



Lo studio caso-controllo PCB melanoma di ATS Brescia



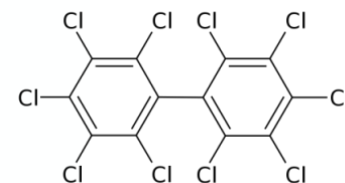
IL LUOGO



1,3 milioni



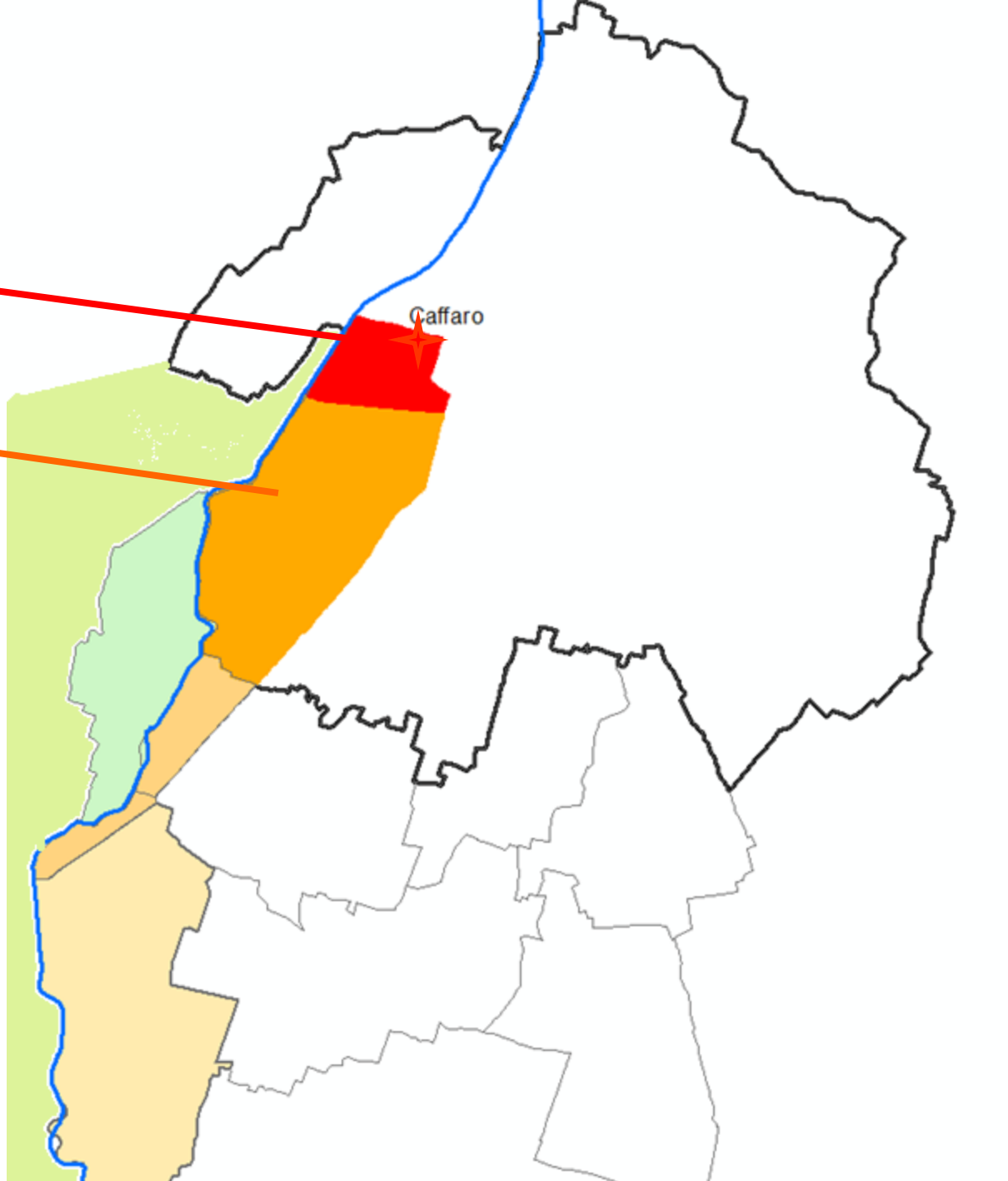
200.000



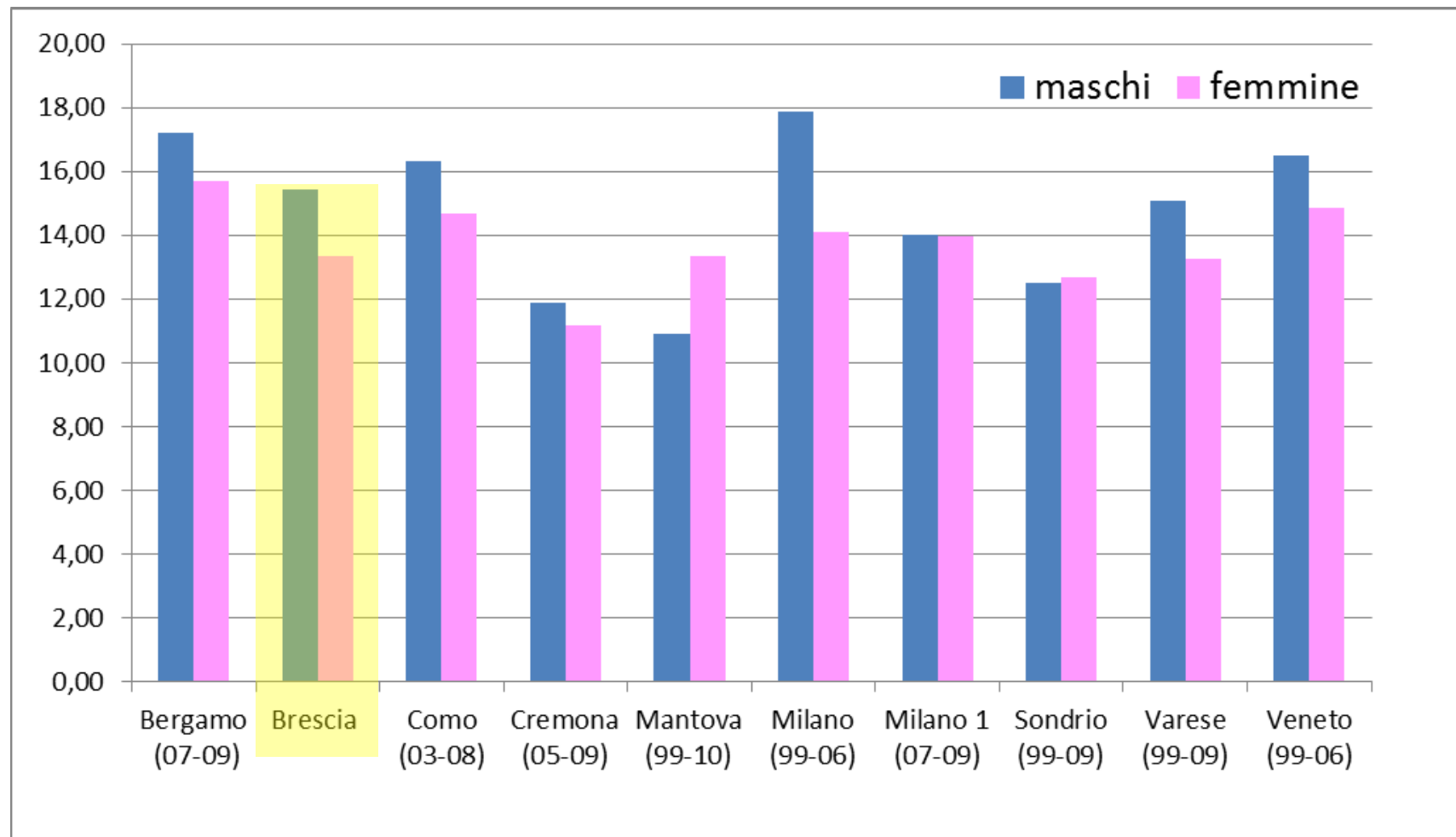
1.000

15.000

Gaffaro



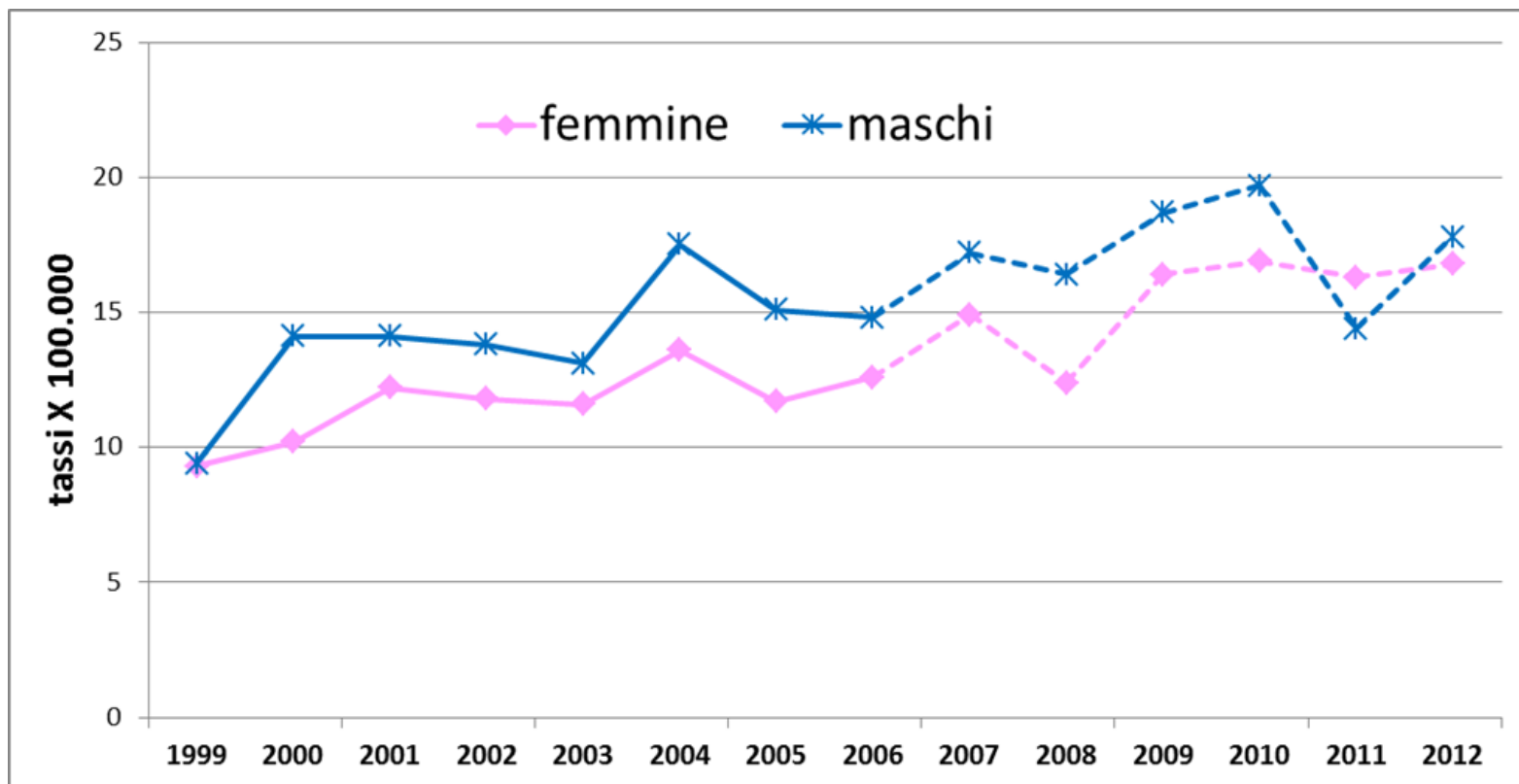
MELANOMA: CONFRONTO REGISTRI LIMITROFI



L'incidenza nell'ASL di Brescia è in linea con quella di altri registri lombardi



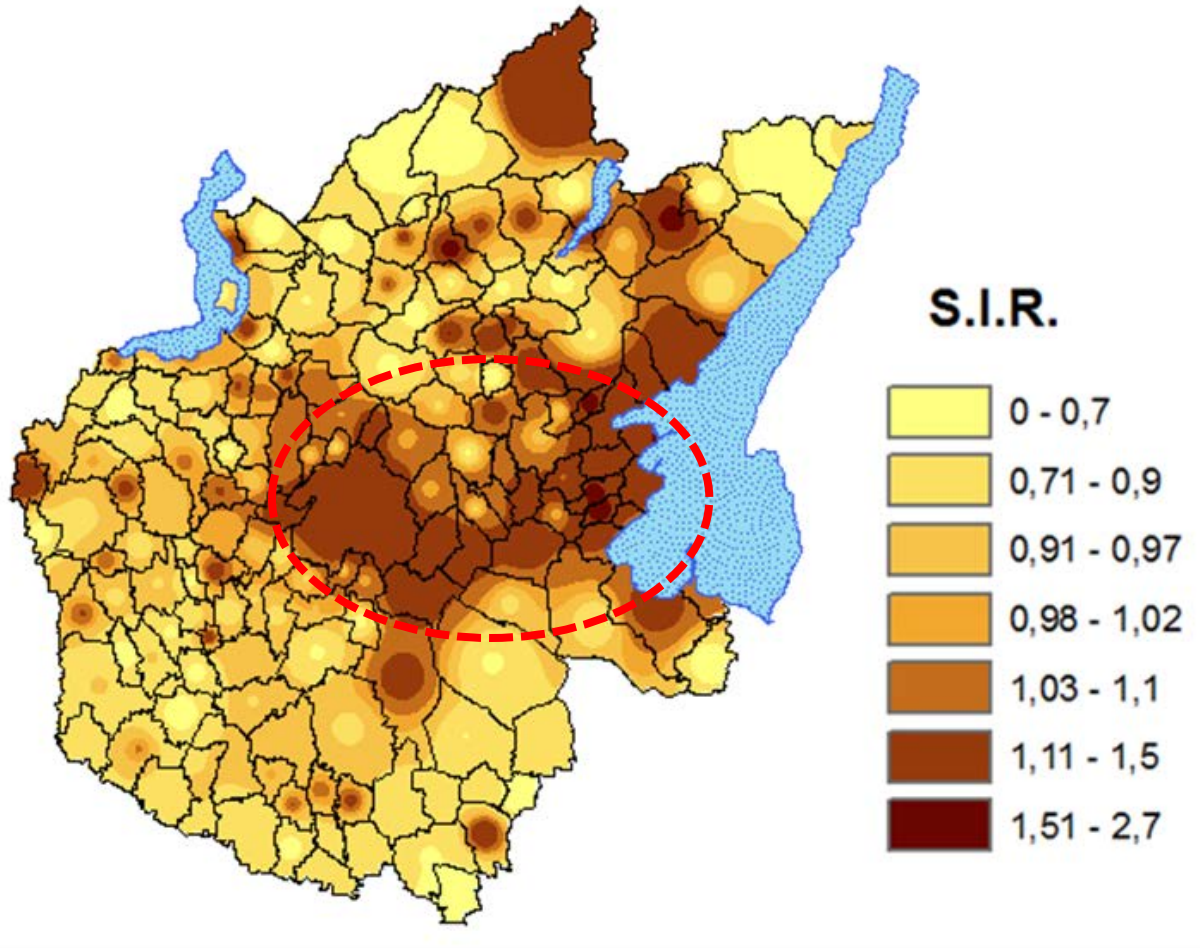
MELANOMA: TREND NEL PERIODO



- **2.342 casi di melanoma complessivi**
- **aumento in entrambi i sessi**
- **a livello nazionale si registra un ascesa superiore al 3% annuo in entrambi i sessi**

MELANOMA:ASL

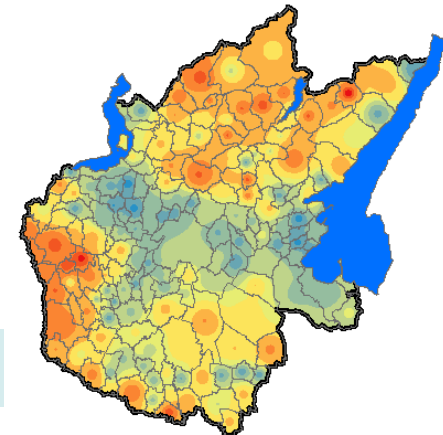
1999-2012



**aumentata
incidenza nell'area
che dalla città va
verso il distretto
del lago di Garda**

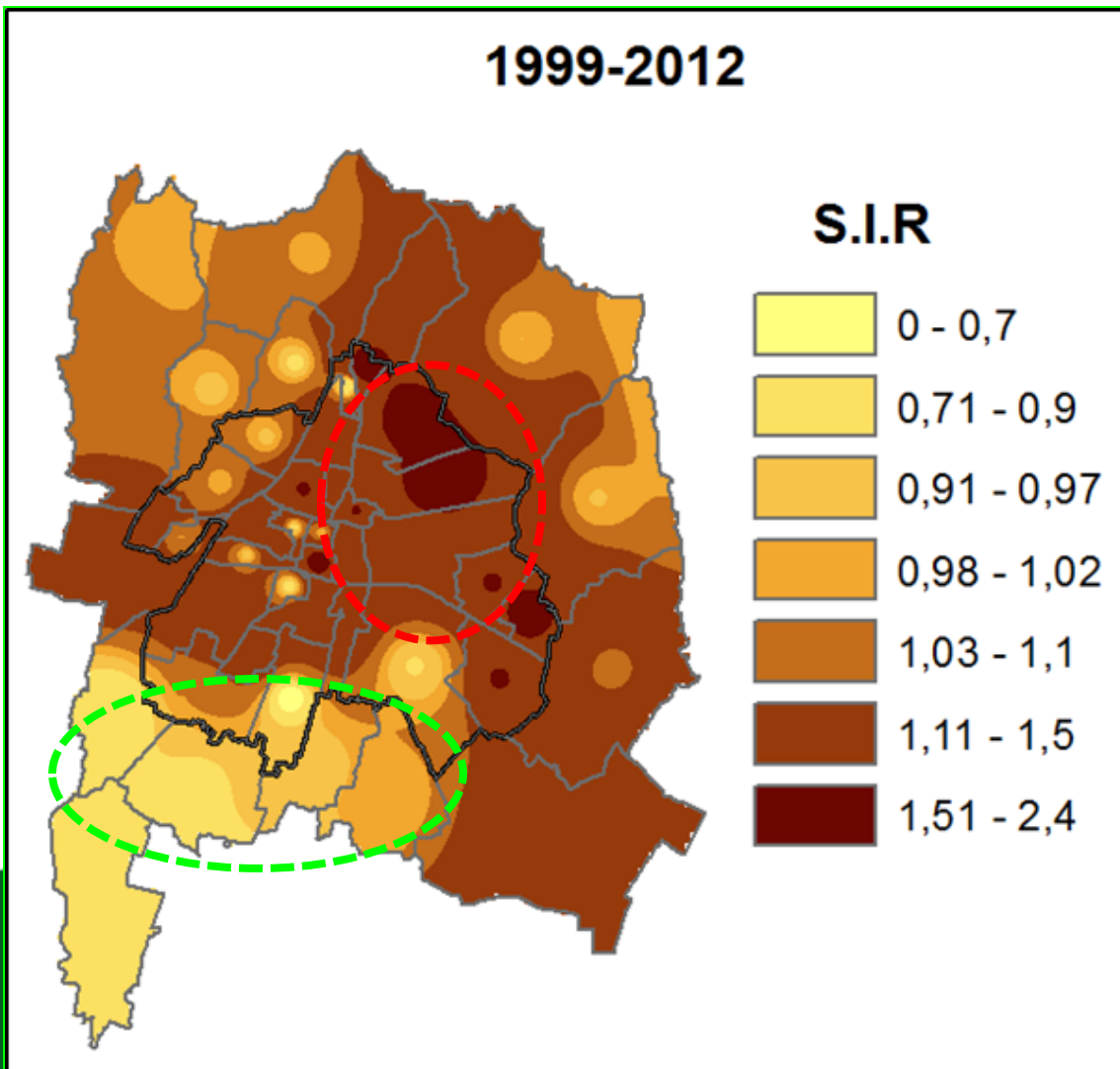
**incidenza inferiore
nell'area della
Valle Trompia, del
Sebino, e nella
zona meridionale**

Indice deprivazione



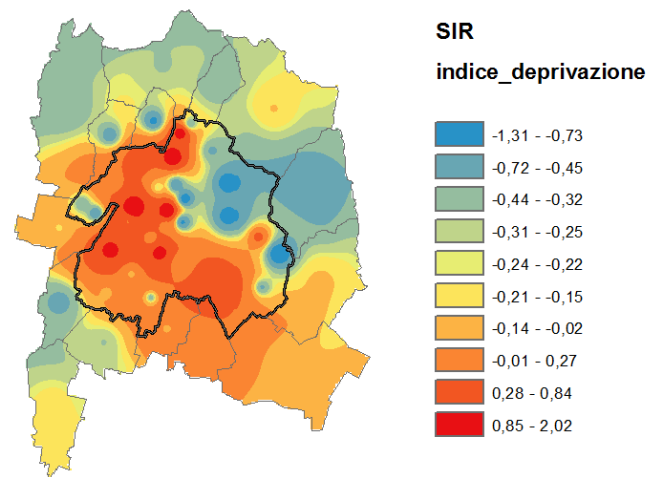
MELANOMA:QUARTIERI DEL COMUNE BRESCIA

1999-2012



**maggiore incidenza
del melanoma nella
zona Nord-est della
città**

**una minore
incidenza nell'area a
sud**



AGGIORNAMENTO DELLO STUDIO DI MORTALITÀ NEI LAVORATORI DELLA “CAFFARO” 1974-2010

- **1.163 soggetti**
- **Tra gli operai 3 decessi per melanoma vs 0,93 attesi**
- **OR=3,2 (IC95% 0,65-9,43) non statisticamente significativo ma sospetto**

Brescia ci sembrava il luogo adatto per un tale studio: presenza anche di alte esposizioni

Gallagher et al 2011 : «Results from this investigation require independent confirmation in larger studies”.

PROTOCOLLO

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 (storia residenziale) .**
- **Studiare altri fattori di rischio inerenti stili di vita e l'esposizione lavorativa.**
- **valutare l'effetto del PCB anche in relazione a fattori di esposizione ambientale (esposizione al sole, anamnesi di scottature, ecc.)**

2. Investigatori

- a) **Principale:** Speziani F. (Direttore Dipartimento Prevenzione Medica ASL di Brescia)
- b) **Associati:**
- Apostoli P (Prof. Ordinario Servizio di Medicina del lavoro Università di Brescia)
 - Coniglio A (UO 3[^] Chirurgia - Spedali Civili di Brescia)
 - Donato F (Prof. Ordinario Sezione di Igiene, Epidemiologia Università di Brescia)
 - Fazzo L (UO Epidemiologia Ambientale, Istituto Superiore di Sanità)
 - Magoni M (Responsabile Osservatorio Epidemiologico ASL di Brescia)
 - Manca G (UO Chirurgia Plastica, Melanoma- Spedali Civili di Brescia)
 - Manganoni A M (UO Dermatologia- Spedali Civili di Brescia)
 - Tucci A (UO di Ematologia - Spedali Civili di Brescia)
 - Zarattini G (2[^] Ortopedia - Spedali Civili di Brescia)
- c) **Coordinatore studio:** Orizio G (Medico Dipartimento Prevenzione Medica ASL di Brescia)

3. Comitato scientifico: tutti gli investigatori (principali e associati) ed inoltre *Comba P, Leonardi L, Terraroli C, Vassallo F.*



PAZIENTI

METODI 1

- **Studio caso controllo su base ospedaliera in cui sono stati reclutati prospetticamente come casi i pazienti adulti (>18 anni) italiani con prima diagnosi di Melanoma identificati presso la dermatologia degli Spedali Civili di Brescia**
- **I controlli, di uguale numerosità rispetto ai casi, e ad essi appaiati per sesso età (+/- 5 anni) e residenza urbana sono stati scelti in modo prospettico, consecutivamente, tra i ricoverati nella medesima Azienda Ospedaliera nei reparti di chirurgia generale ed ortopedia.**

METODI 2

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,
- Storia lavorativa
- Fattori di rischio per Melanoma (costituzionali ed esposizione UV)

Ogni soggetto, è stato raccolto un campione di l di sangue per eseguire:

- PCB totali e specifici congeneri (33)
- Comuni parametri di laboratorio

ARRUOLAMENTO

Tra il luglio 2014 e novembre 2016 sono stati arruolati ed hanno eseguito sia il prelievo ematico per esami di laboratorio 205 casi di melanoma e 201 controlli ad essi appaiati per classe d'età , sesso e residenza urbana: i soggetti inclusi nella presente analisi sono quindi i 201 melanomi+ i 201 controlli a loro appaiati. .

	Casi melanoma			controlli		chi2
	N.	%		N.	%	
Arruolati	201			201		
Femmine	86	42,8%		84	41,8%	0,5
eta media (SD)	54,9 (14,0)			54,7 (13,8)		0,9
residenti in città di Brescia	54	26,9%		58	28,9%	0,7

Fattori di rischio costituzionali

	Casi melanoma			controlli		chi2	odds ratio	IC 95%	
	N.	%		N.	%			inf	sup
Arruolati	201			201					
colore pelle chiara	144	71,6%		84	41,8%	<0,0001	3,52	2,28	5,45

	Casi melanoma			controlli		chi2	odds ratio	IC 95%		Score test for trend of odds
	N.	%		N.	%			inf	sup	
Colore dei capelli a 20 anni										
nero	10	5,0%		27	13,4%	0,001	0,37	0,18	0,77	0,0001
castano scuro	56	27,9%		65	32,3%		0,86	0,60	1,23	
castano chiaro	94	46,8%		88	43,8%		1,07	0,80	1,43	
biondo	34	16,9%		20	10,0%		1,70	0,98	2,95	
rosso	7	3,5%		0	0,0%		.	.	.	

Familiarità per melanoma										
No	171	85,1%		185	92,0%	0,061	0,92	0,75	1,14	0,03
Si, II grado	11	5,5%		6	3,0%		1,83	0,68	4,96	
Si, I grado	19	9,5%		9	4,5%		2,11	0,96	4,67	

Pregresso melanoma	19	9,5%		1	0,5%	<0,0001	20,8	3,2	867,3
--------------------	----	------	--	---	------	---------	-------------	-----	-------

esposizione UV

	Casi melanoma			controlli		chi2	odds ratio	IC 95%	
	N.	%		N.	%			inf	sup
Arruolati	201			201					
Esposizione intensa al sole	40	19,9%		21	10,4%	0,018	2,0	1,1	3,7
Ustioni solari	88	43,8%		62	30,8%	0,008	1,7	1,1	2,7
Ustioni solari in età infantile	40	19,9%		17	8,5%	0,001	2,7	1,4	5,2
vacanze in regioni tropicali o equatoriali	75	37,3%		54	26,9%	0,025	1,6	1,0	2,5

	Casi melanoma			controlli		chi2	odds ratio	IC 95%		Score test for trend of odds
	N.	%		N.	%			inf	sup	
utilizzate lampade/lettini/ docce abbronzanti										
mai	139	69,2%		152	75,6%	0,088	0,91	0,73	1,15	0,05
occasionalmente	52	25,9%		45	22,4%		1,16	0,78	1,72	
spesso	10	5,0%		3	1,5%		3,33	0,92	12,11	

Analisi logistica multivariata avente quale variabile dipendente caso melanoma e variabili indipendenti le seguenti

	odds ratio	IC 95%		P value
		inf	sup	
Pelle chiara (si/no)	2,8	1,8	4,3	<0,0001
Colore capelli (5 categorie da rosso a nero; var continua)	1,4	1,1	1,8	0,01
Familiarità per melanoma (si/no)	1,6	1,0	2,7	0,04
eritemi e ustioni (5 categorie; var continua)	1,3	1,0	1,6	0,02
uso frequente di lampade (si/no)	2,7	0,7	10,7	0,16
Vacanze tropicali (si/no)	1,2	0,8	1,9	0,43

STORIA RESIDENZIALE

	Casi melanoma			controlli		chi2	odds ratio	IC 95%	
	N.	%		N.	%			inf	sup
Arruolati	201			201					
Residenza area A (più inquinata)									
almeno una volta	2	1,0%		1	0,5%	0,6	2,01	0,10	119,16
anni di residenza (media)	4,5			2,2			1,36*	0,64	2,91

Residenza aree A B e C (medio inq)									
almeno una volta	21	10,4%		17	8,5%	0,5	1,26	0,61	2,64
anni residenza (media)	18,9			25,3			1,00*	0,98	1,02

STORIA LAVORATIVA

	Casi melanoma			controlli		chi2	odds ratio	IC 95%	
	N.	%		N.	%			inf	sup
Arruolati	201			201					
Agricoltura									
almeno una volta	9	4,5%		6	3,0%	0,4	1,52	0,47	5,30
anni di lavoro (media)	17,6			36,5			0,99	0,96	1,03

Azienda chimica									
almeno una volta	17	8,5%		8	4,0%	0,06	2,23	0,88	6,11
anni di lavoro (media)	18,1			14,9			1,04	0,99	1,08

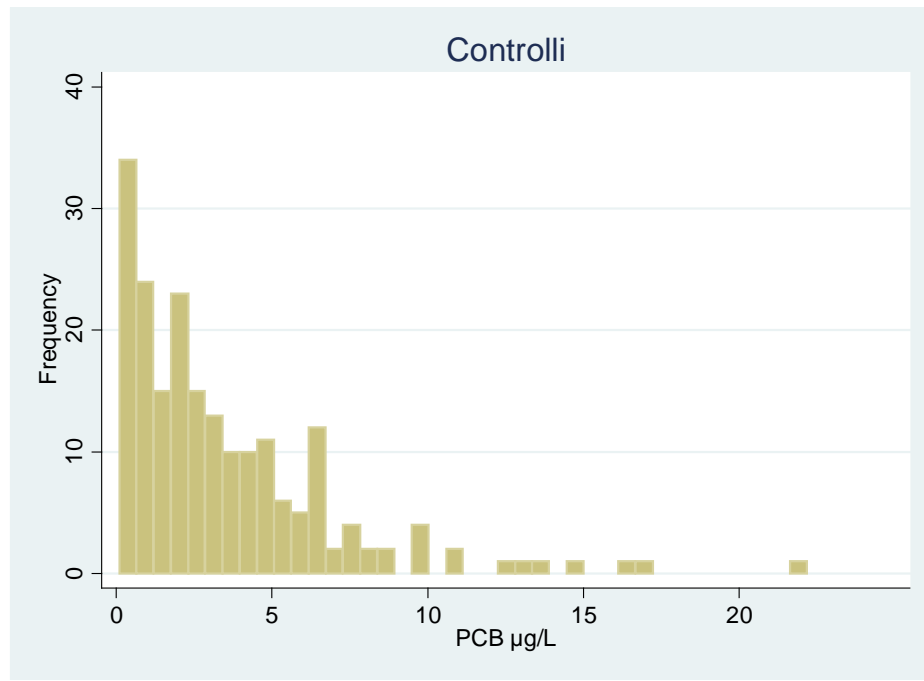
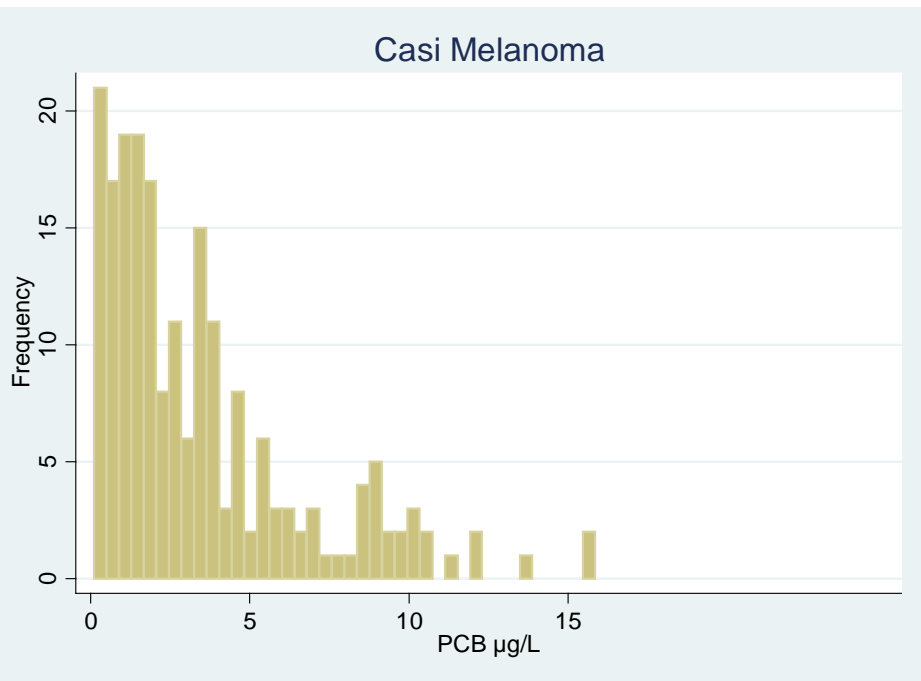
Aggiustando per fattori di rischio costituzionali ed esposizione UV la forza e la significatività dell'associazione si perdeva

Ex-Lavoratori Caffaro: 2 casi e 1 controllo, ma 1 caso e il controllo presenti in azienda solo dopo 1984.

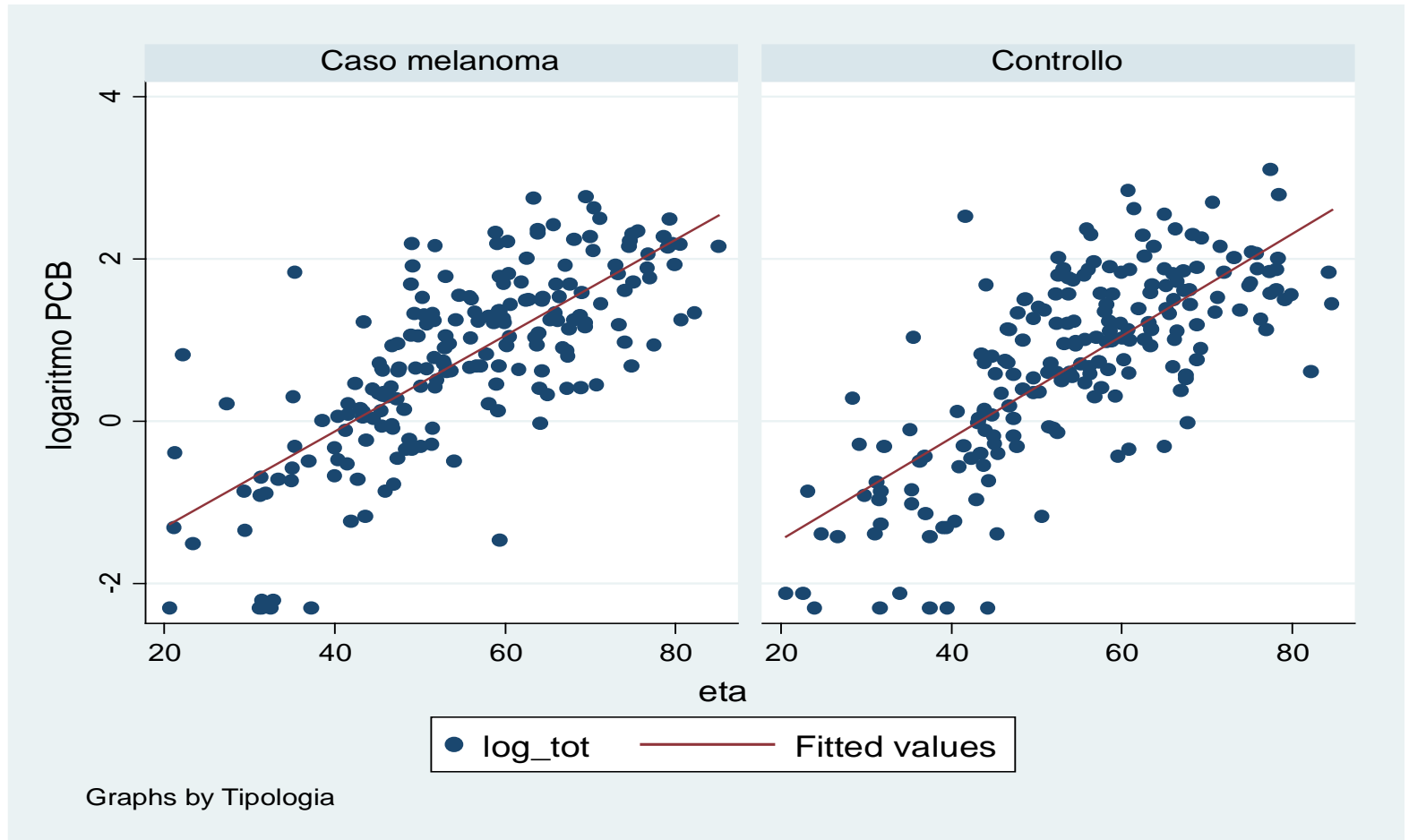
Melanoma e PCB

	Casi melanoma		controlli	P	
					tipo test
Arruolati n.	201		201		
PCB valori					
Media	3,44		3,49	0,87	Analysis of Variance
SD	3,20		3,44		
25° centile	1,14		0,96	0,9	Kruskal-Wallis test=0,9
Mediana	2,46		2,67		
75° centile	4,59		4,87		
95° centile	10,14		9,98		

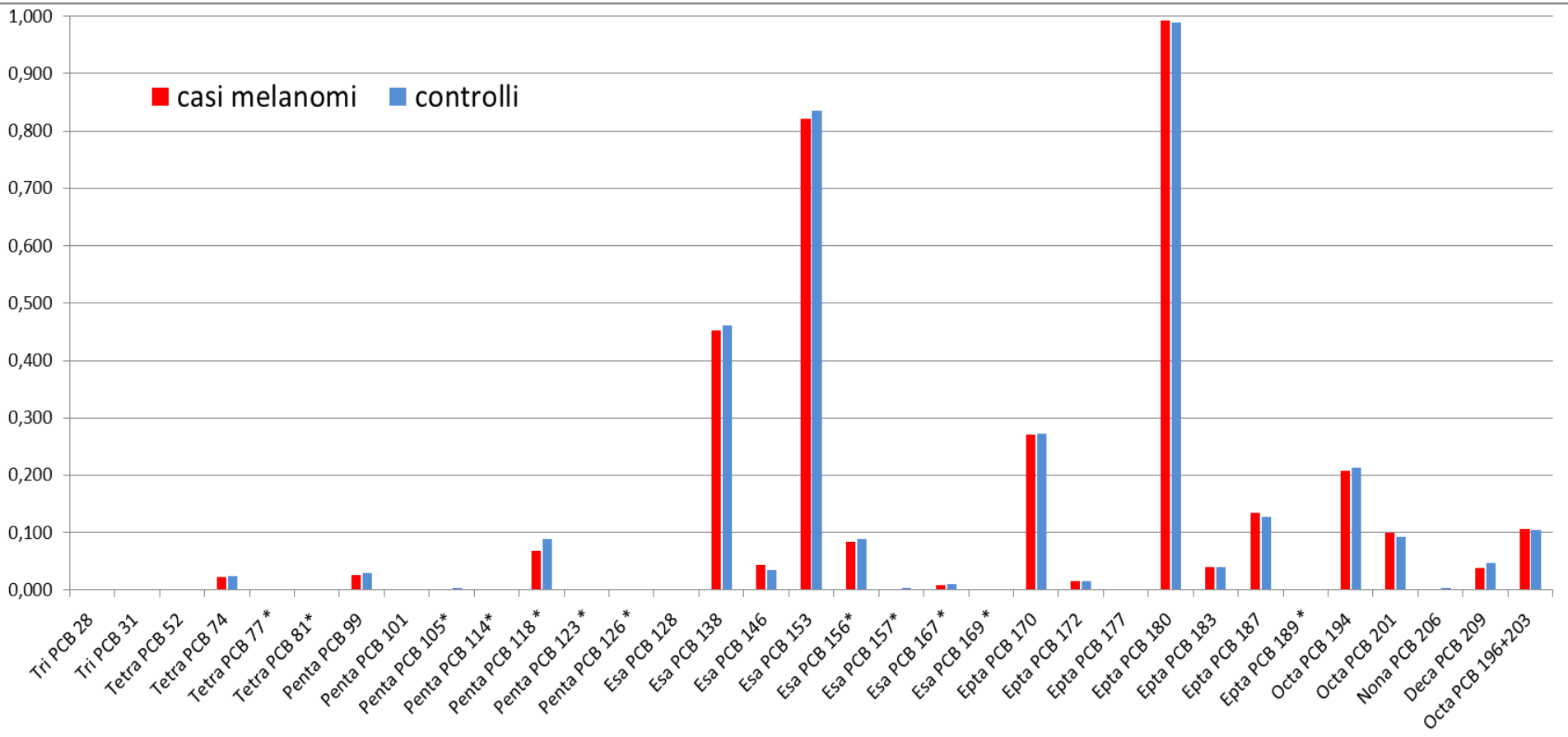
Melanoma e PCB: distribuzione



Distribuzione logaritmo PCB per età

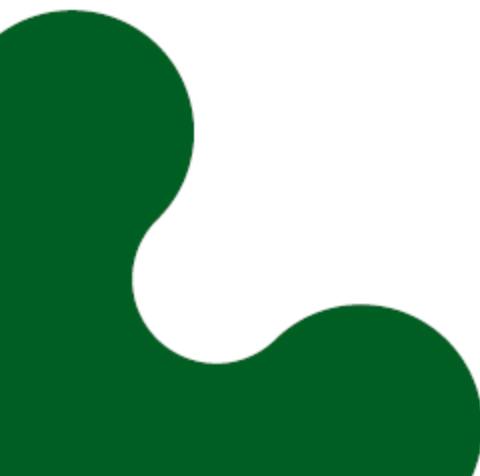


PROFILO CONGENERI



Distribuzione per quartili e calcolo odds ratio

	Casi melanoma			controlli		odds ratio	IC 95%		Score test for trend of odds
	N.	%		N.	%		inf	sup	
Arruolati	201			201					
Quartili valori PCB									
I° (<1.05ng/ml)	46	22,9%		54	26,9%	0,85	0,57	1,26	0,86
II° (1.05-2.54 ng/ml)	57	28,4%		44	21,9%	1,30	0,87	1,92	
III° (2.55-4.79 ng/ml)	52	25,9%		50	24,9%	1,04	0,71	1,53	
VI° (>4.79 ng/ml)	46	22,9%		53	26,4%	0,87	0,58	1,29	



Logistiche univariate con logaritmo PCB totali e PCB a diverso grado di clorinazione

Tipo analisi	odds ratio	IC 95%		P value logistica
logaritmo PCB totali	1,03	0,86	1,22	0,77
logaritmo PCB low chlorinated (tri,tetra e penta)	0,91	0,66	1,26	0,57
logaritmo PCB medium chlorinated (esa)	1,02	0,82	1,28	0,84
logaritmo PCB high chlorinated (epta, octa, nona e deca)	1,02	0,85	1,22	0,86

logistica multivariata su logaritmo PCB totali e altri fattori rischio melanoma

	odds ratio	IC 95%		P value
		inf	sup	
Colore capelli (5 categorie)	1,4	1,1	1,8	0,01
Pelle chiara (si/no)	2,8	1,8	4,3	<0,0001
Familiarità per melanoma (si/no)	1,7	1,0	2,7	0,04
Anamensi di eritemi e ustioni (5 categorie)	1,3	1,0	1,6	0,02
uso frequente di lampade (si/no)	2,7	0,7	11,0	0,16
Vacanze tropicali (si/no)	1,2	0,8	1,9	0,42
PCB (ln)	1,06	0,87	1,28	0,56



logistica multivariata e quartili PCB totali e altri fattori rischio melanoma

	odds ratio	IC 95%		P value
		inf	sup	
Colore capelli (5 categorie)	1,4	1,1	1,8	0,01
Pelle chiara (si/no)	2,9	1,8	4,4	<0,0001
Familiarità per melanoma (si/no)	1,7	1,0	2,7	0,04
Anamensi di eritemi e ustioni (5 categorie)	1,3	1,0	1,6	0,02
Vacanze tropicali (si/no)	1,2	0,7	1,9	0,53
uso frequente di lampade (si/no)	2,9	0,7	11,7	0,14
II quartile verso 1°	1,60	0,87	2,96	0,13
III quartile verso 1°	1,39	0,75	2,54	0,29
VI quartile verso 1°	1,10	0,60	2,02	0,77

CONTROLLI OSPEDALIERI... rappresentativi popolazione???

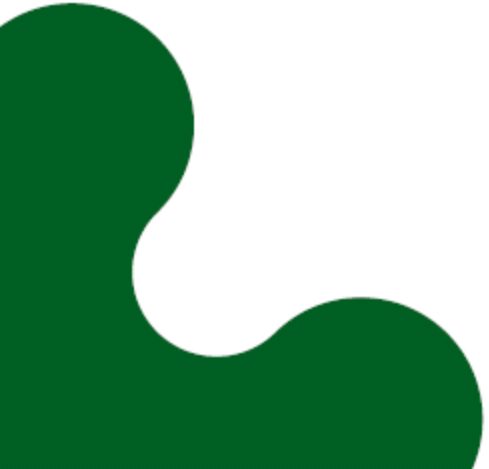
Confronto PCB TOTALI controlli con dati di popolazione 2013-14

	Controlli (2015-16)				residenti 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				

Valori nei controlli mediamente più bassi rispetto a quelli dei residenti in aree non inquinate (Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test=0,8)

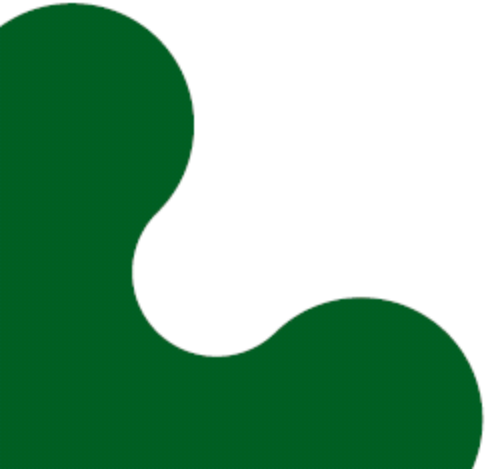
**Regressione aggiustata per età su PCB (log)=0 ,40 P<0,0001
1,8ng/ml in meno.**

Perché non vediamo nulla sui PCBs



**Le convinzioni, più delle bugie, sono nemiche pericolose della verità.
(Nietzsche)**

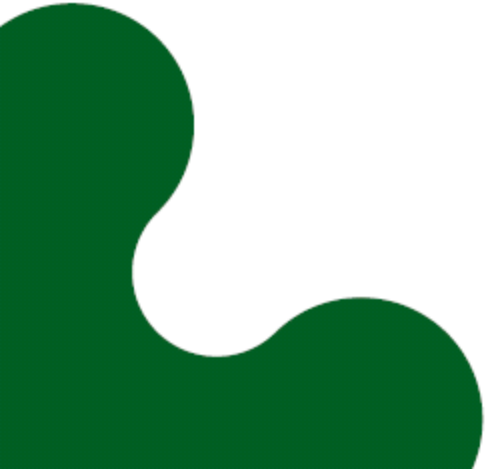
Grazie per l'attenzione!



Perché non vediamo nulla sui PCBs



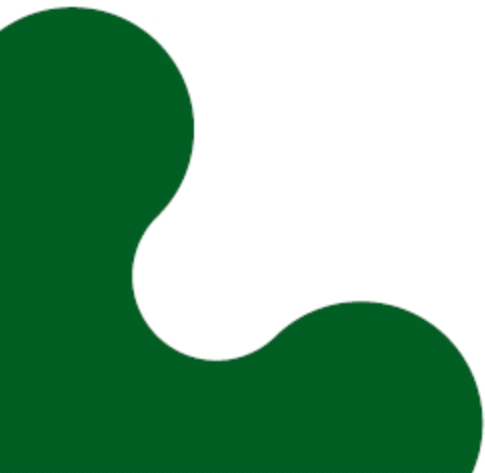
- PCB proxy di qualcos'altro? (PCB in Gallagher correlati a pesticidi)
- Esposizione alimentare vs esposizione cutanea
- Valori mediamente più elevati a Brescia





Gallagher et al. Int. J. Cancer: 128, 1872–1880 (2011)

- **Strong associations were seen between risk of melanoma and plasma levels of non-dioxin-like PCBs (Adjusted OR = 7.02; 95% CI: 2.30–21.43 for highest quartile) and several PCB congeners.**
- **80 cases and 309 controls : «Results from this investigation require independent confirmation in larger studies”.**
- **However, they suggest that environmental factors other than UV radiation may play a role in genesis of CMM, and indicate that it may be productive to search for further agents which might increase risk.**





- 80 casi: età media = 55 (13)

PCB congeners	Quartiles	Cases ¹	Controls ¹	OR ²	95% CI		<i>p</i> for trend
		<i>N</i>	<i>N</i>				
PCB no. 180	<25.2	14	76	1.00			<0.001
	>25.20–38.16	12	78	1.46	0.49	4.37	
	>38.16–59.4	14	76	1.55	0.44	5.43	
	>59.40–3786.60	30	75	5.89	1.87	18.50	

<25.2

>25.20–38.16

>38.16–59.4

>59.40–3786.60

Studio Brescia	
I quartile	<53
II	>53 -111
III	>111-206
IV	>206-810