

Il Registro mesoteliomi Lombardia, Centro operativo regionale (COR) del Registro nazionale mesoteliomi: aspetti organizzativi

The Lombardy Mesothelioma Register, Regional Operating Centre (ROC) of National Mesothelioma Register: organizative aspects

Carolina Mensi,^{1,2} Lorenzo Termine,³ Zulejka Canti,³ Giuseppe Rivolta,¹ Luciano Riboldi,¹ Angela Cecilia Pesatori,^{1,2} Gerolamo Chiappino²

¹ Dipartimento di medicina preventiva, ambientale e del lavoro, Fondazione IRCCS-Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano.

² Dipartimento di medicina del lavoro, Clinica del lavoro «Luigi Devoto», Università degli Studi di Milano.

³ Scuola di specializzazione in medicina del lavoro, Università degli Studi di Milano.

Corrispondenza: Carolina Mensi, Registro mesoteliomi lombardia, Clinica del lavoro «Luigi Devoto», via S. Barnaba 8, 20122 Milano. e-mail: Carolina.Mensi@unimi.it.

Cosa si sapeva già

■ In Lombardia esistevano esclusivamente iniziative locali di rilevazione dell'incidenza di mesotelioma maligno (Varese, Brescia, Bergamo).

Cosa si aggiunge di nuovo

■ Dal 2000 si ha la possibilità di una raccolta sistematica di tutti i casi di mesotelioma maligno che si verificano in soggetti residenti in Lombardia, secondo procedure standardizzate dal Registro mesoteliomi nazionale (ReNaM dell'ISPE-SL). Ciò permette un'analisi più dettagliata e approfondita delle possibili esposizioni ad amianto, ivi comprese nuove e non sospettate situazioni di rischio. Inoltre permette una tutela più efficace dei soggetti riconosciuti affetti da tale patologia.

Riassunto

Il Registro mesoteliomi della Lombardia (RML) raccoglie tutti i casi di mesotelioma maligno (MM) incidenti a partire dal 1 gennaio 2000 nei soggetti residenti in Lombardia. Per ogni caso segnalato al Registro da parte degli ospedali lombardi, la diagnosi viene accertata attraverso un esame approfondito delle cartelle cliniche e formulata in accordo alle linee guida ISPE-SL. Per i casi confermati si verifica l'eventuale esposizione ad amianto attraverso la somministrazione diretta o indiretta (parenti) di un questionario standardizzato. Le informazioni raccolte vengono sottoposte a un panel di esperti (igienisti industriali, medici del lavoro, epidemiologi) per giungere a una classificazione conclusiva. Le verifiche di completezza dei dati in possesso al RML vengono periodicamente attuate mediante confronto con le schede di dimissione ospedaliera e con i certificati di morte codificati con codice 163 (ICD IX).

I risultati esaminati in questo contributo si riferiscono al periodo di osservazione 2000-2004. I casi finora conclu-

si dal Registro sono 887: per il 70,6% la diagnosi è stata confermata. Il tasso d'incidenza complessivo per MM pleurico in Lombardia calcolato per il 2000 (unico anno completamente valutato), standardizzato per sesso ed età, è risultato di 2,4 per 100.000 (maschi 3,7; femmine 1,4), lievemente più elevato rispetto ai dati nazionali. Nel 70,5% dei casi conclusi come MM certi o probabili, è stata riconosciuta un'esposizione ad amianto, in particolare nel 64,5% è emersa una eziologia professionale.

Il Registro ha maturato esperienza nella capacità di costruzione di una rete informativa efficiente, nell'elaborazione e archiviazione dei dati, nella progettazione di linee di ricerca e strategie di rivalutazione critica dei dati; tale patrimonio di conoscenze costituisce un modello trasferibile alla sorveglianza epidemiologica di altre neoplasie professionali (ad esempio le neoplasie naso-sinusal). (*Epidemiol Prev* 2007; 31(5): 283-289)

Parole chiave: mesotelioma maligno, registro, epidemiologia

Abstract

The Lombardy Mesothelioma Register (LMR) collects all incident cases of Malignant Mesothelioma (MM) occurring since January 1, 2000 in residents of the Lombardy Region. For each «possible case» reported to the Registry by Lombardy

hospitals, diagnosis is ascertained through examination of clinical records (including histology reports) according to ISPE-SL Guidelines. For confirmed cases, a standardized questionnaire is administered to the subject or next-of-kin in order to verify the possible sources of asbestos exposure in his/her

lifetime. A panel composed of industrial hygienists, occupational health physicians and occupational epidemiologists evaluate asbestos exposure in the workplace and environmental settings. Case ascertainment completeness is routinely verified using other sources such as hospital discharge records and death certificates coded as 163 (ICD IX). In the period 2000-2004, 1563 cases were collected, of whom 887 have been evaluated: the diagnosis was confirmed for 626 (70.6%) out of 887 evaluated cases. The age and gender standardized incidence rate for pleural mesothelioma in the Lombardy Region, in the year 2000 (the only one with completed data), was 2.4 (males 3.7; females 1.4) per 100,000 residents/year. The 70.5% of certain and probable MM has an

asbestos exposure, in particular the 64.5% of cases has an occupational exposure.

The experience gathered over the years by the LMR has allowed to implement an efficient information network among different institutions and health services. In addition practical skills have been gained in processing epidemiological data, a useful tool to address new scientific hypothesis and to plan ad-hoc researches. In our experience the LMR represents a potential resource transferable to the epidemiological surveillance of different occupational tumours (i.e. sinonasal cancers). (Epidemiol Prev 2007; 31(5): 283-289)

Key words: malignant mesothelioma, register, epidemiology

Introduzione

Il Registro mesoteliomi della Lombardia (RML), istituito nel gennaio 2000 con DGR VI/2490 del 22.09.1995 in attuazione di quanto previsto dall'art. 36 del DLgs 277/91 e dal successivo DPCM 308/2002, nato per un accordo tra Clinica del lavoro di Milano e Regione Lombardia (Direzione generale sanità), opera quale Centro operativo regionale (COR) del Registro nazionale mesoteliomi (ReNaM), che ha sede presso l'ISPESL (Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza sul lavoro). Il Registro raccoglie in modo sistematico tutti i casi di mesotelioma maligno (pleurico, peritoneale, pericardico e della tunica vaginale del testicolo) con prima diagnosi successiva al 31.12.1999 tra i residenti nella regione Lombardia. L'esigenza di istituire un registro dei mesoteliomi deriva dalla necessità di acquisire conoscenze utili ad affrontare un problema sanitario rilevante e attuale e per contribuire a chiarire almeno alcune delle numerose questioni di carattere scientifico e medico-legale connesse a tale patologia:

- il mesotelioma è un tumore complesso poichè il tessuto da cui si origina è caratterizzato da estremo polimorfismo biologico, tanto che la diagnosi istologica è spesso di difficile definizione;
- l'amianto, principale agente causale di questo tumore, è dotato di biopersistenza indefinita e può essere considerato cancerogeno atipico in quanto il suo effetto non è strettamente correlato alla dose cumulativa, di conseguenza il tumore può insorgere anche dopo dosi espositive estremamente basse;
- la relativa rarità del mesotelioma, anche nei gruppi ad alta esposizione, conferma l'esistenza di meccanismi di suscettibilità individuale che devono ancora essere chiariti;
- la lunga latenza (mediamente 30 anni) fa sì che si osservi proprio in questi anni un progressivo aumento dell'incidenza, associata però a oggettive difficoltà nella ricostruzione delle condizioni espositive e quindi della possibile attribuzione eziologica.

I principali obiettivi che il RML si pone, di concerto con l'attività del Registro nazionale, sono i seguenti:

- rilevare l'incidenza e la distribuzione territoriale del mesotelioma in Lombardia;
- accertare l'eventuale pregressa esposizione ad amianto;
- documentare gli avvenuti usi industriali dell'asbesto, riconoscendo anche fonti inattese di esposizione;
- promuovere progetti di ricerca su aspetti specifici inerenti la patologia o le esposizioni;
- fornire, grazie alla collocazione del Registro all'interno di un Dipartimento ospedaliero-universitario (la Clinica del lavoro), assistenza sia sanitaria sia medico-legale al paziente e/o ai suoi familiari.

Di seguito, sono descritti i flussi informativi/organizzativi e le metodologie di raccolta, verifica e archiviazione dei dati inerenti ciascun caso di mesotelioma che entra a far parte del Registro. Vengono inoltre presentati i dati preliminari relativi alla distribuzione dei casi in base all'eventuale esposizione ad amianto e all'attività di supporto e assistenza per gli aspetti medico legali.

Materiali e metodi

Flusso informativo per l'individuazione dei casi di mesotelioma

La popolazione sorvegliata in base al censimento 2001 è di 9.121.643 unità (4.433.244 uomini e 4.688.399 donne). Il Sistema sanitario regionale si avvale di 15 aziende sanitarie (ASL), 29 aziende ospedaliere (AO), 6 istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) e 188 strutture di ricovero e cura accreditate. In particolare sono presenti 12 reparti di chirurgia toracica, 47 di pneumologia e 38 servizi di anatomia patologica.

La segnalazione di ogni caso sospetto è effettuata da reparti di diagnosi e cura (prevalentemente pneumologia e chirurgia toracica), ma soprattutto dai servizi di anatomia patologica, mediante l'inoltro via fax o e-mail di un'apposita scheda di segnalazione (figura 1).

Per ciascun caso segnalato viene effettuata una ricostruzione dettagliata della storia clinica del paziente mediante acquisizione di tutta la documentazione clinica necessaria a confermare la diagnosi: anamnesi, storia clinica, esami stru-

mentali (Rx, TC), descrizione del prelievo biotico (torascopia, agobiopsia, intervento chirurgico), esame citologico e/o istologico ed eventuale follow-up del paziente. Se la documentazione clinica risultasse insufficiente il Registro richiede ulteriori cartelle cliniche, talora avvalendosi della collaborazione del medico di medicina generale.

Solo per i casi con diagnosi clinica confermata si procede alla ricostruzione delle possibili fonti espositive ad amianto attraverso un colloquio durante il quale viene somministrato un questionario standardizzato elaborato dall'ISPEL. La raccolta anamnestica è demandata al personale sanitario del Servizio prevenzione e sicurezza negli ambienti di lavoro (SPSAL): medici del lavoro e/o personale non medico (infermieri professionali o assistenti sanitari) addestrati mediante corsi di formazione organizzati dal RML.

Nei casi in cui presso l'ospedale che ha formulato la diagnosi sia presente un'unità operativa ospedaliera di medicina del lavoro (UOOML) è quest'ultima che raccoglie le informazioni anamnestiche e la documentazione clinica, che successivamente vengono inviate al RML.

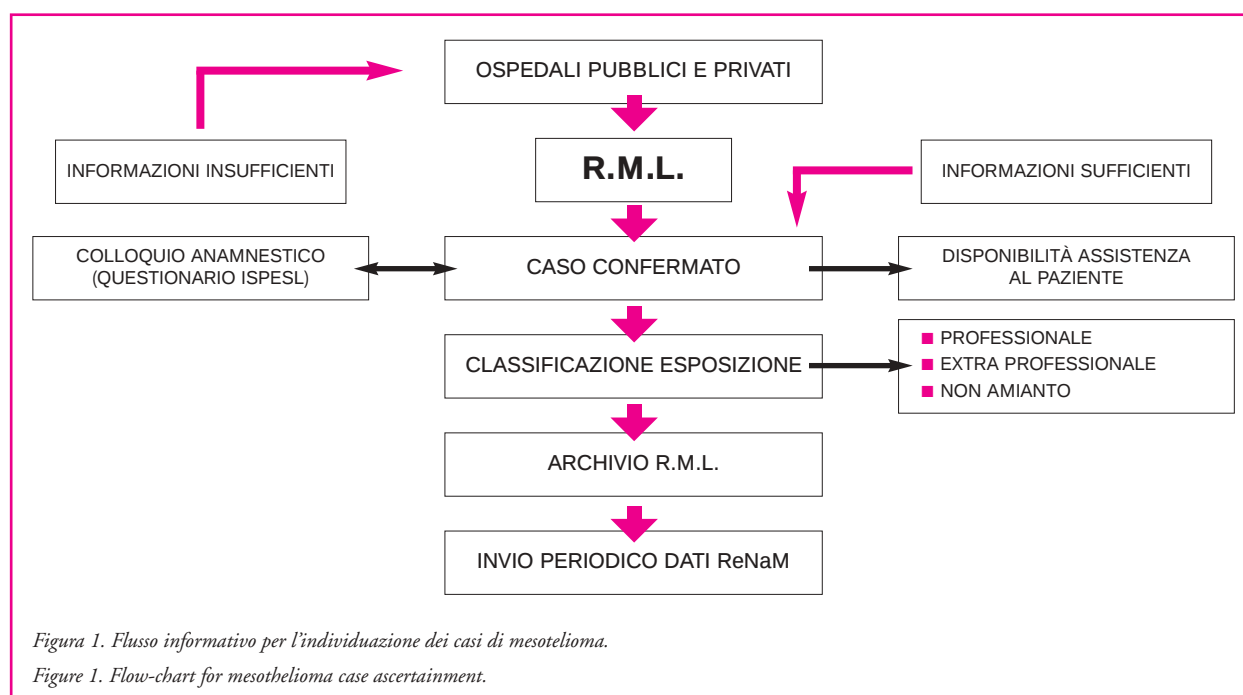
Quando necessario e possibile, le informazioni raccolte vengono integrate mediante il contatto con ex-colleghi di lavoro, l'esame di archivi regionali relativi alle ditte che utilizzavano amianto, la verifica di eventuali bonifiche da amianto avvenute nell'azienda, la richiesta agli SPSAL di approfondimenti e/o sopralluoghi. Queste procedure, sebbene non suggerite dalle linee guida ISPEL,¹ sono utilizzate per migliorare quantità e qualità delle informazioni raccolte.

Procedure per la valutazione dei casi di mesotelioma segnalati

I dati clinici e le informazioni inerenti l'esposizione ad amianto vengono elaborate in forma di relazione e sottoposte a un panel di figure professionali esperte, il Gruppo di valutazione, allo scopo di giungere a una classificazione sia della storia clinica che di quella espositiva in applicazione delle linee guida ISPEL.¹

Il Gruppo di valutazione è composto da 6 componenti fissi, specialisti in medicina del lavoro, anatomia patologica, oncologia, pneumologia, epidemiologia, igiene e tecnologia industriale; si può anche avvalere di collaborazioni esterne di volta in volta attivate a fronte di specifiche problematiche. In riunioni settimanali il Gruppo valuta, per ciascun caso, dapprima la documentazione clinica e solo successivamente le informazioni riguardanti l'eventuale esposizione ad amianto. Viene in tal modo dapprima confermata o meno la diagnosi e successivamente ricostruito l'eventuale nesso di causa con la formulazione di giudizi corredata, quando necessario, da adeguata motivazione.

Nella sua attività il Gruppo opera tenendo presente che la diagnosi di mesotelioma non può essere soltanto istologica-istochimica, in quanto nessuno dei metodi d'indagine attualmente utilizzati, neppure con l'applicazione dei più moderni metodi immunoistochimici, consente di porre diagnosi definitiva quando gli aspetti clinico-radiologici non fossero compatibili. L'esperienza del Registro conferma che il *multimodal approach*, e soprattutto la collaborazione interdisciplinare delle figure profes-



2000	2001	2002	2003	2004	totale
casi sospetti segnalati					
228	341	367	534	487	1.957
casi con documentazione completa					
272	285	319	352	335*	1.563

(*) Non ancora ultimata verifica di completezza SDO e mortalità cod. 163 (ICD IX)

Tabella 1. Casistica del Registro Mesoteliomi Lombardia (RML). Anni 2000-2004.

Table 1. Distribution of reported and confirmed incident cases in the period 2000-2004.

sionali impegnate nell'iter diagnostico del mesotelioma, rappresenta una strategia efficace per raggiungere una diagnosi accurata.²⁻¹⁶

E' importante ribadire che la valutazione dell'esposizione ad amianto viene eseguita solo dopo che la diagnosi clinica di mesotelioma è stata confermata. In tal modo si evita un *bias* di informazione in quanto la conoscenza di una pregressa esposizione ad amianto tende invariabilmente a condizionare il giudizio diagnostico.

Per i casi confermati con diagnosi certa e probabile e per i quali sia riconosciuta un'eziologia professionale, ma non ancora denunciati all'autorità competente e/o all'INAIL (circa il 25%), il RML adempie agli obblighi di legge: compilazione della denuncia-referto e del primo certificato di malattia professionale. Tutti i casi conclusi vengono raccolti in un archivio cartaceo e in uno informatizzato utilizzando un apposito software fornito dall'ISPESL. I dati informatizzati sono periodicamente inviati al ReNaM secondo una procedura standardizzata.

Controlli di qualità effettuati

Il Registro attua procedure di controllo di qualità sui propri dati servendosi di una serie d'indici che ne confermano completezza e accuratezza.¹⁷

La **completezza** dei casi raccolti viene garantita dall'incrocio (linkage) di banche dati differenti:

- la ricerca attiva e periodica dei casi presso tutti i servizi di anatomia patologica con cadenza almeno semestrale;
- l'esame delle schede di accettazione/dimissione ospedaliera (SDO) attraverso l'estrazione dei ricoveri per mesotelioma pleurico (ICD IX = 163) con cadenza annuale;
- l'esame dei registri di mortalità delle ASL (certificati di morte con causa codificata ICD IX = 163). Anche per i

casi attinti dai registri di mortalità si cerca di ricostruire la storia clinica con la collaborazione dei medici curanti, che forniscono periodo e ospedale di ricovero del soggetto e fanno da tramite per il contatto con i familiari per la successiva raccolta anamnestica;

■ il confronto o linkage con altre fonti specializzate quali l'INAIL e i Registri tumori finora attivati in Lombardia (Varese, Sondrio e Mantova). Per quanto riguarda l'INAIL il Registro effettua con cadenza annuale un linkage tra i casi di mesotelioma a eziologia professionale e l'archivio dell'istituto assicuratore dei casi denunciati. Inoltre al Registro vengono sistematicamente segnalati i casi di mesotelioma che abbiano fatto richiesta di indennizzo all'ente assicuratore.

L'**accuratezza diagnostica** è invece controllata attraverso il monitoraggio di alcuni indicatori, quali:

- proporzione di casi confermati istologicamente;
- distribuzione dei casi per codice di certezza diagnostica: mesotelioma maligno (MM) certo, MM probabile, MM possibile;
- rapporto mortalità/incidenza (M/I) sulla base dei decessi codificati 163;
- proporzione dei casi con solo certificato di morte (DCO, *death certificate only*).

L'**accuratezza di diagnosi eziologica** è controllata attraverso i seguenti indicatori:

- proporzione dei casi con definizione anamnestica (sui soli casi definiti istologicamente e su tutti i casi);
- distribuzione dei casi per modalità di intervista (intervista diretta, indiretta, o assente).

Risultati

Casistica complessiva del Registro regionale

Il numero delle segnalazioni pervenute negli anni 2000-2004, è riportato nella tabella 1. E' importante tener presente che le segnalazioni pervenute in ciascun anno possono essere relative anche a casi la cui diagnosi è stata formulata in anni precedenti (questo spiega come nel 2000 i casi documentati siano più numerosi di quelli segnalati nello stesso anno) o che non risiedevano in Lombardia (questi ultimi vengono quindi notificati ai rispettivi COR di appartenenza e/o all'ISPESL). Dei 1.957 casi segnalati, sono state completate le procedure di raccolta e verifica di tutta la documentazione indispensabile al RML, complessivamente per 1.563 soggetti. Di questi 887 casi sono stati esaminati dal

Tabella 2. Distribuzione in relazione alla diagnosi dei casi conclusi al 31.12.2004 dal RM. Anni 2000-2004.

Table 2. Results of diagnostic review by year of incidence. Period 2000-2004.

diagnosi	2000	2001	2002	2003	2004	totale	%
mesotelioma certo	189	157	76	42	13	477	53,8
mesotelioma probabile	49	28	11	8	0	96	10,8
mesotelioma possibile	28	17	5	2	1	53	6,0
non mesotelioma	64	56	54	59	28	261	29,4
totale	330	258	146	111	42	887	100

Gruppo di valutazione e archiviati (tabella 2) nel periodo 2000-2004; i rimanenti 676 devono ancora essere valutati. La maggior parte dei mesoteliomi ha avuto origine dalla pleura (93,6%) mentre 32 casi (5,1%) erano mesoteliomi peritoneali; si confermano molto rari i casi di mesotelioma pericardico (0,3%) e della tunica vaginale del testicolo (1%).

La raccolta delle informazioni relative alla storia lavorativa e all'eventuale esposizione extraprofessionale ad amianto dei 626 casi clinicamente confermati non è stata possibile solo in 29 casi (4,6% circa) per rifiuto del colloquio anamnestico da parte di paziente e/o dei parenti o perché il soggetto deceduto non aveva parenti rintracciabili. In 387 casi (61,8%) il questionario è stato somministrato direttamente al paziente, mentre per 210 (33,5%) le informazioni sono state reperite dai familiari.

Nella tabella 3 è riportata la valutazione dell'esposizione ad amianto per i 573 MM a elevato grado di certezza diagnostica: nel 70,5% dei casi è stato possibile riconoscere una pregressa esposizione ad amianto, mentre nel restante 29,5 o è stata esclusa (6,6%) o non è stato possibile rintracciarla né escluderla (22,9%). L'esposizione professionale è stata riconosciuta in 370 casi su 573 (pari al 64,5%) e nel 50% di essi il Registro ha fornito supporto ai pazienti e/o parenti nella gestione delle pratiche medico-legali. Si precisa che la categoria di esposizione «non valutata» è stata da noi introdotta per i soggetti nei quali non era stata possibile la raccolta anamnestica e si differenzia quindi dalle categorie «improbabile», «ignota» e «non classificabile» per la cui descrizione dettagliata si rimanda alle linee guida ISPESL.¹

Il tasso d'incidenza complessivo per mesotelioma pleurico in Lombardia calcolato per l'anno 2000 (unico anno con casistica completamente valutata), includendo tutti i casi di MM pleurico certo e probabile, standardizzando per sesso ed età e utilizzando come popolazione di riferimento quella ISTAT 1991, è risultato di 2,4 per 100.000 (IC 95% 2,0-2,7). I tassi lombardi, espressi per 100.000 abitanti, nei due sessi sono: 3,7 (IC 95% 3,1-4,3) nei maschi e 1,4 (IC 95% 1,1-1,7) nelle femmine e risultano superiori a quelli registrati da ReNaM sia nel 1997 (maschi 3,0 (IC 95% 2,6-3,3); femmine 1,1 (IC 95% 0,9-1,3),¹⁸ che nel 2000 (maschi 3,5; femmine 1,2).¹⁹

Completezza e accuratezza dei dati raccolti

La valutazione della completezza dei dati relativa agli anni 2000-2004 è stata effettuata tramite lo studio delle schede di accettazione e dimissione ospedaliera (SDO) con diagnosi codificata 163 (tumore maligno della pleura), ottenute dal servizio epidemiologico della regione Lombardia. La proporzione media dei casi di mesotelioma recuperati esclusivamente attraverso questa fonte informativa è del 19%, con un trend in diminuzione: 25,7% nel 2000 e 17,9% nel 2003;

esposizione	casi	%
professionale certa	297	51,7
professionale probabile	30	5,3
professionale possibile	43	7,5
ambientale	25	4,4
extra-lavorativa	2	0,4
familiare	7	1,2
improbabile	38	6,6
ignota	78	13,6
non classificabile	32	5,6
non valutabile*	21	3,7
totale	573	100

* Non valutabile = intervista non eseguita

Tabella 3. Esposizione ad amianto nei casi di mesotelioma maligno certo e probabile (n.=573). Anni 2000-2004.

Table 3. Asbestos exposure in certain and probable malignant mesothelioma (n.=573). Period 2000-2004.

per il 2004 i dati sono incompleti in quanto la verifica non è ancora ultimata. E' in corso anche il linkage con gli archivi di mortalità di ogni ASL, dato che la Lombardia non dispone infatti di un Registro regionale di mortalità.

Tra gli indicatori di accuratezza dei dati in possesso del RML ricordiamo che la proporzione di casi diagnosticati come mesoteliomi (certi, probabili, possibili) che dispone di conferma istologica, pertanto con elevata definizione diagnostica, è del 91,4%. L'investigazione anamnestica è disponibile per 597 sul totale dei 626 casi confermati (95,3%), e nel 96,1% di quelli con esame istologico. Il rapporto mortalità/incidenza, distinto per sesso, è stato rispettivamente di 1,0 per i maschi e 0,8 per le femmine; non risulta attualmente nessun caso per il quale si dispone esclusivamente del certificato di morte (DCO).

Discussione

Le prime esperienze di sorveglianza epidemiologica del MM sono maturate in Italia con diffusione regionale: nel 1988 in Toscana viene istituito l'Archivio regionale toscano dei mesoteliomi maligni;²⁰ nel 1989, viene istituito il Registro mesoteliomi della Puglia,²¹ e nel 1990 quello del Piemonte.²² In Liguria ed Emilia-Romagna la sorveglianza epidemiologica si attiva prima a livello comunale (Genova nel 1994 e Reggio Emilia nel 1993) per poi estendersi nel 1996 a tutto il territorio regionale.^{23,24}

In questo contesto nasce e si sviluppa l'esperienza del Registro mesoteliomi della Lombardia. Esaminando i risultati dei primi 5 anni di attività del Registro lombardo, si osserva che le segnalazioni di sospetti casi di MM mostrano un notevole incremento a partire dal 2000; questo dato testimonia un progressivo miglioramento e perfezionamento nella realizzazione e nell'entrata a regime dei flussi informativi accanto a un aumento dell'incidenza. Il primo quinquennio di attività, ha permesso di collaudare le numerose

collaborazioni esterne al Registro che riguardano la segnalazione dei casi, la trasmissione della documentazione clinica, la raccolta di informazioni relative al rischio amianto. In particolare va segnalata la preziosa collaborazione delle UOOML e dei Servizi PSAL delle ASL, che a partire dall'anno 2002 si sono fatti carico della raccolta anamnestico-espositiva. Dal gennaio 2000 a oggi il RML ha ricevuto oltre 2.500 segnalazioni di casi sospetti di MM e il flusso delle segnalazioni prosegue con regolarità.

La casistica esaminata dal Gruppo di valutazione nel quinquennio 2000-2004 comprende 887 casi potenziali, dei quali 573 (64,6%) sono risultati essere mesoteliomi maligni certi e probabili, ossia caratterizzati da un elevato grado di certezza diagnostica. La presenza di esame istologico, corredato da indagini immunoistochimiche ed effettuato su materiale adeguato, testimonia l'elevata competenza clinico-diagnostica dei Servizi di anatomia patologica degli ospedali lombardi. La percentuale di casi con diagnosi istologica è più elevata di quella riscontrata in altri registri, ma è probabilmente attribuibile al diverso periodo di osservazione: per esempio nel Registro mesoteliomi dell'Emilia Romagna²⁴ e della Liguria²³ la proporzione di casi confermati istologicamente è pari rispettivamente a 87% e 62% e si riferisce ad anni antecedenti al 2000. Del resto la quota di mesoteliomi senza valutazione istologica pesa soprattutto in quei casi ove sia controindicata qualsiasi procedura invasiva, a causa dell'età avanzata e/o delle precarie condizioni di salute del paziente.

La significativa quota di casi con diagnosi non confermata evidenzia la difficoltà di diagnosi differenziale fra mesotelioma e localizzazioni metastatiche pleuriche e/o peritoneali, identificate mediante la raccolta e lo studio di tutta la documentazione clinica inerente ciascun caso e non basandosi esclusivamente sul referto istologico.

A tutt'oggi per il Registro lombardo si può ritenere conclusa la casistica incidente nell'anno 2000 e in via di conclusione quella relativa all'anno 2001. Si conferma che la sede maggiormente interessata è quella pleurica. Questa distribuzione di sede è conforme a quelle osservate anche in altri registri.¹⁹

Nel corso degli anni il numero di casi recuperati esclusivamente mediante consultazione delle SDO è andato diminuendo; ciò può essere attribuito alla buona entrata a regime dei flussi di segnalazione attiva dei casi presso ospedali e case di cura che collaborano col Registro. Ad avvalorare tale ipotesi è anche il fatto che, già a partire dallo studio delle SDO 2001, non si sono più registrati ospedali a elevato numero di «sospetti casi» non segnalati al RML. Inoltre, è da notarsi che la maggior parte dei casi rintracciati esclusivamente mediante SDO riguarda pazienti che, per l'età avanzata e/o per il quadro clinico compromesso, non trovano indicazione al prelievo biotico. Nel commentare i tassi di incidenza elaborati dal RML,

occorre tenere presente che nella nostra regione, prima del 2000, non esisteva un sistema di rilevazione di tale patologia, ma solo dei dati di mortalità riferiti a MM pleurico. In generale l'incidenza di mesoteliomi registrata in Italia, sia essa attinta dalla mortalità o stimata come dato medio di incidenza calcolata in Regioni ove era già attivo un Registro di patologia, si colloca entro valori presenti tra le nazioni occidentali industrializzate ed entro i valori europei.²⁶ Nei dati italiani emerge l'elevata incidenza di mesoteliomi registrata in entrambi i sessi dai Registri tumori di Genova e Trieste, la più alta al mondo rispetto a tutti i 150 Registri tumori inclusi nel volume IARC del 1997.²⁷ Per quanto riguarda i dati di mortalità, Mastrantonio et al.²⁸ hanno pubblicato i tassi standardizzati a livello regionale, provinciale e comunale per tumore maligno della pleura con riferimento agli anni 1988-1997 e hanno segnalato Liguria, Lombardia, Piemonte e Friuli-Venezia Giulia quali regioni con i tassi di mortalità significativamente più elevati rispetto a quelli nazionali. La Lombardia, con un tasso di mortalità di 2,07 per 100.000 (2,59 e 1,64 rispettivamente per maschi e femmine), si colloca dopo il Piemonte (3,42 e 2 per 100.000) e la Liguria (7,81 e 2,07 per 100.000) per entrambi i sessi e dopo il Friuli-Venezia Giulia (4,18 per 100.000) specificamente per il sesso maschile. È utile ricordare che nella popolazione generale il tasso stimato in assenza di esposizione occupazionale è di 0,1-0,2 per 100.000.²⁹

I tassi di incidenza complessivi di mesotelioma pleurico calcolati dal RML risultano superiori rispetto a quelli registrati a livello nazionale.^{18,19} La ricerca attiva della documentazione clinica di ogni singolo caso, unitamente alla collaborazione con le Direzioni sanitarie degli ospedali, i Servizi di anatomia patologica e radiologia, i medici di medicina generale, hanno garantito l'acquisizione delle cartelle cliniche e dei referti indispensabili per giungere ad una conclusione diagnostica: finora nessun caso è provvisto esclusivamente del certificato di morte. Il rapporto mortalità/incidenza per l'anno 2000 è prossimo a uno e ribadisce l'accuratezza dei dati acquisiti ed elaborati dal RML.

L'elevata proporzione di casi per i quali sono disponibili informazioni espositive complete (95,3%) è un indicatore di buona qualità del Registro lombardo. Tale percentuale è più elevata rispetto a quella di altri Registri italiani che non risulta superiore all'85%,²³⁻²⁵ soprattutto se si fa riferimento alla quota di casi intervistati direttamente e quindi con una ricostruzione dell'eventuale esposizione maggiormente dettagliata e completa. Il contatto dei parenti, in caso di morte o di precarie condizioni del paziente, predilige il coniuge e/o i figli e si estende, ove necessario, al coinvolgimento di ex-colleghi di lavoro per completare le informazioni. La quota di casi in cui è stato possibile documentare una pregressa esposizione ad

amianto è confrontabile con il dato degli altri Registri regionali. La ricostruzione della storia espositiva vede nella collaborazione tra COR, SPSAL e UOOML uno strumento indispensabile soprattutto per il recupero tempestivo e accurato della documentazione anamnestico-espositiva: il giudizio espositivo necessita, infatti, di un supporto documentale adeguato e sufficiente a comprovare le conclusioni del RML anche in sede medico-legale.

L'esperienza del RML maturata in questi anni nella capacità di costruzione di una rete informativa efficiente (con ospedali, ASL, INAIL e Regione Lombardia), nell'elaborazione e archiviazione dei dati, nella progettazione di linee di ricerca (per esempio analisi dell'esposizione in settori lavorativi non convenzionalmente noti per il rischio amianto) e strategie di rivalutazione critica dei dati, nella assistenza medico-legale per i pazienti e/o i familiari, nella organizzazione e ottimizzazione del personale, nella creazione di un laboratorio didattico in seno alla Scuola di specializzazione in medicina del lavoro, costituiscono un patrimonio di conoscenze ed esperienze potenzialmente trasferibili alla sorveglianza epidemiologica di altre neoplasie ad elevata frazione eziologica professionale (ad esempio le neoplasie nasosinusal).

Conflitti di interesse: nessuno

Bibliografia

- ISPEL. *Linee Guida per la rilevazione e la definizione dei casi di mesotelioma maligno e la trasmissione delle informazioni all'ISPEL da parte dei Centri Operativi Regionali*. Seconda edizione. Roma, ISPEL, 2003.
- Cesar A, Moran MD, Mark R, Wick MD, Saul Suster MD. The role of immunohistochemistry in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2000; 17: 178-83.
- Robb JA. Mesothelioma versus adenocarcinoma: false positive CEA and Leu-M1 staining due to hyaluronic acid. *Hum Pathol* 1989; 20(4): 400.
- Frisman DM, McCarthy WF, Schleiff P, Buckner SB, Nocito JD Jr, O'Leary TJ. Immunocytochemistry in the differential diagnosis of effusions: use of logistic regression to select a panel of antibodies to distinguish adenocarcinomas from mesothelial proliferations. *Mod Pathol* 1993; 6(2): 179-84.
- Attanoos RL, Griffin A, Gibbs AR. The use of immunohistochemistry in distinguishing reactive from neoplastic mesothelium. A novel use for desmin and comparative evaluation with epithelial membrane antigen, p53, platelet-derived growth factor-receptor, P-glycoprotein and Bcl-2. *Histopathology* 2003; 43(3): 231-38.
- Gaertner E, Zeren EH, Fleming MV, Colby TV, Travis WD. Biphasic synovial sarcomas arising in the pleural cavity. A clinicopathologic study of five cases. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(1): 36-45.
- Dogliani C, Tos AP, Laurino L et al. Calretinin: a novel immunocytochemical marker for mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(9): 1037-46.
- Riera JR, Astengo-Osuna C, Longmate JA, Battifora H. The immunohistochemical diagnostic panel for epithelial mesothelioma: a reevaluation after heat-induced epitope retrieval. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(12): 1409-19.
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M. Expression of calretinin, thrombomodulin, keratin 5, and mesothelin in lung carcinomas of different types: an immunohistochemical analysis of 596 tumors in comparison with epithelioid mesotheliomas of the pleura. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(2): 150-8.
- Ordóñez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(8): 1031-51.
- Ordóñez NG. Value of E-cadherin and N-cadherin immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. *Hum Pathol* 2003; 34(8): 749-55.
- Abutailly AS, Collins JE, Roche WR. Cadherins, catenins and APC in pleural malignant mesothelioma. *J Pathol* 2003; 201(3): 355-62.
- Trupiano JK, Geisinger KR, Willingham MC et al. Diffuse malignant mesothelioma of the peritoneum and pleura, analysis of markers. *Mod Pathol* 2004; 17(4): 476-81.
- Lucas DR, Pass HI, Madan SK, et al. Sarcomatoid mesothelioma and its histological mimics: a comparative immunohistochemical study. *Histopathology* 2003; 42(3): 270-79.
- Carbone M, Rizzo P, Powers A, Bocchetta M, Fresco R, Krausz T. Molecular analyses, morphology and immunohistochemistry together differentiate pleural synovial sarcomas from mesotheliomas: clinical implications. *Anticancer Res* 2002; 22(6B): 3443-48.
- Henderson DW, Jones ML, De Klerk N et al. The diagnosis and attribution of asbestos-related diseases in an Australian context: report of the Adelaide Workshop on asbestos-related diseases. October 6-7-2000. *Int J Occup Environ Health* 2004; 10(1): 40-46.
- Tumino R, Ferretti S. Indicatori di completezza. *Epidemiol Prev* 2004; 28 (2 suppl): 17-21.
- Nesti M, Marinaccio A, Chellini E. La sorveglianza dei casi di mesotelioma maligno e la definizione delle esposizioni ad amianto: i dati del ReNaM 1997. *Epidemiol Prev* 2003; 27(3): 147-53.
- Marinaccio A, Cauzillo G, Chellini E et al. *Il rapporto del Registro Nazionale dei Mesoteliomi*. ISPEL, 2 Rapporto ISPEL. Roma, ottobre 2006.
- Seniori Costantini A, Chellini E. The experience of the Mesothelioma Registry of Tuscany in assessing health hazard associated with asbestos exposure. *Med Lav* 1997; 88(4): 310-15.
- Musti M, Palami L, Cavone D, Bufano V. *I tumori di origine industriale: i Mesoteliomi*. Atti V° Convegno Multidisciplinare di Oncologia. Bari, 1988.
- Ivaldi C, Dalmasso P, Nesti M, Magnani C. Il registro dei mesoteliomi maligni del Piemonte. Incidenza nel periodo 1990-1995. *Epidemiol Prev* 1999; 23(4): 308-15.
- Gennaro V, Montanaro F, Lazzarotto A, Bianchelli M, Celesta MV, Canessa PA. Il Registro Mesoteliomi della Liguria. Incidenza ed eziologia professionale in un'area ad alto rischio. *Epidemiol Prev* 2000; 24(5): 213-18.
- Mangone L, Romanelli A, Campari C, Candela S. Mesotelioma maligno in Emilia Romagna: incidenza ed esposizione ad asbesto. *Epidemiol Prev* 2002; 26(3): 124-29.
- Gorini G, Silvestri S, Merler E, Chellini E, Cacciarini V, Seniori Costantini AS. La valutazione dell'esposizione ad amianto in Toscana attraverso i dati dell'Archivio Regionale Toscano dei Mesoteliomi Maligni (1988-2000). *Med Lav* 2002; 93(6): 507-18.
- Merler E, Lagazio C, Biggeri A. Andamento temporale della mortalità per tumore primitivo pleurico e incidenza del mesotelioma pleurico in Italia: una situazione particolarmente grave. *Epidemiol Prev* 1999; 23(4): 316-26.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. *Cancer Incidence in Five Continents Vol. VII*. IARC Scientific Publications No. 143, Lyon, 1997.
- Mastrantonio M, Belli S, Binazzi A et al. *La mortalità per tumore maligno della pleura nei comuni italiani (1988-1997)*. Ann ISTISAN 2002/12.
- Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D. *Textbook of cancer epidemiology*. Oxford, Oxford University Press, 2002.