

Sommario

Introduzione	4
Obiettivi.....	5
Materiali e metodi	6
Analisi statistica	6
Risultati	8
Leucemie (ICD-IX 204-208)	10
Linfomi non-Hodgkin (ICD-IX 200, 202)	19
Tumori maligni del fegato (ICD-IX 155).....	23
Discussione e conclusioni.....	30
Bibliografia	32
Indice delle figure.....	32

Introduzione

A metà degli anni 80, sembra a seguito di una moria di trote d'allevamento tenute in una vasca alimentata da acqua sorgiva di falda in prossimità del fiume Giano, si sono avute le prime segnalazioni nel comune di Fabriano di pozzi contaminati da solventi clorurati. In molti pozzi è stato poi trovato tetracloroetilene (PCE) e dai primi anni del 2000 l'area è stata progressivamente delimitata e sottoposta a sorveglianza permanente. La zona, la cui falda idrica sottostante è stata riscontrata principalmente contaminata da PCE e in misura più contenuta contaminata da altri solventi clorurati (tricloroetilene e, in minima parte, cloruro di vinile), interessa i quartieri Campo Sportivo e Santa Maria. L'Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale delle Marche (ARPAM) ha esaminato negli anni moltissimi campioni di acqua della falda in esame ed ha più volte rilevato valori di PCE superiori anche di centinaia di volte i limiti consentiti dal D.M. 471/99 di 1,1 µg/l (ARPAM, prot. 42416 29/10/2010).

Nonostante il divieto dell'uso delle acque provenienti dalla falda incriminata la popolazione della zona ha continuato a manifestare la propria preoccupazione per la possibile comparsa di effetti sulla salute per esposizioni indirette al contaminante della falda; esposizioni che potevano essere rappresentate dalla porzione volatile della sostanza potenzialmente in grado di risalire dalla falda e concentrarsi in particolari condizioni ambientali specie in ambienti confinati. Per indagare tale evenienza sono state effettuate nel 2005, 2010 e 2011, sempre da ARPAM in collaborazione con i tecnici della ZT n. 6 dell'ASUR, quattro campagne di misurazione in ambiente esterno e in ambienti confinati con la tecnica dei campionatori passivi (sede ASUR, ex asilo nido "Qui Quo Qua", scuola elementare "Aldo Moro", asilo nido "Petrarca", UNIFABRIANO, ostello Campodonico, Stazione di pompaggio zona Stadio).

L'OMS ha stabilito, per il PCE, un valore di linea guida per l'aria di 250 microgrammi/m³ come media di esposizione annuale per la popolazione generale. I valori di PCE riscontrati a Fabriano si sono attestati tra i 0,19 microgrammi/m³ e 45,7¹ microgrammi/m³, risultando quindi sempre inferiori al valore di riferimento previsto per gli ambienti non lavorativi dalle linee guida OMS (ARPAM, prot. 17034 21/04/2011).

Il PCE è una sostanza che si presenta come un liquido incolore estremamente volatile con una biodegradabilità in acqua molto bassa e una persistenza in falda di diversi mesi. In condizioni di aerobiosi o aerobiosi/anaerobiosi, il PCE è soggetto a biodegradazione con conseguente trasformazione in composti più semplici quali il tricloroetilene (TCE) e il cloruro di vinile.

Sperimentazioni condotte su animali forniscono una sufficiente evidenza sulla cancerogenicità del PCE (leucemia, tumore maligno del rene, del fegato, linfoma non Hodgkin) anche se i meccanismi di induzione dei tumori osservati sugli animali forniscono una debole evidenza per la cancerogenicità umana. Studi di mutagenicità non mostrano evidenze a favore della genotossicità del PCE così come poco consistenti sono i risultati forniti da studi epidemiologici occupazionali che mostrano una limitata evidenza sull'associazione tra esposizione a PCE e tumore all'esofago, linfoma non Hodgkin e tumore cervicale (The WHO European Centre for Environment and Health, 2010).

¹ I valori più alti sono riferibili alla sede Asur, punto di misurazione non rientrante nella zona caratterizzata dalla contaminazione da PCE

Secondo l'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) il tetracloroetilene è ritenuto un probabile cancerogeno (gruppo 2 A²) mentre secondo l'Unione Europea (UE) il PCE è considerato una sostanza sospetta per i possibili effetti cancerogeni sull'uomo per le quali le informazioni disponibili sono insufficienti per procedere a una valutazione soddisfacente (categoria 3) (The WHO European Centre for Environment and Health, 2010). Vedi anche (ARPAM-SEA, 2005) per le valutazioni tossicologiche.

Il cloruro di vinile, considerato secondo IARC una sostanza con sufficiente evidenza di cancerogenicità per l'uomo (gruppo 1), e il TCE, ritenuto un probabile cancerogeno (gruppo 2 A), sono associati rispettivamente all'insorgenza di alcune forme di tumore del fegato e di tumore del fegato e dotti biliari.

La gran parte degli studi epidemiologici che si reperiscono in letteratura sugli effetti del PCE hanno interessato lavoratori esposti alla sostanza (lavanderie a secco, sgrassatori ecc.) e pochissimi studi analitici hanno indagato gli effetti a lungo termine di esposizione in siti contaminati (possibile interazione con prodotti di degradazione).

Dagli Atlanti regionali di epidemiologia ambientale (ARPAM) nel comune di Fabriano risulta un eccesso di mortalità per tumori al fegato e dotti (ICD-IX 155-156) con un SMR statisticamente significativo di 172 (IC95% 112-252) (BMR 132; IC95% 91-193) anche se questo risultato si riferisce al periodo 1995-2003.

L'Amministrazione comunale di Fabriano in risposta alle richieste ed alle preoccupazioni espresse dalla popolazione residente nell'area contaminata ha dato mandato alla Z. T. n. 6 dell'ASUR di attivare iniziative di indagine per valutare lo stato di salute della popolazione residente. L'ASUR, considerando che l'inalazione è potenzialmente la via principale di esposizione al PCE e la zona contaminata risulta densamente popolata, ha ritenuto di avviare insieme all'ARPAM valutazioni più estese di esposizione indoor e con l'Osservatorio Epidemiologico Ambientale la presente indagine epidemiologica per verificare la presenza di eventuali eccessi di patologie localizzati in corrispondenza o in prossimità della zona inquinata.

Obiettivi

L'indagine epidemiologica spaziale sui residenti nel comune di Fabriano mira a descrivere spazialmente il fenomeno della mortalità e dell'incidenza dei tumori maligni del fegato, delle leucemie e dei linfomi non Hodgkin e identificare sub-aree geografiche caratterizzate da un elevato rischio di sviluppare gli esiti considerati. Lo studio vuole ulteriormente verificare se eventuali cluster spaziali di patologie siano geograficamente sovrapponibili ad un'area, localizzata nel comune, la cui falda freatica risulta contaminata da tetracloroetilene.

Non è obiettivo del presente studio verificare l'associazione (causalità) della potenziale esposizione al PCE e la comparsa delle malattie in esame. Tale associazione non è dimostrata con certezza dalla letteratura scientifica e, comunque, non può essere accertata in assenza di più approfonditi studi che valutino la reale esposizione all'inquinante della parte di popolazione effettivamente a rischio.

² Non ci sono dati sufficienti per valutare la cancerogenicità nell'uomo. Somministrato per via orale nel topo ha aumentato in modo significativo l'incidenza di carcinomi epatocellulari. Per inalazione ha prodotto leucemie nel ratto e adenomi e carcinomi epatocellulari nel topo.

Materiali e metodi

Lo studio epidemiologico spaziale descrittivo è stato condotto a Fabriano, un comune della provincia di Ancona, che presenta un territorio suddiviso in 180 aree sub-comunali (sezioni censuarie) le cui coordinate geografiche sono state rilevate attraverso l'utilizzo del Sistema Informativo Territoriale Map server del comune stesso e dagli archivi ISTAT del censimento della popolazione 2001. Non potendo disporre di un registro tumori per avere i dati di incidenza dei tumori più comunemente associabili all'esposizione al PCE i casi in studio sono rappresentati dai ricoveri incidenti (primi ricoveri) con diagnosi principale di tumore maligno del fegato (ICD-IX 155), leucemia (ICD-IX 204-208) e linfoma non Hodgkin (ICD-IX 200, 202) riportate sulla Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) e dai decessi per le stesse cause, osservati rispettivamente nel periodo 2004-2008 e nel periodo 2005-2009. Considerato che dalla possibile esposizione causale all'evidenza clinica può trascorrere un periodo di latenza variabile molto lungo, sono inclusi nello studio i casi la cui residenza principale nel comune di Fabriano è non inferiore a 10 anni precedentemente la diagnosi, definendo come residenza quella più lunga negli ultimi 20 anni prima dell'evento con l'esclusione degli ultimi 5 anni. La popolazione di riferimento, derivante dal Censimento della Popolazione e delle Abitazioni del 2001 operato dall'ISTAT, è costituita da 30019 soggetti residenti ed è stratificata per genere, classi di età quinquennali e indice di deprivazione nazionale 2001 a livello aggregato di sezione e classificato in 5 categorie (Caranci N, Biggeri A, Grisotto L, Pacelli B, Spadea T, Costa G, 2010). L'archivio delle SDO e dei decessi sono forniti dalla ZT 6 di Fabriano mentre i dati anagrafici e residenziali dal Servizio Anagrafe del Comune di Fabriano.

Analisi statistica

Per ogni patologia (tumore al fegato, leucemia, linfoma non-Hodgkin) ed esito (decesso, ricovero) sono riportate le caratteristiche dei casi rilevati come frequenza assoluta e percentuale per il genere e l'anno di diagnosi e come media e deviazione standard per l'età.

Sono stati calcolati i rapporti standardizzati di mortalità (SMR) e di incidenza (SIR) a livello sub-comunale, con i relativi intervalli di confidenza al 95% di probabilità, standardizzati per genere, classi di età quinquennali e indice di deprivazione (ID), nell'ipotesi che i casi osservati siano distribuiti secondo una variabile casuale di Poisson. Un valore percentuale di SMR/SIR, statisticamente significativo, superiore (inferiore) a 100 indica che la mortalità/incidenza osservata nella sezione è superiore (inferiore) a quella media comunale, in maniera non casuale e al netto dell'effetto dovuto alla composizione dell'età, genere e indice di deprivazione. Per avere una visione generale del fenomeno a livello spaziale, le stime di SMR/SIR 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 di sezione, le stime di SMR/SIR risultano altamente variabili; il modello bayesiano di Besag, York, Mollié (BYM) controlla tale instabilità tenendo conto sia delle adiacenze tra le sezioni che della distribuzione dei dati nell'intera area (Besag J, York J, Mollié A, 1991). Tuttavia, se i casi attesi per sezione sono inferiori a 5 unità, il metodo di smoothing presenta una scarsa capacità di individuare aree con eccessi ad alto rischio realmente esistenti (Richardson S, 2004), pertanto saranno mostrate le mappe di variazione del rischio basate sulle stime bayesiane solo se i casi attesi per sezione risulteranno superiori almeno a 5 unità.

Per valutare se gli SMR/SIR abbiano una tendenza ad aggregarsi spazialmente nel territorio in studio è stata verificata l'ipotesi di assenza di associazione tra i valori di

SMR/SIR delle sezioni contigue con l'indice di autocorrelazione spaziale a livello locale proposto da Anselin (l'indice di Moran) fissando una contiguità spaziale di primo ordine (queen). La significatività statistica, al livello del 5%, è determinata con il metodo di Monte Carlo utilizzando 999 permutazioni, aggiustato con il metodo di Bonferroni per tenere conto della sovrapposibilità dei cluster. Una sezione con un valore dell'indice I positivo indica valori simili di SMR/SIR per le sezioni confinanti mentre un valore prossimo a zero indica assenza di autocorrelazione. Un cluster spaziale è costituito dalle sezioni contigue a quella per cui l'indice I è statisticamente significativo (Anselin, L., 1995).

A conferma dei risultati ottenuti con l'indice di Moran è stata applicata la metodologia del cluster detection basata sulla statistica spaziale Scan di Kulldorff che permette di localizzare aggregazioni di sezioni che presentano eccessi di mortalità/incidenza statisticamente significativi (Kulldorff, M., 1997;) (Kulldorff, M., Huang L., Pickle L., and Duczmal L., 2006) (Kulldorff, M., 1999;). L'analisi è retrospettiva e scansiona aree geografiche caratterizzate da alti tassi di incidenza/mortalità con finestre di ricerca di forma circolare, ellittica e circolare isotonica assumendo che il numero dei casi osservati in ogni sezione si distribuisca secondo un processo puntuale di Poisson non omogeneo e che i casi e la popolazione di riferimento di ogni sezione siano attribuiti alle coordinate geografiche del centroide della sezione stessa. Ogni cluster è costituito dall'insieme delle sezioni 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.

Il cluster di forma circolare è definito geometricamente da un baricentro, che coincide con il centroide della sezione, e da un raggio espresso in metri.

Il cluster di forma ellittica è individuato da un baricentro, da un semiasse maggiore e un semiasse minore espressi in metri, da un angolo misurato tra la linea orizzontale e il semiasse minore e dal parametro di non compattezza. Quest'ultimo è il rapporto tra il semiasse minore e il semiasse maggiore; valori crescenti superiori ad uno individuano ellissi di forma sempre più allungata e stretta (cluster poco compatti), mentre un valore di 1 coincide con il caso particolare del cerchio (cluster molto compatti). In questo studio, le analisi dei cluster di forma ellittica sono aggiustate considerando un valore medio per il parametro di non-compattezza.

Il cluster di forma circolare isotonica è costituito da una serie di cerchi concentrici posti ad una distanza crescente (raggio) dal centroide; ogni corona rappresenta un cluster di sezioni con un rischio che decresce monotonicamente dalla corona più interna a quelle più esterne. La partizione del cluster circolare in elementi che hanno un diverso gradiente di rischio consente di individuare sotto-aree del cluster che presentano valori di SMR/SIR più alti.

Un valore-p associato alla statistica scan inferiore a 0.05 indica un risultato statisticamente significativo (s.s.), ovvero che nell'area territoriale costituita dalle sezioni del cluster il fenomeno della mortalità o incidenza, rappresentato dall'SMR/SIR del cluster, è superiore a quello medio comunale non per effetto del caso.

Allo scopo di identificare cluster s.s. omogenei rispetto ai rapporti standardizzati di incidenza/mortalità delle sezioni e stabili rispetto al parametro della dimensione massima del cluster (soglia) fissato a priori e in maniera soggettiva, è stata valutata la percentuale della popolazione, componente il cluster, a basso e ad alto rischio (relativa alle sezioni con $SMR < 120$ e $SMR \geq 120$) (Chen, J., Roth RE, Naito AT, Lengerich EJ, MacEachren AM, 2008) ed è stata misurata la robustezza dei risultati al variare del parametro di soglia (5%, 7%, 9%, ..., 50%).

La metodologia del cluster detection è stata ripetuta sui dati senza considerare l'indice di deprivazione socio-economica. Le analisi sono state effettuate utilizzando i software Sas System v.9.2, SaTScan v9.1.0, Clusterseer2.

Risultati

Il comune di Fabriano è localizzato in una vallata dell'Appennino centrale umbro-marchigiano, presenta una superficie di 271,6 chilometri quadrati (kmq) ed ha una densità abitativa di 111 abitanti/kmq. Dai dati del censimento ISTAT del 2001, il 28% delle sezioni (n.50) ha una popolazione pari a zero mentre le restanti 131 hanno una popolazione che va da un minimo di 1 ad un massimo di 1051 abitanti, con una media di 229 abitanti e una mediana di 112; le aree delle sezioni con almeno 1 residente hanno una superficie minima di 0.0062 kmq ed una massima di 5.77 kmq, con una media di 0.62 kmq ed una mediana di 0.054 kmq. La Figura 1 fornisce un'indicazione delle aree comunali più densamente popolate tenendo conto che i valori di densità particolarmente elevati, anche rispetto a quello comunale di 111 ab./kmq, sono dovuti all'esigua estensione delle sezioni censuarie. La Figura 2 mostra la distribuzione spaziale dell'indice di deprivazione socio-economica nell'area urbana più densamente popolata mentre la Figura 3 riporta la cartina dell'area comunale il cui sottosuolo è contaminato da tetracloroetilene; le tonalità di rosso indicano i superamenti della sostanza oltre la CSC definita dal D.Legs. 152/06 mentre le linee arancioni delimitano l'estensione delle sezioni censuarie. Per via del dato mancante sull'indice di deprivazione di alcune sezioni, le analisi statistiche sono state eseguite su una popolazione di riferimento effettiva di 29983 residenti anziché 30019.

Figura 1. Distribuzione della densità abitativa comunale.

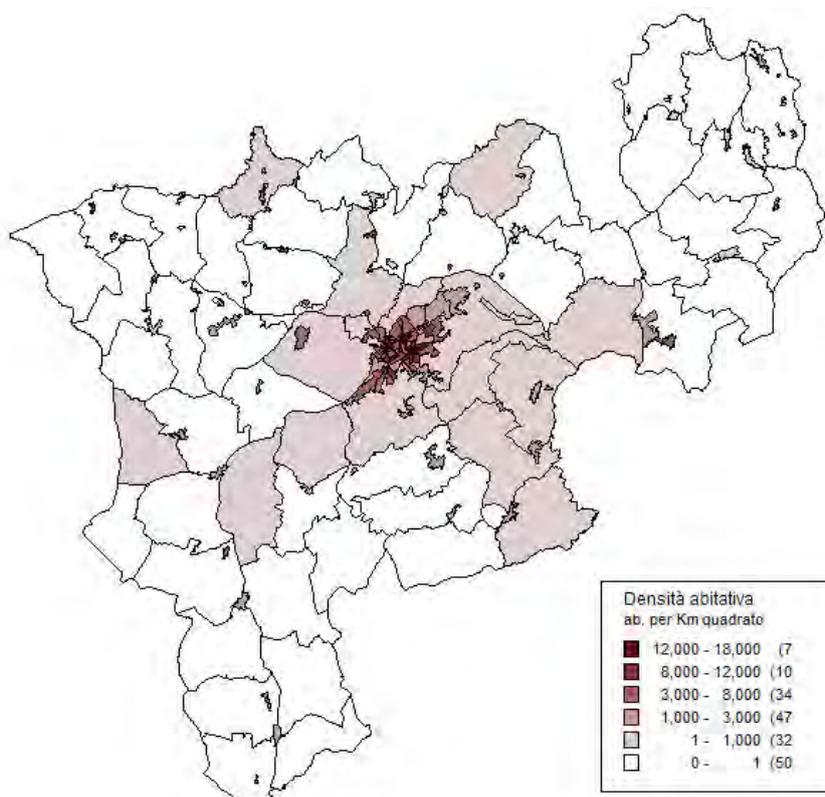


Figura 2. Indice di deprivazione - Particolare dell'area urbana

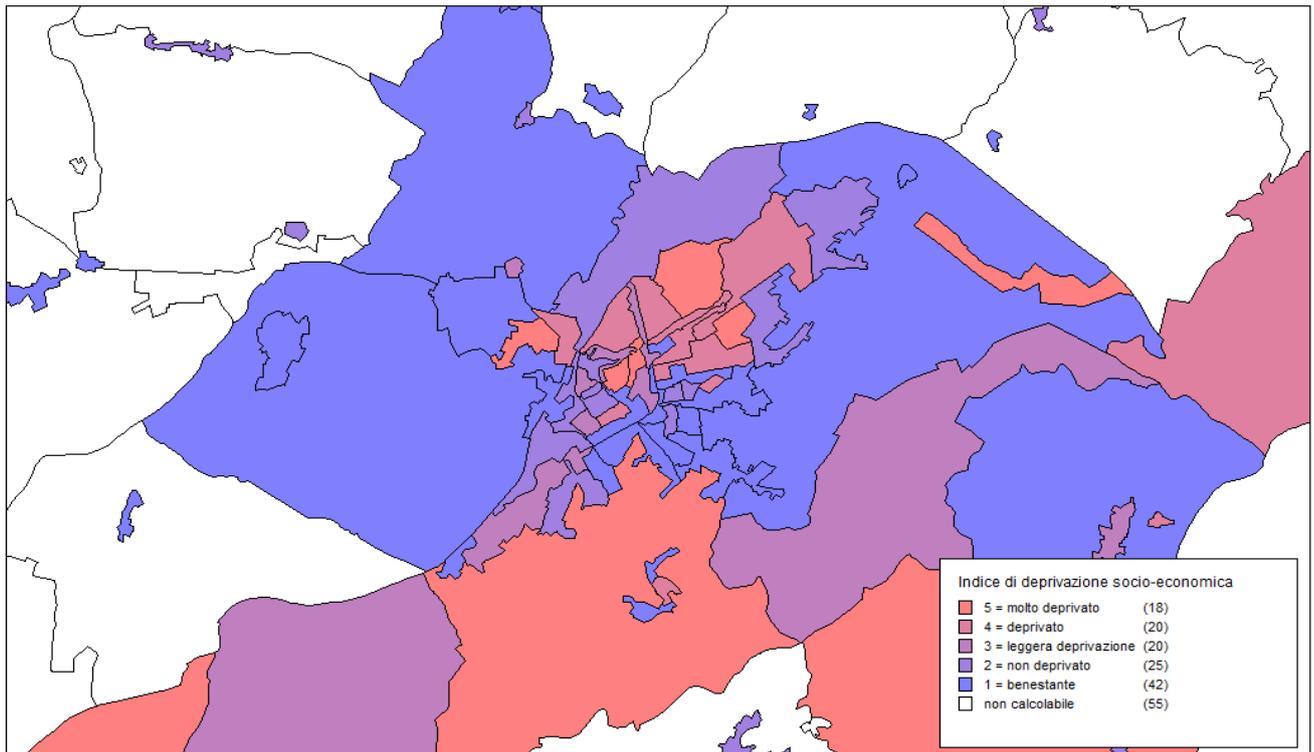
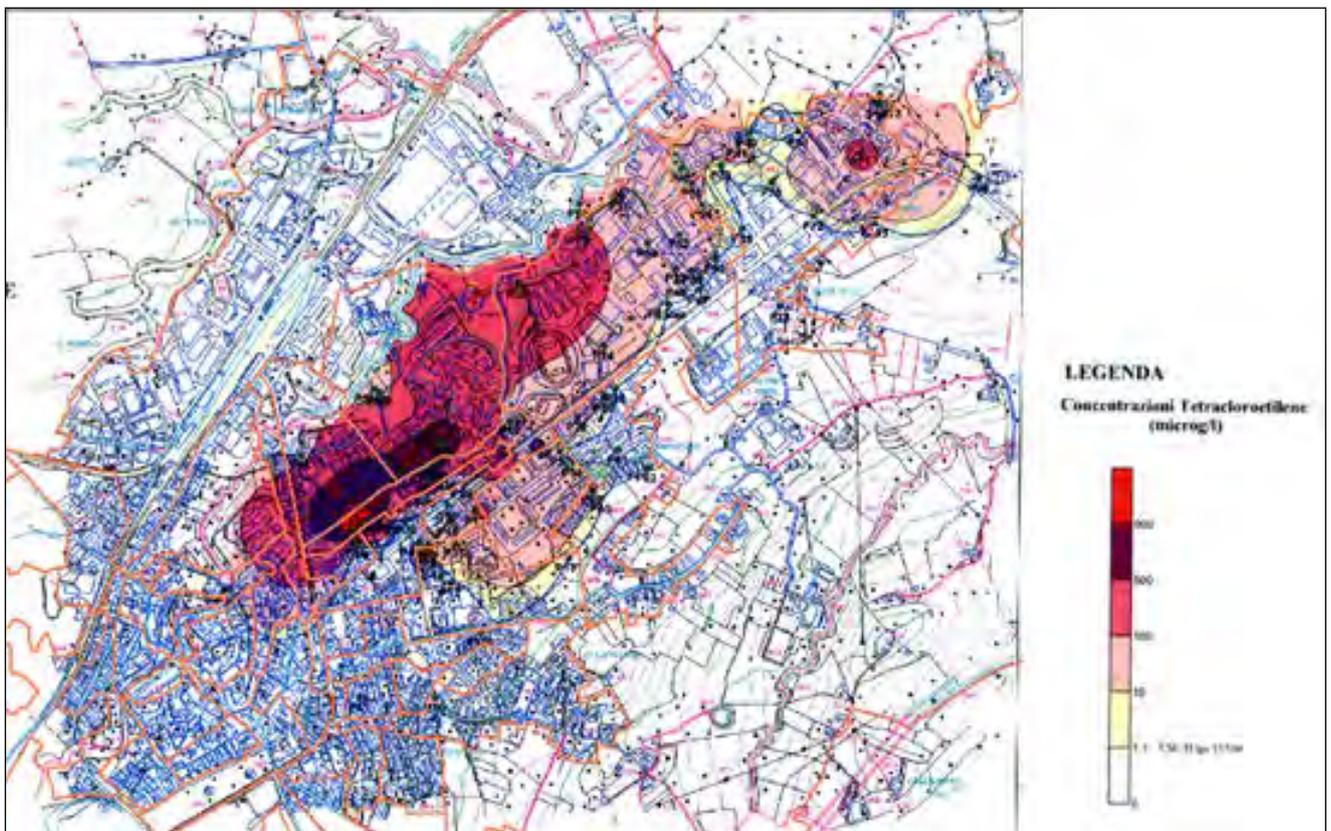


Figura 3. Area comunale contaminata da tetracloroetilene.



Leucemie (ICD-IX 204-208)

Nel periodo 2004-2009 sono stati rilevati, nel comune di Fabriano, 20 decessi e 24 ricoveri per leucemie, con un'età media rispettivamente di 77 e 69 anni e una prevalenza del sesso maschile per entrambi gli esiti. Il tasso annuale per 100.000 abitanti osservato per i ricoveri è superiore a quello dei decessi di quasi tre punti percentuali (tab.1). I rapporti standardizzati di mortalità (SMR) e di incidenza (SIR) sono stati calcolati per ogni sezione di censimento; escludendo le sezioni che presentavano un valore nullo per via dell'assenza di casi osservati, non si osservano sezioni con una mortalità e morbosità inferiore a quella comunale attesa infatti l'intervallo di variazione per gli SMR% è di 169-1325, mentre per i SIR% è di 132-1967. Gli andamenti spaziali dei rapporti standardizzati di mortalità e morbosità sono rappresentati nelle mappe di variazione del rischio (Figura 4, Figura 5) in cui sono evidenziate anche le sezioni 3, 8 e 88 che presentano eccessi statisticamente significativi (tab.2). Le mappe dei rischi bayesiani non sono mostrate poiché il numero di casi atteso è largamente inferiore alle 5 unità; secondo il modello BYM non risultano sezioni censuarie con rapporti standardizzati statisticamente significativi.

Tabella 1. Decessi e ricoveri per leucemia: statistiche descrittive dei casi

Variabile	Decessi		Ricoveri	
		N (%)		N (%)
	N	20		24
Genere	M	11 (55,0)		17 (70,8)
	F	9 (45,0)		7 (29,2)
Età	Media	77		69
	Dev.Std.	13		20
Tasso annuale /100000 ab.		13.3		16.0

Tabella 2. Decessi e ricoveri per leucemia: eccessi statisticamente significativi

Esito	Sezione	Casi	Popolazione	SMR% (IC95%)
Decesso	3	<5	321	940 (115 - 3440)
	88	<5	453	1325 (161 - 4816)
Ricovero	3	<5	321	1059 (127 - 3802)
	8	<5	402	834 (101 - 3010)

Figura 4. Decessi per leucemia: distribuzione spaziale SMR ed eccessi s.s.

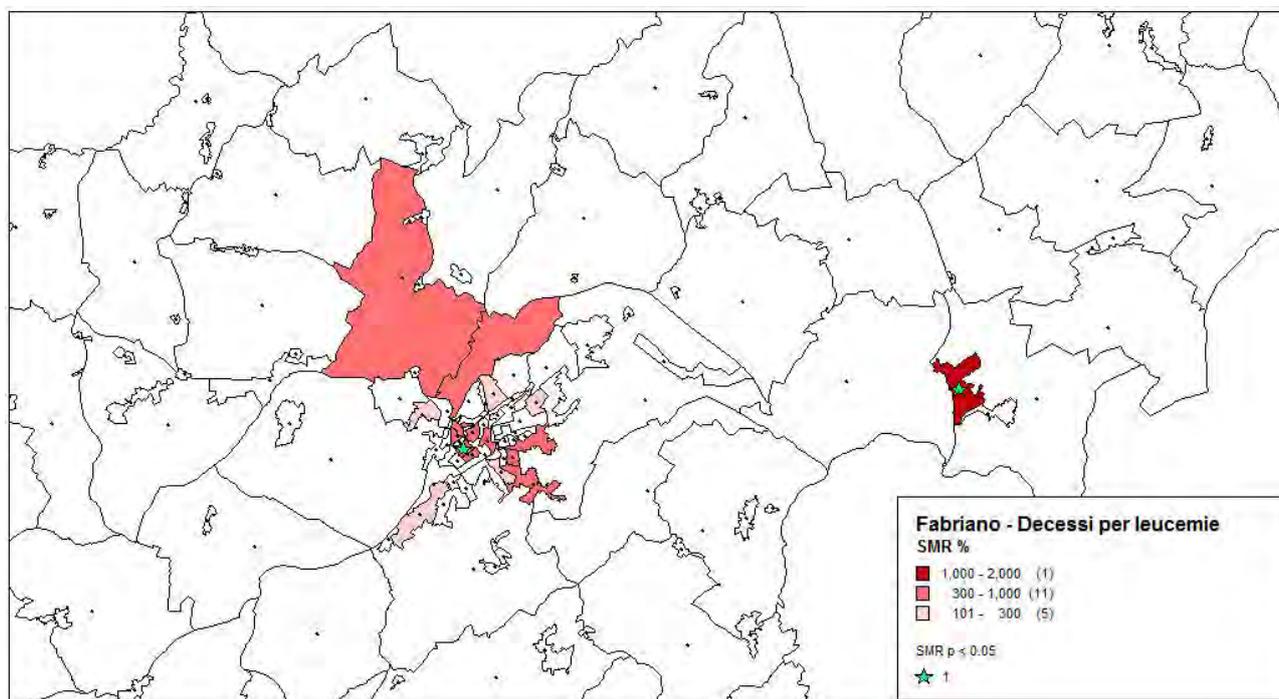
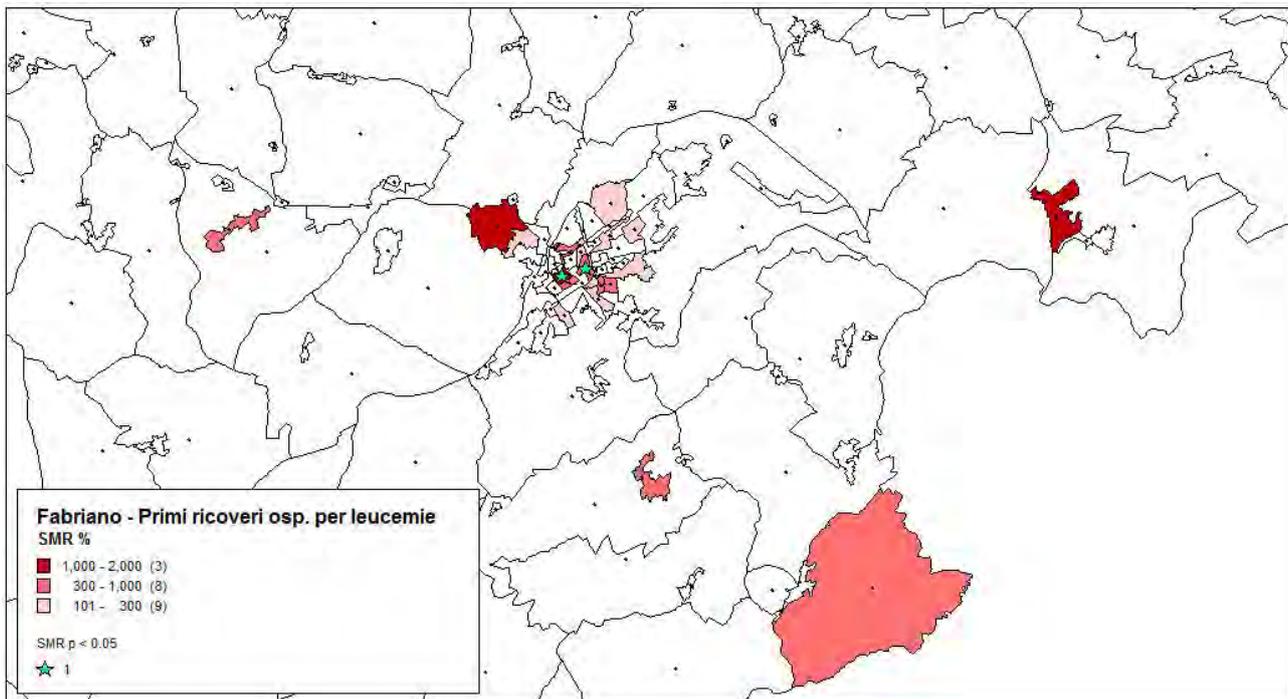


Figura 5. Ricoveri per leucemia: distribuzione spaziale SIR ed eccessi s.s.



L'indice di autocorrelazione spaziale locale di Moran per i decessi risulta s.s. e positivo per le sezioni 2 ($I=4,68$; $p\text{-value}=0,019$, $SMR\%=517$), 38 ($I=3,48$; $p\text{-value}=0,005$, $SMR\%=311$) e 42 ($I=1,46$; $p\text{-value}=0,033$, $SMR\%=428$) identificando attorno ad esse una concentrazione statisticamente significativa di sezioni con valori simili di SMR (Figura 6). Per i ricoveri ospedalieri, l'indice I di Moran risulta s.s. e positivo per le sezioni 2 ($I=3,42$; $p\text{-value}=0,048$, $SIR\%=680$), 18 ($I=0,49$; $p\text{-value}=0,039$, $SIR\%=237$) e 44 ($I=0,54$; $p\text{-value}=0,030$, $SIR\%=147$) identificando cluster spaziali rappresentati in Figura 7.

Figura 6. Decessi per leucemia: autocorrelazione spaziale locale

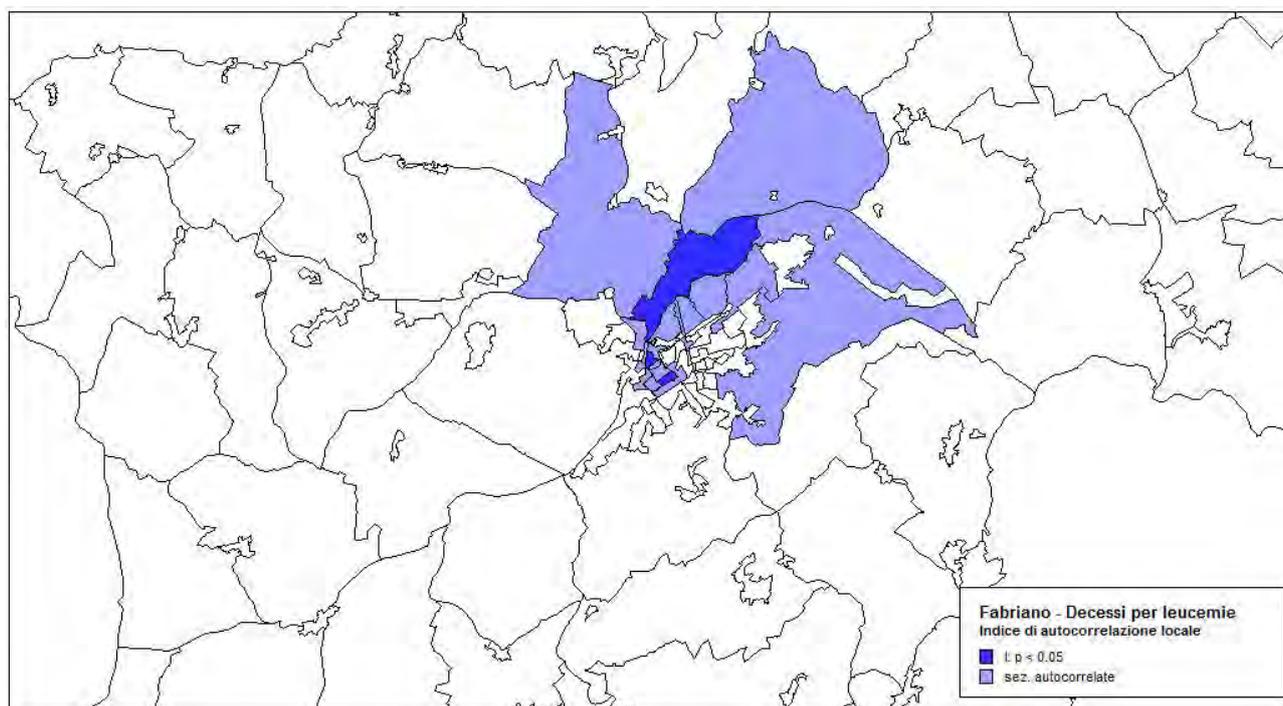
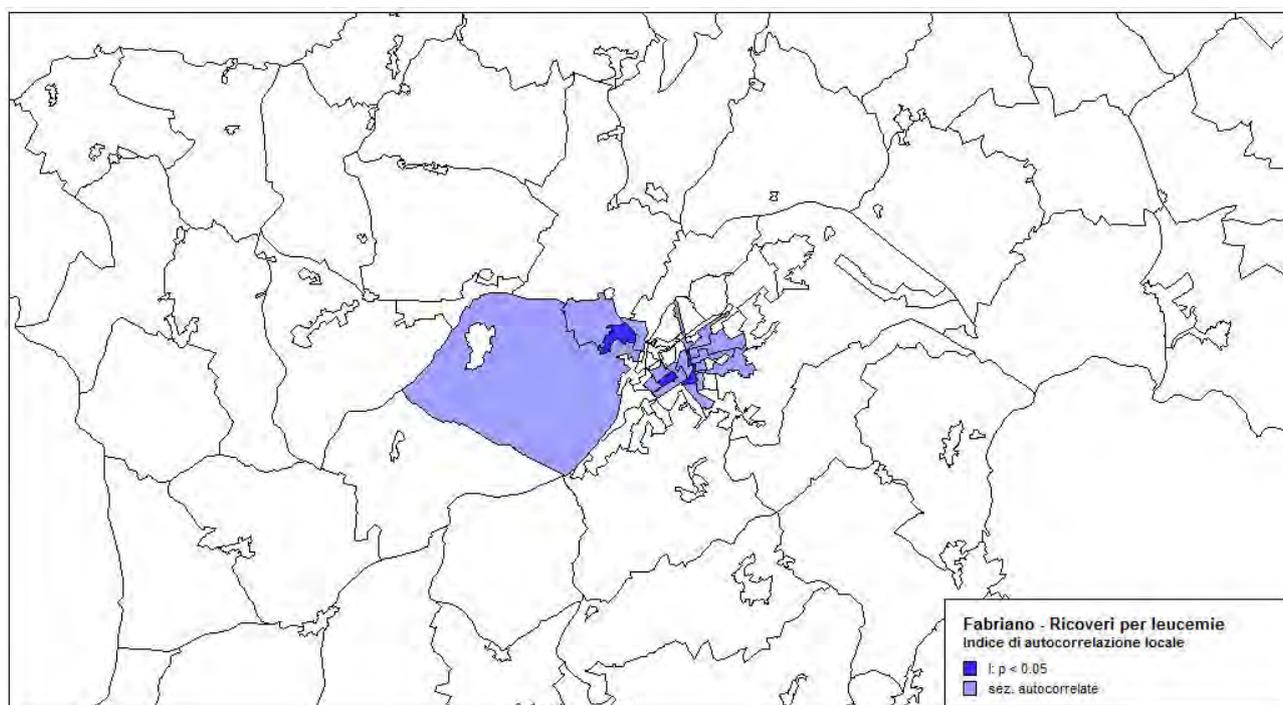


Figura 7. Ricoveri per leucemia: autocorrelazione spaziale locale



Per i ricoveri ospedalieri di leucemia l'analisi cluster detection identifica delle aree territoriali, con eccessi statisticamente significativi, di forma circolare, ellittica e circolare isotonica (tab.3) mentre per i decessi non risulta nessun cluster s.s. (cluster circolare p-value = 0,149; cluster ellittico p-value = 0,112; cluster circolare isotonico p-value = 0,167). Il cluster circolare dei ricoveri s.s. è centrato nella sezione 10, ha un raggio di 638 metri, comprende 12 sezioni (10, 16, 11, 1, 19, 2, 12, 9, 20, 3, 18, 8) ed una popolazione pari al 15% di quella comunale. Il rischio di sviluppare una leucemia nella zona territoriale identificata è almeno 3 volte più alto rispetto alla media comunale (tab.3, Figura 8). Il cluster ellittico s.s. è centrato nella sezione 1, ne include 7 (1, 2, 19, 3, 18, 20, 8) ed ha una popolazione pari al 9% di quella comunale; mostra un rischio di sviluppare una leucemia nell'area territoriale di quasi 5 volte più alto rispetto alla media comunale (tab.4, Figura 9). Il cluster circolare isotonico s.s. è centrato nella stessa sezione di quello ellittico (sez.1), è partizionato in 3 aree territoriali (un nucleo centrale e due corone) e mostra un rischio decrescente a partire dal nucleo fino alla seconda corona. In particolare, il cluster circolare più interno (nucleo) comprende 6 sezioni (1, 2, 8, 18, 19, 3), include il 7% della popolazione e mostra un rischio quasi 5 volte superiore rispetto alla media comunale; il cluster nella prima corona comprende 9 sezioni (16, 22, 5, 10, 20, 9, 4, 6, 40) con una popolazione pari al 10% di quella comunale ed ha un rischio di 1,5 volte superiore; il cluster nella seconda corona comprende 5 sezioni (21, 38, 39, 26, 11), una popolazione del 7% e un rischio pari a 1,4 volte superiore (tab. 3, Figura 10).

Tabella 3. Ricoveri per leucemia: cluster spaziali statisticamente significativi

	Sezione Centroide	Numero Sezioni	Raggio	Popolazione (%)	SMR%	P-value
Circolare	10	12	638	4482 (15,0)	320	0,030
Ellittico	1	7	227 - 454	2651 (8,8)	470	0,021
Isotonico	1	6	345	2161 (7,2)	490	0,011
		9	496	3100 (10,3)	150	
		5	589	2081 (6,9)	140	

Figura 8. Ricoveri per leucemia: cluster circolare s.s.

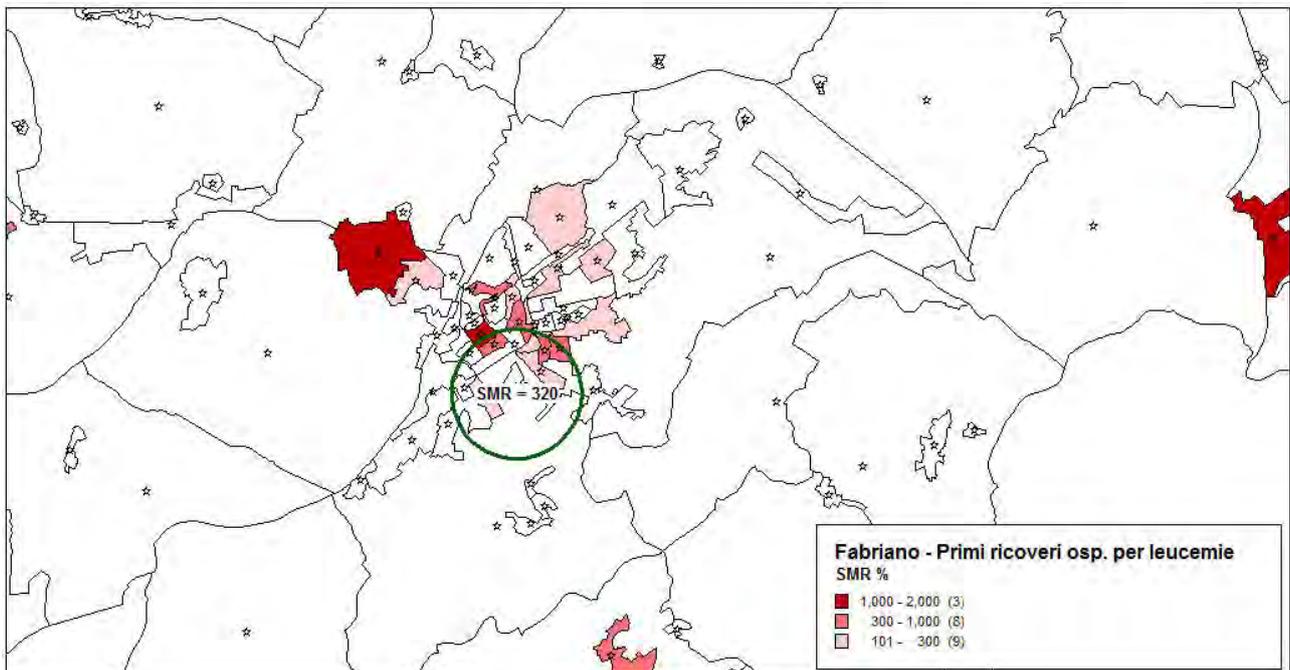


Figura 9. Ricoveri per leucemia: cluster ellittico s.s.

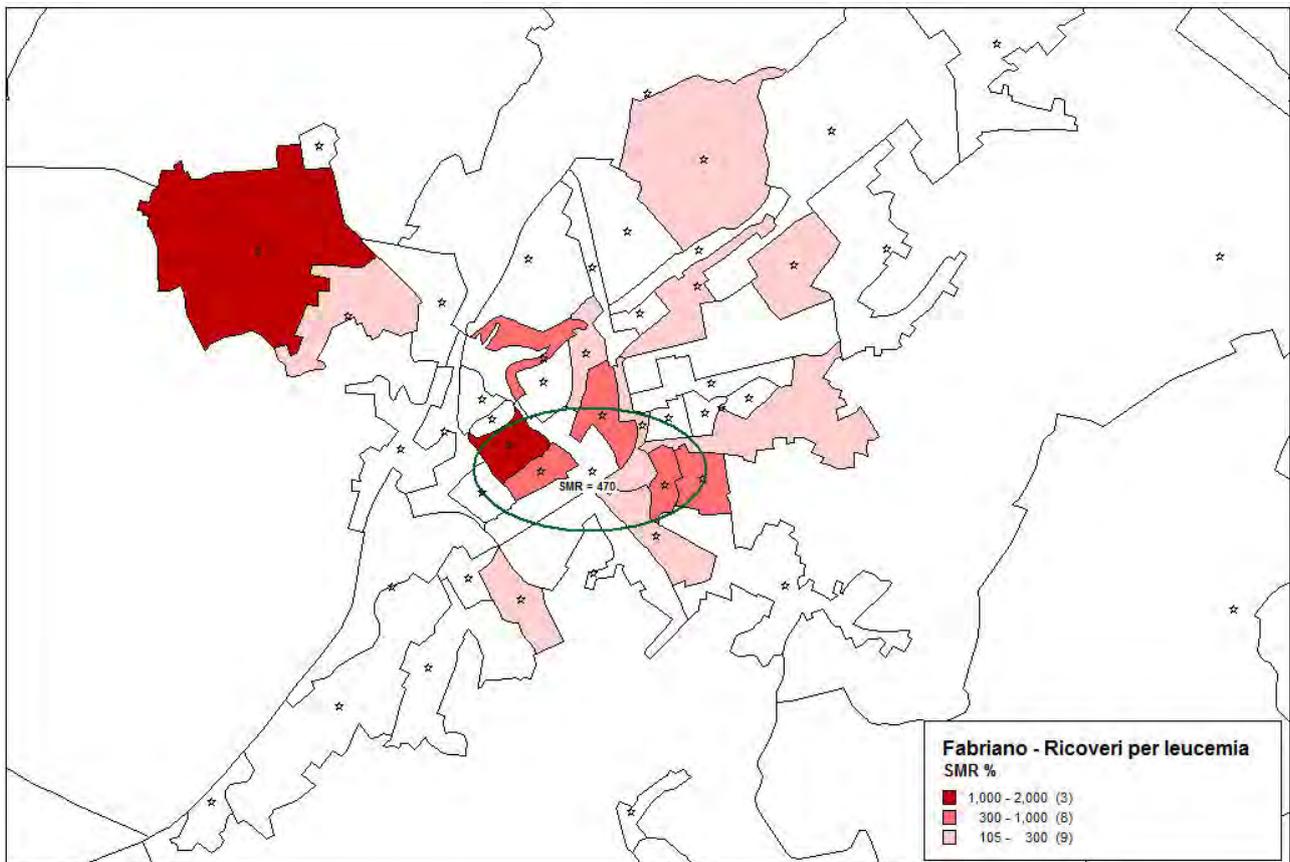
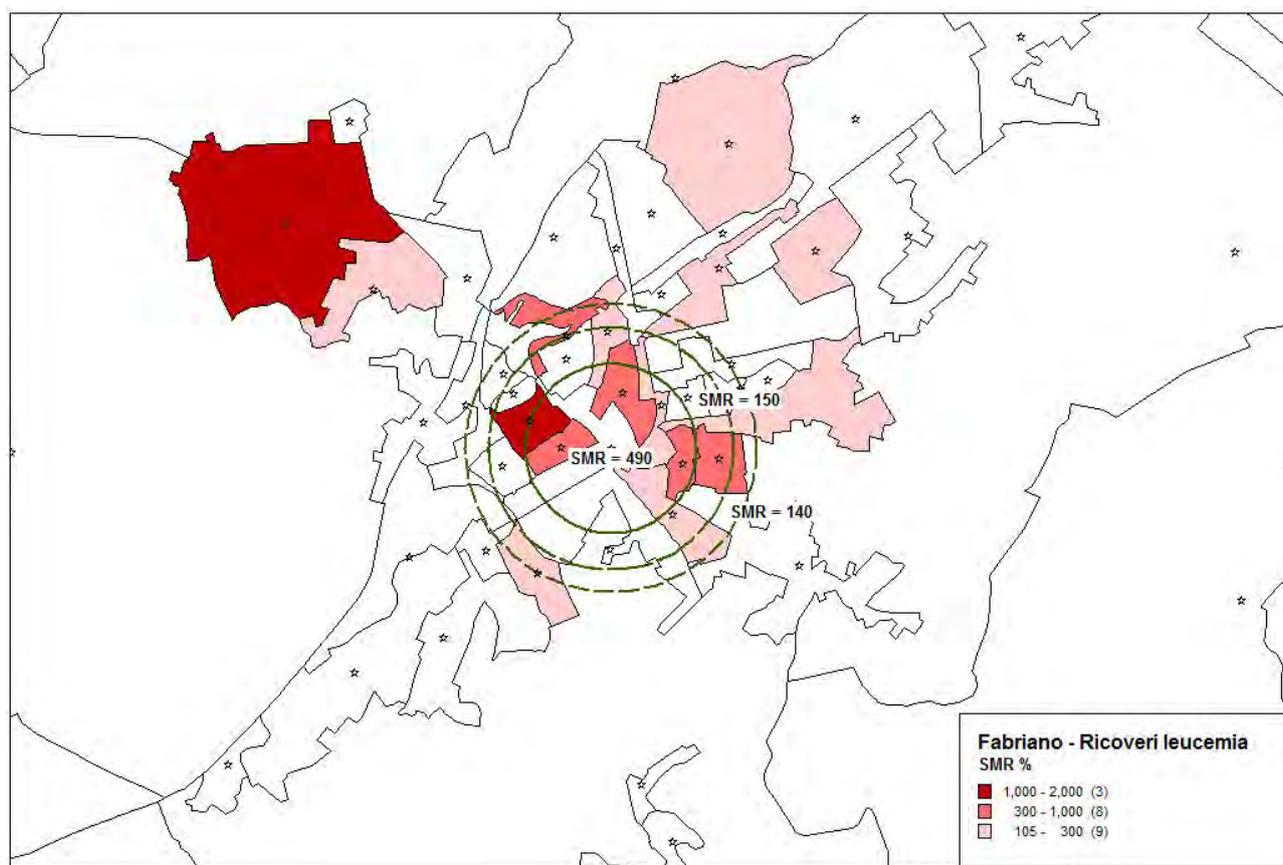


Figura 10. Ricoveri per leucemia: cluster isotonico s.s.



Le tabelle 4 e 5 riportano i risultati delle iterazioni ottenute al variare del parametro di massima dimensione del cluster con finestra circolare ed ellittica, mostrando i valori di soglia per i quali si ottengono cluster s.s. e differenti per le sezioni incluse.

Al variare del parametro di soglia, il cluster circolare che risulta più omogeneo (evidenziato in giallo in tab.4), comprende le sezioni 1, 2, 8, 18, 19, 3 e mostra un rischio di sviluppare la leucemia quasi 5 volte superiore rispetto alla media comunale; a differenza degli altri cluster presenta la percentuale più alta di sezioni con $SMR \geq 120$ (83% vs 67%) e una popolazione a più basso rischio (14% vs 26%).

Al variare del parametro di soglia, il cluster ellittico che risulta più omogeneo è costituito dalle sezioni 2, 3 e 8; tuttavia aumentando la dimensione del cluster fino al 9% si identifica un'area geografica altamente significativa ($p\text{-value}=0.0082$) (cluster evidenziato in giallo in tab.5) con una piccola percentuale di popolazione a basso rischio (11%) ed un alto numero di sezioni ad alto rischio (86%).

Tabella 4. Ricoveri per leucemia: cluster circolare omogeneo

% Massima della popolazione nel cluster	P-value Statistica Scan	Sezioni del cluster	Popolazione (%)	Popolazione a basso rischio (%)	Sezioni ad alto rischio (%)	SMR%
7	0.021	1, 2, 8, 18, 19, 3	2161 (7,2)	303 (14,0)	5 (83,3)	490
17	0.017	10, 16, 11, 1, 19, 2, 12, 9, 20, 3, 18, 8	4482 (15,0)	1178 (26,3)	8 (66,7)	320

Tabella 5. Ricoveri per leucemia: cluster ellittico omogeneo

% Massima della popolazione nel cluster	P-value Statistica Scan	Sezioni del cluster	Popolazione (%)	Popolazione a basso rischio (%)	Sezioni ad alto rischio (%)	SMR%
5	0.031	2, 8, 3	1182 (3,9)	0	3 (100,0)	830
7	0.031	1, 2, 8, 18, 19, 3	2161 (7,2)	303 (14,0)	5 (83,3)	490
9	0.0082	1, 2, 19, 3, 18, 20, 8	2651 (8,8)	303 (11,4)	6 (85,7)	470

I cluster di decessi per leucemie identificati con l'indice di autocorrelazione spaziale locale di Moran non sono confermati dalla statistica spaziale Scan; non c'è sufficiente evidenza scientifica per affermare che il rischio di decesso per leucemia nell'intera area comunale sia non uniforme.

I cluster di ricoveri per leucemie identificati con l'indice di autocorrelazione spaziale locale di Moran sono, invece, parzialmente confermati dalla statistica Scan; le valutazioni sulla robustezza della procedura di ricerca con finestra circolare ed ellittica e sull'omogeneità dei cluster conducono all'identificazione di un cluster ellittico di leucemie che, comparato agli altri cluster esaminati, risulta il più omogeneo e con la più alta significatività statistica (p-value=0.0082). Esso è costituito dalle sezioni censuarie 1, 2, 3, 8, 18, 19 e 20, comprende il 9% della popolazione (2651) e mostra un rischio di quasi 5 volte superiore rispetto alle media comunale (casi osservati=10; casi attesi=2,14).

In aggiunta, l'identificazione del cluster omogeneo a più alto rischio è sostenuta dall'analisi della statistica isotonica in cui si conferma che il rischio è molto elevato nell'area costituita dalle sezioni 1, 2, 8, 18, 19, 3 e che tale rischio decresce notevolmente nelle aree territoriali circostanti (primo e secondo anello) passando da un SMR% di 490 a valori di 150 e 140.

La Figura 11 e la Figura 12 mostrano che i cluster ellittico ed isotonico sono localizzati a sud-ovest rispetto all'area contaminata da tetracloroetilene, mettendo in risalto come i contorni delle due aree non si sovrappongono.

I risultati sono stati confermati dall'analisi di cluster detection senza considerare l'indice di deprivazione socio-economica.

Figura 11. Ricoveri per leucemia: localizzazione geografica del cluster ellittico omogeneo s.s. in riferimento all'area contaminata da PCE.

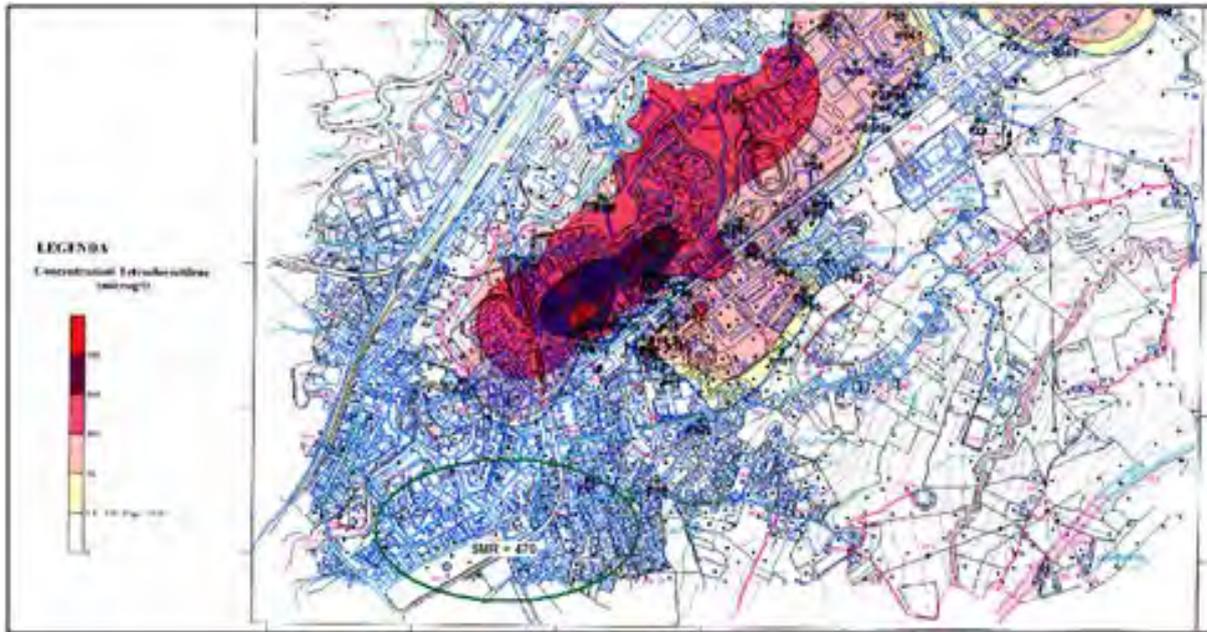
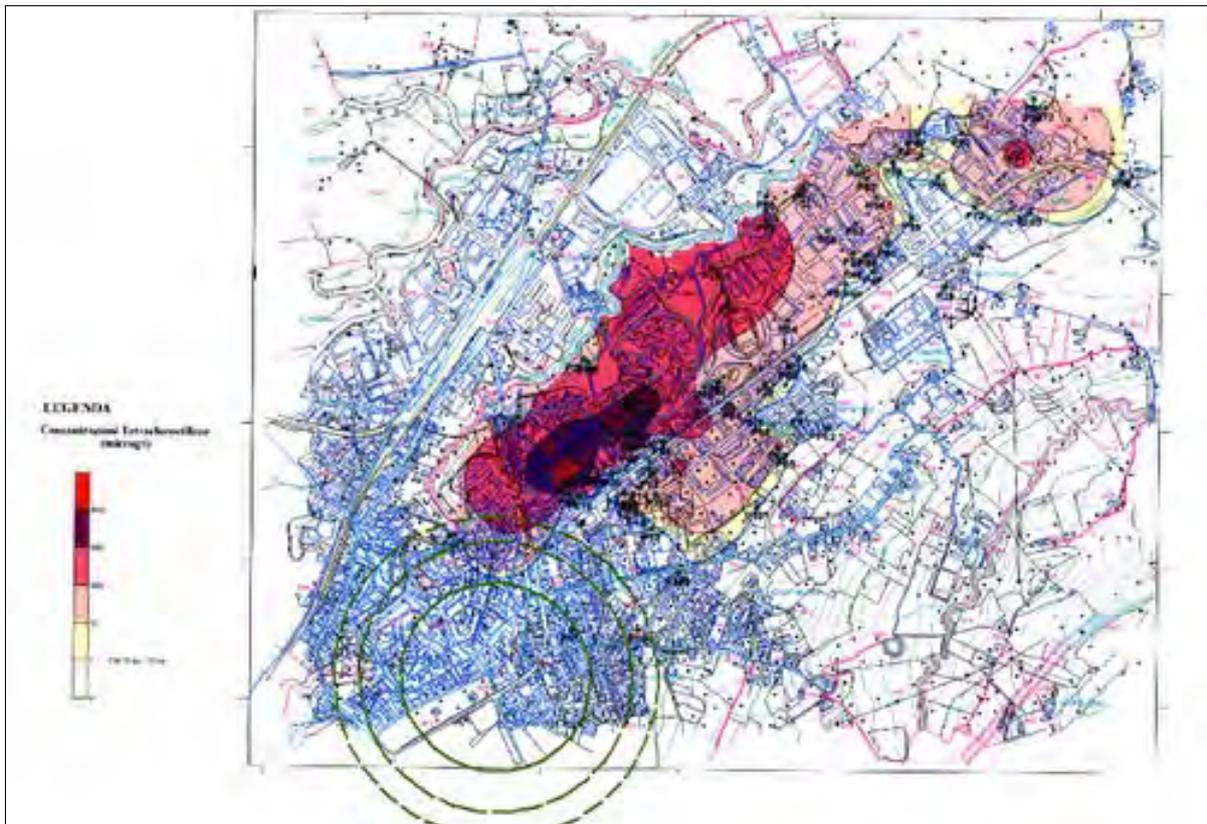


Figura 12. Ricoveri per leucemia: localizzazione geografica del cluster isotonico s.s. in riferimento all'area contaminata da PCE.



Linfomi non-Hodgkin (ICD-IX 200, 202)

Nel periodo 2004-2009 sono stati rilevati, nel comune di Fabriano, 6 decessi e 27 ricoveri per linfomi non-Hodgkin, con un'età media rispettivamente di 69 e 62 anni e una prevalenza di sesso maschile per i ricoveri. Questi ultimi mostrano un tasso annuale per 100.000 abitanti superiore a quello dei decessi di 14 punti percentuali (tab.6). I rapporti standardizzati di mortalità (SMR) e di incidenza (SIR) sono stati calcolati per ogni sezione di censimento; escludendo le sezioni che presentavano un valore nullo per via dell'assenza di casi osservati, non si osservano sezioni con una mortalità e morbosità inferiore a quella comunale attesa infatti l'intervallo di variazione per gli SMR% è di 194-1781, mentre per i SIR% è di 131-1561. Gli andamenti spaziali dei rapporti standardizzati di mortalità e morbosità sono rappresentati nelle mappe di variazione del rischio (Figura 13, Figura 14); per nessuna sezione risultano SMR/SIR statisticamente significativi. Le mappe dei rischi bayesiani non sono mostrate poiché il numero di casi atteso è inferiore alle 5 unità; secondo il modello BYM non risultano sezioni censuarie con rapporti standardizzati statisticamente significativi.

Tabella 6. Decessi e ricoveri per linfomi non-Hodgkin: statistiche descrittive dei casi

		Decessi	Ricoveri
		N (%)	N (%)
	N	6	27
Genere	M	3 (50,0)	16 (59,3)
	F	3 (50,0)	11 (40,7)
Età	Media	69	62
	Dev.std.	23	20
Tasso annuale/100000 ab.		4.0	18.0

Figura 13. Decessi per linfomi non-Hodgkin: distribuzione spaziale SMR

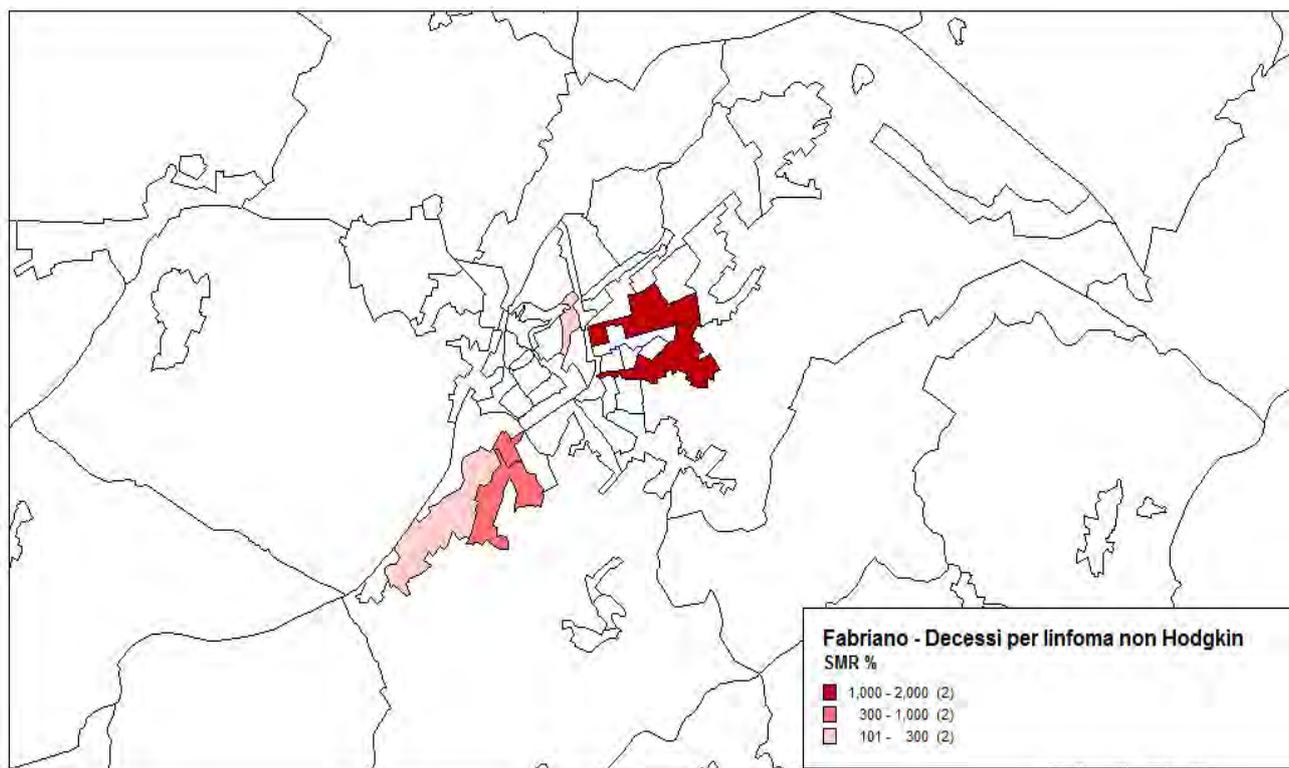
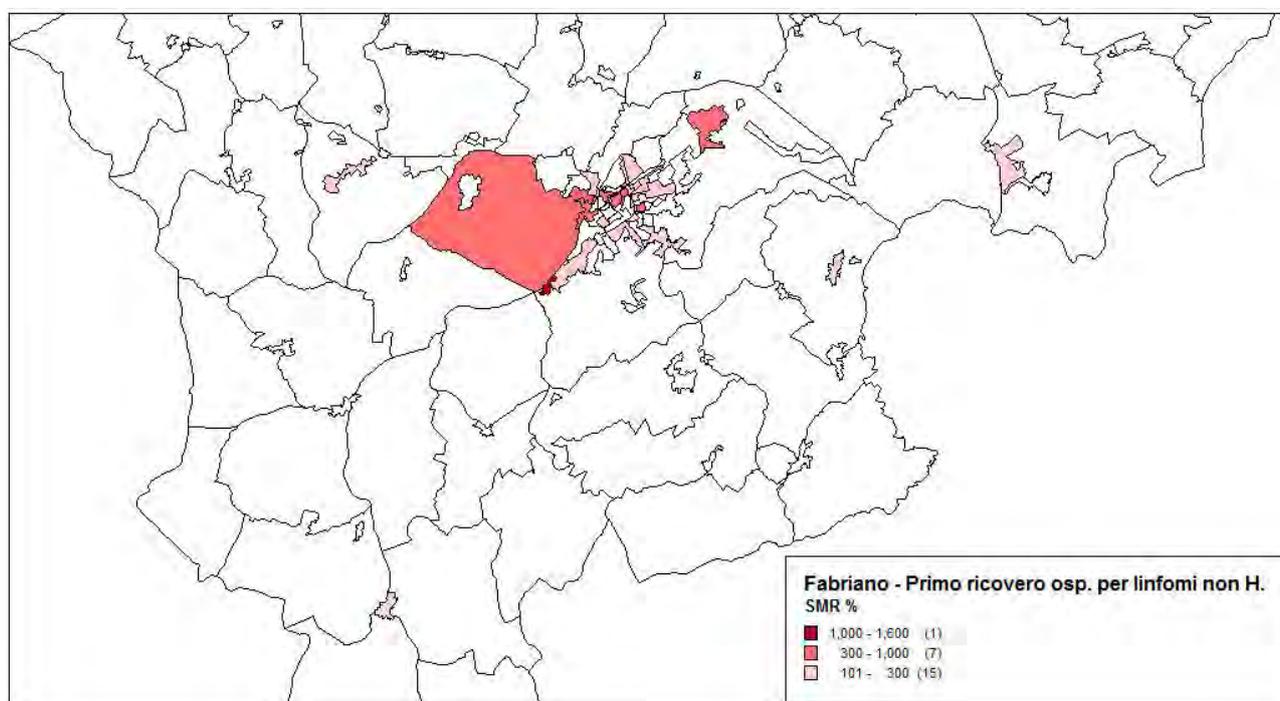


Figura 14. Ricoveri per linfomi non-Hodgkin: distribuzione spaziale SIR



L'indice di autocorrelazione spaziale locale di Moran per i decessi risulta s.s. e positivo per le sezioni 13 ($I=4,31$; $p\text{-value}=0,033$, $SMR\%=912$), 24 ($I=8,88$; $p\text{-value}=0,001$; $SMR\%=1428$) e 26 ($I=5,62$; $p\text{-value}=0,001$; $SMR\%=1781$) identificando attorno ad esse una concentrazione statisticamente significativa di sezioni con valori simili di SMR (Figura 15). L'indice I di Moran per i ricoveri risulta s.s. e positivo per le sezioni 5 ($I=2,80$; $p\text{-value}=0,033$; $SIR\%=335$), 14 ($I=0,99$; $p\text{-value}=0,004$; $SIR\%=131$), 29 ($I=1,11$; $p\text{-value}=0,028$; $SIR\%=272$), 37 ($I=1,50$; $p\text{-value}=0,036$; $SIR\%=307$), 45 ($I=9,4$; $p\text{-value}=0,033$; $SIR\%=1561$) e 177 ($I=2,21$; $p\text{-value}=0,011$; $SIR\%=472$) identificando cluster spaziali rappresentati in Figura 16.

I cluster spaziali di decessi e ricoveri per linfomi non-Hodgkin identificati con l'indice di autocorrelazione spaziale locale di Moran non sono confermati dai risultati della statistica spaziale Scan (tab.7); non c'è quindi sufficiente evidenza scientifica per affermare che il rischio di decesso o ricovero ospedaliero per linfoma non-Hodgkin nell'intera area comunale sia non uniforme. I risultati sono stati confermati dall'analisi di cluster detection senza considerare l'indice di deprivazione socio-economica.

Figura 15. Decessi per linfomi non-Hodgkin: autocorrelazione spaziale locale

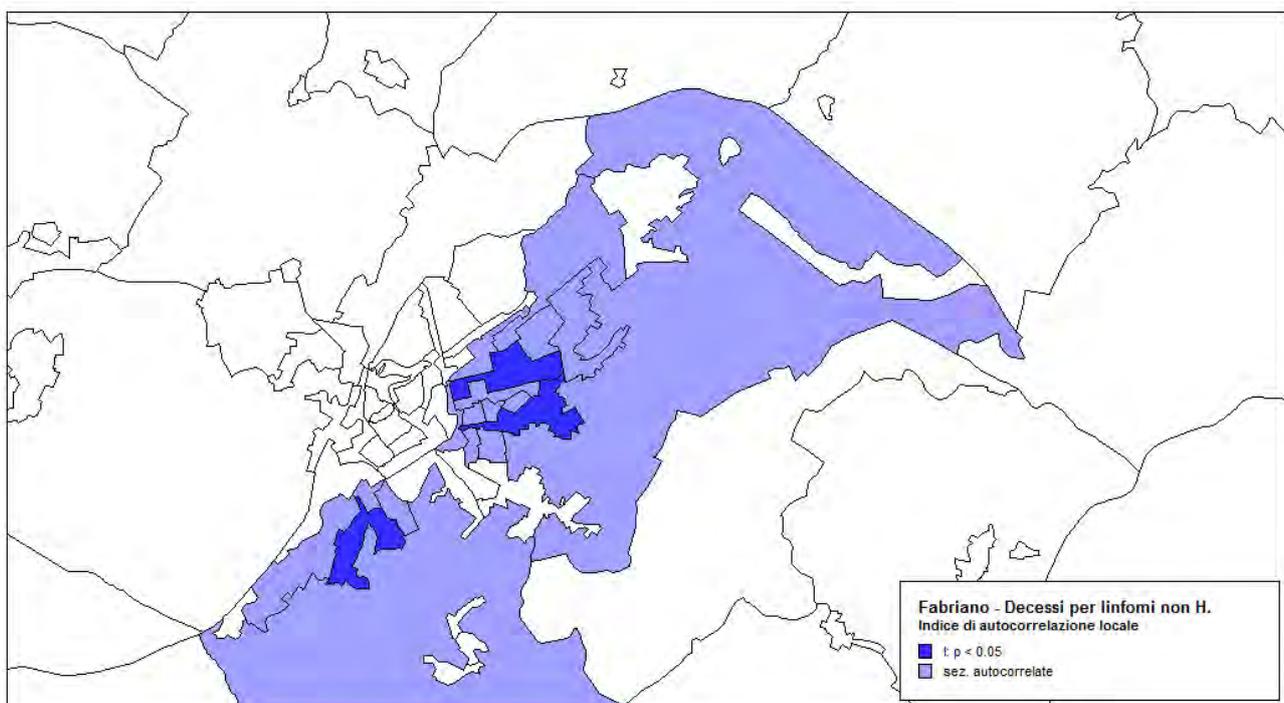


Figura 16. Ricoveri per linfomi non-Hodgkin: autocorrelazione spaziale locale

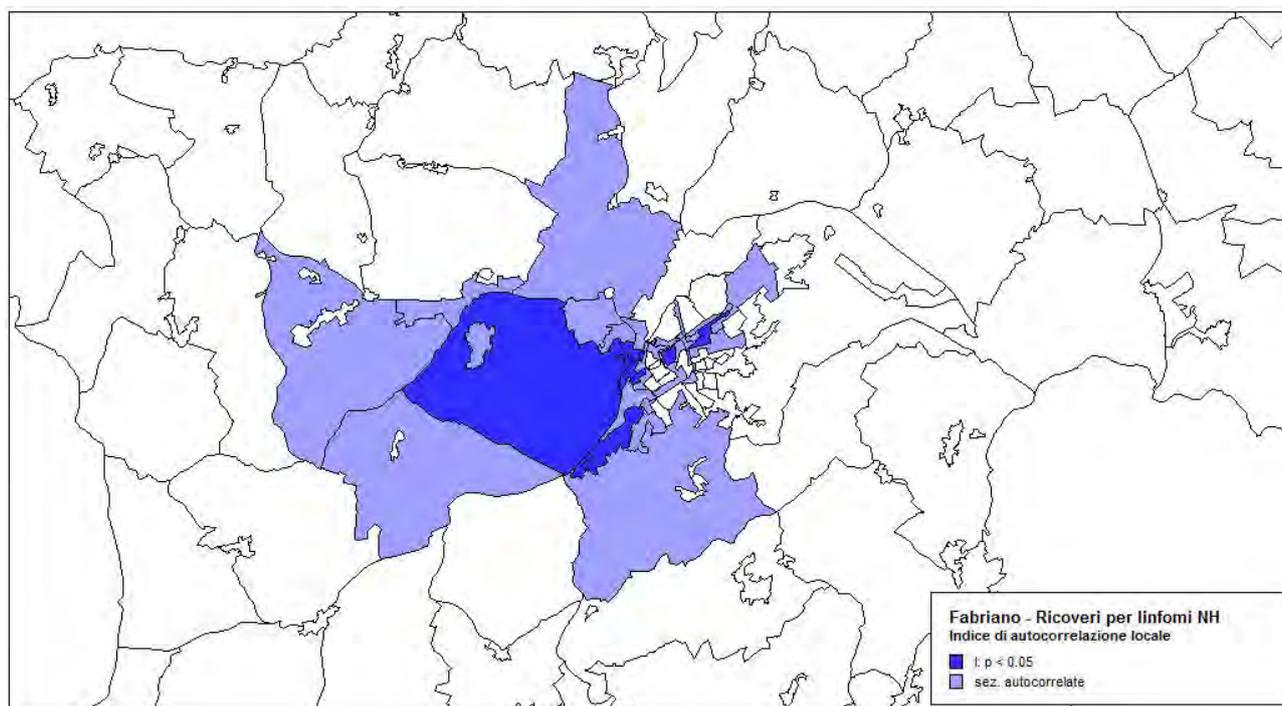


Tabella 7. Decessi e ricoveri per linfomi non-Hodgkin: p-value della statistica scan

	Statistica Scan:	
	p-value	
	Decessi	Ricoveri
Circolare	0,3230	0,7500
Ellittico	0,3230	0,7100
Isotonico	0,3290	0,7000

Tumori maligni del fegato (ICD-IX 155)

Nel periodo 2004-2009 sono stati rilevati, nel comune di Fabriano, 18 decessi e 15 ricoveri per tumori maligni del fegato, con un'età media rispettivamente di 75 e 68 anni e una prevalenza del sesso maschile per entrambi gli esiti. I decessi mostrano un tasso annuale per 100.000 abitanti superiore a quello dei ricoveri di 2 punti percentuali (tab.8).

I rapporti standardizzati di mortalità (SMR) e di incidenza (SIR) sono stati calcolati per ogni sezione di censimento; escludendo le sezioni che presentavano un valore nullo per via dell'assenza di casi osservati, non si osservano sezioni con una mortalità e morbosità inferiore a quella comunale attesa infatti l'intervallo di variazione per gli SMR% è di 119-2215, mentre per i SIR% è di 150-7080. Gli andamenti spaziali dei rapporti standardizzati di mortalità e morbosità sono rappresentati nelle mappe di variazione del rischio (Figura 17 - Figura 18) in cui sono evidenziate anche le sezioni 4, 28 e 168 che presentano eccessi statisticamente significativi (tab.9). Le mappe dei rischi bayesiani non sono mostrate poiché il numero di casi atteso è largamente inferiore alle 5 unità; secondo il modello BYM non risultano sezioni censuarie con rapporti standardizzati statisticamente significativi.

Tabella 8. Decessi e ricoveri per tumori maligni del fegato: statistiche descrittive dei casi

		Decessi	Ricoveri
		N (%)	N (%)
	N	18	15
Genere	M	12 (66,7)	8 (53,3)
	F	6 (33,3)	7 (46,7)
Età	Media	75	68
	Dev.std.	12	21
Tasso annuale per 100000 ab.		12.0	10.0

Tabella 9. Decessi e ricoveri per tumori maligni del fegato: eccessi statisticamente significativi

Esito	Sezione	Casi	Popolazione	SMR% (IC95%)
Decesso	28	<5	282	2215 (269 - 8027)
Ricovero	4	<5	73	5158 (621 - 18525)
	168	<5	15	7080 (181 - 39797)

Figura 17. Decessi per tumori maligni del fegato: distribuzione spaziale SMR ed eccessi s.s.

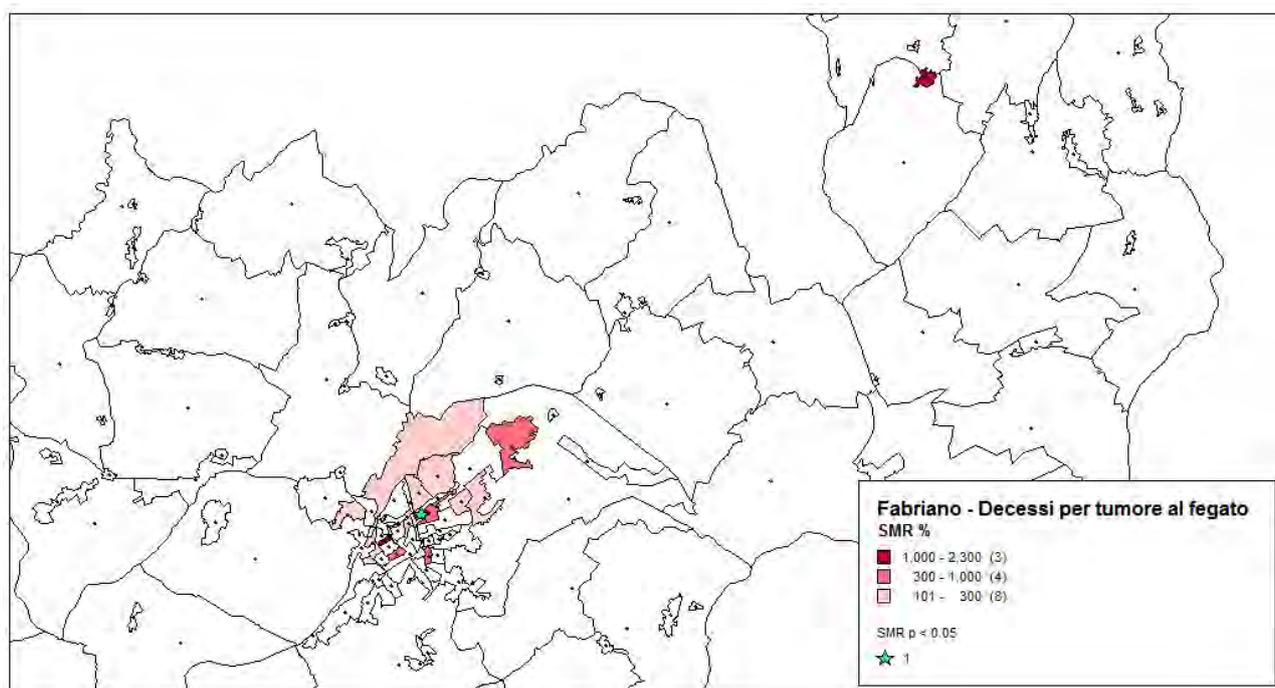
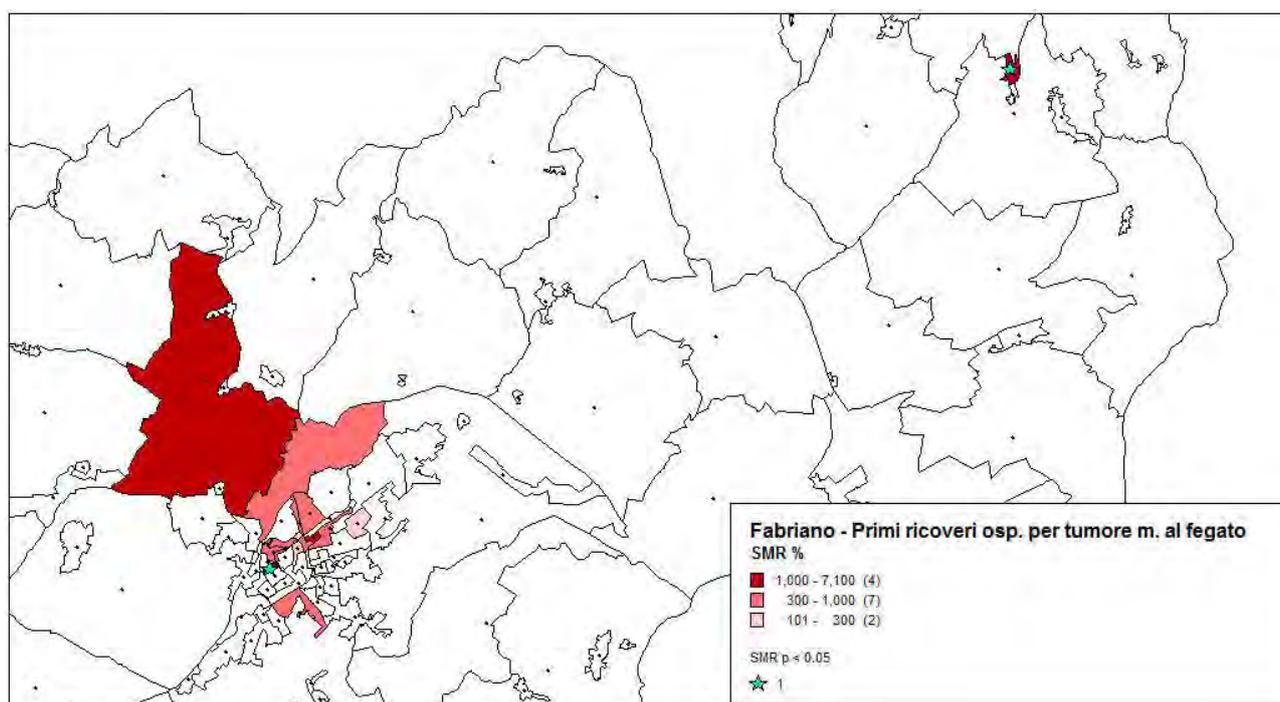


Figura 18. Ricoveri per tumori maligni del fegato: distribuzione spaziale SIR ed eccessi s.s.



L'indice di autocorrelazione spaziale locale di Moran per i decessi risulta s.s. e positivo per le sezioni 28 ($I=5,31$; $p\text{-value}=0,049$; $SMR\%=2215$) e 29 ($I=2,90$; $p\text{-value}=0,033$; $SMR\%=560$) identificando attorno ad esse una concentrazione statisticamente significativa di sezioni con valori simili di SMR (Figura 19). L'indice I per i ricoveri risulta s.s. e positivo per la sezione 39 ($I = 0,97$; $p\text{-value}=0,049$; $SIR\%=735$) identificando un cluster spaziale rappresentato in Figura 20.

Figura 19. Decessi per tumori maligni del fegato: autocorrelazione spaziale locale

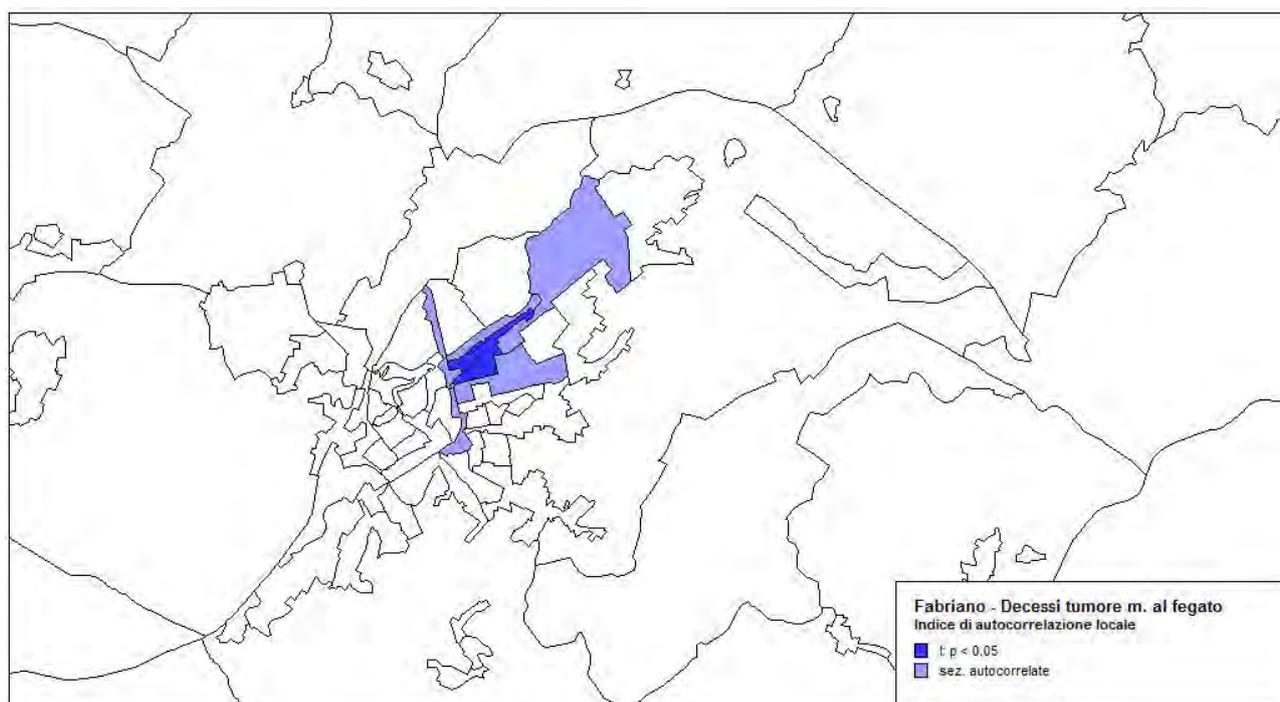
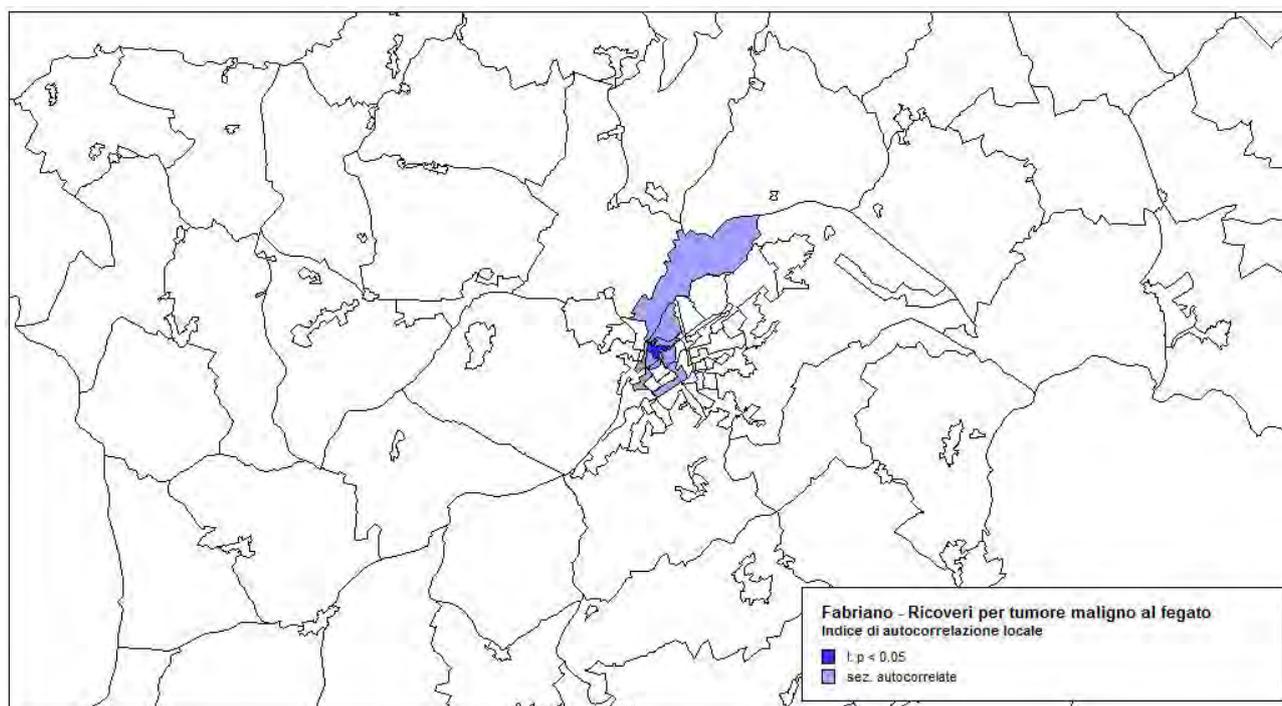


Figura 20. Ricoveri per tumori maligni del fegato: autocorrelazione spaziale locale



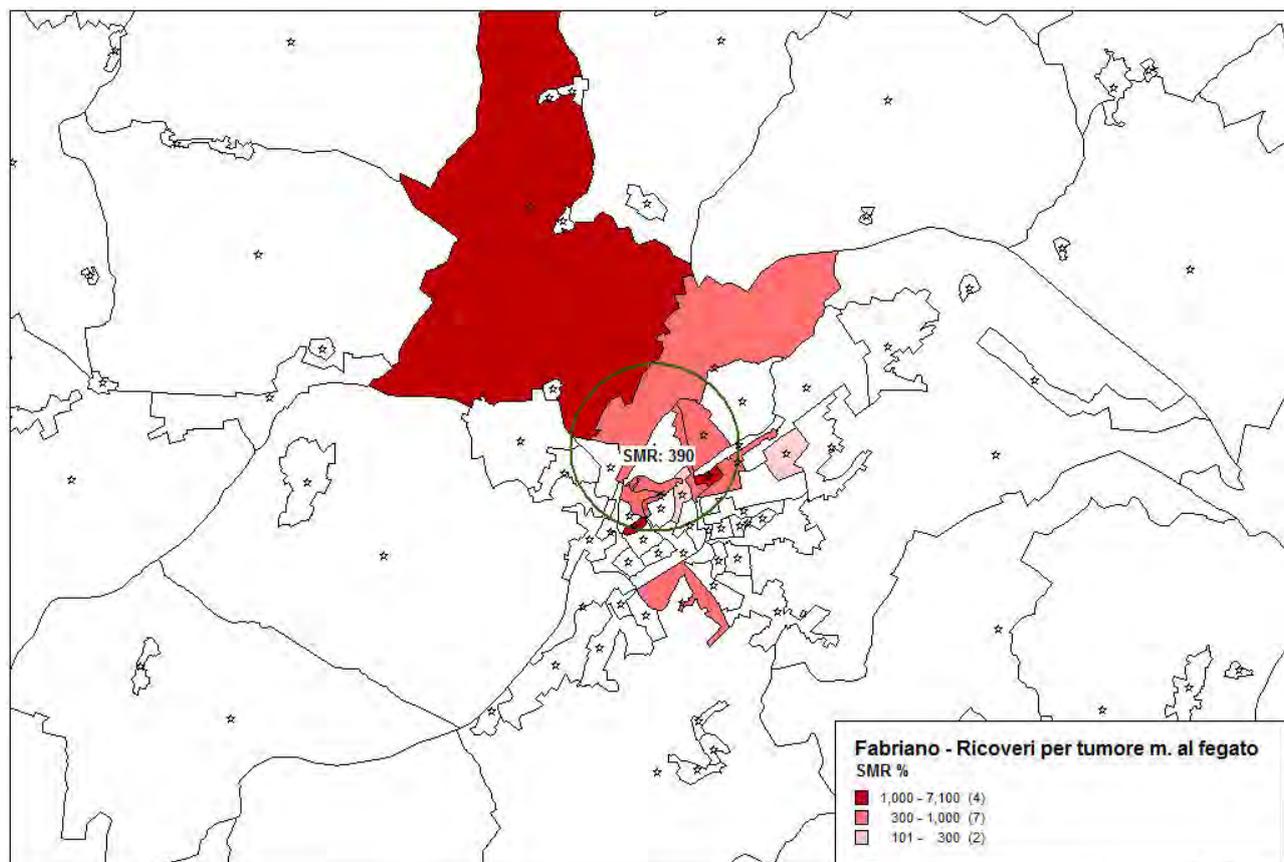
Per i ricoveri ospedalieri di tumori maligni del fegato l'analisi cluster detection identifica un area territoriale, con eccesso statisticamente significativo, di forma circolare (tab.10) mentre per i decessi non risulta nessun cluster s.s. (cluster circolare p-value= 0,278; cluster ellittico p-value=0,410; cluster circolare isotonico p-value=0,166).

Il cluster circolare dei ricoveri s.s. è centrato nella sezione 41, ha un raggio di 680 metri, include 13 sezioni (41, 27, 43, 40, 30, 39, 6, 28, 5, 38, 4, 7, 29) ed ha una popolazione pari al 15% di quella comunale. Il rischio di sviluppare un tumore maligno del fegato nell'area territoriale identificata è circa 4 volte più alto rispetto alla media comunale (tab.10, Figura 21).

Tabella 10. Ricoveri per tumori maligni del fegato: cluster spaziali statisticamente significativi

	Sezione Centroide	Numero Sezioni	Raggio	Popolazione (%)	SMR%	P-value
Circolare	41	13	681	4790 (15,98)	390	0,010

Figura 21. Ricoveri per tumori maligni del fegato: cluster circolare s.s.

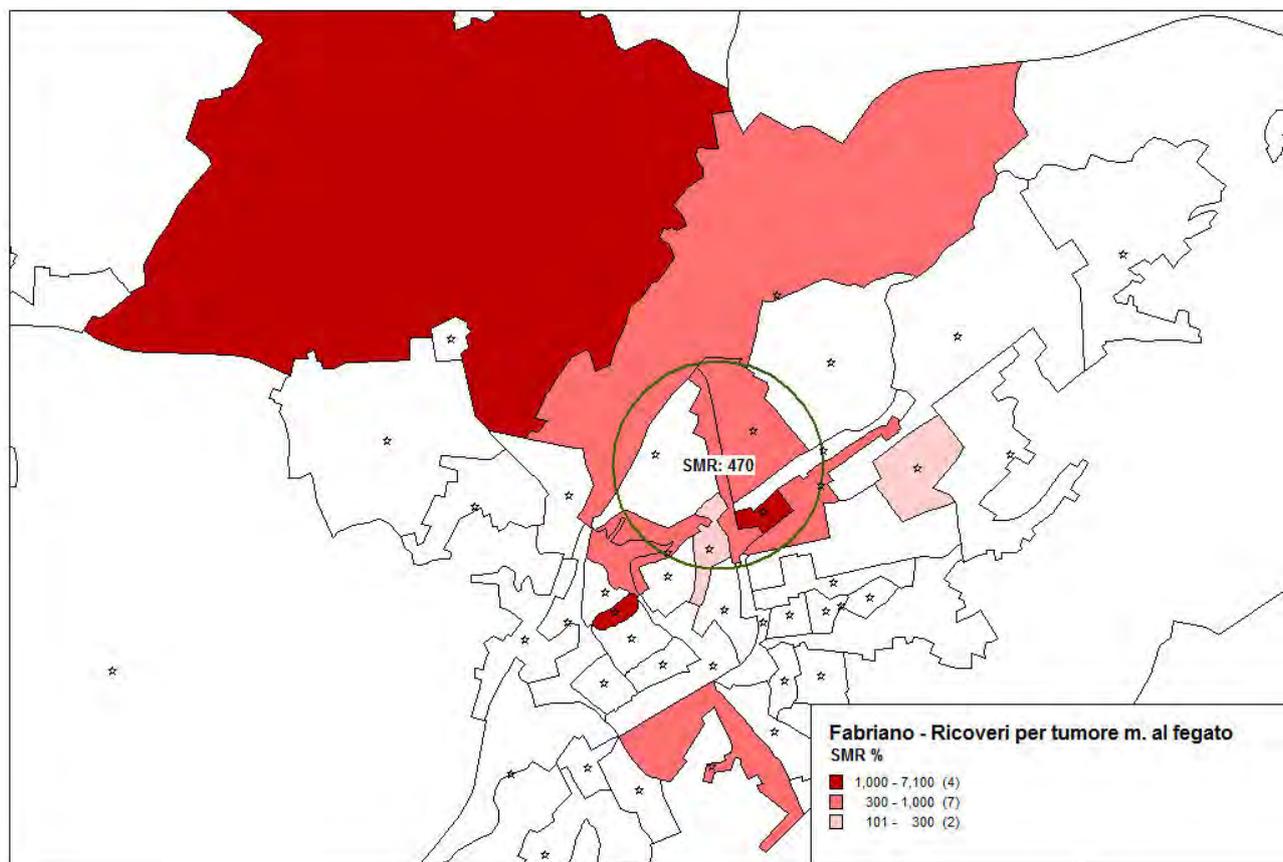


La tabella 11 riporta i risultati delle iterazioni ottenute al variare del parametro di massima dimensione del cluster circolare, mostrando i valori di soglia per i quali si ottengono cluster s.s. differenti per le sezioni incluse. Il cluster circolare che risulta più omogeneo, evidenziato in giallo, comprende le sezioni 27, 30, 41, 28, 6, 40 e 29 e mostra un rischio di sviluppare un tumore maligno del fegato di quasi 5 volte superiore rispetto alla media comunale; a differenza degli altri cluster presenta la percentuale più alta di sezioni con SMR superiore a 120 (86% vs 64%; 86% vs 62%) e una popolazione a basso rischio considerevolmente inferiore agli altri (17% vs 40%; 17% vs 42%) (Figura 22).

Tabella 11. Ricoveri per tumori maligni del fegato: cluster circolare omogeneo

% Massima della popolazione nel cluster	P-value Statistica Scan	Sezioni del cluster	Popolazione (%)	Popolazione a basso rischio (%)	Sezioni ad alto rischio (%)	SMR%
11	0.042	27, 30, 41, 28, 6, 40, 29	2879 (9,60)	486 (16,9)	6 (85,7)	470
15	0.013	41, 27, 43, 40, 30, 39, 6, 28, 5, 38, 4	4075 (13,59)	1630 (40,0)	7 (63,6)	410
19	0.005	41, 27, 43, 40, 30, 39, 6, 28, 5, 38, 4, 7, 29	4790 (15,98)	1985 (41,4)	8 (61,5)	390

Figura 22. Ricoveri per tumori maligni del fegato: cluster circolare omogeneo

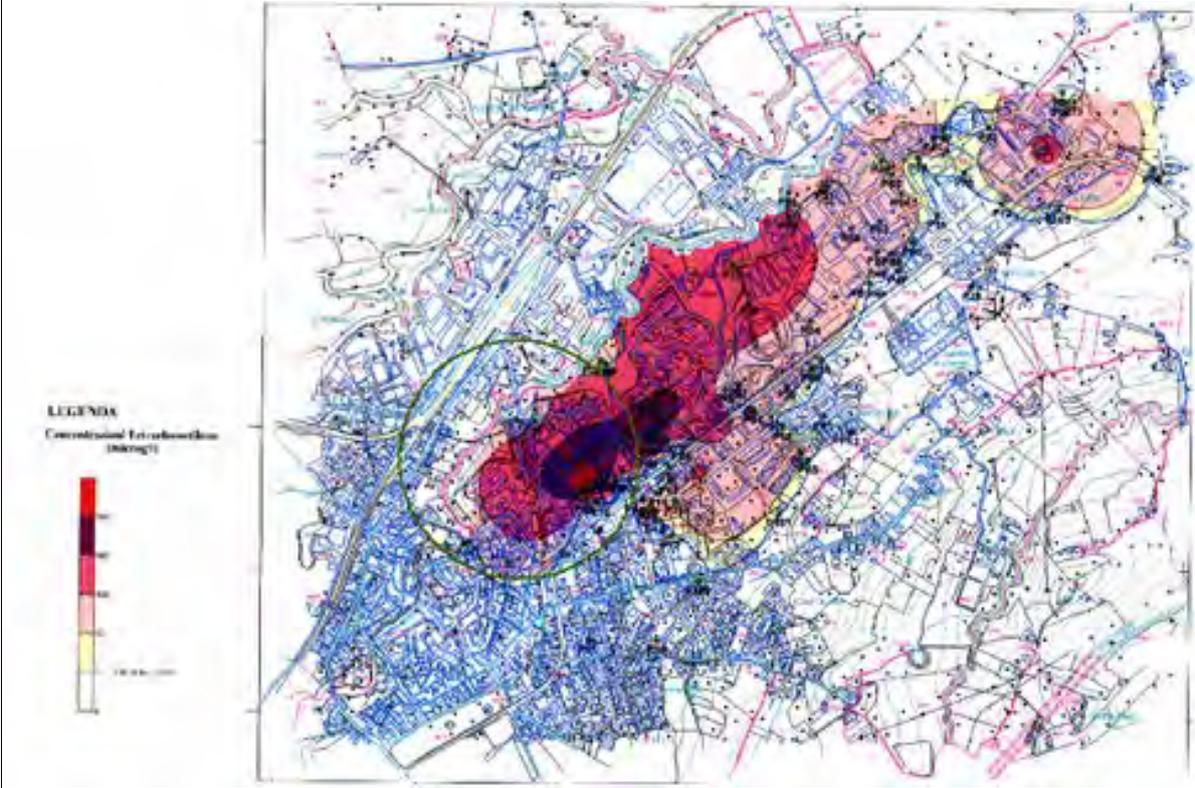


I cluster di decessi per tumori maligni del fegato identificati con l'indice di autocorrelazione spaziale locale di Moran non sono confermati dalla statistica spaziale Scan; non c'è sufficiente evidenza scientifica per affermare che il rischio di decesso per tumori maligni del fegato nell'intera area comunale sia non uniforme.

I cluster di ricoveri identificati con l'indice di autocorrelazione spaziale locale di Moran sono, invece, parzialmente confermati dalla statistica Scan; le valutazioni sulla robustezza della procedura di ricerca con finestra circolare e sull'omogeneità dei cluster conducono all'identificazione di un cluster di tumori del fegato che, comparato agli altri cluster esaminati, risulta il più omogeneo anche se con un p-value al limite della significatività (0.042). Esso è costituito dalle sezioni censuarie 27, 30, 41, 28, 6, 40, 29, comprende quasi il 10% della popolazione (2879) e mostra un rischio 5 volte superiore rispetto alla media comunale (casi osservati=7; casi attesi=1,50). La figura 23 mostra la localizzazione geografica dei cluster circolare omogeneo rispetto all'area contaminata da tetracloroetilene, evidenziando come i contorni delle due aree si sovrappongano in maniera parziale.

I risultati sono stati confermati dall'analisi di cluster detection senza considerare l'indice di deprivazione socio-economica.

Figura 23. Ricoveri per tumori maligni del fegato: localizzazione geografica del cluster circolare omogeneo s.s. in riferimento all'area contaminata da PCE.



Discussione e conclusioni

Nel presente studio è stato descritto spazialmente il fenomeno della mortalità e dell'incidenza di alcune patologie tumorali nel comune di Fabriano nel periodo 2004-2009. I decessi e i ricoveri incidenti per tumori maligni del fegato, leucemie e linfomi non Hodgkin, rilevati dai registri di mortalità e SDO nel periodo 2004-2009, riguardavano i soggetti residenti nel comune da almeno 10 anni. Considerando il lungo periodo di latenza dalla possibile esposizione causale e l'evidenza clinica si è definita la residenza del caso quale la più lunga negli ultimi 20 anni prima dell'evento con esclusione dei 5 precedenti l'evento stesso. La popolazione di riferimento è stata tratta dal Censimento ISTAT del 2001 ed i rapporti standardizzati stimati sono al netto dell'effetto esercitato dalla struttura per età e genere e dalla deprivazione socio-economica delle sezioni censuarie.

I risultati hanno evidenziato la presenza di cluster spaziali di casi incidenti (ricoveri ospedalieri) di leucemie e tumori maligni del fegato, e non per i linfomi non-Hodgkin, mostrando come il rischio di sviluppare tali patologie nell'area comunale sia non uniforme. Non sono invece presenti sul territorio comunale aggregazioni con eccessi statisticamente significativi per i decessi relativi a tutte le patologie esaminate.

Il cluster leucemie, di forma ellittica, è costituito dalle sezioni censuarie 1, 2, 3, 8, 18, 19, 20 e mostra un rischio di quasi 5 volte superiore rispetto alla media comunale ($p\text{-value}=0.0082$); dal punto di vista geografico si discosta dall'area contaminata poiché è posizionato a sud-ovest rispetto ad essa. Con le scarse conoscenze attuali sull'esposizione della popolazione a PCE, i risultati sono difficilmente compatibili con l'ipotesi che l'eccesso di ricoveri per leucemie osservato sia ascrivibile alla contaminazione nota della falda di una area relativamente lontana.

Tuttavia, la costruzione di una nuova ipotesi di associazione causale tra esposizione ambientale e rischio sanitario è particolarmente delicata e potrebbe essere condizionata dai risultati, ottenuti in questo studio, circa la presenza di eventi geograficamente circoscritti, di natura non casuale, e dall'assenza di esposizioni ambientali od occupazionali note. Il rischio è quello di sviluppare un'ipotesi post-hoc ricercando fonti di inquinamento vicine all'eccesso di casi osservato (metafora del pistolero texano che prima spara e poi disegna il bersaglio centrato sul foro del proiettile) e di compromettere, quindi, un corretto approccio metodologico allo studio del fenomeno.

Il cluster di tumori maligni del fegato, di forma circolare, è costituito dalle sezioni censuarie 27, 30, 41, 28, 6, 40, 29, mostra un rischio di quasi 5 volte superiore rispetto alla media comunale ($p\text{-value}=0.042$) e, dal punto di vista geografico, è parzialmente sovrapponibile all'area delimitata come zona inquinata. I risultati potrebbero quindi suggerire l'esistenza di una potenziale, benché ipotetica, associazione tra esposizione a tetracloroetilene ed incidenza di tumore maligno del fegato. Validare il contenuto informativo delle SDO attraverso una nuova indagine che preveda la revisione delle cartelle cliniche consentirebbe di definire con maggiore precisione gli esiti e quindi di confermare/confutare il cluster osservato.

I risultati devono essere interpretati con la massima cautela sia per l'indisponibilità assoluta di misure di esposizione umana diretta tali da giustificare il sospetto del rapporto diretto PCE-tumore sia perché le analisi, basate su dati aggregati a livello di sezione censuaria, non tengono conto di importanti e potenziali fattori di confondimento individuali, quali ad esempio fattori genetici, stili di vita come la dieta (alcol) o il fumo, esposizioni occupazionali, patologie epatiche croniche e fattori ambientali non noti che possono

esercitare un effetto determinante sulla distribuzione territoriale del rischio. Inoltre i dati di mortalità utilizzati sono stati ricavati dagli archivi della Zona Territoriale con codifica della causa iniziale di morte non validata dall'ISTAT.

I cluster individuati hanno pertanto un carattere puramente orientativo circa la localizzazione del cluster reale, il quale può avere anche una forma diversa da quella circolare o ellittica prevista dall'algoritmo di ricerca utilizzato.

Ampliare la casistica dei ricoveri di leucemia e tumori maligni del fegato, rilevando i casi in un periodo più ampio di quello considerato in questo studio (es. 1997-2010), è una soluzione percorribile al fine di corroborare/confutare i risultati fin qui ottenuti i quali descrivono una situazione difficilmente interpretabile e per la quale è necessaria una efficace attività di sorveglianza sanitaria.

L'identificazione dei due cluster, nonostante i sopracitati limiti metodologici e interpretativi, è ulteriore elemento che richiama alla necessità di usufruire di un registro tumori, attualmente assente. Le informazioni dei registri tumori sono un potente supporto per la sorveglianza di aree o popolazioni ad elevato rischio ambientale o professionale.

In assenza di un registro tumori le attività di sorveglianza epidemiologica finalizzate alla valutazione dell'andamento di morbosità e mortalità delle neoplasie collegabili a esposizione ambientale o occupazionale, saranno più difficilmente implementabili e soggette ad eventuali limitazioni metodologiche.

Bibliografia

- Anselin, L. (1995). Local indicators of spatial association - LISA. *Geographical Analysis* , 27, 93–115.
- ARPAM. (prot. 42416 29/10/2010). "Comunicazione dei risultati d'analisi chimica nei pozzi Comune di Fabriano - inquinamento delle acque sotterranee da solventi alogenati aromatici".
- ARPAM. (prot. 27134 10/07/2010). "Attività di monitoraggio indoor e outdoor per problematica inquinamento da solventi clorurati delle acque di falda freatica quartieri Campo Sportivo – Santa Maria di Fabriano (AN)".
- ARPAM. (prot. 17034 21/04/2011). "Attività di monitoraggio indoor e outdoor per problematica inquinamento da solventi clorurati delle acque di falda freatica quartieri Campo Sportivo – Santa Maria di Fabriano (AN)".
- ARPAM-SEA, A. S. (2005). Prot. n. 20/3.2 - 13843/SEA/94 del 19/07/2005.
- Besag J, York J, Mollié A. (1991). *Bayesian image restoration with applications in spatial statistics*. Ann Inst Math Stat 43:1-20.
- Caranci N, Biggeri A, Grisotto L, Pacelli B, Spadea T, Costa G. (2010). L'indice di deprivazione italiano a livello di sezione di censimento: definizione, descrizione e associazione con la mortalità. *Epidemiol prev* , 34 (4), 167-176.
- Chen, J., Roth RE, Naito AT, Lengerich EJ, MacEachren AM. (2008). Geovisual analytics to enhance spatial scan statistic interpretations: an analysis of US cervical cancer mortality. *Int J Health Geogr* , 7 (57), 18.
- Kulldorff, M. (1997;). A spatial scan statistic. *Communications in Statistics: Theory and Methods* , 26, 1481–1496.
- Kulldorff, M. (1999;). An isotonic spatial scan statistic for geographical disease surveillance. *Journal of the National Institute of Public Health* , 48, 94–101.
- Kulldorff, M., Huang L., Pickle L., and Duczmal L. (2006). An elliptic spatial scan statistic. *Statistics in Medicine* , 25, 3929–3943.
- Richardson S, T. A. (2004). *Interpreting posterior relative risk estimates in disease-mapping studies*. Environ Health Perspect 112:1016-1025.
- The WHO European Centre for Environment and Health, W. R. (2010). "WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants".

Indice delle figure

Figura 1. Distribuzione della densità abitativa comunale.....	8
Figura 2. Indice di deprivazione - Particolare dell'area urbana.....	9
Figura 3. Area comunale contaminata da tetracloroetilene.....	9
Figura 4. Decessi per leucemia: distribuzione spaziale SMR ed eccessi s.s.....	11
Figura 5. Ricoveri per leucemia: distribuzione spaziale SIR ed eccessi s.s.....	12
Figura 6. Decessi per leucemia: autocorrelazione spaziale locale.....	13
Figura 7. Ricoveri per leucemia: autocorrelazione spaziale locale.....	13
Figura 8. Ricoveri per leucemia: cluster circolare s.s.....	15
Figura 9. Ricoveri per leucemia: cluster ellittico s.s.....	15
Figura 10. Ricoveri per leucemia: cluster isotonico s.s.....	16
Figura 11. Ricoveri per leucemia: localizzazione geografica del cluster ellittico omogeneo s.s. in riferimento all'area contaminata da PCE.....	18
Figura 12. Ricoveri per leucemia: localizzazione geografica del cluster isotonico s.s. in riferimento all'area contaminata da PCE.....	18
Figura 13. Decessi per linfomi non-Hodgkin: distribuzione spaziale SMR.....	20
Figura 14. Ricoveri per linfomi non-Hodgkin: distribuzione spaziale SIR.....	20
Figura 15. Decessi per linfomi non-Hodgkin: autocorrelazione spaziale locale.....	21
Figura 16. Ricoveri per linfomi non-Hodgkin: autocorrelazione spaziale locale.....	22
Figura 17. Decessi per tumori maligni del fegato: distribuzione spaziale SMR ed eccessi s.s.....	24
Figura 18. Ricoveri per tumori maligni del fegato: distribuzione spaziale SIR ed eccessi s.s.....	25
Figura 19. Decessi per tumori maligni del fegato: autocorrelazione spaziale locale.....	25
Figura 20. Ricoveri per tumori maligni del fegato: autocorrelazione spaziale locale.....	26
Figura 21. Ricoveri per tumori maligni del fegato: cluster circolare s.s.....	27
Figura 22. Ricoveri per tumori maligni del fegato: cluster circolare omogeneo.....	28
Figura 23. Ricoveri per tumori maligni del fegato: localizzazione geografica del cluster circolare omogeneo s.s. in riferimento all'area contaminata da PCE.....	29