

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ATS Brescia

**STUDIO CASO CONTROLLO SU LINFOMA
NON HODGKIN IN RELAZIONE
ALL'ESPOSIZIONE A PCB**

Novembre 2018

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 di Medicina del lavoro Università degli studi di Brescia)
 - Coniglio Arianna (Professore Associato di Chirurgia Generale, UO 3[^] 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 , Il 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:

- Giuseppe Rossi (Direttore, Struttura Complessa di Ematologia, Direttore Dipartimento Oncologia Clinica, ASST degli Spedali Civili di Brescia)
- Comba Pietro (Direttore Reparto di Epidemiologia Ambientale e Sociale, 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 Francesco, 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	5
METODI.....	6
RISULTATI.....	8
1. ARRUOLAMENTO e TIPOLOGIA DI LINFOMA NON HODGKIN	8
2. FATTORI DI RISCHIO PER LNH	11
2.1 Esposizione a virus dell'epatite B e C	11
2.2 Esposizione residenziale	12
2.3 Esposizione lavorativa	14
2.4 Livello di istruzione	15
2.5 Consumo di tabacco	15
3. ESPOSIZIONE A POLICLOROBIFENILI (PCB)	16
3.1 Distribuzione PCB totali	16
3.2 Distribuzione dei congeneri dei PCB.....	18
3.3 PCB e Linfoma non Hodgkin: analisi per quartili	20
3.4 PCB e Linfoma non Hodgkin: analisi della concentrazione sierica come variabile continua (trasformata radice quadrata).....	22
3.5 PCB e sottotipi di Linfoma non Hodgkin.....	23
4. POLICLOROBIFENILI E LINFOMA NON HODGKIN: STRATIFICAZIONE PER RESIDENZA NEL COMUNE DI BRESCIA	25
4.1 Analisi per quartili stratificata per residenza nel comune di Brescia.	25
4.2 Analisi sulla radice quadrata PCB stratificata per residenza nel comune di Brescia.....	28
5. CONFRONTO LIVELLI PCB DEI CONTROLLI CON VALORI RILEVATI NEL CONTESTO LOCALE.....	29
5.1 Confronto con dati di popolazione 2013-14.....	29
5.2 Andamento nel tempo dei valori di PCB nei soggetti arruolati negli studi caso- controllo su melanoma e LNH	30
CONCLUSIONI	31
Linfoma non Hodgkin e PCB	31
BIBLIOGRAFIA	33

INTRODUZIONE

LNH

Il linfoma non-Hodgkin (LNH) è all'undicesimo posto tra i tumori più frequenti nel mondo, comprendendo il 2,8% circa di tutti i tumori maligni, secondo stime recenti [1]. In genere, si rileva una frequenza maggiore della malattia nei maschi rispetto alle femmine, con un costante aumento dell'incidenza con l'età per quasi tutti i sottotipi. L'incidenza del LNH presenta notevole variabilità geografica, con i tassi più alti registrati nelle aree sviluppate del Nord America, Australia ed Europa e quelli più bassi in paesi del Sud-Est asiatico [2]. Dagli anni '50 fino alla fine degli anni '90 si è osservato un aumento considerevole dell'incidenza dei LNH nei Paesi occidentali stimato intorno al 3-4% annuo, seguito da una stabilizzazione nell'ultimo decennio [3].

In Italia, sulla base dei dati dei Registri Tumori, il LNH si situava nel Nord Italia al decimo posto per numero di casi incidenti nei maschi (25.4 casi/100.000) e all'ottavo nelle femmine (17.5/100.000); dopo un aumento trentennale dell'incidenza si è osservato, intorno a metà degli anni novanta, l'arresto del trend ascendente dell'incidenza di questo tumore con una sostanziale stabilità nel periodo 2003-2018 in entrambi i sessi; inoltre si osserva una notevole variazione per area geografica con un gradiente crescente Nord-Sud [4].

Il LNH rappresenta un insieme eterogeneo di patologie neoplastiche del sistema linfatico la cui eziologia è ancora ignota sebbene diversi fattori siano stati messi in relazione con l'insorgenza di queste neoplasie. La condizione di immunodeficienza primaria o acquisita è considerata un fattore molto rilevante nello sviluppo di LNH, dal momento che si è visto un aumento del rischio relativo di LNH di circa 100 volte nei pazienti con AIDS e, in misura minore, anche in pazienti con altre sindromi immunodeficitarie e in quelli trattati con farmaci antiproliferativi e citotossici [2]. Vi è una consolidata evidenza di associazione con il virus dell'epatite C (HCV) ed una più incerta con il virus dell'epatite B (HBV) [5]; e anche con altri agenti virali quali il virus di Epstein-Barr (EBV) e dell'herpes-8 (HHV-8), ma solo per alcune tipologie abbastanza rare [6, 7]. Altri fattori di rischio con alcune evidenze, anche se spesso contraddittorie, sono le esposizioni, sia ambientali che occupazionali, a pesticidi, erbicidi, a radiazioni ionizzanti e il lavoro nell'industria petrolchimica.

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 LNH

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 [8], mentre nella precedente valutazione erano classificati come "probabili cancerogeni". La Monografia, pubblicata nel 2016 [9], 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. A partire dal primo studio epidemiologico apparso negli anni novanta [10], diverse ricerche hanno evidenziato un'associazione tra linfomi non-Hodgkin (LNH) ed esposizione a PCB [11]. Inoltre lo studio sulla coorte di Seveso ha evidenziato un'associazione tra esposizione a 2,3,7,8, tetraclorodibenzo-p-diossina (TCDD) e insorgenza di tumori del sistema linfatico ed emopoietico, in particolare i LNH [12], e poiché diversi congeneri dei PCB hanno azione diossina-simile, è ipotizzabile che anche l'esposizione a questi ultimi composti aumenti il rischio di insorgenza di tali patologie tumorali. Nel complesso, tuttavia, a fronte di una considerevole mole di studi epidemiologici, non vi sono a tutt'oggi evidenze conclusive sull'associazione tra esposizione a PCB e LNH, secondo quanto riportato in alcune recenti revisioni della letteratura [13-14]. Anche un recente studio sulla coorte EPIC, condotto su soggetti reclutati in Svezia e in Italia, non ha mostrato alcuna associazione tra livelli sierici di PCB e il rischio di sviluppare successivamente un linfoma a cellule B [15].

Il SIN Brescia – Caffaro

Il Sito Interesse Nazionale per le bonifiche (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 [16,17]: tale contaminazione non è omogenea ed ha seguito le rogge acquatiche in cui sono state sversate sostanze inquinanti fuoriuscite dalla Caffaro (in alcuni casi i valori riscontrati nei terreni sono migliaia di volte superiori ai limiti della tabella 1/A, allegato 5 al titolo V del D.lgs. 152/2006 e s.m.i. per i siti ad uso Verde pubblico e privato e residenziale, assunti quale riferimento anche per i terreni agricoli in assenza di normativa specifica);
- la contaminazione sia entrata nelle matrici alimentari prodotte nelle aree contaminate, soprattutto quelle di origine animale [18];
- i soggetti che si sono cibati di tali prodotti avevano in passato e hanno tuttora livelli di PCB notevolmente più elevati dei valori di riferimento [19-22].

Il più recente aggiornamento dello studio "Sentieri" [23], sottoposto per pubblicazione, ha mostrato, tra i residenti del SIN (che include i tre comuni di Brescia, Castegnato e Passirano) nel

suo complesso per i linfomi non Hodgkin in entrambi i generi modesti eccessi di mortalità (anni 2006-2013) associati a ampie stime intervallari, (uomini SMR=104 (87-124), 87 osservati; donne SMR=108 (91-128), 93 osservati) e difetti di incidenza (periodo 2006-2008; uomini SIR=86 (70-106), 65 osservati; donne SIR=86 (69-106), 64 osservati), anch'essi sulla base di stime intervallari piuttosto ampie. L'ospedalizzazione ha mostrato, negli anni 2006-2013, in entrambi i generi, modesti eccessi dei tassi di ospedalizzazione associati a stime intervallari ampie: uomini SHR=110 (99-122), 255 osservati; donne SHR=110 (99-122), 241 osservati.

Uno studio caso-controllo condotto su residenti nel comune di Brescia aveva trovato un'associazione tra LNH e residenza nelle aree più contaminate della città per almeno 10 anni (Odds ratio=1,8 P=0,02), ma non per una durata maggiore di 20 anni: lo studio concludeva che "nonostante vi sia qualche evidenza di un'associazione tra esposizione a PCB e LNH, i risultati devono essere considerati con cautela, in assenza di misure biologiche individuali di esposizione" [24]. Infatti, il principale limite di tale studio consisteva nell'utilizzo della residenza come indicatore indiretto ("proxy") dell'esposizione ai PCB, non avendo valutato i livelli di PCB sierici individuali.

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, 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.)

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 Linfoma non Hodgkin (casi incidenti) identificati presso la UO Ematologia dell'ASST Spedali Civili di Brescia tra il luglio 2014 e l'aprile 2018.

I controlli, di uguale numerosità rispetto ai casi, e ad essi appaiati per sesso ed età (+/- 5 anni), sono stati reclutati in modo prospettico, consecutivamente, tra i ricoverati nella medesima Azienda Ospedaliera nei reparti di Chirurgia 1 e 3, Ortopedia 2 ed Oculistica. Il reclutamento del controllo avveniva in immediata successione al reclutamento del caso.

Il numero previsto dal protocollo era di 250 casi e 250 controlli, si è però registrata una forte difficoltà a reclutare sia i casi di LNH che i controlli appropriati: per questo motivo lo studio è stato prolungato di 18 mesi oltre i 24 originariamente previsti giungendo al reclutamento di 215 casi e 215 controlli, che assicurava comunque una potenza di oltre l'80% per evidenziare come statisticamente significativo, con $\alpha = 5\%$, un odds ratio di 2 o superiore ($n=133$ per un livello di esposizione del 25% dei controlli – quartile più alto della distribuzione dei PCB).

CRITERI DI INCLUSIONE.

Linfoma non Hodgkin: soggetti di età superiore ai 18 anni, di nazionalità italiana, etnia caucasica residenti in provincia di Brescia o in altre province della Lombardia. La data di prima diagnosi di linfoma non-Hodgkin doveva essere inferiore ai 6 mesi, rispetto alla data di reclutamento (raccolta del campione ematico e intervista), in assenza di trattamenti chemioterapici. Criteri di esclusione: etnia non caucasica, stranieri, residenti al di fuori dell'area di interesse, 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 Ortopedia 2 e/o Oculistica degli Spedali Civili di Brescia. Criteri di inclusione: soggetti di età superiore ai 18 anni, di nazionalità italiana, etnia caucasica, residenti in provincia di Brescia o in altre province della Lombardia. I controlli sono stati 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 di 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 raccogliere informazioni concernenti:

- storia residenziale completa
- storia lavorativa completa

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:

- 33 specifici congeneri e PCB totali quali somma dei congeneri titolati, presso la Medicina del lavoro Università degli studi di Brescia.
- Comuni parametri di laboratorio (colesterolo e trigliceridi, glicemia, azotemia, livelli sierici di bilirubina, transaminasi, gamma-GT, emocromo con formula) e ricerca sierologica dell'infezione da virus dell'epatite B e C (HBsAg, anti-HCV) presso il Laboratorio di Sanità Pubblica dell'ASL/ATS di Brescia.

ANALISI DEI DATI

L'analisi delle associazioni tra le diverse variabili in studio e il LNH è stata effettuata calcolando l'Odds Ratio (OR) quale stima del rischio relativo, utilizzando sia metodi di analisi univariata che 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 LNH (l'associazione è propriamente tra esposizioni e malattia, dato il disegno dello studio, che si effettua tramite confronto tra casi e controlli) con calcolo degli Odds Ratio è stata eseguita in due modi:

1. considerando i quartili di PCB con il primo quartile quale livello di riferimento, e valutando l'eventuale trend di aumento dell'odds ratio passando da un quartile al superiore;
2. considerando la concentrazione sierica dei PCB come variabile continua, utilizzando la trasformata radice quadrata perché aveva una distribuzione più simmetrica e più approssimabile alla gaussiana rispetto ai valori originali, per tutti i modelli di regressione logistica 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 l'AO (ora ASST) Spedali Civili di Brescia e con la collaborazione dell'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 Brescia.

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

RISULTATI

1. ARRUOLAMENTO e TIPOLOGIA DI LINFOMA NON HODGKIN

Sono stati arruolati ed hanno eseguito il prelievo ematico per esami di laboratorio 215 casi e 215 controlli ad essi appaiati per età e sesso, come da disegno dello studio: i soggetti inclusi nella presente analisi sono quindi 430. Ne consegue che la distribuzione per età e sesso è simile in casi e controlli.

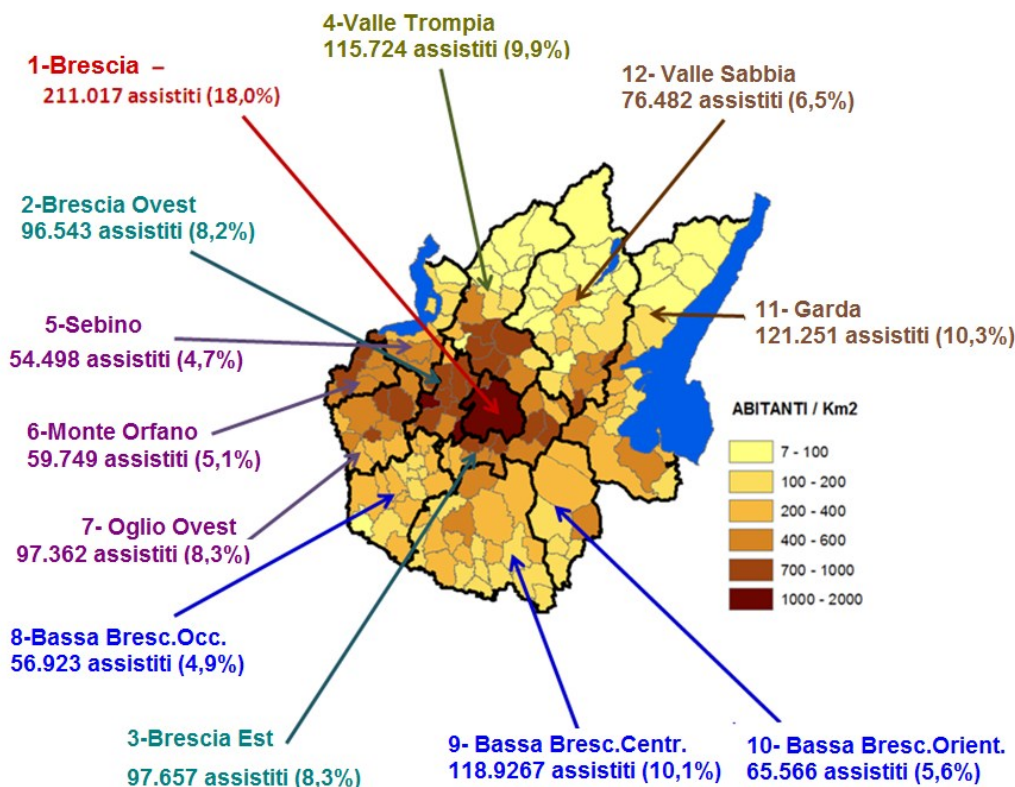
I controlli erano residenti nel comune di Brescia in percentuale significativamente maggiore rispetto ai casi (33% vs 18,5%), presumibilmente perché il reparto di Ematologia è il centro di riferimento di tutta la provincia mentre i reparti e le patologie per le quali sono stati reclutati i controlli sono presenti anche in altri presidi della provincia (tabella1).

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
eta 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

Si riporta anche la distribuzione dei casi e controlli per residenza (Tabella 2) al momento dell'intervista negli ambiti socio-sanitari della provincia di Brescia, della Vallecamonica e la distribuzione della popolazione generale negli ambiti socio-sanitari dell'ATS di Brescia (Figura 1). Sono stati reclutati anche 6 casi e controlli che risiedevano in altre province lombarde.

Tabella 2	Casi LNH		Controlli		totale	
	n.	% relativa	n	% relativa	n.	% relativa
1-Brescia	42	19,5%	72	33,5%	114	26,5%
2-Brescia Ovest	16	7,4%	15	7,0%	31	7,2%
3-Brescia Est	25	11,6%	23	10,7%	48	11,2%
4-Valle Trompia	28	13,0%	32	14,9%	60	14,0%
5-Sebino	8	3,7%	6	2,8%	14	3,3%
6-Monte Orfano	16	7,4%	7	3,3%	23	5,3%
7-Oglio Ovest	15	7,0%	10	4,7%	25	5,8%
8-Bassa Bresciana Occidentale	6	2,8%	11	5,1%	17	4,0%
9-Bassa Bresciana Centrale	17	7,9%	3	1,4%	20	4,7%
10-Bassa Bresciana Orientale	3	1,4%	4	1,9%	7	1,6%
11-Garda	12	5,6%	7	3,3%	19	4,4%
12-Valle Sabbia	12	5,6%	3	1,4%	15	3,5%
Vallecamonica	9	4,2%	16	7,4%	25	5,8%
Altre province lombarde	6	2,8%	6	2,8%	12	2,8%
	215		215		430	

Fig.1: Densità abitativa nella ATS di Brescia (ex ASL) e numerosità residenti per ambiti socio sanitari



Le tipologie istologiche dei 215 casi di LNH sono dettagliate nella tabella 3: in base a tale diagnosi e alla revisione dei dati clinici i casi sono stati accorpati in 4 tipologie principali:

- 80 linfomi B aggressivi (37,2%)
- 60 linfomi B indolenti/follicolari (27,9%)
- 68 linfomi B indolenti non follicolari (31,6%)
- 7 linfomi T (3,3%)

Tabella 3	Diagnosi istologica	N.	% rel.
	Linfoma follicolare	59	27,4%
	Linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), non altrimenti specificato	50	23,3%
	Linfoma marginale extranodale del tessuto linfoide associato alla mucosa (MALT)	21	9,8%
	Linfoma mantellare	19	8,8%
	Linfoma a cellule B non altrimenti specificato	17	7,9%
	Linfoma a piccoli linfociti/Leucemia linfatica cronica	12	5,6%
	Linfoma nodale della zona marginale	8	3,7%
	Linfoma Linfoplasmacitico	8	3,7%
	Linfoma marginale splenico, a cell B	8	3,7%
	Linfoma a cellule T / NK mature (periferiche)	7	3,3%
	Linfoma diffuso a grandi cellule B EBV positivo, dell'anziano	1	0,5%
	Linfoma a grandi cellule B, ricco in linfociti T	1	0,5%
	Linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino (timico)	1	0,5%
	Linfoma a cellule B non classificabile	1	0,5%
	Granulomatosi linfomatoide	1	0,5%
	Linfoma centrofollicolare cutaneo primitivo	1	0,5%

Complessivamente i linfomi a cellule B rappresentano il 96,7% della casistica.

La distribuzione dei sottotipi istologici nella casistica è diversa da quella attesa per una minore rappresentazione dei sottotipi aggressivi. Ci si aspetta, ad esempio, sulla base dei dati nazionali, che il tipo diffuso a grandi cellule B raggiunga una percentuale del 35% circa. Anche i linfomi T ed il Burkitt sono sottorappresentati. Il motivo è verosimilmente dovuto all'intervallo di tempo che, per motivi logistici, era necessario mantenere fra la diagnosi e l'arruolamento dei pazienti, che spesso non ha consentito di arruolare i pazienti con linfoma aggressivo prima che iniziassero la terapia.

2. FATTORI DI RISCHIO PER LNH

2.1 Esposizione a virus dell'epatite B e C

L'associazione con Linfoma non Hodgkin è stata analizzata (tabella 4) con un modello di regressione logistica multivariata considerando la presenza o assenza di infezione (test positivo o negativo) ed escludendo quindi i casi dubbi, aggiustando per età e sesso.

Sono 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). Si noti che 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.

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.

Tabella 4	Casi LNH		Controlli		odds ratio*	IC 95%		p value
	N.	%	N.	%		inf	sup	
Arruolati	215		215					
HCV								
DUBBIO	2	0,9%	2	0,9%				0,014
NEGATIVO	196	91,2%	208	96,7%	1,00			
POSITIVO	17	7,9%	5	2,3%	3,60	1,3	10,0	
HBsAg								
DUBBIO	1	0,5%	1	0,5%				0,76
NEGATIVO	209	97,2%	208	96,7%	1,00			
POSITIVO	5	2,3%	6	2,8%	0,83	0,2	2,8	

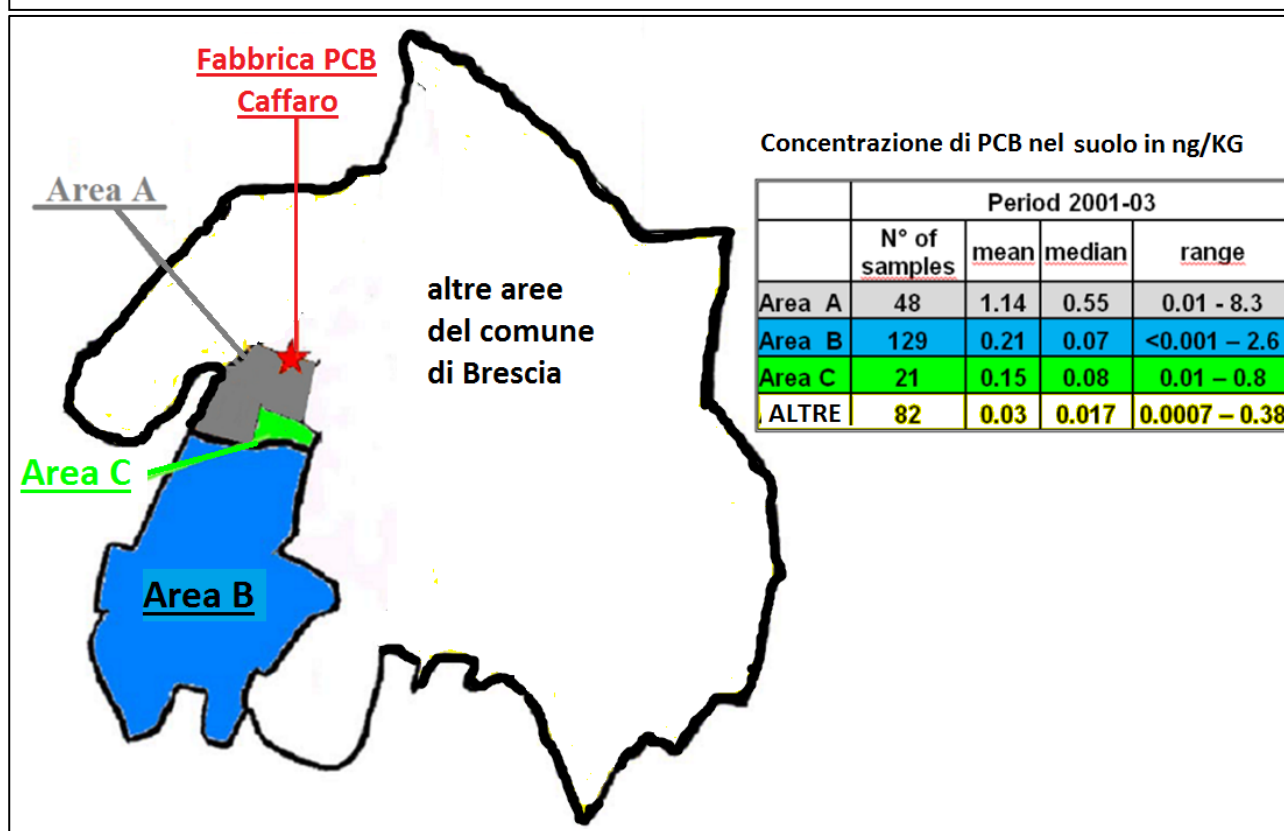
* aggiustato per sesso ed età

2.2 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 rilevata, oltre alla 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 Linfoma non Hodgkin è stata analizzata (tabella 5) con un modello di regressione logistica multivariata avente quale variabile indipendente 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, sesso e positività HCV).

Non è stata trovata alcuna associazione statisticamente significativa tra Linfoma non Hodgkin ed aver risieduto nei quartieri del SIN Caffaro.

La residenza nel comune di Brescia rispetto a non avervi mai risieduto non era associata con il Linfoma non Hodgkin, ma in tal caso l’analisi vede un bias di selezione dei controlli che in percentuale maggiore sono stati reclutati tra i residenti di Brescia città.

Tabella 5a	Casi LNH			Controlli		odds ratio	IC 95%		P value
	N.	%		N.	%		inf	sup	
Residenza area A (più inquinata)									
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	
Residenza aree A+ B e C (medio inq)									
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
Residenza nel comune di Brescia									
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

Poiché 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 introducendo un bias di selezione. Per tale ragione è stata eseguita anche un’analisi sulla storia residenziale limitata ai soli residenti nel comune di Brescia al momento del reclutamento (figura 5b): in tal caso si è riscontrata un’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.

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.

Tabella 5b	Casi LNH			Controlli		odds ratio	IC 95%		P value
	N.	%		N.	%		inf	sup	
Residenza area A (più inquinata)									
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	
Residenza aree A+ B e C (medio inq)									
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

2.3 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 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.

L'associazione tra lavoro e Linfoma non Hodgkin 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, sesso ed HCV). Si è inoltre voluto tener 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 quindi creato un indicatore composito che tenesse conto sia della durata (anni di lavoro) che della intensità dell'esposizione (i 3 livelli prima citati) con la seguente formula: $(\text{anni di lavoro}/5) * \text{livello di intensità}$.

L'aver lavorato (tabella 6) in agricoltura non risultava avere alcuna associazione con il Linfoma non Hodgkin.

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).

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

Nessuno dei soggetti reclutati aveva lavorato nella fabbrica Caffaro; soltanto un controllo, che lavorava come Tecnico Elettronico per un'altra azienda, riferiva di essere entrato nella Caffaro 5-6 volte.

Tabella 6	Casi LNH			Controlli		odds ratio*	IC 95%		P value
	N.	%		N.	%		inf	sup	
Lavoro in agricoltura									
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
Lavoro in azienda chimica									
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
Lavori con esposizione a PCB									
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

* aggiustato tramite regressione logistica per età, sesso e HCV.

2.4 Livello di istruzione

Non è stata riscontrata (tabella 7) alcuna associazione tra Linfoma non Hodgkin e livello di istruzione.

Tabella 7	Casi Linfoma non Hodgkin		controlli		odds ratio*	IC 95%		Score test for trend of odds
	N.	%	N.	%		inf	sup	
Livello di istruzione								
elementare e media	120	55,8%	127	59,1%	1,00			0,45
diploma	75	34,9%	70	32,6%	1,20	0,77	1,48	
laurea	18	8,4%	18	8,4%	1,19	0,52	1,92	

* aggiustato tramite regressione logistica per età, sesso e HCV.

2.5 Consumo di tabacco

Come mostrato in tabella 8 non si è trovata alcuna associazione tra fumo di tabacco e Linfoma non Hodgkin.

Tabella 8	Casi Linfoma non Hodgkin		controlli		odds ratio	IC 95%		Score test for trend of odds
	N.	%	N.	%		inf	sup	
Abitudine tabagica								
mai	114	53,0%	111	51,6%	1,00			0,81
ex fumatore	69	32,1%	67	31,2%	1,05	0,67	1,66	
fumatore	31	14,4%	36	16,7%	0,89	0,51	1,58	

3. ESPOSIZIONE A POLICLOROBIFENILI (PCB)

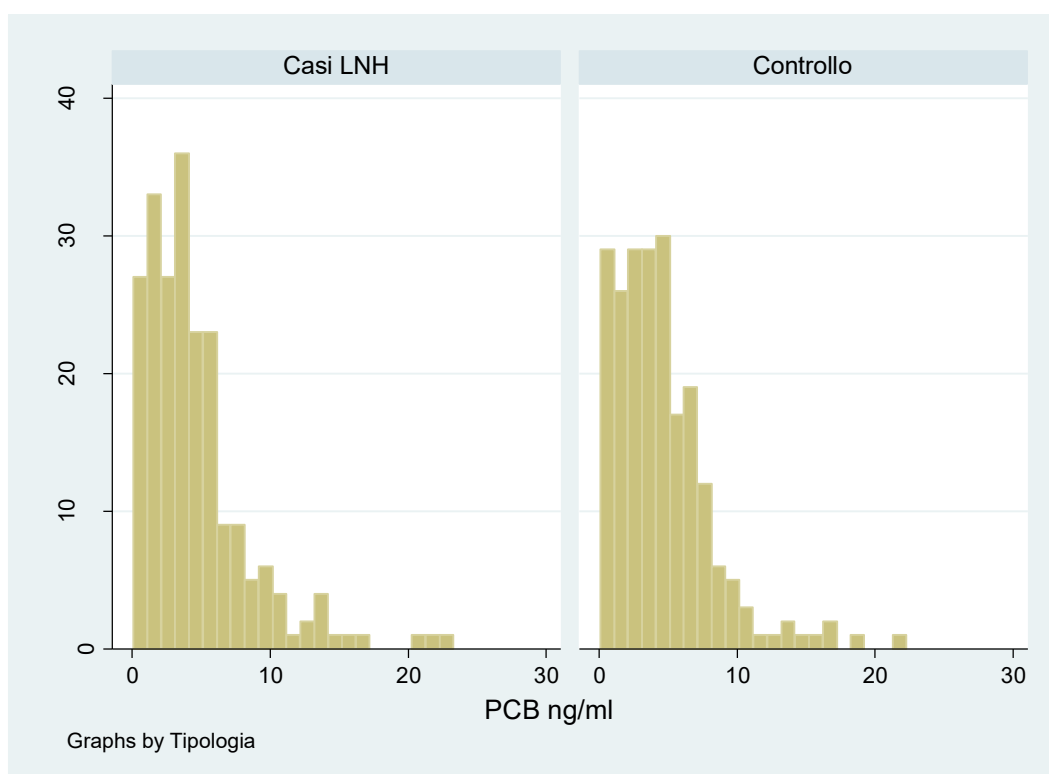
3.1 Distribuzione PCB totali

In tabella 9 si riportano alcuni parametri della distribuzione del valore totale dei PCB per casi e controlli, espressi in ng/ml (valore equivalente a quello in µg/L): i valori appaiono del tutto simili nei due gruppi.

Tabella 9: Valori PCB totali			
	Casi LNH (215)		Controlli (215)
Media	4,54		4,60
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
Kruskal-Wallis test: p=0,42			

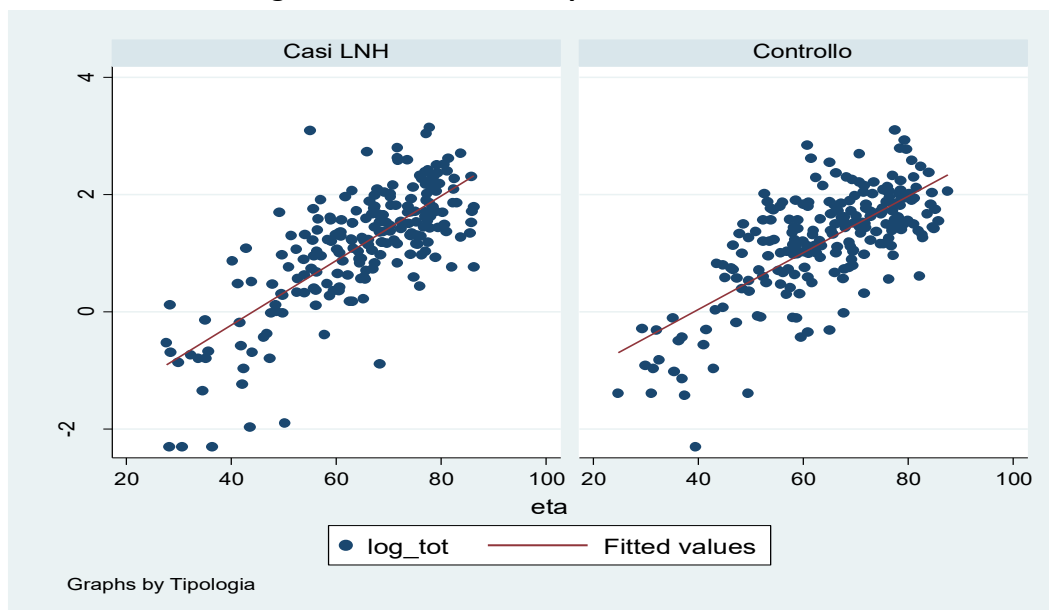
La distribuzione dei PCB totali era fortemente asimmetrica (Skewness test<0,0001; Kurtosis test<0,0001; Shapiro-Wilk W test<0,0001) ma abbastanza simile tra casi e controlli.

Figura 3: Distribuzione PCB nei casi di LNH 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 =0,69) e i controlli (Spearman's rho =0,63).

Figura 4: Distribuzione del logaritmo dei PCB totali per età nei casi di LNH e nei controlli



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 (tabella 10).

Tabella 10	Casi Linfoma non Hodgkin			controlli		
fasce d'età	N.	media	mediana	N.	media	mediana
20-39 anni	13	0,46	0,45	14	0,46	0,39
40-49 anni	22	1,35	1,00	21	1,88	1,78
50-59 anni	34	3,33	2,60	44	3,33	3,10
60-69 anni	60	3,91	3,42	56	4,78	3,76
70-79 anni	67	6,82	5,55	59	6,61	5,55
80 e oltre	19	7,09	6,02	21	6,63	6,27

Le 190 donne arruolate nello studio (tabella 11) avevano un valore medio di PCB totali più elevato dei maschi (5,26 vs 4,32 ng/ml) ma ciò era dovuto al fatto che avevano un'età media più elevata dei maschi (66,7 vs 62,2): aggiustando infatti per età non si riscontrava alcuna differenza tra i due sessi (4,47 vs 4,68; $p=0,9$). Similmente anche i residenti nel comune di Brescia avevano valori più elevati rispetto ai non residenti ma anche in questo caso ciò era dovuto all'età media più elevata dei cittadini arruolati (68,3 vs 62,8): aggiustando per età non si vede alcuna differenza.

Tabella 11: Media e DS PCB totali	Casi LNH	Controlli	Casi e controlli	
			grezzi	aggiustamento per età
maschi	3,97 (3,46)	4,41 (3,47)	4,19 (3,46)	4,47
femmine	5,26 (4,27)	4,85 (3,64)	5,05 (3,97)	4,68
Residenti comune di Brescia	5,42 (3,98)	5,17 (3,84)	5,26 (3,88)	4,67
NON residenti comune di Brescia	4,32 (3,84)	4,32 (3,36)	4,32 (3,62)	4,53

3.2 Distribuzione dei congeneri dei PCB

Come mostrato nella figura 5 e tabella 12 il profilo dei congeneri nei casi e controlli appare del tutto simile, sia considerando i valori medi dei congeneri testati che la percentuale di soggetti con livelli rilevabile di ciascun congenere. Tale profilo appare simile a quanto riscontrato nel plasma dei soggetti arruolati in precedenti indagini di monitoraggio biologico a Brescia [20-22] mentre non è possibile un confronto con il profilo di suoli e alimenti poiché diversi erano stati in tal caso i congeneri ricercati [17-19].

Sette dei 33 congeneri testati non sono stati rilevati in alcun soggetto, mentre i 3 congeneri 180,153 e 138 rappresentano da soli più del 64% dell'intera quota dei PCB totali. I congeneri che sono stati rilevati in almeno il 50% dei soggetti sono 12: 118, 138, 146, 153, 156, 170, 180, 183, 187, 194 e 201 e 196+203.

Figura 5 e tabella 12 .Valori dei 33 congeneri dei PCB nei casi e nei controlli

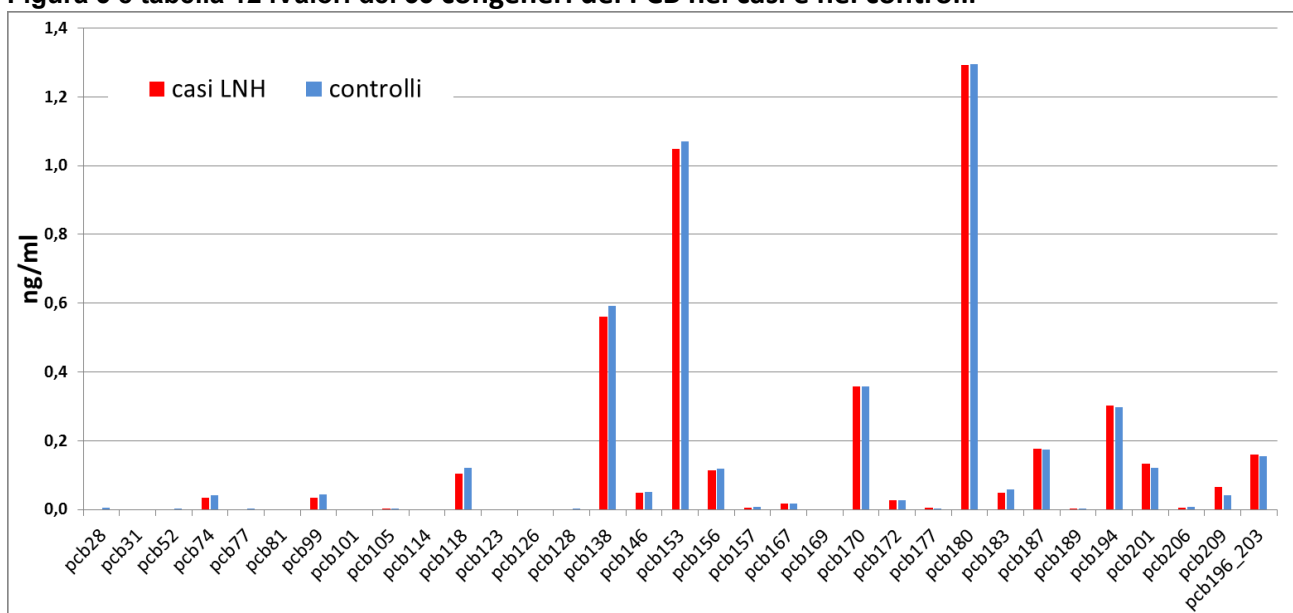


Tabella 12				controlli		
	casi LNH					
CONGENERI	Numero di soggetti con livelli rilevabili	Percentuale di soggetti con livelli rilevabili	valore medio congenere ng/ml	Numero di soggetti con livelli rilevabili	Percentuale di soggetti con livelli rilevabili	valore medio congenere ng/ml
Tri PCB 28	0	0,0%	0,000	3	1,4%	0,004
Tri PCB 31	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Tetra PCB 52	0	0,0%	0,000	1	0,5%	0,001
Tetra PCB 74	76	35,3%	0,034	87	40,5%	0,041
Tetra PCB 77 *	0	0,0%	0,000	1	0,5%	0,000
Tetra PCB 81*	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Penta PCB 99	74	34,4%	0,033	94	43,7%	0,044
Penta PCB 101	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Penta PCB 105*	1	0,5%	0,001	2	0,9%	0,002
Penta PCB 114*	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Penta PCB 118 *	156	72,6%	0,103	159	74,0%	0,121
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	207	96,3%	0,561	208	96,7%	0,591
Esa PCB 146	110	51,2%	0,048	116	54,0%	0,051
Esa PCB 153	210	97,7%	1,048	213	99,1%	1,070
Esa PCB 156*	166	77,2%	0,113	176	81,9%	0,118
Esa PCB 157*	15	7,0%	0,006	19	8,8%	0,006
Esa PCB 167 *	44	20,5%	0,017	45	20,9%	0,018
Esa PCB 169 *	0	0,0%	0,000	0	0,0%	0,000
Epta PCB 170	191	88,8%	0,357	191	88,8%	0,357
Epta PCB 172	65	30,2%	0,027	67	31,2%	0,026
Epta PCB 177	5	2,3%	0,004	5	2,3%	0,003
Epta PCB 180	212	98,6%	1,293	213	99,1%	1,294
Epta PCB 183	105	48,8%	0,049	120	55,8%	0,057
Epta PCB 187	189	87,9%	0,176	190	88,4%	0,174
Epta PCB 189 *	7	3,3%	0,002	7	3,3%	0,002
Octa PCB 194	166	77,2%	0,302	173	80,5%	0,297
Octa PCB 201	166	77,2%	0,133	165	76,7%	0,122
Nona PCB 206	8	3,7%	0,005	11	5,1%	0,006
Deca PCB 209	76	35,3%	0,066	70	32,6%	0,042
Octa PCB	146	67,9%	0,159	142	66,0%	0,154

*Congeneri diossina simili

3.3 PCB e Linfoma non Hodgkin: 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 13 vengono riportati i valori degli Odds Ratio ottenuti tramite analisi logistica multivariata che includeva nell'analisi oltre a quartili PCB anche la positività ad HCV e sesso ed età. Il primo quartile è considerato come livello di riferimento e pertanto l'odds ratio per questo livello è sempre uguale a 1.

Tabella 13		Casi LNH		controlli		odds ratio	IC 95%		test for trend
		N.	%	N.	%		inf	sup	
PCB TOTALI	<= 2,027	58	27,0%	49	22,8%	1,00			0,052
	2,028-3,765	56	26,0%	52	24,2%	0,74	0,40	1,35	
	3,766- 6,030	52	24,2%	56	26,0%	0,53	0,27	1,04	
	>6,030	49	22,8%	58	27,0%	0,51	0,25	1,04	
PCB 118	=0,000	59	27,4%	56	26,0%	1,00			0,155
	>0,000-0,081	54	25,1%	46	21,4%	0,99	0,56	1,75	
	0,082 - 0,147	53	24,7%	55	25,6%	0,75	0,41	1,35	
	> 0,147	49	22,8%	58	27,0%	0,67	0,35	1,28	
PCB 138	< 0,275	57	26,5%	50	23,3%	1,00			0,308
	0,275 - 0,486	53	24,7%	55	25,6%	0,73	0,41	1,32	
	0,487 - 0,726	54	25,1%	54	25,1%	0,72	0,38	1,34	
	> 0,726	51	23,7%	56	26,0%	0,68	0,34	1,33	
PCB 146	=0,000	105	48,8%	99	46,0%	1,00			0,456
	>0,000-0,051	4	1,9%	7	3,3%	0,54	0,15	1,91	
	0,052 - 0,082	52	24,2%	56	26,0%	0,80	0,48	1,33	
	> 0,082	54	25,1%	53	24,7%	0,83	0,47	1,47	
PCB 153	<0,508	57	26,5%	50	23,3%	1,00			0,183
	0,508 - 0,863	53	24,7%	55	25,6%	0,72	0,40	1,30	
	0,864 - 1,352	56	26,0%	52	24,2%	0,73	0,39	1,37	
	>1,352	49	22,8%	58	27,0%	0,60	0,30	1,18	
PCB 156	<0,059	60	27,9%	47	21,9%	1,00			0,122
	0,059-0,104	51	23,7%	57	26,5%	0,59	0,33	1,05	
	0,105- 0,161	52	24,2%	56	26,0%	0,53	0,28	1,00	
	>0,161	52	24,2%	55	25,6%	0,55	0,28	1,10	
PCB 170	< 0,177	57	26,5%	50	23,3%	1,00			0,203
	0,177- 0,301	52	24,2%	56	26,0%	0,71	0,39	1,29	
	0,302 - 0,466	56	26,0%	52	24,2%	0,76	0,40	1,45	
	>0,466	50	23,3%	57	26,5%	0,60	0,30	1,18	
PCB 180	<0,593	58	27,0%	49	22,8%	1,00			0,159
	0,593- 1,106	52	24,2%	56	26,0%	0,67	0,37	1,22	
	1,107- 1,685	54	25,1%	54	25,1%	0,63	0,33	1,22	
	>1,685	51	23,7%	56	26,0%	0,57	0,29	1,15	
PCB 183	= 0,000	110	51,2%	95	44,2%	1,00			0,122
	>0,000 -0,051	4	1,9%	6	2,8%	0,57	0,15	2,13	
	0,052- 0,083	52	24,2%	56	26,0%	0,76	0,46	1,26	
	> 0,083	49	22,8%	58	27,0%	0,66	0,39	1,12	
PCB 187	<0,086	52	24,2%	55	25,6%	1,00			0,917
	0,086- 0,138	60	27,9%	48	22,3%	1,30	0,71	2,40	
	0,139 - 0,229	46	21,4%	62	28,8%	0,72	0,37	1,41	
	> 0,229	57	26,5%	50	23,3%	1,19	0,58	2,43	

PCB 194	<0,122	55	25,6%		52	24,2%	1,00			0,571
	0,122- 0,253	55	25,6%		53	24,7%	0,91	0,50	1,64	
	0,254- 0,406	50	23,3%		58	27,0%	0,62	0,32	1,22	
	> 0,406	55	25,6%		52	24,2%	0,86	0,43	1,69	
PCB 201	<0,054	52	24,2%		55	25,6%	1,00			0,884
	0,054- 0,100	57	26,5%		51	23,7%	1,15	0,62	2,12	
	0,101 - 0,182	48	22,3%		60	27,9%	0,78	0,40	1,52	
	>0,182	58	27,0%		49	22,8%	1,19	0,59	2,42	
PCB 196+203	= 0,000	69	32,1%		73	34,0%	1,00			0,508
	>0,000 -0,142	39	18,1%		34	15,8%	1,17	0,64	2,16	
	0,143- 0,233	58	27,0%		50	23,3%	1,06	0,57	1,95	
	> 0,233	49	22,8%		58	27,0%	0,83	0,44	1,56	

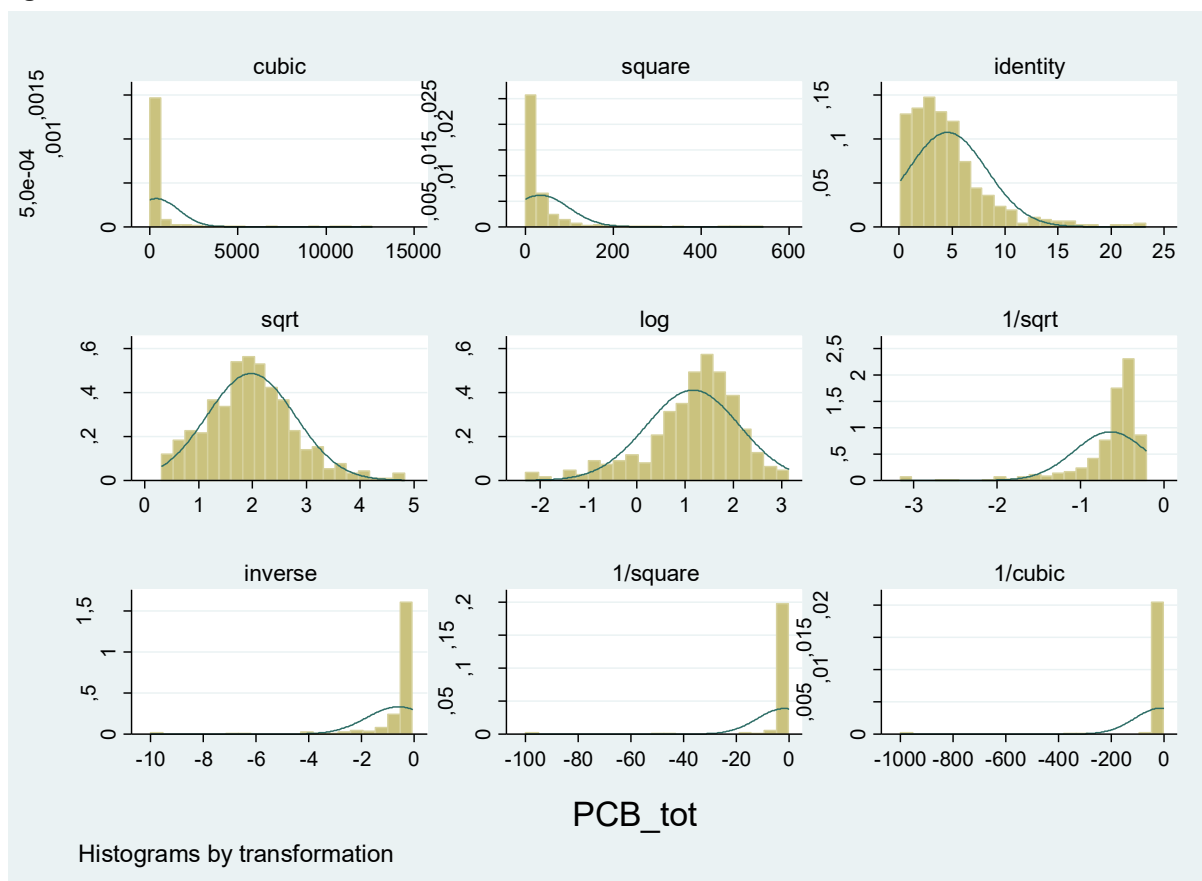
Complessivamente non si nota alcuna associazione tra Linfoma non Hodgkin e livelli crescenti di PCB totali o singoli congeneri, anzi per quanto riguarda i PCB totali si nota una tendenza paradossale con Odds Ratio più bassi al crescere dell'esposizione.

3.4 PCB e Linfoma non Hodgkin: analisi della concentrazione sierica come variabile continua (trasformata radice quadrata)

L'associazione tra PCB e Linfoma non Hodgkin è stata studiata anche utilizzando il valore continuo dei PCB totali e dei congeneri più frequenti utilizzando sia modelli univariati che multivariati (incluso le stesse variabili sopramenzionate: HCV, sesso ed età).

In tal caso è stata usata la radice quadrata del valore dei PCB poiché era quella che più si avvicinava ad una distribuzione normale (figura 6, "sqrt": trasformata radice quadrata).

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



Le analisi sulle radici quadrate dei valori confermano i risultati delle analisi su quartili. Come si può notare dai risultati dell'analisi logistica multivariata (Tabella 14), persiste in modo del tutto simile un'associazione statisticamente significativa tra Linfoma non Hodgkin e positività all'HCV mentre non si nota alcuna associazione con i valori di PCB totali.

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

L'analisi per la trasformata radice quadrata dei singoli congeneri non mostrava alcuna associazione tra i livelli di questi ed il Linfoma non Hodgkin (Tabella 15).

Tabella 15: Analisi logistica multivariata congeneri PCB

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

3.5 PCB e sottotipi di Linfoma non Hodgkin.

L'associazione con i PCB è stata studiata separatamente per le tre tipologie più frequenti di Linfoma non Hodgkin: aggressivi (N=80), indolenti (N=68) e Follicolari (N=60).

L'analisi per quartili (tabella 16) per tutte le tre tipologie non mostra alcuna associazione con livelli crescenti di PCB totali ma al contrario per quanto riguarda i LNH indolenti si nota una tendenza paradossale con Odds Ratio più bassi al crescere dell'esposizione a PCB totali.

Tabella 16: Analisi logistica multivariata sui quartili PCB per tipologie dei LNH

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	

L'analisi logistica multivariata sulla radice quadrata dei PCB totali mostrava per tutte le tipologie di LNH (Tabella 17) un'associazione statisticamente significativa con la positività all'HCV mentre non si nota alcuna associazione con i valori di PCB totali.

Tabella 17: Analisi logistica multivariata dei congeneri PCB (trasformata radice quadrata) per tipologie dei LNH

		odds ratio	IC 95%		P value
			inf	sup	
AGGRESSIVI	Sesso (Femmine vs maschi)	0,76	0,44	1,31	0,32
	età	1,01	0,98	1,04	0,43
	Infezione da HCV	3,36	0,98	11,52	0,05
	PCB totali	0,85	0,55	1,30	0,45
INDOLENTI	Sesso (Femmine vs maschi)	1,01	0,57	1,80	0,97
	età	1,03	1,00	1,06	0,05
	Infezione da HCV	3,39	0,98	11,71	0,05
	PCB totali	0,79	0,50	1,26	0,32
FOLLICOLARI	Sesso (Femmine vs maschi)	1,22	0,68	2,22	0,51
	Età	0,98	0,95	1,01	0,14
	Infezione da HCV	4,77	1,29	17,71	0,02
	PCB totali	1,05	0,63	1,73	0,86

4. POLICLOROBIFENILI E LINFOMA NON HODGKIN: 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).

Come su può notare (tabella 18) l'età media nei residenti del comune di Brescia era di 5-7 anni più elevata rispetto ai non residenti nel comune di Brescia e questo spiegava il valore della media aritmetica dei PCB totali moderatamente più elevato in essi, valore che però era del tutto simile se aggiustato per età (ultima riga in *italico*). L'analisi della varianza aggiustata per età e sesso mostrava infatti che non vi erano differenze nel valore di PCB totali (trasformata della radice quadrata):

- né tra casi e controlli residenti nel comune di Brescia ($p=0,7$);
- né tra casi e controlli residenti fuori dal comune di Brescia ($p=0,12$);
- né, in generale, tra residenti e non nel comune di Brescia ($p=0,7$).

Tabella 18	comune di Brescia		extra comune di Brescia	
	Casi	Controlli	Casi	Controlli
N.	42	71	173	144
Età media (SD)	68,4 (12,5)	68,2 (12,6)	63,5 (13,9)	61,8 (13,6)
Femmine	19 (45,2%)	36 (50,7%)	76 (43,9%)	59 (41,0%)
PCB valori				
Media	5,42	5,18	4,32	4,32
SD	3,98	3,84	3,84	3,36
25° centile	2,63	2,68	1,72	1,98
Mediana	4,58	4,16	3,43	3,90
75° centile	6,64	6,57	5,54	5,86
95° centile	13,39	14,16	12,66	9,81
<i>Media aggiustata per età</i>	<i>4,81</i>	<i>4,60</i>	<i>4,42</i>	<i>4,66</i>

4.1 Analisi per quartili stratificata per residenza nel comune di Brescia.

Con la stessa metodologia descritta per il paragrafo 3.3 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 18) e per i non residenti (tabella 19): per nessuno dei due gruppi si è riscontrata un'associazione statisticamente significativa tra Linfoma non Hodgkin e livelli crescenti di PCB

Per quanto riguarda i residenti nel comune di Brescia (tabella 19) non si nota alcuna associazione significativa tra Linfoma non Hodgkin e livelli crescenti di PCB sia totali che dei singoli in congeneri.

Per quanto riguarda i non residenti nel comune di Brescia (tabella 20) si nota 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 19		Casi LNH		controlli		odds ratio	IC 95%		test for trend
		N.	%	N.	%		inf	sup	
PCB TOTALI	<= 2,027	6	14,3%	13	18,3%	1,00			0,563
	2,028-3,765	10	23,8%	20	28,2%	1,54	0,39	6,04	
	3,766- 6,030	13	31,0%	15	21,1%	2,67	0,55	12,99	
	>6,030	13	31,0%	23	32,4%	1,79	0,40	8,07	
PCB 118	=0,000	8	19,0%	15	21,1%	1,00			0,511
	>0,000-0,081	11	26,2%	13	18,3%	1,55	0,43	5,51	
	0,082 - 0,147	12	28,6%	18	25,4%	1,02	0,28	3,76	
	> 0,147	11	26,2%	25	35,2%	0,81	0,20	3,20	
PCB 138	< 0,275	7	16,7%	14	19,7%	1,00			0,501
	0,275 - 0,486	9	21,4%	20	28,2%	1,15	0,43	5,51	
	0,487 - 0,726	15	35,7%	18	25,4%	2,11	0,28	3,76	
	> 0,726	11	26,2%	19	26,8%	1,53	0,20	3,20	
PCB 146	=0,000	16	38,1%	30	42,3%	1,00			0,496
	>0,000-0,051	0	0,0%	3	4,2%	1,00	0,30	4,43	
	0,052 - 0,082	15	35,7%	18	25,4%	1,68	0,50	8,83	
	> 0,082	11	26,2%	20	28,2%	1,26	0,34	6,87	
PCB 153	<0,508	6	14,3%	14	19,7%	1,00			0,541
	0,508 - 0,863	10	23,8%	21	29,6%	1,60	0,00	0,00	
	0,864 - 1,352	15	35,7%	14	19,7%	3,46	0,61	4,63	
	>1,352	11	26,2%	22	31,0%	1,69	0,41	3,88	
PCB 156	<0,059	9	21,4%	11	15,5%	1,00			0,915
	0,059-0,104	9	21,4%	22	31,0%	0,51	0,40	6,40	
	0,105- 0,161	10	23,8%	17	23,9%	0,71	0,77	15,43	
	>0,161	14	33,3%	21	29,6%	0,80	0,37	7,63	
PCB 170	< 0,177	7	16,7%	15	21,1%	1,00			0,427
	0,177- 0,301	11	26,2%	19	26,8%	1,54	0,15	1,81	
	0,302 - 0,466	9	21,4%	16	22,5%	1,42	0,19	2,66	
	>0,466	15	35,7%	21	29,6%	1,86	0,21	3,07	
PCB 180	<0,593	7	16,7%	11	15,5%	1,00			0,843
	0,593- 1,106	10	23,8%	21	29,6%	0,86	0,43	5,56	
	1,107- 1,685	10	23,8%	14	19,7%	1,21	0,35	5,72	
	>1,685	15	35,7%	25	35,2%	1,03	0,48	7,14	
PCB 183	= 0,000	16	38,1%	30	42,3%	1,00			0,519
	>0,000 -0,051	0	0,0%	3	4,2%	1,00	0,23	3,16	
	0,052- 0,083	11	26,2%	17	23,9%	1,23	0,29	5,02	
	> 0,083	15	35,7%	21	29,6%	1,28	0,26	4,01	
PCB 187	<0,086	5	11,9%	17	23,9%	1,00			0,154
	0,086- 0,138	10	23,8%	10	14,1%	6,63	0,00	0,00	
	0,139 - 0,229	11	26,2%	24	33,8%	2,82	0,40	3,81	
	> 0,229	16	38,1%	20	28,2%	5,78	0,46	3,58	
PCB 194	<0,122	8	19,0%	11	15,5%	1,00			0,799
	0,122- 0,253	9	21,4%	20	28,2%	0,70	1,36	32,42	
	0,254- 0,406	10	23,8%	14	19,7%	0,99	0,56	14,19	
	> 0,406	15	35,7%	26	36,6%	0,76	1,09	30,80	
PCB 201	<0,054	7	16,7%	15	21,1%	1,00			0,208
	0,054- 0,100	7	16,7%	16	22,5%	1,06	0,26	4,28	
	0,101 - 0,182	11	26,2%	19	26,8%	1,56	0,39	6,16	
	>0,182	17	40,5%	21	29,6%	2,05	0,52	8,06	
PCB 196+203	= 0,000	7	16,7%	23	32,4%	1,00			0,214
	>0,000 -0,142	9	21,4%	11	15,5%	3,32	0,90	12,17	
	0,143- 0,233	10	23,8%	12	16,9%	3,46	0,81	14,80	
	> 0,233	16	38,1%	25	35,2%	2,82	0,78	10,18	

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	
PCB 118	=0,000	51	29,5%	41	28,5%	1,00			0,229
	>0,000-0,081	43	24,9%	33	22,9%	0,87	0,46	1,67	
	0,082 - 0,147	41	23,7%	37	25,7%	0,68	0,35	1,33	
	> 0,147	38	22,0%	33	22,9%	0,67	0,31	1,44	
PCB 138	< 0,275	50	28,9%	36	25,0%	1,00			0,071
	0,275 - 0,486	44	25,4%	35	24,3%	0,64	0,32	1,27	
	0,487 - 0,726	39	22,5%	36	25,0%	0,51	0,25	1,05	
	> 0,726	40	23,1%	37	25,7%	0,49	0,22	1,08	
PCB 146	=0,000	89	51,4%	69	47,9%	1,00			0,171
	>0,000-0,051	4	2,3%	4	2,8%	0,69	0,16	2,92	
	0,052 - 0,082	37	21,4%	38	26,4%	0,61	0,34	1,12	
	> 0,082	43	24,9%	33	22,9%	0,70	0,35	1,37	
PCB 153	<0,508	51	29,5%	36	25,0%	1,00			0,034
	0,508 - 0,863	43	24,9%	34	23,6%	0,62	0,32	1,23	
	0,864 - 1,352	41	23,7%	38	26,4%	0,46	0,22	0,95	
	>1,352	38	22,0%	36	25,0%	0,43	0,19	0,97	
PCB 156	<0,059	51	29,5%	36	25,0%	1,00			0,038
	0,059-0,104	42	24,3%	35	24,3%	0,60	0,30	1,18	
	0,105- 0,161	42	24,3%	39	27,1%	0,43	0,20	0,91	
	>0,161	38	22,0%	34	23,6%	0,42	0,18	0,99	
PCB 170	< 0,177	50	28,9%	35	24,3%	1,00			0,024
	0,177- 0,301	41	23,7%	37	25,7%	0,52	0,26	1,06	
	0,302 - 0,466	47	27,2%	36	25,0%	0,53	0,24	1,14	
	>0,466	35	20,2%	36	25,0%	0,34	0,14	0,79	
PCB 180	<0,593	51	29,5%	38	26,4%	1,00			0,076
	0,593- 1,106	42	24,3%	35	24,3%	0,63	0,31	1,27	
	1,107- 1,685	44	25,4%	40	27,8%	0,48	0,22	1,03	
	>1,685	36	20,8%	31	21,5%	0,47	0,20	1,11	
PCB 183	= 0,000	94	54,3%	65	45,1%	1,00			0,023
	>0,000 -0,051	4	2,3%	3	2,1%	0,87	0,19	4,08	
	0,052- 0,083	41	23,7%	39	27,1%	0,62	0,35	1,12	
	> 0,083	34	19,7%	37	25,7%	0,49	0,25	0,93	
PCB 187	<0,086	47	27,2%	38	26,4%	1,00			0,349
	0,086- 0,138	50	28,9%	38	26,4%	0,81	0,40	1,62	
	0,139 - 0,229	35	20,2%	38	26,4%	0,52	0,24	1,13	
	> 0,229	41	23,7%	30	20,8%	0,75	0,32	1,75	
PCB 194	<0,122	47	27,2%	41	28,5%	1,00			0,645
	0,122- 0,253	46	26,6%	33	22,9%	0,95	0,47	1,92	
	0,254- 0,406	40	23,1%	44	30,6%	0,47	0,21	1,07	
	> 0,406	40	23,1%	26	18,1%	0,94	0,40	2,18	
PCB 201	<0,054	45	26,0%	40	27,8%	1,00			0,577
	0,054- 0,100	50	28,9%	35	24,3%	1,05	0,51	2,13	
	0,101 - 0,182	37	21,4%	41	28,5%	0,58	0,26	1,28	
	>0,182	41	23,7%	28	19,4%	0,96	0,40	2,28	
PCB 196+203	= 0,000	62	35,8%	50	34,7%	1,00			0,093
	>0,000 -0,142	30	17,3%	23	16,0%	0,82	0,40	1,70	
	0,143- 0,233	48	27,7%	38	26,4%	0,67	0,33	1,36	
	> 0,233	33	19,1%	33	22,9%	0,51	0,23	1,14	

4.2 Analisi sulla radice quadrata PCB stratificata per residenza nel comune di Brescia.

L'associazione tra PCB e Linfoma non Hodgkin è stata studiata anche utilizzando la radice quadrata del valore continuo dei PCB totali e dei congeneri più frequenti aggiustando per sesso, età e positività al HCV. In tabella 21 sono riportati i risultati per i residenti nel comune di Brescia e in tabella 22 per i non residenti.

Le analisi di entrambi i gruppi non mostravano alcuna associazione statisticamente significativa tra Linfoma non Hodgkin e valori crescenti di PCB. Per i non residenti nel comune di Brescia gli Odds Ratio erano quasi sempre inferiori all'unità indicando un tendenza all'associazione inversa, anche se in nessun caso si raggiungeva la significatività statistica.

Tabella 21: Analisi logistica su valore continuo PCB totali e congeneri (residenti città di Brescia)

Variabili	odds ratio	IC 95%		P value
		inf	sup	
PCB totali (radice quadrata)	1,15	0,65	2,03	0,63
pcb118 (radice quadrata)	0,09	0,00	3,82	0,20
pcb138 (radice quadrata)	1,20	0,18	7,96	0,85
pcb146 (radice quadrata)	0,28	0,00	51,26	0,63
pcb153 (radice quadrata)	1,35	0,37	4,95	0,65
pcb156 (radice quadrata)	0,53	0,01	26,70	0,75
pcb170 (radice quadrata)	1,82	0,22	15,34	0,58
pcb180 (radice quadrata)	1,28	0,44	3,75	0,65
pcb183 (radice quadrata)	0,55	0,01	55,77	0,80
pcb187 (radice quadrata)	1,76	0,11	28,53	0,69
pcb194 (radice quadrata)	0,92	0,15	5,76	0,93
pcb201 (radice quadrata)	3,31	0,19	58,39	0,41
pcb196_203 (radice quadrata)	3,40	0,24	48,01	0,37

Tabella 22: Analisi logistica su valore continuo PCB totali e congeneri (NON residenti in città di Brescia)

Variabili	odds ratio	IC 95%		P value
		inf	sup	
PCB totali (radice quadrata)	0,75	0,51	1,10	0,14
pcb118 (radice quadrata)	0,24	0,04	1,52	0,13
pcb138 (radice quadrata)	0,37	0,13	1,07	0,07
pcb146 (radice quadrata)	0,20	0,01	4,39	0,31
pcb153 (radice quadrata)	0,52	0,24	1,16	0,11
pcb156 (radice quadrata)	0,15	0,01	1,74	0,13
pcb170 (radice quadrata)	0,42	0,10	1,80	0,24
pcb180 (radice quadrata)	0,64	0,30	1,36	0,25
pcb183 (radice quadrata)	0,08	0,00	1,21	0,07
pcb187 (radice quadrata)	0,70	0,11	4,50	0,71
pcb194 (radice quadrata)	0,89	0,23	3,40	0,87
pcb201 (radice quadrata)	1,66	0,21	13,09	0,63
pcb196_203 (radice quadrata)	0,57	0,08	4,00	0,57

5. CONFRONTO LIVELLI PCB DEI CONTROLLI CON VALORI RILEVATI NEL CONTESTO LOCALE

5.1 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 [25, 26] ed in articoli scientifici[22] e che possono essere usati per confronto.

I controlli arruolati nell'attuale studio ed in quello sul melanoma sono stati complessivamente 280 e in tali soggetti si sono riscontrati valori di PCB mediamente più bassi rispetto a quelli dei residenti in aree non inquinate arruolati nello studio del 2013-14, per tutte le classi d'età (tabella 23).

Tabella 23: Valori medi e mediani dei PCB totali per fasce d'età nei controlli degli studi caso-controllo sul melanoma e sui LNH (2015-18) e nei residenti in aree di Brescia non contaminate nelle indagini campionarie del 2013-14.

Età	controlli (2014-18)			residenti in aree di Brescia non inquinate (2013-14)		
	N.	media PCB	mediana	N.	media PCB	mediana
20-39 anni	30	0,47	0,34	100	0,65	0,53
40-49 anni	45	1,82	1,13	65	2,01	1,74
50-59 anni	59	3,42	2,74	59	4,49	4,12
60-69 anni	63	4,65	3,73	57	7,33	6,44
70-79 anni	60	6,53	5,54	37	11,82	9,3
80 e oltre	23	6,71	6,74			

5.2 Andamento nel tempo dei valori di PCB nei soggetti arruolati negli studi caso-controllo su melanoma e LNH

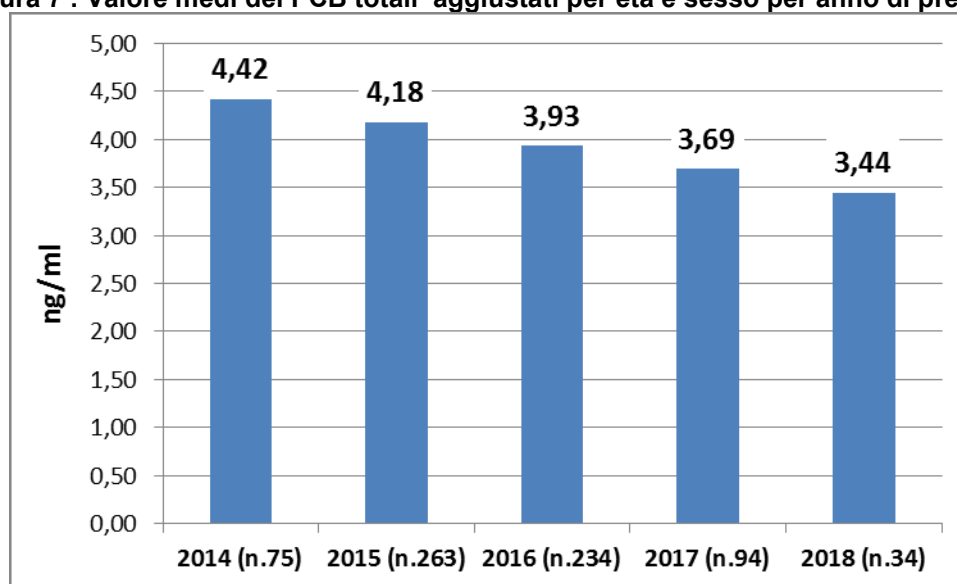
Nel corso degli studi caso-controllo su melanoma e LNH sono stati reclutati in totale 700 soggetti (280 controlli, 205 casi di melanoma e 215 LNH) in un periodo relativamente lungo che va dal 16/07/2014 al 26/04/2018. Il valore dei PCB totali (radice quadrata), analizzato tramite un modello di regressione lineare multivariata, mostrava oltre alla forte associazione con l'età anche un'associazione inversa, statisticamente significativa, con la data di prelievo ($p=0,003$) mentre sesso e residenza nel comune di Brescia non mostravano alcuna associazione.

Anche accorpendo i prelievi per anno (figura7) si apprezza la costante diminuzione dei livelli medi di PCB totali (-6% annuo).

Anche limitando l'analisi ai soli 280 controlli con prelievi dal 30/10/2014 al 26/04/2018 si apprezzava oltre alla forte associazione con l'età anche un'associazione inversa, statisticamente significativa, con la data di prelievo ($p=0,017$) mentre sesso e residenza nel comune di Brescia non mostravano alcuna associazione.

Tale dati sembrano indicare che anche in un periodo relativamente breve, successivo a quello delle indagini trasversali campionarie, vi sia una continua diminuzione dei livelli sierici di PCB nella popolazione.

Figura 7 : Valore medi dei PCB totali aggiustati per età e sesso per anno di prelievo



CONCLUSIONI

1. Lo studio ha trovato una significativa associazione tra Linfoma non Hodgkin ed infezione da HCV (+260%).
2. L'aver lavorato in azienda chimica mostra un'associazione con il Linfoma non Hodgkin ai limiti della significatività statistica: i piccoli numeri degli esposti a tali lavori non permette di trarre conclusioni ma sembra confermare che tale esposizione lavorativa possa essere un fattore di rischio per il Linfoma non Hodgkin.
Nessuna associazione con il Linfoma non Hodgkin si è invece riscontrata per l'aver eseguito lavori che comportavano una possibile esposizione a PCB.
3. Non si è trovata alcuna associazione tra residenza nel comune di Brescia con il Linfoma non Hodgkin. Mentre limitando l'analisi ai soli residenti nel comune di Brescia è stata trovata un'associazione ai limiti della significatività statistica con l'aver risieduto nelle aree del comune più contaminate.
4. I valori di PCB che sono stati riscontrati nei soggetti di questo studio sono mediamente più bassi rispetto a quelli dei residenti in aree non inquinate arruolati nello studio del 2013-14 per tutte le classi d'età.
5. I livelli di PCB sierici osservati mostrano oltre alla nota associazione con l'età (i soggetti oltre i 70 anni hanno valori 15-20 volte più elevati di coloro con meno di 40 anni) anche una tendenza alla riduzione con il passare del tempo (-6% annuo).

Linfoma non Hodgkin e PCB

Non è stata trovata alcuna associazione tra Linfoma non Hodgkin 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 (radice quadrata dei PCB totali o di suoi congeneri) che livelli categorici per quartili non si è trovata alcuna associazione con il Linfoma non Hodgkin
- L'analisi separata per le tipologie più frequenti di LNH (aggressivi, indolenti, follicolari) mostrava simili risultati.
- 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 Linfoma non Hodgkin e livelli crescenti di PCB.
- 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 [15] svolto in soggetti residenti in Svezia ed Italia si è riscontrato un simile trend inverso.

Gli studi caso-controllo su base ospedaliera, come il presente, hanno il limite di arruolare quali controlli soggetti 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, Ortopedia ed Oculistica tra soggetti con patologie quali patologie vascolari periferiche, ernie addominali, traumatismi, problemi oculistici per le quali non vi è attualmente evidenza di associazione con esposizione a PCB sierico; per cui si ritiene improbabile che vi sia stato un bias di selezione. Inoltre i livelli dei PCB sierici totali dei controlli ospedalieri degli studi caso-controllo sono pressoché sovrapponibili, a parità di età, a quelli dei controlli di popolazione, residenti in aree della città non inquinate, esaminati nell'indagine campionaria del 2013-14.

In conclusione, nel presente studio non si è riscontrata un'associazione tra gli attuali livelli plasmatici di PCB e la presenza di un Linfoma non Hodgkin.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Curado MP et al. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. IX. Lyon, France: International Agency of Research on Cancer Scientific Publications; 2007. No 160.
- 2) Melbye and Trichopoulos. Non-Hodgkin's lymphomas. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, Eds. TextBook of cancer epidemiology. New York, Oxford University Press 2002; 535-555.
- 3) Bosetti C, et al. Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: the end of an epidemic? Int J Cancer 2008;123:1917-1923.
- 4) AIRTUM e AIOM, I numeri del cancro in Italia 2018, disponibile il 02/10/2018 alla pagina web: <https://www.registri-tumori.it/cms/pubblicazioni/i-numeri-del-cancro-italia-2018>
- 5) Datta S, Chatterjee S, Policegoudra RS, Gogoi HK, Singh L. Hepatitis viruses and non-Hodgkin's lymphoma: A review. World J Virol. 2012 Dec 12; 1(6):162-173. Review.
- 6) Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Chang ET, Cole P, Mandel JS, Trichopoulos D. The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. Int J Cancer. 2007;120 Suppl 12:1-39. Review.
- 7) Hjalgrim H, Engels EA. Infectious aetiology of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiological evidence. J Intern Med. 2008 Dec; 264(6):537-48.
- 8) 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
- 9) IARC, Polychlorinated Biphenyls and Polybrominated Biphenyls. Volume 107 (2016). Disponibile il 13/04/2017 alla pagina WEB: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol107/>
- 10) Rothman N, Cantor KP, Blair A, Bush D, Brock JW, Helzlsouer K, et al. A nested case-control study of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine residues. Lancet 1997;350:240-4
- 11) Freeman MD, Kohles SS. Plasma levels of polychlorinated biphenyls, non-Hodgkin lymphoma, and causation. J Environ Public Health. 2012;2012
- 12) Pesatori AC, Consonni D, Rubagotti M, Grillo P, Bertazzi PA. Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident": twenty years of follow-up. Environ Health. 2009;8:39.
- 13) Kramer S, Hikel SM, Adams K, Hinds D, Moon K. Current status of the epidemiologic evidence linking polychlorinated biphenyls and non-hodgkin lymphoma, and the role of immune dysregulation. Environ Health Perspect. 2012 Aug;120(8):1067-75

- 14) Zani C, Toninelli G, Filisetti B, Donato F. Polychlorinated biphenyls and cancer: an epidemiological assessment. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2013;31(2):99-144.
- 15) Kelly, R.S. et al. Prediagnostic plasma concentrations of organochlorines and risk of B-cell non-Hodgkin lymphoma in envirogenomarkers: a nested case-control study. *Environ. Health* 2017 Feb 16;16(1):9.
- 16) 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/relfinaliects1.pdf>
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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
- 22) 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
- 23) Zona A, Pasetto R, Fazzo L, Iavarone I, Bruno C, Pirastu R, Comba P. SENTIERI (Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento). Quinto Rapporto. *Epidemiologia & Prevenzione*, sottoposto per pubblicazione
- 24) Maifredi G, Donato F, Magoni M, Orizio G, Gelatti U, Maiolino P, Zani C, Vassallo F, Scarcella C. Polychlorinated biphenyls and non-Hodgkin's lymphoma: A case-control study in Northern Italy. *Environ Res.* 2011 Feb;111(2):254-9

- 25) ASL Brescia, Marzo 2014. "Esposizione a PCB nella popolazione dei comuni di Brescia, Castel Mella e Capriano del Colle. Disponibile il 16/10/2018 alla pagina WEB: <https://www.ats-brescia.it/bin/index.php?id=303>
- 26) ASL Brescia, Novembre 2014. PCB Sierici nel 2014 - Popolazione di Castel Mella e Capriano del Colle. Disponibile il 16/10/2018 alla pagina WEB: <https://www.ats-brescia.it/bin/index.php?id=303>