

APPENDICE

SENTIERI-ReNaM: Integrazione di incidenza, mortalità e ospedalizzazione: considerazioni generali e applicazione al mesotelioma

SENTIERI-ReNaM: Incidence, mortality, and hospitalization: general remarks and a focus on mesothelioma

Susanna Conti,¹ Pietro Comba,² Valerio Manno,¹ Giada Minelli,¹ Carmela Nicita,³ Roberto Pasetto,² Lucia Fazzo,² Amerigo Zona,² Caterina Bruno²

¹ Ufficio di statistica, Istituto superiore di sanità, Roma

² Dipartimento ambiente e connessa prevenzione primaria, Istituto superiore di sanità, Roma

³ Registro tumori, Dipartimento di prevenzione medica, Azienda sanitaria provinciale Ragusa

Corrispondenza: Amerigo Zona; amerigo.zona@iss.it

RIASSUNTO

L'integrazione delle fonti di dati correnti è ormai una pratica molto utilizzata in ambito epidemiologico, soprattutto in campo ambientale. Nella descrizione del profilo di salute delle popolazioni residenti in prossimità di aree a forte "pressione ambientale" viene promosso l'uso combinato di più indicatori quali, per esempio, la mortalità, l'ospedalizzazione, l'incidenza tumorale. La scelta di privilegiare uno o più indicatori è complessa in quanto essi vanno contestualizzati e rispondono a tematiche diverse a seconda della patologia oggetto di studio.

Questo contributo offre delle considerazioni generali che si pongono come spunto di riflessione sulle problematiche da

affrontare al momento del disegno dello studio, con la scelta degli outcome e delle adeguate fonti di dati, e nella lettura dei risultati; viene considerata in particolare l'applicazione allo studio del mesotelioma.

Parole chiave: fonti di dati, mortalità, ospedalizzazioni, incidenza tumorale, epidemiologia ambientale, mesotelioma, Italia

ABSTRACT

The integration of current data sources is now a practice widely used in epidemiology, especially in the environmental field. To better describe the health profile of populations residing in proximity to areas characterized by a "strong en-

vironmental pressure", the combined use of multiple indicators (i.e., mortality, hospitalization, cancer incidence) is recommended. To choose an indicator is complex, as indicators should be contextualized and they need to be related to the several issues involved in the studied pathology.

This chapter explores the general considerations that are to be addressed both at the time of the study design, during the selection of outcomes and of the proper data sources, and at the time of the discussion of the results, when different and complementary data are compared. A special focus is devoted to the case of mesothelioma.

Keywords: data sources, mortality, hospitalization, cancer incidence, environmental epidemiology, mesothelioma. Italy

INTRODUZIONE

Le potenzialità informatiche sviluppatesi negli ultimi decenni hanno reso possibile l'archiviazione continua di un'enorme quantità di informazioni a scopi prevalentemente amministrativi e/o economici. L'importanza di questi archivi dal punto di vista epidemiologico consiste nella presenza, accanto a dati puramente anagrafici, di informazioni sanitarie. Rientrano in queste fonti gli archivi di mortalità, le schede di dimissione ospedaliera, i referti di anatomia patologica, gli archivi delle prescrizioni farmaceutiche e delle visite specialistiche.

Da molti anni gli studi epidemiologici fanno un uso intensivo di questi archivi, che permettono di effettuare l'analisi dei bisogni sanitari di una popolazione, fornendone un profilo di salute basato sull'uso combinato di diversi indicatori. Le indagini di epidemiologia ambientale utilizzano tale approccio, ponendo particolare attenzione alle popolazioni residenti in prossimità di aree a "pressione ambientale". La descrizione del profilo di salute di tali popolazioni è un importante strumento per la programmazione in sanità pubblica, frutto della combinazione di diversi fattori (ambientali, stili di vita, socioeconomici, accesso ai servizi). Tale descrizione si basa sulla lettura combinata e contestualizzata di alcuni indicatori epidemiologici elementari, i più importanti dei quali sono l'incidenza, la prevalenza, la mortalità e la sopravvivenza.

L'attenzione degli epidemiologi si è andata concentrando sulla gestione integrata di questi flussi, possibile in molte realtà locali, e auspicabile a livello nazionale. L'esempio più importante dei risultati di tale integrazione è la nascita dei registri tumori (RT) i quali, attraverso l'integrazione di più fonti informative indipendenti (schede di dimissione ospedaliera-SDO, archivi di anatomia e citologia patologica, cartelle cliniche, certificati di morte) permettono la sorveglianza epidemiologica della patologia oncologica in determinate aree attraverso la fornitura di stime di incidenza e prevalenza. I risultati prodotti sono es-

senziali per la ricerca sulle cause del cancro, per la valutazione dei trattamenti più efficaci, per la progettazione di interventi di prevenzione e per la programmazione delle spese sanitarie. Inoltre, la stima dell'incidenza in una data popolazione contribuisce a investigare sui diversi fattori di rischio, compresi quelli di tipo ambientale.

In presenza di una pluralità di informazioni, sintetizzabili attraverso appropriati indicatori, la difficoltà risiede nella scelta di quale indicatore eleggere come "principale descrittore" del rischio per patologie che presentano caratteristiche diverse in termini di frequenza, sopravvivenza e ricorso al ricovero. La scelta è fortemente influenzata dal tipo di patologia che si sta studiando; in questo contributo ci concentreremo sulla lettura combinata di indicatori nella descrizione delle patologie oncologiche. Verrà trattato in modo specifico il caso del mesotelioma maligno (MM).

LA MORTALITÀ

Tra le fonti di dati correnti più utilizzate in sanità pubblica vi è la mortalità; esso è il più solido degli indicatori epidemiologici e il più diffuso a livello internazionale; le pubblicazioni dell'OMS riportano dati di mortalità per la quasi totalità dei 194 Paesi membri; in particolare, in moltissimi Paesi le statistiche di mortalità vengono raccolte a cadenza annuale, hanno una lunghissima serie temporale e le cause di decesso sono codificate dagli istituti di statistica centrale, mediante un sistema di codifica internazionale. Vi è inoltre una lunga tradizione di valutazione della qualità del certificato di morte per l'uso dei dati di mortalità a fini epidemiologici. L'utilizzo di tali dati permette quindi di effettuare confronti a livello spaziale e temporale.

Le misure di mortalità sono utilizzate come indicatore di sviluppo, infatti i Paesi "ad alto reddito" sono caratterizzati da bassi livelli di mortalità infantile e da una distribuzione dei decessi con maggiore frequenza nelle popolazioni anziane. L'a-

nalisi per cause specifiche di morte è rilevante per studiare in maniera indiretta (tramite il decesso e non la malattia) le patologie più rilevanti in un Paese, al fine di orientare le priorità di sanità pubblica. Le cause di decesso codificate in tutti i Paesi sono quelle descritte dal certificato di morte come iniziali. Le cause di morte sono classificate a livello internazionale secondo un sistema di codifica denominato ICD (*International Classification of Diseases*) elaborato dall'OMS; esso viene sottoposto periodicamente (circa ogni 10-15 anni) ad aggiornamenti, per adottare classificazioni sempre più analitiche e rispondenti al progredire delle conoscenze mediche sulle patologie, denominate "Revisioni". La classificazione adottata in Italia fino alla mortalità dell'anno 2002 è stata la nona revisione (in sigla ICD-9). A partire dall'anno 2003 è stata adottata anche in Italia la classificazione tuttora vigente, la decima revisione (ICD-10).¹ Tale versione rappresenta un rilevante avanzamento, in termini di definizione più articolata e precisa delle varie patologie (il numero delle voci diagnostiche distinte passa da circa 5.000 a circa 12.000). Un esempio particolarmente interessante, relativo a patologie associate a esposizione ambientale, è costituito dai MM; poiché la classificazione ICD-9 non è su base morfologica, ma topografica, il MM della pleura confluiva nella voce indifferenziata "tumore maligno della pleura" (codice 163) così come il MM peritoneale nella voce generica "tumore maligno del peritoneo, non specificato" (codice 158.9). L'introduzione della ICD-10, che tiene conto anche della morfologia dei tumori, oltre che delle sedi, ha consentito una codifica specifica dei due MM citati: rispettivamente "C45.0" e "C45.1".

Gli studi di mortalità sono stati spesso utilizzati per descrivere lo stato di salute delle popolazioni residenti in aree a elevata pressione ambientale quali aree in prossimità di petrolchimici, discariche, aree con industrie chimiche o raffinerie, aree portuali.² Gli studi epidemiologici di questo tipo vengono effettuati su dati aggregati, sono quindi di tipo ecologico, e hanno lo scopo di indagare le eventuali associazioni esistenti tra le variabili di esposizione ambientale (spesso note dalla letteratura) e l'insorgenza di alcune patologie strettamente legate a queste esposizioni. Essendo basati su dati aggregati, questi studi possono incorrere nel problema della fallacia ecologica, se utilizzati per estrapolare informazioni su rischi individuali. Per definizione, le analisi di mortalità non sono adatte alla descrizione delle patologie a bassa letalità, come per esempio il tumore tiroideo per il quale il dato di mortalità non è molto informativo: in molti Paesi, compresa l'Italia, l'incidenza sta aumentando,³ mentre la mortalità rimane un fenomeno stabile.⁴

LA SCHEDA DI DIMISSIONE OSPEDALIERA

La scheda di dimissione ospedaliera (SDO) è lo strumento di raccolta delle informazioni relative a ogni paziente dimesso dagli istituti di ricovero pubblici e privati in tutto il territorio nazionale. Le informazioni raccolte e codificate sono trasmesse alle Regioni e da queste al Ministero della salute. L'utilizzo delle SDO a fini epidemiologici in Italia è molto più recente rispetto alla mortalità, infatti esse hanno raggiunto una copertura nazionale a partire dagli anni 1997-1998 e sono disponibili a li-

vello centrale (fornite dal Ministero della salute) solo a partire dal 2001. Le informazioni contenute nelle SDO sono regolamentate dal Decreto 27 ottobre 2000, n. 380 (G.U. Serie Generale, n. 295 del 19 dicembre 2000) e suoi successivi aggiornamenti. Alcuni dati contenuti possono riflettere una diversità di completezza o di codifica nella registrazione delle informazioni tra le Regioni. Il confronto tra dati relativi a diversi anni può risentire del diverso grado di completezza ottenuto nelle Regioni oppure di modifiche organizzative intervenute o di cambiamenti nelle definizioni o nelle codifiche adottate. La loro qualità e completezza è andata migliorando nel tempo grazie al loro sempre più crescente utilizzo a supporto dei processi di valutazione, programmazione, gestione e controllo dell'attività ospedaliera e per studi epidemiologici.

Le diagnosi di ricovero sono classificate a livello internazionale mediante un sistema condiviso denominato ICD-9 CM (*International Classification of Diseases – Clinical Modification*), applicato anche in Italia.⁵ Una prima distinzione va fatta a seconda che si voglia descrivere la frequenza di ospedalizzazioni oppure la frequenza di persone ricoverate. Infatti un problema frequente nell'uso delle SDO è quello della sovrastima dei casi dovuta a ricoveri multipli di uno stesso soggetto per la medesima diagnosi. Nell'archivio nazionale delle SDO è riportato un codice anonimo univoco che consente di seguire gli accessi ospedalieri per ogni paziente in tutto il territorio nazionale e per tutti gli anni a disposizione. Tale codice inizia con una lettera dell'alfabeto che va dalla lettera "A" alla lettera "G". Le lettere A, B, C sono considerate indicatrici di buona qualità.

Negli studi che utilizzano le SDO come fonte dei dati occorre stabilire e dichiarare i criteri in base ai quali si attribuiscono i casi a una categoria diagnostica. Una possibilità è quella di attribuire i casi considerando solo la diagnosi principale alla dimissione, altrimenti si possono considerare una o più diagnosi secondarie, attribuendo il caso a una categoria se la diagnosi compare in una qualsiasi delle sei posizioni previste nella SDO. Ovviamente, se vengono considerate tutte le diagnosi il numero di casi che si ottiene è maggiore. Alcuni studi italiani, che hanno comparato le cartelle cliniche con le SDO al fine di studiarne l'accuratezza e la completezza, hanno dimostrato la soddisfacente accuratezza con cui si compila la diagnosi principale rispetto alle altre diagnosi secondarie, la cui registrazione si presenta lacunosa; un modello basato su tutte le diagnosi risente dell'accuratezza nella compilazione delle SDO che può presentare una propria variabilità geografica.⁶ Inoltre, studi italiani e internazionali dimostrano che le misure basate solo sulla diagnosi principale sono più specifiche (meno falsi positivi), mentre le misure che prendono in considerazione tutte le diagnosi sono più sensibili (meno falsi negativi).⁷ Va inoltre considerato il regime in cui viene valutato il ricovero, che dipende dal tipo di patologia che si sta studiando e che può essere in regime diurno, di lungodegenza e riabilitazione.

Come precedentemente spiegato, le SDO risentono della diversità dei sistemi ospedalieri regionali: infatti, le differenze territoriali sono ancora molto marcate sia in termini di organizzazione sia in termini di pensione al ricovero.⁸

Si può quindi concludere che l'utilizzo delle schede di dimissione ospedaliera negli studi di epidemiologia ambientale risulta essere più complesso dal punto di vista metodologico rispetto alle analisi di mortalità. Molteplici possono essere gli utilizzi ai fini della produzione di indicatori epidemiologici: il dato dell'ospedalizzazione può essere utilizzato come *proxy* della prevalenza (quando la malattia richiede l'ospedalizzazione, come la maggior parte delle patologie tumorali) e dell'incidenza (laddove si debba descrivere un fenomeno in un'area non coperta da registri tumori) se si isolano, attraverso metodi adeguati, i primi ricoveri per specifica diagnosi dei singoli pazienti.

I DATI DI INCIDENZA: I REGISTRI TUMORI

Per la patologia tumorale in Italia i dati di incidenza vengono forniti dai registri tumori (RT), deputati alla raccolta di informazioni sui malati di cancro residenti in un determinato territorio. Ancora oggi in Italia non vi è l'obbligo di archiviare i dati relativi alle patologie oncologiche in nessuna struttura ospedaliera italiana, pubblica o privata. La nascita dei primi registri tumori, intorno ai primi anni Ottanta, è stata una scelta legata alla sensibilità di singoli ricercatori. Nel 1996, con l'intento di coordinare le attività dei RT presenti sul territorio è nata l'Associazione italiana registri tumori (AIRT) che nel 2006 è divenuta AIRTUM.

I RT non coprono tutto il territorio e i dati di incidenza si riferiscono al 57% della popolazione italiana (circa 33,9 milioni di persone). Si osserva una maggiore copertura del Nord Italia. Sono attivi e accreditati 50 registri, di cui 44 di popolazione e 6 specializzati. I RT di popolazione raccolgono i dati relativi alle patologie oncologiche in un determinato territorio, i registri tumori specializzati invece raccolgono i dati relativi a un singolo tumore (registro colon-retto, mammella etc) o si riferiscono a specifiche fasce d'età (registri tumori infantili).

Le informazioni raccolte dai RT includono il tipo di cancro diagnosticato, il nome, l'indirizzo, l'età e il sesso del malato, le condizioni cliniche in cui si trova, i trattamenti che ha ricevuto e sta ricevendo e l'evoluzione della malattia. La classificazione dell'incidenza tumorale, oltre a far riferimento alla già citata ICD-10, utilizza un altro tipo di classificazione internazionale, l'*International Classification of Disease for Oncology*, attualmente alla terza edizione (ICD-O-3).⁹

La descrizione della singola patologia prende in considerazione tre assi: sede topografica, morfologia e grado o linea cellulare della neoplasia. La IARC (International Agency for Research on Cancer) ha adottato tale classificazione nei propri report,¹⁰ inoltre essa dal punto di vista morfologico è assimilabile alla ICD-10, con alcune variazioni. Sono inclusi nel calcolo dell'incidenza anche i tumori *in situ* e a comportamento incerto della vescica; i tumori intracranici e intrassiali a comportamento benigno o incerto ove previsto da specifici protocolli di ricerca, mentre generalmente non sono inclusi i tumori maligni della pelle, con l'eccezione dei melanomi.

L'AIRTUM raccoglie i dati dei RT accreditati alimentando una banca dati nazionale, ITACAN (<http://itacan.ispo.toscana.it/italian/itacan.htm>). I dati di incidenza possono essere presentati dai singoli registri tumori, dall'insieme dei registri (pool), o

dai registri raggruppati per macroaree (Nord-Est, Nord-Ovest, Centro, Sud-Isola).

Negli studi ambientali l'uso dei dati di incidenza forniti dai singoli RT risulta preferibile nella descrizione dello stato di salute di una popolazione in quanto, per loro natura, descrivono in maniera più accurata la presenza della patologia sul territorio: un aumento di incidenza di una particolare neoplasia, circoscritto in un territorio o in un determinato periodo, può condurre alla generazione di ipotesi sulla presenza di un fattore di rischio.

Per la sorveglianza epidemiologica dei casi di MM, grazie al Decreto del presidente del Consiglio dei ministri n.308/2002, che istituisce il Registro nazionale dei mesoteliomi (ReNaM), articolato in centri operativi regionali (COR) e centralizzato presso l'INAIL, si è raggiunta progressivamente la copertura nazionale dell'incidenza dei MM, che si è completata nel 2015. Per le altre neoplasie la mancanza di copertura nazionale del dato di incidenza induce a ricorrere, per effettuare confronti a livello regionale o tra nazioni, alle procedure di stima calcolate dall'Istituto tumori di Milano in collaborazione con l'Istituto superiore di sanità che, per definizione, sono affette da errore.¹¹

L'UTILIZZO INTEGRATO DELLE FONTI PER LA STIMA DELL'OCCORRENZA ONCOLOGICA

Nell'utilizzare fonti informative diverse nello studio di una determinata patologia e nell'attribuire un significato ai dati provenienti da ciascuna fonte è opportuno prendere in considerazione alcune caratteristiche della patologia stessa, le quali possono rendere gli indicatori utilizzati più o meno adatti a studiarle. Di seguito sono descritte le principali caratteristiche delle singole patologie da considerare nella valutazione dell'informatività dei diversi indicatori.

Specificità rispetto a esposizione

La circostanza più semplice da indagare è il caso di una patologia che sia effetto di una singola causa. Più frequentemente l'evento patologico può essere attribuito a più di una causa; si parla quindi di "eziologia multifattoriale di una malattia" quando le cause della stessa sono rappresentate dal concorso di più fattori di natura diversa, che apparentemente non sono in diretto collegamento tra loro.¹²

Letalità

La letalità intesa come la capacità di una malattia di causare la morte, ed espressa come il rapporto tra il numero dei morti e il numero delle persone affette della stessa malattia, è un altro fattore importante nella scelta dell'indicatore da utilizzare e può spiegare alcune delle discrepanze che si possono riscontrare tra statistiche di mortalità, di incidenza o di ricoveri ospedalieri. Per esempio, per i tumori a bassa letalità le statistiche di incidenza e di ospedalizzazione sono più informative dei dati di mortalità.

Sopravvivenza

Essendo la maggior parte delle patologie in studio a decorso cronico, nella valutazione dei diversi indicatori da utilizzare occorre tenere presente la variabile sopravvivenza. Per esempio, le pato-

logie croniche di lunga durata possono far emergere differenze notevoli tra i dati di incidenza e quelli di prevalenza.

Latenza

La latenza si definisce come il periodo che intercorre tra la prima esposizione a un fattore di rischio e il manifestarsi della patologia. Una lunga latenza impone di prendere in considerazione la copertura temporale dei diversi archivi che concorrono alla lettura integrata.

Preliminarmente a una trattazione specifica dei temi relativi al MM si è ritenuto opportuno riportare due esempi di patologie neoplastiche, diverse fra loro per le caratteristiche summenzionate e le circostanze che si possono incontrare nello studiarle.

IL TUMORE DELLA TIROIDE

Il tumore della tiroide è il più frequente tra i tumori di origine endocrina. Dati recenti mostrano che nel mondo è il quinto tumore per frequenza nelle donne¹³ mentre in Italia è il secondo per frequenza nella fascia di età inferiore ai 45 anni.¹⁴

L'incidenza del tumore della tiroide è in aumento in quasi tutti i Paesi in modo piuttosto netto, mentre la mortalità mostra una certa stabilità o solo un leggero incremento.^{3,4} Ci sono motivi per ritenere che l'incremento sia reale in quanto vengono diagnosticati in maggior numero tumori sia di piccole sia di grandi dimensioni (quindi non a uno stadio più precoce). Inoltre, l'incremento è a carico in particolare dell'istotipo papillare e non degli altri, facendo ritenere importante l'intervento di fattori esterni non ancora del tutto identificati.¹⁵ La non elevatissima letalità della patologia sottolinea l'importanza dei dati di incidenza e di ospedalizzazione. Tuttavia, il confronto di questi dati con le informazioni ottenute tramite le statistiche sulla mortalità può fornire informazioni sulla efficacia delle procedure diagnostiche e terapeutiche in territori diversi.

Il ruolo dell'esposizione ambientale a fattori esogeni nell'incremento dell'incidenza del tumore della tiroide¹⁶ è ritenuto sufficiente dalla IARC per l'esposizione a radionuclidi (I_{131}) e a radiazioni X e gamma, mentre il ruolo dell'esposizione a interferenti endocrini o ad altre sostanze chimiche diverse non è stato dimostrato.¹⁵

IL TUMORE DELLA MAMMELLA MASCHILE E FEMMINILE

Un secondo esempio può essere fornito dal tumore della mammella, il più comunemente diagnosticato nelle donne. Negli Stati Uniti il 26% dell'incidenza di tutti i tumori è attribuibile a tumori del seno ed è la seconda causa di morte per neoplasia dopo il tumore del polmone.¹³ L'incidenza di tale tumore è più elevata nei Paesi occidentali e minima nei Paesi asiatici; tuttavia nelle ultime decadi i tassi di incidenza di Paesi a basso rischio come Giappone, Singapore e Cina sono raddoppiati.^{17,18} Ciò viene messo in relazione con i profondi cambiamenti negli stili di vita e con la distribuzione nella popolazione di fattori di rischio noti quali: storia riproduttiva, età al menarca, stato di nutrizione ecc. In alcuni soggetti è presente una predisposizione familiare (genetica) soprattutto nei casi insorti prima dei 40 anni (RR=2,1).¹⁹

Se il tumore al seno è molto frequente nelle donne, negli uomini è di raro riscontro: sono meno dell'1% di tutti i tumori al seno e i tassi europei sono di circa 1 per 100.000/anno nella popolazione maschile; poco si conosce della sua eziologia.^{20,21}

In campo ambientale lo studio dei tumori mammari maschili, pur rari, può evitare il fattore di confondimento legato alla vita riproduttiva femminile. Uno studio caso-controllo multicentrico europeo ha evidenziato un incremento del rischio di tumore mammario tra i meccanici di autovetture e tra gli esposti a composti alchilfenolici, interferenti endocrini che possono giocare un ruolo nello sviluppo del tumore al seno.²²

Dagli argomenti sopra riportati si evince che un eccesso di tumore al seno nella popolazione maschile, in un contesto industriale o di intenso inquinamento ambientale, potrebbe essere un segnale da approfondire dal punto di vista ambientale.

Nello studio sull'incidenza oncologica nel SIN «Priolo»,²³ gli autori hanno evidenziato l'eccesso emerso in entrambi i generi del tumore della mammella. In particolare si riscontrava un eccesso nella popolazione maschile del Comune di Siracusa (basato su 11 casi). La presenza nell'area, tra i contaminanti prioritari di questo sito, di PCB, e l'evidenza di associazione tra questi e il tumore mammario, considerata dalla IARC come "limitata",¹⁶ suggeriscono in questo contesto un approfondimento dell'impatto sulla popolazione mediante studi analitici.

IL MESOTELIOMA

Il MM riconosce come causa quasi esclusiva l'esposizione ad amianto.²⁴ È molto raro in una popolazione non esposta a fibre asbestiformi, infatti viene considerato come un indice della progressiva esposizione ad amianto, della quale rappresenta un evento sentinella. Negli studi geografici può essere considerato un tracciante del progressivo utilizzo di grandi quantità di amianto nel territorio.²⁵ È una neoplasia ad alta letalità e il tempo medio di sopravvivenza è inferiore a un anno nei casi pleurici e ancora minore nelle altre localizzazioni.²⁶ Date le caratteristiche della patologia, le informazioni provenienti dalle diverse fonti dovrebbero essere ampiamente sovrapponibili o coincidenti. In caso contrario le discrepanze sarebbero da attribuire a modalità di raccolta delle informazioni, a problemi di copertura del territorio, a carenze e lacune nella raccolta dei casi, a differenze nella definizione di caso. La congruità delle informazioni raccolte, quindi, fornisce una misura indiretta della qualità e della completezza delle banche dati.

Un esame seppure sommario di una serie di studi epidemiologici svolti in Italia sul MM consente di individuare diversi elementi di interesse.

In Italia nel ventennio 1980-2000 l'indicatore più utilizzato è stata la mortalità per tumore maligno della pleura, corrispondente al codice 163.0-163.9 della 9ª Revisione della Classificazione internazionale delle malattie, ICD-9.²⁷⁻³⁰ L'utilizzo di questo indicatore comportava un certo margine di errore a livello individuale, dovuto alla presenza di falsi positivi (soggetti con tumori secondari in sede pleurica erroneamente indicati nella certificazione necroscopica come tumori primitivi della pleura) e falsi negativi (soggetti affetti da MM pleurico il cui decesso era erroneamente attribuito a neoplasie polmonari o ad altre cause).

Come discusso da Bruno et al. 1996³² e Gorini et al. 2002,³³ a livello di popolazione i due tipi di errore in qualche misura si compensavano e i Comuni o le aree definite a rischio in base all'osservazione di eccessi di mortalità per tumore maligno della pleura risultavano effettivamente caratterizzate da un'alta incidenza di MM. Esempi di quanto qui esposto sono rappresentati dagli studi svolti rispettivamente a Broni e Biancavilla.

Nel primo caso, successivamente alla segnalazione di un significativo eccesso di mortalità per tumore maligno della pleura nell'area costituita dai Comuni di Broni, Cigognola, Redavalle e Stradella nel periodo 1980-1987 (SMR 556; IC95% 329-878), un'analisi dell'incidenza del MM pleurico nel decennio 1980-1989 ha portato alla stima di tassi di $16,2 \times 100.000$ /anno negli uomini e 9,2 nelle donne.^{34,35} Nel caso di Biancavilla fu evidenziato un eccesso di mortalità per tumore maligno della pleura fondato su 4 casi osservati e 0,9 attesi nel periodo 1988-1992,²⁸ poi confermato nel periodo 1995-2002 (uomini: SMR 439; IC90% 191-867; donne: SMR 612; IC90% 209-1.401).² La prima stima del tasso d'incidenza del MM pleurico, relativa agli anni 1988-2004, fu di 5,4 per 100.000 per casi certi e 13,9 per l'insieme dei casi certi e sospetti.³⁶

Come menzionato in precedenza, l'adozione in Italia a partire dal 2003 della ICD-10, con i codici morfologici C45.0 per il MM pleurico e C45.1 per il MM peritoneale, ha consentito un guadagno nell'accuratezza delle stime. Il codice C45.0 è stato utilizzato in una recente analisi dei dati di mortalità comunale in Italia, relativa al 2003-2009.³¹

Contestualmente, nel corso degli anni Duemila è andato progressivamente a sistema il Registro nazionale dei mesoteliomi, il cui Quinto Rapporto³⁷ fornisce un quadro esauriente relativo alla quasi totalità del territorio nazionale. Anche in questo contesto, tuttavia, l'analisi della mortalità per MM pleurico può rappresentare un elemento d'interesse per due motivi principali: la disponibilità di una più lunga serie storica e la copertura geografica anche delle Regioni che non hanno ancora messo a punto una rilevazione dei casi di MM allineata con i criteri di qualità del ReNaM, quali la Sardegna e la Calabria.

Per quanto riguarda la Sardegna, sarebbe importante aggiornare il precedente studio di mortalità (1980-2000), che aveva portato alla luce significativi eccessi di rischio a Cagliari, nel Sulcis Iglesiente e in altri specifici contesti, in particolare alla Maddalena, con SMR 540 basato su 11 casi osservati.³⁸ Per quanto riguarda la Calabria, non sono disponibili studi relativi all'intero territorio regionale, ma una recente indagine relativa a Crotona fa emergere un elemento d'interesse.³⁹ Nel periodo 2006-2012 la mortalità per MM pleurico osservata a Crotona è risultata di meno di tre casi osservati, quindi non pubblicata per motivi di tutela della *privacy*, ma contestualmente si rilevano nella popolazione maschile sette ricoverati, corrispondenti a un rapporto standardizzato di ospedalizzazione (SHR) di 176 (IC90% 95-325). In questo contesto, in vista dell'accertata presenza, in passato, di grandi quantità di amianto nel polo industriale crotonese, sarebbe auspicabile capire le motivazioni della discrepanza fra indicatori di mortalità e ospedalizzazione, al fine di pervenire a una migliore comprensione della situazione. Come illustrato precedentemente, infatti, nel caso del MM è prevedibile una

coerenza di massima fra indicatori di mortalità e ricoveri, quindi un'osservazione come quella relativa a Crotona, in assenza di dati sull'incidenza dei MM, è difficilmente interpretabile.

Infine, un'ulteriore considerazione a supporto dell'utilizzo del dato di mortalità per MM va riferita al contesto internazionale, caratterizzato da una maggioranza di Paesi nei quali l'utilizzo dell'amianto è ancora consentito, e che in linea generale non dispongono di sistemi di registrazione dei MM, che sono invece presenti soprattutto nei Paesi che nel passato sono stati produttori e utilizzatori di amianto, e successivamente hanno bandito l'impiego di questo minerale.⁴⁰

Le stime del numero annuo globale di casi di MM sono basate su dati di mortalità: circa 14.000 casi in 89 Paesi secondo le stime di Park et al. 2011 (che considerano comunque questa una sottostima),⁴¹ circa 59.000 per Prüss-Ustün et al. 2011.⁴² In Brasile e Colombia, Paesi tuttora produttori e utilizzatori di amianto, i decessi per MM in un quinquennio risultano essere, rispettivamente, 340 e 255, e anche queste vanno considerate come sottostime, in particolare in relazione alla complessità della diagnosi.⁴³

Si raccomandano, contestualmente, miglioramenti della qualità di dati di mortalità e incidenza. Rientra in questo ambito la valutazione del significato del codice C38.4 "tumori pleurici con esclusione del MM", che concettualmente dovrebbe riferirsi ad altri istotipi, come i rarissimi linfomi o sarcomi pleurici. In realtà in alcuni contesti, per esempio in America Latina, viene fatto un uso improprio di questo codice, includendovi casi di MM la cui documentazione clinica non rispetti tutti i complessi requisiti diagnostici di questa patologia.⁴⁴

Si raccomanda inoltre una lettura integrata dei dati epidemiologici relativi al MM con i dati relativi all'esposizione pregressa a fibre di amianto, ove disponibili.⁴⁴ C'è infatti ampio consenso sul fatto che ogni Paese disponga di proprie stime dell'impatto sanitario dell'amianto al fine di perseguire consapevolmente l'obiettivo del risanamento ambientale.

CONCLUSIONI

La grande diffusione degli studi di epidemiologia ambientale ha comportato un uso intensivo delle fonti di dati correnti che permettono di implementare gli studi scientifici senza il supporto di ingenti risorse economiche. Tali studi forniscono importanti indicazioni riguardanti il profilo di rischio delle popolazioni residenti in prossimità di aree a forte "pressione ambientale". Infatti lo studio del carico di patologie in un sito inquinato e/o di interesse per le bonifiche comporta la scelta delle fonti di dati adeguate e la valutazione attenta del peso da attribuire a ciascuna fonte. Per ciascuna delle patologie allo studio va effettuata un'attenta disamina di alcune caratteristiche quali: specificità o multifattorialità delle cause, letalità, latenza, frequenza nella popolazione generale/rarità dell'outcome, trend temporali dell'incidenza e della mortalità.

Questo contributo ha preso in considerazione i più comuni e utilizzati archivi di dati e ha preso ad esempio alcune neoplasie paradigmatiche, in particolare il MM. L'analisi degli aspetti critici nella scelta degli esiti andrebbe estesa anche ad altre importanti patologie non tumorali, identificando per ciascuna di

esse le fonti informative più adeguate. Patologie con manifestazioni acute e di breve durata dovrebbero essere studiate utilizzando ulteriori fonti informative che qui non sono state prese in considerazione (per esempio, l'archivio degli accessi al Pronto soccorso). Sarebbe infine auspicabile poter disporre di ulteriori fonti informative, quali quelle presenti nel nuovo sistema informativo sanitario (NSIS) del Ministero della salute: i certificati di assistenza al parto, le prestazioni ambulatoriali, le prescrizioni farmaceutiche. L'utilizzo e l'integrazione di tutte queste fonti sanitarie arricchirebbe la conoscenza dello stato di salute delle popolazioni oggetto degli studi, fornendo ulteriori strumenti per la valutazione di impatto e per gli interventi di politica sanitaria da effettuare. Le considerazioni fin qui riportate si pongono come spunto di riflessione sulle problematiche da affron-

tare sia al momento del disegno dello studio, con la scelta degli outcome su cui concentrare l'attenzione e delle adeguate fonti dei dati, sia al momento della lettura dei risultati, nel mettere a confronto le informazioni provenienti da archivi diversi.

Nel caso del MM, il dato d'incidenza rappresenta chiaramente il *gold-standard* ed è ragionevole prevedere una sostanziale coerenza con il dato di mortalità e di ospedalizzazione. Nelle Regioni italiane nelle quali il sistema di registrazione di MM non è ancora a regime, e nella maggior parte dei Paesi nei quali è tuttora consentita la lavorazione dell'amianto, tuttavia, la sorveglianza epidemiologica è ancora fondata prevalentemente su dati di mortalità, che dovranno essere usati con sempre maggiore efficacia per un effettivo contrasto alla diffusione del MM e più in generale delle patologie da amianto.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Ministero della sanità. *ICD-10: classificazione statistica internazionale delle malattie e dei problemi sanitari correlati: 10ª revisione*. 3 volumi. Roma, Istituto poligrafico e Zecca dello Stato, 2001.
2. Pirastu R, Iavarone I, Pasetto R, Zona A, Comba P (a cura di). SENTIERI - Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento: Risultati. *Epidemiol Prev* 2011;35(5-6 Suppl.4):1-204.
3. Lise M, Franceschi S, Buzzoni C et al. Changes in the incidence of thyroid cancer between 1991 and 2005 in Italy: a geographical analysis. *Thyroid* 2012;22:27-34.
4. Minelli G, Conti S, Manno V, Olivieri A, Ascoli V. The geographical pattern of thyroid cancer mortality between 1980 and 2009 in Italy. *Thyroid* 2013;23:1609-18.
5. Ministero della salute. *Classificazione delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche. Versione italiana della ICD-9-CM "International Classification of Diseases - 9th revision - Clinical Modification" 2007*. Roma, Istituto poligrafico e Zecca dello Stato, 2008.
6. Fano V, Forastiere F, Perucci CA. Utilizzo dei dati delle schede di dimissione ospedaliera per le analisi geografiche in Epidemiologia Ambientale. Rapporti ISTISAN 2005;05/1:104.
7. Biggeri A, Lagazio C, Catelan D, Pirastu R, Casson F, Terracini B. Ambiente e salute nelle aree a rischio della Sardegna. *Epidemiol Prev* 2006;30(1) Suppl 1.
8. *Rapporto Osservasalute 2013. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. Roma, Università Cattolica del Sacro Cuore, 2014.
9. Fritz A, Jack A, Parkin DM et al. (eds). *International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition*. Geneva, WHO, 2000.
10. International Agency for Research on Cancer; World Health Organization. *Updates to the International Classification of Diseases for Oncology, third edition (ICD-O-3)*. IARC/WHO 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://www.who.int/classifications/icd/updates/ICDO3updates2011.pdf>
11. Rossi S, Capocaccia R, De Angelis R, Gatta G (eds). Cancer burden in Italian regions. *Tumori* 2013;99(3):416-24.
12. Dianzani M.U., Dianzani I., Dianzani U. Cap. 2. Concetto di causa in patologia. In: *Istituzioni di Patologia Generale, 4a ed.* Torino, UTET Scienze Mediche, 2004: 7.
13. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71-96. Disponibile all'indirizzo: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/CA.2007.0010/epdf>
14. Dal Maso L, Lise M, Zambon P et al. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age-period-cohort effects. *Annals of Oncology* 2011;22(4): 957-63.
15. Pellegriti G, Frasca F, Regalbutto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer Update on Epidemiology and Risk Factors. *Journal of Cancer Epidemiology* 2013; 2013, Article ID 965212, 10 pages.
16. IARC International Agency for Research on Cancer. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans. Volumes 1 to 114. Disponibile all'indirizzo: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php> (last updated 4 november 2015).
17. Seow A, Duffy SW, McGee MA, Lee J, Lee HP. Breast cancer in Singapore: trends in incidence 1968-1992. *Int J Epidemiol* 1996;25(1):40-45.
18. Tominaga S, Aoki K, Fujimoto I, Kurihara M. *Cancer Mortality and Morbidity Statistics: Japan and the World-1994*. Tokyo, Japan Scientific Societies Press, 1994 (ripreso da Colditz GA Allred DC. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. MEDSCAPE - Public Health & Prevention. Disponibile all'indirizzo: <http://emedicine.medscape.com/article/1697353-overview> (last updated 17 december 2015).
19. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000;152(10):950-64.
20. Johansen Taber KA, Morisy LR, Osbahr III AJ, Dickinson BD. Male breast cancer: Risk factors, diagnosis, and management (Review). *Oncology Reports* 2010;24:1115-20.
21. Curado MP, Edwards B, Shin HR et al. *Cancer incidence in five continents. Vol IX*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2008.
22. Villeneuve S, Cyr D, Lyng E. Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: a case-control study in Europe. *Occup Environ Med* 2010;67:837-44.
23. Fazzo L, Carere M, Tisano F et al. Cancer incidence in Priolo, Sicily: a spatial approach for estimation of industrial air pollution impact. *Geospatial Health* 2016;11:320. doi:10.4081/gh.2016.320
24. Mirabelli D, Cavone D, Merler E et al. Non occupational exposure to asbestos and malignant mesothelioma in the Italian National Registry of Mesotheliomas. *Occup Environ Med* 2010;67(11):792-94.
25. Lilienfeld DE, Gunderson PD. The "Missing Cases" of Pleural Malignant Mesothelioma in Minnesota, 1979-81: Preliminary Report. *Public Health Rep* 1986;101(4):395-99.
26. Marinaccio A, Binazzi A, Branchi C et al. *Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi IV Rapporto ReNaM*. Roma, INAIL, 2012.
27. Di Paola M, Mastrantonio M, Comba P, Grignoli M, Maiozzi P, Martuzzi M. Territorial distribution of mortality from malignant tumors of the pleura in Italy. *Ann Ist Super Sanità* 1992;28(4):589-600.
28. Di Paola M, Mastrantonio M, Carboni M et al. Mortality from malignant pleural neoplasms in Italy in the years 1988-1992. Roma, Istituto superiore di sanità, 1996. (Rapporti ISTISAN, 96/40).
29. Mastrantonio M, Belli S, Binazzi A et al. Mortality from malignant pleural neoplasms in Italy (1988-1997). Roma, Istituto superiore di sanità, 2002. (Rapporti ISTISAN, 02/12).
30. Marinaccio A, Scarselli A, Binazzi A et al. Asbestos re-lated diseases in Italy: an integrated approach to identify unexpected professional or environmental exposure risks at municipal level. *Int Arch Occup Environ Health* 2008;81:993-1001. doi: 10.1007/s00420-007-0293-x
31. Fazzo L, Minelli G, De Santis M et al. Mesothelioma mortality surveillance and asbestos exposure tracking in Italy. *Ann Ist Super Sanità* 2012;48(3):300-10. doi: 10.4415/ANN_12_03_11
32. Bruno C, Comba P, Maiozzi P, Vetrugno T. 1996. Accuracy of death certification of pleural mesothelioma in Italy. *Eur J Epidemiol* 1996;12:421-3. doi: 10.1007/BF00145308
33. Gorini G, Merler E, Chellini E, Crocetti E, Costantini AS. Is the ratio of pleural mesothelioma mortality to pleural cancer mortality approximately unity for Italy? Considerations from the oldest regional mesothelioma register in Italy. *Br J Cancer* 2002;86:1970-71. doi: 10.1038/sj.bjc.6600363
34. Di Paola M, Mastrantonio M, Comba P, Marsili G, Paoletti L. Distribuzione territoriale della mortalità per tumore maligno della pleura in Lombardia. *Ann Ist Sup Sanità* 1991;27:651-56.
35. Magnani C, Comba P, Di Paola M. Mesoteliomi pleurici nell'Oltrepò Pavese: mortalità, incidenza e correlazioni con un insediamento del cemento-amianto. *Med Lav* 1994;85:157-60.
36. Bruno C, Belli S, Cernigliaro A et al. An estimate of pleural mesothelioma incidence in Biancavilla, Sicily, Italy, 1988-2004. *Eur J Onc* 2007;12:183-87.
37. INAIL, gruppo di lavoro ReNaM (a cura di). *Il Registro nazionale dei mesoteliomi - V Rapporto*. Roma, INAIL, 2015.
38. Marinaccio A, Altavista P, Binazzi A et al. Mortalità per tumore maligno della pleura e casi indennizzati per asbestosi nei comuni della Sardegna 1980-2000. *Epidemiol Prev* 2005;29(5-6 Suppl):57-62.
39. Carere M, Comba P, Conti S, Minelli G, Pitimada M. Caso studio sul sito di interesse nazionale di Crotone. In: Comba P, Pitimada M (a cura di). *Studio epidemiologico dei siti conta-*

- minati della Calabria: obiettivi, metodologia, fattibilità*. Roma, Istituto superiore di sanità, 2016. (Rapporti ISTISAN, 16/9:88-97).
40. Marsili D, Terracini B, Santana VS et al. Prevention of Asbestos-Related Disease in Countries Currently Using Asbestos. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13(5). pii: E494. doi: 10.3390/ijerph13050494
41. Park EK, Takahashi K, Hoshuyama T et al. Global magnitude of reported and unreported mesothelioma. *Environ Health Perspect* 2011;119(4):514-18. doi: 10.1289/ehp.1002845
42. Prüss-Ustün A, Vickers C, Haefliger P, Bertollini R. Knowns and unknowns on burden of disease due to chemicals: a systematic review. *Environ Health* 2011;10:9. doi: 10.1186/1476-069X-10-9
43. Pasetto R, Terracini B, Marsili D, Comba P. Occupational burden of asbestos-related cancer in Argentina, Brazil, Colombia, and Mexico. *Ann Glob Health* 2014;80(4):263-38. doi: 10.1016/j.aogh.2014.09.003
44. Marsili D, Comba P, Pasetto R, Terracini B. International scientific cooperation on asbestos-related disease prevention in Latin America. *Ann Glob Health* 2014;80(4):247-50. doi: 10.1016/j.aogh.2014.09.002