

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ATS Brescia

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

Aprile 2017

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

INVESTIGATORI E PARTNER DELO STUDIO

Investigatori

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

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

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

Comitato redazione per analisi e pubblicazione dati:

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

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

Responsabile del finanziamento: Regione Lombardia e Ministero Ambiente

Sommario

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

INTRODUZIONE

Melanoma

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

I PCB

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

PCB e Melanoma

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

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

Il SIN Brescia – Caffaro

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

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

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

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

Obiettivi dello studio

Gli obiettivi dello studio dichiarati nel protocollo erano i seguenti:

Obiettivo primario

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

Obiettivi secondari

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

METODI

DISEGNO DELLO STUDIO

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

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

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

CRITERI INCLUSIONE.

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

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

RACCOLTA DEI DATI

Questionario

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

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

Esami di laboratorio

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

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

ANALISI DEI DATI

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

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

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

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

Tutti i test statistici sono stati condotti usando la soglia del 5% ($p=0,05$) per rifiutare l'ipotesi nulla con test a due code.

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

COMITATO ETICO E CONSENSO INFORMATO

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

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

RESPONSABILITÀ DELLA RICERCA E FINANZIAMENTO

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

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

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

RISULTATI

1. ARRUOLAMENTO e TIPOLOGIA DI MELANOMA

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

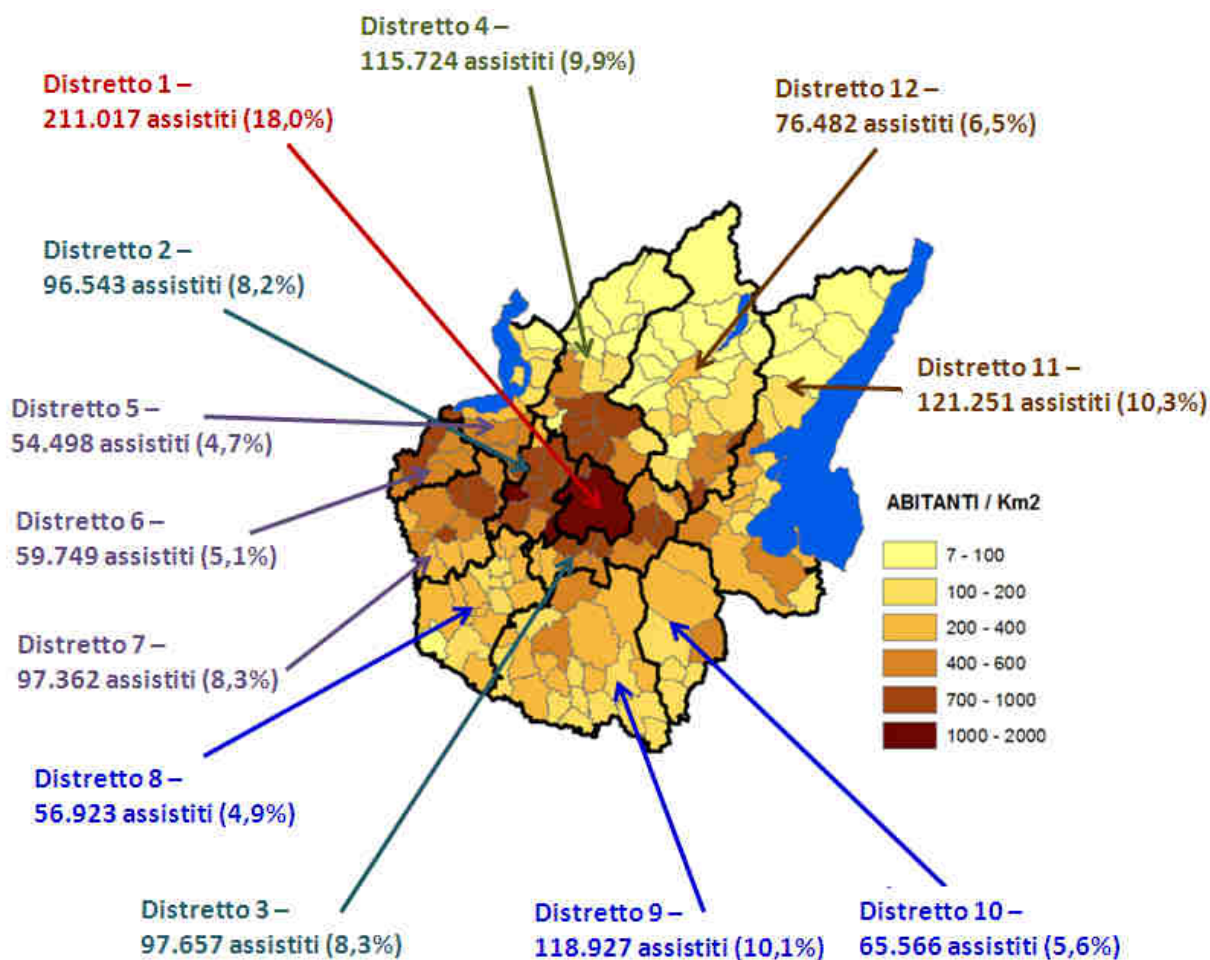
Come da protocollo la distribuzione per età, sesso è simile per controlli e casi. Anche la numerosità dei soggetti residenti a Brescia città era simile per casi e controlli (tabella-1).

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

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

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

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



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

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

2. FATTORI DI RISCHIO COSTITUZIONALI ed ESPOSIZIONE A RAGGI UV

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. ALTRE ESPOSIZIONI

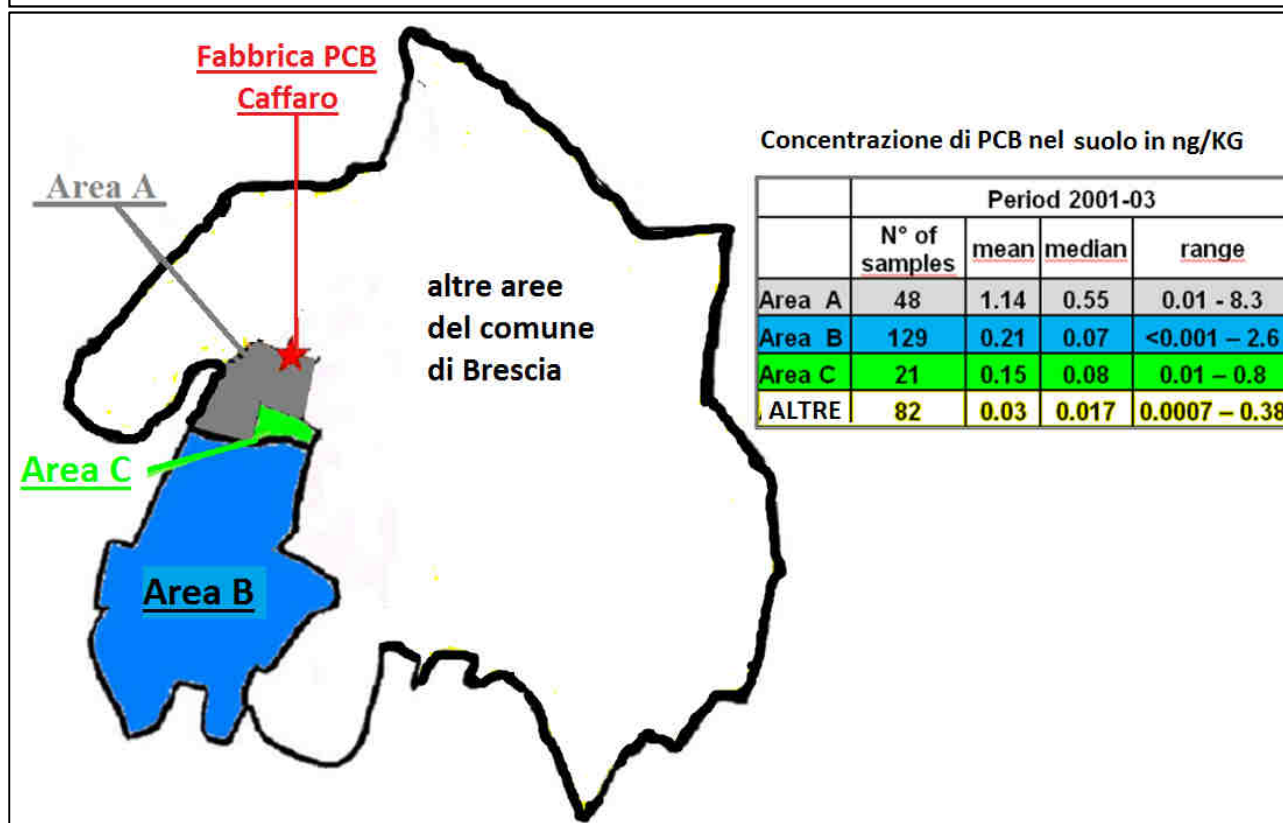
In questo capitolo vengono presentati i risultati relativi ad esposizione residenziale, lavorativa, livello di studio ed abitudine al fumo di sigaretta.

3.1 Esposizione residenziale

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

3.2 Esposizione lavorativa

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

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

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

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

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

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

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

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

3.3 Livello di istruzione

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

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

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

3.4 Consumo di tabacco

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

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

4. ESPOSIZIONE A POLICLOROBIFENILI (PCB)

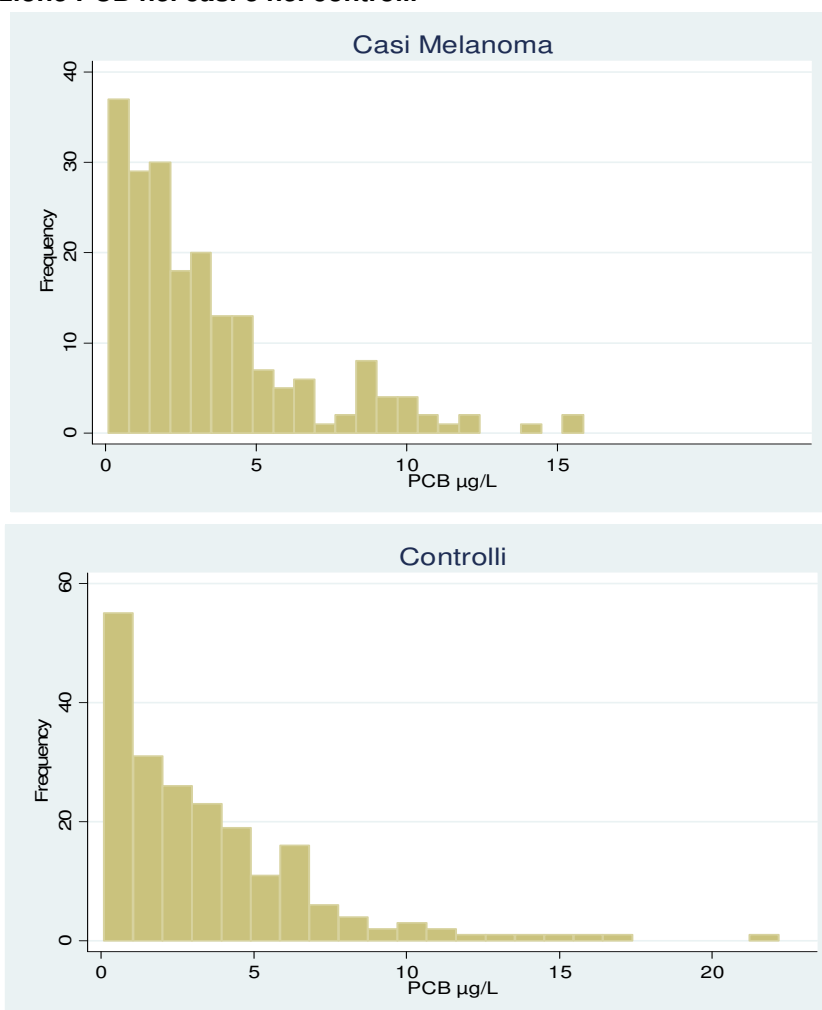
4.1 Distribuzione PCB totali

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

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

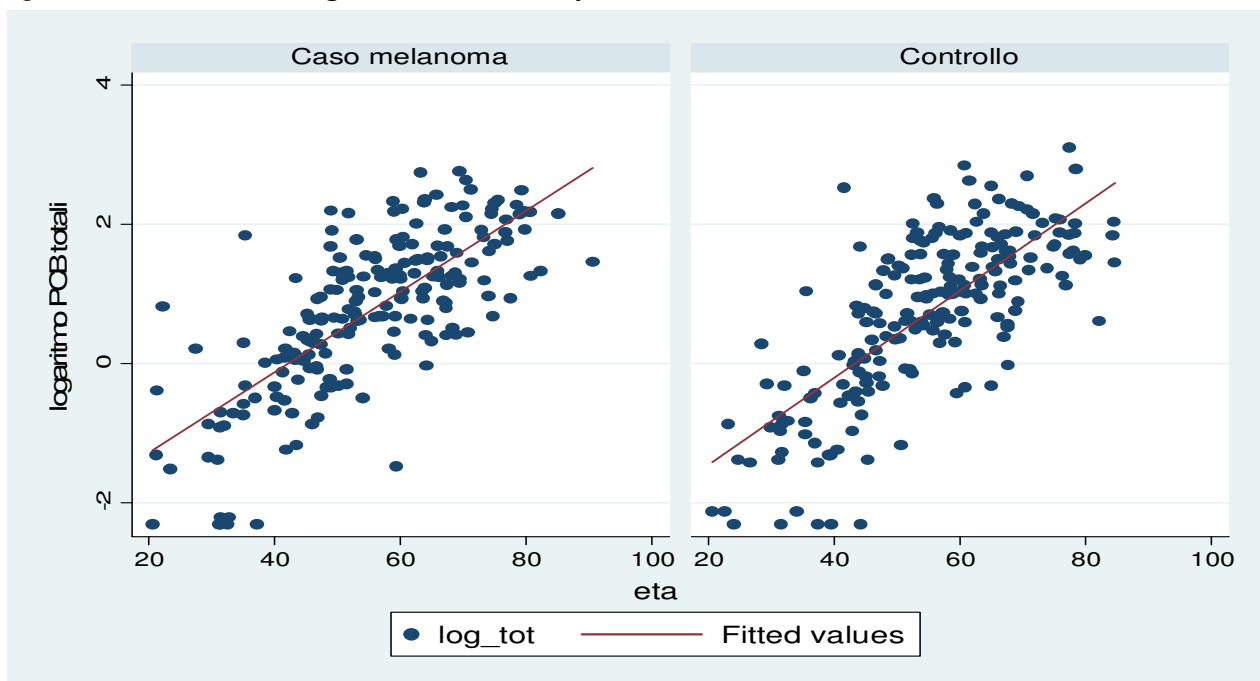
La distribuzione dei PCB totali era fortemente asimmetrica (Skewness test<0,0001; Kurtosis test<0,0001; Shapiro-Wilk W test<0,0001) ma abbastanza simile tra casi e controlli.

Figura 3: Distribuzione PCB nei casi e nei controlli



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

Figura 4: Distribuzione logaritmo PCB totali per età



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

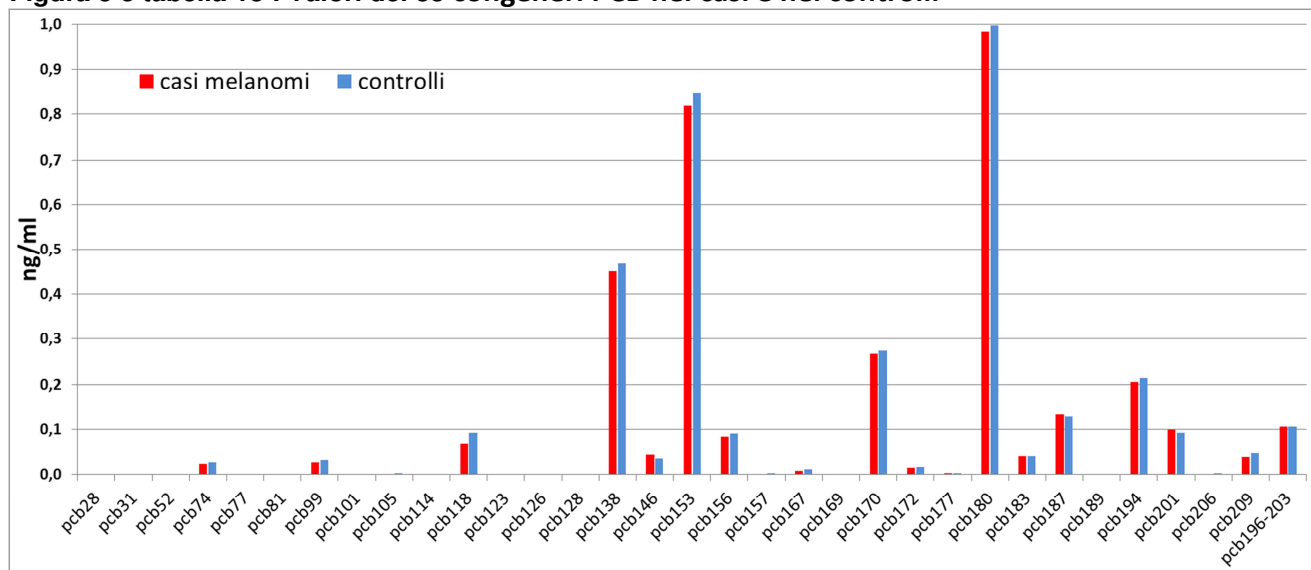
| Tabella 12 | Casi melanoma | | | controlli | | |
|--------------------|----------------------|--------------|----------------|------------------|--------------|----------------|
| fasce d'età | N. | media | mediana | N. | media | mediana |
| 20-39 anni | 26 | 0,74 | 0,42 | 30 | 0,47 | 0,34 |
| 40-49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

4.2 Distribuzione dei congeneri PCB

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

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

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



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

*Congeneri diossina simili

4.3 PCB ed associazione con melanoma: analisi per quartili

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

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

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

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

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

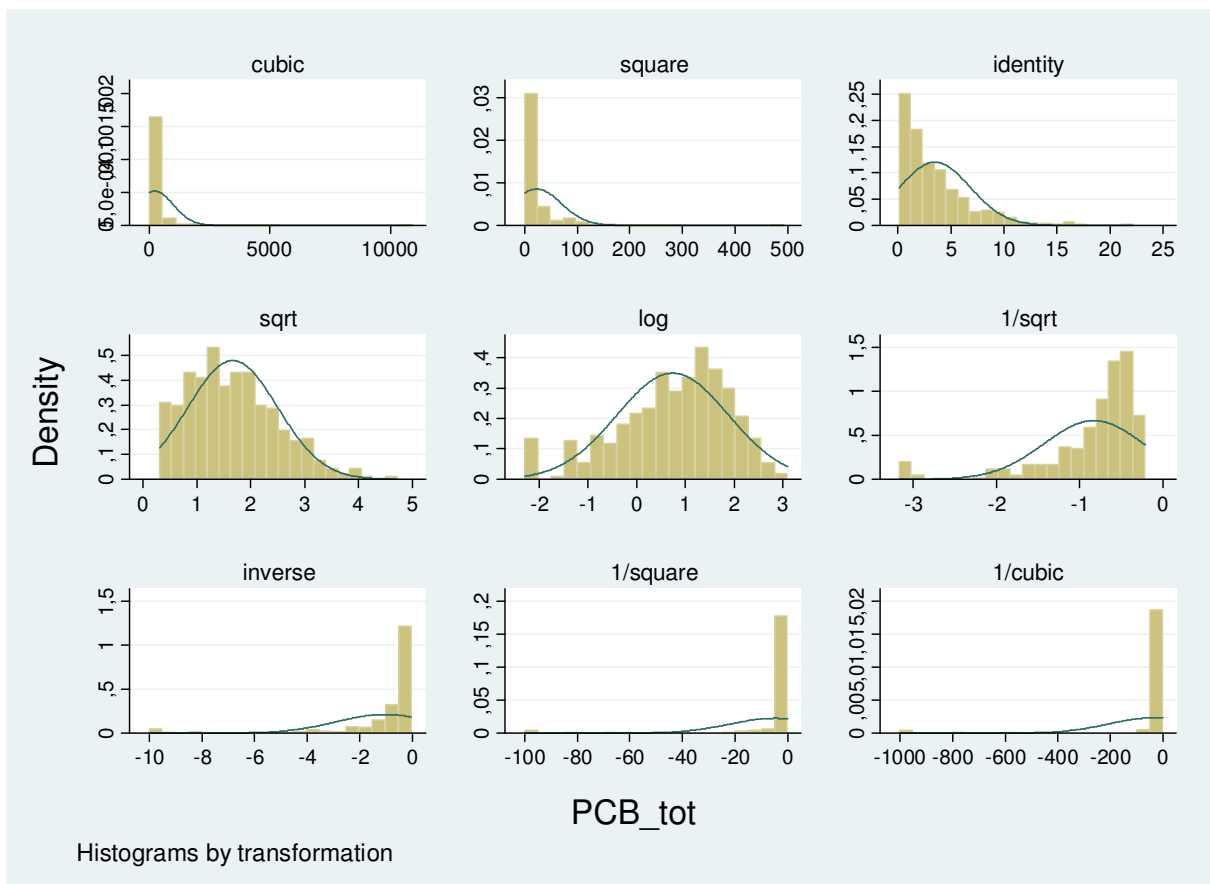
4.4 PCB ed associazione con melanoma: analisi sulla trasformata logaritmica

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

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

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

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



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

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

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

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

Tabella 16: Analisi logistica multivariata congeneri PCB

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

4.5 PCB ed associazione con sottotipi di melanoma.

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

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

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

5.1 Distribuzione PCB totali popolazione più giovane

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

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

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

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

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

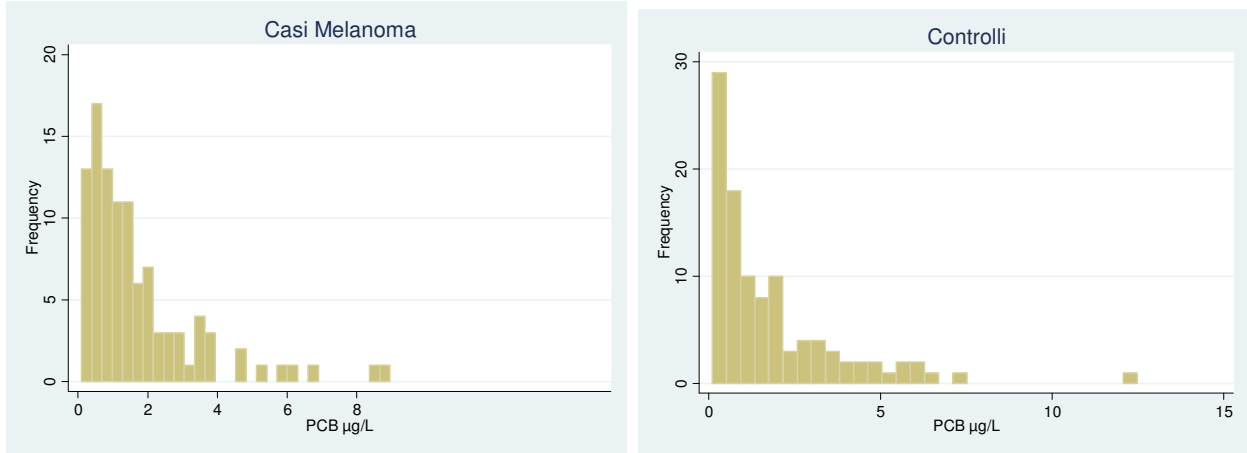
La distribuzione dei valori di PCB totali era del tutto simile tra casi e controlli (tabella 19).

| Tabella 19 | | | |
|-------------|---------------------|----------------|-------------------------|
| PCB valori | Casi melanoma (103) | Controlli(103) | tipo test e p value |
| Media | 1,72 | 1,82 | Kruskal-Wallis test=0,7 |
| SD | 1,72 | 2,00 | |
| 25° centile | 0,61 | 0,43 | |
| Mediana | 1,17 | 1,08 | |
| 75° centile | 2,10 | 2,55 | |
| 95° centile | 5,83 | 6,00 | |

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

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

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



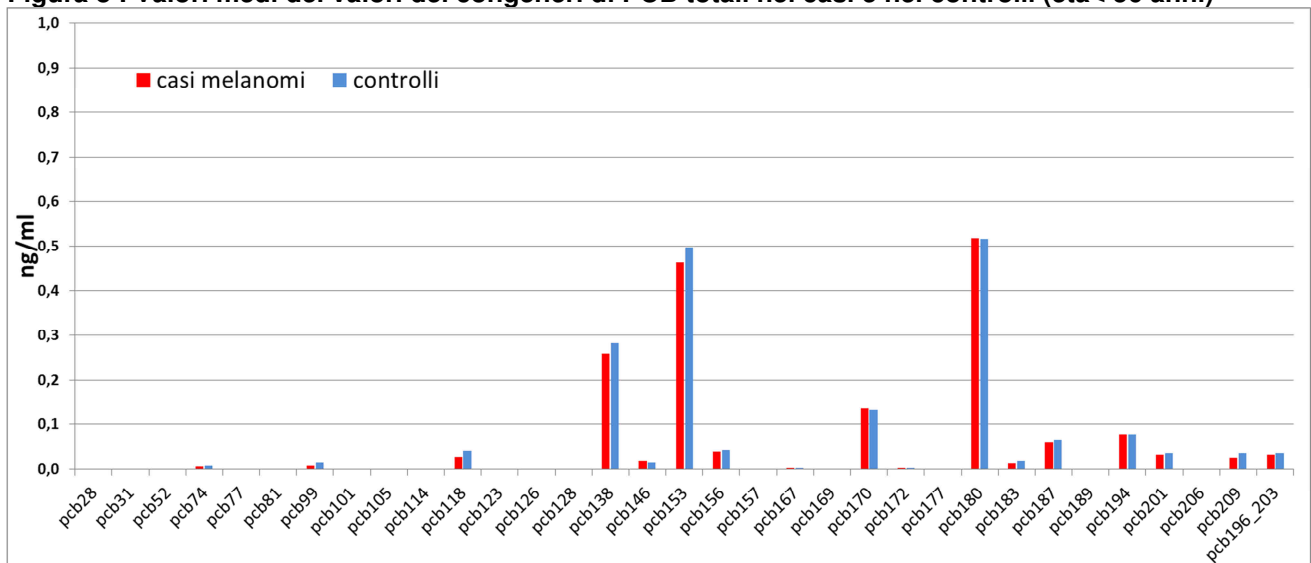
5.2 Distribuzione congeneri PCB nella popolazione più giovane

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

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

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

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



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

*Congeneri diossina simili

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

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

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

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

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

- il primo quartile era talvolta quello con l'Odds Ratio più basso (totali, 153, 180) ma una volta aveva anche OR più elevato (187);
- Il quarto quartile era una volta quello con l'Odds Ratio più elevato (180) ma altre due volte quello con OR più basso (187 e 138).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7.1 Confronto con dati di popolazione 2013-14

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

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

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

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

7.2-Confronto con dati studio di Gallagher

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

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

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

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

CONCLUSIONI

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

Melanoma e PCB

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

- 1) AIRTUM et AIOM, I numeri del cancro in Italia-2016. Disponibile il 13/04/2017 alla pagina WEB: <http://www.registri-tumori.it/cms/it/node/4572>
- 2) Lauby-Secretan B, Loomis D, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Baan R, Mattock H, Straif K; WHO International Agency for Research on Cancer.. Carcinogenicity of polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. *Lancet Oncol.* 2013 Apr;14(4):287-8
- 3) IARC, Polychlorinated Biphenyls and Polybrominated Biphenyls. Volume 107 (2016). Disponibile il 13/04/2017 alla pagina WEB: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol107/>
- 4) CTS (Comitato Tecnico Scientifico) 2003. Relazione Finale: La valutazione del rischio per la salute umana correlato alla presenza nel terreno di sostanze tossiche, PCB e mercurio, nell'area Caffaro del Comune di Brescia. Disponibile il 13/04/2017 alla pagina WEB: <https://www.ats-brescia.it/media/pdf/relefinalects1.pdf>
- 5) Turrio-Baldassarri L, Abate V, Alivernini S, Battistelli CL, Carasi S, Casella M, Iacovella N, Iamiceli AL, Indelicato A, Scarcella C, La Rocca C. A study on PCB, PCDD/PCDF industrial contamination in a mixed urban-agricultural area significantly affecting the food chain and the human exposure. Part I: soil and feed. *Chemosphere.* 2007 Apr;67(9):1822-30.
- 6) Turrio-Baldassarri L, Alivernini S, Carasi S, Casella M, Fuselli S, Iacovella N, Iamiceli AL, La Rocca C, Scarcella C, Battistelli CL. PCB, PCDD and PCDF contamination of food of animal origin as the effect of soil pollution and the cause of human exposure in Brescia. *Chemosphere.* 2009 Jun;76(2):278-85.
- 7) Turrio-Baldassarri L, Abate V, Battistelli CL, Carasi S, Casella M, Iacovella N, Indelicato A, La Rocca C, Scarcella C, Alivernini S. PCDD/F and PCB in human serum of differently exposed population groups of an Italian city. *Chemosphere.* 2008 Aug;73(1 Suppl):S228-34.
- 8) Apostoli P, Magoni M, Bergonzi R, Carasi S, Indelicato A, Scarcella C, Donato F. In press. Assessment of reference values for polychlorinated biphenyl concentration in human blood. *Chemosphere* 2005 Oct;61(3):413-21. Epub 2005 Apr 7.
- 9) Donato F, Magoni M, Bergonzi R, Scarcella C, Indelicato A, Carasi S, Apostoli P. Exposure to polychlorinated biphenyls in residents near a chemical factory in Italy: The food chain as main source of contamination. *Chemosphere.* 2006 Jan 5
- 10) Magoni M, Donato F, Speziani F, Leonardi L, Orizio G, Scarcella C, Gaia A, Apostoli P. Substantial decline of polychlorinated biphenyls serum levels 10years after public health interventions in a population living near a contaminated site in Northern Italy. *Environ Int.* 2016 Oct;95:69-78
- 11) ASL Brescia, Marzo 2014. "Esposizione a PCB nella popolazione dei comuni di Brescia, Castel Mella e Capriano del Colle. Disponibile il 13/04/2017 alla pagina WEB: <https://www.ats-brescia.it/bin/index.php?id=303>

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