,1%	38	18,5%	0,52	0,20	1,33	
PCB 194	<= 0,000	64	31,2%	61	29,8%	1,00			0,37
	0,000 - 0,152	16	7,8%	15	7,3%	1,02	0,40	2,63	
	0,152 - 0,318	35	17,1%	38	18,5%	0,60	0,28	1,31	
	>= 0,318	36	17,6%	32	15,6%	0,77	0,32	1,88	
PCB 201	<= 0,000	63	30,7%	62	30,2%	1,00			0,31
	0,000 - 0,071	17	8,3%	12	5,9%	1,30	0,49	3,44	
	0,071 - 0,146	34	16,6%	39	19,0%	0,68	0,31	1,48	
	>= 0,146	37	18,0%	33	16,1%	0,72	0,30	1,76	

## 6.2 Analisi sulla trasformata logaritmica stratificata per residenza nel comune di Brescia.

L'associazione tra PCB e melanoma è stata studiata anche utilizzando la trasformata logaritmica del valore continuo dei PCB totali e dei congeneri più frequenti aggiustando per colore dei capelli, pelle chiara, familiarità per melanoma, esposizione solare, scolarità, sesso ed età. In tabella 27 sono riportati i risultati per i residenti nel comune di Brescia e in tabella 28 per i non residenti.

Le analisi sulle trasformate logaritmiche di entrambi i gruppi confermano i risultati delle analisi su quartili: non si è riscontrata alcuna associazione significativa melanoma e valori crescenti di PCB.

Persisteva per i non residenti nel comune di Brescia per il congenere 118 il risultato paradossale di un'associazione inversa tra livelli più bassi di PCB e melanoma.

**Tabella 27: Analisi logistica multivariata PCB totali e congeneri PCB (residenti città di Brescia)**

Variabili	odds ratio	IC 95%		P value
		inf	sup	
PCB_totLOG	1,36	0,72	2,56	0,34
pcb118LOG	1,00	0,55	1,83	0,99
pcb138LOG	1,33	0,62	2,86	0,47
pcb153LOG	1,29	0,61	2,72	0,50
pcb156LOG	0,93	0,46	1,84	0,83
pcb170LOG	1,25	0,63	2,49	0,53
pcb180LOG	1,43	0,72	2,86	0,31
pcb187LOG	1,36	0,71	2,61	0,36
pcb194LOG	1,06	0,62	1,81	0,84
pcb201LOG	1,13	0,63	2,03	0,69

**Tabella 28: Analisi logistica multivariata PCB totali e congeneri PCB (residenti città di Brescia)**

Variabili	odds ratio	IC 95%		P value
		inf	sup	
PCB_totLOG	0,93	0,70	1,23	0,62
pcb118LOG	0,69	0,51	0,94	0,02
pcb138LOG	0,88	0,63	1,21	0,43
pcb153LOG	0,87	0,63	1,20	0,39
pcb156LOG	0,82	0,58	1,18	0,29
pcb170LOG	0,92	0,66	1,31	0,66
pcb180LOG	1,00	0,73	1,38	0,98
pcb187LOG	1,03	0,75	1,41	0,87
pcb194LOG	0,90	0,67	1,21	0,49
pcb201LOG	0,99	0,72	1,36	0,94

## 7. CONFRONTO LIVELLI PCB DEI CONTROLLI CON VALORI RILEVATI NEL CONTESTO LOCALE ED IN ALTRI STUDI

### 7.1 Confronto con dati di popolazione 2013-14

Nel 2013 e 2014 sono stati eseguiti degli studi di monitoraggio biologico su campioni della popolazione del comune di Brescia e di alcuni comuni a sud di questo che hanno coinvolto più di mille soggetti residenti in aree diverse i cui dati sono stati pubblicati sul sito della ATS di Brescia [11,12] ed in articoli scientifici[10] e che possono essere usati come metro di paragone.

Nei controlli arruolati nell'attuale studio si sono riscontrati valori di PCB mediamente più bassi rispetto a quelli dei residenti in aree non inquinate arruolati nello studio del 2013-14: la regressione aggiustata per età sulla trasformata logaritmica dei PCB totali stimava in media 1,8ng/ml in meno ( $P < 0,0001$ ).

Si ricorda che nel presente studio non vi era differenza tra valori di PCB nei casi e nei controlli e nemmeno tra residenti in città verso non residenti.

Tabella 29	controlli (2015-16)			residenti in aree non inquinate (2013-14)		
	N.	media PCB	mediana	N.	media PCB	mediana
20-39 anni	29	0,47	0,32	100	0,65	0,53
40-49 anni	44	1,85	1,15	65	2,01	1,74
50-59 anni	55	3,50	2,74	59	4,49	4,12
60-69 anni	47	4,99	4,01	57	7,33	6,44
70-79 anni	23	7,28	6,27	37	11,82	9,30
80 e oltre	3	4,13	4,27			

### 7.2-Confronto con dati studio di Gallagher

Lo studio di Gallagher et al. [13] rappresenta l'unico studio di popolazione con dati individuali in cui si era trovata un'associazione tra livelli di PCB e melanoma (80 casi e 310 controlli): si confrontano i livelli di esposizione a PCB in tale studio rispetto a quanto riscontrato a Brescia.

Per effettuare il confronto i dati vengono espressi in ng/grammo lipidi: la somma dei PCB totali di Brescia è stata ottenuta sommando solo i congeneri presenti nello studio di Gallagher (28,52,99,101,105,118,128,138,153,156,170,180,183,187), si riportano inoltre i dati per i 3 congeneri più frequenti.

Lo studio di Gallagher è stato effettuato in Canada e si conferma come le popolazioni del Nord America abbiano mediamente livelli molto più bassi rispetto a quelli delle popolazioni europee ad alta industrializzazione e di Brescia in particolare; i quartili sono invece simili per la popolazione più giovane.

<b>Tabella 30</b>		Studio di Gallagher et al	Studio di Brescia	
			totale	Popolazione <55,7 anni
totale PCB*	I quartile	<98,01	<163	<83
	II	98,01–148,71	163,1-331	>83,1-177
	III	148,72–213,44	331,1-573	>177,1-311
	IV	>213,44	>573,1-2480	>311,1-1292
PCB 138	I quartile	<12,79	<28	<20
	II	>12,79–20,76	>28,1-53	>20,1-32
	III	>20,76–30,65	>53,1-92	>32,1-54
	IV	>30,65–104,49	>92,1-511	>54,1-187
PCB 153	I quartile	<27,75	<51	<32
	II	>27,75–42,07	>51-95	>32,1-56
	III	>42,07–60,43	>95,1-164	>56,5-90
	IV	>60,43–735,90	>164,1-691	>90,1-372
PCB 180	I quartile	<25,2	<53	<29
	II	>53 -111	>53,1-111	>29-57
	III	>111-206	>111,5-206	>57,1-103
	IV	>206-810	>206,1-810	>103,1-467

## CONCLUSIONI

1. Lo studio ha trovato una significativa associazione tra melanoma ed alcuni fattori di rischio costituzionali quali:
  - colore chiaro della pelle (+190% rispetto alla pelle scura)
  - colore chiaro dei capelli (+40% castano chiaro vs nero e +100% rosso-biondo vs nero)
  - familiarità per melanoma (+60%)
2. Lo studio ha trovato una significativa associazione tra melanoma ed esposizione a raggi UV (sole o lampade); in particolare:
  - l'aver avuto eritemi o scottature era linearmente collegato ad un maggior rischio di melanoma (+30% per ognuno dei 5 livelli categorizzati in base alle risposte del questionario)
  - particolarmente pericolose sembrano essere le scottature in età infantile.
  - anche l'uso frequente di lampade appare associato al melanoma (+180%) seppur l'associazione non raggiunga una significatività statistica.
3. Pur non raggiungendo la significatività statistica sia l'aver lavorato in agricoltura che in azienda chimica erano associate con il melanoma: i piccoli numeri degli esposti a tali lavori non permette di trarre conclusioni ma conferma l'evidenza che tali esposizioni lavorative possano essere un fattore di rischio sul melanoma.  
Nessuna associazione con il melanoma si è riscontrata per l'aver eseguito lavori che comportavano una possibile esposizione a PCB.
4. Si è trovata un'associazione tra livelli di istruzione più elevata e melanoma; un dato che conferma quanto riscontrato in letteratura su una maggior frequenza del melanoma nelle classi più abbienti: ciò viene spiegato sia per una maggior esposizione a fattori di rischio che ad un maggior sensibilità diagnostica.
5. Non è stata trovata alcuna associazione tra melanoma e fumo di sigaretta

### Melanoma e PCB

Non è stata trovata alcuna associazione tra melanoma e livelli di PCB sierici dei soggetti, in particolare:

- casi e controlli avevano livelli di PCB sierici totali del tutto simili
- il profilo dei congeneri esaminati (33 PCBs) era simile tra casi e controlli
- sia considerando i valori continui dei PCBs (trasformata logaritmica dei PCB totali o di suoi congeneri) che livelli categorici per quartili non si è trovata alcuna associazione con il melanoma anche abbassando i limiti di confidenza al 90%
- l'analisi troncata per la popolazione più giovane, con livelli di esposizione a PCB mediamente più bassi e simili a quanto riscontrato nello studio di Gallagher et al, non mostrava alcuna associazione tra PCB e melanoma.

- l'analisi separata per i residenti nel comune di Brescia e per i non residenti non mostrava per nessuno dei due gruppi un'associazione statisticamente significativa tra melanoma e livelli crescenti di PCB.

Gli studi caso-controllo su base ospedaliera, come il presente, hanno il limite arruolare dei controlli che possono essere non rappresentativi della popolazione generale e con esposizione più elevata della popolazione per quanto riguarda il fattore in studio. Nel presente studio i controlli sono stati arruolati nei reparti di Chirurgia ed Ortopedia tra soggetti con patologie quali patologie vascolari, ernie addominali, traumatismi per le quali attualmente non c'è evidenza di associazione con esposizione a PCB sierico; per cui è improbabile che vi sia stato un bias di selezione. Inoltre il confronto tra i controlli e la popolazione generale mostra livelli di PCB sierici mediamente inferiore nei primi rispetto alla popolazione generale bresciana.

I casi di melanoma giungono al centro degli Spedali Civili da tutto il territorio provinciale e anche da fuori provincia. Se i controlli fossero stati arruolati prevalentemente in residenti del comune di Brescia e/o in comuni limitrofi vicini al SIN Caffaro si sarebbe potuto pensare ad un confondimento generato dal "pescare" i controlli da un'area di base più esposta a PCB. In realtà la provenienza geografica di casi e controlli è stata simile con provenienza per entrambi da tutti i distretti provinciali e appare improbabile un confondimento di questo tipo.

La conclusione di questo studio è che nella popolazione di Brescia gli attuali livelli plasmatici di PCB non sono associati al rischio di melanomi.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) AIRTUM et AIOM, I numeri del cancro in Italia-2016. Disponibile il 13/04/2017 alla pagina WEB: <http://www.registri-tumori.it/cms/it/node/4572>
- 2) Lauby-Secretan B, Loomis D, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Baan R, Mattock H, Straif K; WHO International Agency for Research on Cancer.. Carcinogenicity of polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. *Lancet Oncol.* 2013 Apr;14(4):287-8
- 3) IARC, Polychlorinated Biphenyls and Polybrominated Biphenyls. Volume 107 (2016). Disponibile il 13/04/2017 alla pagina WEB: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol107/>
- 4) CTS (Comitato Tecnico Scientifico) 2003. Relazione Finale: La valutazione del rischio per la salute umana correlato alla presenza nel terreno di sostanze tossiche, PCB e mercurio, nell'area Caffaro del Comune di Brescia. Disponibile il 13/04/2017 alla pagina WEB: <https://www.ats-brescia.it/media/pdf/relfinallects1.pdf>
- 5) Turrio-Baldassarri L, Abate V, Alivernini S, Battistelli CL, Carasi S, Casella M, Iacovella N, Iamiceli AL, Indelicato A, Scarcella C, La Rocca C. A study on PCB, PCDD/PCDF industrial contamination in a mixed urban-agricultural area significantly affecting the food chain and the human exposure. Part I: soil and feed. *Chemosphere.* 2007 Apr;67(9):1822-30.
- 6) Turrio-Baldassarri L, Alivernini S, Carasi S, Casella M, Fuselli S, Iacovella N, Iamiceli AL, La Rocca C, Scarcella C, Battistelli CL. PCB, PCDD and PCDF contamination of food of animal origin as the effect of soil pollution and the cause of human exposure in Brescia. *Chemosphere.* 2009 Jun;76(2):278-85.
- 7) Turrio-Baldassarri L, Abate V, Battistelli CL, Carasi S, Casella M, Iacovella N, Indelicato A, La Rocca C, Scarcella C, Alivernini S. PCDD/F and PCB in human serum of differently exposed population groups of an Italian city. *Chemosphere.* 2008 Aug;73(1 Suppl):S228-34.
- 8) Apostoli P, Magoni M, Bergonzi R, Carasi S, Indelicato A, Scarcella C, Donato F. In press. Assessment of reference values for polychlorinated biphenyl concentration in human blood. *Chemosphere* 2005 Oct;61(3):413-21. Epub 2005 Apr 7.
- 9) Donato F, Magoni M, Bergonzi R, Scarcella C, Indelicato A, Carasi S, Apostoli P. Exposure to polychlorinated biphenyls in residents near a chemical factory in Italy: The food chain as main source of contamination. *Chemosphere.* 2006 Jan 5
- 10) Magoni M, Donato F, Speziani F, Leonardi L, Orizio G, Scarcella C, Gaia A, Apostoli P. Substantial decline of polychlorinated biphenyls serum levels 10years after public health interventions in a population living near a contaminated site in Northern Italy. *Environ Int.* 2016 Oct;95:69-78
- 11) ASL Brescia, Marzo 2014. "Esposizione a PCB nella popolazione dei comuni di Brescia, Castel Mella e Capriano del Colle. Disponibile il 13/04/2017 alla pagina WEB: <https://www.ats-brescia.it/bin/index.php?id=303>

- 12) ASL Brescia, Novembre 2014. PCB Sierici nel 2014 - Popolazione di Castel Mella e Capriano del Colle. Disponibile il 13/04/2017 alla pagina WEB: <https://www.ats-brescia.it/bin/index.php?id=303>
- 13) Gallagher RP, Macarthur AC, Lee TK, Weber JP, Leblanc A, Mark Elwood J, Borugian M, Abanto Z, Spinelli JJ. Plasma levels of polychlorinated biphenyls and risk of cutaneous malignant melanoma: a preliminary study. *Int J Cancer*. 2011 Apr 15;128(8):1872-80.