

Prime risultanze epidemiologiche inferenziali e incidenze oncologiche dal 2002 al 2011 a Vercelli e Comuni circondariali a Sud

Studio eseguito dal Prof. Lucio Antonio Palin e dal Dr. Christian Salerno, finanziato dalla
LEGA ITALIANA LOTTA TUMORI - Sez. VERCELLI, Presidente Ezio Barasolo e
Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri della Provincia di Vercelli, Presidente P.G.Fossale



Vercelli- Ottobre 2014

INTRODUZIONE

Da circa un quinquennio, la LILT di Vercelli affida ai ricercatori, Dott. Christian Salerno e Lucio Antonio Palin, una serie di valutazioni epidemiologiche per indagare specificatamente le patologie oncologiche riguardanti la popolazione residente sul territorio provinciale. Gli studi epidemiologici precedenti hanno permesso di ricavare un esauriente quadro descrittivo circa le distribuzioni spaziali e temporali delle principali patologie suddivise per genere, età sia a livello urbano sia a livello limitrofo a nord e a sud di Vercelli. In questi luoghi si sono evidenziati e permangono differenti siti di pressione ambientale e di potenziali rischi per la comunità in grado di aumentare il danno per la popolazione residente esposta. Il lavoro condotto da Trinca et.... ISS 2005 illustra un quadro ambientale ed epidemiologico esauriente confermato dai nostri successivi studi; i risultati emerse, indicano alcune patologie quali tumori al sistema nervoso centrale e periferico, al polmone e varie forme leucemiche prevalenti nelle zone a Sud città e comuni limitrofi.

Tali malattie riconoscono fondate e possibili interazioni causali con un'ampia serie di determinanti ambientali e non in grado di indurre tumori nel contesto di una maggiore o minore suscettibilità individuale. La relazione evidente ambiente/tumori richiede disporre d'indagini più approfondite, inferenziali, per riconoscere il possibile ruolo etiologico dei numerosi determinanti di malattia. Lo studio di associazioni causa/effetto con analisi di II° livello di variabili indipendenti, differenti fattori di rischio, con le variabili dipendenti, malattie, può incrementare la conoscenza e la prevenzione della salute pubblica. Il progetto ha previsto l'esecuzione di analisi descrittive epidemiologiche per stabilire il tasso d'incidenza oncologica SIR e inferenziali, di correlazione, di "coorte retrospettivo/storico", tra variabili ambientali e sanitarie. Lo studio di coorte condotto a Vercelli e paesi vicini (Fig.1) rappresenta una prima applicazione di studio epidemiologico analitico al fine di consentire la verifica di associazione di alcuni determinanti stabiliti sulla base di plausibilità biologica e di disponibilità informativa con le patologie rilevate e indagare eventuali relazioni nelle comunità.



Fig.1 area in studio

Obiettivo dello studio è il controllo di alcune variabili individuali o contestuali statisticamente associabili agli eventi morbosi nella prospettiva futura di identificare i nessi causali sottostanti; rispondere, se ad esempio, abitare vicino a certi luoghi o svolgere alcune professioni si può associare di più ad alcune patologie rispetto ad altre. Le indagini hanno previsto procedure epidemiologiche osservative ed inferenziali per stabilire sia il SIR, rapporto standardizzato di Incidenza sia il RR, rischio relativo e il corrispondente p-value e intervallo di confidenza per verificarne o meno le significatività. E' bene sottolineare e ricordare che le associazioni eventuali statisticamente significative non sono sinonimo di causalità.

Inoltre in questa prima ricerca inferenziale, sulla base di differenti e molteplici fattori di rischio e conseguenti variabilità di organi bersaglio, si è proceduto ad attivare delle specifiche anche se limitate analisi multivariate tra le patologie neoplastiche prevalenti a oggi rilevate con alcune covariate di studio.

Razionale della ricerca: esecuzione d'indagini di coorte retrospettive dal 2002 al 2011 di morbosità oncologica della popolazione vercellese e sviluppo di analisi epidemiologiche di II° livello per stabilire se alcuni determinanti sono associabili ad alcune forme tumorali rilevate nel decennio a seguito di esposizioni più o meno prolungate. L'ipotesi a priori è che, osservate nel passato alcune forme patologiche oncologiche nella popolazione residente, si possano identificare e associare alcuni fattori di rischio personali o ambientali.

2. MATERIALI e METODI

2,1 Popolazione in studio

La popolazione di indagine è quella residente in Vercelli Città e nei quattro Comuni circondariali (Tab 1) a Sud, Asigliano, Desana, Lignana e Prarolo per un totale pari a 66.059 abitanti.

F.ETA'	GENERE	VERCELLI	ASIGLIANO	DESANA	LIGNANA	PRAROLO
0-4'	F	1211	20	24	14	14
	M	1274	30	30	12	13
	TOT	2485	50	54	26	27
5-9	F	1005	24	23	9	13
	M	1146	33	22	14	13
	TOT	2151	57	45	23	26
10-14	F	1012	31	18	9	8
	M	1074	22	21	12	14
	TOT	2086	53	39	21	22
15-19	F	1102	19	24	5	7
	M	1136	15	23	8	13
	TOT	2238	34	47	13	20
20-24	F	1473	34	25	8	8
	M	1436	26	15	12	19
	TOT	2909	50	40	21	27
25-29	F	1911	34	35	16	16
	M	1980	48	33	25	19
	TOT	3891	82	68	41	35
30-34	F	2172	52	41	23	16
	M	2299	45	39	17	17
	TOT	4471	97	80	40	33
35-39	F	2178	67	36	25	27
	M	2335	60	48	28	21
	TOT	4513	127	84	53	48
40-44	F	2190	41	40	17	27
	M	2323	62	48	24	26
	TOT	4513	103	88	41	53
45-49	F	2311	46	34	26	28
	M	2349	54	33	22	26
	TOT	4660	100	67	48	54
50-54	F	2114	57	31	13	20
	M	2045	47	26	20	24
	TOT	4159	104	57	33	44
55-59	F	1846	41	32	16	17
	M	1785	51	33	16	22
	TOT	3631	92	65	32	39
60-64	F	1754	43	25	18	16
	M	1806	45	23	16	21
	TOT	3560	88	48	34	37
65-69	F	1632	45	40	16	23
	M	1400	27	30	14	15
	TOT	3032	72	70	30	38
70-74	F	1998	52	40	22	17
	M	1530	36	37	17	9
	TOT	3528	88	67	39	26
75-79	F	1877	56	31	19	23
	M	1433	41	22	14	9
	TOT	3310	97	53	33	32
80-84	F	1822	40	25	12	15
	M	1433	22	22	5	5
	TOT	3008	62	47	17	20
85+	F	2199	27	18	4	10
	M	965	12	9	2	5
	TOT	3164	39	27	6	15

Tab. 1 : distribuzione per Fasce di età della popolazione residente

La coorte complessiva è ottenuta dai dati anagrafici forniti dalle relative Amministrazioni comunali dal 2002 a 2011 comprensive oltre ai residenti di tutti i flussi migratori in ingresso e uscita, Tab.2; conteggio inoltre nel decennio dei nati distinti per genere nella coorte urbana di Vercelli. Preliminarmente si sono allestiti due data set : uno relativo a tutti i residenti in Vercelli e limitrofi comprensivi dei flussi in ingresso, uscita e deceduti e l'altro, dei casi osservati, residenti nell'area di studio attraverso analisi SDO e referti Cito istologici. Dai due gruppi si è ricavato un linkage per associare ad ogni caso il relativo luogo di abitazione e relativa durata.

FLUSSI COORTE (Vercelli)	00-04	05-09'	10-14'	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Totale
EMIGRATI	672	433	334	332	725	1292	1605	1249	855	598	447	321	240	194	175	177	204	281	10134
IMMIGRATI	234	407	530	701	993	1479	1818	1995	2329	2633	2575	2458	2453	2102	2358	2287	2047	2313	31712
DECEDUTI	1	3	4	6	6	9	12	15	36	67	80	135	162	286	396	599	743	1223	3783
RESIDENTE DA NASCITA	1579	1311	1221	1204	1189	1120	1047	1269	1329	1429	1137	852	867	736	995	846	757	570	19458
Totale	2485	2151	2085	2237	2907	3891	4470	4513	4513	4660	4159	3631	3560	3032	3528	3310	3008	3164	61304

Tab.2 Vercelli-Andamento demografico per Fasce di età

Relativamente ai malati, casi, si sono esaminate le schede di dimissioni oncologiche SDO a decorrere dal 2002 al 2011 con due anni di storico per eliminare tutti i casi prevalenti; di supporto, in casi dubbi, si sono controllati i referti citoistologici o in caso di decesso la scheda ISTAT.

2,2 Metodi

La metodologia operativa ha considerato due fasi : analisi del rischio d'incidenza oncologica SIR, e analisi inferenziale delle variabili indipendenti stabilite.

2,2a Analisi epidemiologica descrittiva ; determinazione del SIR

La valutazione delle incidenze specifiche oncologiche è realizzato con il calcolo della standardizzazione indiretta SIR ; il SIR, è il rapporto tra il numero di malati osservato in una popolazione ed il numero di malati nella stessa popolazione (O/A), se su questa agissero gli stessi tassi di malattia specifici per età che esistono su una popolazione assunta come riferimento.

Pertanto questo esprime l'eccesso o il difetto d'incidenza come percentuale esistente tra la popolazione della zona geografica in oggetto (Vercelli) e la popolazione di confronto (Registro Tumori Città di Torino, tassi specifici 2005/007), al netto delle influenze esercitate dalla diversa composizione per età delle due coorti : valori superiori o inferiori a 100 (valore di riferimento che indica lo standard di confronto) indicano una maggiore o minore morbilità rispetto allo standard.

Al fine della convalida statistica, inoltre, sui SIR così elaborati sono stati calcolati gli intervalli di confidenza al 95% (delimitati dal Limite superiore ed inferiore) che esprimono l'ambito entro cui si colloca il vero valore dei tassi riscontrati con una probabilità pari al 95%. Per il calcolo di tali intervalli è stato utilizzato il metodo di Byar (alfa= 0,05%). Parallelamente, ai fini della comprensione dei SIR, occorre ricordare che, qualora l'ambito dell'intervallo di confidenza includa il valore 100, il corrispondente valore del SIR viene convenzionalmente considerato come " statisticamente significativo" : non è cioè possibile affermare con

ragionevole sicurezza, che i due valori (quello di riferimento e quello della zona in studio) siano realmente diversi; l'eccesso o il difetto di osservati potrebbero essere solo un effetto del caso (con una probabilità superiore al 5%). Viceversa, se l'intervallo non include il valore 100, il valore SIR/SMR viene considerato come "statisticamente significativo" cioè che vi è una differenza tra le due zone in studio e che tale differenza non sia indotta dal caso.

2,2,b Analisi epidemiologiche inferenziali

Oggetto di studio sono state alcune variabili ritenute dalla letteratura scientifica associabili alle patologie tumorali e potenzialmente responsabili degli eccessi osservati negli studi descrittivi precedenti. Si è attivato un confronto tra le persone residenti, malate e non, tramite metodologie multivariate, con i fattori di rischio prescelti, variabili indipendenti, per verificare le associazioni statisticamente significative.

Tra le variabili indipendenti, covariate, potenzialmente associabili e presenti nel territorio, le seguenti sono state oggetto di indagini:

- 1) Distanza dell'area coltivazione riso; per valutare la distanza dalle zone di coltivo si è proceduto a georeferenziare tutta la coorte in esposti (siglati 1, 10-150 m) e non esposti (siglati 0, ZTL) stratificando la stessa in 4 tipologie, sino a 10 m, sino a 150 m, ZTL (zona a traffico limitato) e oltre.
- 2) Persone addette in agricoltura; definizione degli addetti occupazionali attraverso la disamina di data set INPS.
- 3) Residenti in luoghi inquinati; accorpamento delle sezioni di censimento con presenza di siti inquinati e domicilio personale, secondo studio ISS Trinca.
- 4) Residenti in aree ad elevato flusso veicolare; persone abitanti in zone ad elevato scorrimento veicolare desunte da dati comunali di analisi di traffico.
- 5) Residenti in appartamenti di edilizia popolare; dati A.T.C ,azienda territoriale case popolari, di riferimento per gli indirizzi dei relativi immobili.
- 6) Tempo di durata di residenza urbana; si è calcolato singolarmente il tempo complessivo a decorrere dal momento della nascita al termine del follow-up se non sono avvenute condizioni di malattia, decesso o migrazione.
- 7) Distanza della residenza dall'area industriale SUD; per l'area industriale a Sud, si riconosce un potenziale rischio emissivo dipendente dalla distanza del polo e considerato secondo stratificazioni tramite corone circolari a raggi crescenti di 500m.

2,2c Metodologia analisi multivariata

Sulla base delle covariate disponibili si sono impiegati due modelli di regressione più noti in epidemiologia, il modello di Cox per il solo Comune di Vercelli e il modello di regressione multipla per l'intera area.

Nella nostra ricerca è nota la condizione dell'individuo (vivo,morto,malato,sano,emigrato,nato in Vercelli, immigrato da altro comune) e del tempo intercorso tra l'ingresso nello studio/coorte (1/1/2002) e la data in cui l'evento d'interesse (diagnosi di tumore) si è verificato. Relativamente alla componente "sana" della coorte (senza diagnosi di tumore) la sopravvivenza/monitoraggio è data ad esempio dal tempo intercorso sempre dalla data d'ingresso(01/01/2002) a quella di fine monitoraggio, 31/12/2011, oppure nel caso di un immigrato dalla sua data di ingresso sino ad un momento di possibile emigrazione o invece sino a termine follow up 31/12/011.

Per gli emigrati o deceduti (per tutte le cause non solo i tumori), la data di troncatura (uscita dalla coorte) sarà ovviamente la data di emigrazione o appunto di decesso.

La regressione di Cox è riconosciuta essere un importante strumento statistico per valutare il rapporto tra esposizione ed indicatori clinici ed epidemiologici di risultato e per tenere sotto controllo il confondimento negli studi eziologici di coorte.

Viceversa il modello di regressione multipla è stato applicato nelle analisi multivariate che hanno considerato i paesi limitrofi dove risultano disponibili solo alcuni dati e non è applicabile il modello di Cox ad esempio entrata uscita nella coorte. Nella regressione la variabile dipendente, malattia, è associata con le variabili espositive; il modello permette di studiare più fattori di esposizione contemporaneamente e di effettuare un aggiustamento simultaneo per più di un confondente.

3. RISULTATI

Dati di natalità Città di Vercelli e relativo rapporto M/F ; nella Tab. 3 sono conteggiati i neonati per genere dal 2002 al 2011 pari a un totale di 2859 soggetti.

Anno ingresso nuovi nati	F	M	Rapporto M/F	TOTALE
2002	124	139	1,12	263
2003	118	148	1,25	266
2004	100	106	1,06	206
2005	138	135	0,97	273
2006	117	176	1,50	293
2007	158	160	1,01	318
2008	161	149	0,92	310
2009	170	162	0,95	332
2010	145	167	1,15	312
2011	141	145	1,02	286
Totale	1372	1487	1,08	2859

Tab. 3 Vercelli-Rapporto tra maschi e femmine periodo 2002-2011

3,1 Dati analisi SIR

L'analisi delle SDO, dati assoluti dal 2002 al 2011, ha evidenziato l'insorgenza di 4,213 casi tumorali per tutta l'area. Al primo posto, totale genere, si pone il colon retto e mammella per seguire polmone, vescica, prostata e linfomi. Per quanto la popolazione maschile polmone, prostata, colon retto, vescica ; femmine mammella, colon retto, utero e linfomi, Tab. 4

Si sono riportati tutti i casi osservati nella zona secondo la numerosità secondo per genere e fascia di età. Tab 2 As (vedi allegati).

Procedendo a riunire in due sole fasce di età la popolazione maschile e femminile locale, si osserva un rischio maggiore uomini per età > 40 anni pari a Odds 1.25 ; la popolazione invece con età < 40 anni Odds < 1 e pari a 0.78.

Genere	Odds	IC 90%	Odds	IC 90 %
Femmine	1.00	N.S.	1.00	N.S.
Maschi	0.78	0.62-0.98	1.25	1.18-1.33

Specificatamente per quanto attiene ai rischi incidenti locali, SIR, si sono allestite delle tabelle *ad hoc* per Vercelli per causa e genere, Tab.4 ; nella Tab. 4 bis si riportano i SIR suddivisi per fascia di età e genere. Nella tab. 5 sono annotati i SIR complessivi dei quattro Comuni per genere e di eventuali singolo Comuni con eccesso significativo; nella Tab. 5 bis si osservano i SIR distinti per fasce di età, genere e luogo di residenza.

VERCELLI	F		M		Totale	
SEDE TUMORALE	SIR	IC95%	SIR	IC95%	SIR	IC95%
cavo orale	1,10	N.S.	1,73	1,32-2,14	1,52	1,18-2,06
colon-retto	1,15	1,02-1,28	0,97	N.S.	1,05	N.S.
esofago	1,09	N.S.	1,45	N.S.	1,35	N.S.
Faringe	2,94	1,87-4,0	1,52	1,01-2,03	1,79	1,33-2,25
fegato/vie biliari	1,12	N.S.	0,77	0,57-0,97	0,91	N.S.
ghiandole	0,90	N.S.	0,87	N.S.	0,89	N.S.
intestino t.	2,12	1,05-3,19	0,91	N.S.	1,37	N.S.
laringe	2,04	1,10-2,98	0,92	N.S.	1,02	N.S.
leucemia	1,90	1,57-2,22	1,76	1,48-2,03	1,82	1,61-2,03
Linfomi NH/H	1,40	1,19-1,61	1,25	1,04-1,46	1,33	1,18-1,48
mal definito	0,73	N.S.	1,04	N.S.	0,87	N.S.
Mammella	1,11	1,02-1,20	2,08	1,32-2,83	1,12	1,04-1,20
Melanoma	1,07	N.S.	1,50	1,31-1,79	1,29	1,08-1,50
Mesotelioma	1,59	N.S.	1,89	1,31-2,46	1,78	1,33-2,23
mieloma	1,71	1,34-2,07	1,46	1,09-1,83	1,59	1,32-1,85
occhio	0,99	N.S.	1,86	N.S.	1,35	N.S.
ossa	2,40	1,16-3,63	3,58	2,18-4,98	1,35	N.S.
ovaio	1,49	1,23-1,74	/	/	/	/
pancreas	0,97	N.S.	0,98	N.S.	0,97	N.S.
pene	/	/	1,19	N.S.	/	/
peritoneo	1,25	N.S.	1,42	N.S.	1,34	N.S.
Polmone	0,94	N.S.	1,09	N.S.	1,05	N.S.
prostata	/	/	0,67	0,58-0,76	/	/
rene	1,41	N.S.	1,13	N.S.	1,22	1,00-1,44
sarcoma	1,29	N.S.	1,20	N.S.	1,23	N.S.
sistema nervoso	1,39	1,01-1,76	1,50	1,12-1,88	1,44	1,16-1,71
stomaco	0,93	N.S.	0,88	N.S.	0,90	N.S.
surrene	3,94	1,70-6,18	/	N.S.	3,94	1,69-6,18
tessuti Molli	0,28	N.S.	1,38	N.S.	0,83	N.S.
testicolo	/	/	1,03	N.S.	/	N.S.
timo	--	--	--	--	--	--
tiroide	1,25	N.S.	0,95	N.S.	1,17	N.S.
utero	1,54	1,34-1,74	/	/	/	/
vagina	1,34	N.S.	/	/	/	/
vescica	1,06	N.S.	1,07	N.S.	1,07	N.S.
TOTALE TUMORI	1,18	1,13-1,23	1,02	N.S.	1,13	1,10-1,16

Tab. 4 Incidenza standardizzata per cause, genere e relativo IC 95% (*statisticam.significativo)

VERCELLI	F	SIR	M	SIR	Totale	SIR
FASCE DI ETA'	F	SIR	M	SIR	Totale	SIR
00-04	7	3,68*	16	6,66*	23	5,34*
05-09'	5	3,84*	7	35,0*	12	8,0*
10-14'	1	1,25	6	3,75*	7	2,91*
15-19	7	2,25*	5	1,78	12	2,54*
20-24	8	1,42	10	1,75	18	1,59*
25-29	19	2,04*	9	0,92	28	1,47*
30-34	22	1,39	14	0,76	36	1,05
35-39	37	1,32	19	1,04	56	1,21
40-44	46	0,79	33	1,07	79	0,89
45-49	77	0,98	46	0,99	123	0,98
50-54	93	0,85	79	0,92	172	0,88
55-59	160	1,45*	113	0,79	273	1,08
60-64	145	1,00	162	0,72*	307	0,83*
65-69	205	1,36*	199	0,81*	404	1,02
70-74	260	1,29*	314	0,91	574	1,05
75-79	282	1,29*	369	1,05	651	1,14*
80-84	282	1,15*	335	1,31*	617	1,23*
85+	270	1,07	242	1,43*	512	1,21*
Totale	1926	1,18*	1978	1,01	3904	1,09*

Tab. 4 bis Incidenza per genere e Fasce di età a Vc con relativa significatività (*)

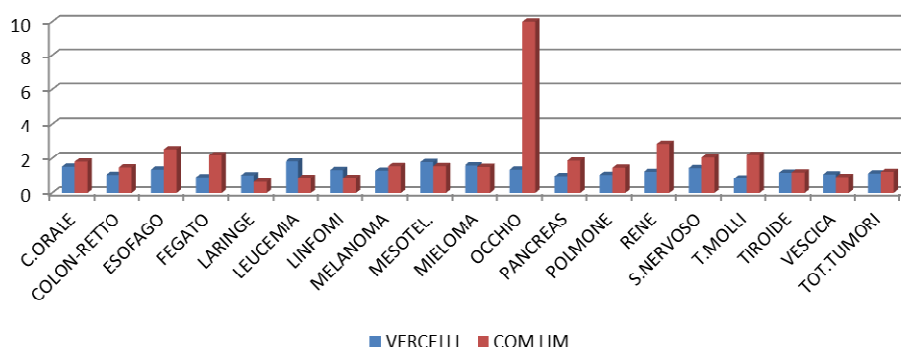
NEOPLASIA	SIR(F)	COMUNE CON SIR ECESSO STAT.SIGN	SIR(M)	COMUNE CON SIR ECESSO STAT.SIGN	SIR (TOT)	COMUNE CON SIR ECESSO STAT.SIGN
Cavo orale	1,42	-	2,00	-	1,81	Lignana
Colon-retto	1,64*	Asigliano	1,36	Desana	1,48*	Asigliano
Esofago	2,70	Desana	2,50	Lignana, Prarolo	2,54*	Lignana
Faringe	/	-	2,85	Lignana ,Prarolo	2,85	-
Fegato/vie biliari	2,77*	Asigliano, Desana	1,83*	Desana, Prarolo	2,17*	Asigliano, Desana ,Prarolo
Ghiandole	/	-	2,85	Prarolo	2,85	-
Intestino t.	/	-	/	-	/	/
Laringe	2,85	-	0,37	-	0,65	-
Leucemia	1,36	-	0,56	-	0,87	-
Linfomi NH/H	1,48	Prarolo	0,84	-	0,86	-
Mal definito	/	-	0,86	-	0,86	-
Mammella	0,93	-	/	-	/	-
Melanoma	0,74	-	2,25*	Lignana	1,55	-
Mesotelioma	2,22	-	1,19	-	1,55	-
Mieloma	1,05	-	2,02	Prarolo	1,51	Prarolo
Occhio	12,5*	Lignana, Prarolo	7,69*	Asigliano	10,0*	Asigliano, Lignana,
Ossa	/	-	/	-	/	-
Ovaio	1,32	-	/	-	/	-
Pancreas	2,99*	Desana, Lignana	0,64	-	1,87*	Desana
Pene	-	-	/	-	/	/
Peritoneo	/	-	6,66	-	6,66*	-
Polmone	1,03	-	1,63*	Lignana	1,46*	-
Prostata	-	-	0,88	-	/	-
Rene	1,87	-	3,24*	Asigliano, Desana,	2,83*	Desana, Lignana
Sarcoma	/	-	/	-	/	-
Sistema nervoso	2,35	-	1,76	-	2,05*	-
Stomaco	0,31	-	-	-	/	-
Surrene	/	-	-	-	/	-
Tessuti Molli	1,56	-	2,73	Lignana	2,19	-
Testicolo	/	-	2,94*	Asigliano, Lignana	/	-
Timo	/	-	/	-	/	-
Tiroide	1,29	-	0,89	-	1,19	-
Utero	1,77*	-	/	-	/	-
Vagina	2,85	-	/	-	/	-
Vescica	1,25	-	0,85	-	0,92	-
Totale	1,26*		1,19*		1,22*	Asigliano, Desana

Tab 5.Incidenza standardizzata per cause e genere nei 4 Comuni limitrofi e relativa significatività al 95% (*)

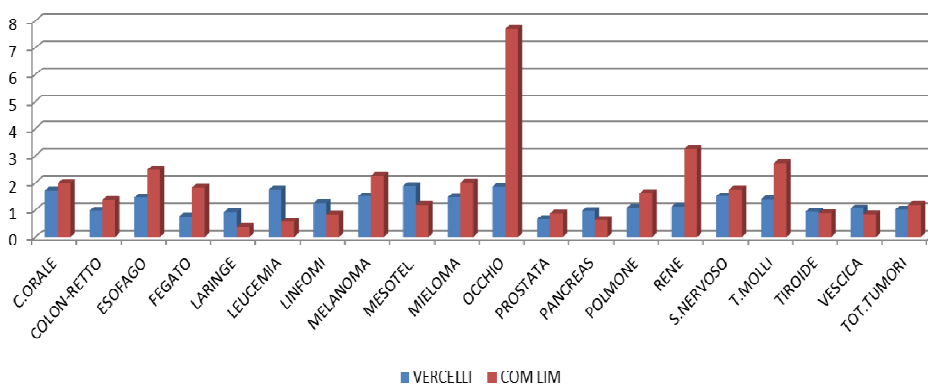
ASIGLIANO	F	M	TOTALE	SIR	DESANA	F	M	TOTALE	SIR
00-04	-	-	-	-		-	-	-	-
05-09'	-	-	-	-		-	-	-	-
10-14'	-	-	-	-		-	1	1	20,0*
15-19	1	-	1	8,33*		1	-	1	6,25*
20-24	-	1	1	3,33		-	-	-	-
25-29	-	-	-	-		-	-	-	-
30-34	1	-	1	1,13		-	-	-	-
35-39	1	2	3	2,00		-	-	-	-
40-44	4	-	4	1,81		3	-	3	1,53
45-49	3	1	4	1,81		-	1	1	0,50
50-54	5	1	6	1,11		1	-	1	0,33
55-59	4	6	10	1,35		3	2	5	0,98
60-64	-	8	8	0,76		11	5	16	2,85*
65-69	6	5	11	0,76		1	3	4	0,36
70-74	7	3	10	0,59		2	5	7	0,44
75-79	5	7	12	0,53		5	9	14	1,14
80-84	11	11	22	1,47		6	9	15	1,23
85+	14	17	31	5,96*		8	18	26	6,04*
LIGNANA									
00-04	-	-	-	-	PRAROLO	-	-	-	-
05-09'	-	-	-	-		-	-	-	-
10-14'	-	-	-	-		-	2	2	66,6*
15-19	-	-	-	-		-	-	-	-
20-24	1	-	1	10,0*		-	-	-	-
25-29	-	-	-	-		-	-	-	-
30-34	-	-	-	-		1	-	1	3,33
35-39	-	1	1	1,66		-	-	-	-
40-44	-	1	1	1,11		-	1	1	0,83
45-49	1	-	1	0,68		-	1	1	0,62
50-54	-	1	1	0,58		2	1	3	1,30
55-59	-	-	-	-		2	-	2	0,64
60-64	1	3	4	1,33		2	1	3	0,66
65-69	-	4	4	0,85		-	2	2	0,34
70-74	1	2	3	0,39		2	6	8	1,73
75-79	1	6	7	0,92		2	5	7	1,07
80-84	4	7	11	2,82*		5	3	8	1,81
85+	5	6	11	10,0*		4	5	9	3,91*

Tab.5 bis Morbosità Oncologica per Fasce di età nei 4 Comuni esaminati

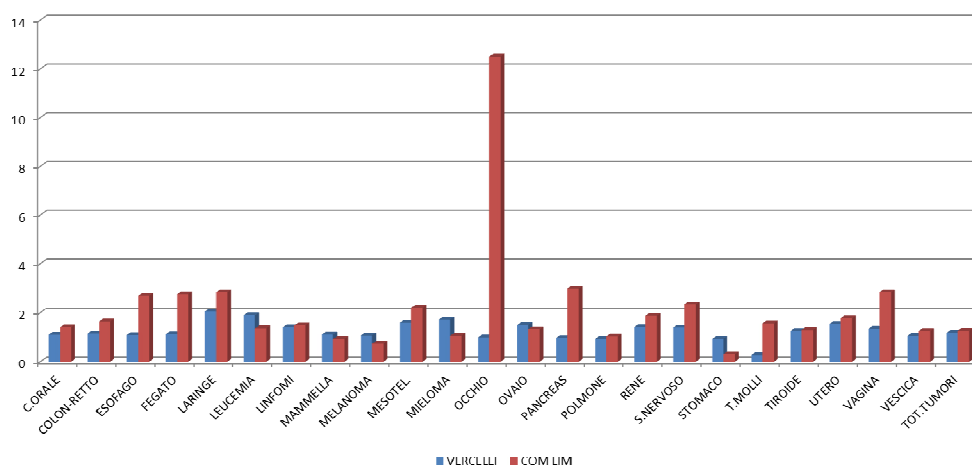
Raffronto SIR tra comuni limitrofi e città di Vercelli per sede tumorale - Totale sessi



Raffronto SIR tra comuni limitrofi e città di Vercelli per sede tumorale - Uomini



Raffronto SIR tra COMUNI LIMITROFI E CITTA DI VERCELLI PER SEDE TUMORALE- Donne



Grafici 1,2,3 relazioni tra SIR coorte urbana vs SIR coorte limitrofe .

Il raffronto tra tassi standardizzati di incidenza SIR per sedi e genere tra Vercelli e paesi limitrofi sotto forma di istogrammi (Grafici n°1,2 e 3) consente di rilevare facilmente degli andamenti differenti. Nelle femmine si osservano dei SIR superiori nei Comuni limitrofi rispetto al capoluogo ad eccezione per leucemia, mieloma, melanoma. Per questi ultimi sono possibili fattori differenziali quali il maggior traffico veicolare (benzene) per le patologie onco-ematologiche e la posizione abitativa rispetto al polo industriale a sud di Vercelli. Per il melanoma diversi studi dimostrano nelle popolazioni urbane un impiego maggiore a fini "estetici" di lampade abbronzanti di cui si riconosce un potenziale rischio cancerogeno se usate in eccesso.

Nel genere maschile si rilevano SIR maggiori per la città di Vercelli per patologie leucemiche, laringe, linfomi, mesotelioma, pancreas e vescica. Per ipotizzare l'eccesso di leucemia permangono le stesse considerazioni emmissive veicolari con l'aggiunta eventuale anche di un possibile rischio voluttuario rappresentato dal fumo di sigaretta. Quest'ultimo fattore dovrebbe essere considerato anche per i tumori della laringe. Per i linfomi s'ipotizzano esposizioni pericolose come ad esempio sia la distanza dell'abitazione da fonti di rischio industriale sia anche da eventuali esposizioni professionali.

L'eccesso di mesotelioma si può certamente ricondurre alla maggior presenza nel capoluogo di operai occupati presso industrie con lavorazione fibre di amianto a differenza delle aree rurali dove la popolazione maschile non svolgeva tali mansioni. Per le neoplasie pancreas e vescica è necessario valutare l'effetto casa di riposo vista la loro maggior frequenza in soggetti dopo i 65 anni di età ; comunque pur considerando la loro eziologia ignota, ad oggi non si può non ricordare anche in questo caso una esposizione voluttuaria (fumo e/o alcool) e occupazionale (lavoratori della gomma, calzaturici ecc...)

Nell'analisi complessive di genere, per quanto riguarda i comuni limitrofi, si registrano forti eccessi per tumori del colon-retto, esofago, fegato, pancreas, polmone, rene, s. Nervoso e tessuti molli. Si vuole in questa sede ricordare la natura di queste differenze soprattutto per i tumori dell'intestino e polmone visto il loro alto impatto in termini sanitari e sistema nervoso per la sua letalità e le scarse cause eziologiche ad oggi note tali da motivare indagini mirate. Per buona parte di queste sedi tumorali è nota l'associazione con fitofarmaci adoperati in agricoltura e le vicinanze con inceneritori RSU di vecchia generazione anche se cercare di differenziare gli effetti tra questi due fattori, specie in fase retrospettiva, diventa quasi impossibile. Sempre considerata l'associazione tra tumori dei tessuti molli (Sarcomi e/o similari) e l'uso di vecchi pesticidi (contenenti derivati di diossina) e l'incenerimento di rifiuti (anch'esso responsabile di produzione di diossina) diviene utile capire la fonte del danno dei soggetti malati di queste neoplasie. Distinguere inoltre se la sorgente è collegata a pratiche agricole o altre, e stabilire il "peso" tra una possibile esposizione ambientale rispetto ad una prettamente occupazionale diventa conveniente.

Per la città di Vercelli si sono confermati degli eccessi per leucemia, linfomi, mesotelioma dove si rimanda ai commenti precedenti come possibili cause.

Rimane del tutto ignoto il grande eccesso registrato per i melanomi dell'occhio (sia nelle femmine, maschi e totale generi) nei Comuni limitrofi ; in letteratura l'unico fattore di rischio noto è l'esposizione ai raggi solari che si può ritenere omogeneo sia nel contesto rurale sia urbano. Le nostre conoscenze ad oggi non permettono di ipotizzare esposizioni potenzialmente a rischio per tale patologia.

3,2 Dati analisi inferenziali

Nella tabella seguente, Tab.6, è specificata la composizione e densità della coorte suddivisa secondo le covariate descritte comprensiva di malati e non, esposti e non esposti quali ; distanza dell'area coltivazione riso; addetti in agricoltura; residenti in luoghi inquinati; residenti in aree ad elevato flusso veicolare; residenti in appartamenti di edilizia popolare; tempo di durata di residenza urbana; distanza della residenza dall'area industriale SUD.

DISTANZA ABITAZIONE RISAIA	RESTO CITTA'	10 METRI	150 METRI	ZTL	Totale
VERCELLI	54172	2978	2466	1693	61309
POPOLAZIONE AGRICOLA	F	M	Totale		
NO	31308	29125	60433		
SI	499	377	876		
RESIDENZA LIMITROFA A SITI INQUINANTI	F	M	Totale		
NO	30527	28285	58812		
SI	1280	1217	2497		
RESIDENZA IN VIE AD ALTA PERCORRENZA VEICOLARE	F	M	Totale		
NO	27416	25417	52833		
SI	4391	4085	8476		
RESIDENZA IN EDIFICI POPOLARI (Indice deprivazione semplificato)	F	M	Totale		
NO	29314	27247	56561		
SI	2493	2255	4748		
DURATA RESIDENZA	F	M	Totale		
<5 ANNI	5863	5766	11629		
5-10 ANNI	3424	3658	7082		
10-15 ANNI	2430	2405	4835		
15-20 ANNI	1871	1829	3700		
>20 ANNI	18219	15844	34063		
DISTANZA RESIDENZA DA AREA SUD INDUSTRIALE	F	M	Totale		
1KM	18	140	158		
1,5 KM	254	247	501		
2,0 KM	5093	4793	9886		
2,5KM	5536	5067	10603		
3 KM	8218	7600	15818		
3,5 KM	9793	8702	18495		
4 KM	1450	1438	2888		
4,5 KM	1446	1515	2961		

Tab. 6 Fattori di rischio considerati nella coorte

Nella Tab. 7, la variabile “residenza” assume a nostro avviso grande importanza in quanto è presumibile esservi un maggior impatto espositivo dei residenti extra urbani. Un fattore di rischio evidenziato come si può intuire è quello legato al genere maschile.

ANALISI RISCHI TOTALE AREA (corretto per età, residenza, sesso e attività agricola)			
SEDE TUMORALE	Fattore di rischio associato	ODDS	IC95%
Totale Tumori	Sesso maschile	1,45	1,36-1,55
Colon-retto	Professione agricola	1,44	1,01-2,05
Colon-retto	Sesso maschile	1,63	1,37-1,93
Fegato/vie biliari	Città residenza	1,79	1,12-2,84
Fegato/vie biliari	Sesso maschile	1,53	1,12-2,09
Leucemia	Città residenza	0,30	0,11-0,84
Leucemia	Sesso maschile	1,61	1,17-2,20
Linfomi NH/H	Città di residenza	0,57	0,31-0,99
Melanoma	Sesso maschile	2,11	1,45-3,07
Mieloma	Nessun fattore	--	--
Occhio	Città residenza	5,98	1,54-23,2
Pancreas	Nessun fattore	--	--
Polmone	Sesso maschile	4,47	3,61-5,52
Prostata	Nessun fattore	--	--
Rene	Città residenza	1,73	1,00-2,98
Rene	Sesso maschile	2,85	1,91-4,25
Sistema nervoso	Nessun fattore	--	--
Tessuti Molli/Sarcoma	Sesso maschile	4,55	2,02-10,2
Vescica	Città residenza	0,60	0,37-0,96
Vescica	Sesso maschile	5,46	4,21-7,08
Testicolo	Professione agricola	4,26	1,01-35,01
Stomaco	Sesso maschile	2,05	1,38-3,04
Prostata	Nessun fattore	--	--

Tab 7. Dati di analisi inferenziali, modello di regressione logistica, di verifica variabili età, residenza, genere e attività rurale

VERCELLI			
SEDE TUMORALE	Fattore rischio associato	HR	IC 90%
Totale Tumori	Case Popolari	1,09	1,00-1,20
Totale Tumori	Distanza Risaie 10 mt	1,35	1,10-1,70
Cavo orale	Nessun fattore	--	--
Colon-retto	Distanza Risaie 10 mt	2,15	1,13-4,11
Esofago	Nessun fattore	--	--
Faringe	Case Popolari	3,37	1,66-6,88
Fegato/vie biliari	Nessun fattore	--	--
Laringe	Nessun fattore	--	--
Leucemia	Distanza Inceneritore	1,24	1,02-1,51
Linfomi NH/H	Nessun fattore	--	--
Mammella	Nessun fattore	--	--
Melanoma	Nessun fattore	--	--
Mieloma	Distanza Inceneritore	1,43	1,10-1,85
Ovaio	Nessun fattore	--	--
Pancreas	Nessun fattore	--	--
Polmone	Professione agricola	0,48	0,26-0,87
Prostata	Nessun fattore	--	--
Rene	Nessun fattore	--	--
Sistema nervoso	Nessun fattore	--	--
Stomaco	Case Popolari	1,66	1,01-2,71
Stomaco	Traffico veicolare	1,60	1,06-2,42
Tessuti Molli/Sarcoma	Nessun fattore	--	--
Testicolo	Professione Agricola	10,4	1,55-70,3
Tiroide	Agricoltore (Donne)	2,76	1,15-6,63
Utero	Nessun Fattore	--	--
Vagina	Case Popolari	5,3	2,30-12,2
Vescica	Distanza risaie	4,14	1,21-14,1

Tab.8 Dati analisi inferenziale di tutti i fattori di rischio, solo per Città di Vercelli

4. COMMENTI E DISCUSSIONE

Dalle risultanze epidemiologiche descrittive SIR, in Vercelli le malattie oncologiche in eccesso statisticamente significative per il genere femminile riguardano il colon-retto SIR 1.15, leucemie 1.90, linfomi 1.40, mammella 1.11, mieloma 1.71, sistema nervoso 1.39 e totali tumori 1.18.

Per il genere maschile, cavo orale SIR 1.73, leucemie 1.76, linfomi 1.25, melanoma 1.50, mesotelioma 1.89, mieloma 1.46 e sistema nervosi 1.50.

Nei Comuni limitrofi aggregati sono statisticamente significativi, genere femminile, colon-retto SIR 1.64, fegato 2.77, pancreas 2.99, utero 1.77 e totali tumori 1.26; singolarmente i Comuni con eccessi SIR significativi sono : Desana per 3 patologie (esofago, fegato e pancreas), Asigliano 2 patologie (colon retto e fegato), Prarolo (linfomi e occhio) e Lignana (occhio e pancreas).

Per il genere maschile : fegato SIR 1.83, melanoma 2.25, polmone 1.63, rene 3.24, testicolo 2.94 e totali tumori 1.19. Singolarmente i Comuni con eccessi SIR significativi sono Desana 3 patologie (colon retto, fegato e rene), Asigliano 2 patologie (rene e testicolo), Prarolo 5 (esofago, faringe, fegato, ghiandole e mieloma) e Lignana 7 (esofago, faringe, melanoma, polmone, rene, tessuti molli e testicolo). L'evidenza di un'inversione di genere nel rapporto nati maschi/femmine in Vercelli in alcuni anni tra il 2002 e 2011 con prevalenza di femmine rispetto ai maschi, potrebbe essere conseguente, come riportato da lavori scientifici, da esposizioni relative ad emissioni di impianti pericolosi.

Dalle risultanze inferenziali, le analisi delle associazioni hanno indicato alcuni utili tracce. Riferendoci al modello di regressione di Cox utilizzato per la sola Città di Vercelli, si nota per l'incidenza totale tumori l'esistenza di associazioni significative per due variabili quali la residenza presso le "case popolari" RR 1.09 e la distanza dalle risaie RR 1.35 al netto degli altri confondenti. La distanza dalle risaie appare associata anche per tumore al colon-retto RR 2.15 e vescica 4.14 ; la residenza presso le case popolari dimostra associazioni significative con i tumori del faringe RR 3.37, dello stomaco RR 1.66 e vagina RR 5.30. Relativamente alle associazioni con i punti di emissioni pericolose quali il polo industriale in zona Sud, esistono associazioni per leucemie RR 1.24 e mieloma 1.43. La professione di agricoltore denota delle possibili associazioni di patologie oncologiche al polmone RR 0.48, testicolo 10.4 e tiroide, donne, RR 2.76; ulteriori relazioni significative di tumori gastrici associabili a vivere in luoghi ad elevato traffico veicolare.

Le risultanze del modello di regressione logistica, età, genere, residenza e attività agricola, applicato a Vercelli e Comuni limitrofi, illustrate dalla tab. 7 , si allineano alle evidenze di dati generali di studi analoghi precedenti. Meritevole di attenzione sono le differenze di rischio (Odds) emerse per alcune forme oncologiche quali fegato 1.79, linfomi 0.57, leucemie 0.30, occhio 5.98, rene 1.73 e vescica 0.60. Analogamente al modello di Cox si è confermata l'attività agricola associata a tumori al testicolo. Data l'elevata incidenza di tali neoplasie nella

popolazione generale e nel gruppo esposti agricoli, diviene opportuno pensare a attivare indagini epidemiologiche specifiche e mirate.

Le possibili considerazioni a tali risultati sono diverse e di non semplice e immediata interpretazione e valutazione. E' necessario ricordare che le variabili impiegate nello studio sono certamente limitate per poter descrivere in maniera compiuta il rischio oncogeno locale nella comunità in relazione a tutti i possibili determinanti. Ciò d'altronde ha consentito di acquisire una prima esperienza e informazione di analisi inferenziali ad oggi mai eseguita nel contesto vercellese e che ha dimostrato favorevoli concordanze associative tra alcune variabili con le cause oncologiche. Infatti come il rilevare un'associazione X ad una definita patologia in un dato luogo non diviene automaticamente trasferibile ad un'altra popolazione con caratteri differenti, così non bisogna mai dimenticare che un'associazione non è sinonimo di causalità.

La definizione di causalità richiede controlli e misure ulteriori di non semplice attuazione e qualsiasi metodo statistico non può rappresentare, di per sé, la prova che un'associazione tra due variabili sia legata ad una relazione causa-effetto. La conferma deve seguire un percorso scientifico verificandone la rispondenza a specifici criteri di causalità. Sono i noti 5 criteri di Hill ribaditi dal Comitato Consultivo per la Salute Pubblica USA del 1964.

Pur in assenza di tali indicazioni, i risultati ottenuti hanno prodotto spunti favorevoli di confronto con alcune associazioni osservate nel modello di Cox, con associazione significativa tra totali tumori, faringe, stomaco e vagina e l'abitare in case a basso reddito. Tale aspetto, a giudizio generale, non è tanto legato all'abitazione quanto alla relativa posizione sociale dei residenti, culturale ed economica connessa; ovvero le ineguaglianze rappresentano e possono rappresentare un potente determinante sanitario e sociale. Tali condizioni inducono mediamente più facilmente ad eccedere in stili di vita non corretti, quali abuso di alcol e di fumo connessi al rischio di sviluppare neoplasie dell'apparato digerente, faringe e totali tumori. Per quanto attiene alle forme tumorali alla vagina si riconosce una valida prevenzione verso tali patologie con esami e controlli mirati; il fatto di rilevare invece una associazione tra i residenti in abitazioni a basso reddito porta a ritenere una possibile non adesione a tali interventi sulla base di disuguaglianze socio culturali nonché economiche.

Anche se i casi osservati non sono molti, non bisogna sottovalutare gli eccessi per tumori al testicolo (Seminoma) negli agricoltori confermato da entrambi i modelli inferenziali. Vista l'insorgenza di tale neoplasia in età adolescenziale e comunque in età giovanile, e che l'esposizione occupazionale è pertanto quasi inconsistente, diventa interessante valutare e identificare l'associazione a sostanze cancerogene dei genitori e/o della madre durante il periodo gravido.

L'associazione riscontrata tra insorgenza di certe neoplasie e la distanza dalla risaia (al netto del confondente agricolo o non), pur in assenza di causalità effettiva, dovrebbe indurre gli amministratori locali a far rispettare e/o riattivare il vecchio regolamento comunale di obbligo di distanza di almeno 400 mt dal centro abitato indifferentemente dalla procedura di coltivazione del riso (in acqua e/o in asciutta); tale scelta andrebbe a inquadrarsi in un'ottica ormai consolidata e diffusa in sanità pubblica nota come "principio di precauzione".

Le associazioni indagate con le insorgenze oncologiche non sono certamente limitate ai fattori considerati ma richiedono interventi a più largo spettro in modo da definire confondenti e errori eventuali.

I risultati emersi dalle incidenze standardizzate SIR e dalle valutazioni multivariate permettono di ipotizzare presenze di determinanti sia prossimali sia distali presenti nella realtà studiata in grado di influenzare direttamente il benessere delle persone ; la possibilità di ridurre e migliorare la salute pubblica è anche conseguente alla nostra capacità di conoscere le associazioni e le possibili relazioni causali per avviare interventi di prevenzione primaria e secondaria.

Come applicazioni e controlli futuri, si potrebbero considerare dei disegni di studio analitici di caso-controllo "nested"; sulla coorte in oggetto, sia i casi sia i controlli possono essere estratti e approfonditi a livello individuale. In particolare, considerandovi anche gli studi descrittivi e le analisi spaziali precedenti, diviene fondamentale valutare il rischio del singolo individuo per le patologie leucemiche e per il sistema nervoso centrale; tali eccessi persistono nell'area coinvolgendo, a volte, soggetti giovani con occupazioni a rischio assenti e/o iniziali.

Altra possibile indagine, visto i risultati epidemiologici ottenuti per le popolazioni residenti nelle case a basso reddito, è la conduzione di uno studio di coorte di mortalità e/o d'incidenza dove ai tassi standardizzati (SIR/SMR) si applichi per ogni sezione di censimento un indicatore corretto per un vero e completo indice di deprivazione sulle variabili raccolte dal recente censimento ISTAT di popolazione 2011. Ciò permette di valutare i rischi al netto dei fattori socio-economici e ipotizzare con forza un nesso con rischi ambientali nelle zone/sezioni ove l'SMR e/o SIR permanga in eccesso significativo nonostante il controllo del confondente sociale sopra indicato.

ALLEGATI

DISTRIBUZIONE PER F.ETA, GENERE E SEDE TUMRALE DEI CASI DI TUMORE (AREA TOTALE= VC CITTA' + COMUNI LIMITROFI)																			
NEOPLASIE F	00-04	05-09'	10-14'	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Totale complessivo
cavita nasali													1				1		2
cavo orale					1		1			2				1	1	2	2	3	13
colon-retto		1					2	3	2	4	7	18	10	27	34	52	61	64	285
cute																		1	1
Esofago								1					1	1	1	2	1	1	8
Faringe									1		2		2		1	3	1		10
fegato/vie biliari						1				1		5	6	12	7	14	20	17	83
ghiandole								1		1			1				1		4
intestino t.												1			2		1	3	7
laringe						1			1				1		2	3	1	1	10
leucemia	1	3	1				1	1	1	2	2	2	1	8	9	13	12	14	71
Linfomi NH/H				2	2	7	3	7	3	5	4	12	7	11	13	12	27	11	126
mal definito	6			1	2	1		1	1			1	2	3	1	3	3	8	33
Mammella				1	1	3	2	9	11	28	40	63	60	53	87	65	68	66	557
Melanoma						1	1	1	1	3	4	4	6	3	3	5	5	9	46
Mesotelioma									2		1	1		3			2	3	12
mieloma				1	1	1	3	2		2	3	5	2	4	6	10	4	7	51
occhio											1				2	1		1	5
ossa					1		1					2					1	1	6
ovaio						1	1		6	4	11	15	4	11	16	7	10	8	94
pancreas							1		2		4	2	1	7	3	13	13	18	64
peritoneo														2			1		3
Polmone								1	4	8	4	7	11	17	14	22	19	15	122
rene							1			1	2	2	2	6	7	9	3	5	38
sarcoma													1			1	1	1	4
sistema nervoso		1		1	1	1	1		2		1	5	3	5	7	9	3	2	42
stomaco								1		1	1			7	6	11	14	6	47
surrene											1		1					1	3
tessuti Molli													2					2	4
Timo											1								1
tiroide				3		1	5	4	3	4	6	4	7	9	7	4	3	3	63
utero						1		5	11	14	5	15	17	11	27	19	17	13	155
vagina												1	1	2	7	5	1	2	19
vescica							1	1	2	1	1	4	9	9	9	10	12	15	74

DISTRIBUZIONE PER F.ETA, GENERE E SEDE TUMRALE DEI CASI DI TUMORE (AREA TOTALE= VC CITTA' + COMUNI LIMITROFI)

NEOPLASIE M	00-04	05-09'	10-14'	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Totale complessivo
cavo orale								1	1	1	6	4	5	4	7	4	5	3	41
colon-retto	1				1		1	2	2	4	12	9	21	25	45	58	67	40	288
cute										1							2		3
Esofago												3	5	2	5	4	8	1	28
Faringe			1				1			1	2	2	7	3	4	1	1	2	25
fegato/vie biliari	1								3	5	2	5	9	10	12	16	11	9	83
ghiandole									1		1				2	1	1		6
intestino t.															2	1	2		5
laringe											1	2	3	3	11	7	6	4	37
leucemia	7	2	4	2	3		1		1	3	2	6	2	5	19	14	9	10	90
Linfomi NH/H	2	1	1	1	2	2		4	6	1	7	11	12	6	15	14	15	9	109
mal definito	5	1	1						2		2	2	6	3	3	5	7	1	38
Mammella											1	3	3	1		2	4		14
Melanoma							2	4	6	2	6	8	3	3	8	13	11	7	73
Mesotelioma										1	1	1	3	2	8	3	1	3	23
mieloma						1		1	2	2	1	6		6	7	8	6	5	45
occhio								1			1		2		1				5
ossa		1	1	1		1					1						1	1	7
pancreas												2	7	13	7	6	7	7	49
pene										1	1	1			1	1			5
peritoneo												1	1			2	1		5
Polmone						2		1	3	5	14	15	27	53	56	82	46	42	346
prostata									2	3	4	6	22	19	53	68	67	64	308
rene								1	2	4	2	7	5	6	7	17	10	11	72
sarcoma										1					2		1	3	7
sistema nervoso		1	1		1	1	1		1	2	3	4	5	8	4	4	3	2	41
stomaco									1	4		4	6	4	8	10	13	8	58
tessuti Molli							1	1		1	1		4	2	2	1	2	2	17
testicolo				1	2	2	5	2	2		2	2		1				1	20
tiroide					1		1	1		3	2	3	2		2	1	1		17
vescica		1			1		1	3		3	7	14	19	34	39	53	57	53	285