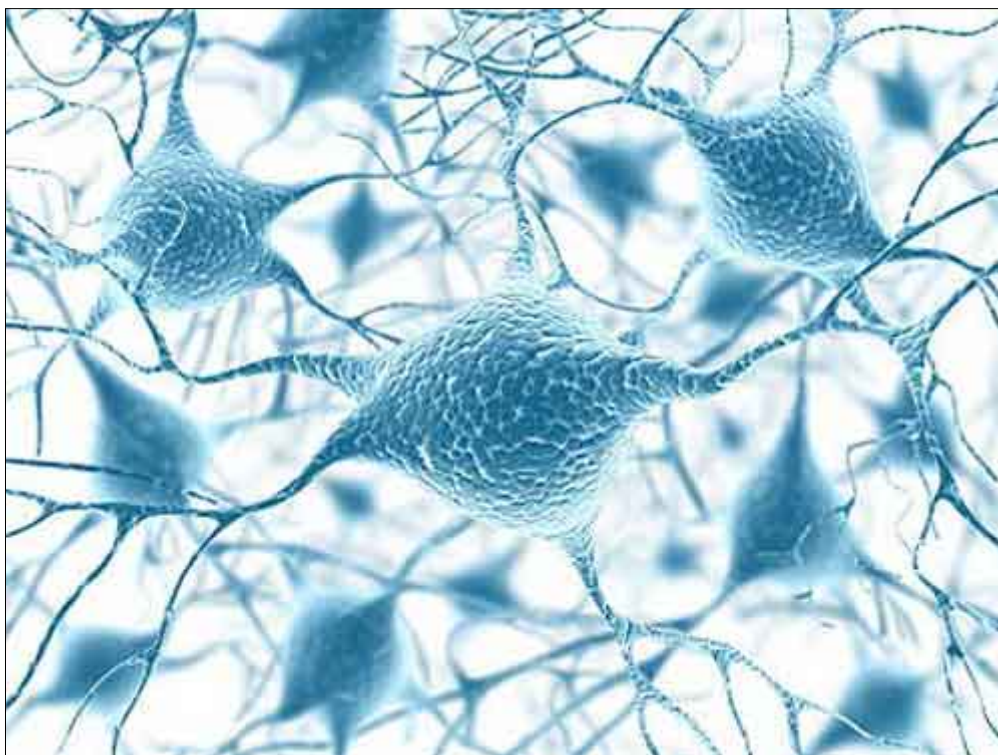

RICOVERI OSPEDALIERI PER NEUROBLASTOMA NELLA REGIONE MARCHE NEL PERIODO 2001-2012

**AGENZIA PER LA PROTEZIONE AMBIENTALE DELLE MARCHE - OSSERVATORIO DI EPIDEMIOLOGIA
AMBIENTALE***

AGENZIA REGIONALE SANITARIA - OSSERVATORIO EPIDEMIOLOGICO REGIONALE**



Novembre 2013

A cura di:

Marco Baldini*
Silvia Bartolacci*
Stefano Caglioti**
Katuscia Di Biagio*
Fabio Filippetti**
Mauro Mariottini*
Rita Simeoni*

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE	4
1.1 Il neuroblastoma - Epidemiologia	4
1.2 Ipotesi causali del neuroblastoma	5
1.3 Premessa e limiti dello studio	6
2. MATERIALI E METODI	8
2.1 (prima parte) Tumori maligni delle altre ghiandole endocrine e strutture connesse: ICD IX 194.....	8
2.2 (seconda parte) Tutte le patologie neoplastiche: ICD IX da 140 a 239	9
2.3 Indicatori epidemiologici utilizzati.....	11
3. RISULTATI	12
3.1 Tumori maligni delle altre ghiandole endocrine e strutture connesse: ICD IX 194	12
3.2 Tutte le patologie neoplastiche: ICD IX da 140 a 239	20
4. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE	27
BIBLIOGRAFIA.....	29

ABSTRACT

Obiettivi

Il presente contributo, sollecitato a seguito dell'interesse suscitato presso Enti ed Istituzioni regionali e locali, intende fornire, attraverso l'analisi dei dati attualmente disponibili, primi elementi di valutazione attorno al fenomeno del segnalato eccesso di incidenza di diagnosi di neuroblastoma in un territorio circoscritto nella provincia di Macerata.

L'analisi, occorre segnalare, trova tuttavia alcuni limiti "strutturali" e "contingenti", derivanti, i primi, dalla natura stessa della classificazione delle diagnosi di dimissione ospedaliera (ICD IX - CM), ed i secondi dalla disponibilità di dati purtroppo incompleti.

Lo studio, infine, è progettato per finalità descrittive e non si propone né può quindi analizzare ipotesi di causalità di fattori personali od ambientali nella genesi del tumore.

Materiali e Metodi

Per ogni comune della regione Marche è stato valutato il rischio di primo ricovero, nei bambini tra 0 e 14 anni, per patologie tumorali delle "altre ghiandole endocrine e strutture connesse" (causa ICD IX 194) dal 2001 al 2012 e per tutte le patologie neoplastiche (cause ICD IX da 140 a 239) nei comuni di Appignano e limitrofi dal 2006 al 2010, utilizzando l'archivio delle Schede di Dimissioni Ospedaliere; aggregazioni di comuni con eccessi di incidenza di ricovero sono stati localizzati con metodi di cluster detection. I tassi di incidenza della causa di ricovero ICD IX 194 nelle Marche, dal 2008 al 2012, sono stati comparati con quelli delle altre regioni e con il livello nazionale (dati forniti dal Ministero della Salute).

Risultati

Nel periodo 2001-2012 sono stati rilevati nella regione Marche 60 casi incidenti di ricovero per causa ICD IX 194 di cui 31 nell'ultimo quinquennio; i comuni di Appignano, Castelbellino, Fermo e Petriano mostrano un rischio superiore alla media regionale ma non sono stati rilevati cluster spaziali/temporali di comuni con eccessi di ricovero statisticamente significativi. Le Marche presentano in media 29 casi incidenti ogni milione di bambini mentre a livello nazionale il tasso risulta di 17 casi.

Nei comuni di Appignano e limitrofi sono stati rilevati 11 casi di ricovero per tutte le patologie tumorali (ICD IX 140-208), con un eccesso statisticamente significativo per leucemie ad Appignano.

Conclusioni

Nella regione Marche, come nel resto del mondo, il neuroblastoma è un tumore raro che interessa prevalentemente i bambini.

Il confronto dei tassi di primo ricovero ospedaliero per causa ICD IX 194 tra il dato regionale ed i corrispondenti dati regionali e nazionali ha messo in evidenza una disparità con la regione Marche che risulta la regione con più ricoveri d'Italia, mentre lo studio descrittivo sull'incidenza dei primi ricoveri ospedalieri per le patologie oncologiche pediatriche dei residenti nel comune di Appignano e nei comuni limitrofi ha evidenziato, pur con le opportune precisazioni, un eccesso statisticamente significativo di diagnosi di leucemia nel comune di Appignano.

I risultati qui evidenziati, pur non presentando una conclamata ed immediata emergenza epidemiologica, pongono tuttavia indicazioni per avviare maggiori approfondimenti a livello locale sulle ipotetiche esposizioni residenziali e/o occupazionali e sull'utilizzo di quei presidi e comportamenti che in letteratura sono indicati come potenzialmente protettivi almeno per il neuroblastoma (profilassi vitaminica in gravidanza, allattamento al seno). Anche sulla base dei confronti nazionali si ritiene inoltre che vi siano giustificate indicazioni sulla necessità di istituire sul territorio, ed in particolare nella provincia di Macerata, un sistema permanente di sorveglianza epidemiologica e sanitaria.

1. INTRODUZIONE

Con nota n. 635470 del 26/09/2013 il Segretario della Giunta regionale delle Marche ha chiesto a queste Agenzie di produrre una relazione in merito al segnalato eccesso di incidenza di diagnosi di neuroblastoma in un territorio circoscritto nella provincia di Macerata.

A seguito di numerose altre interrogazioni e mozioni da parte di Consiglieri regionali e delle notizie comparse dalla stampa nazionale e locale sulla medesima problematica sono poi pervenute dalla stessa Regione ulteriori ed analoghe richieste.

In particolare nella prima interrogazione si pongono problematiche che direttamente interessano questi Osservatori epidemiologici regionali e a cui si cerca di rispondere e/o proporre interventi nella presente relazione:

- 1. quanti casi di neuroblastoma pediatrico sono stati diagnosticati negli ultimi 5 anni nella regione Marche;*
- 2. quale sia la collocazione territoriale dei casi accertati;*
- 3. se il numero dei casi diagnosticati sopracitati rientrino nelle medie statistiche in rapporto casi/territorio;*
- 4. se l'ARPAM abbia avviato specifiche indagini nel territorio sopra indicato e, in caso positivo, quali siano i risultati di tale indagine;*
- 5. se, in caso di accertata maggiore incidenza di tale patologia nel territorio in questione rispetto ai dati regionali/nazionali, quale ed urgenti interventi la Regione intenda realizzare per monitorare e prevenire, per quanto possibile, l'insorgenza di ulteriori casi.*

In data 11/10/2013 è pervenuta la richiesta del Sindaco di Appignano di svolgere una indagine epidemiologica sull'incidenza delle patologie tumorali, con particolare riferimento a quelle comparse in età pediatrica, sui residenti nel comune e nei comuni limitrofi. Tale richiesta specifica su tutte le patologie oncologiche pediatriche sarà affrontata nella seconda parte della presente relazione.

A seguito dei contatti diretti con i Dirigenti dei Servizi di Sanità Pubblica dell'Area Vasta n. 3 dell'ASUR è pervenuta in data 17/10/2013 la loro richiesta formale di essere tenuti al corrente degli sviluppi delle ricerche epidemiologiche in corso.

1.1 IL NEUROBLASTOMA - EPIDEMIOLOGIA

Il neuroblastoma è un tumore embrionario maligno che deriva dalle cellule della primordiale cresta neurale che dà luogo alla formazione della midollare del surrene ed al sistema simpatico. Negli U.S.A. ogni anno approssimativamente le nuove diagnosi di neuroblastoma pediatrico sono 650. Tra le nazioni con i più alti tassi d'incidenza si trovano gli U.S.A. per la popolazione bianca, la Francia, il Canada, il Giappone, gli ebrei d'Israele (13-15 casi per milione), mentre le nazioni con i tassi più bassi sono il Costa Rica e l'Uruguay (2-5 casi per milione). Naturalmente queste frequenze dipendono anche dai sistemi sanitari locali per l'accuratezza delle diagnosi e gli eventuali programmi di screening. Negli U.S.A. l'incidenza del neuroblastoma è fortemente dipendente dall'età, con tassi di 64 per milione nel primo anno di vita e 29 per milione nel secondo. L'incidenza è solo leggermente superiore nei maschi, seppure tali divario si evidenzino maggiormente nell'infanzia (1). Nella banca dati AIRTUM

(Associazione Italiana dei Registri Tumori), nel periodo 2003-2008 sono stati registrati 230 casi di tumori del sistema nervoso simpatico, pari al 7% dei tumori in età pediatrica; di questi il 96% era tipizzabile come neuroblastoma. Il tasso d'incidenza standardizzato nella popolazione europea è di 13,8 casi per milione di bambini all'anno (IC95% 12,1-15,7).

In Italia non ci sono grandi differenze per macroaree e tra i due sessi. Si osservano le stesse differenze per l'età come descritto per gli U.S.A. Dai registri italiani non si evidenziano trend significativi, ma non si può escludere che ci sia stato un reale aumento dell'incidenza arrestatosi nei periodi più recenti. La sopravvivenza cumulativa osservata a 5 anni dalla diagnosi non mostra differenze geografiche significative ed è pari al 74% nel nord-ovest, 73% nel nord-est, 79% nel centro e 66% al sud, e tende ad aumentare nei periodi più recenti. La sopravvivenza a 15 anni in tali macroaree, stimata sul periodo 2003-2008, è pari infatti a 75%, 72% e 69% rispettivamente (2). La prognosi del neuroblastoma è influenzata dall'età alla diagnosi, dall'istologia e dalla citogenetica del tumore. Nei tumori con sovraespressione dell'oncogene n-Myc o diagnosticati nei primi anni di vita la prognosi è peggiore.

1.2 IPOTESI CAUSALI DEL NEUROBLASTOMA

Una piccola proporzione di casi di neuroblastoma manifestano una predisposizione genetica (familiarità) ed in questi casi l'insorgenza è prevalentemente nel primo anno di vita contro una mediana di 22 mesi. Come tutti i tumori embrionari si è molto studiata l'esposizione materna in utero o preconcezionale. Alcuni studi hanno rilevato una associazione tra la residenza o l'occupazione dei genitori in aree agricole; tali associazioni sono risultate però inconsistenti. In altri casi è stato trovato un incremento di rischio per l'impiego paterno in attività con esposizione a campi elettromagnetici e a idrocarburi aromatici.

Un importante studio analitico caso-controllo è stato effettuato negli Stati Uniti ed in Canada per indagare l'associazione tra l'esposizione residenziale ai pesticidi ed il neuroblastoma utilizzando 538 casi ed altrettanti controlli. Gli autori trovarono una modesta associazione (OR 1,6-1,7) con l'esposizione parentale per l'utilizzo di pesticidi in casa o in giardino. Altri autori sul medesimo studio misero in evidenza anche un incremento del rischio per i padri impiegati nella telefonia/reti radio, negli impianti di produzione elettrica, allestimento e manutenzione giardini, verniciatori. Le esposizioni materne che furono più intensamente associate al tumore risultarono gli impieghi in agricoltura, floricoltura e giardinaggio, parrucchieria.

Sono state studiate anche le condizioni perinatali ed è stato riferito un incremento del rischio di sviluppare il neuroblastoma anche con l'uso di contraccettivi orali e di farmaci per l'infertilità non confermato da studi successivi. Anche l'uso di farmaci in gravidanza (amfetamine, diuretici e tranquillanti) è stato trovato associato ad un incremento del rischio. Alcuni studi hanno rilevato un incremento di rischio nei neonati ad alto peso, altri in quelli a basso peso e altri nessuna associazione con il peso alla nascita. Sempre in modo contrastato è stato riportato l'incremento del rischio per il fumo di tabacco in gravidanza. In analogia con quanto rilevato per il rischio delle malformazioni congenite (tubo neurale e bocca) sembra che l'uso di vitamine in gravidanza riduca il rischio di neuroblastoma. Anche l'allattamento al seno sembra possa ridurre il rischio(1).

1.3 PREMESSA E LIMITI DELLO STUDIO

Prima di esporre i dati raccolti è necessario ricordare alcuni limiti che influenzano la completezza della seguente relazione e che in parte speriamo possano essere in un prossimo futuro superati quando il sistema regionale di sorveglianza epidemiologica sarà a pieno regime.

In epidemiologia gli studi d'incidenza dei tumori si basano primariamente sui dati raccolti dai registri tumori, che a loro volta fanno riferimento ai dati sanitari correnti quali i registri delle cause di morte, le schede di dimissione ospedaliera, i referti delle anemie patologiche, delle radiologie, i registri delle malattie rare e di altre patologie neoplastiche, le esenzioni dalla compartecipazione alla spesa, ecc..

Nella regione Marche il Registro dei tumori, istituito con L.R. n.6/2012, non è ancora operativo ed il Registro regionale dei tumori infantili è fermo nelle registrazioni al 2008; nella presente relazione ci si è quindi basati sul Registro delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), potendo questo rappresentare un credibile, seppure indiretto, indicatore d'incidenza delle malattie.

Si deve purtroppo anche evidenziare che allo stato attuale l'OEA non dispone dei dati completi sui ricoveri ospedalieri 2011 e 2012 e, così come nemmeno l'OER, dei dati di mortalità per causa 2006-2010, pur essendo questi accessibili ad alcuni uffici della Regione.

La codifica delle diagnosi di dimissione ospedaliera (ICD-IX - CM) non prevede un codice specifico per il neuroblastoma, per cui il codice 194 con cui si indica la diagnosi di neuroblastoma è comprensivo di altre rare patologie neoplastiche che si elencano nella tabella seguente (tab. 1):

Tabella 1. Patologie descritte nel codice ICD-IX - CM 194.

ICD-IX - CM	ICD-IX - CM dettaglio	Definizione patologia
194		Tumori maligni delle altre ghiandole endocrine e strutture connesse
	194.0	Tumori maligni delle ghiandole surrenali
	194.1	Tumori maligni delle ghiandole paratiroidi
	194.3	Tumori maligni dell'ipofisi e dotto craniofaringeo
	194.4	Tumori maligni della ghiandola pineale
	194.5	Tumori maligni del glomo carotideo
	194.6	Tumori maligni del glomo aortico e altri paragangli
	194.8	Altri tumori maligni delle altre ghiandole endocrine e strutture connesse
	194.9	Tumori maligni delle ghiandole endocrine, sede non specificata

Pertanto tutti i dati che seguono sono riferiti alle neoplasie ricomprese nel codice 194 suddetto e non solo al neuroblastoma. Per avere una migliore precisione sarebbe necessario avere accesso alle cartelle cliniche dei singoli pazienti e/o alle analisi istologiche, procedura questa che richiede particolari attenzioni per il rispetto delle norme sulla tutela dei dati personali e sensibili.

In merito alle informazioni richieste si deve far presente che è impossibile comunicare il numero assoluto dei casi rilevati per motivi di tutela dei dati sensibili, in quanto piccoli numeri in periodi ristretti e in zone ristrette (comuni) potrebbero permettere l'identificazione degli individui in contrasto con le disposizioni e lo spirito del D.lgs. 196/2003.

Si è ritenuto pertanto di comunicare prevalentemente indicatori epidemiologici aggregati che permettono comunque di effettuare confronti tra aree della regione e periodi storici.

Altro limite da considerare è il fatto che condizioni ambientali di contaminazione / pressione molto delimitate nello spazio potrebbero produrre effetti sanitari solo in aree sub comunali (piccole aree), per cui l'indicatore elaborato per l'intero ambito comunale potrebbe non evidenziare sufficientemente il fenomeno in piccola area; in tal caso necessiterebbero studi spaziali più impegnativi che comunque avrebbero scarse possibilità di successo per il limitatissimo numero di casi rilevati.

Sempre con i limiti generali suddetti nella seconda parte della relazione si descrive la distribuzione degli eventi "primo ricovero ospedaliero" per le cause neoplastiche nella popolazione infantile residente nel comune di Appignano e nei comuni limitrofi.

Il presente studio si propone quindi di rappresentare la distribuzione dell'evento primo ricovero ospedaliero per diagnosi ICD IX 194 tra i residenti nella regione Marche e di verificare l'eventuale presenza di aggregati di casi (cluster) spaziali su base comunale o temporali. Come detto nella seconda parte si rileva la morbosità per tutte le cause oncologiche dei bambini residenti ad Appignano e nei comuni vicini.

Lo studio non è progettato per porre o validare ipotesi di causalità.

2. MATERIALI E METODI

La presente indagine epidemiologica descrive la distribuzione spaziale dei primi ricoveri per patologie tumorali nei bambini nella regione Marche. Il lavoro è suddiviso in due parti:

1. nella prima vengono analizzati i ricoveri incidenti per tumori maligni delle altre ghiandole endocrine e strutture connesse (causa ICD IX 194) dal 2001 al 2012;
2. nella seconda sono esaminate tutte le patologie neoplastiche (cause ICD IX da 140 a 239) dal 2006 al 2010.

2.1 (PRIMA PARTE) TUMORI MALIGNI DELLE ALTRE GHIANDOLE ENDOCRINE E STRUTTURE CONNESSE: ICD IX 194

Lo studio descrittivo è stato condotto nell'intero territorio regionale marchigiano, considerando la suddivisione amministrativa in 239 comuni per ciascuno dei quali è stato considerato come centroide la zona con maggiore densità di popolazione (sede del municipio), le cui coordinate geografiche cartesiane sono state rilevate dagli archivi ISTAT del censimento della popolazione 2001. Non potendo disporre di un registro tumori aggiornato almeno al 2012, gli indicatori di incidenza del ricovero per causa ICD IX 194 sono stati stimati utilizzando i soggetti residenti nella regione Marche, di età compresa tra 0 e 14 anni, che presentavano, in diagnosi principale della Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO), per il primo ricovero, (in regime ordinario o in day hospital), il codice 194 secondo la versione 24 della IX revisione della classificazione internazionale delle malattie. L'indagine epidemiologica è stata effettuata per il periodo 2001-2012 e per il quinquennio più recente di disponibilità dei dati 2008-2012; al fine di ridurre la distorsione della stima di morbosità, l'identificazione dei nuovi casi (incidenti) dal 2001 è stata effettuata analizzando le SDO in un arco temporale più ampio, e cioè dal 1997. L'insieme dei dati utilizzati è quello delle Schede di dimissione ospedaliera fornite dall'Agenzia Regionale Sanitaria della Regione Marche per il periodo che va dal 1997 al 2012.

Le caratteristiche per genere e classi di età (0-4; 5-9; 10-14) dei casi incidenti di ricovero per causa ICD IX 194, rilevati in tutta la regione Marche, sono state descritte con la frequenza assoluta e percentuale; la presenza di differenze statisticamente significative tra i generi e le età è stata verificata con il test del Chi-quadrato di Pearson.

Per tutti i comuni marchigiani e per l'insieme dei maschi e delle femmine, considerati congiuntamente, è stato determinato il rapporto di morbosità standardizzato (SMR) per genere, classi di età quinquennali e indice di deprivazione socio-economico (3), con il relativo intervallo di confidenza al 95% di probabilità, adottando come popolazione di riferimento la regione Marche. Un valore percentuale dell'indicatore SMR, statisticamente significativo, superiore (inferiore) a 100 indica che l'incidenza osservata nel comune è superiore (inferiore) a quella media regionale, in maniera non casuale e al netto dell'effetto dovuto alla composizione dell'età, del genere e dell'indice di deprivazione. Per avere una visione generale del fenomeno a livello spaziale, le stime dei SMR sono state rappresentate graficamente su mappe di variazione del rischio (choropleth).

A causa della bassa numerosità degli eventi e/o della popolazione residente a livello comunale, le stime dell'indicatore SMR risultano altamente variabili; il modello bayesiano di

Besag, York, Molliè (BYM) controlla tale instabilità tenendo conto sia delle adiacenze tra i comuni che della distribuzione dei dati nell'intera regione (4). Tuttavia, se i casi attesi per comune sono inferiori a 5 unità, il metodo di smoothing presenta una scarsa capacità di individuare aree con eccessi ad alto rischio realmente esistenti (5).

Al fine di localizzare aggregazioni di comuni che presentano eccessi di incidenza di ricovero per causa ICD IX 194 statisticamente significativi è stata applicata la metodologia del cluster detection basata sulla statistica Scan di Kulldorff (6) (7). L'analisi è retrospettiva e scansiona aree geografiche caratterizzate da alti e bassi tassi di incidenza con finestre di ricerca di forma circolare ed ellittica assumendo che il numero dei casi osservati in ogni comune si distribuisca secondo un processo puntuale di Poisson non omogeneo e che i casi e la popolazione di riferimento di ogni comune siano attribuiti alle coordinate geografiche del centroide del comune stesso. Ogni cluster è costituito dall'insieme dei comuni i cui centroidi ricadono entro i limiti geografici delimitati dal cerchio o dall'ellissi determinata, mentre la dimensione del cluster include al massimo il 50% della popolazione a rischio. Per rilevare la presenza di eventuali aggregazioni con eccessi di rischio nel tempo è stata utilizzata la statistica Scan temporale e spazio-temporale nell'intero periodo di osservazione 2001-2012. Un valore p associato alla statistica scan inferiore a 0,05 indica un risultato statisticamente significativo (s.s.) al livello di probabilità del 95%, ovvero che nell'area territoriale costituita dai comuni del cluster il fenomeno dell'incidenza, rappresentato dal SMR del cluster, è superiore a quello medio regionale non per effetto del caso. In aggiunta, sono state eseguite analisi di sensibilità senza tenere conto dell'aggiustamento per indice di deprivazione (standardizzazione solo per genere e classi di età quinquennali).

Per comparare l'incidenza della causa di ricovero ICD IX 194 rilevata nella regione Marche con il livello complessivo italiano e con il livello delle altre regioni sono stati calcolati i tassi standardizzati per classi di età quinquennali, riferiti a 1.000.000 di bambini, con il metodo diretto, utilizzando come riferimento la popolazione media italiana del censimento 2001. I tassi standardizzati dell'Italia e regionali, riferiti al quinquennio 2008-2012 e per ogni singolo anno dello stesso, sono stati forniti dal Ministero della Salute - Direzione Generale Programmazione Sanitaria, Ufficio VI (fonte dei dati: Archivio Nazionale Dati SDO). Al fine di configurare eventuali differenziali territoriali nell'incidenza del fenomeno in studio i tassi regionali sono stati ordinati in una graduatoria decrescente e mostrati in grafico.

2.2 (SECONDA PARTE) TUTTE LE PATOLOGIE NEOPLASTICHE: ICD IX DA 140 A 239

Sono stati analizzati i primi ricoveri ospedalieri dei bambini, di età compresa tra 0 e 14 anni, residenti nel comune di Appignano e nei comuni limitrofi di Treia (Mc), Filottrano (An), Montecassiano (Mc), Pollenza (Mc) e Montefano (Mc). Sono stati esaminati i ricoveri per le principali cause tumorali riportate in tabella 2 e rilevati nella diagnosi principale delle Schede di dimissione ospedaliera negli anni che vanno dal 2006 al 2010. Per ogni comune e per ogni causa di ricovero sono stati calcolati i tassi di morbosità standardizzati riferiti a 100.000 abitanti, i rapporti di morbosità standardizzati (SMR) e i rapporti di morbosità bayesiani (BMR), con i relativi intervalli di probabilità al 95% per i tassi e per SMR e l'intervallo di credibilità al 95% per il BMR. Tutti gli indicatori epidemiologici utilizzati sono stati controllati per genere, classi di età quinquennali e indice di deprivazione, utilizzando come riferimento la popolazione della regione Marche nel periodo considerato; per avere una visione generale del fenomeno a

livello spaziale, le stime di SMR delle patologie con almeno un valore statisticamente significativo sono state rappresentate graficamente su mappe di variazione del rischio (choropleth).

Allo scopo di localizzare cluster spaziali nel territorio marchigiano con eccessi di incidenza di ricoveri per cause neoplastiche statisticamente significativi è stata utilizzata la metodologia del cluster detection basata sulla statistica Scan di Kulldorff.

In aggiunta sono stati analizzati i trend temporali dei tassi standardizzati nel periodo 2006-2010 con il metodo di regressione Joinpoint che individua i punti dove si verificano i cambiamenti nel tempo, statisticamente significativi, del coefficiente angolare della funzione lineare che identifica il trend; i test di significatività sono basati sul metodo di permutazione di Monte Carlo (8).

Tabella 2. Cause di ricovero analizzate nel periodo 2006-2010.

Descrizione della causa di ricovero (classificazione ICD IX CM)
Tumori maligni (140-208)
Tumori maligni e benigni (140-239)
Tumori maligni delle ossa e della cartilagine articolare (170)
Tumori maligni del connettivo e di altri tessuti molli (171)
Tumori maligni del rene e di altri e non specificati organi urinari (189)
Tumori maligni dell'encefalo (191)
Tumori maligni del sistema nervoso centrale (191-192)
Tumori emolinfopoietici (200-208)
Leucemie (204-208)

Tutti i test statistici effettuati nella presente indagine sono a due code e con un livello di significatività del 5%; le analisi sono state implementate utilizzando i software Sas System v.9.3, PATED v.4.2 (Procedura per l'analisi territoriale di epidemiologia descrittiva), SaTScan v9.1.0 e Joinpoint 4.0.4.

2.3 INDICATORI EPIDEMIOLOGICI UTILIZZATI

Tassi Standardizzati

Il confronto fra tassi grezzi (casi/popolazione * 100.000) può portare ad una interpretazione fuorviante a causa delle differenze tra le strutture per età, genere e/o altre variabili di confondimento delle popolazioni in esame. Nel confronto di due regioni, ad esempio, una mediamente più anziana e l'altra mediamente più giovane, i tassi di mortalità possono differire sia per le caratteristiche intrinseche della regione e sia per un effetto dovuto alla struttura per età. Per poter operare dei confronti accurati si utilizzano, pertanto, i tassi standardizzati (di mortalità o di morbosità) che esprimono il fenomeno della mortalità/morbosità al netto dell'effetto della composizione per età, genere e altre variabili confondenti.

Rapporti Standardizzati di Morbosità (SMR)

L'indicatore epidemiologico SMR è una misura sintetica che stima il rischio relativo di incidenza di una patologia in un'area in studio. Il SMR è dato dal rapporto percentuale tra il numero di eventi osservati e il numero di eventi attesi nel comune ed esprime l'eccesso (SMR maggiore di 100) o il difetto (SMR minore di 100) di mortalità/morbosità esistente tra il comune e la popolazione presa come riferimento, cioè quella regionale nel suo complesso, al netto delle variabili di confondimento considerate.

Essendo uno stimatore basato su un rapporto, il SMR assume dei valori estremamente alti in presenza di eventi attesi molto bassi (vicino allo zero), anche con eventi osservati pari a uno o di poco superiori; di conseguenza, in presenza di un numero esiguo di eventi e/o di una popolazione a rischio piccola, la mappa dei SMR può fornire una rappresentazione del rischio di incidenza nell'area in studio lontana dalla situazione reale.

Per superare i problemi di instabilità di questo stimatore sono stati proposti, tra gli altri, metodi di stima bayesiani.

Stimatori Bayesiani (BMR)

Le stime bayesiane del rischio relativo di incidenza di una patologia (BMR) sono determinate con metodi iterativi tenendo in considerazione contemporaneamente sia la frequenza degli eventi nelle aree limitrofe al singolo comune e sia la frequenza degli eventi nell'intera regione; in questo modo i BMR mostrano una minore variabilità poiché i valori estremi dei SMR tendono a scomparire rendendo la mappa più correttamente interpretabile.

3. RISULTATI

3.1 TUMORI MALIGNI DELLE ALTRE ghiandole endocrine e strutture connesse: ICD IX 194

Considerando 12 anni di osservazione, dal 2001 al 2012, i casi incidenti di ricovero per causa ICD IX 194 nei soggetti tra 0 e 14 anni di età, rilevati dalle Schede di dimissione ospedaliera della Regione Marche, sono stati 60 di cui il 58% era femmina (tab.3) e il 68% aveva un'età compresa tra 0 e 4 anni (tab.4); nell'ultimo quinquennio, dal 2008 al 2012, sono stati invece rilevati 31 casi con il 55% di sesso maschile (tab.3) e il 61% di età inferiore a 4 anni (tab.4). Per entrambi i periodi di osservazione, la differenza tra la proporzione dei casi tra i generi non era statisticamente significativa (2001-2012 valore $p=0,1967$; 2008-2012 valore $p=0,5900$) mentre risultava statisticamente significativa la differenza tra le classi di età (2001-2012 valore $p<0,0001$; 2008-2012 valore $p=0,0018$) dove l'età più colpita era quella inferiore a 4 anni (tab. 3 e 4).

Tabella 3. Distribuzione dei casi incidenti per genere e relativa significatività statistica. Periodo 2001-2012 e 2008-2012.

Genere	Periodo 2001-2012		Periodo 2008-2012	
	N. Casi	Frequenza percentuale	N. Casi	Frequenza percentuale
M	25	41,7	17	54,8
F	35	58,3	14	45,2
Totale	60	100	31	100
Valore P				
Test Chi Quadro		0,1967		0,5900

Tabella 4. Distribuzione dei casi incidenti per classi di età e relativa significatività statistica. Periodo 2001-2012 e 2008-2012.

Classi di età	Periodo 2001-2012		Periodo 2008-2012	
	N. Casi	Frequenza percentuale	N. Casi	Frequenza percentuale
0-4	41	68,3	19	61,3
5-9	13	21,7	9	29,0
10-14	6	10,0	3	9,7
Totale	60	100	31	100
Valore P				
Test Chi Quadro		<0,0001		0,0018

Nel periodo 2001-2012, i 60 casi incidenti di ricovero per causa ICD IX 194 sono stati rilevati in 41 comuni su 239 (17%) e, ad eccezione di Ancona (n.6 casi) e Fermo (n.5 casi), tutti i comuni marchigiani presentavano un numero di casi inferiore a 5 (tab.5). Nei comuni di Appignano, Castelbellino, Fermo e Petriano l'incidenza osservata risultava superiore a quella media regionale in maniera statisticamente significativa e al netto dell'effetto dovuto alla composizione dell'età, del genere e dell'indice di deprivazione (tab.5); tuttavia solo il comune di Fermo presentava un numero di casi atteso superiore all'unità.

Nell'ultimo quinquennio di osservazione, dal 2008 al 2012, i casi incidenti di ricovero per causa ICD IX 194 sono stati rilevati in 23 comuni su 239 (9,6%) e, ad eccezione di Ancona (n.5 casi), tutti i comuni marchigiani presentavano un numero di casi inferiore a 5 (tab.6). Nel solo comune di Appignano l'incidenza osservata risulta superiore a quella media regionale in maniera statisticamente significativa e al netto dell'effetto dovuto alla composizione dell'età, del genere e dell'indice di deprivazione (tab.6), con un numero di casi atteso inferiore all'unità.

Le analisi di sensibilità sui rapporti standardizzati di morbosità, aggiustati solo per genere e classi di età, hanno confermato i risultati osservati nelle analisi aggiustate anche per l'indice di deprivazione, evidenziando solo un ulteriore eccesso statisticamente significativo per il comune di Force nell'ultimo quinquennio con un SMR% di 4.762 (IC 95% 121 – 26.532) e un numero di casi attesi inferiore all'unità.

La distribuzione spaziale dei rapporti standardizzati di morbosità sono stati rappresentati nelle mappe di variazione del rischio (fig.1 e 2) in cui sono stati segnalati anche i comuni che presentavano eccessi statisticamente significativi.

Per entrambi i periodi in studio (2001-2012 e 2008-2012) non sono state individuate aree territoriali (cluster) con eccessi statisticamente significativi (s.s.), né di forma circolare e né di forma ellittica. Nello specifico, i cluster circolari per il 2001-2012 e per il 2008-2012 presentavano un valore p di 0,4720 e 0,3140, mentre quelli di forma ellittica mostravano, rispettivamente per i due periodi in studio, un valore p pari a 0,6500 e 0,5900, tutti altamente non significativi da un punto di vista statistico. Analogamente per il 2001-2012 e 2008-2012 non sono stati rilevati cluster temporali (valori p rispettivamente di 0,1270 e 0,0570) e spazio-temporali (valori p rispettivamente di 0,1410 e 0,1160) statisticamente significativi; anche se con una significatività statistica borderline (valore p=0,0570), il cluster temporale relativo al periodo 2008-2012 presenta un aggregato negli anni 2010 e 2011 durante i quali l'incidenza di ricovero per causa ICD IX 194 è 1,60 volte quella della popolazione regionale nel quinquennio 2008-2012 (n.20 casi osservati).

Le analisi di sensibilità hanno confermato i risultati della statistica scan ottenute dalle analisi aggiustate anche per l'indice di deprivazione, non evidenziando aggregati spaziali, temporali e spazio-temporali statisticamente significativi ad eccezione di un cluster spazio-temporale al limite della significatività (valore p=0,0490) negli anni 2010-2011 in un area territoriale del fermano-ascolano costituita da 36 comuni.

Tabella 5. Periodo 2001-2012: numero di ricoveri osp. con diagnosi principale ICD IX CM 194 e rapporti standardizzati di morbosità.

Comune	N. Casi	SMR%	LI 95%	LS 95%
Acqualagna	<5	526	13	2.932
Ancona	6	160	59	347
Appignano	<5	1.176	142	4.250
Ascoli Piceno	<5	233	63	595
Belforte del Chienti	<5	1.370	35	7.632
Camerino	<5	455	12	2.533
Cantiano	<5	1.613	41	8.987
Castellano	<5	952	115	3.440
Castelplanio	<5	667	17	3.714
Cerreto d'Esi	<5	556	14	3.095
Cingoli	<5	238	6	1.327
Civitanova Marche	<5	190	39	555
Corridonia	<5	154	4	857
Cupra Marittima	<5	500	13	2.786
Fabriano	<5	87	2	484
Fano	<5	43	1	238
Fermo	5	345	112	805
Folignano	<5	244	6	1.359
Force	<5	370	9	2.064
Jesi	<5	67	2	371
Maiolati Spontini	<5	435	11	2.422
Matelica	<5	278	7	1.548
Monte Porzio	<5	1.010	26	5.628
Monte San Giusto	<5	244	6	1.359
Monte Urano	<5	294	7	1.639
Montecassiano	<5	714	87	2.580
Montefelcino	<5	1.000	25	5.572
Osimo	<5	77	2	429
Pesaro	<5	28	1	159
Petriano	<5	1.538	186	5.557
Piagge	<5	2.500	63	13.929
Porto Recanati	<5	152	4	844
Porto San Giorgio	<5	185	5	1.032
Porto Sant'Elpidio	<5	200	24	722
Recanati	<5	123	3	688
San Benedetto del Tronto	<5	58	1	326
San Lorenzo in Campo	<5	833	21	4.643
San Severino Marche	<5	169	4	944
Sant'Elpidio a Mare	<5	149	4	832
Santa Maria Nuova	<5	588	15	3.277
Urbino	<5	182	5	1.013

Nota: LI 95% Limite inferiore al 95% dell'intervallo intervallo di confidenza del SMR
 LS 95% Limite superiore al 95% dell'intervallo intervallo di confidenza del SMR
 In rosso sono segnati gli SMR statisticamente significativi

Tabella 6. Periodo 2008-2012: numero di ricoveri osp. con diagnosi principale ICD IX CM 194 e rapporti standardizzati di morbosità.

Comune	N. Casi	SMR%	LI 95%	LS 95%
Ancona	5	223	72	521
Appignano	<5	2.000	242	7.225
Ascoli Piceno	<5	208	25	753
Castellbellino	<5	714	18	3.980
Castelplanio	<5	1.087	28	6.056
Fermo	<5	345	71	1.008
Force	<5	435	11	2.422
Jesi	<5	109	3	606
Matelica	<5	455	12	2.533
Monte San Giusto	<5	333	8	1.857
Monte Urano	<5	455	12	2.533
Montecassiano	<5	1.064	27	5.927
Montefelcino	<5	2.941	74	16.387
Osimo	<5	222	6	1.238
Pesaro	<5	48	1	267
Porto Recanati	<5	213	5	1.185
Porto Sant'Elpidio	<5	167	4	929
Recanati	<5	370	9	2.064
San Benedetto del Tronto	<5	100	3	557
San Lorenzo in Campo	<5	2.381	60	13.266
Sant'Elpidio a Mare	<5	238	6	1.327
Santa Maria Nuova	<5	1.786	45	9.949
Urbino	<5	556	14	3.095

Nota: LI 95% Limite inferiore al 95% dell'intervallo intervallo di confidenza del SMR
 LS 95% Limite superiore al 95% dell'intervallo intervallo di confidenza del SMR
 In rosso sono segnati gli SMR statisticamente significativi

Figura 1. Mappa di variazione del rischio di ricovero per causa ICD IX 194 nel 2001-2012.

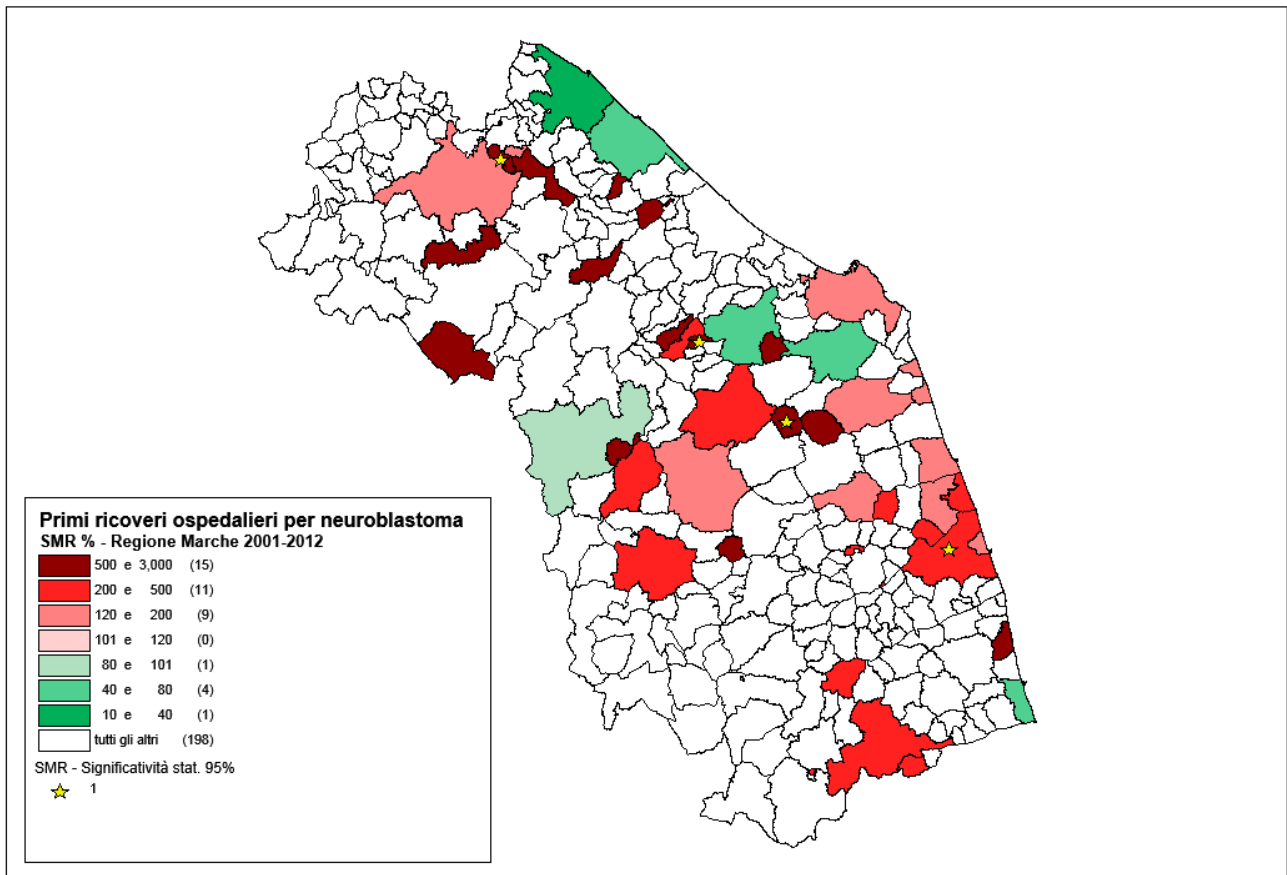
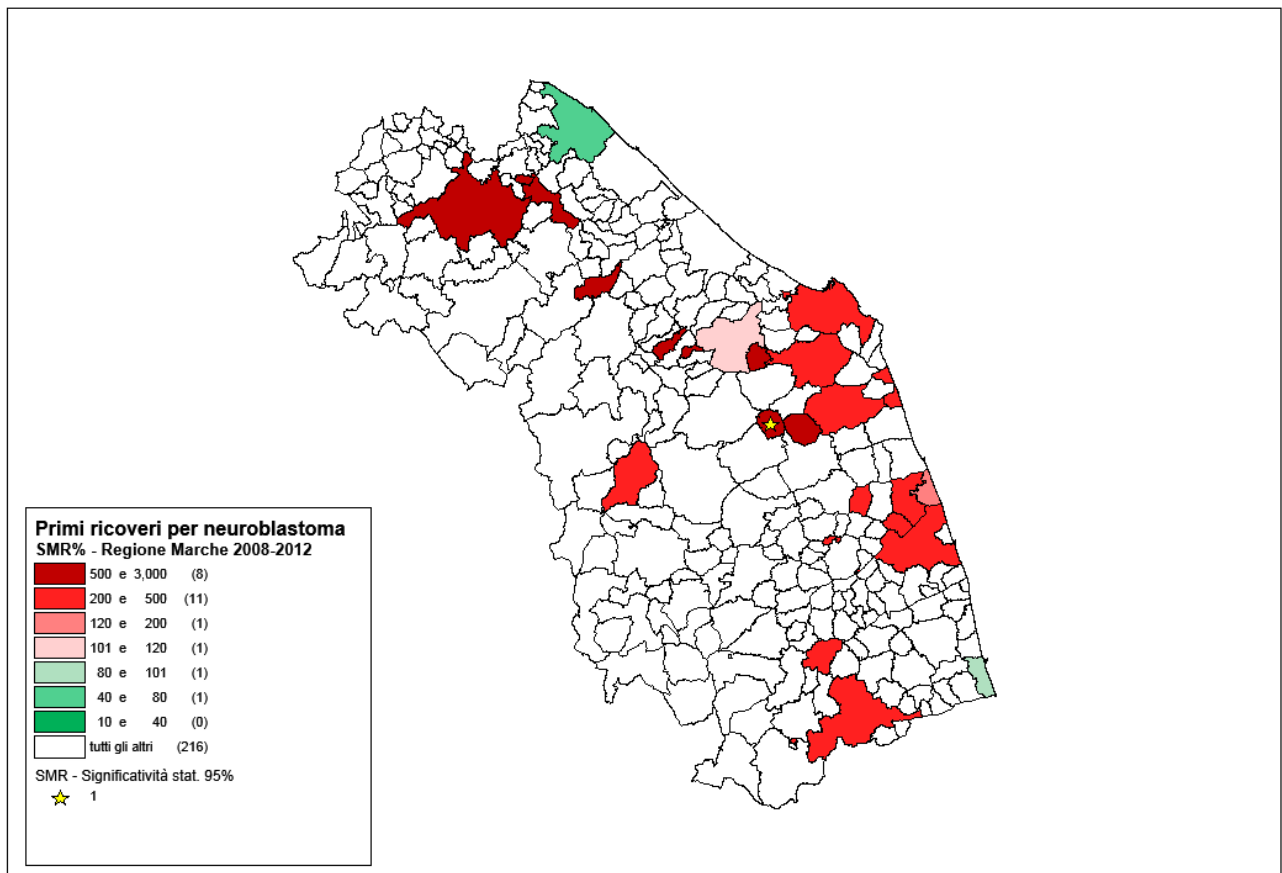


Figura 2. Mappa di variazione del rischio di ricovero per causa ICD IX 194 nel 2008-2012.



I tassi di incidenza di ricovero per causa ICD IX 194, standardizzati per classi di età e riferiti a 1 milione di bambini, per tutte le regioni e per l'Italia sono riportati in tabella 7.

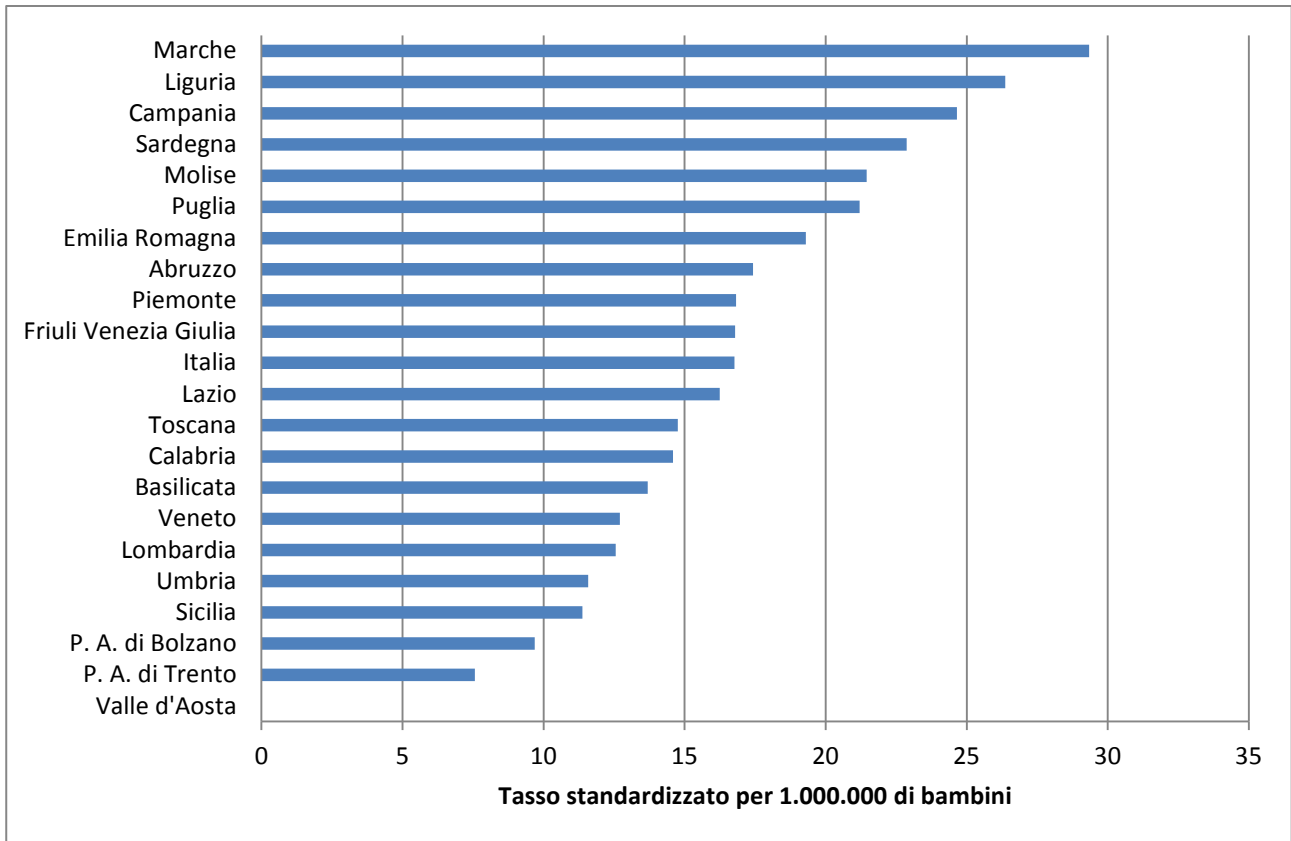
Dal 2008 al 2012 la regione Marche mostra dei tassi annuali molto variabili con valori che vanno da 14,2 fino a 47 casi incidenti di ricovero per causa ICD IX 194 ogni milione di bambini; nello specifico nel 2010 e 2011 le Marche presentano picchi di 47 casi incidenti mentre nel 2012 si assiste ad una riduzione del fenomeno che raggiunge i 23 casi per milione di bambini. Per tutti gli anni del quinquennio, ad eccezione del 2009, le Marche mostrano dei tassi di incidenza sempre superiori a quelli medi nazionali (tab.7).

Considerando l'intero periodo 2008-2012, vi sono stati in media ogni anno nelle Marche 29 casi incidenti di ricovero per causa ICD IX 194 ogni milione di bambini che, dai dati presenti negli archivi delle schede di dimissioni ospedaliere, risultano superiori ai casi stimati per tutte le altre regioni italiane nonché superiori di quasi tredici casi per milione di bambini al dato nazionale (16,8 casi incidenti) (tab.7, fig.3).

Tabella 7. Primi ricoveri per causa ICD IX 194 nel 2008-2012. Tassi standardizzati per 1.000.000 di bambini.

Regione di residenza	2008	2009	2010	2011	2012	Periodo 2008-2012
Piemonte	12,1	27,1	17,0	11,6	15,5	16,8
Valle d'Aosta	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Lombardia	9,1	14,9	8,8	18,1	11,1	12,6
Prov. Aut. di Bolzano	36,2	0,0	0,0	11,9	0,0	9,7
Prov. Aut. di Trento	12,4	13,2	0,0	12,7	0,0	7,6
Veneto	11,3	16,8	12,5	6,8	15,5	12,7
Friuli Venezia Giulia	6,3	14,2	19,5	13,0	31,4	16,8
Liguria	16,2	11,0	26,2	42,6	33,0	26,4
Emilia Romagna	15,8	21,9	22,7	13,9	23,1	19,3
Toscana	20,7	18,3	14,5	6,0	14,2	14,8
Umbria	16,6	8,1	16,0	16,5	0,0	11,6
Marche	14,7	14,2	47,0	46,5	23,3	29,3
Lazio	13,5	15,1	17,0	10,7	22,9	16,2
Abruzzo	34,4	5,6	5,6	5,6	34,8	17,4
Molise	25,7	25,9	26,2	0,0	26,8	21,5
Campania	15,4	22,9	23,1	32,8	24,3	24,7
Puglia	14,7	30,0	15,1	20,4	22,4	21,2
Basilicata	0,0	0,0	12,2	54,1	0,0	13,7
Calabria	27,7	14,0	10,4	10,5	7,4	14,6
Sicilia	11,6	11,6	10,4	7,8	13,6	11,4
Sardegna	19,3	24,0	9,7	29,0	29,8	22,9
Italia	14,4	17,7	15,5	16,9	17,9	16,8

Figura 3. Graduatoria decrescente dei tassi standardizzati di incidenza di ricovero per causa ICD IX 194 riferiti al periodo 2008-2012.



3.2 TUTTE LE PATOLOGIE NEOPLASTICHE: ICD IX DA 140 A 239

Considerando il quinquennio di osservazione, dal 2006 al 2010, 11 sono i casi incidenti di ricovero per cause tumorali nei bambini tra 0 e 14 anni di età, rilevati nei comuni di Appignano, Treia, Filottrano, Montecassiano, Pollenza e Montefano. I risultati delle analisi mostrano un eccesso per leucemie nel comune di Appignano statisticamente significativo ($SMR\%=928$, $IC\ 95\%=112-3354$), con un numero di casi osservati inferiore a 5 e un numero di casi attesi largamente inferiore all'unità; questo risultato tuttavia non è confermato dall'indicatore bayesiano in base al quale il rischio non è statisticamente significativo (tab. 7). L'andamento storico dei tassi di incidenza nel 2006-2010 risulta stazionario per il gruppo dei tumori maligni e benigni nel comune di Montecassiano, mentre per le altre cause e comuni i trend non risultano calcolabili a causa della presenza, nella serie storica, di tassi standardizzati pari a zero; per tutte le patologie analizzate non sono stati individuati aggregati di comuni con rischi superiori alla media regionale statisticamente significativi (tab. 7, fig.3).

Tabella 8. Indicatori epidemiologici per le cause tumorali ICD IX 140-239 dal 2006-2010 nei comuni di Appignano e limitrofi.

codice Res.	Residenza	Causa (ICD IX)	n. cluster sign.	Oss.	Tasso std. * 100.000 (ic)	SMR (ic)	BMR (ic)	SMR sign.	BMR sign.	Trend
43003	Appignano	Tumori maligni (140-208)	.	<5	71 (9-263)	218 (26-787)	107 (82-140)	,	'	n.c.
43003	Appignano	Tumori maligni e benigni (140-239)	.	<5	140 (38-366)	93 (25-239)	85 (51-136)	,	'	n.c.
43003	Appignano	Tumori maligni delle ossa e della cartilagine articolare (170)	.	0	0 (0-141)	0 (0-6421)	102 (14-344)	,	'	n.c.
43003	Appignano	Tumori maligni del connettivo e di altri tessuti molli (171)	.	0	0 (0-141)	0 (0-5320)	88 (13-288)	,	'	n.c.
43003	Appignano	Tumori maligni del rene e di altri e non specificati organi urinari (189)	.	0	0 (0-141)	0 (0-6544)	88 (9-205)	,	'	n.c.
43003	Appignano	Tumori maligni dell'encefalo (191)	.	0	0 (0-141)	0 (0-1679)	112 (71-170)	,	'	n.c.
43003	Appignano	Tumori maligni del sistema nervoso centrale (191-192)	.	0	0 (0-141)	0 (0-1473)	116 (62-185)	,	'	n.c.
43003	Appignano	Tumori emolinfopoiетici (200-208)	.	<5	71 (9-263)	554 (67-2003)	110 (66-247)	,	'	n.c.
43003	Appignano	Leucemie (204-208)	.	<5	71 (9-263)	928 (112-3354)	104 (61-332)	↑	'	n.c.
42019	Filottrano	Tumori maligni (140-208)	.	<5	59 (16-154)	185 (50-474)	107 (83-146)	,	'	n.c.
42019	Filottrano	Tumori maligni e benigni (140-239)	.	13	192 (102-330)	130 (69-221)	104 (70-156)	,	'	n.c.

codice Res.	Residenza	Causa (ICD IX)	n. cluster sign.	Oss.	Tasso std. * 100.000 (ic)	SMR (ic)	BMR (ic)	SMR sign.	BMR sign.	Trend
42019	Filottrano	Tumori maligni delle ossa e della cartilagine articolare (170)	.	0	0 (0-58)	0 (0-2629)	100 (14-328)	,	'	n.c.
42019	Filottrano	Tumori maligni del connettivo e di altri tessuti molli (171)	.	<5	15 (0-86)	739 (19-4117)	109 (25-470)	,	'	n.c.
42019	Filottrano	Tumori maligni del rene e di altri e non specificati organi urinari (189)	.	0	0 (0-58)	0 (0-2591)	86 (10-191)	,	'	n.c.
42019	Filottrano	Tumori maligni dell'encefalo (191)	.	<5	16 (0-88)	241 (6-1343)	114 (74-180)	,	'	n.c.
42019	Filottrano	Tumori maligni del sistema nervoso centrale (191-192)	.	<5	16 (0-88)	211 (5-1178)	118 (69-190)	,	'	n.c.
42019	Filottrano	Tumori emolinfopoietici (200-208)	.	<5	28 (3-107)	234 (28-847)	108 (63-213)	,	'	n.c.
42019	Filottrano	Leucemie (204-208)	.	<5	14 (0-84)	199 (5-1107)	97 (45-202)	,	'	n.c.
43026	Montecassiano	Tumori maligni (140-208)	.	<5	58 (12-179)	224 (46-654)	90 (68-128)	,	'	n.c.
43026	Montecassiano	Tumori maligni e benigni (140-239)	.	5	99 (32-237)	76 (25-177)	74 (46-118)	,	'	→
43026	Montecassiano	Tumori maligni delle ossa e della cartilagine articolare (170)	.	0	0 (0-86)	0 (0-5262)	67 (7-303)	,	'	n.c.
43026	Montecassiano	Tumori maligni del connettivo e di altri tessuti molli (171)	.	0	0 (0-86)	0 (0-3174)	75 (8-263)	,	'	n.c.
43026	Montecassiano	Tumori maligni del rene e di altri e non specificati organi urinari (189)	.	0	0 (0-86)	0 (0-3209)	92 (6-248)	,	'	n.c.

codice Res.	Residenza	Causa (ICD IX)	n. cluster sign.	Oss.	Tasso std. * 100.000 (ic)	SMR (ic)	BMR (ic)	SMR sign.	BMR sign.	Trend
43026	Montecassiano	Tumori maligni dell'encefalo (191)	.	0	0 (0-86)	0 (0-1402)	79 (42-138)	,	'	n.c.
43026	Montecassiano	Tumori maligni del sistema nervoso centrale (191-192)	.	0	0 (0-86)	0 (0-1402)	68 (34-121)	,	'	n.c.
43026	Montecassiano	Tumori emolinfopoietici (200-208)	.	<5	20 (1-122)	172 (4-958)	95 (48-180)	,	'	n.c.
43026	Montecassiano	Leucemie (204-208)	.	<5	20 (1-122)	228 (6-1270)	111 (53-241)	,	'	n.c.
43029	Montefano	Tumori maligni (140-208)	.	0	0 (0-143)	0 (0-405)	88 (64-122)	,	'	n.c.
43029	Montefano	Tumori maligni e benigni (140-239)	.	0	0 (0-143)	0 (0-83)	67 (40-108)	↓	'	n.c.
43029	Montefano	Tumori maligni delle ossa e della cartilagine articolare (170)	.	0	0 (0-143)	0 (0-9583)	65 (6-292)	,	'	n.c.
43029	Montefano	Tumori maligni del connettivo e di altri tessuti molli (171)	.	0	0 (0-143)	0 (0-5662)	77 (11-299)	,	'	n.c.
43029	Montefano	Tumori maligni del rene e di altri e non specificati organi urinari (189)	.	0	0 (0-143)	0 (0-5941)	93 (8-239)	,	'	n.c.
43029	Montefano	Tumori maligni dell'encefalo (191)	.	0	0 (0-143)	0 (0-2523)	80 (44-137)	,	'	n.c.
43029	Montefano	Tumori maligni del sistema nervoso centrale (191-192)	.	0	0 (0-143)	0 (0-2523)	68 (34-124)	,	'	n.c.
43029	Montefano	Tumori emolinfopoietici (200-208)	.	0	0 (0-143)	0 (0-933)	92 (43-160)	,	'	n.c.

codice Res.	Residenza	Causa (ICD IX)	n. cluster sign.	Oss.	Tasso std. * 100.000 (ic)	SMR (ic)	BMR (ic)	SMR sign.	BMR sign.	Trend
43029	Montefano	Leucemie (204-208)	.	0	0 (0-143)	0 (0-1252)	106 (39-200)	'	'	n.c.
43041	Pollenza	Tumori maligni (140-208)	.	<5	44 (5-166)	136 (16-490)	106 (81-142)	'	'	n.c.
43041	Pollenza	Tumori maligni e benigni (140-239)	.	5	109 (35-261)	73 (24-171)	76 (43-120)	'	'	n.c.
43041	Pollenza	Tumori maligni delle ossa e della cartilagine articolare (170)	.	0	0 (0-93)	0 (0-3902)	94 (13-356)	'	'	n.c.
43041	Pollenza	Tumori maligni del connettivo e di altri tessuti molli (171)	.	0	0 (0-93)	0 (0-3420)	82 (8-271)	'	'	n.c.
43041	Pollenza	Tumori maligni del rene e di altri e non specificati organi urinari (189)	.	0	0 (0-93)	0 (0-3973)	89 (9-221)	'	'	n.c.
43041	Pollenza	Tumori maligni dell'encefalo (191)	.	0	0 (0-93)	0 (0-1043)	110 (67-170)	'	'	n.c.
43041	Pollenza	Tumori maligni del sistema nervoso centrale (191-192)	.	0	0 (0-93)	0 (0-921)	116 (61-177)	'	'	n.c.
43041	Pollenza	Tumori emolinfopoietici (200-208)	.	<5	22 (1-133)	169 (4-943)	103 (55-190)	'	'	n.c.
43041	Pollenza	Leucemie (204-208)	.	<5	22 (1-133)	285 (7-1589)	98 (47-214)	'	'	n.c.
43054	Treia	Tumori maligni (140-208)	.	0	0 (0-65)	0 (0-156)	104 (74-131)	'	'	n.c.
43054	Treia	Tumori maligni e benigni (140-239)	.	5	83 (27-195)	56 (18-130)	72 (44-110)	'	'	n.c.

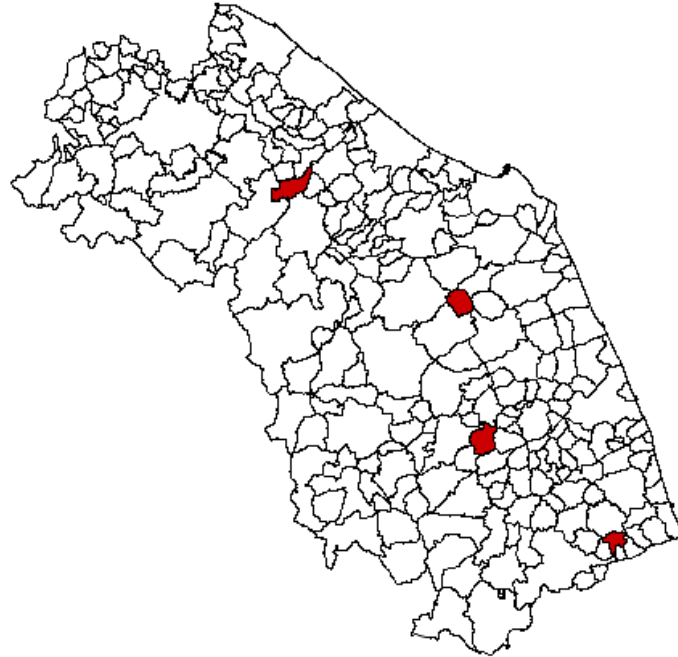
codice Res.	Residenza	Causa (ICD IX)	n. cluster sign.	Oss.	Tasso std. * 100.000 (ic)	SMR (ic)	BMR (ic)	SMR sign.	BMR sign.	Trend
43054	Treia	Tumori maligni delle ossa e della cartilagine articolare (170)	.	0	0 (0-65)	0 (0-2948)	96 (15-310)	'	'	n.c.
43054	Treia	Tumori maligni del connettivo e di altri tessuti molli (171)	.	0	0 (0-65)	0 (0-2515)	82 (9-248)	'	'	n.c.
43054	Treia	Tumori maligni del rene e di altri e non specificati organi urinari (189)	.	0	0 (0-65)	0 (0-3025)	88 (9-191)	'	'	n.c.
43054	Treia	Tumori maligni dell'encefalo (191)	.	0	0 (0-65)	0 (0-804)	111 (69-164)	'	'	n.c.
43054	Treia	Tumori maligni del sistema nervoso centrale (191-192)	.	0	0 (0-65)	0 (0-707)	116 (62-181)	'	'	n.c.
43054	Treia	Tumori emolinfopoietici (200-208)	.	0	0 (0-65)	0 (0-392)	99 (42-160)	'	'	n.c.
43054	Treia	Leucemie (204-208)	.	0	0 (0-65)	0 (0-663)	94 (37-161)	'	'	n.c.

Figura 4. Distribuzione spaziale degli eccessi per leucemia statisticamente significativi.

Dimessi osp. 2006_2010 (SIR eccessi e difetti con $p < 0,05$)

per Leucemie (204-208)

Bambini (0-14 anni) residenti - Maschi+ femmine - riferimento Regione Marche



SIR	[0]	[1-50]	[51-80]	[81-100]
	[101-120]	[121-180]	[181-240]	[241-300]
	[301-400]	[oltre 400]		

Atlanti di Epidemiologia Ambientale 9 ed. v. 0. 2012.
ARPAM - Dip. Ancona - Servizio Epid. Ambientale

4. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La presente indagine rappresenta una descrizione, basata solo sui dati attualmente disponibili, della distribuzione negli ultimi dieci anni dei primi ricoveri ospedalieri per "neuroblastoma" (ovvero per il gruppo di patologie neoplastiche ICD IX 194 tra cui è codificato il neuroblastoma) tra i residenti nella regione Marche. L'indagine è stata completata da valutazioni spaziali su base comunale per evidenziare eventuali aggregati di casi (cluster) nello spazio o nel tempo. Lo studio è progettato per finalità descrittive e quindi non si propone né può analizzare ipotesi di causalità di fattori personali od ambientali nella genesi del tumore.

Anche nella regione Marche, come nel resto del mondo, il neuroblastoma è un tumore raro che interessa prevalentemente i bambini. Nei 12 anni osservati (2001-2012) ha causato tra i bambini di età tra gli 0 ed i 14 anni residenti nella regione 60 primi ricoveri ospedalieri per ICD IX 194 pari ad un tasso standardizzato di 24,6 per milione di bambini e di 29,3 per milione nel periodo 2008-2012.

In Italia nello stesso periodo 2008-2012 il tasso standardizzato dei primi ricoveri per la stessa diagnosi è stato di 16,8 per milione di bambini.

Nella distribuzione spaziale dei casi pediatrici si rilevano nell'intero periodo di studio, dopo correzione per genere, classe d'età e indice di deprivazione socio-economica, 4 comuni con eccessi di ricoveri statisticamente significativi (Petriano, Castelbellino, Appignano e Fermo) e solo Appignano nel periodo 2008-2012. E' necessario precisare che per numeri molto piccoli, pur in presenza di significatività statistica (al 95%) dei test, la valutazione dell'eccesso va considerata con particolare prudenza in quanto gli eventi sanitari vengono contati come numeri interi (es. 1 ricovero) mentre gli eventi attesi che rientrano nel calcolo dell'SMR sono decimali (es. 0,01 atteso; $SMR\% = 1/0,01 \cdot 100 = 10.000$). Per quanto sopra puntualizzato va quindi evidenziato che alti valori dell'SMR non sono, in questo caso, sicuramente sinonimi di alti rischi.

L'analisi spaziale e temporale dei casi in comuni limitrofi o in anni contigui non ha evidenziato raggruppamenti anomali o statisticamente significativi. E' tuttavia doveroso considerare che con un maggior numero di casi, potenzialmente osservabili allargando i tempi di osservazione, alcuni cluster spaziali potrebbero divenire significativi.

Il confronto dei tassi di primo ricovero ospedaliero per causa ICD IX 194 tra il dato regionale ed i corrispondenti dati regionali e nazionali ha messo in evidenza una disparità con la regione Marche che risulta la regione con più ricoveri d'Italia, distanziando notevolmente le altre regioni dell'Italia centrale. Come già rilevato nell'analisi descrittiva, i tassi che più si distinguono dai dati delle altre regioni sono quelli riferiti ai ricoveri avvenuti negli anni 2010 e 2011.

Lo studio descrittivo sull'incidenza dei primi ricoveri ospedalieri per le patologie oncologiche pediatriche dei residenti nel comune di Appignano e nei comuni limitrofi si è dovuto limitare, per le ragioni già segnalate, al periodo 2006-2010 ed in questo periodo ha evidenziato un eccesso statisticamente significativo di diagnosi di leucemia sempre nel comune di Appignano.

Va segnalato che, soltanto a relazione ormai conclusa, è stato possibile acquisire i dati parziali dal Registro dei Tumori Infantili di Camerino ed una sintesi dei dati raccolti dall'Associazione Italiana Oncologia Pediatrica (AIOP) sui casi di neuroblastoma infantile. Per quanto detto nella parte afferente la metodologia, questi ultimi dati differiscono considerevolmente dai dati SDO e non sono confrontabili tra loro in quanto privi di ogni informazione personale e/o identificativa. Essi sono inoltre obsoleti (fino al 2007) per quanto

riguarda quelli inclusi nel Registro Tumori Infantili e tutti non adatti per l'analisi in quanto privi delle informazioni sul genere e sull'età. Tali dati verranno comunque presi in considerazione per i successivi approfondimenti qualora disposti.

I risultati qui evidenziati, con i limiti suddetti, pur non presentando una conclamata ed immediata emergenza epidemiologica, pongono tuttavia indicazioni per avviare maggiori approfondimenti a livello locale sulle ipotetiche esposizioni residenziali e/o occupazionali e sull'utilizzo di quei presidi e comportamenti che in letteratura sono indicati come potenzialmente protettivi almeno per il neuroblastoma (profilassi vitaminica in gravidanza, allattamento al seno).

Nel caso specifico del neuroblastoma, e potendo aver accesso in forma diretta od indiretta (tramite le Direzioni sanitarie degli ospedali) alle cartelle cliniche dei pazienti, potrebbe rivelarsi utile selezionare - tra tutte le diagnosi registrate nelle SDO - soltanto quelle che presentano una conferma clinica/istologica. La stessa cosa potrebbe essere fatta, per raffronto, anche sui dati provenienti dal Registro dei Tumori infantili e dall'AIOP.

Infine, va ancora rilevata la difficoltà relativa alla disponibilità dei dati. E' essenziale, per una corretta valutazione epidemiologica, avere a disposizione dati il più possibile recenti ed aggiornati sui quali effettuare l'analisi, anche nell'ottica di attivare sul territorio sistemi di sorveglianza epidemiologica e sanitaria.

Anche sulla base dei confronti nazionali si ritiene infatti che vi siano giustificate indicazioni sulla necessità di istituire sul territorio, ed in particolare nella provincia di Macerata, un sistema permanente di sorveglianza epidemiologica e sanitaria.

Un sistema di sorveglianza epidemiologica e sanitaria - è bene ricordarlo - necessita in primo luogo della disponibilità in tempo reale dei dati suddetti e degli altri dati sanitari correnti, oltre alla collaborazione attiva degli operatori sanitari del territorio.

BIBLIOGRAFIA

1. Ross JA, Spector LG. Cancer in children. In Schottenfeld D, Fraumeni JFJ. Cancer Epidemiology and Prevention.: Oxford University Press; 2006. p. 1257-58.
2. AIRTUM. I tumori in Italia - Rapporto AIRTUM 2012 - Tumori infantili. ; 2013.
3. Caranci N, Biggeri A, Grisotto L, Pacelli B, Spadea T, Costa G. L'indice di deprivazione italiano a livello di sezione di censimento: definizione, descrizione e associazione con la mortalità. Epidemiologia e Prevenzione. 2010 luglio-agosto; 34(4).
4. Besag J, York J, Mollié A. Bayesian image restoration with applications in spatial statistics. Ann Inst Math Stat. 1991; 43(1-20).
5. Richardson S. Interpreting posterior relative risk estimates in disease-mapping studies. Environ Health Perspect. 2004; 112(1016-1025).
6. Kulldorff M. A spatial scan statistic. Communications in Statistics: Theory and Methods. 1997; 26(1481-1496).
7. Kulldorff M, Huang L, Pickle L, Duczmal L. An elliptic spatial scan statistics. Statistics in Medicine. 2006; 25(3929-3943).