

**LABORATORIO BRESCIA**  
**LINFOMA**  
**NON HODGKIN E PCB**



# Lo studio caso-controllo PCB LNH di ATS Brescia

Michele Magoni

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ATS Brescia

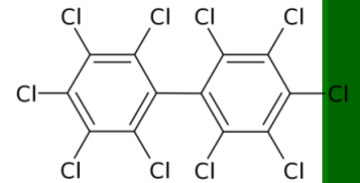
# IL LUOGO



1,3 milioni



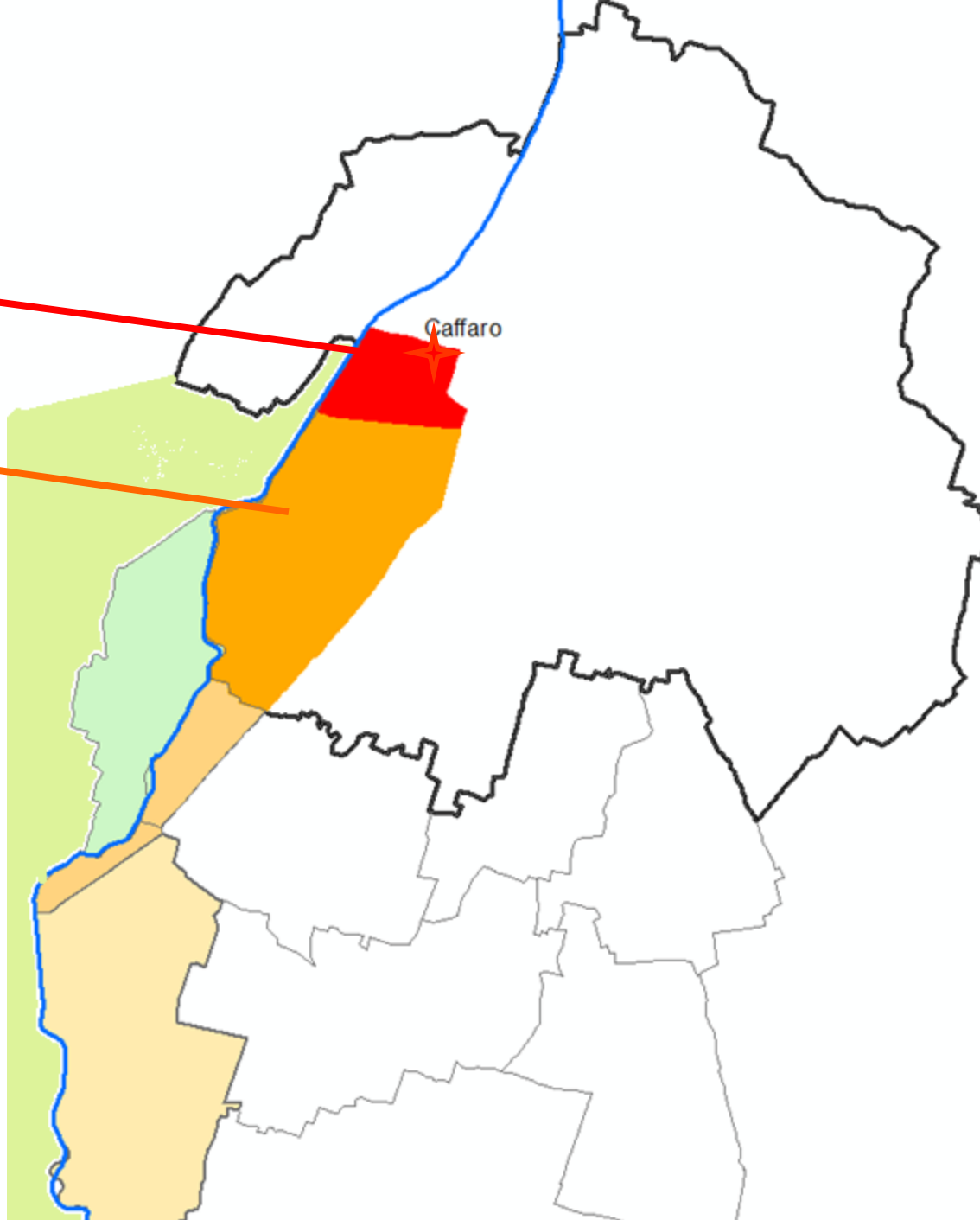
200.000



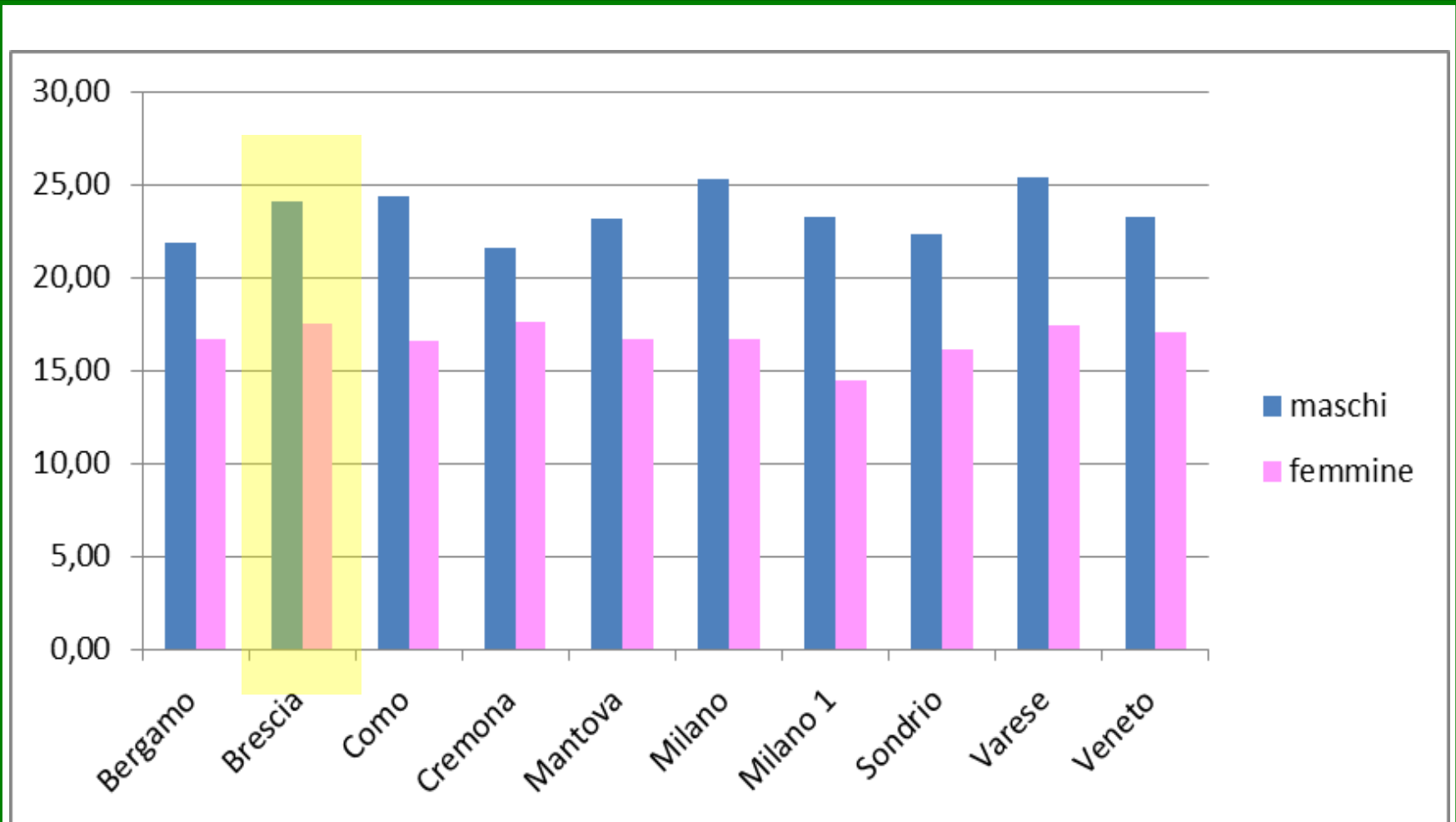
1.000

15.000

Gaffaro

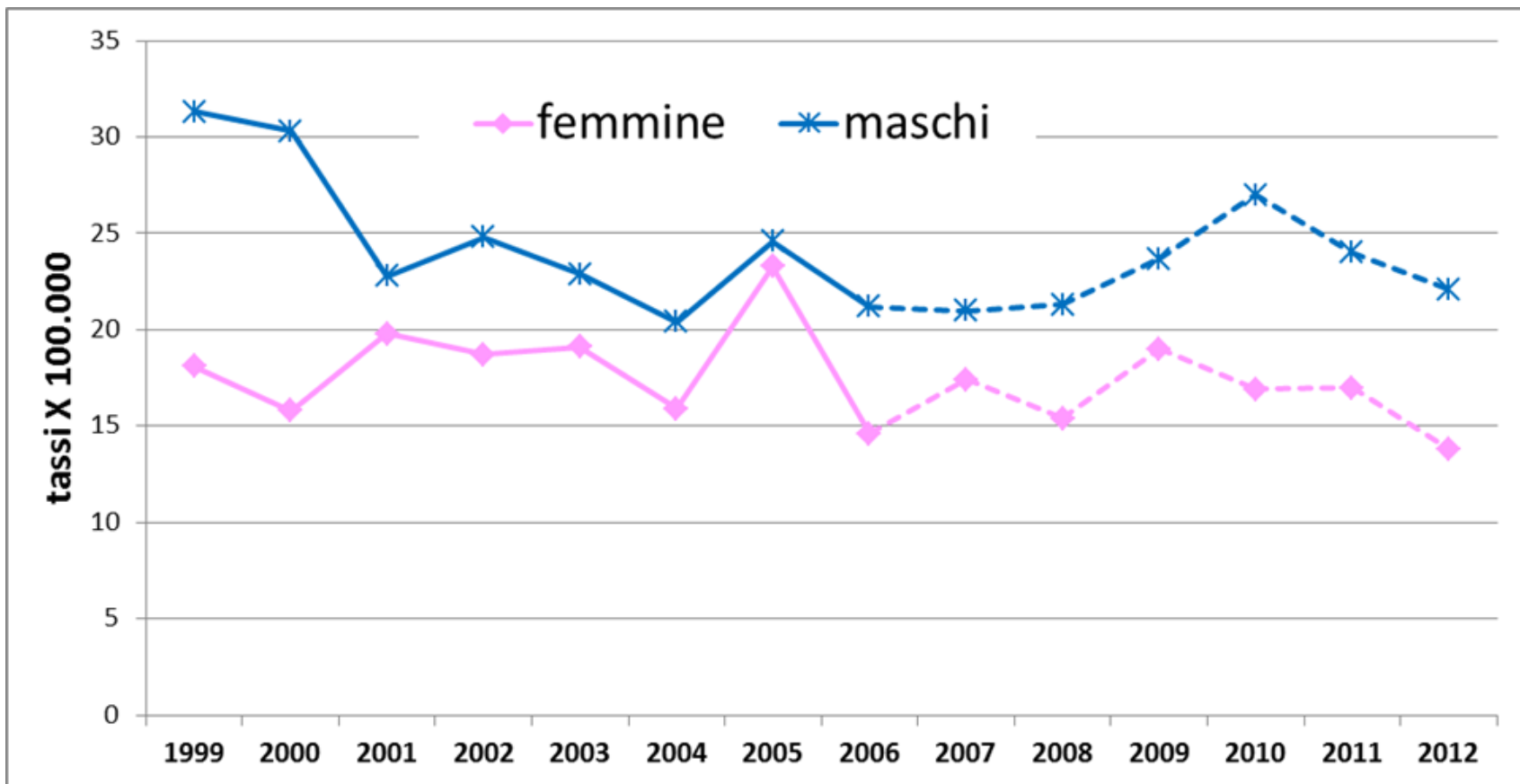


# LNH: CONFRONTO REGISTRI LIMITROFI



L'incidenza nella ATS di Brescia è in linea con quella di altri registri lombardi

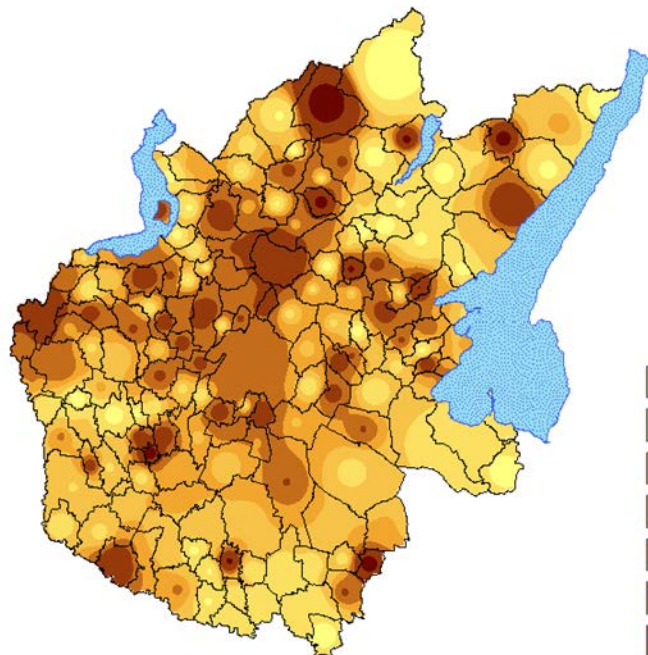
## LNH: TREND NEL PERIODO



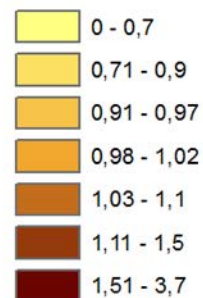
-3.321 casi di LNH (1.723 nei maschi e 1.598 nelle donne) con un trend sostanzialmente stabile negli ultimi anni

# LNH nel territorio

1999 - 2012

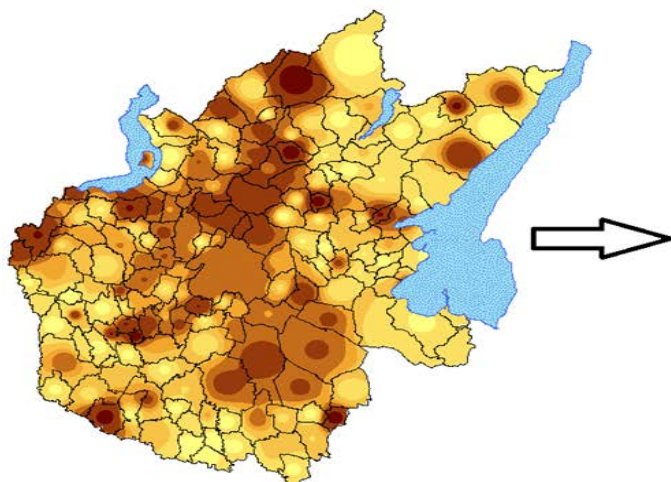


**S.I.R.**

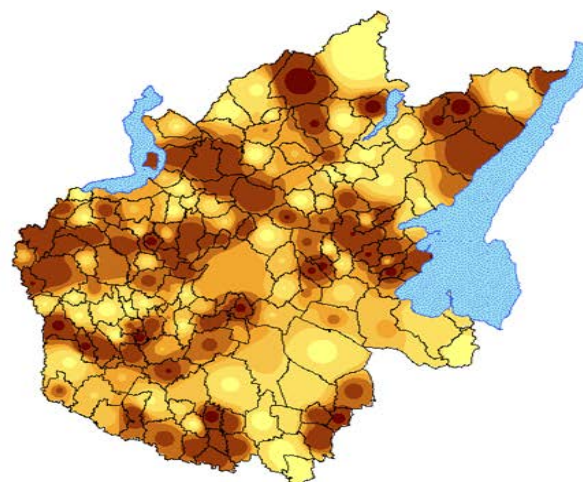


- non sono stati rilevati cluster territoriali di LNH statisticamente significativi né in eccesso né in difetto.
- Il comune di Brescia aveva un SIR di 1,04 (C95%=0,97-1,12).

1999-2006

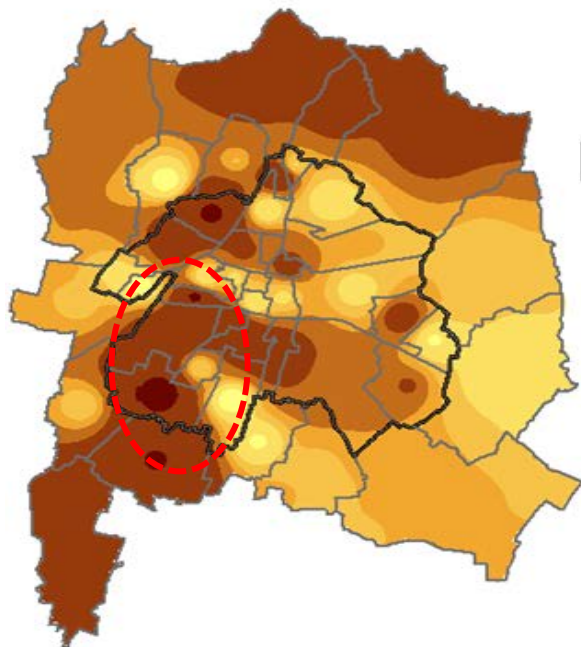


2007-2012

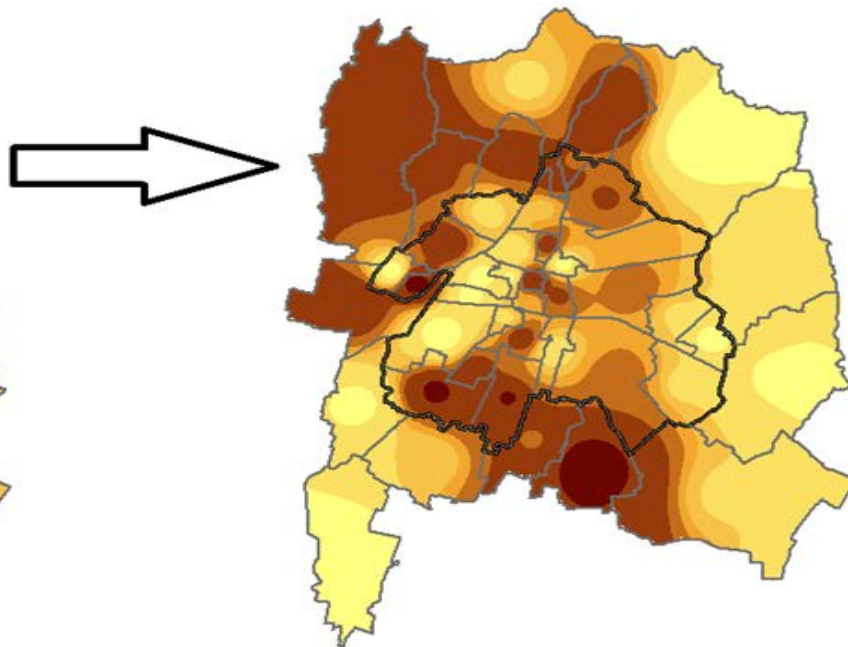


## LNH:QUARTIERI DEL COMUNE BRESCIA

1999-2006



2007 - 2012



- Nel periodo 1999-2006, 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.
- 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.



Environmental Research 111 (2011) 254–259

Polychlorinated biphenyls and non-Hodgkin's lymphoma: A case-control study in Northern Italy<sup>☆, ☆ ☆</sup>

Giovanni Maifredi<sup>a</sup>, Francesco Donato<sup>a,\*</sup>, Michele Magoni<sup>b</sup>, Grazia Orizio<sup>a</sup>, Umberto Gelatti<sup>a</sup>, Pierpaolo Maiolino<sup>b</sup>, Claudia Zani<sup>a</sup>, Francesco Vassallo<sup>b</sup>, Carmelo Scarcella<sup>b</sup>

CONCLUSIONE: Lo studio fornisce alcune evidenze di un'associazione tra PCB e LNH ma i risultati vanno interpretati con cautela in mancanza di misure biologiche individuali di esposizione



Il presente studio usa misure individuali



# PROTOCOLLO

## Obiettivo primario

Valutare l'associazione tra livelli sierici di PCB totali, specifici congeneri e gruppi di congeneri, e linfoma non Hodgkin.

## Obiettivi secondari

- Studiare la relazione dose-effetto tra i livelli sierici di PCB e linfoma non Hodgkin.
- Studiare la residenza, valutata mediante georeferenziazione della storia residenziale, come fattore di rischio per il linfoma non Hodgkin.
- Studiare altri fattori di rischio inerenti gli stili di vita e l'esposizione lavorativa.
- Valutare l'effetto dei PCB anche in relazione a fattori di rischio virali (infezione da HCV o HBV)

**Investigatori**

- a) **Principale:** Speziani Fabrizio (Direttore Sanitario ATS di Brescia)
- b) **Associati:**
- Apostoli Pietro (Prof. Ordinario 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 di Igiene, Unità di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Università degli studi di Brescia)
  - Fazzo Lucia (Ricercatore, Reparto di Epidemiologia Ambientale e Sociale, Istituto Superiore di Sanità)
  - Magoni Michele (Responsabile UO Osservatorio Epidemiologico ATS di Brescia)
  - Tucci Alessandra (Responsabile S.S.V.D. Ematologia - Presidi Periferici, 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 composto da tutti gli investigatori ed inoltre:**

**Giuseppe Rossi, Comba Pietro, Leonardi Lucia, Manca Giorgio, Terraroli Carmen**



# 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 LNH identificati presso l'ematologia degli Spedali Civili di Brescia, **in assenza di trattamenti chemioterapici.**
- 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, ortopedia e dal 2017 oculistica.

## 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 LNH

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

- PCB totali e specifici congeneri (33)
- ricerca sierologica dell'infezione da virus dell'epatite B e C (HBsAg, anti-HCV)
- Comuni parametri di laboratorio

# ARRUOLAMENTO

Tra il luglio 2014 e aprile 2018 sono stati arruolati ed hanno eseguito sia il prelievo ematico per esami di laboratorio 215 casi di melanoma e 215 controlli ad essi appaiati per classe d'età , sesso.

I controlli erano residenti nel comune di Brescia in percentuale significativamente maggiore rispetto ai casi (33% vs 18,5%), presumibilmente perché il reparto di Ematologia è il centro di riferimento di tutta la provincia mentre i reparti e le patologie per le quali sono stati reclutati i controlli sono presenti anche in altri presidi della provincia

Tabella 1	Casi LNH			Controlli		chi2 o t di student: valore di p
	N.	%		N.	%	
Arruolati	215			215		
Femmine	95	44,2%		95	44,2%	1,0
età media (SD)	64,5 (13,7)			63,9 (13,6)		0,8
residenti in città di Brescia	42	19,5%		71	33,0%	0,001

## Esposizione a virus dell'epatite C

Tabella 4	Casi LNH		controlli		odds ratio*	IC 95%		P value
	N.	%	N.	%		inf	sup	
Arruolati	215		215					
<b>HCV</b>								
DUBBIO	2	0,9%	2	0,9%				<b>0,014</b>
NEGATIVO	196	91,2%	208	96,7%	<b>1,00</b>			
POSITIVO	17	7,9%	5	2,3%	<b>3,60</b>	1,3	10,0	

- Risultati positivi al test HCV 22 individui (13 maschi) per una prevalenza complessiva del 5,1%, nettamente più elevata nei casi rispetto ai controlli (7,9% vs 2,3%) che portava ad un associazione statisticamente significativa tra HCV e il Linfoma non Hodgkin (Odds Ratio=3,60).
- la percentuale di positività riscontrata nei controlli è simile a quella stimata nella popolazione generale Italiana per questa fascia di età, il che depone per un'assenza di bias di selezione nel presente studio.

## Esposizione a virus dell'epatite B

	Casi LNH			controlli		odds ratio*	IC 95%		P value
	N.	%		N.	%		inf	sup	
<b>HBsAg</b>									
DUBBIO	1	0,5%		1	0,5%				<b>0,76</b>
NEGATIVO	209	97,2%		208	96,7%	<b>1,00</b>			
POSITIVO	5	2,3%		6	2,8%	<b>0,83</b>	0,2	2,8	

\* aggiustato per sesso ed età

Sono risultati positivi per HBsAg 11 soggetti (8 maschi) per una prevalenza del 2,6% simile nei casi e nei controlli (2,3% vs 2,8%).

Non si riscontrava quindi alcuna associazione tra LNH e la positività al HBsAg.



## STORIA RESIDENZIALE-1

Tabella 5a	Casi Linfoma non Hodgkin			controlli		odds ratio	IC 95%		P value
	N.	%		N.	%		inf	sup	
<b>Residenza area A (più inquinata)</b>									
Mai risieduto	214	99,5%		214	99,5%	1,00			1,0
Risieduto	1	0,5%		1	0,5%	1,06	0,1	17,3	
<b>Residenza aree A+ B e C (medio inq)</b>									
Mai risieduto	197	91,6%		199	92,6%	1,00			0,6
Risieduto	18	8,4%		16	7,4%	1,21	0,6	2,5	
anni di residenza (media)	24,7			35,4		1,00	1,0	1,0	0,7
<b>Residenza nel comune di Brescia</b>									
Mai risieduto	138	64,2%		124	57,7%	1,00			0,2
Risieduto	77	35,8%		91	42,3%	0,78	0,5	1,2	
anni di residenza (media)	42,3			57,3		0,99	1,0	1,0	0,002

\*Aggiustamento per età, sesso ed HCV

Non è stata trovata alcuna associazione statisticamente significativa tra Linfoma non Hodgkin ed aver risieduto nei quartieri del SIN Caffaro, o nel comune di Brescia

**però.....**

## STORIA RESIDENZIALE-2: però.....

- il numero dei controlli arruolati che risiedevano al reclutamento nel comune di Brescia è stato più elevato rispetto ai casi
- la loro probabilità di avere risieduto per quale anno della loro vita nelle aree contaminate è, in linea di massima, superiore rispetto ai casi
- bias di selezione
- Analisi per i solo residenti nel comune di Brescia all'arruolamento

Tabella 5b	Casi LNH			controlli		odds ratio	IC 95%		P value
	N.	%		N.	%		inf	sup	
<b>Residenza area A (più inquinata)</b>									
Mai risieduto	41	97,6%		70	98,6%	1,00			0,7
Risieduto	1	2,4%		1	1,4%	1,87	0,1	32,3	
<b>Residenza aree A+ B e C (medio inq)</b>									
Mai risieduto	30	71,4%		60	84,5%	1,00			0,076
Risieduto	12	28,6%		11	15,5%	2,34	0,9	6,0	
anni di residenza (media)	29,3			47,4		1,00	1,0	1,0	0,9

associazione ai limiti della significatività statistica (odds ratio=2,34; p=0,076) tra i casi di LNH e l'aver risieduto nei quartieri con alto e medio inquinamento.

# STORIA LAVORATIVA-1

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.

Tabella 6	Casi LNH			Controlli		odds ratio*	IC 95%		P value
	N.	%		N.	%		inf	sup	
<b>Lavoro in agricoltura</b>									
	NO	209	97,2%	208	96,7%	1,00			2,75
	SI	6	2,8%	7	3,3%	0,8	0,90	0,30	
	anni di lavoro (media)	21,0		31,7			0,99	0,95	1,02

\*Aggiustamento per età, sesso ed HCV

**L'aver lavorato in agricoltura non risultava avere alcuna associazione con il LNH**

Tabella 6	Casi LNH			Controlli		odds ratio*	IC 95%		P value
	N.	%		N.	%		inf	sup	
<b>Lavoro in azienda chimica</b>									
	NO	202	94,0%	209	97,2%	1,00			0,08
	SI	13	6,0%	6	2,8%	2,44	0,9	6,6	
	anni di lavoro (media)	20,9		19,0		1,03	1,0	1,1	0,13

**L'aver lavorato almeno una volta in un'azienda chimica risultava avere un'associazione con il Linfoma non Hodgkin ai limiti della significatività statistica (Odds ratio=2,44, P=0,08).**

## STORIA LAVORATIVA-2

- per 43 soggetti con altre tipologie di lavoro (chimica, 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.
- Si è tenuto conto della diversa probabilità di esposizione a PCB che la specifica mansione lavorativa comportava categorizzando tale rischio in 3 livelli (1=basso, 2=intermedio, 3=alto).
- Si è creato un indicatore composito che tenesse conto sia della durata (anni di lavoro) che della intensità dell'esposizione con la seguente formula :  

$$(anni\ di\ lavoro/5) * livello\ di\ intensità.$$

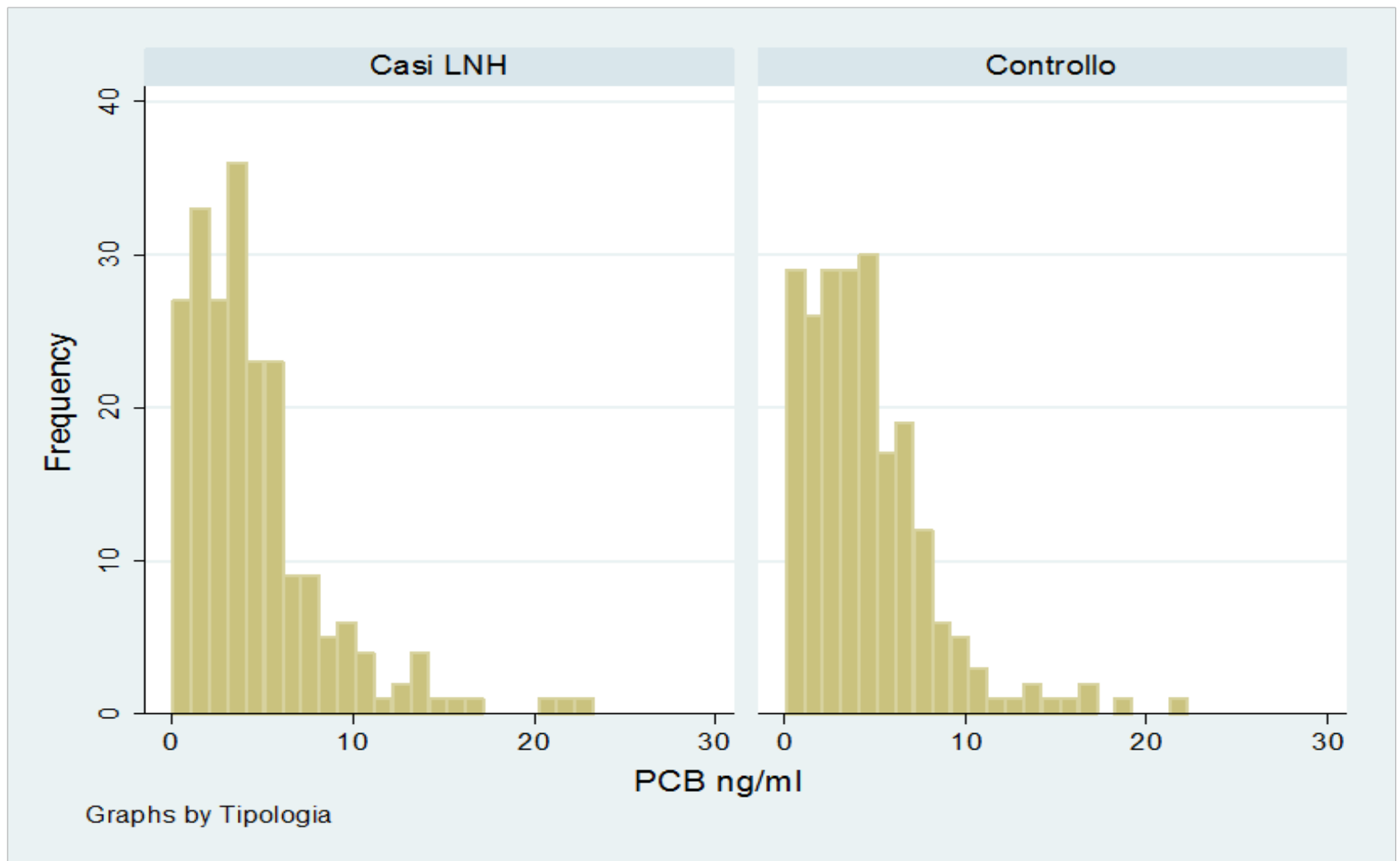
Tabella 6	Casi LNH			Controlli		odds ratio*	IC 95%		P value
	N.	%		N.	%		inf	sup	
<b>Lavori con esposizione a PCB</b>									
NO	195	90,7%		192	89,3%	1,00			0,7
SI	20	9,3%		23	10,7%	0,87	0,5	1,7	
anni di lavoro (media)	26,3			30,9		0,99	1,0	1,0	0,4
intensità esposizione e durata	12,0			11,7		0,99	0,9	1,0	0,7

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

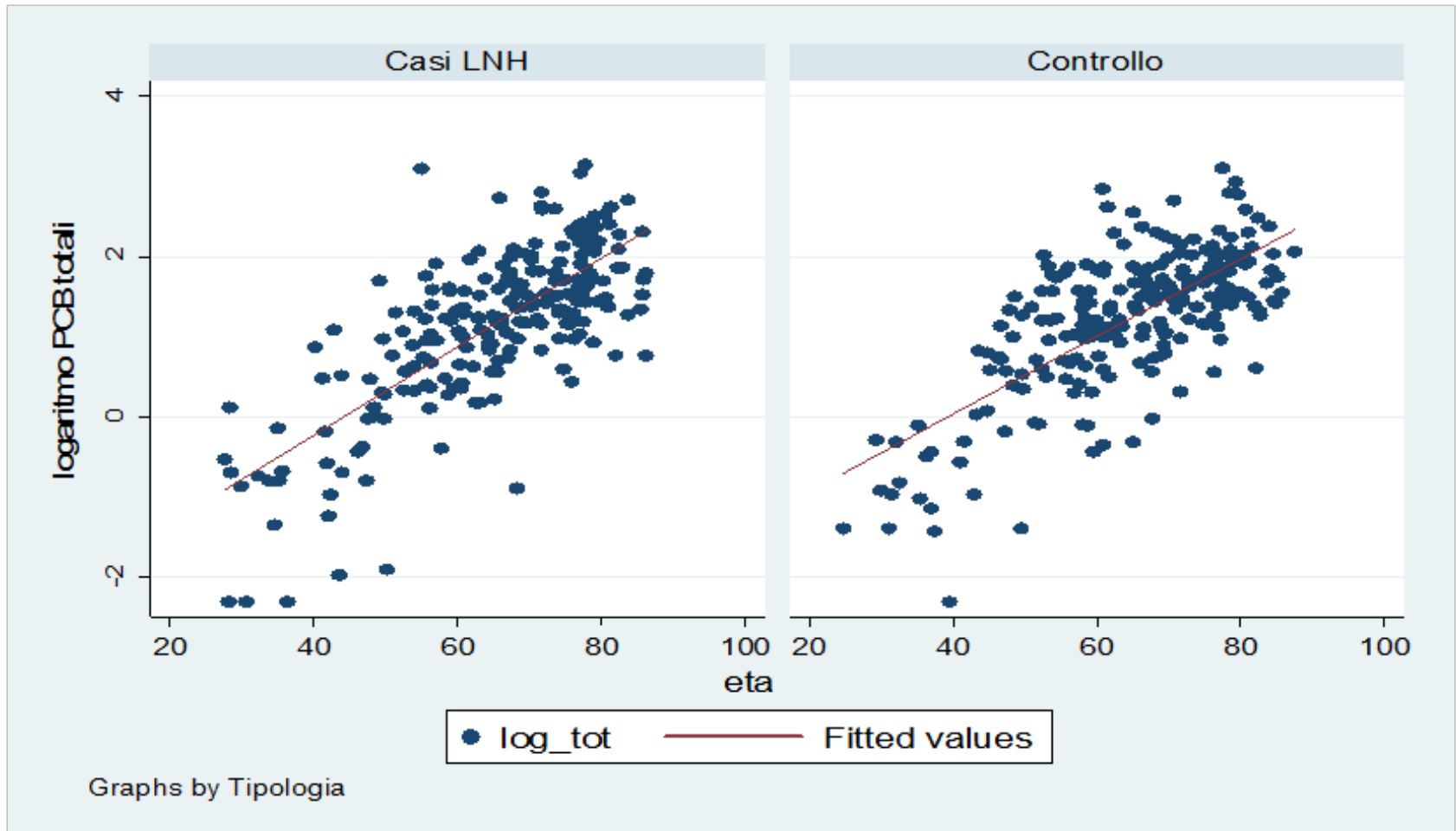
# LNH e PCB

	Casi LNH (215)		Controlli (215)	
Media	4,54		4,60	Kruskal-Wallis test: p=0,42
SD	3,88		3,54	
25° centile	1,87		2,07	
Mediana	3,65		4,07	
75° centile	5,58		6,26	
95° centile	12,58		11,01	

# LNH e PCB: distribuzione

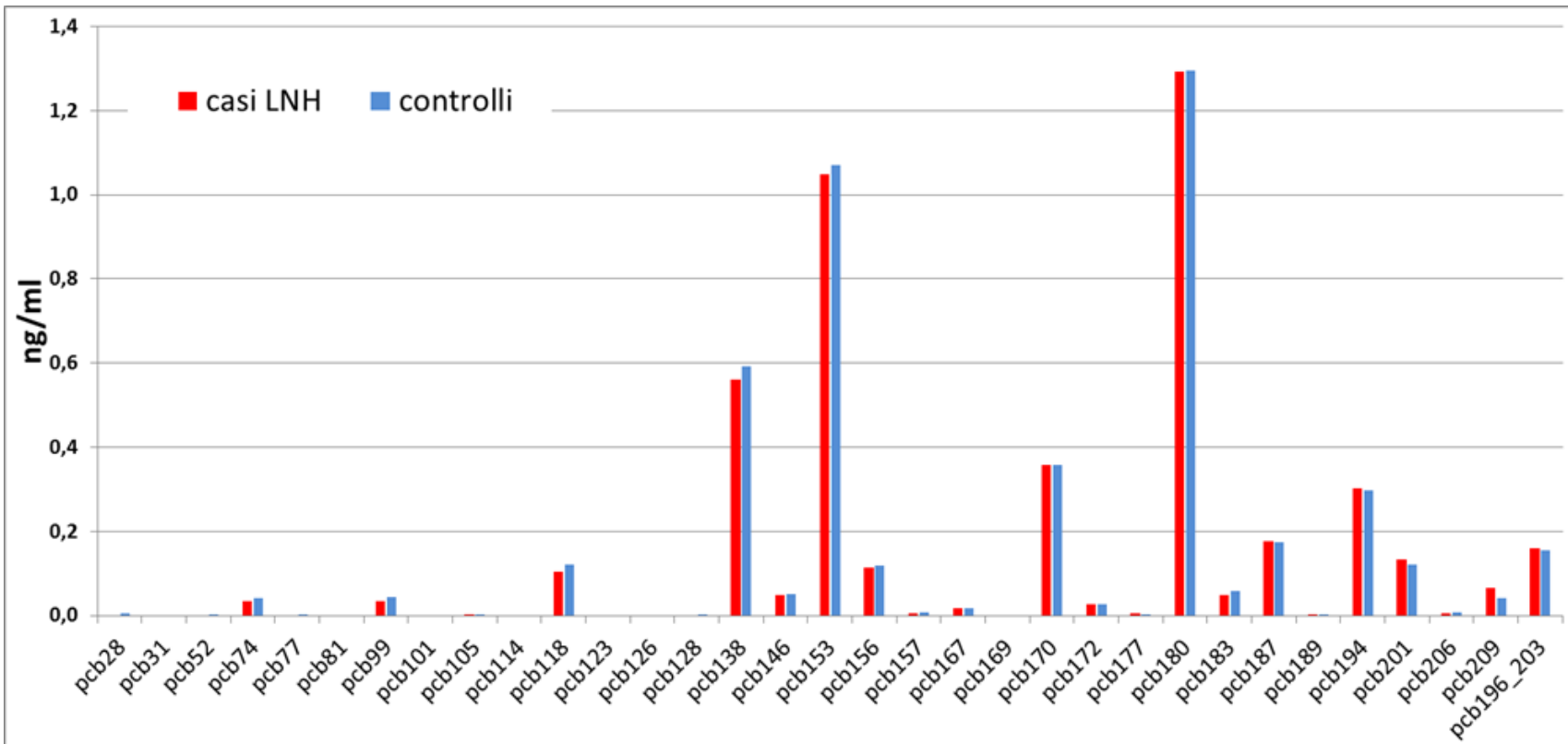


# Distribuzione logaritmo PCB per età



I valori dei soggetti più anziani (80 anni e oltre), considerando i valori mediani sono circa 10-15 volte più elevati rispetto ai soggetti sotto i 40 anni, sia nei casi che nei controlli

# PROFILO CONGENERI



## AGGIUSTANDO PER ETA':

- NESSUNA DIFFERENZA TRA MASCHI E FEMMINE (4,47 VS 4,68)
- NESSUNA DIFFERENZA TRA RESIDENTI IN COMUNE DI BRESCIA E FUORI (4,67 VS 4,53)



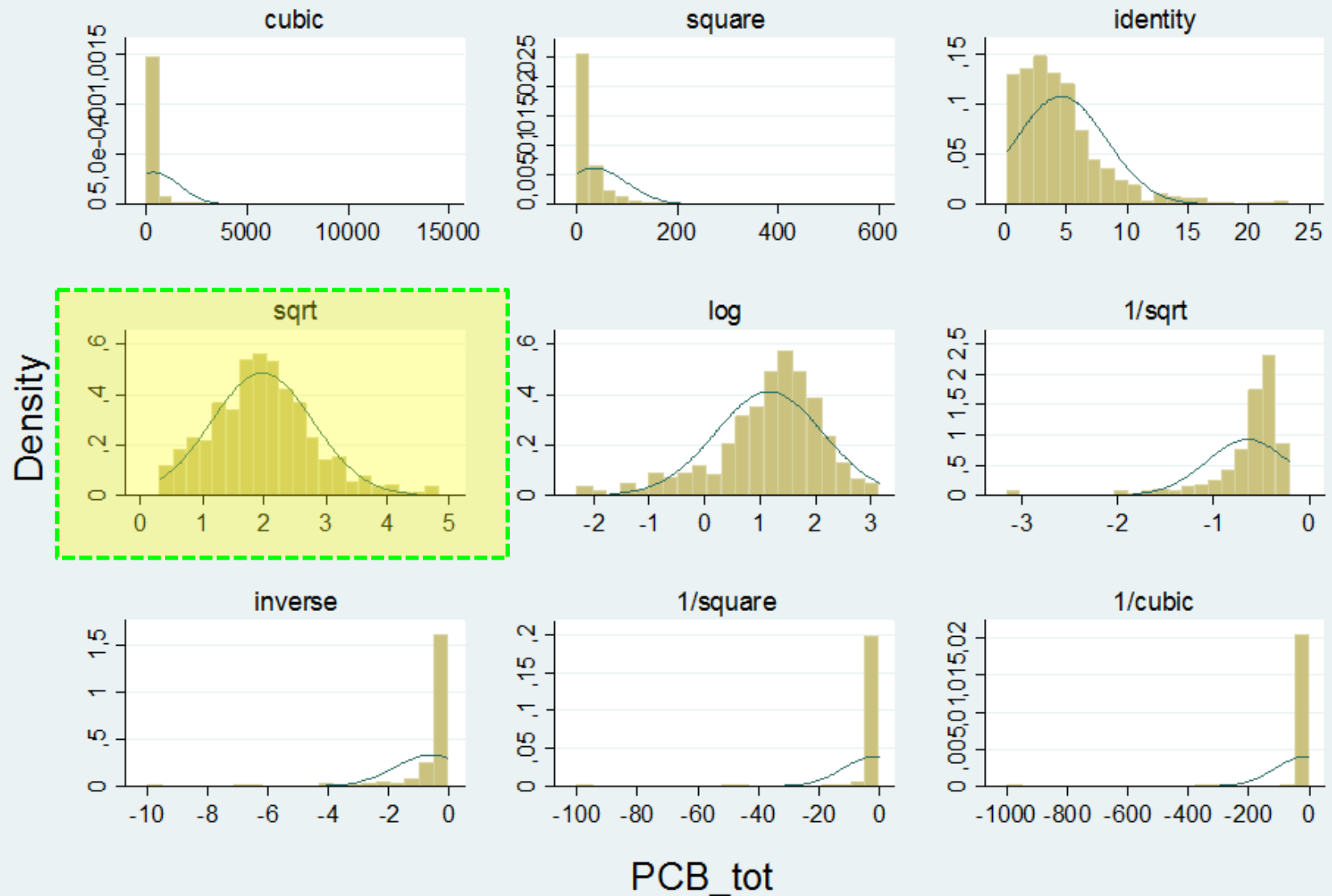
## Distribuzione per quartili e calcolo odds ratio

Il primo quartile è considerato come livello di riferimento e pertanto l'odds ratio per questo livello è sempre uguale a 1

	Casi LNH			controlli		odds ratio	IC 95%		test for trend
	N.	%		N.	%		inf	sup	
I° (<= 2,03ng/ml)	58	27,0%		49	22,8%	1,00			0,052
II° (2,03-3,7 ng/ml)	56	26,0%		52	24,2%	0,74	0,40	1,35	
III° (3,8- 6,0 ng/ml)	52	24,2%		56	26,0%	0,53	0,27	1,04	
VI° (>6,0 ng/ml)	49	22,8%		58	27,0%	0,51	0,25	1,04	

Complessivamente non si nota alcuna associazione tra Linfoma non Hodgkin e livelli crescenti di PCB totali o singoli congeneri, anzi per quanto riguarda i PCB totali si nota una tendenza paradossale con Odds Ratio più bassi al crescere dell'esposizione.

# Distribuzione delle diverse trasformate dei valori di PCB totali



Histograms by transformation

# Analisi Logistiche su RADICE Q dei PCB totali e congeneri e LNH

Tabella 14	odds ratio	IC 95%		P value
		inf	sup	
Sesso (Femmine vs maschi)	<b>0,99</b>	0,67	1,46	<b>0,96</b>
età	<b>1,01</b>	0,99	1,03	<b>0,53</b>
Infezione da HCV	<b>3,56</b>	1,28	9,90	<b>0,02</b>
<b>PCB totali (sqrt)</b>	<b>0,86</b>	0,63	1,18	<b>0,35</b>

Variabili	odds ratio	IC 95%		P value
		inf	sup	
pcb118 (radice quadrata)	<b>0,23</b>	0,04	1,18	<b>0,08</b>
pcb138 (radice quadrata)	<b>0,56</b>	0,23	1,39	<b>0,21</b>
pcb146 (radice quadrata)	<b>0,26</b>	0,02	3,52	<b>0,31</b>
pcb153 (radice quadrata)	<b>0,72</b>	0,37	1,39	<b>0,33</b>
pcb156 (radice quadrata)	<b>0,27</b>	0,04	2,12	<b>0,22</b>
pcb170 (radice quadrata)	<b>0,71</b>	0,22	2,30	<b>0,57</b>
pcb180 (radice quadrata)	<b>0,80</b>	0,44	1,47	<b>0,47</b>
pcb183 (radice quadrata)	<b>0,15</b>	0,01	1,55	<b>0,11</b>
pcb187 (radice quadrata)	<b>0,93</b>	0,20	4,30	<b>0,93</b>
pcb194 (radice quadrata)	<b>0,85</b>	0,30	2,44	<b>0,76</b>
pcb201 (radice quadrata)	<b>1,98</b>	0,38	10,18	<b>0,41</b>
pcb196_203 (radice quadrata)	<b>1,00</b>	0,22	4,60	<b>1,00</b>

**NESSUNA  
ASSOCIAZIONE  
PCB E LNH**

## PCB e sottotipi di Linfoma non Hodgkin

aggressivi (N=80), indolenti (N=68) e Follicolari (N=60).

Tabella 16		Casi LNH		controlli		odds ratio	IC 95%		test for trend
	PCB Totali	N.	%	N.	%		inf	sup	
AGGRESSIVI	<= 2,027	21	26,3%	49	22,8%	1,00			0,206
	2,028-3,765	21	26,3%	52	24,2%	0,82	0,37	1,84	
	3,766- 6,030	18	22,5%	56	26,0%	0,48	0,19	1,21	
	>6,030	20	25,0%	58	27,0%	0,59	0,23	1,50	
INDOLENTI	<= 2,027	14	20,6%	49	22,8%	1,00			0,028
	2,028-3,765	22	32,4%	52	24,2%	0,90	0,38	2,13	
	3,766- 6,030	17	25,0%	56	26,0%	0,44	0,16	1,19	
	>6,030	15	22,1%	58	27,0%	0,39	0,14	1,10	
FOLLICOLARI	<= 2,027	20	33,3%	49	22,8%	1,00			0,523
	2,028-3,765	13	21,7%	52	24,2%	0,70	0,29	1,68	
	3,766- 6,030	15	25,0%	56	26,0%	0,77	0,29	2,04	
	>6,030	12	20,0%	58	27,0%	0,67	0,23	1,90	

## STRATIFICAZIONE PER RESIDENZA NEL COMUNE DI BRESCIA

Sono stati considerati separatamente i soggetti arruolati residenti al momento dell'intervista nel comune di Brescia ( 42 casi e 71 controlli) ed i non residenti nel comune di Brescia (173 casi e 144 controlli).

Per i residenti nel comune di Brescia non si è notata alcuna associazione significativa tra Linfoma non Hodgkin e livelli crescenti di PCB sia totali che dei singoli in congeneri.

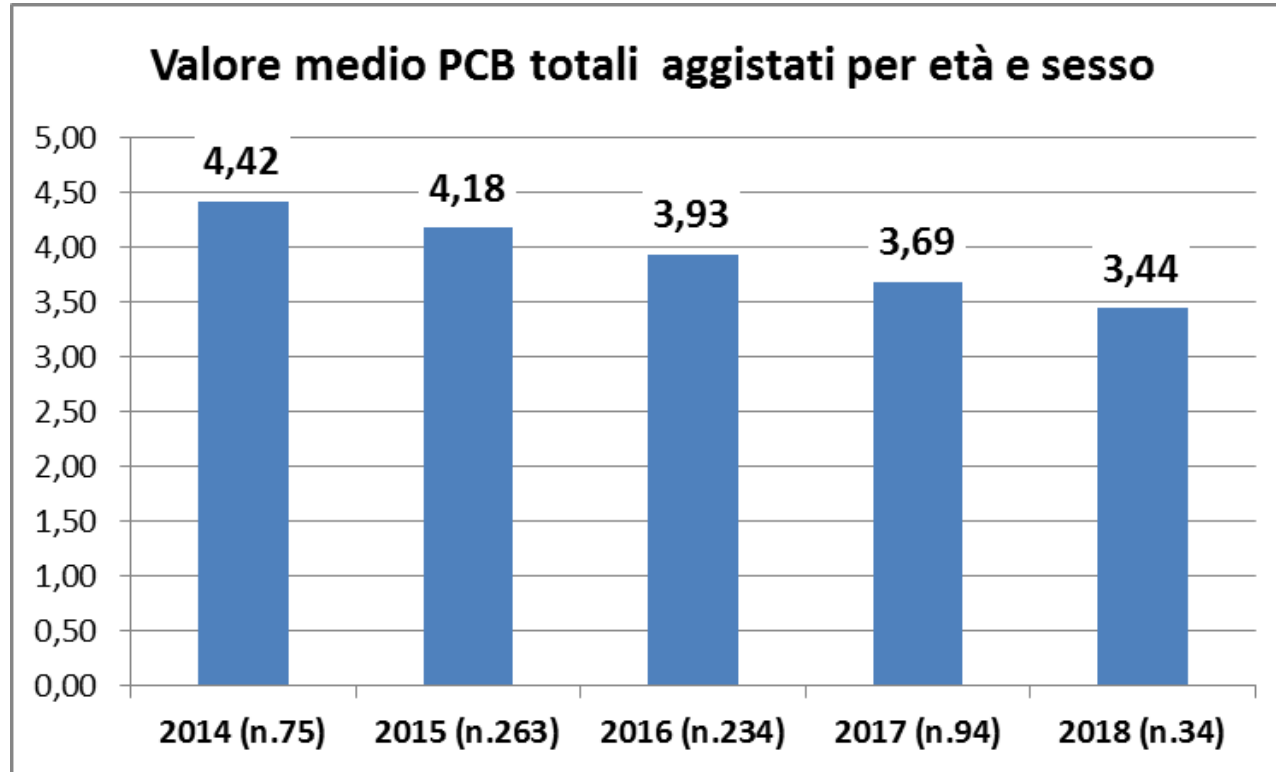
Per i non residenti nel comune si è notata invece una associazione paradossale inversa tra livelli più bassi di PCB e Linfoma non Hodgkin: tale associazione è statisticamente significativa per i PCB totali e diversi congeneri (153, 156, 170, 183).

Tabella 20		Casi LNH		controlli		odds ratio	IC 95%		test for trend
		N.	%	N.	%		inf	sup	
PCB TOTALI	<= 2,027	52	30,1%	36	25,0%	1,00			0,006
	2,028-3,765	46	26,6%	32	22,2%	0,61	0,30	1,26	
	3,766- 6,030	39	22,5%	41	28,5%	0,32	0,15	0,71	
	>6,030	36	20,8%	35	24,3%	0,34	0,14	0,80	

L'associazione inversa tra PCB totali ed alcuni congeneri notata per i residenti al di fuori del comune di Brescia e per i LNH indolenti non follicolari può essere dovuta al caso ma va comunque tenuto presente che anche in un recente studio caso-controllo di Kelly et al svolto in soggetti residenti in Svezia ed Italia si è riscontrato un simile trend inverso.

## Andamento nel tempo dei valori di PCB nei soggetti arruolati negli studi caso- controllo

Nel corso degli studi caso-controllo su melanoma e LNH sono stati reclutati in totale 700 soggetti (280 controlli, 205 casi di melanoma e 215 LNH) in un periodo relativamente lungo che va dal 16/07/2014 al 26/04/2018.



associazione  
inversa con la  
data di prelievo  
( $p=0,003$ )

costante diminuzione dei livelli medi di PCB totali (-6% annuo)



Grazie per l'Attenzione!

