

L'incidenza del mesotelioma maligno in Regione Veneto nel periodo 1988-2002: analisi geografica, trend e confronto con la mortalità

Malignant mesothelioma in the Veneto Region (North-east of Italy), 1988-2002: incidence, geographical analysis, trends and comparison with mortality

Sara Roberti,¹ Enzo Merler,¹ Vittoria Bressan,¹ Anna Rita Fiore,² Gruppo regionale sui mesoteliomi maligni (vedi p. 315)

¹ Registro regionale veneto dei casi di mesotelioma, Servizio prevenzione igiene e sicurezza negli ambienti di lavoro (SPISAL), AULSS 16, Padova

² Registro tumori del Veneto, Istituto oncologico veneto, Padova

Corrispondenza: Sara Roberti, Registro regionale veneto dei casi di mesotelioma, SPISAL, AULSS 16 di Padova, via Ospedale n. 22, 35128 Padova; tel. 049 8214314/4330; fax 049 8214256; e-mail: sara.roberti@sanita.padova.it

Cosa si sapeva già

- Analisi della mortalità in Veneto per tumore primitivo pleurico a livello regionale, provinciale e comunale (tassi standardizzati e rapporti standardizzati) effettuata dall'Istituto superiore di sanità per gli anni 1980-1997.
- Valutazione dell'incidenza nelle aree seguite dal Registro tumori del Veneto a partire dal 1987 e per la provincia di Padova nel periodo 1965-1976.

Cosa si aggiunge di nuovo

- Valutazione su un periodo esteso (1988-2002) dell'incidenza e dell'andamento del mesotelioma maligno sull'intera Regione Veneto. Lo studio si prefigge di individuare differenze di rischio tra province attraverso l'utilizzo di tassi standardizzati, stime Kernel e *spatial scan statistic*, e di cluster per disaggregazioni di livello comunale.

Riassunto

Obiettivi: lo studio valuta l'incidenza e l'andamento temporale del mesotelioma maligno (MM), la mortalità per tumore primitivo pleurico (TPP) nei residenti della Regione Veneto e si avvale di tecniche di analisi geografica allo scopo di individuare cluster di rischio. I risultati derivano dall'attività del Registro regionale dei casi di mesotelioma, costituito nel 2001: l'identificazione è quindi retrospettiva per il periodo fino a questa data. **Metodo:** incidenza e andamento temporale del mesotelioma sono valutati sui casi di MM, identificati attraverso fonti diverse dal Registro regionale dei casi di mesotelioma, diagnosticati tra il 1988 e il 2002 attraverso un accertamento istologico o citologico. I decessi per TPP sono stati ricavati dai dati di mortalità raccolti a livello regionale e dalla banca dati epidemiologica dell'ENEA, considerando il periodo 1988-1999. Per l'identificazione di cluster sono utilizzati metodi di standardizzazione diretta sui tassi a livello provinciale (7 province), rapporti standardizzati di mortalità e incidenza secondo stime Kernel, e la *spatial scan statistic* per la disaggregazione comunale (581 comuni). **Risultati e conclusioni:** nel periodo 1988-2002 i nuovi casi di MM insorti in Veneto sono stati 904: 650 in uomini, 819 pleurici. L'incidenza dell'MM in Veneto calcolata per il periodo 1988-

1999 e basata su 653 casi (460 in uomini e 193 in donne, periodo 1988-1999, standardizzata per 100.000) è risultata 1,75 nel genere maschile (IC 95% 1,59-1,91) e 0,67 nel genere femminile (IC 95% 0,57-0,77). Presenta valori simili a quelli di Piemonte e Lombardia e mostra un andamento temporale in costante crescita in entrambi i generi, tanto da risultare raddoppiata tra inizio e fine del periodo analizzato. Dal rapporto standardizzato d'incidenza (RSI) per mesotelioma pleurico nel periodo 1988-1999, nel cluster pari a 2,94 ($p=0,001$) per 110 MMP osservati, emerge un marcato rischio di MM tra i residenti del Comune di Venezia e comuni limitrofi; invece, dall'RSI per mesotelioma pleurico nel periodo 1988-1999 nel cluster pari a 1,98 ($p=0,001$) per 95 MMP osservati, risulta, nel genere femminile, una frequenza elevata tra i residenti della provincia di Padova, oltre che Venezia. Mortalità e incidenza mostrano valori differenti: la mortalità ha tassi più elevati ma tende nel tempo ad avvicinarsi all'incidenza, risultato che potrebbe trovare spiegazione nell'attenuarsi della tendenza a interrompere l'iter diagnostico con l'esecuzione di esami citologici nei soggetti di età avanzata affetti da versamento pleurico. (*Epidemiol Prev* 2007; 31(6): 309-16)

Parole chiave: analisi geografica, mesotelioma, tumore primitivo della pleura, amianto

Abstract

Objective: the study assesses incidence and trend of malignant mesothelioma (MM), and mortality from primary pleural tumour (PPT) among residents of the Veneto region (North-east of Italy), 4,450,000

inhabitants at the last census). The study also aims at identifying areas at high risk, by applying geographical analysis techniques.

Method: the results have been obtained through the activity of a Mesothelioma Registry, established in 2001, thus collecting large-

ly retrospective data. Incidence and trends are estimated on MM diagnosed between 1988 and 2002 by means of histological or cytological techniques. Deaths from PPT are derived through the availability of mortality records for the period 1988-1999 (latest year available). Direct age-standardization was applied to provincial rates (7 provinces), whereas standardized mortality and incidence ratios according to Kernel estimates and spatial scan statistics have been used to identify clusters at the municipality level (581 municipalities).

Results and conclusions: the incidence of MM in the Veneto region appears similar to that of other northern Italian regions (904 new MM cases from 1988 to 2002, 650 among males, 819 pleural; age-standardized annual incidence rates \times 100,000 in the period 1988-1999): 1.75 (IC 95% 1.59-1.91) among males, based on 460 cases, and 0.67 (IC 95% 0.57-0.77) among fe-

males, based on 196 cases, and displays an increasing trend among both genders. Among males incidence doubles during the study period. High risks are detected among males in a cluster formed by the city of Venice and surrounding municipalities (Standardized Incidence Ratio, SIR, for pleural mesothelioma, 1988-1999, 2.94 ($p=0.001$) for the cluster based on 110 observed cases), and, in addition to Venice, in the province of Padua among females (SIR from pleural mesothelioma, 1988-1999, 1.98 ($p=0.001$) for the cluster based on 95 observed cases). Mortality from TPP turns out to be higher than incidence and tends to approach incidence in more recent years; this may be explained by the increasing application of diagnostic procedures, inclusive of histopathological tests, among old patients.

(Epidemiol Prev 2007; 31(6): 309-16)

Key words: geographic analysis, mesothelioma, primary pleural cancer, asbestos

Introduzione

Le uniche cause note del mesotelioma maligno (MM) sono l'esposizione ad amianto e a fibre asbestiformi, che può essere stata presente in più del 90% dei casi, e l'esposizione a radiazioni ionizzanti, causa, invece, di un numero limitato di casi. L'esposizione ad amianto, fibre asbestiformi e radiazioni provoca l'insorgenza del mesotelioma a distanza di molti anni dall'inizio dell'esposizione; per la fibra commerciale di amianto considerata più cancerogena per la pleura, la latenza minima osservata è superiore a 10 anni, mentre quella massima può superare i 60 anni.¹

Nella maggior parte degli italiani affetti da mesotelioma viene identificata un'esposizione ad amianto come conseguenza dello svolgimento di periodi di lavoro in settori produttivi come la cantieristica navale, l'edilizia, l'industria metalmeccanica e altri ancora; una frazione più modesta di casi, comunque presente e misurabile, risulta aver avuto esposizioni ad amianto di tipo familiare o ambientale.^{2,3}

Per contrastare l'insorgenza del mesotelioma, in diversi Paesi sono state introdotte restrizioni dei livelli di esposizione ammissibile ad amianto nei luoghi di lavoro e di vita e nelle tecniche di lavoro, ed è stato impedito l'utilizzo di amianto in numerosi prodotti. L'amianto è stato inoltre messo al bando (impedendone estrazione, commercializzazione e utilizzo) in altri Paesi, tra cui l'Italia nel 1992 (effettivo dal 1994) e l'intera Comunità europea nel 1999 (effettivo dal 2005).⁴

Da ciò si evince che, oltre agli studi analitici, anche le analisi descrittive e le valutazioni dell'andamento temporale del mesotelioma rappresentano strumenti indispensabili per formulare valutazioni di sanità pubblica. Questi obiettivi, insieme alla ricostruzione delle occasioni di esposizione ad amianto rilevabili nei soggetti colpiti da mesotelioma, sono alla base del mandato d'istituzione nel 2001 del Registro regionale veneto dei casi di mesotelioma. Tale registro è parte della rete dei registri regionali (Centri operativi regionali, COR) che alimentano il Registro nazionale mesoteliomi (ReNaM) collocato presso l'Istituto superiore prevenzione e sicurezza sul lavoro (ISPESL).^{2,3}

Obiettivo di questo contributo è descrivere l'incidenza del mesotelioma e la mortalità per tumore primitivo pleurico nella popolazione della Regione Veneto, valutarne l'andamento temporale, esaminare, attraverso l'utilizzo di analisi geografiche, se siano presenti differenze di rischio a livello di popolazione.

Materiali e metodi

La Regione Veneto ha una superficie di 18.391 kmq e una popolazione media, nel periodo considerato, di 4.450.000 abitanti. Dei 581 comuni della Regione, il 92% ha, al 2002, una popolazione inferiore a 15.000 abitanti e il 58% una popolazione inferiore a 5.000 abitanti.⁵

A partire dall'avvio del Registro regionale veneto, nel 2001, è in corso un'attività prospettica che identifica e approfondisce dal punto di vista anamnestico i nuovi casi di mesotelioma; in aggiunta sono state completate le attività per identificare retrospettivamente e approfondire i casi di mesotelioma insorti nei residenti della Regione dal 1987, entrambe svolte seguendo criteri concordati a livello nazionale.²

L'incidenza dell'MM in Veneto è stata ricostruita utilizzando numerose fonti: archivi informatizzati e non delle anatomie patologiche e delle chirurgie toraciche delle strutture ospedaliere del Veneto (dal 1987); acquisizione dal Registro tumori del Veneto (RTV) delle informazioni sull'incidenza di questa patologia, disponibili per il periodo 1987-1999 (il RTV copre attualmente circa la metà della popolazione del Veneto); analisi delle cartelle cliniche per i ricoveri ospedalieri con codice ICD-IX 163 (tumori maligni della pleura), 158.8 (tumori maligni di parti specificate del peritoneo) e 158.9 (tumori maligni di parti non specificate del peritoneo) per dimissioni avvenute tra il 1999 e il 2005; ricostruzione e approfondimento della documentazione clinica per i deceduti per tumore primitivo pleurico (TPP).

La mortalità per TPP è stata ricostruita utilizzando la banca dati informatizzata della mortalità della Regione Veneto (che è completa per il periodo 1995-1999, ma non copre il totale delle ULSS per gli anni 1992-1994) ed estraendo dalla banca da-

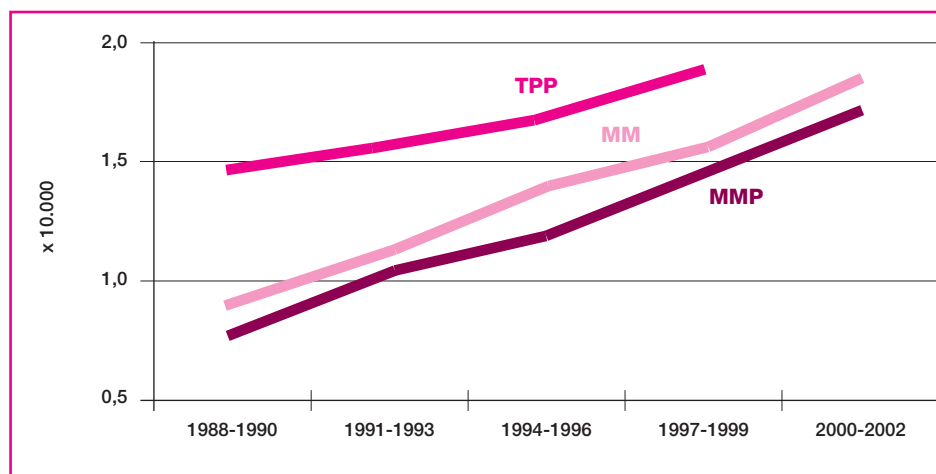


Figura 1. Andamento dell'incidenza per MM e MMP e della mortalità per TPP ($\times 100.000$), 1988-2002.

Figure 1. Incidence from mesotheliomas and from pleural mesotheliomas and mortality from primary pleural cancer ($\times 100.000$), 1988-2002.

ti della mortalità non nominativa dell'ENEA, di fonte ISTAT, le cause di decesso codificate con ICD-IX 163 in residenti del Veneto per il periodo 1980-1999. I dati non nominativi dei decessi di fonte ISTAT sono stati incrociati con i casi di mesotelioma già identificati: per i soggetti non incrociati, relativamente al periodo dal 1988 in avanti, è stata ricercata la scheda di morte presso i servizi d'igiene e sanità pubblica delle ULSS. Esclusa una piccola percentuale di soggetti (4%), che non sono stati identificati nominativamente perché non è stato possibile reperirne la scheda di morte, di ciascun deceduto individuato è stata ricercata la storia clinica, attraverso il recupero delle cartelle dei ricoveri ospedalieri, in base alla quale si è deciso se includerlo o meno nei dati d'incidenza. Il confronto tra incidenza del mesotelioma maligno pleurico (MMP) e mortalità per TPP è quindi possibile per il periodo 1988-1999.

L'identificazione retrospettiva dei casi di mesotelioma peritoneale non si è avvalsa dei dati memorizzati della mortalità, perché questi non recavano la disaggregazione alla quarta cifra decimale, impedendo di differenziare tra tumori del peritoneo e tumori del retroperitoneo: poiché questi ultimi sono più numerosi rispetto ai decessi per tumore del peritoneo, si è ritenuto di non utilizzare questa fonte, perché troppo onerosa. In conclusione, le fonti d'identificazione dei casi incidenti e della mortalità sono le stesse sia per la ricostruzione retrospettiva (relativa al periodo dal 1987 al 2000) sia per quella pro-

spettica (dal 2000 in avanti), fatta eccezione per l'utilizzo delle SDO disponibili per il solo periodo dal 1999 in avanti.

Per il calcolo dell'incidenza sono stati considerati tutti i casi di MM con conferma istologica e morfologica (inclusi i citologici), seguendo la definizione di mesotelioma certo o probabile adottata dal ReNaM.²

Le elaborazioni sull'incidenza, a livello regionale, provinciale e comunale, sono eseguite per i mesoteliomi di sede pleurica, peritoneale e di tutte le localizzazioni primitive.

I tassi d'incidenza e mortalità sono standardizzati per età utilizzando come riferimento la popolazione italiana al censimento del 1991 e la popolazione europea,^{6,7} standardizzazioni che consentono confronti con i dati pubblicati da altri registri regionali,³ con i risultati dei registri tumori di popolazione italiani⁸ e con la valutazione dell'incidenza di tutti i mesoteliomi.⁹

Per le analisi geografiche di livello comunale si sono calcolati rapporti standardizzati d'incidenza (RSI) e rapporti standardizzati di mortalità (RSM), utilizzando come standard i tassi d'incidenza e mortalità specifici per sesso e classe d'età del Veneto e la popolazione specifica per comune, sesso e classe d'età al 1995.⁵ Gli intervalli di confidenza sono calcolati al 95% secondo il metodo di Byar. La stima puntuale del rapporto standardizzato può collocarsi in un range molto ampio di valori quando, come nel nostro caso, gli eventi osservati sono rari e le popolazioni sulle quali vengono calcolati gli attesi sono pic-

Province	Uomini				Donne			
	pleura	peritoneo	pericardio, tunica V testicolo	totali	pleura	peritoneo	pericardio, tunica V testicolo	totali
Belluno	18	2	0	20	4	2	0	6
Padova	79	4	0	83	60	8	0	68
Rovigo	20	1	0	21	8	4	0	12
Treviso	58	5	1	64	24	2	1	27
Venezia	151	15	2	168	42	9	0	51
Verona	50	2	1	53	13	0	0	13
Vicenza	46	4	1	51	13	3	0	16
Veneto	422	33	5	460	164	28	1	193

Tabella 1. Casi di mesotelioma maligno per sede, sesso e provincia, periodo 1988-1999.

Table 1. Malignant mesotheliomas by primary site, gender and province, 1988-1999.

cole. Per controllare la fluttuazione casuale e ottenere uno smussamento del valore dell'indicatore che favorisca l'individuazione delle aree che presentano valori tra loro omogenei, abbiamo utilizzato come metodologie:

■ stime Kernel degli RSM e RSI:^{10,11} il valore osservato e atteso del singolo comune è stato riconteggiato come media pesata dei valori del suo intorno, in modo inversamente proporzionale alla distanza tra il comune considerato e gli altri, secondo una funzione di tipo gaussiano; la funzione utilizzata pesa il valore di uno specifico comune con i comuni del suo intorno fino a una distanza di circa 30 km;

■ la *spatial scan statistic* (secondo Kulldorff):¹² questa tecnica identifica la presenza di cluster statisticamente significativi in eccesso o in difetto, assumendo che i casi si distribuiscano nel territorio secondo la distribuzione di Poisson, e testa l'ipotesi nulla che l'atteso di ciascun area sia proporzionale al numero di residenti in quell'area, tenendo conto dell'età come covariata; prevede la creazione di finestre circolari (grandezza massima pari al 30% della popolazione residente) con centro e raggio mobile, includendo zone sempre diverse; il p-value è ottenuto attraverso una simulazione del tipo Monte Carlo.

Per le analisi sono stati utilizzati il software statistico Stata 8.2,¹³ per la *spatial scan statistic* il software SaTScan v.6.1 predisposto da Kulldorff,^{14,15} mentre per la creazione delle mappe il modulo Epi Map di Epi Info.¹⁶

Risultati

Nel periodo 1988-2002, per il quale sono state raccolte le informazioni, i casi di MM insorti in Veneto sono risultati 904, di cui 650 in uomini; i casi di MM della pleura erano 819, 79 quelli del peritoneo, 6 a partenza dal pericardio o dalla tunica vaginale del testicolo.

Nel periodo 1988-1999 sono insorti 653 nuovi casi di MM nei residenti del Veneto, 460 in uomini e 193 in donne. I

casi di MM della pleura erano 586, 61 quelli del peritoneo, 6 a partenza dal pericardio o dalla tunica vaginale del testicolo (tabella 1). Nel periodo 1988-1999 nel genere maschile l'incidenza annua per 100.000 standardizzata sulla popolazione italiana del 1991 è risultata 1,75 (IC 95% 1,59-1,91) per l'insieme dei mesoteliomi maligni; 1,61 (IC 95% 1,45-1,76) per i mesoteliomi maligni della pleura e di 0,13 (IC 95% 0,08-0,17) per quelli del peritoneo; nel genere femminile i valori sono rispettivamente di 0,67 (IC 95% 0,57-0,77), 0,56 (IC 95% 0,48-0,65) e 0,10 (IC 95% 0,06-0,14).

Incidenza dell'MM e mortalità per TPP risultano aumentare nettamente durante il periodo osservato, tanto che si assiste a un raddoppio dell'incidenza tra inizio e fine periodo (figura 1). La mortalità per TPP, che è più alta dell'incidenza per MMP, tende nel tempo ad avvicinarsi ai valori di quest'ultima (il rapporto tra le due passa dal 51% degli anni 1988-1990 al 76% del periodo 1997-1999). La tabella 2 riporta, in termini assoluti e di tassi, il divario tra mortalità e incidenza (non sono fornite in tabella quantificazioni sui falsi negativi – casi incidenti di mesotelioma non correlati da una scheda di morte che attribuisca il decesso al mesotelioma, in tutto 51 soggetti, di cui 41 attribuiti a un tumore polmonare – numericamente meno frequenti dei falsi positivi). Il divario è determinato in primo luogo da decessi che attribuiscono la causa di morte a un TPP con storia clinica di sospetto mesotelioma ma assenza di esami istologici o citologici e, in secondo luogo, da decessi che sono da considerare come falsi positivi: il decesso avrebbe dovuto essere attribuito a un tumore primitivo diverso da quello primitivo pleurico (l'errore più frequente è verso un tumore polmonare).^{17,18} Il divario è presente in entrambi i generi e in tutte le province del Veneto, pur essendo più attenuato nel genere maschile e nella provincia di Venezia. Il divario maggiore è registrato in provincia di Belluno, dove la mortalità è più che doppia rispetto all'incidenza.

Nella Regione Veneto, per quanto riguarda le disaggregazioni

Province	Uomini						Donne					
	mortalità TPP			incidenza MMP			mortalità TPP			incidenza MMP		
	decessi	tasso	IC 95%	casi	tasso	IC 95%	decessi	tasso	IC 95%	casi	tasso	IC 95%
standard: popolazione Italia 1991												
Belluno	32	2,43	1,57-3,29	18	1,39	0,74-2,04	18	1,10	0,58-1,62	4	0,25	0,00-0,50
Padova	116	2,38	1,94-2,81	79	1,65	1,28-2,02	89	1,65	1,30-2,00	60	1,12	0,84-1,41
Rovigo	29	1,79	1,13-2,45	20	1,23	0,68-1,78	21	1,12	0,63-1,62	8	0,48	0,15-0,82
Treviso	68	1,58	1,20-1,97	58	1,34	0,99-1,69	39	0,77	0,52-1,02	24	0,50	0,30-0,71
Venezia	158	3,15	2,65-3,65	151	2,96	2,48-3,44	73	1,28	0,98-1,58	42	0,76	0,52-0,99
Verona	79	1,67	1,29-2,04	50	1,05	0,75-1,34	49	0,94	0,67-1,20	13	0,24	0,11-0,37
Vicenza	70	1,60	1,22-1,98	46	1,06	0,75-1,38	36	0,80	0,53-1,06	13	0,27	0,12-0,42
Veneto	552	2,11	1,93-2,29	422	1,61	1,45-1,76	325	1,10	0,98-1,22	164	0,56	0,48-0,65
standard: popolazione europea												
Veneto	552	1,88	1,72-2,03	422	1,46	1,32-1,60	325	0,75	0,66-0,83	164	0,43	0,36-0,50

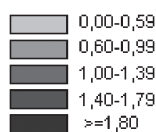
Tabella 2. Tassi standardizzati di mortalità per TPP e d'incidenza per MMP, periodo 1988-1999, per provincia e sesso ($\times 100.000$) e intervalli di confidenza.

Table 2. Standardized mortality rates from primary pleural cancer and standardized incidence rates from pleural mesotheliomas, 1988-1999, by province and gender ($\times 100.000$) and confidence intervals.

per provincia, l'incidenza dell'MM nel genere maschile presenta a Venezia valori almeno doppi di quelli di tutte le altre province. Nel genere femminile, invece, è la provincia di Padova ad avere la frequenza maggiore, pur essendo due le province con i valori più alti: Padova e Venezia.

Per brevità i risultati delle analisi geografiche di livello comunale sono riferiti solamente per l'incidenza dell'MMP (i risultati per l'incidenza dei mesoteliomi totali e della mortalità per TPP sono nel complesso sovrapponibili). Non tutti i comuni hanno avuto casi di malattia nel periodo analizzato: casi di MM

Legenda - KSIR



cluster con difetto di rischio:
(Oss=68; Att=126,3)

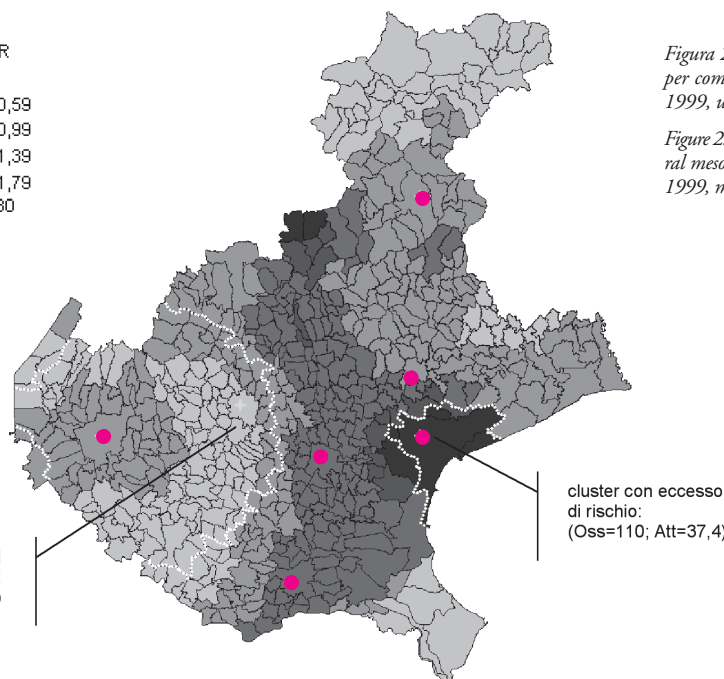


Figura 2. Stime Kernel dei RSI di MMP per comune di residenza, periodo 1988-1999, uomini.

Figure 2. Kernel estimation of SIR from pleural mesotheliomas by municipality, 1988-1999, males.

Legenda - KSIR



cluster con difetto di rischio:
(Oss=17; Att=49,0)

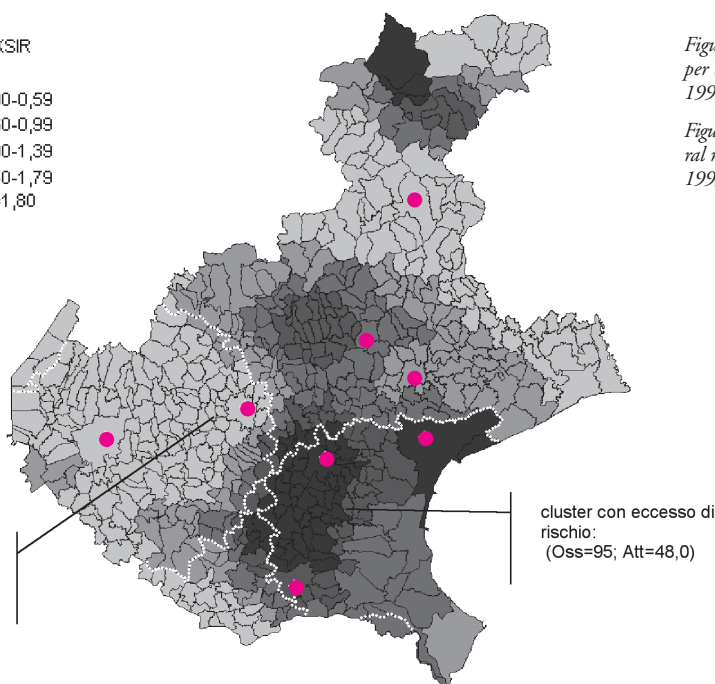


Figura 3. Stime Kernel degli RSI di MMP per comune di residenza, periodo 1988-1999, donne

Figure 3. Kernel estimation of SIR from pleural mesotheliomas by municipality, 1988-1999, females

cluster con eccesso di rischio:
(Oss=95; Att=48,0)

sono insorti nel 27% dei comuni della Regione per quanto riguarda il genere maschile e nel 15% per quanto riguarda il genere femminile.

Nel genere maschile emerge un eccesso statisticamente significativo, nei confronti della media regionale, per tre comuni del veneziano (Ceggia, Spinea, Venezia), due del padovano (Legnaro e Padova) e uno del veronese (Zevio); i valori dell'RSI dei due capoluoghi di provincia sono rispettivamente 2,92 (IC 95% 2,37-3,56) per Venezia, basato su 98 casi di MMP, e 1,66 (IC 95% 1,17-2,29) per Padova, basato su 37 casi di MMP (l'eccesso emerge anche nell'RSM per i tre comuni del veneziano e Padova). L'elevata incidenza di MMP del capoluogo veneziano e dei suoi comuni limitrofi si conferma (figura 2) nell'analisi basata su stimatori Kernel e lo stesso cluster viene identificato come quello maggiormente significativo (RSI=2,94; $p=0,001$) secondo la *spatial scan statistic*. All'opposto, bassi livelli d'incidenza interessano la provincia di Verona e una parte del vicentino, cioè un'ampia estensione dell'area occidentale del Veneto (RSI=0,54; $p=0,001$).

Nelle donne (figura 3), l'incidenza di MMP ha valori statisticamente maggiori in quattro comuni del padovano (Mestrino, Ospedaletto Euganeo, Padova, Solesino) e in due del veneziano (Spinea e Venezia); Padova, Solesino e Venezia presentano pure un eccesso nella mortalità per TPP: nei due capoluoghi di provincia l'RSI è di 3,22 (2,17-4,59) per Padova, basato su 30 casi di MMP e di 2,06 (1,37-2,98) per Venezia, basato su 28 casi di MMP. L'incidenza elevata a Padova e comuni limitrofi e a Venezia è confermata dalle analisi basate su tecniche di smussamento e dalla *spatial scan statistic* che individua come cluster (RSI=1,98; $p=0,001$) l'intera area da Venezia a Rovigo, inclusa la provincia di Padova. In analogia col genere maschile, bassi livelli d'incidenza interessano la parte occidentale del Veneto (RSI=0,35; $p=0,001$).

Discussione

I risultati osservati consentono di valutare l'incidenza dell'MM per l'intera Regione del Veneto e le sue disaggregazioni amministrative e di considerare la presenza di andamenti temporali. Emerge che il mesotelioma in Veneto presenta tassi simili a quelli di alcune regioni limitrofe e che sono presenti aree territoriali con incidenze nettamente aumentate per entrambi i generi. È, infine, valutato un confronto tra valori di mortalità e incidenza della sede pleurica.

Le informazioni che erano finora disponibili riguardavano sia la mortalità sia l'incidenza.

Un'analisi della mortalità per TPP nel periodo 1980-1997 è stata svolta utilizzando la banca dati dell'ENEA, costruita a partire dalle schede di morte di fonte ISTAT, calcolando a livello regionale e provinciale i tassi standardizzati e a livello comunale individuando i comuni nei quali la mortalità osservata per entrambi i generi superasse significativamente quella attesa sulla base dei tassi regionali.^{19,20} Nel Veneto, per il periodo 1988-1997, i comuni con mortalità significativamente au-

mentata risultavano sette: Bassano del Grappa (VI), Merlara (PD), Padova, Solesino (PD), Spinea (VE), Trecenta (RO) e Venezia (per le due città capoluogo il valore dell'RSM era 2,07 (1,71-2,49) per Venezia e 1,63 (1,25-2,10) per Padova).¹⁹

Le informazioni sull'incidenza derivavano dal Registro tumori del Veneto con dati a partire dalla fine degli anni Ottanta (il Registro tumori ha ampliato progressivamente le popolazioni sotto osservazione)²¹ mentre una ricostruzione dell'incidenza del mesotelioma in provincia di Padova aveva riguardato il periodo 1965-1976, rilevando fin da allora la forte presenza di esposizioni ad amianto nei casi di mesotelioma.²²

Più di recente è divenuto possibile, in aggiunta a un confronto sull'incidenza tra registri tumori italiani,⁸ disporre di valutazioni sull'incidenza dell'MM rilevata dai registri regionali dei mesoteliomi e presentata nei dati ReNaM.³ I criteri di definizione dell'incidenza utilizzati da queste due strutture non sono tra loro perfettamente sovrapponibili. Il criterio usato in questo studio, cioè includere il caso solo se supportato da una diagnosi istologica o citologica, è quello utilizzato nella presentazione dell'incidenza da parte del ReNaM.

L'incidenza dell'MM in Veneto presenta valori più alti di quelli registrati nelle Regioni del Centro e Sud Italia (è rilevato un netto gradiente Nord-Sud per questa patologia), lievemente inferiori a quelli registrati in Piemonte e Lombardia, e inferiori soprattutto a quelli rilevati in Liguria e in provincia di Trieste, aree che presentano tra le più alte frequenze dell'MM osservate al mondo da registri tumori: nel 1999, per esempio, l'incidenza di MMP certo standardizzata sulla popolazione italiana del 1991 risultava negli uomini di 6,58 x 100.000 per la Liguria; 2,41 per il Piemonte; 2,14 per il Veneto; 1,29 per la Sicilia; nelle donne l'incidenza era, rispettivamente, di 1,02; 1,09; 0,68; 0,22.³

In Veneto risulta netto un aumento nel tempo dell'incidenza dell'MM e della mortalità per TPP, con una progressiva convergenza tra i due valori, determinata dalla minore crescita tendenziale della mortalità.

Sono possibili riflessioni che riguardano ambiti differenti.

Per quanto riguarda l'andamento temporale, finora nella Regione in studio non si assiste a un raffreddamento della crescita nel tempo, fenomeno che, invece, è stato osservato di recente in altri ambiti territoriali e correlato alle conseguenze positive della riduzione negli usi, o alla diminuzione dell'intensità di esposizione ad amianto nei lavoratori e nella popolazione.²³⁻²⁶ Tuttavia, in questo contributo non sono presentati dati per valutare se l'andamento in crescita del mesotelioma da noi osservato sia sostenuto da un aumento effettivo del numero di casi o non sia, e in che misura, influenzato da artefatti. Le nostre analisi, inoltre, non si estendono a previsioni sull'andamento futuro.

L'approssimare all'unità del rapporto tra mortalità per TPP e incidenza di MMP è considerato un indicatore di qualità sia della copertura della rilevazione, sia della qualità dell'offerta diagnostica.²⁷ In Italia solo alcuni registri regionali dei mesoteliomi italiani si avvicinano a questo valore (Piemonte, Lom-

bardia, Emilia Romagna, Liguria).³ In Veneto, il divario tra la mortalità per TPP e l'incidenza di MMP è risultato alto per tutto il periodo analizzato. A livello di disaggregazione provinciale, incidenza e mortalità risultano vicine nella sola provincia di Venezia e nel solo genere maschile. La ricostruzione della storia clinica dei soggetti deceduti per TPP ha permesso di valutare la presenza di errori (falsi positivi) nell'attribuzione della causa di decesso in entrambi i generi (dati non riportati).¹⁷ L'errore è stato osservato, per valori anche alti, in altre indagini in Italia e in altri Paesi. Falsi positivi sono maggiormente presenti, nel nostro caso, nel genere femminile, per il quale i dati di letteratura sono particolarmente scarni. Se il ricorso ad accertamenti strumentali, tra cui quelli biotipici, nei casi di sospetto mesotelioma pleurico fosse destinato ad aumentare, come ci si potrebbe attendere, i due indicatori tenderanno in prospettiva a convergere.

Va usata cautela nell'interpretare i risultati della valutazione della frequenza del mesotelioma di questo studio, che si guardi sia ai valori dell'incidenza, sia a quelli della mortalità. Questa indagine è infatti per gran parte retrospettiva e influenzata dai limiti intrinseci dell'ICD IX, una delle fonti utilizzate per identificare, attraverso i decessi per TPP, i casi di mesotelioma in periodi nei quali erano assenti strumenti informativi divenuti di seguito disponibili, come le SDO (dai dati di altri paesi la classificazione ICD IX è risultata di efficacia modesta rispetto alla successiva, ICD X, in questo studio non ancora applicata).²⁸ L'incidenza può sotto-stimare il numero vero di casi di mesotelioma e la mortalità sovrastimarlo. Numerose cause di decesso codificate come TPP, nei dati raccolti e analizzati, non erano suffragate da una storia clinica che permettesse di considerare la diagnosi adeguata, poiché non risultano svolte le indagini strumentali che consentono di attribuire il decesso a un mesotelioma certo. Nei dati del presente studio l'incidenza, in particolare, si discosta dalla mortalità in misura crescente con l'aumentare dell'età al decesso,¹⁸ poiché è stato osservato che nei soggetti di età più avanzata il ricorso a esami strumentali risulta meno frequente, mentre, per converso, sulla base della lunga latenza tra esposizione ad amianto e mesotelioma ci si attende un'aumentata incidenza di questa patologia in quelle stesse fasce di età. Pur essendo stato osservato che, in altre situazioni, l'estensione anche solo di una revisione morfologica dei materiali cito e istologici porta ad aumentare le diagnosi di mesotelioma nei soggetti che risultavano affetti da ripetuti versamenti pleurici,²⁹ in questa indagine non sono stati attivati approfondimenti specifici e neppure una revisione delle diagnosi anatomo-patologiche. Infine, dato che il mesotelioma è correlato a esposizioni lavorative ad amianto che sono soprattutto presenti in soggetti che hanno svolto attività subordinate, si deve immaginare che la classe sociale di questi soggetti possa influenzare l'accesso alla diagnosi,³⁰ per esempio con un ricorso meno frequente alle strutture specialistiche di diagnosi e cura del mesotelioma se esse sono lontane dal luogo di residenza.

Nel Veneto, l'analisi per area territoriale e le tecniche usate per l'analisi geografica fanno emergere un eccesso di rischio stati-

sticamente significativo, sia per MM pleurico sia per TPP, tra i residenti di Venezia e comuni limitrofi, soprattutto nel genere maschile, e tra i residenti di Padova e comuni limitrofi nel genere femminile.

I dati di questo studio confermano la presenza di frequenze elevate nei due comuni capoluogo di Venezia e Padova e in alcuni comuni limitrofi, aspetto che era emerso dai dati di mortalità. L'applicazione di tecniche di smussamento ha permesso di ridurre l'influenza di fluttuazioni casuali nell'individuare le aree, e quindi le popolazioni, a più alto rischio.

L'alta frequenza del mesotelioma tra i residenti del veneziano è il risultato del largo impiego di amianto nei numerosi cicli produttivi presenti nel polo produttivo di Marghera (cantieristica navale, industria chimica, costruzione e manutenzione di impianti industriali, edilizia, carico e scarico di amianto al porto, eccetera), attività che hanno coinvolto esclusivamente manodopera maschile.¹⁷ Il raggio di 30 km, su cui è stato applicato lo smussamento secondo le stime Kernel, è stato scelto a priori sulla base di quanto era emerso per il polo produttivo di Marghera, e quindi, per estensione, nelle zone di pianura del Veneto: si tratta della distanza che, almeno fino agli anni Cinquanta-Sessanta, veniva percorsa ogni giorno in bicicletta dagli operai andando e ritornando dal lavoro e che definiva la zona di reclutamento verso l'entroterra veneziano.³¹ Nel padovano la frequenza elevata va attribuita alla localizzazione di aziende di costruzione e riparazione di mezzi ferroviari, produzione di cemento-amianto, edilizia, eccetera. Sia nella produzione di cemento-amianto sia nelle attività di statura industriale, di cernita stracci e dell'industria tessile, vi è stato un coinvolgimento importante di manodopera femminile.¹⁷ In aggiunta, in entrambe queste aree territoriali, è risultata importante la presenza di esposizioni familiari e ambientali ad amianto nelle donne affette da mesotelioma.¹⁷ Interessa rimarcare che le esposizioni ad amianto che determinano l'insorgenza del mesotelioma nei residenti di un territorio non sono necessariamente esposizioni legate ad attività produttive o situazioni ambientali maturate in quell'area, benché in generale queste spieghino la maggioranza delle occasioni di rischio: per quanto riguarda il Veneto è stata osservata la rilevanza di periodi di lavoro che hanno comportato esposizioni ad amianto, svolti all'estero o fuori Regione.¹⁷

Conflitti di interesse: nessuno

Gruppo regionale sui mesoteliomi maligni: Sara Roberti (Registro regionale veneto dei casi di mesotelioma, SPISAL, AULSS 16, Padova), Enzo Merler (Registro regionale veneto dei casi di mesotelioma, SPISAL, AULSS 16, Padova), Vittoria Bressan (Registro regionale veneto dei casi di mesotelioma, SPISAL, AULSS 16, Padova), Maria Nicoletta Ballarin (SPISAL ULSS 12 di Venezia), Ernesto Bellini (SPISAL ULSS 18 di Rovigo), Rosanna Bizzotto (SPISAL ULSS 15 di Camposampiero, Pd), Giovanna Tessadri (SPISAL ULSS 6 di Vicenza), Francesco Gioffrè (SPISAL ULSS 16 di Padova), Daniela Marcolina (SPISAL ULSS 1 di Belluno), Barbara Mazzucato (SPISAL ULSS 16 di Padova), Luciano Pillon (SPISAL ULSS 9 di Treviso), Luciano Romeo (Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università di Verona).

Ringraziamenti: si ringrazia Marina Mastrantonio (ENEA, Roma) per la collaborazione alla ricerca dei dati di mortalità e Franco Sarto (COREO, SPISAL AULSS 16) per il sostegno nello sviluppo del Registro regionale dei casi di mesotelioma.

Bibliografia

- Berry G, de Klerk NH, Reid A et al. Malignant pleural and peritoneal mesotheliomas in former miners and millers of crocidolite at Wittenoom, Australia. *Occup Environ Med* 2004; 61(4): e14.
- Nesti M, Marinaccio A, Silvestri S (ed). *Registro Nazionale dei Mesoteliomi. Primo Rapporto*. Roma, Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, 2001.
- Marinaccio A, Cauzillo G, Chellini E et al (ed). *Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi. Secondo Rapporto*. Castrocielo (FR), Grafiche Ponticelli SpA, 2006.
- Terracini B. The scientific basis of a total asbestos ban. *Med Lav* 2006; 97(2): 383-92.
- <http://www.regione.veneto.it/Temi+Istituzionali/Statistica> (visitato il 7 dicembre 2007).
- <http://seer.cancer.gov/stdpopulations/> (visitato il 7 dicembre 2007).
- Rosso S, Guzzinati S, Stracci F et al. Indicatori, popolazione e risultati. In: Zanetti R, Gafà L, Panelli F et al (ed). *Il cancro in Italia. I dati d'incidenza dei Registri Tumori: volume terzo 1993-1998*. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 2002.
- AIRT Working Group. Italian cancer figures - Report 2006: 1. Incidence, mortality and estimates. *Epidemiol Prev* 2006; 30(1 Suppl 2).
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII. *IARC Sci Publ* 2002; No.155.
- Cislaghi C, Galanti C, Benocci S, Innocenti F (ed). *1° Atlante toscano di geografia sanitaria*. Agenzia Regionale di Sanità della Toscana. 2005.
- Russo A, Bisanti L (ed). *Ricoveri e mortalità a Milano, Atlante 2005*. Cesano Boscone (MI), Azienda Sanitaria Locale della Città di Milano. 2005.
- Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Communication in Statistic: Theory and Methods* 1997; 26: 1481-96.
- StataCorp. *Stata statistical software: Release 8*. USA, Stata Press, College Station, 2003.
- Kulldorff M and Information Management Services Inc, *SaTScan v6.1: Software for the spatial and space-time scan statistics*. <http://www.satscan.org/>, 2006.
- Kulldorff M. *SaTScan User Guide for version 6.1*. <http://www.satscan.org/>, 2006.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Epi Info™, Version 3.3*. Atlanta, USA, 2004.
- Merler E, Roberti S (ed). *Il ruolo dell'esposizione lavorativa ed ambientale ad amianto nella genesi dei casi di mesotelioma insorti in residenti del veneto: secondo report*. Venezia, Grafica e Stampa, 2006.
- Roberti S, Merler E e il Gruppo regionale sui mesoteliomi maligni. *Diavario tra mortalità per tumore primitivo pleurico e casi certi istologici di mesotelioma maligno pleurico nei residenti della Regione Veneto nel periodo dal 1990 al 1999*. (In <http://www.registri-tumori.it/associazione/convegni/reggioemilia06/ROBE/presentazione.html>)
- Mastrantonio M, Belli S, Binazzi A et al. La mortalità per tumore maligno della pleura nei comuni italiani (1988-1997). *Rapporti ISTISAN* 2002; 02/12.
- Di Paola M, Mastrantonio M, Comba P et al. Territorial distribution of mortality from malignant tumors of the pleura in Italy. *Ann Ist Super Sanita* 1992; 28(4): 589-600.
- Registri tumori del Veneto. *Incidenza dei tumori nella Regione Veneto 1995-'96*. Padova, CLEUP, 1999.
- Zambon P, Simonato L, Mastrangelo G, Saia B, Chieco-Bianchi L. Age characteristics of mesothelioma incidence in the general population of the province of Padova, 1965-1976. *Tumori* 1983; 69(5): 375-78.
- Jarvholm B, Englund A, Albin M. Pleural mesothelioma in Sweden: an analysis of the incidence according to the use of asbestos. *Occup Environ Med* 1999; 56(2): 110-13.
- Hemminki K, Li X. Mesothelioma incidence seems to have leveled off in Sweden. *Int J Cancer* 2003; 103(1): 145-46.
- Damhuis RA, van Gelder T. Malignant mesothelioma in the Rotterdam area, 1987-1989. *Eur J Cancer* 1993; 29A(10): 1478-79.
- Montanaro F, Bray F, Gennaro V et al. Pleural mesothelioma incidence in Europe: evidence of some deceleration in the increasing trends. *Cancer Causes Control* 2003; 14(8): 791-803.
- 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(12): 1970-71.
- Camidge DR, Stockton DL, Bain M. Factors affecting the mesothelioma detection rate within national and international epidemiological studies: insights from Scottish linked cancer registry-mortality data. *Br J Cancer* 2006; 4; 95(5): 649-52.
- Dini S, Santucci M, Biancalani M et al. Pleural malignant mesothelioma in Tuscany, Italy (1970-1988): I. Anatomic-pathologic aspects. *Am J Ind Med* 1992; 21(4): 569-76.
- Muller KM, Dermach AB, Neumann V. Mesotheliomas in academics. German mesothelioma register in Bochum. *Pathologie* 2003; 24(2): 109-13.
- Piva F, Tattara G. *I primi operai di Marghera. Mercato, reclutamento, occupazione 1917-1940*. Venezia, Marsilio Editori, 1983.