

Qual è il ruolo degli studi ecologici per valutare l'impatto di un fattore ambientale sulla salute? Un caso-studio in relazione al progetto "SENTIERI"

The role of ecological studies to evaluate the impact of an environmental factor on health: a case study on the results of the "SENTIERI" project

Francesco Donato, Elena Raffetti

Università degli studi di Brescia, Dipartimento di specialità medico-chirurgiche, scienze radiologiche e sanità pubblica, Unità di igiene, epidemiologia e sanità pubblica

Corrispondenza: Francesco Donato; e-mail: francesco.donato@unibs.it

Riassunto

Si propone un caso-studio del progetto SENTIERI sul sito di interesse nazionale (SIN) Brescia-Caffaro, quale esempio della difficoltà di interpretazione dei risultati degli attuali studi ecologici. La contaminazione principale dell'area è da policlorobifenili (PCB), classificati come cancerogeni umani dall'International Agency for Research on Cancer (gruppo 1), con evidenza sufficiente per il melanoma, e limitata per i linfomi non-Hodgkin (LNH) e per il cancro della mammella.

In tale SIN, lo studio SENTIERI ha rilevato, nel 3° rapporto (2014), un eccesso di incidenza rispetto al pool dei Registri tumori del Centro-Nord, ma una mortalità comparabile con l'atteso, per melanoma cutaneo, tumore della mammella e LNH. Sono stati inoltre riscontrati eccessi di incidenza per diversi tumori non associati a priori all'esposizione. L'analisi condotta dall'ASL mostra, per l'intero territorio, un'incidenza simile a quella di altre aree del Nord Italia, e per i singoli Comuni solo un cluster di melanoma, centrato sulla città.

Una possibile spiegazione di queste discrepanze consiste nell'utilizzo di popolazioni diverse come riferimento (Regione e pool del Centro-Nord) oltre a possibili bias da confondimento. Vengono qui discussi gli aspetti più critici degli studi ecologici, le loro potenzialità attuali e i limiti interpretativi.

(*Epidemiol Prev* 2014; 38(6) Suppl 2: 14-18)

Parole chiave: studi ecologici, confronti geografici, andamenti temporali, epidemiologia ambientale

Abstract

A case-study regarding the results of the SENTIERI project on the Brescia-Caffaro NPCS (National Priority Contaminated Site) is reported. This area has been polluted mainly by polychlorinated biphenyls (PCBs), which have been classified recently by the International Agency for Research on Cancer as human carcinogens (group 1), with sufficient evidence for melanoma and limited for non-Hodgkin lymphoma (NHL) and breast cancer.

The 3rd report of the SENTIERI project (2014) has shown an excess of cancer incidence with respect to the expected, on the basis of the incidence rates from the pool of Centre-North Italy cancer registries, but a mortality similar to that expected according to the regional rates, for melanoma, NHL and breast cancer. Furthermore, a higher than expected incidence has been found for various cancers which are not associated a priori with PCB exposure. The Brescia Local Health Authority has also carried out an analysis of cancer incidence, which has shown an incidence in the area similar to other ones in North Italy and a cluster of cases centered on Brescia town for melanoma only.

A possible explanation of these discrepancies is the use of different reference populations for the comparisons (Region and pool of Centre-North Italy cancer registries), besides possible confounding bias. We discuss here the most critical aspects of modern ecological studies, their potential information content and interpretation limits.

(*Epidemiol Prev* 2014; 38(6) Suppl 2: 14-18)

Key words: ecologic studies, geographic comparisons, time trends, environmental epidemiology

INTRODUZIONE

Gli studi ecologici in epidemiologia ambientale

L'epidemiologia ambientale è una branca dell'epidemiologia che mira a valutare l'impatto di fattori ambientali sulla salute umana, comprendendo sia agenti fisici, chimici e biologici, sia fattori dell'ambiente sociale.¹ In questo ambito trovano largo impiego gli studi ecologici che utilizzano, come unità di analisi, popolazioni o gruppi di individui anziché singoli individui.² Gli studi ecologici sono stati tra i primi a mostrare associazioni ormai classiche tra fattori di rischio e malattie, come fumo di tabacco e cancro polmonare,³ esposizione a raggi solari e melanoma in relazione al gruppo etnico e caratteristiche somatiche,⁴ inquinamento atmosferico ed effetti a breve termine⁵ e altre. In diversi casi, tuttavia, le associazioni rilevate con studi ecologici non sono state confermate da studi su dati individuali e, nel complesso, gli studi ecologici vengono tradizionalmente ritenuti deboli nell'identificare relazioni di causa-effetto. Negli ultimi anni l'interesse per questo genere di studi è cresciuto grazie alla crescente disponibilità di banche dati sanitarie.

Viene qui presentato un caso-studio relativo a un'indagine ecologica quale esempio della difficoltà di interpretazione dei risultati, e vengono fatte alcune considerazioni sull'effettivo potenziale informativo che attualmente possono avere gli studi ecologici.

METODI

Il SIN Brescia-Caffaro: popolazione, contaminazione ambientale e indagini svolte dalle istituzioni locali

Il SIN Brescia-Caffaro comprende il Comune di Brescia e altri due più piccoli, adiacenti alla città. La contaminazione principale dell'area è da policlorobifenili (PCB), composti industriali prodotti a partire dall'inizio del secolo scorso e largamente impiegati quali liquidi dielettrici in trasformatori e condensatori e in altri settori produttivi^{6,7} che, a temperature elevate, possono formare policlorodibenzodiossine (PCDD) e policlorodibenzofurani (PCDF). Tutti questi composti resistono alla degradazione chimica e biologica e tendono a persistere nell'ambiente, quali inquinanti organici persistenti (*persistent organic pollutants*, POPs), accumulandosi lungo la catena alimentare. La loro diffusione è universale e sono stati riscontrati nel sangue e tessuto adiposo di animali ed esseri umani di tutto il mondo. La fonte principale di contaminazione dei soggetti non professionalmente esposti è costituita dalla via alimentare, soprattutto dagli alimenti di origine animale.

La tossicità dei PCB è nota da tempo, principalmente da studi *in vitro* e *in vivo*, in cui si riscontra un'associazione tra somministrazione di PCB e insorgenza di tumori, malattie endocrine e dismetaboliche, alterazioni dei processi riproduttivi e dello sviluppo, e altre in animali da esperimento.^{6,7} Per la presenza di un numero variabile di atomi di cloro nella molecola e per la diversa configurazione stechiometrica, si conoscono 209 congeneri dei PCB, a diverso grado di tossicità. Alcuni di essi hanno una struttura simile alla 2,3,7,8 tetraclorodibenzo-p-diossina (TCDD, la «diossina di Seveso») e sono classificati come «diossino-simili». I PCB interferiscono con il sistema endocrino, potendo agire come agonisti o antagonisti ormonali, soprattutto nei

confronti degli ormoni tiroidei e sessuali, e sono classificati tra gli «interferenti endocrini» (*endocrine disruptors*). Nel 2013 l'International Agency for Research on Cancer (IARC) ha classificato i PCB come cancerogeni umani, sia quelli diossino-simili sia quelli non diossino-simili, con evidenza ritenuta sufficiente per il melanoma, e limitata per i linfomi non-Hodgkin e per il cancro della mammella femminile a causa della mancanza di coerenza tra i risultati degli studi epidemiologici.⁸

A Brescia opera dal 1906 un'azienda chimica, la Caffaro, che ha prodotto PCB dagli anni Trenta al 1984. Tali prodotti e i loro contaminanti sono passati nelle acque di scarico dell'azienda, e da qui in canali di irrigazione, e hanno contaminato i terreni di una vasta area a Sud-Ovest della città. Nell'area contaminata vi erano alcune aziende agricole, di modeste dimensioni, che producevano alimenti di origine animale (carni, uova, latte e derivati), destinati per lo più a uso locale. Negli anni Novanta sono stati effettuati ripetuti campionamenti del terreno della città, riscontrando valori di PCB totali fino a 5.000 volte superiori ai limiti fissati per un'area residenziale dal DM 471/1999 (0,001 mg/kg). Nel 2001 è stata presentata una denuncia di disastro ambientale alla Procura della Repubblica di Brescia e il caso è stato segnalato dai mass media a livello nazionale.

Dal 2001 a oggi sono stati fatti molteplici studi sulla concentrazione di PCB e diossine su terreno, acque superficiali e profonde, sedimenti dei canali di irrigazione e alimenti di origine animale e vegetale, in diverse aree della città. In parallelo, sono stati effettuati studi epidemiologici, sulla popolazione generale e sui lavoratori della Caffaro, per valutare l'esposizione a PCB e diossine e l'associazione tra il livello di esposizione a tali composti e le alterazioni di parametri fisiologici e presenza di patologie. I risultati di tali studi, riportati sul sito web dell'ASL Brescia⁹ mostravano, in sintesi, che:

- la contaminazione più rilevante riguardava una parte limitata della città;
- la popolazione aveva livelli ematici di PCB assai variabili, da valori simili a quelli di riferimento per una realtà urbana fino a decine di volte superiori;
- la concentrazione ematica di PCB e diossine aumentava in modo lineare con l'età ed era significativamente maggiore in coloro che dichiaravano di aver consumato alimenti, specie di origine animale, prodotti nelle aree più contaminate.¹⁰⁻¹²

Quest'ultimo aspetto appariva di particolare rilievo, poiché le differenze di concentrazione dei PCB ematici in residenti in aree della città a diverso livello di contaminazione del suolo non erano più significative considerando i soli soggetti che non avevano mai consumato alimenti di provenienza locale (tabella S1, vedi materiale aggiuntivo on-line).⁹ Non si sono evidenziate associazioni tra concentrazione ematica di PCB e parametri fisiologici e patologie della tiroide o dismetaboliche a livello individuale.^{9,13,14}

Uno studio di coorte storico sugli ex-lavoratori della Caffaro ha rilevato un modesto eccesso di morti per patologie tumorali, soprattutto tra gli operai con maggiore durata dell'attività lavorativa in fabbrica.⁹

Uno studio caso-controllo su incidenza e mortalità per linfomi non-Hodgkin e storia residenziale ha mostrato un aumento del

rischio tra i soggetti che avevano avuto residenza principale nelle aree più contaminate della città, basato però su piccoli numeri.¹⁵ Infine, l'ASL di Brescia ha effettuato un'analisi dei dati del proprio Registro tumori, calcolando tassi di incidenza per tumori, standardizzati per età, nell'intero territorio, comprendente buona parte della provincia di Brescia, confrontato con altre aree del Nord Italia,¹⁶ e un'analisi dei tassi per Comune, con georeferenziazione dei casi e analisi dei cluster spaziali per il periodo 1999-2006, i cui risultati sono riportati sul sito web dell'ASL Brescia e, sommariamente, qui di seguito.¹⁷

Il progetto SENTIERI

Il progetto SENTIERI («Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento») è uno studio ecologico, finanziato dal Ministero della salute, che mira a valutare l'impatto sanitario associato alla residenza in siti inquinati in Italia. Nella valutazione dei dati sanitari si è tenuto conto di una evidenza a priori di associazione, ricercando quindi una coerenza tra le specifiche esposizioni ambientali ed eventuali eccessi di patologie a esse correlate.

Il 2° Rapporto ha utilizzato i dati di mortalità nel periodo 1995-2002, con ipotesi a priori non specifiche per il SIN Brescia-Caffaro,¹⁸ mentre il 3° Rapporto ha analizzato i dati di mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri nel periodo 1996-2010, con specifico riferimento alle esposizioni in causa per il SIN Brescia-Caffaro,¹⁹ per cui in questa sede verrà considerato solo quest'ultimo.

Nello studio SENTIERI è stato calcolato il rapporto tra numero di casi osservati e attesi per i diversi eventi in studio, corretto per indice di deprivazione (SMR, rapporto standardizzato di mortalità; SIR, rapporto standardizzato di incidenza; SHR, rapporto standardizzato di ospedalizzazione), con intervallo di confidenza al 90% (IC90%). Quale popolazione di riferimento (standard) è stata usata:

- la popolazione regionale, su base Istat (2003-2010, 2004), per la mortalità e i ricoveri ospedalieri;
- il pool dei Registri tumori del Centro-Nord (1999-2001) per l'incidenza tumorale.

RISULTATI

I risultati del progetto SENTIERI e delle analisi dell'ASL Brescia sul SIN Brescia-Caffaro

Il 3° Rapporto del progetto SENTIERI¹⁹ mostra un eccesso di incidenza e ricoveri ospedalieri, ma una mortalità compatibile con l'atteso, per melanoma cutaneo, tumore della mammella femminile e linfomi non-Hodgkin, con stime puntuali dei SIR per l'incidenza da 110 a 127 (IC90% da un minimo di 99 a un massimo di 150, **tabella S2**, vedi materiale aggiuntivo on-line). Si osservano inoltre eccessi di incidenza per diversi altri tumori, in uno o entrambi i sessi, quali: esofago, fegato, pancreas, laringe, prostata, rene e vie urinarie, tiroide, linfoma di Hodgkin e leucemie.

L'analisi condotta dall'ASL di Brescia sull'incidenza dei tumori nell'intero territorio dell'ASL e nei singoli Comuni per i tre tumori associati all'esposizione a PCB secondo la classificazione IARC mostra (**tabella S3**, vedi materiale aggiuntivo on-line):

- per l'intera ASL di Brescia, un'incidenza simile, in alcuni casi inferiore, a quella rilevata in altre aree del Nord Italia, quali la provincia di Mantova, Milano città, il Veneto e l'insieme dei registri del Nord-Ovest e Nord-Est, per gli anni 1999-2006;
- per i singoli Comuni dell'ASL, utilizzando la georeferenziazione dei casi e tecniche di analisi dei cluster, un cluster di casi di melanoma, che comprende la città e si estende nella parte a Est della provincia, verso il lago di Garda, e nessun cluster per gli altri tumori nel periodo 1999-2006 (**figura S1**, vedi materiale aggiuntivo on-line).¹⁷

DISCUSSIONE

Gli autori dello studio SENTIERI affermano che l'evidenza complessiva dei risultati relativi al SIN Brescia-Caffaro «corrobora l'ipotesi di un contributo dell'esposizione a PCB all'eziologia di queste patologie (melanoma cutaneo, tumore della mammella femminile e linfomi non-Hodgkin) nella popolazione di Brescia». Vi sono tuttavia alcune discrepanze nei risultati del progetto SENTIERI e tra questi e l'analisi dell'ASL.

In primo luogo, nei risultati del progetto SENTIERI, i dati di mortalità non sono in accordo con quelli di incidenza, non rilevando alcun eccesso a Brescia rispetto alla popolazione di riferimento, in linea con il precedente rapporto del 2011,¹⁸ e con una precedente analisi della Regione Lombardia nel 1989-94.²⁰

Una possibile spiegazione è che per i confronti sono state usate popolazioni di riferimento differenti: quella regionale per la mortalità e il pool dei Registri tumori (RT) del Centro-Nord Italia per l'incidenza. Il pool dei Registri tumori selezionato comprende vaste aree del Centro Italia e presenta, nel suo complesso, un'incidenza inferiore rispetto al Nord, per tutti i tumori insieme e per le tre sedi in esame.²¹ Ciò ha comportato, inevitabilmente, una sottostima del valore atteso, e quindi un aumento del rapporto tra numero di casi osservati e attesi nel SIR.

In secondo luogo, le analisi dell'ASL sui dati di incidenza non sembrano confermare, se non in parte, gli eccessi rilevati, mostrando che i tassi di incidenza dell'ASL Brescia sono allineati con quelli di altre aree della Lombardia e del Nord Italia; l'analisi per cluster comunali mostra, per il solo melanoma, e non per gli altri tumori, un cluster incentrato sul capoluogo.

In terzo luogo, gli eccessi riscontrati per diversi tipi e sedi di tumori che non sono associati a priori all'esposizione a PCB, quali esofago, fegato, pancreas, laringe, prostata, rene e vie urinarie, tiroide, linfoma di Hodgkin e leucemie, rendono più deboli le conclusioni dello studio, trattandosi di «controlli negativi» che sono invece risultati positivi. Si ritiene infatti che nell'analisi degli studi ecologici vadano incluse, a priori, patologie che possano costituire controlli positivi, cioè associate all'esposizione, e controlli negativi, cioè patologie non associate all'esposizione: i risultati sono più convincenti se i controlli negativi e positivi sono confermati nello studio ecologico e, viceversa, vanno interpretati con cautela se i controlli negativi e positivi non vengono confermati.²²

Venendo ora a considerazioni più generali, va rimarcato il fatto che gli studi ecologici sono generalmente più suscettibili a rischi di bias rispetto agli studi su base individuale. Come hanno dimostrato Greenland e Morgenstern,^{2,23} vi sono varie fonti di

possibili bias in tali studi, per confondimento e per modificazione di effetto, entro e tra gruppi.

Negli studi ecologici, in particolare, va tenuto conto dei confondenti a livello di gruppo o di comunità (*ecologic confounders*, confondenti ecologici). I confondenti ecologici sono fattori di rischio, cioè associati alla variabile di esito, che hanno una diversa distribuzione nelle popolazioni confrontate, diverse tra loro per la variabile di esposizione (associazione tra confondente ed esposizione). Di fatto, in uno studio ecologico, l'aggiustamento per un fattore che è confondente a livello individuale ma non è associato alla variabile di esposizione a livello di popolazione, non è utile, perché non corregge per il possibile bias ecologico; la correzione per tale bias si può ottenere solo tenendo conto, a livello di popolazione, della distribuzione del confondente ecologico.

Un esempio di questo tipo di errore è riportato da Kreienbock²⁴ sulla relazione tra livelli di radon e incidenza di cancro polmonare nelle donne di alcune città della Germania negli anni Novanta: si osserva una relazione lineare inversa tra livelli di radon e incidenza di cancro polmonare, con città come Berlino a livelli più bassi di radon e più alti di incidenza e viceversa per cittadine come Tübingen, a livelli alti di radon e bassa incidenza. Tale relazione è interamente spiegata dalla distribuzione, opposta rispetto ai livelli di radon, della proporzione di fumatrici nelle stesse città, che è maggiore in città come Berlino (basso livello di radon) e minore in cittadine come Tübingen (alto livello di radon). Il bias da confondimento è di tipo ecologico, perché esiste un'associazione inversa, a livello di popolazione, tra confondente (fumo di tabacco) e variabile di esposizione (radon).

Nel caso di SENTIERI, l'aggiustamento dei tassi di incidenza e mortalità è stato effettuato, oltre che per età, anche per indice di deprivazione quale possibile confondente poiché, come è noto, i fattori socioeconomici sono importanti determinanti

di salute. Tuttavia, poiché l'indice di deprivazione è stato analizzato a livello comunale, e non a livello delle popolazioni confrontate (pool dei Registri tumori), la correzione per tale fattore potrebbe non correggere per un eventuale bias ecologico, se tale fattore variasse tra le popolazioni esaminate (confondente ecologico).

In generale, comunque, gli studi ecologici sono validi quando esiste una bassa variabilità entro la comunità oggetto di studio (unità di osservazione), ma alta variabilità tra le comunità confrontate, in assenza di importanti fattori di confondimento o interazione.²⁵ A questo proposito vanno ricordati alcuni esempi di studi ecologici a elevato contenuto informativo, in situazioni in cui invece gli studi su base individuale sono poco informativi, quali:

- studi su comunità in cui tutti, o quasi tutti, i soggetti presentano un livello simile di esposizione al fattore di rischio; per esempio, il confronto tra crescita esponenziale del numero dei telefoni cellulari per persona dagli anni Novanta a oggi e andamento stazionario dell'incidenza dei tumori cerebrali in Inghilterra, nel medesimo periodo, non depone per un effetto cancerogeno dell'esposizione, almeno in un intervallo di tempo di circa 10 anni;²⁶
- studi su interventi di comunità, come il progetto della prevenzione delle malattie cardiovascolari della North Karelia (Finlandia), iniziato negli anni Settanta, che ha portato a un abbattimento dei tassi di mortalità per tali patologie da valori inizialmente superiori alla media nazionale a valori pressoché uguali, ridotti di 7 volte rispetto ai livelli iniziali, nel 2012, a 35 anni di distanza dall'inizio del programma.²⁷ Di recente, il calo dei ricoveri ospedalieri per infarto miocardico in Piemonte, tra prima e dopo l'applicazione della legge 3/2003 art. 51 sulla messa a bando del fumo nei locali pubblici, è stato interpretato come indicativo dell'efficacia a breve termine di un provvedimento legislativo di prevenzione.²⁸

Parametro	Scelta più comune	Aspetti critici
popolazione esposta	residenti in una determinata area, generalmente definita da confini amministrativi	<ul style="list-style-type: none"> ■ un sito contaminato spesso non coincide con i confini amministrativi ■ l'esposizione non è sempre associata alla collocazione spaziale dell'abitazione, ma dipende dal tipo di inquinante e dalle sue vie di diffusione nell'ambiente e di contaminazione dei soggetti
popolazione di riferimento	popolazione regionale o nazionale	<ul style="list-style-type: none"> ■ vi sono differenze rilevanti nella frequenza di alcune malattie anche all'interno della stessa regione, indipendentemente dal fattore in esame; la scelta della popolazione di riferimento pertanto può influenzare il risultato del confronto ■ per alcune patologie vi è un gradiente urbano, con differenze rilevanti di frequenza tra città, specie se di grandi dimensioni, e area extra-urbana
patologia in studio	tutte le patologie	<ul style="list-style-type: none"> ■ se l'esposizione è ben definita in termini tossicologici, vanno focalizzate solo le patologie associate a priori all'esposizione, mentre quelle sicuramente non associate fungono da controllo negativo
misura di frequenza	mortalità, ricoveri ospedalieri, incidenza (da registri di patologia)	<ul style="list-style-type: none"> ■ per alcune patologie, la mortalità può essere influenzata dalla qualità della cura e dall'uso di test di diagnosi precoce, i ricoveri dalla maggiore o minore tendenza a ospedalizzare e l'incidenza dall'uso di test e dai percorsi diagnostico-terapeutici
fattori di confondimento	aggiustamento per età e fattori socioeconomici (dati dei censimenti)	<ul style="list-style-type: none"> ■ per diverse malattie, i fattori non ambientali giocano un ruolo preminente rispetto ai fattori ambientali e possono quindi essere fattori di confondimento

Tabella 1. Aspetti di maggiore criticità degli studi ecologici per la valutazione di fattori ambientali.

Table 1. The most critical aspects of ecological studies in the evaluation of environmental factors.

Si noti come, in genere, gli studi ecologici a minor rischio di bias sono quelli che operano sulla stessa popolazione, con confronti prima-dopo, o con studi di andamento temporale, grazie all'assenza di sostanziale variabilità dei fattori associati all'esito in esame, purché:

- non vi siano stati importanti cambiamenti di tali fattori nel periodo, o:
- se invece tali cambiamenti vi sono stati, se ne tenga conto mediante standardizzazione.

Sono state proposte diverse soluzioni per superare i limiti qui ricordati, e in particolare il rischio di bias ecologici, basate sostanzialmente sull'acquisizione di dati a livello individuale, su variabili di esposizione, effetto, confondimento e modificazione di effetto, in un campione rappresentativo delle popolazioni in

studio, e su diversi altri metodi, come la modellizzazione, che non è possibile trattare qui.^{29,30}

In conclusione, gli studi ecologici di epidemiologia ambientale, pur di interesse per una valutazione del possibile impatto di un fattore di rischio su di una popolazione, hanno diversi aspetti critici che devono essere considerati in fase di disegno e analisi dello studio (tabella 1).

Va tenuto presente che lo studio SENTIERI, qui considerato per il SIN Crescia-Caffaro, presenta diversi aspetti di interesse, ed è condotto al meglio delle attuali possibilità, al punto che è stato considerato dal WHO/OMS come un esempio per lo studio del profilo di salute di popolazioni residenti in siti contaminati.³¹

Conflitti di interesse: nessuno

Bibliografia/References

1. Hertz-Picciotto I. Environmental epidemiology. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (eds). *Modern Epidemiology 3rd Edition*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2012.
2. Morgenstern H. Ecological studies. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (eds). *Modern Epidemiology 3rd Edition*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2012.
3. Doll R, Hill AB, Gray PG, Parr EA. Lung cancer mortality and the length of cigarette ends; an international comparison. *Br Med J* 1959;1:322-25.
4. Lancaster HO. Some geographical aspects of the mortality from melanoma in Europeans. *Med J Aust* 1956;43:1082-87.
5. Logan WP. Mortality in the London fog incident, 1952. *Lancet* 1953;1:336-38.
6. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Public Health Statement for Polychlorinated Biphenyls (PCBs). [<http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=529&tid=94>] (Ultimo accesso: 12.10.2014).
7. IRIS (Integrated Risk Information System) 2005. US Environmental Protection Agency. Polychlorinated biphenyls (PCBs). [<http://www.epa.gov/IRIS/subst/0294.htm>] (Ultimo accesso: 12.10.2014).
8. Lauby-Secretan B, Loomis D, Grosse Y et al. Carcinogenicity of polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. *Lancet Oncol* 2013;14:287-88.
9. ASL Brescia. Problematiche ambientali del sito di interesse nazionale Caffaro. Relazioni e Pubblicazioni. [<http://www.aslbrescia.it/bin/index.php?id=2595>] (Ultimo accesso: 12.10.2014).
10. Donato F, Magoni M, Bergonzi R et al. Exposure to polychlorinated biphenyls in residents near a chemical factory in Italy: The food chain as main source of contamination. *Chemosphere* 2006;64:1562-72.
11. Turrio-Baldassarri L, Abate V, Alivernini S et al. 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;67:1822-30.
12. Turrio-Baldassarri L, Abate V, Battistelli CL et al. PCDD/F and PCB in human serum of differently exposed population groups of an Italian city. *Chemosphere* 2008;73:S228-34.
13. Donato F, Zani C, Magoni M et al. Polychlorinated biphenyls and thyroid hormone serum concentrations among people living in a highly polluted area: a cross-sectional population-based study. *Environ Res* 2008;108:380-86.
14. Zani C, Donato F, Magoni M et al. Polychlorinated biphenyls, glycaemia and diabetes in a population living in a highly polychlorinated biphenyls-polluted area in northern Italy: a cross-sectional and cohort study. *J Public Health Res* 2013;2(1):2-8.
15. Maifredi G, Donato F, Magoni M et al. Polychlorinated biphenyls and non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study in Northern Italy. *Environ Res* 2011;111:254-59.
16. ASL Brescia. Osservatorio epidemiologico - Dipartimento PAC. Incidenza dei tumori maligni nei distretti dell'ASL di Brescia. Trienni 1999-2001 e 2004-2006, 2013.
17. ASL Brescia. Osservatorio epidemiologico - Dipartimento PAC. Indagine retrospettiva di approfondimento dei casi incidenti di melanoma, linfomi non-Hodgkin e tumore della mammella: georeferenziazione dei casi 1999-2006, 2014.
18. Pirastu R, Iavarone I, Pasetto R et al. SENTIERI. Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento: Risultati. *Epidemiol Prev* 2011;38(5-6) Suppl 4:1-204.
19. Pirastu R, Comba P, Conti S et al. SENTIERI. Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento. Mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri. *Epidemiol Prev* 2014;38(2) Suppl 1:1-170.
20. Tasco C, Zocchetti C. Atlante di mortalità in Lombardia: 1989-1994. Regione Lombardia, Direzione generale sanità, Sistema informativo e controllo qualità, Ufficio osservatorio epidemiologico, Milano, 1999.
21. AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2013. [<http://www.registri-tumori.it/cms/it/node/2888>] (Ultimo accesso: 12.10.2014).
22. Savitz DA. A niche for ecologic studies in environmental epidemiology. *Epidemiology* 2012;23(1):53-54.
23. Greenland S, Morgenstern H. Ecological bias, confounding, and effect modification. *Int J Epidemiol* 1989;18(1):269-74. Review. Erratum in: *Int J Epidemiol* 1991;20(3):824.
24. Kreienbock L. Environmental epidemiology. In: Ahrens W, Pigeot I (eds). *Handbook of epidemiology 1st Edition 2nd printing*. Verlag, Berlin, Heidelberg, Springer, 2007.
25. Parkin DM, Bray F. Descriptive epidemiology. In: Ahrens W, Pigeot I (eds). *Handbook of epidemiology 1st Edition 2nd printing*. Verlag, Berlin, Heidelberg, Springer, 2007.
26. De Vocht F, Burstyn I, Cherrie JW. Time trends (1998-2007) in brain cancer incidence rates in relation to mobile phone use in England. *Bioelectromagnetics* 2011;32(5):334-39.
27. Puska P, Vartiainen E, Laatikainen L et al. (eds). *The North Karelia project: from North Karelia to national action*. National Institute for Health and Welfare (THL), in collaboration with the North Karelia Project Foundation, Helsinki, 2009.
28. Barone-Adesi F, Vizzini L, Merletti F, Richiardi L. Short-term effects of Italian smoking regulation on rates of hospital admission for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27(20):2468-72.
29. Wakefield J. Ecologic studies revisited. *Ann Rev Public Health* 2008;29:75-90.
30. Wakefield J, Haneuse SJ. Overcoming ecologic bias using the two-phase study design. *Am J Epidemiol* 2008;167(8):908-16.
31. WHO/OMS. Contaminated sites and health. Report of two WHO workshops: Syracuse, Italy, 18 November 2011; Catania, Italy, 21-22 June 2012.