

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

FACOLTÀ DI SCIENZE STATISTICHE

**CORSO DI LAUREA
IN STATISTICA, POPOLAZIONE E SOCIETÀ'**

RELAZIONE FINALE

**ANALISI DELL'AGGREGAZIONE TEMPORALE
DELLE MALATTIE NEOPLASTICHE MULTIPLE
UTILIZZANDO SISTEMI DI REGISTRAZIONE DEI
TUMORI IN AUTOMATICO**

RELATORE: CH.MO PROF. LORENZO SIMONATO

LAUREANDA: SILVIA ZILIO

ANNO ACCADEMICO 2003-04

INDICE

Premessa	Pag. 5
Capitolo 1	
GENERALITA' SUL REGISTRO TUMORI	
1.1 Definizione del registro tumori	Pag. 6
1.2 Definizione di registro automatico	Pag. 8
Capitolo 2	
REGISTRO TUMORI DEL FRIULI VENEZIA GIULIA	
2.1 Territorio e popolazione	Pag. 11
2.2 Introduzione al registro tumori del Friuli Venezia Giulia	Pag. 12
2.3 Registro tumori automatizzato del Friuli Venezia Giulia	Pag. 13
Capitolo 3	
GENERALITA' SUI TUMORI MULTIPLI	
3.1 Introduzione ai tumori multipli	Pag. 16
3.2 I tumori multipli in Italia	Pag. 16
3.3 Studi precedenti sui tumori multipli	Pag. 17
3.4 Molteplicità tumorali	Pag. 18

Capitolo 4

OBIETTIVI ED ANALISI DEI DATI SUI TUMORI MULTIPLI NEL FRIULI VENEZIA GIULIA

4.1	Presentazione del problema	Pag. 20
4.2	Obiettivi delle analisi	Pag. 20
4.3	Descrizione dei dati	Pag. 21
4.4	Descrizione delle analisi	Pag. 22
4.4.1	Analisi dei casi	Pag. 23
4.4.2	Analisi dei soggetti	Pag. 23
4.4.3	Analisi dei soggetti con tumori multipli di cui uno risulta non maligno ed uno maligno	Pag. 24
4.4.4	Analisi dei soggetti con tumori multipli di cui uno non maligno ed uno maligno legato a fumo-alcool [ICD 140-150, 161-162, 155]	Pag. 24
4.4.5	Analisi dei soggetti con tumori multipli di cui uno non maligno ed uno maligno, esclusi i tumori legati al fumo-alcool [ICD 140-150, 161-162, 155]	Pag. 25
4.5	Costruzione di un modello per l'analisi dei dati	Pag. 25

Capitolo 5

PRESENTAZIONE DEI RISULTATI OTTENUTI

5.1	Risultati relativi ai casi incidenti	Pag. 29
5.2	Risultati relativi ai soggetti con tumori incidenti (ICD = 140-239)	Pag. 36
5.3	Risultati relativi ai soggetti con tumori multipli di cui uno è maligno e uno è non maligno	Pag. 44

5.4 Risultati relativi ai soggetti con tumori multipli che presentano un tumore maligno legato al fumo-alcool [ICD 140-150, 161-162, 155] e uno non maligno	Pag. 46
5.5 Risultati relativi ai soggetti con tumori multipli che presentano un tumore non maligno e uno maligno, esclusi quelli legati al fumo-alcool [140-150, 161-162, 155]	Pag. 49
5.6 Conclusioni	Pag. 51
Riferimenti bibliografici	Pag. 52

Premessa

L'obiettivo del nostro lavoro è stato l'analisi delle malattie neoplastiche multiple utilizzando sistemi di registrazione dei tumori in automatico ACR (Automated Cancer Registration).

In particolare, le analisi condotte si basano su dati forniti dal Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia e si riferiscono, appunto, a tutti i casi incidenti di tumori maligni e non maligni. L'analisi si è svolta su quei casi incidenti di tumori maligni e non maligni registrati nell'arco temporale compreso fra il 1995 e il 2000 e che non hanno manifestato alcuna patologia prima del 01/01/1995.

Tra tutti i casi incidenti di tumori ci si è comunque maggiormente concentrati su quei soggetti che hanno dei tumori multipli, ovvero su chi presenta più di un tumore: l'obiettivo è quello di cercare di analizzare le relazioni esistenti tra tumori maligni e non maligni.

Nei primi due capitoli si inizia quindi presentando il sistema di registrazione in automatico per poi giungere al registro tumori automatizzato del Friuli Venezia Giulia.

Nel terzo capitolo si introduce il problema delle molteplicità tumorali, facendo riferimento anche ad analisi precedentemente condotte a livello nazionale.

Infine negli ultimi due capitoli vengono presentate e commentate le analisi dei dati in questione, svolte utilizzando il programma statistico SAS, specificando poi i relativi risultati e le conclusioni ottenute.

Capitolo 1

GENERALITA' SUL REGISTRO TUMORI

1.1 Definizione registro tumori

Il registro di incidenza del cancro può essere definito come una raccolta continua e sistematica di dati relativi all'evento e alle caratteristiche dei neoplasmi e il suo scopo è quello di favorire la valutazione e il controllo dell'impatto dei tumori maligni sulla comunità.

Il registro tumori raccoglie dunque dati e informazioni che documentano l'incidenza del cancro nella popolazione che si intende studiare in un dato periodo di tempo.

Le informazioni raccolte devono essere dettagliate soprattutto per quanto riguarda la sede tumorale, inoltre il registro deve possedere caratteristiche di completezza e validità.

Obiettivi generali del registro

Il registro tumori ha molteplici finalità: tra queste, quella che sicuramente è di maggior rilievo riguarda il controllo delle malattie. Il registro ha come funzione di base quella di determinare il numero di casi incidenti nella popolazione coperta da un sistema di registrazione, calcolare i tassi di incidenza che possono poi essere confrontati con quelli di altri paesi e popolazioni ed elaborare o confrontare ipotesi eziologiche.

E' inoltre utilizzato per la salute pubblica in termini di risorse, diagnosi e trattamenti.

Oggi molti registri tentano di perseguire obiettivi di carattere epidemiologico e clinico nel contesto del sistema globale del controllo del cancro, cercando di pianificare e sviluppare un'adeguata azione preventiva. Questi obiettivi trovano un'ampia possibilità di realizzazione grazie al raggiungimento in questi ultimi anni di un alto grado di standardizzazione delle definizioni, delle metodologie dei registri, dei sistemi di classificazione e dei metodi di analisi e di presentazione dei dati; l'informatizzazione dei dati ha quindi permesso la produzione di rapide verifiche di validità degli stessi dati e controlli di coerenza interna.

Va comunque ricordata la complessità del funzionamento di un Registro Tumori, il che spiega la diffusione limitata del sistema di registrazione in Italia (circa il 25% della popolazione è coperta) ed in altri paesi europei.

Fonti del registro tumori

Le fonti che il registro tumori utilizza per identificare nuovi casi dipendono dalla struttura e dall'organizzazione del sistema di cura della salute.

Le fonti informatizzate attraverso le quali viene registrata la patologia neoplastica sono:

- le SDO (scheda di dimissione ospedaliera);
- i referti AP (anatomia patologica);
- i certificati di morte;

Ed inoltre:

- le prestazioni ambulatoriali;
- schede di consumo dei farmaci.

Le variabili che descrivono un caso incidente sono:

- identificativo personale (nome, cognome);
- sesso;
- data di nascita;

- luogo e residenza abituale.

Le variabili essenziali per la classificazione di un tumore sono:

- data di incidenza;
- la più valida base di diagnosi (distinguendo i casi con conferma istologica da quelli con diagnosi clinica);
- sede primaria;
- tipo morfologico;
- comportamento (tumore benigno, tumore maligno, etc.).

1.2 Definizione di registro automatico

Lo sviluppo della tecnica e il maggiore uso dei computer hanno creato nuove opportunità per la registrazione dell'incidenza del cancro.

La registrazione tramite computer ha sostituito, in alcune sequenze pilota, le tradizionali forme cartacee e la loro trasmissione fisica con un nuovo tipo di registro che fa riferimento a record elettronici.

Il registro automatico è il processo attraverso il quale le informazioni sono ricevute, verificate, misurate, collegate e usate per aggiornare il database delle informazioni elettroniche già esistenti.

La registrazione automatica non esclude comunque l'intervento manuale e inoltre va precisato che l'utilizzo del registro automatico è governato da regole e algoritmi predefiniti.

Raccolta dati

Nella registrazione dei casi incidenti, la raccolta dati secondo procedure informatizzate coinvolge: la compilazione dei dati, il trasferimento delle informazioni dalla base di dati già esistenti e le misure che possono essere usate per garantire la riservatezza e la sicurezza dei dati.

Gli obiettivi delle misure della riservatezza e della sicurezza dei dati sono tesi a garantire :

- la conservazione dell'anonimato;
- una migliore qualità dei dati;
- un uso dei dati a vantaggio del paziente per il controllo del cancro e per la ricerca medica.

Confrontabilità dei dati

L'incompatibilità tra fonti elettroniche e la registrazione è dovuta principalmente a differenze negli scopi prefissati, nelle applicazioni adottate da entrambi e nell'eterogeneità del sistema di raccolta dati.

Questo problema può essere risolto in due modi:

- usando classificazioni standard accettate a livello internazionale;
- usando tavole di conversione standardizzate in modo tale che le modalità dei dati, codificate secondo sistemi di uso comune, possano essere convertite nel sistema usato dal registro;

In relazione a quanto appena detto vengono utilizzati, ad esempio, lo SNOMED (Systemised Nomenclature of Medicine) e l'ICD¹.

Trasferimento e collegamento dei record nel registro

Il trasferimento dei dati raccolti avviene in due modi: attraverso forme elettroniche oppure attraverso supporti magnetici (o via rete).

Successivamente al trasferimento vengono incrociate tutte le informazioni provenienti da più fonti che descrivono lo stesso individuo.

¹ La classificazione internazionale delle malattie (ICD) è un sistema di classificazione nel quale le malattie e i traumatismi sono ordinati per finalità statistiche in gruppi tra loro correlati. Questa classificazione venne approvata nel 1893 durante la Conferenza dell'*Istituto Internazionale di Statistica*. Viene sottoposta periodicamente a revisione, e a partire dalla 6° fu adottata anche per la revisione delle cause di morbosità, oltre che mortalità. Nel 1975, a Ginevra, nel corso della 29° Assemblea della Organizzazione Mondiale della Sanità è stata approvata la 9° revisione della classificazione (ICD IX).

Poiché la raccolta di dati da più fonti rende più probabile la possibilità di registrare lo stesso tumore, si avrà bisogno allora di utilizzare procedure più efficaci di collegamento tra i dati, in grado di minimizzare le duplicità di registrazione dello stesso tumore o dello stesso individuo.

Le informazioni quindi vengono prima riassunte e individualizzate dal programma, poi utilizzate per assegnare una diagnosi di tumore secondo la classificazione internazionale delle malattie ICD.

L'obiettivo principale nel processo di incrocio dei record nella registrazione automatica dell'incidenza del cancro è quello di determinare se l'ingresso dei dati relativi ad un certo tumore, o ad un certo individuo, sono già stati inseriti nel registro e/o si riferiscono a un nuovo tumore o individuo.

Ad ogni nuova registrazione , relativa a un nuovo paziente o nuovo tumore, viene associato un unico codice.

Tipicamente il processo di collegamento dei record confronta due file di record; la decisione di collegare una coppia di record dipenderà dalla somiglianza dei campi comuni che si stanno confrontando come cognome, nome, sesso, data di nascita.

Si prende in considerazione poi l'insieme di tutte le possibili coppie di record, questa procedura però risulta essere molto complicata se i file contengono molti record in quanto il numero totale di confronti diventerebbe eccessivamente grande; per poter quindi gestire le informazioni, i file dei dati raccolti possono essere frazionati in più file, i cui record sono collegabili attraverso campi utilizzati in modo univoco e dipendenti dalla tipologia delle informazioni (ad esempio si può usare il nome, il cognome, il sesso, la data di nascita, etc...) in ogni file.

Capitolo 2

REGISTRO TUMORI DEL FRIULI VENEZIA GIULIA

2.1 Territorio e popolazione

Il Friuli Venezia Giulia regione del nord est d'Italia, conta 1.186.617 abitanti, ha un'area di 7.884 kmq ed è suddivisa amministrativamente in quattro province (Trieste, Udine, Pordenone, Gorizia) e sei aziende per i Servizi Sanitari.

Il 22% della popolazione ha oltre 65 anni di età. Circa il 74% degli abitanti vivono in comuni con popolazione residente superiore alle 5.000 unità. Nel 1996, il livello di disoccupazione era del 6%. Gli occupati per settore produttivo, alla stessa data, risultavano così ripartiti: 5% agricoltura, 40% industria, 55% commercio e servizi. La città principale è Trieste, capoluogo della regione (221.551 abitanti).

Per il trattamento delle patologie tumorali vi sono: quattro ospedali che erogano prestazioni di radioterapia, due istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, e letti oncologici nei diversi ospedali.

Circa l'1% dei residenti ricorre, per prestazioni di diagnosi e cura oncologica, a strutture sanitarie situate al di fuori del territorio regionale, mentre il 18% dell'attività ospedaliera in ambito oncologico è svolta a favore di abitanti di altre regioni.

2.2 Introduzione al registro tumori del Friuli Venezia Giulia

La rilevazione di nuovi casi di tumore si effettua mediante i registri, che raccolgono in modo continuativo e sistematico, informazioni riguardanti le neoplasie insorte in una popolazione definita, residente in un determinato ambito territoriale.

Le principali funzioni dei Registri Tumori (RT) interessano diversi aspetti apportando significativi contributi alle attività di ricerca epidemiologica (descrittiva e analitica), clinica e alla programmazione e valutazione dei servizi sanitari in campo oncologico.

La funzione di base dei RT riguarda la produzione di dati di incidenza dei tumori; tali informazioni contribuiscono alla pubblicazione periodica internazionale del “Cancer Incidence in Five Continents” curata dall’ “International Agency for Research on Cancer” (IARC) ¹.

I dati forniti dai RT sono utilizzabili per analisi di sopravvivenza a livello di popolazione: queste analisi si dimostrano essere importanti indicatori di efficacia e qualità dei servizi e delle cure, nonché basi per la valutazione di interventi di prevenzione secondaria (screening).

Un’ulteriore applicazione riguarda gli studi di epidemiologia eziologica inerenti a modelli di sviluppo della malattia neoplastica in relazione a fattori genetici, familiari, comportamentali o ambientali.

I RT rendono possibile la conduzione di studi di epidemiologia analitica e clinica su serie non selezionate di pazienti contribuendo così a fornire informazioni a livello dell’intera popolazione.

¹ IARC fa parte dell’OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità), è coinvolto sia nella ricerca epidemiologica che in quella di base e diffonde le informazioni scientifiche attraverso delle pubblicazioni; ha il compito di gestire il più grosso “data base” mondiale sull’incidenza, sulla mortalità dei tumori e sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici. Questo “data base” costituisce una notevole fonte per le strategie di controllo dei tumori a livello regionale e nazionale.

Un effetto indiretto dell'attività di registrazione che comporta un rigoroso, sistematico e continuativo controllo delle informazioni presenti negli archivi utilizzati dal registro, è un generale miglioramento della qualità dei sistemi informativi di interesse sanitario con beneficio per le diverse attività, sia cliniche che epidemiologiche.

2.3 Registro tumori automatizzato del Friuli Venezia Giulia

Dagli inizi degli anni '90 il Gruppo Epidemiologi del Nord Est, considerata anche l'elevata mortalità per patologie tumorali presente nel territorio interessato, progettava l'estensione delle attività di registrazione dell'incidenza tumorale dell'area triestina all'intera regione del Friuli Venezia Giulia e il modello prescelto era quello del registro in automatico.

L'Agenzia Regionale della Sanità, con delibera n. 66 del 19 novembre 1999, attivava il Registro Tumori Del Friuli Venezia Giulia.

Il registro del Friuli Venezia Giulia è quindi un valido esempio di registro automatizzato largamente utilizzato per studi sui tumori.

Nel 1998 la Regione Friuli Venezia Giulia, all'interno delle azioni previste dal piano oncologico, ha stabilito di dotare il proprio sistema sanitario di un Registro Tumori Della Popolazione.

Il Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia costituisce, con quelli delle province autonome di Trento e Bolzano, una rete collaborativa chiamata "Rete dei registri tumori del nord-est" (NEICSN: North East Italy Cancer Surveillance Network).

Queste tre regioni hanno adottato lo stesso approccio basato sulla registrazione automatica. L'obiettivo era di produrre valori comparabili delle incidenze tumorali per una popolazione più larga usando la stessa metodologia, condividendo le stesse competenze e risorse, ponendo l'interesse principale nel controllo e nella sorveglianza dei tumori.

Questo implica l'utilizzo e la codifica computerizzata (ICD e SNOMED) per la diagnosi dei tumori da parte dei dipartimenti di patologia, degli archivi degli ospedali e degli uffici comunali (attraverso i certificati di morte).

Il processo è portato avanti tramite collegamenti tra i record e operazioni di inclusione di record, accertamento di casi prevalenti, consolidamento di casi già esistenti, etc.

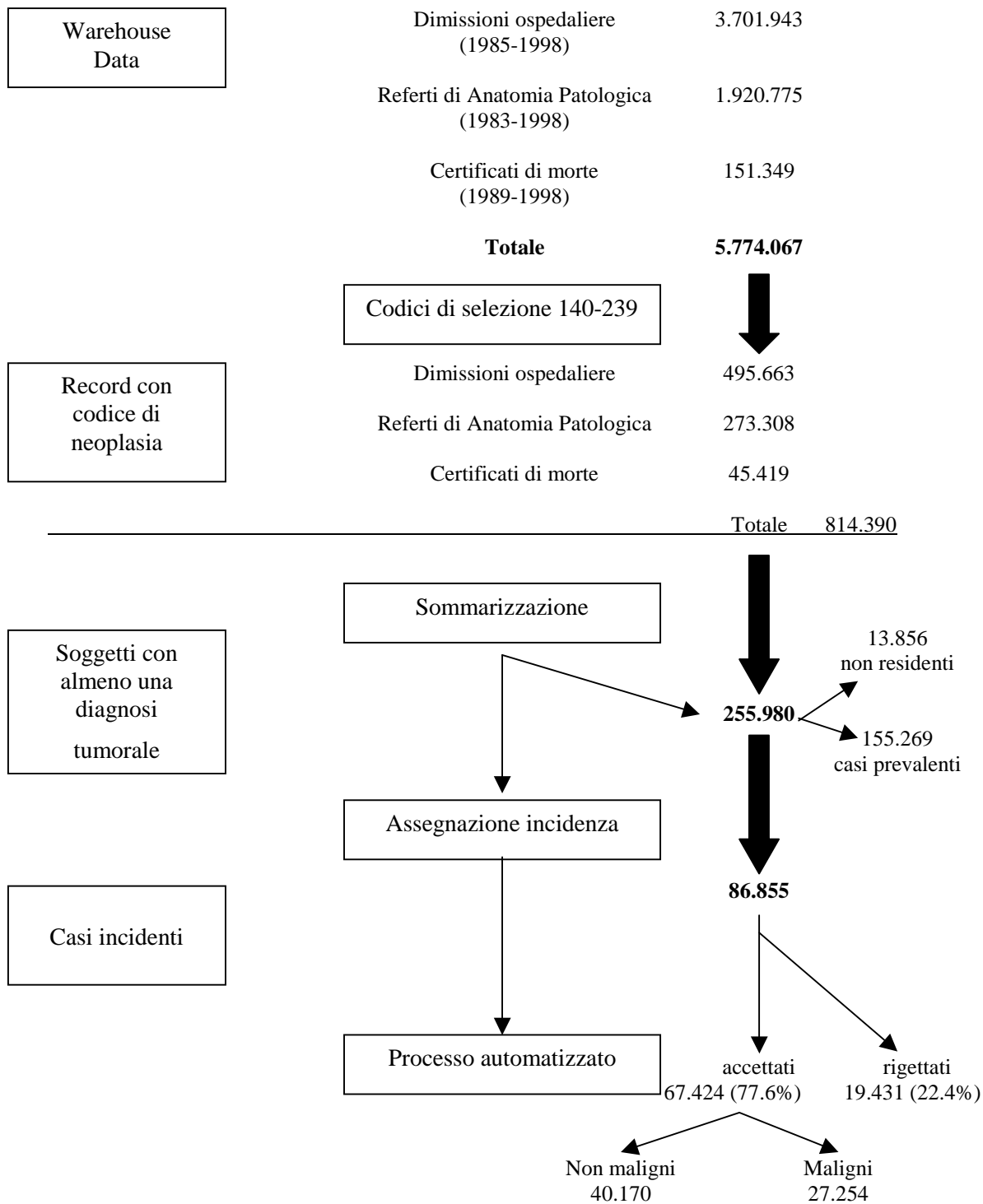
Il registro del Friuli Venezia Giulia riguarda una popolazione di circa 1.197.000 persone residenti nel territorio dell'intera regione

Infine è molto importante sottolineare, anche ai fini dell'analisi che ci si è proposti di fare, che il Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia è l'unico a livello nazionale che registra sistematicamente i tumori *non maligni*.

Detto questo, nella pagina che segue viene riportato uno schema (figura 1) che rappresenta il flusso di dati e di elaborazioni del Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia con dati di incidenza relativi al 1995-1998.

Figura 1

**RT – FVG
Incidenza 1995-1998**



Capitolo 3

GENERALITA' SUI TUMORI MULTIPLI

3.1 Introduzione ai tumori multipli

L'unità di registrazione di un registro tumori di popolazione è rappresentata da ogni tumore maligno che insorge tra i residenti; quindi singoli individui possono avere registrazioni multiple relative a più diagnosi oncologiche di tumori primitivi e indipendenti.

La frequenza dei tumori multipli dipende dal periodo di osservazione dei pazienti, dalla consistenza numerica e dai criteri utilizzati per la definizione, oltre che dall'esposizione a fattori di rischio, dalla suscettibilità individuale, dall'accuratezza della diagnosi, dal follow-up clinico e dal tipo di trattamento.

La diagnosi di un tumore multiplo presuppone di seguire nel tempo un paziente oncologico e quindi il loro numero aumenta all'aumentare del follow-up; la loro entità in termini assoluti dipende, inoltre, dalle dimensioni della coorte dei pazienti.

Numerosi sono infine i tumori maligni a prognosi infausta nel breve periodo, che non permette la comparsa di tumori successivi.

3.2 I tumori multipli in Italia

Tra i sistemi proposti, i Registri Italiani adottano quello IARC/IACR che prevede di non considerare l'intervallo temporale fra le due diagnosi e si basa su un criterio fondamentalmente topografico attribuendo un tumore

ad ogni sede anatomica di insorgenza, quest'ultima definita dai primi tre caratteri della classificazione ICD-9. Se due tumori insorgono nella stessa sede topografica si considera solo uno di questi, il primo, a meno che non appartengano a categorie morfologiche diverse.

La classificazione IARC/IACR ha subito alcune modifiche nel corso del tempo ed altre saranno necessarie in relazione all'evoluzione dei sistemi classificativi su cui questa è basata. Rimane comunque il problema di definire delle entità anatomo-patologiche e cliniche complesse, quali i tumori multipli, tramite un sistema di nomenclatura relativamente semplice basato sulla Classificazione Internazionale delle Malattie.

3.3 Studi precedenti sui tumori multipli

Nel corso degli anni sono stati fatti degli studi di popolazione per stimare l'incidenza dei tumori multipli, nello specifico di secondi tumori.

Si è visto che il rapporto tra i tumori multipli osservati e quelli attesi nelle diverse coorti di pazienti oncologici, sulla base dell'incidenza della popolazione generale, varia nei diversi studi.

L'inconsistenza tra i risultati, che identificano per i pazienti oncologici un rischio di sviluppare un secondo tumore inferiore, uguale o superiore rispetto alla popolazione generale, possono avere varie e molteplici motivazioni, ad esempio differenze genetiche o di esposizione ai fattori di rischio.

In concomitanza con la diagnosi di un tumore, un paziente è sottoposto a numerosi esami che hanno lo scopo di definire la natura e la diffusione che, così come la stessa esplorazione chirurgica, possono portare all'identificazione di altri tumori preesistenti e non sintomatici.

Risulta importante inoltre sottolineare che pazienti più giovani (15-64 anni), per i quali è presumibile una maggiore aggressività diagnostico-

terapeutica, hanno un rischio maggiore di tumori multipli rispetto alla popolazione generale, mentre pazienti anziani (65+anni) hanno rischi inferiori.

L'aspetto di maggiore interesse nello studio dei tumori multipli è quello che analizza il rischio per specifiche sedi tumorali, potendo rappresentare una guida per orientare i criteri di follow-up dei pazienti oncologici.

I tumori multipli quindi rappresentano un problema crescente per i Registri italiani in virtù dell'aumento del tempo nelle coorti di pazienti oggetto di studio. Nel complesso i pazienti italiani mostrano comunque un rischio del 7% di sviluppare tumori multipli rispetto alla popolazione generale. L'arricchimento nella raccolta delle informazioni sulla cura dei pazienti da parte dei registri permetterà di focalizzare l'attenzione sulle associazioni fra le diverse sedi tumorali in riferimento ai parametri relativi ai trattamenti effettuati e all'iter diagnostico.

3.4 Molteplicità tumorali

Il problema riguardante le molteplicità tumorali è molto complicato, vengono quindi usate in linea generale alcune regole:

1. si registrano separatamente tutte le neoplasie di diverso tipo istologico insorte nel medesimo individuo: nel caso di istotipi diversi in sedi diverse, si considerano due tumori diversi; nel caso di istotipi simili in sedi diverse, si considerano due tumori solo quando è stato possibile escludere che uno rappresenti la metastasi dell'altro;
2. per i tumori multipli della pelle, degli organi pari, si conteggia nell'incidenza un solo tumore; per i tumori sincroni si stima come incidente il più aggressivo, per i metacroni invece il primo insorto cronologicamente;

3. le schede dei casi dubbi vengono periodicamente esaminate da un gruppo di esperti (clinico, anatomo-patologo, oncologo, radiologo) e, qualora si acquisiscano nuovi elementi, i casi sono ricodificati e inclusi tra quelli sicuramente maligni.

Capitolo 4

OBIETTIVI ED ANALISI DEI DATI SUI TUMORI MULTIPLI NEL FRIULI VENEZIA GIULIA

4.1 Presentazione del problema

Questo studio è stato condotto a partire dai dati relativi al Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia, contenente tutti i casi incidenti di tumori maligni (140-208) e non maligni (210-239) che non hanno registrato alcuna patologia prima del 01/01/1995, prendendo in considerazione un periodo di tempo che va dal 1995 al 2000.

Sono state quindi analizzate più in dettaglio le molteplicità tumorali intese come patologie di **tumori maligni** e **non maligni** (tumori benigni, tumori incerti, tumori “in situ”), partendo prima da un’analisi generale, restringendola poi ai soggetti che presentano almeno una patologia maligna e una non maligna; successivamente si sono considerati i soggetti con almeno una patologia non maligna e una maligna dovuta al fumo e all’alcool.

4.2 Obiettivi delle analisi

Gli obiettivi principali di questo studio sono:

- stimare la frequenza dei tumori multipli;
- studiare le relazioni esistenti fra i tipi di tumori multipli;
- verificare la relazione fra i vari eventi secondo modelli di sviluppo delle malattie neoplastiche.

4.3 Descrizione dei dati

I dati in questione, come già citato in precedenza, prendono in considerazione un arco di tempo di 6 anni (1995-2000) e si riferiscono a queste variabili:

1. identificativo paziente;
2. data di nascita;
3. sesso;
4. data evento;
5. evidenza (fonti diagnostiche);
6. codice icd-x;
7. morfologia;
8. topografia.

L'evidenza data dalle fonti diagnostiche risulta essere divisa in:

- 2 = ricovero,;
- 3 = anatomia;
- 4 = decesso;
- 5 = ricovero+anatomia;
- 6 = ricovero+decesso;
- 7 = anatomia+decesso;
- 8 = ricovero+anatomia+decesso.

L'insieme di dati contiene 105.449 casi incidenti che comprendono neoplasie maligne e non maligne; i casi sono rappresentati da codici identificativi personali che possono essere presenti nel data set più di una volta, se si tiene conto delle varie diagnosi incidenti, quindi i soggetti totali risultano essere 92.619.

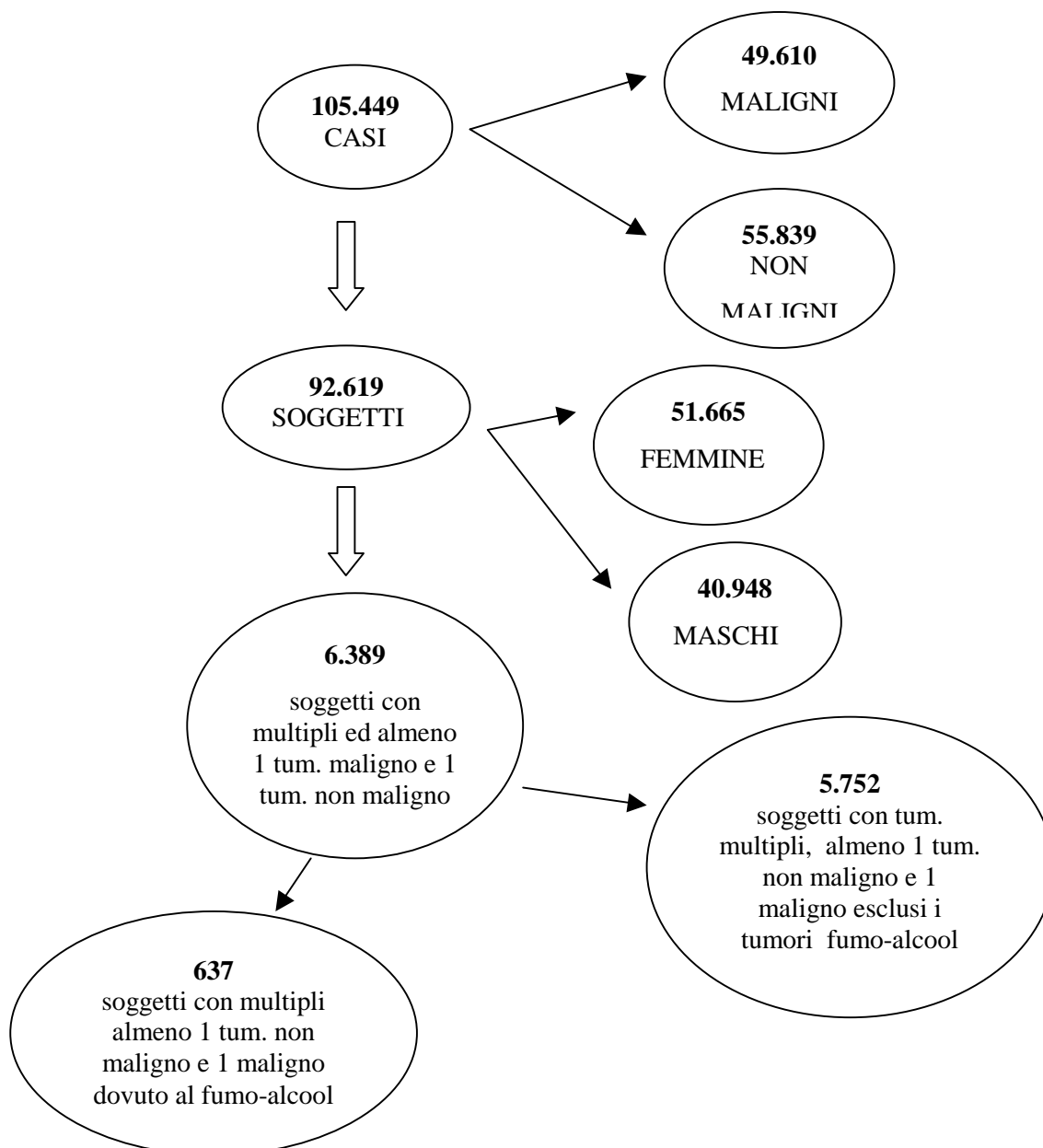
Nell'insieme di dati ci sono 6 casi per i quali mancano le informazioni riguardanti il sesso e l'età; dalle analisi successive si vedrà che questi 6 soggetti hanno solo un tumore non maligno.

4.4 Descrizione delle analisi

Le analisi fatte a partire da questo insieme di dati sono state divise in: analisi dei casi, dei soggetti, dei soggetti con tumori multipli dei quali almeno uno deve essere maligno e uno non maligno, analisi dei soggetti con tumori multipli dei quali almeno uno risulti non maligno e uno maligno dovuto al fumo-alcool e analisi dei soggetti con tumori multipli dei quali uno è un tumore non maligno ed uno maligno escludendo però i tumori legati al fumo-alcool.

Lo schema di analisi viene rappresentato come segue in Figura 2.

Figura 2



4.4.1 Analisi dei casi

Le analisi iniziali sono state effettuate partendo dai casi (n = 105.449): per queste prime analisi è stata creata una variabile dicotomica per identificare se un tumore è non maligno o maligno (non maligno = 0, maligno = 1); sono state fatte successivamente delle analisi statistiche a carattere descrittivo riguardanti l'anno di incidenza del primo tumore, la composizione per sesso, la numerosità dei tumori maligni e non maligni, e la distribuzione per classi d'età.

Sono state poi effettuate delle analisi sulle interazioni tra sesso e tumori (maligni e non maligni), fonte diagnostica e tumori (maligni e non maligni), classi d'età e tumori (maligni e non maligni) e tra sesso e tumori (maligni e non maligni) divisi per anno.

Il numero di casi è stato poi diviso, creando una nuova variabile, tra neoplasie con istologia e senza istologia considerando come:

- *analisi istologica*: l'anatomia, il ricovero+anatomia, l'anatomia+decesso e il ricovero+anatomia+decesso;
- *analisi senza istologia*: il ricovero, il decesso e il ricovero+decesso.

Sono state poi analizzate le interazioni della fonte diagnostica (divisa per tumori con istologia e senza istologia) in relazione ai tumori maligni e non maligni per i maschi e per le femmine.

4.4.2 Analisi dei soggetti

Si è passati poi ad analizzare più dettagliatamente i soggetti (n = 92.619): a questo proposito sono state create delle nuove variabili, la prima riguardante il *numero di tumori per soggetto*, la seconda riguardante il *numero di tumori maligni per soggetto*; attraverso poi delle analisi statistiche a carattere descrittivo si sono messi in evidenza il numero di tumori per soggetto, la divisione per sesso, il numero di tumori maligni, la

divisione per classi d'età e per anno di incidenza; sono state infine analizzate le varie interazioni tra sesso e numero di tumori, tra numero di tumori e numero di tumori maligni, tra sesso e numero di tumori maligni, tra le varie classi d'età e il numero di tumori maligni, tra l'anno di incidenza del primo tumore e il sesso, tra l'anno di incidenza al primo tumore e le varie classi d'età e tra il numero di tumori e le varie classi d'età.

4.4.3 Analisi dei soggetti con tumori multipli di cui uno risulti non maligno ed uno maligno

In questo caso sono stati presi in considerazione i soggetti che presentavano almeno due neoplasie incidenti di natura diversa, non maligna e maligna (n= 6.389).

In seguito sono state condotte delle analisi utilizzando delle statistiche descrittive riguardanti il numero di tumori, il numero di tumori maligni, la divisione per sesso, la divisione per classi d'età.

4.4.4 Analisi dei soggetti con tumori multipli di cui uno non maligno ed uno maligno legato a fumo-alcool [ICD 140-150, 161-162, 155]

Partendo dall'analisi precedente, sono stati presi in considerazione i soggetti con almeno una neoplasia maligna legata al fumo-alcool (n = 637), in accordo con l'evidenza scientifica disponibile in letteratura.

Sui dati appena presentati sono state fatte delle analisi riguardanti il numero di tumori, il numero di tumori maligni, il numero di tumori dovuti al fumo-alcool , la divisione per sesso e per classi d'età.

4.4.5 Analisi dei soggetti con tumori multipli di cui uno non maligno ed uno maligno, esclusi i tumori legati al fumo-alcool [ICD 140-150, 161-162, 155]

In relazione a quest'ultimo caso sono state condotte delle analisi relative ai soggetti che presentavano neoplasie multiple incidenti, escludendo le neoplasie maligne legate al fumo-alcool, per meglio valutare le eventuali diversità tra questi due gruppi, che presentano cause di incidenza diverse.

Anche in questo caso si era interessati a mettere in evidenza il numero di tumori, il numero di tumori maligni, la divisione per sesso e per classi d'età.

4.5 Costruzione di un modello per l'analisi dei dati

Per analizzare più in dettaglio i soggetti, si sono osservate all'interno della coorte tutte le possibili successioni, intese come sequenza di tumori, presenti nell'insieme dei dati in questione, tenendo in considerazione il numero massimo di tumori che un soggetto poteva avere.

Nella figura che segue (figura 3) vengono presentate tutte le possibili combinazioni delle sequenze tumorali.

Si precisa che:

0 = tumore non maligno;

1 = tumore maligno.

Figura 3

	Sequenza tumori	Num.maligni	Frequenze	Totale
<i>1tumore</i>	0	0	42884	81529
	1	1	38645	
<i>2tumori</i>	00	0	2550	9627
	01	1	2228	
	10	1	2955	
	11	2	1894	
<i>3tumori</i>	000	0	132	1229
	001	1	203	
	010	1	201	
	100	1	282	
	011	2	67	
	101	2	123	
	110	2	110	
	111	3	111	
<i>4tumori</i>	0000	0	10	199
	0001	1	17	
	0010	1	31	
	0100	1	22	
	1000	1	22	
	0011	2	12	
	0101	2	16	
	0110	2	1	
	1001	2	28	
	1010	2	9	
	1100	2	11	
	0111	3	1	
	1011	3	4	
	1101	3	6	
	1110	3	6	
	1111	4	3	
<i>5tumori</i>	00000	0	1	29
	00010	1	2	
	00100	1	2	
	01000	1	1	
	10000	1	5	
	00101	2	1	
	01100	2	1	
	01001	2	3	
	10010	2	3	
	10001	2	4	
	10100	2	1	
	01011	3	1	
	01110	3	1	
	10011	3	1	
	10101	3	1	
10111	4	1		
<i>6tumori</i>	000011	2	1	5
	000101	2	1	
	100001	2	1	
	110010	3	1	
	110101	4	1	
<i>8tumori</i>	10000000	1	1	1
Totale				92619

Successivamente ci si è focalizzati sui soggetti che presentavano almeno due neoplasie di cui una maligna e una non maligna. A questo proposito dalla tabella vista in precedenza (figura 3), sono state eliminate tutte le combinazioni che presentavano : un solo tumore maligno, un solo tumore non maligno, solo tumori maligni e solo tumori non maligni.

Dalla tabella così ottenuta si è proceduto con una suddivisione dei soggetti in tre gruppi in base alla sequenza temporale delle neoplasie.

In particolare le caratteristiche dei gruppi possono essere così riassunte:

- 1) 1 = tumore non maligno \Rightarrow tumore maligno
- 2) 2 = tumore maligno \Rightarrow tumore non maligno
- 3) 3 = nessuna relazione

Nel primo caso si nota che, nella sequenza temporale delle neoplasie, le non maligne precedono quelle maligne. Nel secondo caso invece i tumori maligni si verificano prima di quelli non maligni e infine nell'ultimo caso sono state collocate le sequenze delle neoplasie che non apparivano seguire alcun ordine (figura 4).

Figura 4

	Sequenza tumori	Num.maligni	Frequenze	Modello
2tumori	0 1	1	2228	1
	1 0	1	2955	2
	totale		5183	
3tumori	0 0 1	1	203	1
	0 1 0	1	201	3
	1 0 0	1	282	2
	0 1 1	2	67	1
	1 0 1	2	123	3
	1 1 0	2	110	2
	totale		986	
4tumori	0 0 0 1	1	17	1
	0 0 1 0	1	31	3
	0 1 0 0	1	22	3
	1 0 0 0	1	22	2
	0 0 1 1	2	12	1
	0 1 0 1	2	16	3
	0 1 1 0	2	1	3
	1 0 0 1	2	28	3
	1 0 1 0	2	9	3
	1 1 0 0	2	11	2
	0 1 1 1	3	1	1
	1 0 1 1	3	4	3
	1 1 0 1	3	6	3
	1 1 1 0	3	6	2
	totale		186	
5tumori	0 0 0 1 0	1	2	3
	0 0 1 0 0	1	2	3
	0 1 0 0 0	1	1	3
	1 0 0 0 0	1	5	2
	0 0 1 0 1	2	1	3
	0 1 1 0 0	2	1	3
	0 1 0 0 1	2	3	3
	1 0 0 1 0	2	3	3
	1 0 0 0 1	2	4	3
	1 0 1 0 0	2	1	3
	0 1 0 1 1	3	1	3
	0 1 1 1 0	3	1	3
	1 0 0 1 1	3	1	3
	1 0 1 0 1	3	1	3
	1 0 1 1 1	4	1	3
totale		28		
6tumori	0 0 0 0 1 1	2	1	1
	0 0 0 1 0 1	2	1	3
	1 0 0 0 0 1	2	1	3
	1 1 0 0 1 0	3	1	3
	1 1 0 1 0 1	4	1	3
totale		5		
8tumori	1 0 0 0 0 0 0 0	1	1	2
totale			1	
TOTALE			6389	

Capitolo 5

PRESENTAZIONE DEI RISULTATI OTTENTUTI

5.1 Risultati relativi ai casi incidenti

I primi risultati si riferiscono alla situazione più generale ossia quella che prende in considerazione tutte le neoplasie incidenti (140-239).

A questo proposito riportiamo qui di seguito delle tabelle di frequenza:

Tab. 1: frequenze casi incidenti neoplasie maligne e non maligne

<i>Tumori</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
Non Maligni	55839	52,95
Maligni	49610	47,05
Totale	105449	100

Tab. 2: frequenze casi incidenti, per anno di incidenza

<i>Anno incidenza</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
1995	14622	13,87
1996	16506	15,65
1997	17484	16,58
1998	17703	16,79
1999	19028	18,04
2000	20106	19,07
Totale	105449	100

Tab. 3: frequenze casi incidenti, per sesso

<i>Sesso</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
F	58873	55,83
M	46570	44,17
Totale	105443	100

(Valori mancanti 6)

Tab. 4: frequenze casi incidenti, per classi d'età

<i>Classi d'età</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
0-14	1673	1,59
15-44	25069	23,77
45-64	34007	32,25
65+	44694	42,39
Totale	105443	100

(Valori mancanti 6)

Tab. 5: frequenze casi incidenti, per fonti diagnostiche

<i>Fonti diagnostiche*</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
2	2404	2,28
3	65006	61,65
4	351	0,33
5	24534	23,27
6	3301	3,13
7	118	0,11
8	9735	9,23

*2=ricovero

3=anatomia

4=decesso

5=ricovero+anatomia

6=ricovero+decesso

7=anatomia+decesso

8=ricovero+anatomia+decesso

Da queste prime cinque tabelle è possibile delineare le caratteristiche generali che maggiormente contraddistinguono i dati in questione: in particolare si sono registrati più casi di tumori non maligni (55.839, tab.1) e risultano essere le femmine ad avere un numero maggiore di tumori (tab.3). Per quanto riguarda le classi d'età si è notato che il maggior numero di casi in cui si è registrato un tumore si concentra nella fascia relativa alle persone che hanno più di 65 anni (tab.4): come era prevedibile nella fascia d'età compresa fra 0 e 14 anni il numero di casi incidenti è il più basso (1.673). Infine, in relazione alle fonti diagnostiche, la frequenza più alta risulta essere quella associata all'anatomia (tab.5), questo perché i tumori maligni

entrano a far parte del registro solo se hanno anche il referto di anatomia patologica.

Tab. 6: tavola di contingenza, sesso *tipo di tumore (non maligno/ maligno)

<i>Sesso</i>		<i>Non Maligno</i>	<i>Maligno</i>	<i>Totale</i>
F	Freq	35465	23408	58873
	%riga	60.24	39.76	55.83
	%col	63.52	47.18	
M		20369	26201	46570
		43.74	56.26	44.17
		36.48	52.82	
Totale		55834	49609	105443
		52.95	47.05	100

(Valori mancanti 6)

Statistica	DF	Valore	Probabilità
Chi -Quadrato	1	2841.9830	< .0001

Dimensione effettiva del campione = 105443

Frequenza dei valori mancanti=6

Tab. 7: tavola di contingenza, fonte diagnostica *tipo di tumore (non maligno/ maligno)

<i>Fonte diagnostica</i>		<i>Non Maligno</i>	<i>Maligno</i>	<i>Totale</i>
2	Freq	152	2252	2404
	%col	0.27	4.54	2.28
3		52377	12629	65006
		93.80	25.46	61.25
4		0.00	351	351
		0.00	0.71	0.33
5		3158	21376	24534
		5.66	43.09	23.27
6		18	3283	3301
		0.03	6.62	3.13
7		1	117	118
		0.00	0.24	0.11
8		133	9602	9735
		0.24	19.35	9.23
Totale		55839	49610	105449
		100	100	100

Statistica	DF	Valore	Probabilità
Chi -Quadrato	6	52385.9255	< .0001

Dimensione del campione = 105449

Tab. 8: tavola di contingenza classi d'età * tipo di tumore (non maligno/maligno)

<i>Classi d'età</i>	<i>Non Maligno</i>	<i>Maligno</i>	<i>Totale</i>
0-14	Freq 1529	144	1673
	%col 2.74	0.29	1.59
15-44	22168	2901	25069
	39.70	5.85	23.77
45-64	19467	14540	34007
	34.87	29.31	32.25
65+	12670	32024	44694
	22.69	64.55	42.39
Totale	55834	49609	105443
	100	100	100

Statistica	DF	Valore	Probabilità
Chi -Quadrato	3	24767.9854	< .0001

Dimensione del campione = 105443

Frequenza dei valori mancanti = 6

Da queste tavole di contingenza si vede che i maschi hanno più tumori maligni e viceversa le femmine hanno più tumori non maligni (tab.6): inoltre osservando il valore assunto dalla statistica Chi-quadrato (Prob < 0.05) si è portati ad affermare che esiste una certa relazione fra il sesso e il tipo di tumore riscontrato (infatti si tende a rifiutare l'ipotesi nulla di non esistenza di associazione fra le due variabili, in favore dell'alternativa).

Inoltre sia la fonte diagnostica (tab.7) che la divisione in classi d'età (tab.8) risultano essere rilevanti nella determinazione della presenza di un tumore maligno e non maligno (questo è confermato dai valori assunti dalle due statistiche Chi-quadrato).

Tab. 9: tavola di frequenza fonte diagnostica (M+F) raggrupata per tumori con istologia e senza istologia

<i>Fonte diagnostica</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
Con Istologia	99393	94.26
Senza Istologia	6056	5.74
Totale	105449	100

Tab. 10: tavola di contingenza fonte diagnostica (con istologia e senza istologia) *tipo di tumore (maligno/ maligno)

<i>Fonte diagnostica</i>		<i>Non Maligno</i>	<i>Maligno</i>	<i>Totale</i>
Con Istologia	Freq	55669	43724	99393
	% col	99.70	88.14	94.26
Senza Istologia		170	5886	6056
		0.30	11.86	5.74
Totale		55839	49610	105449
		100	100	100

Tab. 11: tavola di contingenza fonte diagnostica (con istologia e senza istologia) femmine *tipo di tumore (maligno/ non maligno)

<i>Fonte diagnostica</i>		<i>Non Maligno</i>	<i>Maligno</i>	<i>Totale</i>
Con Istologia	Freq	35387	20526	55913
	% col	99.78	87.69	94.97
Senza Istologia		78	2882	2960
		0.22	12.31	5.03
Totale		35465	23408	58873
		100	100	100

Tab. 12: tavola di contingenza fonte diagnostica (con istologia e senza istologia) maschi*tipo di tumore (maligno/ non maligno)

<i>Fonte diagnostica</i>		<i>Non Maligno</i>	<i>Maligno</i>	<i>Totale</i>
Con Istologia	Freq	20277	23197	43474
	% col	99.55	88.53	93.35
Senza Istologia		92	3004	3096
		0.45	11.47	6.65
Totale		20369	26201	46570
		100	100	100

Dalle ultime quattro tabelle riportate (tab.9,10,11,12) si vede che la maggior parte dei tumori è diagnosticato in seguito ad esame istologico, questo risulta essere un importante indice di qualità.

Si riportano infine le tavole di contingenza relative al tipo di tumore (maligno/non maligno) prima in relazione al sesso e poi in relazione alle quattro fasce d'età per ciascuno dei sei anni considerati (1995-2000).

Tab. 13-Tab. 18: tavole di contingenza tipo di tumore (maligno/non maligno) * sesso e anno per anno incidenza (1995-2000)

1995			
<i>Sesso</i>	<i>Non Maligno</i>	<i>Maligno</i>	<i>Totale</i>
Femmine	Freq 4543 % col 63.73	3674 49.03	8217 56.20
Maschi	2585 36.27	3819 50.97	6404 43.80
Totale	7128 100	7493 100	14621 100
Valori mancanti 1			
1996			
<i>Sesso</i>	<i>Non Maligno</i>	<i>Maligno</i>	<i>Totale</i>
Femmine	Freq 5341 % col 64.43	3986 48.52	9327 56.51
Maschi	2948 35.57	4229 51.48	7177 43.49
Totale	8289 100	8215 100	16504 100
Valori mancanti 2			
1997			
<i>Sesso</i>	<i>Non Maligno</i>	<i>Maligno</i>	<i>Totale</i>
Femmine	Freq 5894 % col 63.71	3914 47.56	9808 56.10
Maschi	3358 36.29	4316 52.44	7674 43.90
Totale	9252 100	8230 100	17482 100
Valori mancanti 2			
1998			
<i>Sesso</i>	<i>Non Maligno</i>	<i>Maligno</i>	<i>Totale</i>
Femmine	Freq 5809 % col 63.62	3938 45.95	9747 55.06
Maschi	3322 36.38	4633 54.05	7955 44.94
Totale	9131 100	8571 100	17702 100
Valori mancanti 1			
1999			
<i>Sesso</i>	<i>Non Maligno</i>	<i>Maligno</i>	<i>Totale</i>
Femmine	Freq 6728 % col 63.20	3933 46.92	10661 56.03
Maschi	3918 36.80	4449 53.08	8367 43.97
Totale	10646 100	8382 100	19028 100
Valori mancanti 0			

2000			
<i>Sesso</i>	<i>Non Maligno</i>	<i>Maligno</i>	<i>Totale</i>
Femmine	Freq 7150	3963	11113
	% col 62.79	45.46	55.27
Maschi	4238	4755	8993
	37.21	54.54	44.73
Totale	11388	8718	20106
	100	100	100
Valori mancanti 0			

Tab. 19-Tab. 24: tavole di contingenza tipo di tumore (maligno/non maligno)* classi d'età anno per anno incidenza (1995-2000)

1995			
<i>Classi d'età</i>	<i>Non Maligno</i>	<i>Maligno</i>	<i>Totale</i>
0-14	Freq 218	25	243
	% col 3.06	0.33	1.66
15-44	2714	443	3157
	38.08	5.91	21.59
45-64	2597	2256	4853
	36.43	30.11	33.19
65+	1599	4769	6368
	22.43	63.65	43.55
Totale	7128	7493	14621
	100	100	100
Valori mancanti 1			
1996			
<i>Classi d'età</i>	<i>Non Maligno</i>	<i>Maligno</i>	<i>Totale</i>
0-14	Freq 240	22	262
	% col 2.90	0.27	1.59
15-44	3272	501	3773
	39.47	6.10	22.86
45-64	2970	2402	5372
	35.83	29.24	32.55
65+	1807	5290	7097
	21.80	64.39	43.00
Totale	8289	8215	16504
	50.22	49.78	100
Valori mancanti 2			
1997			
<i>Classi d'età</i>	<i>Non Maligno</i>	<i>Maligno</i>	<i>Totale</i>
0-14	Freq 240	26	266
	% col 2.59	0.32	1.52
15-44	3623	485	4108
	39.16	5.89	23.50
45-64	3335	2361	5696
	36.05	28.69	32.58
65+	2054	5358	7412
	22.20	65.10	42.20
Totale	9252	8230	17482
	100	100	100
Valori mancanti 2			

1998			
<i>Classi d'età</i>	<i>Non Maligno</i>	<i>Maligno</i>	<i>Totale</i>
0-14	Freq 245	25	270
	%col 2.68	0.29	1.53
15-44	3543	471	4014
	38.80	5.50	22.68
45-64	3185	2498	5683
	34.88	29.14	32.10
65+	2158	5577	7735
	23.63	65.07	43.70
Totale	9131	8571	17702
	100	100	100
Valori mancanti 1			
1999			
<i>Classi d'età</i>	<i>Non Maligno</i>	<i>Maligno</i>	<i>Totale</i>
0-14	Freq 293	22	315
	% col 2.75	0.26	1.66
15-44	4294	488	4782
	40.33	5.52	25.13
45-64	3585	2458	6043
	33.67	29.32	31.76
65+	2474	5414	7888
	23.24	64.59	41.45
Totale	10646	8382	19028
	100	100	100
Valori mancanti 0			
2000			
<i>Classi d'età</i>	<i>Non Maligno</i>	<i>Maligno</i>	<i>Totale</i>
0-14	Freq 293	24	317
	% col 2.57	0.28	1.58
15-44	4722	513	5235
	41.46	5.88	26.04
45-64	3795	2565	6360
	33.32	29.42	31.63
65+	2578	5616	8194
	22.64	64.42	40.75
Totale	11388	8718	20106
	100	100	100
Valori mancanti 0			

5.2 Risultati relativi ai soggetti con tumori incidenti (ICD=140-239)

Dai dati relativi ai soggetti si può osservare che le femmine risultano essere più numerose (51.665, tab.26) e che la fascia d'età nella quale ci sono più soggetti è quella delle persone anziane (38.168, tab.27), ovvero sopra i 65 anni.

Per quanto riguarda invece tutte le neoplasie si può notare che queste variano in un intervallo che va da 1 tumore a 8 tumori (dalla figura 3 si

può vedere che il soggetto con otto tumori ha un solo tumore maligno e sette non maligni), comunque la maggior parte delle persone risulta avere un solo tumore (81.529, tab. 25); si nota che le neoplasie maligne possono essere al massimo quattro in un soggetto (tab. 28) e inoltre il numero di soggetti con tumori non maligni (45.577) risulta essere molto vicino a quello dei soggetti con solo tumori maligni (47.042): questo è un dato importante per l'analisi che ci si è proposti da fare.

Tab. 25: tavola di frequenza soggetti neoplasie maligne e non maligne, per numero tumori

<i>Numero tumori</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
1	81529	88.03
2	9627	10.39
3	1229	1.33
4	199	0.21
5	29	0.03
6	5	0.01
8	1	0.00
Totale campione	92619	100

Tab. 26: tavola di frequenza soggetti neoplasie maligne e non maligne, per sesso

<i>Sesso</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
F	51665	55,79
M	40948	44,21
Totale	92613	100

(Valori mancanti 6)

Tab. 27: tavola di frequenza soggetti neoplasie maligne e non maligne, per classi d'età

<i>Classi d'età</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
0-14	1654	1.79
15-44	23402	25.27
45-64	29389	31.73
65+	38168	41.21
Totale	92613	100

(Valori mancanti 6)

Tab. 28: tavola di frequenza soggetti , per numero tumori maligni (140-208)

<i>Numero tumori maligni</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
0	45577	49.21
1	44617	48.17
2	2287	2.47
3	133	0.14
4	5	0.01
Totale	92619	100

Tab. 29: tavola di frequenza soggetti incidenti neoplasie maligne e non maligne per anno di incidenza primo tumore

<i>Anno incidenza</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
1995	13436	14.51
1996	14793	15.97
1997	15311	16.53
1998	15179	16.39
1999	16621	17.95
2000	17279	18.66
Totale	92619	100

Dalla tabella 30 si può notare che il numero di tumori che un soggetto può avere non dipende dal sesso: infatti osservando il valore assunto dalla statistica Chi-quadrato ($\text{Prob} > 0.05$) si è portati ad affermare che non esiste dipendenza fra il sesso e il numero di tumori riscontrato (infatti si tende ad accettare l'ipotesi nulla di non esistenza di associazione fra le due variabili).

Nella tabella 31 si osserva che in numero di tumori che un soggetto può avere dipende dalla classe d'età a cui appartiene; nella fascia d'età dei più giovani (0-14) si vede che i soggetti possono avere al massimo due neoplasie, mentre nella fascia d'età degli anziani (65+) vi è un numero massimo di otto neoplasie (presenti come già citato sopra in un solo soggetto).

Queste deduzioni sono confermate dal valore della statistica Chi-Quadrato ($\text{Prob} < 0.05$) che ci porta a rifiutare l'ipotesi nulla, di non associazione tra le due variabili in questione, in favore dell'alternativa.

Tab. 30: tavola di contingenza numero di tumori (maligni e non maligni) * sesso

<i>Numero Tumori</i>	<i>Femmine</i>	<i>Maschi</i>	<i>Totale</i>
1	Freq 45415 % riga 55.71 % col 87.90	36108 44.29 88.18	81523 88.03
2	5436 56.47 10.52	4191 43.53 10.23	9627 10.39
3	695 56.55 1.35	534 43.45 1.30	1229 1.33
4	100 50.25 0.19	99 49.75 0.24	199 0.21
5	15 51.72 0.03	14 48.28 0.03	29 0.03
6	3 60.00 0.01	2 40.00 0.00	5 0.01
8	1 100 0.00	0 0.00 0.00	1 0.00
Totale	51665 100	40948 100	92613 100

(Valori mancanti 6)

Statistica	DF	Valore	Probabilità
Chi -Quadrato	6	5.7907	0.4470

Dimensione effettiva del campione = 92613

Frequenza dei valori mancanti = 6

Tab. 31: tavola di contingenza numero tumori (maligni e non maligni) * classi d'età

<i>Num tum</i>		<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>8</i>	<i>Totale</i>
<i>Classi d'età</i>									
0-14	Freq	1631	23	-	-	-	-	-	1645
	% riga	98.61	1.39						1.79
	% col	2.00	0.24						
15-44		21822	1433	128	16	2	1	-	23402
		93.25	6.12	0.55	0.07	0.01	0.00		25.27
		26.77	14.89	10.41	8.04	6.90	20.00		

45-64	25257 85.94 30.98	3581 12.18 37.20	471 1.60 38.32	69 0.23 34.67	10 0.03 34.48	1 0.00 20.00	-	29389 31.73
65+	32813 85.97 40.25	4590 12.03 47.68	630 1.65 51.26	114 0.30 57.29	17 0.04 58.62	3 0.01 60.00	1 0.00 100	1 100
Totale	81523 100	9627 100	1229 100	199 100	29 100	5 100	1 100	92613 100

(Valori mancanti 6)

Statistica	DF	Valore	Probabilità
Chi- Quadrato	18	1079.3768	<.0001

Dimensione effettiva del campione = 92613

Frequenza dei valori mancanti = 6

Si può osservare, dalle tabelle che seguono, che il numero di tumori non maligni non appare influenzato dal numero di tumori maligni che un soggetto presenta (tab. 32) e inoltre il numero di tumori maligni risulta essere influenzato dal sesso: le femmine hanno massimo 3 tumori maligni e i maschi 4 (tab. 33).

Quest'ultima osservazione risulta essere ulteriormente confermata dal valore della statistica Chi-Quadrato (Prob < 0.05), che ci porta a rifiutare l'ipotesi nulla di non associazione tra le variabili, in favore dell'alternativa.

Tab. 32: tavola di contingenza numero tumori (maligni e non maligni)* numero tumori maligni

<i>Num. Mal. Num. tum</i>		<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>Totale</i>
1	Freq. % col.	42884 94.09	38645 86.61	-	-	-	81529 88.03
2		2550 5.59	5183 11.62	1894 82.82	-	-	9627 10.39
3		132 0.29	686 1.54	300 13.12	111 83.46	-	1229 1.33
4		10 0.02	92 0.21	77 3.37	17 12.78	3 60.00	199 0.21
5		1 0.00	10 0.02	13 0.57	4 3.01	1 20.00	29 0.03
6		0 0.00	0 0.00	3 0.13	1 0.75	1 20.00	5 0.01

8	0 0.00	1 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	1 0.00
Totale	45577 100	44617 100	2287 100	133 100	5 100	92619 100

Statistica	DF	Valore	Probabilità
Chi -Quadrato	24	32601.8050	<.0001

Dimensione effettiva del campione = 92619

Tab. 33: tavola di contingenza numero tumori maligni * sesso

<i>Num. Mal.</i>		<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>Totale</i>
<i>Sesso</i>							
Femmine	Freq	29093	21770	768	34	0	51665
	% riga	56.31	42.14	1.49	0.07	0.00	55.79
	% col	63.84	48.79	33.58	25.56	0.00	
Maschi		16479	22846	1519	99	5	40948
		40.24	55.79	3.71	0.24	0.01	44.21
		36.16	51.21	66.42	74.44	100	
Totale		45572	44616	2287	133	5	92613
		100	100	100	100	100	100

(Valori mancanti 6)

Statistica	DF	Valore	Probabilità
Chi -Quadrato	4	2595.3957	<.001

Dimensione effettiva del campione = 92613

Frequenza dei valori mancanti = 6

Il numero di neoplasie maligne risulta essere influenzato dalla classe d'età (tab. 34): nelle classi più giovani (0-14) vi è al massimo una neoplasia maligna, nelle fasce intermedie (15-44, 45-64) vi sono al massimo 3 neoplasie maligne, nella fascia d'età anziana (65+) vi sono fino a 4 neoplasie maligne.

Questo viene anche confermato dal valore ottenuto con la statistica Chi-Quadrato (Prob < 0.05), che ci porta ad affermare che risulta esserci dipendenza tra le due variabili (si accetta l'ipotesi alternativa).

Tab. 34: tavola di contingenza numero tumori maligni * classi d'età

<i>Num. Mal.</i>		<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>Totale</i>
<i>Classi d'età</i>							
0-14	Freq	1509	145	0	0	0	1654
	% riga	91.23	8.77	0.00	0.00	0.00	1.79
	% col	3.31	0.32	0.00	0.00	0.00	
15-44		20524	2837	39	2	0	23402
		87.70	12.12	0.17	0.01	0.00	25.27
		45.04	6.63	1.71	1.50	0.00	
45-64		15412	13339	608	30	0	29389
		52.44	45.39	2.07	0.10	0.00	31.73
		33.82	29.90	26.59	22.56	0.00	
65+		8127	28295	1640	101	5	38168
		21.29	74.13	4.30	0.26	0.01	41.21
		17.83	63.42	71.71	75.94	100	
Totale		45572	44616	2287	133	5	92613
		100	100	100	100	100	100

(Valori mancanti 6)

Statistica	DF	Valore	Probabilità
Chi -Quadrato	12	27140.8740	<.0001

Dimensione effettiva del campione = 92613

Frequenza dei valori mancanti = 6

Nelle tabelle che seguono (tab. 35 e tab. 36) sono stati presi in considerazione gli anni di incidenza del primo tumore divisi per sesso e

per classi d'età. Negli anni si può notare un aumento delle incidenze per tutte le classi d'età.

Tab. 35: tavola di contingenza soggetti per anno di incidenza primo tumore * sesso

<i>Anno incidenza</i>	<i>Femmine</i>	<i>Maschi</i>	<i>Totale</i>
1995	Freq 7527 % col 14.57	5908 14.43	13435 14.51
1996	8307 16.08	6484 15.83	14791 15.97
1997	8518 16.49	6791 16.58	15309 16.53
1998	8338 16.14	6840 16.70	15178 16.39
1999	9424 18.24	7197 17.58	16621 17.95
2000	9551 18.49	7728 18.87	17279 18.66
Totale	51665 100	40948 100	92613 100

(Valori mancanti 6)

Tab. 35: tavola di contingenza neoplasie soggetti per anno di incidenza primo tumore*classi d'età

<i>Anno incidenza</i>	<i>0-14</i>	<i>15-44</i>	<i>45-64</i>	<i>65+</i>	<i>Totale</i>
1995	Freq 242 % col 4.63	3031 12.95	4391 14.94	5771 15.12	13435 14.51
1996	262 15.84	3563 15.23	4722 16.07	6244 16.36	14791 15.97
1997	263 15.90	3849 16.45	4834 16.48	6354 16.65	15309 16.53
1998	268 16.20	3712 15.86	4785 16.28	6413 16.80	15178 16.39
1999	309 18.86	4443 18.99	5244 17.84	6625 17.36	16621 17.95
2000	310 18.74	4804 20.53	5404 18.39	6761 17.71	17279 18.66
Totale	1654 100	23402 100	29389 100	38168 100	92613 100

(Valori mancanti 6)

Infine si è voluto analizzare l'intervallo tra diagnosi (misurato in giorni), ovvero il periodo di tempo che intercorre fra una neoplasia e la successiva,

si può notare che in tutti i casi ad eccezione dell'ultimo questo risulta essere al di sotto dell'anno (365 giorni).

Tab. 37: intervallo tra diagnosi (calcolata come intervallo di tempo tra l'incidenza del primo tumore e il successivo, in giorni)

<i>Intervallo tra diagnosi</i>	<i>Media</i>	<i>Dev. Standard</i>
Intervallo 1	232	387.74621
Intervallo 2	152	286.46810
Intervallo 3	252	372.27893
Intervallo 4	266	380.26614
Intervallo 5	438	398.91891

5.3 Risultati relativi ai soggetti con tumori multipli di cui uno è maligno e uno non maligno

In questo specifico caso sono stati presi in considerazione quei soggetti che presentano neoplasie multiple di cui almeno una maligna e una non maligna (n = 6.387), per poter meglio studiare il rapporto tra le due patologie .

I soggetti analizzati, avranno minimo due neoplasie incidenti per arrivare, come già visto in precedenza, ad un massimo di otto (tab.38).

Le femmine risultano avere più tumori (3.742, tab.40), la classe d'età in cui si manifestano più tumori multipli è quella delle persone anziane (tab.41) e la maggior parte dei soggetti ha un solo tumore maligno (tab. 39).

Tab. 38: tavola di frequenza soggetti con multipli maligni e non maligni, per numero di tumori

<i>Numero tumori</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
2	5183	81.12
3	986	15.43
4	186	2.91
5	28	0.44
6	5	0.08
8	1	0.02
Totale	6389	100

Tab. 39: tabella di frequenza soggetti con multipli maligni e non maligni, per numero di tumori maligni

<i>Numero tumori maligni</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
1	5972	93.47
2	393	6.15
3	22	0.34
4	2	0.03
Totale	6389	100

Tab. 40: tabella di frequenza soggetti con multipli maligni e non maligni, per sesso

<i>Sesso</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
Femmine	3742	58.57
Maschi	2647	41.43
Totale	6389	100

Tab. 41: tabella di frequenza soggetti con multipli maligni e non maligni, per classi d'età

<i>Classi d'età</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
0-14	3	0.05
15-44	643	10.06
45-64	2451	38.36
65+	3292	51.53
Totale	6389	100

Infine si sono presi in considerazione i tre modelli, presentati in precedenza (paragrafo 4.4, figura 4), che suddividono le sequenze delle neoplasie incidenti in tre combinazioni a seconda della successione temporale in cui queste si presentano.

Il modello che presenta una frequenza maggiore è il secondo: questo vuol dire che il manifestarsi di neoplasie maligne può portare un soggetto ad avere in seguito delle neoplasie non maligne (tab.42).

Tab. 42: relazione tumori maligni e non maligni in base a tre modelli di sviluppo delle neoplasie

1= non maligni → maligni

2= maligni → non maligni

3= nessuna relazione

<i>Modelli</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
1	2529	39.58
2	3392	53.09
3	468	7.33

5.4 Risultati relativi ai soggetti con tumori multipli che presentano un tumore maligno legato al fumo-alcool (ICD 140-150, 161-162, 155) e uno non maligno

Molti studi analitici precedenti, condotti sulla popolazione del Friuli Venezia Giulia, hanno mostrato un numero elevato di neoplasie legate al consumo di sigarette e al consumo di alcool.

Sono stati presi quindi in considerazione quei soggetti che presentavano almeno una neoplasia maligna dovuta a questi due fattori (n = 637): manca in questo tipo di analisi la classe (0-14) e la numerosità risulta anche essere bassa perché le neoplasie legate a questi due fattori hanno un'alta mortalità. Si può osservare che un soggetto in questo caso ha massimo sei tumori (tab. 43), la maggior parte dei soggetti (tab. 45) ha un solo tumore dovuto al fumo-alcool (610), i maschi sono molto più numerosi (512) delle femmine (tab.46) e le classi d'età che risultano essere più influenzate da questi due fattori sono quella adulta e in particolare quella anziana (tab. 47).

Tab. 43: tavola di frequenza soggetti con tumori multipli (almeno uno maligno dovuto a fumo alcool), per numero di tumori

<i>Numero tumori</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
2	508	79.75
3	93	14.60
4	32	5.02
5	2	0.31
6	2	0.31
Totale	637	99.99

Tab. 44: tavola di frequenza soggetti con tumori multipli (almeno uno maligno dovuto a fumo alcool), per numero di tumori maligni

<i>Numero tumori maligni</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
1	541	84.93
2	89	13.97
3	6	0.94
4	1	0.16
Totale	637	100

Tab. 45: tavola di frequenza soggetti con tumori multipli (almeno uno maligno dovuto a fumo-alcool), per numero tumori fumo alcool (140-150, 161-162, 155)

<i>Numero tumori fumo-alcool</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
1	610	95.76
2	27	4.24
Totale	637	100

Tab. 46: tavola di frequenza soggetti con tumori multipli (almeno uno maligno dovuto a fumo alcool), per sesso

<i>Sesso</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
Femmine	125	19.62
Maschi	512	80.38
Totale	637	100

Tab. 47: tavola di frequenza soggetti incidenti con tumori multipli (almeno uno maligno dovuto a fumo-alcool), per classi d'età

<i>Classi d'età</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
15-44	20	3.14
45-64	253	39.72
65+	364	57.14
Totale	637	100

Infine anche in questo caso (tab. 48) si sono presi in considerazione i tre modelli (paragrafo 4.4, figura 4), che suddividono le sequenze delle varie

neoplasie incidenti in tre combinazioni a seconda della successione temporale in cui queste si manifestano.

Il modello che presenta una frequenza maggiore è il primo, questo vuol dire che neoplasie non maligne, in soggetti che sono esposti al fumo e all'alcool, possono degenerare diventando tumori maligni.

Il risultato ottenuto non può comunque essere confrontato con quello trovato in precedenza (in cui il modello con maggiore frequenza era il primo), perché si creerebbe una distorsione, in quanto i tumori legati al fumo e all'alcool hanno una sopravvivenza minore rispetto agli altri tumori. In generale la sopravvivenza a un anno di un soggetto che presenta una neoplasia legata a questi due fattori, risulta essere del 30%.

Tab. 48: relazione tumori maligni e non maligni in base a tre modelli di sviluppo delle neoplasie

- 1= non maligni → maligni
- 2= maligni → non maligni
- 3= nessuna relazione

<i>Modelli</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
1	317	49.76
2	268	42.07
3	52	8.16

Si riporta infine l'intervallo tra diagnosi (tab. 49), anche in questo caso è espresso in giorni e risulta essere al di sotto dell'anno (365 giorni).

Tab. 49: intervallo tra diagnosi (tempo intercorso tra il primo e l'ultimo tumore, in giorni)

	<i>Media</i>	<i>Dev. Standard</i>
<i>Intervallo tra diagnosi</i>	260.27	388.50

5.5 Risultati relativi ai soggetti che presentano tumori multipli di cui uno è maligno e uno non maligno, esclusi i tumori legati al fumo-alcool (140-150, 161-162, 155)

Si è voluto infine analizzare quella parte di soggetti che presentano neoplasie multiple, escludendo i soggetti che presentano però delle neoplasie legate al fumo e all'alcool (n = 5.752) per poter meglio analizzare le loro caratteristiche.

Dalle tabelle di frequenza che seguono si può osservare che anche in questo un soggetto presenta almeno due neoplasie incidenti (tab. 50), vi sono più femmine (3.617, tab. 52), le classi d'età più colpite (tab. 53) sono le ultime due (45-64, 65+) e la maggior parte dei soggetti ha un solo tumore maligno (tab. 51).

Tab. 50: tavola di frequenza soggetti con tumori multipli (esclusi tumori dovuti al fumo alcool), per numero di tumori

<i>Numero tumori</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
2	4675	81.28
3	839	15.53
4	154	2.68
5	26	0.45
6	3	0.05
8	1	0.02
Totale	5752	100

Tab. 51: tavola di frequenza soggetti con tumori multipli (esclusi tumori dovuti al fumo alcool), per numero di tumori maligni

<i>Numero tumori maligni</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
1	5431	94.42
2	304	5.29
3	16	0.28
4	1	0.02
Totale	5752	100

Tab. 52: tavola di frequenza numero soggetti con tumori multipli (esclusi tumori dovuti al fumo alcool), per sesso

<i>Sesso</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
Femmine	3617	62.88
Maschi	2135	37.12
Totale	5752	100

Tab. 53: tavola di frequenza soggetti con tumori multipli (esclusi tumori dovuti al fumo alcool), per classi d'età

<i>Classi d'età</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
0-14	3	0.05
15-44	623	10.83
45-64	2198	38.21
65+	2928	50.90
Totale	5752	100

Attraverso l'utilizzo dei modelli relativi alle varie sequenze tumorali (paragrafo 4.4, figura 4) si è potuto valutare che in questo caso (tab. 54) il modello con frequenza maggiore è il secondo: ovvero il modello in cui la presenza in un determinato soggetto di una neoplasia maligna può portare ad avere successivamente delle neoplasie non maligne.

Tab. 54: relazione tumori maligni e non maligni in base a tre modelli di sviluppo delle neoplasie

- 1= non maligni → maligni
 2= maligni → non maligni
 3= nessuna relazione

<i>Modelli</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
1	2212	38.46
2	3124	54.31
3	416	7.23

Dalla tabella che segue (tab. 55) si nota che l'intervallo tra diagnosi (espresso in giorni) anche in questo caso si mantiene su valori al di sotto dell'anno (365 giorni).

Tab. 55: intervallo tra diagnosi (tempo tra il primo e l'ultimo tumore, in giorni)

	<i>Media</i>	<i>Dev. Standard</i>
<i>Intervallo tra diagnosi</i>	235.38	390.46

5.6 Conclusioni

- La disponibilità, attraverso il Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia, di dati riguardanti sia i tumori maligni sia i tumori non maligni è risultata interessante ai fini di studiare sequenze tumorali diverse.
- I risultati ottenuti tendono ad indicare il processo di sviluppo dei tumori come un processo unico, che anche quando si manifesta con più eventi, rimane confinato all'interno di uno spazio temporale molto ristretto, considerando la lunghezza del processo.
- I tumori associati ad alcool e fumo sembrano seguire un modello di sviluppo diverso da quelli non associati a questi due fattori. Infatti se si considerano i tre modelli che si riferiscono alle sequenze tumorali, quello che ha una rilevanza maggiore è il secondo, ovvero quello in cui una neoplasia maligna può influenzare l'insorgere di una neoplasia non maligna, questo modello risulta essere prevalente nei due modelli non associati a questi due fattori; invece i tumori legati al fumo e all'alcool sembrano avere un comportamento diverso che è tipico del primo modello, in cui una neoplasia non maligna precede una maligna; tuttavia il periodo di osservazione breve non permette conclusioni solide, in mancanza di ulteriori riscontri.

Riferimenti bibliografici

- E. CROCETTI, E. BUIATTI, P. FALINI in the Italian Multiple Primary Cancer Working Group, “*Multiple primary cancer incidence in Italy*”, European Journal of Cancer 37 (2001) 2249-2465;
- ISTAT (1998), *Classificazione delle malattie, traumatismi e cause di morte*, 9° revisione (1975);
- D. M. PARKIN, S. L. WHELAN, J. FERLAY, L. TEPPA, D. B. THOMAS, “*Cancer incidence in five continents*” (volume terzo), IARC Scientific Publications n° 155;
- REGISTRO TUMORI REGIONALE (maggio 2002), *dati di incidenza 1995-1998*;
- S. ROSSO, C. CASELLA, E. CROCETTI, S. FERRETTI, S. GUZZINATI, *Epidemiologia e Prevenzione: “Sopravvivenza dei casi di tumore in Italia negli anni novanta: i dati dei Registri Tumori”*;
- R. ZANETTI, P. CROSIGNANI, S. ROSSO, “*Cancer in Italy (Incidence data from cancer registries)*”, volume secondo (1988-1992).