

Incidenza del mesotelioma maligno in Piemonte, 1990-2001

Incidence of malignant mesothelioma in Piedmont, 1990-2001

Dario Mirabelli,^{1,3} Antonella Stura,^{1,3} Manuela Gangemi,^{1,3} Marinella Bertolotti,^{2,3} Milena Maria Maule,^{1,3} Corrado Magnani^{2,3}

¹ Università degli studi di Torino, Servizio epidemiologia dei tumori e Centro interdipartimentale G. Scansetti

² Università degli studi del Piemonte orientale, SCU epidemiologia dei tumori

³ CeRMS e Centro di riferimento per la prevenzione oncologica CPO Piemonte, Registro dei mesoteliomi maligni del Piemonte

Corrispondenza: Dario Mirabelli, Servizio di epidemiologia dei tumori, via Santena 7, 10126 Torino; tel. 011-6336966; fax 011-6336960; e-mail dario.mirabelli@cpo.it

Cosa si sapeva già

- Il Piemonte è la regione con la più alta mortalità per tumore maligno della pleura dopo la Liguria, nei due sessi considerati insieme.
- La mortalità per tumore maligno della pleura, così come l'incidenza di mesotelioma maligno pleurico e peritoneale, hanno elevate variazioni intra-regionali, con i massimi nell'area di Casale Monferrato.

Cosa si aggiunge di nuovo

- Il Piemonte si colloca dopo Genova e il Nord-Est per l'incidenza di mesotelioma maligno negli uomini, dopo Genova per l'incidenza nelle donne (tutte le sedi, 1990-2001).
- Mentre nelle donne l'incidenza è aumentata progressivamente dal 1990 al 2001 in tutta la regione, tra gli uomini residenti in provincia di Torino negli ultimi tre anni l'incidenza ha iniziato a diminuire.
- Il picco d'incidenza a Casale Monferrato in entrambi i sessi è tuttora presente e non si osserva alcuna tendenza alla diminuzione.

Riassunto

Contesto: proiezioni basate su modelli età, periodo, coorte prevedono un incremento della mortalità per mesoteliomi maligni (MM) in Europa occidentale, con un picco atteso tra il 2015 e il 2025 secondo il paese, in Italia intorno al 2020. Recentemente, tuttavia, è stato segnalato un rallentamento della velocità con cui aumenta l'incidenza di MM.

Obiettivo: aggiornare al 31.12.2001 le stime di incidenza di MM tra i residenti in Piemonte e valutarne le tendenze temporali.

Disegno: dal 1990 il Registro dei mesoteliomi maligni ricerca attivamente i casi in reparti e servizi di anatomia patologica e, dal 1996, anche attraverso l'esame delle schede di dimissione ospedaliera. Sono registrati i casi rispondenti ai criteri di inclusione nel Registro nazionale dei mesoteliomi.

Risultati: l'incidenza annuale media di MM pleurico, cal-

colata su quattro successivi periodi triennali, dal 1990-1992 al 1999-2001, è aumentata progressivamente in entrambi i sessi, sia considerando solo i casi istologicamente confermati che tutti i casi. Non sono osservabili variazioni nell'incidenza dei MM peritoneali.

Conclusioni: l'aumento d'incidenza potrebbe dipendere dalla cresciuta attenzione alla diagnosi di MM. Un'analisi per coorte di nascita ha evidenziato un effetto di coorte, pertanto l'aumento non è attribuibile esclusivamente alla diagnosi. A Torino e provincia tra gli uomini, ma non nel resto della regione e nelle donne, l'aumento si è arrestato nel periodo di osservazione più recente. Le esposizioni per i casi di Torino e provincia sono cessate con un anticipo medio di sette anni, rispetto ai residenti alla diagnosi nel resto della regione. (*Epidemiol Prev* 2007; 31(2-3): 132-38)

Parole chiave: mesotelioma maligno, registri tumori, incidenza, asbesto

Abstract

Setting: age-, period-, and cohort-models allowed the prediction of an increase in mortality from malignant mesotheliomas (MM) in Western Europe, expected to peak between 2015 and 2025 in different Countries, and around 2020 in Italy. Recently, however, a deceleration in the increase has been reported.

Objective: we updated to 31 december 2001 previous estimates of MM incidence among residents in the Piedmont region (Italy) and assessed time-trends in incidence.

Design: the Registry of Malignant Mesotheliomas actively sear-

ches cases in hospital wards and pathology units' records since 1990; since 1996 the database of hospital admissions and discharges is also used. Cases are registered when eligible for inclusion in the National Mesothelioma Registry.

Results: the average yearly incidence of pleural MM, computed across four consecutive three-year calendar periods, from 1990-1992 to 1999-2001, increased in both sexes, for histologically confirmed as well as for all cases. No changes were observed in peritoneal MM incidence.

Conclusions: the rise in incidence might be due to increased

diagnostic awareness for MM. An analysis by birth-cohort, however, revealed a cohort-effect, therefore it is unlikely that diagnostic bias alone could explain the observed trend. Among men residing at diagnosis in the province of Turin, but not among women nor in both sexes outside Turin province, the increase in

incidence has levelled off in the most recent calendar period; for them exposures stopped on average seven years earlier than those of residents in other areas of Piedmont. (Epidemiol Prev 2007; 31(3): 132-38)

Key-words: malignant mesothelioma, cancer registries, incidence, asbestos

Introduzione

Il mesotelioma maligno (MM) è una neoplasia rara: è stato stimato¹ che la sua incidenza prima dell'attuale epidemia fosse intorno a 1-2 casi per milione per anno; tuttavia tra i lavoratori dell'amianto può essere assai frequente, come suggerisce la mortalità di certe coorti.²

Il principale fattore di rischio per il MM è l'amianto; la frequenza di esposizione dei casi varia, secondo le modalità usate per valutarla e la sua prevalenza nella popolazione. L'esposizione professionale può interessare fino al 90% dei casi.¹ Anche esposizioni ambientali e domestiche sono all'origine di una quota di casi,^{3,4} talora rilevante.^{5,6} L'occorrenza di MM è direttamente proporzionale alla dose e alla terza potenza circa della latenza.^{7,8} Altri minerali fibrosi hanno causato epidemie di MM: l'erionite e la fluoroedenite.^{9,10} Tuttavia sono coinvolte aree geografiche limitate. Il trattamento con radiazioni ionizzanti ad alte dosi è stato posto all'origine di alcuni casi di MM.¹¹ Su scala globale l'eziologia dei MM è pertanto dominata dagli usi dell'amianto. Un'i-

potesi eziologica in corso di valutazione è quella relativa al virus SV 40;^{12,13} criticata di recente,¹⁴⁻¹⁶ è stata riformulata in termini di modificazione dell'effetto dell'amianto.¹⁷ Dato questo quadro, il MM è stato definito «evento sentinella»¹⁸ di esposizioni ad asbesto.

È stato previsto l'aumento della mortalità per tumore maligno della pleura nei paesi a economia avanzata, come risultato dei passati impieghi dell'amianto, fino a un massimo tra il 2015 e il 2025,¹⁹⁻²¹ anche se lavori recenti suggeriscono che in alcuni paesi il picco di mortalità sia già stato raggiunto²² o sia prossimo.^{23,24}

In Piemonte l'amianto è stato estratto (miniera di Balangero, crisotilo) e ampiamente utilizzato fino alla metà degli anni Ottanta;²⁵ produzione di cemento amianto, di filati e tessuti in amianto, di materiali d'attrito, costruzione e manutenzione di rotabili ferroviari. Inoltre, vi era, e vi è tuttora presenza di coibenti e altri manufatti in amianto sia in ambiente di lavoro che di vita.

Il Registro dei mesoteliomi maligni del Piemonte (RMM) è

Sesso e sede tumorale	A: diagnosi istologica (rilevazione RMM)			B: diagnosi istologica (rilevazione RMM e SDO)			C: diagnosi istologica e citologica (rilevazione RMM e SDO)			D: tutte le diagnosi, anche clinico-radiologiche (rilevazione RMM e SDO)		
	casi	tassi	(IC 95%)	casi	tassi	(IC 95%)	casi	tassi	(IC 95%)	casi	tassi	IC 95%
Uomini												
pleura	604	2,0	(1,8 - 2,2)	649	2,2	(2,0 - 2,3)	776	2,6	(2,4 - 2,8)	815	2,7	(2,5 - 2,9)
peritoneo	64	0,2	(0,2 - 0,3)	66	0,2	(0,2 - 0,3)	76	0,3	(0,2 - 0,3)	78	0,3	(0,2 - 0,3)
Donne												
pleura	332	0,9	(0,8 - 1,0)	351	1,0	(0,9 - 1,1)	436	1,2	(1,0 - 1,3)	472	1,2	(1,1 - 1,3)
peritoneo	48	0,1	(0,1 - 0,2)	55	0,2	(0,1 - 0,2)	63	0,2	(0,1 - 0,2)	64	0,2	(0,1 - 0,2)

Tabella 1. Casi osservati (casi), tassi standardizzati di incidenza medi per 100.000 persone-anno (tassi), e intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). Mesotelioma maligno, per sesso, sede e modalità di diagnosi e rilevazione, 1990-2001. Standard popolazione italiana al censimento 1981.

Table 1. Observed cases (casi), average age-standardized incidence rates per 100,000 per year (tassi), and 95% confidence interval (95% CI). Malignant mesothelioma 1990-2001, by sex, primary site, diagnostic confirmation, and case finding strategy. Standard: Italian 1981 census population.

Periodo	Pleura						Peritoneo					
	Uomini			Donne			Uomini			Donne		
	casi	tassi	(IC 95%)	casi	tassi	(IC 95%)	casi	tassi	(IC 95%)	casi	tassi	IC 95%
1990-1992	80	1,1	(0,9 - 1,3)	61	0,7	(0,5 - 0,9)	20	0,3	(0,2 - 0,4)	7	0,1	(0,0 - 0,1)
1993-1995	146	2,0	(1,7 - 2,4)	82	1,0	(0,8 - 1,2)	13	0,2	(0,1 - 0,3)	8	0,1	(0,0 - 0,2)
1996-1998	219	2,8	(2,5 - 3,2)	94	1,0	(0,8 - 1,2)	19	0,2	(0,1 - 0,4)	22	0,2	(0,1 - 0,3)
1999-2001	204	2,6	(2,2 - 2,9)	114	1,2	(1,0 - 1,4)	14	0,2	(0,1 - 0,3)	18	0,2	(0,1 - 0,3)
1990-2001	649	2,2	(2,0 - 2,3)	351	1,0	(0,9 - 1,1)	66	0,2	(0,2 - 0,3)	55	0,2	(0,1 - 0,2)

Tabella 2. Casi osservati (Casi), tassi standardizzati di incidenza medi per 100 000 persone-anno (Tassi), e loro intervallo di confidenza al 95% (IC95%). Mesotelioma maligno istologicamente confermato, per periodo, genere e sede. Standard popolazione italiana al censimento 1981.

Table 2. Observed cases (Casi), average age-standardized incidence rates per 100 000 per year (Tassi), and 95% confidence interval (IC95%). Malignant mesothelioma with histological confirmation of diagnosis 1990-2001, by calendar period, sex, and primary site. Standard: Italian 1981 census population.

stato avviato nel 1990²⁶ come supporto per gli studi su Casale Monferrato. E' centro operativo regionale del Registro nazionale mesoteliomi (ReNaM), istituito presso l'Istituto superiore per la prevenzione e sicurezza del lavoro (ISPE-SL).^{27,28} Aggiorniamo ora un precedente lavoro,²⁶ descrivendo l'incidenza di MM e le sue tendenze temporali nel periodo 1990-2001.

Materiali e metodi

Rilevazione dei casi

Il RMM riceve segnalazioni spontanee da reparti, servizi di anatomia patologica, direzioni sanitarie ospedaliere e altri registri dei mesoteliomi, ma la rilevazione dei casi incidenti si fonda sulla ricerca attiva. A cadenza settimanale (rilevazione ordinaria) vengono contattati reparti e servizi selezionati degli ospedali dove sono indirizzati in prevalenza i casi per conferma diagnostica, stadiazione e trattamento. A intervalli annuali si esegue una rilevazione straordinaria sugli archivi di tutti i servizi di anatomia patologica della regione. Viene infine condotta (rilevazione supplementare) la ricerca negli archivi delle schede di dimissione ospedaliera (SDO); sperimentata sulle SDO 1994 e 1995,²⁶ è stata applicata sistematicamente dal 1996, permettendo di rintracciare anche casi con diagnosi sostenuta da evidenze solo clinico-radiologiche, come previsto dalle Linee-guida ReNaM.²⁸ Nel testo e nelle tabelle le rilevazioni ordinaria e straordinaria saranno indicate insieme come «rilevazione RMM», la rilevazione supplementare come «rilevazione SDO».

Fino al 1996 la registrazione poteva essere esaustiva solo per i casi con diagnosi supportata da esame istologico, dato che alcuni grandi archivi permettevano solo ricerche manuali, non applicabili ai numerosissimi referti citologici. I casi con conferma citologica non erano considerati nel calcolo dei tassi d'incidenza.²⁶ Le SDO e l'informatizzazione di tutti i servizi di anatomia patologica permettono ora, potenzialmente, di recuperare le diagnosi citologiche con la stessa completezza di quelle istologiche. Tutte le procedure di ricerca attiva sono completate per i casi incidenti al 31/12/2001.

Valutazione dell'attendibilità delle diagnosi

Nel corso della rilevazione RMM viene raccolta copia dei referti istologici o citologici e immunoisto/citochimici. La rilevazione SDO porta ad acquisire copia delle cartelle cliniche, da cui viene estratta per l'archiviazione la documentazione pertinente. Ogni caso sospetto è valutato secondo le Linee-guida ReNaM.²⁸

Stima dell'incidenza

I tassi d'incidenza sono stati calcolati utilizzando le stime della popolazione piemontese residente risultanti dalla Banca dati demografico evolutiva (BDDE) della Regione²⁹ per gli anni 1991, 1994, 1997, 2000. I tassi sono standardizzati sulla struttura per età della popolazione italiana al censimento

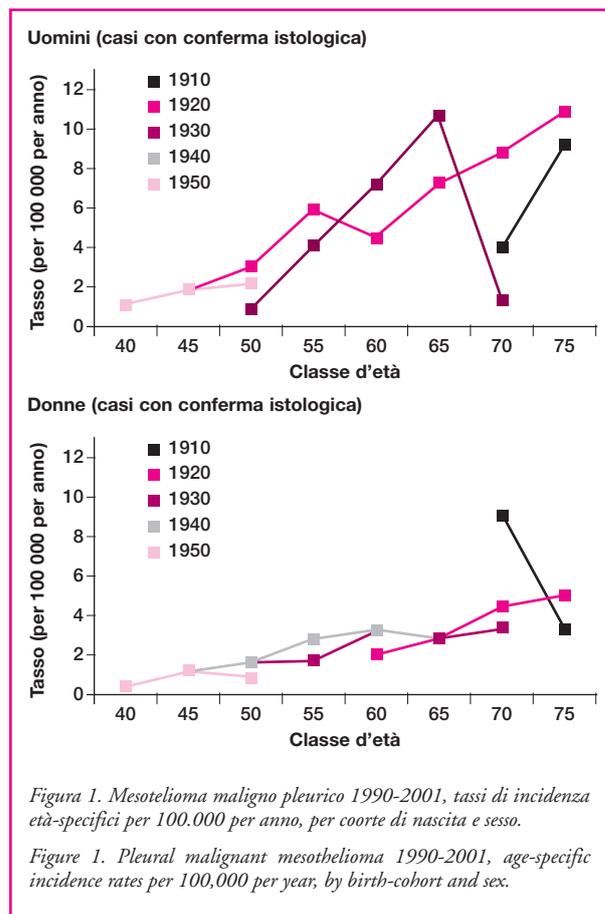


Figura 1. Mesotelioma maligno pleurico 1990-2001, tassi di incidenza età-specifici per 100.000 per anno, per coorte di nascita e sesso.

Figure 1. Pleural malignant mesothelioma 1990-2001, age-specific incidence rates per 100,000 per year, by birth-cohort and sex.

1981, come in talune pubblicazioni dei registri tumori di popolazione italiani.³⁰ Sono stati calcolati separatamente per:

- i soli casi con conferma istologica identificati attraverso la rilevazione RMM;
- tutti i casi con conferma istologica, inclusi quelli identificati attraverso la rilevazione SDO;
- tutti i casi con conferma morfologica (inclusi i citologici, indipendentemente dalla fonte di identificazione);
- tutti i casi, sia con conferma morfologica, sia con diagnosi basata solo su elementi clinici e radiologici.

I tassi d'incidenza sono stati calcolati sull'intero periodo 1990-2001 e per i trienni dal 1990-1992 al 1999-2001. Tutte le elaborazioni sono state eseguite per tre combinazioni di sede: pleurica, peritoneale, tutte le localizzazioni primitive, e secondo differenti livelli di disaggregazione geografica: sull'intera regione, per province (le sei province al 1995, già utilizzate in precedenti lavori), per azienda sanitaria locale (ASL, in tutto 19 considerando Torino in blocco) e per unità socio-sanitaria locale (USSL, già utilizzate in precedenti lavori, in tutto 54 considerando Torino in blocco).

Valutazione dell'esposizione

Per il 64% dei casi incidenti 1999-2001 si dispone della va-

	1990-1992	1993-1995	1996-1998	1999-2001
Uomini				
(A) diagnosi istologica, rilevazione RMM				
provincia di Torino	1,3 (0,9 - 1,6)	2,0 (1,5 - 2,5)	2,9 (2,3 - 3,4)	2,4 (1,9 - 2,9)
altre province	1,0 (0,7 - 1,3)	2,1 (1,6 - 2,6)	1,8 (1,4 - 2,3)	2,6 (2,1 - 3,1)
(B) diagnosi istologica, rilevazione RMM e SDO				
provincia di Torino	1,3 (0,9 - 1,6)	2,0 (1,5 - 2,5)	3,1 (2,5 - 3,6)	2,4 (2,0 - 2,9)
altre province	1,0 (0,7 - 1,3)	2,1 (1,6 - 2,6)	2,6 (2,1 - 3,2)	2,7 (2,2 - 3,2)
(C) diagnosi isto- e citologica, rilevazione RMM e SDO				
provincia di Torino	1,4 (1,0 - 1,8)	2,3 (1,8 - 2,8)	3,4 (2,8 - 4,0)	3,2 (2,6 - 3,7)
altre province	1,3 (0,9 - 1,7)	2,3 (1,8 - 2,8)	3,0 (2,4 - 3,5)	3,6 (3,0 - 4,2)
(D) tutte le diagnosi, anche clinico-radiologiche, rilevazione RMM e SDO				
provincia di Torino	1,4 (1,0 - 1,8)	2,3 (1,8 - 2,8)	3,4 (2,8 - 4,0)	3,3 (2,8 - 3,9)
altre province	1,3 (0,9 - 1,7)	2,4 (1,9 - 2,9)	3,3 (2,7 - 3,9)	4,0 (3,3 - 4,6)
Donne				
(A) diagnosi istologica, rilevazione RMM				
provincia di Torino	0,6 (0,3 - 0,8)	0,8 (0,5 - 1,1)	0,8 (0,5 - 1,0)	1,1 (0,8 - 1,5)
altre province	0,9 (0,6 - 1,2)	1,1 (0,8 - 1,5)	0,9 (0,5 - 1,0)	1,2 (0,8 - 1,5)
(B) diagnosi istologica, rilevazione RMM e SDO				
provincia di Torino	0,6 (0,3 - 0,8)	0,8 (0,5 - 1,1)	0,8 (0,6 - 1,1)	1,2 (0,9 - 1,5)
altre province	0,9 (0,6 - 1,2)	1,2 (0,8 - 1,5)	1,1 (0,8 - 1,4)	1,2 (0,9 - 1,5)
(C) diagnosi isto- e citologica, rilevazione RMM e SDO				
provincia di Torino	0,6 (0,3 - 0,8)	0,9 (0,6 - 1,2)	1,1 (0,8 - 1,4)	1,6 (1,2 - 1,9)
altre province	1,0 (0,7 - 1,3)	1,2 (0,9 - 1,6)	1,3 (1,0 - 1,6)	1,6 (1,2 - 2,0)
(D) tutte le diagnosi, anche clinico-radiologiche, rilevazione RMM e SDO				
provincia di Torino	0,6 (0,3 - 0,8)	0,9 (0,7 - 1,2)	1,1 (0,8 - 1,4)	1,6 (1,2 - 2,0)
altre province	1,0 (0,7 - 1,3)	1,2 (0,9 - 1,6)	1,4 (1,0 - 1,7)	1,9 (1,5 - 2,3)

Tabella 3. Tassi standardizzati di incidenza medi per 100.000 persone-anno (e intervallo di confidenza al 95%). Mesotelioma maligno pleurico, per sesso, periodo e criterio di diagnosi/rilevazione in provincia di Torino e nel resto della regione.

Table 3. Average age-standardized incidence rates per 100,000 per year (and 95% confidence interval). Pleural malignant mesothelioma 1990-2001, by sex, period and diagnosis/ascertainment criterion in the province of Turin and in the other provinces. Standard: Italian 1981 census population.

lutazione delle esposizioni, ricostruite mediante intervista personale e interpretate in accordo con le Linee-guida ReNaM.²⁸ Le differenze tra residenti in provincia di Torino e nel resto del Piemonte in termini di anno d'inizio della prima e di termine dell'ultima esposizione (professionale, residenziale o familiare/domestica), sono state valutate mediante modelli di regressione robusta, applicando il comando «*rreg*» di Stata.³¹

Analisi per coorte di nascita

In entrambi i sessi è stato analizzato l'andamento dell'incidenza per coorte di nascita e periodo di calendario, limitatamente ai MM pleurici, alle coorti da 1910-1919 a 1950-1959, alle fasce di età da 40-44 a 75-79 anni, e ai dati aggregati a livello regionale, per ragioni di numerosità degli osservati. Tutte le elaborazioni sono state eseguite in ambiente Stata 8.³¹

Risultati

Nel periodo 1990-2001 circa due terzi dei casi (954 su 1.434) sono stati diagnosticati in quattro ospedali: i due nosocomi clinicizzati da tempo dotati di chirurgia toracica (a Torino e Orbassano), e i due di principale riferimento per la popolazione residente nell'area di Casale Monferrato (a Casale Mon-

ferrato e ad Alessandria).

L'inclusione di casi con livelli di conferma diagnostica via via meno specifici (tabella 1) determina un considerevole aumento degli osservati e delle stime dei tassi di incidenza, in entrambi i sessi e per tutte e due le sedi. Perciò presentiamo quelli con conferma istologica (colonna B in tabella 1), quando non diversamente precisato.

La tabella 2 mostra un aumento di incidenza dal 1990-1992 al 1999-2001 per i casi a sede pleurica: da 1,1 per 100.000 persone-anno nel primo periodo a 2,6 nell'ultimo per gli uomini, e da 0,7 a 1,2 per le donne. Negli uomini, tuttavia, il periodo di massima incidenza sembra essere il 1996-1998. Su scala provinciale (tabella 3) è presente una tendenza all'aumento dei casi con conferma istologica e dei relativi tassi di incidenza, in entrambi i sessi e in tutte le province, a eccezione degli uomini residenti in provincia di Torino. Per loro il picco è raggiunto nel 1996-1998, con un tasso standardizzato di 3,1 per 100.000 persone-anno (116 casi), mentre nel 1999-2001 si nota un calo a 2,4 per 100.000 persone-anno (98 casi). Questa flessione determina l'andamento a livello regionale tra gli uomini. Al di fuori della provincia di Torino, e in tutto il Piemonte per le donne, non si osserva diminuzio-

ne; soprattutto nella provincia di Alessandria, che include la città di Casale Monferrato, l'aumento d'incidenza tra il 1990-1992 e il 1999-2001 è continuo e netto: negli uomini si passa da 2,5 a 6,3 per 100.000 per anno, nelle donne da 2,7 a 3,3. L'incidenza dei mesoteliomi peritoneali è stabile in entrambi i sessi. Considerando livelli meno stringenti di accertamento diagnostico, la flessione dell'incidenza in provincia di Torino è meno spiccata, ma ancora presente.

L'analisi dei profili di esposizione (esposizione certe, probabili e possibili secondo la definizione delle Linee-guida Renam, con una latenza minima di 10 anni) dei casi incidenti 1999-2001 ha evidenziato che quelli residenti alla diagnosi in provincia di Torino hanno avuto un anticipo medio di circa 7 anni (IC 95% 4,0-10,4) dell'anno di calendario di termine delle esposizioni, rispetto ai residenti nel resto della regione. Non vi erano differenze statisticamente significative per l'anno d'inizio delle esposizioni.

In tabella 4 è riportata la distribuzione per sesso e classe di età dei casi pleurici, insieme ai tassi di incidenza età-specifici. Non abbiamo osservato casi al di sotto dei 25 anni negli uomini e dei 30 nelle donne. Nella fasce di età più avanzata si osserva una tendenza alla diminuzione dei tassi, soprattutto tra le donne. La diminuzione è meno marcata se si considerano tutti i casi, anziché solo quelli con conferma istologica.

Sono qui omesse e sono recuperabili dal sito Internet: <http://www.cpo.it/> le tabelle che presentano le stime di incidenza per USSSL, massimo livello di disaggregazione geografica qui utilizzato, per i MM a sede pleurica e, rispettivamente, peritoneale limitatamente alle 20 USSSL a più alta incidenza. L'USSSL di Casale Monferrato presenta la più alta incidenza di MM pleurico in entrambi i sessi, e di MM peritoneale tra gli uomini; tra le donne vi si osserva il secondo tasso più elevato, dopo quello della USSSL di Grugliasco, Collegno. Quest'ultima si colloca sempre tra le quattro USSSL a massima incidenza.

L'analisi per coorte di nascita (figura 1) evidenzia tra gli uomini un aumento graduale dei tassi d'incidenza età-specifici al passaggio da quella 1910-1919 alla 1940-1949. Tra le donne l'aumento d'incidenza è presente nelle coorti di nascita 1930-1939 e 1940-1949, tuttavia è di entità più modesta rispetto agli uomini. La coorte 1950-1959 sembra avere incidenza sovrapponibile a quella immediatamente precedente o lievemente inferiore, in entrambi i sessi.

Discussione

I criteri di inclusione dei casi e la disponibilità di archivi informatizzati influenzano notevolmente le stime di incidenza (tabella 1). La diagnosi di certezza del MM³³ richiede solitamente l'esame istologico di un'adeguata quantità di materiale. I casi per cui il patologo considera tipico di MM il quadro morfologico, e l'eventuale quadro immunofenotipico, rientrano tra i casi certi secondo le linee-guida ReNam²⁸ e su questi abbiamo concentrato l'attenzione in questo articolo.

Su scala regionale i tassi medi calcolati su periodi triennali sono aumentati con il tempo, ma nell'ultimo periodo si nota una stabilizzazione se non una lieve flessione tra gli uomini (tabella 2). Su scala provinciale questa è limitata ai residenti in provincia di Torino, dove il picco è raggiunto nel 1996-1998.

L'instabilità statistica delle stime di incidenza dei MM peritoneali rende difficile una valutazione, ma i tassi sembrano costanti in entrambi i sessi.

La tendenza da noi osservata per i MM pleurici è coerente con le previsioni¹⁹⁻²¹ di un aumento del numero di casi in Italia fino al 2.020 circa. Il possibile flesso osservato tra gli uomini in provincia di Torino può tuttavia rappresentare il primo segnale di una stabilizzazione anticipata, che alcuni autori hanno ipotizzato.^{23,24} Al di fuori della provincia di Torino e in tutto il Piemonte, per le donne non si osserva diminuzione ma un aumento costante. Per i casi incidenti 1999-2001 è stato possibile confrontare la cronologia delle esposizioni dei residenti alla diagnosi in provincia di Torino con i residenti nel resto della regione. In questo periodo, infatti, la proporzione di casi intervistati ha superato il 50%. È emerso che i residenti in provincia di Torino avevano cessato prima l'esposizione: l'anticipo, statisticamente significativo, è di circa 7 anni. Se a distanza di 15-20 anni dalla cessazione dell'ultima esposizione ad amianto l'incidenza rallenta o cessa il ritmo del suo aumento, in provincia di Torino potremmo avere i primi segni della sua stabilizzazione.

L'aumento d'incidenza nelle altre aree e in provincia di Torino fino al 1996-1998 potrebbe essere apparente e dipendere da maggiore attenzione alla diagnosi di MM. Le analisi per coorte di nascita tuttavia evidenziano un effetto di coorte, soprattutto tra gli uomini; le coorti a massima incidenza risultano la 1930-1939 e la 1940-1949 in entrambi i sessi. La presenza di un effetto coorte depone contro un ruolo dominante nell'aumento dei tassi d'incidenza di un artefatto legato al periodo. Un effetto coorte era stato segnalato nelle analisi delle tendenze temporali sui dati dei Registri tumori italiani.³⁴ La coorte 1950-1959 sembra avere incidenza sovrapponibile, se non inferiore, a quella precedente. La decelerazione dell'aumento d'incidenza nella coorte di nascita più recente, se confermata nelle future osservazioni, potrà riflettersi in una stabilizzazione o in un calo di incidenza nei prossimi anni.

Gradienti intra-regionali nella mortalità per tumore maligno della pleura e nell'incidenza dei MM pleurici sono stati documentati con diversi approcci.^{26,35-37}

L'analisi per USSSL (i cui dettagli sono stati omessi in questa sede) conferma che l'area più colpita dall'epidemia di MM pleurici è quella di Casale Monferrato. Qui è stato attivo dal 1907 al 1986 il principale stabilimento italiano di produzione di cemento amianto, dove è stato osservato² un largo eccesso di mortalità per tumore maligno della pleura (oltre che per tumori maligni del peritoneo, del polmone e per

asbestososi). Nella popolazione residente, solo il 50% circa dei casi è professionalmente esposto³⁸ e è documentato il ruolo causale di esposizioni ambientali, familiari e domestiche.^{5,6} In entrambi i sessi, le USSL che seguono in ordine decrescente di incidenza sono quelle della cintura industriale di Torino: Grugliasco, Settimo Torinese e Ciriè tra gli uomini, Rivoli, Ciriè e Grugliasco tra le donne. Questa osservazione, come la precedente, è solida statisticamente e non è inattesa. La SIA, prima tessitura di amianto della regione, recentemente studiata,³⁹ era stata avviata poco dopo il 1870 a Grugliasco, seguita da una fabbrica simile a Nole;⁴⁰ intorno a Torino avevano sede altri stabilimenti di trasformazione dell'amianto.²⁵ Vi è inoltre stato ampio utilizzo di materiali in amianto, soprattutto come coibenti.

La miniera di crisotilo di Balangero, chiusa a metà degli anni 1980, si trova nella USSL di Lanzo, in una zona di montagna scarsamente abitata. Nella coorte dei suoi minatori^{41,42} è stato osservato un eccesso di mortalità per tumore maligno della pleura, basato tuttavia su soli due casi. Ulteriori casi sono stati documentati tra gli esposti professionali e nella popolazione.^{43,44} La USSL di Lanzo rientra ora tra le dieci a più alta incidenza di MM pleurici in entrambi i sessi, con 5 casi tra gli uomini e 2 tra le donne in poco più di 26.000 residenti (in media tra il 1990 e il 2001), cui si aggiunge un caso peritoneale in una donna. La popolazione residente è piccola e il numero di osservati è limitato, ma cinque casi su otto sono stati diagnosticati tra i residenti di Balangero, Coassolo, Corio e Lanzo Torinese, i comuni più vicini alla miniera, con meno di 12.000 residenti in totale.

Anche la USSL di Susa, che coincide con la Valsusa, rientra tra le dieci a massima incidenza negli uomini. Questa osservazione è stata almeno in parte sorprendente. È noto che erano attivi in passato due stabilimenti di limitate dimensioni, uno di produzione di rotabili ferroviari, l'altro di materiali di attrito, ma le informazioni raccolte sui casi in Valsusa hanno suggerito anche un possibile ruolo di affioramenti di rocce contenenti tremolite per quattro casi insorti tra addetti alla costruzione di edifici e di opere quali strade e impianti di risalita.

Per i MM a sede peritoneale non è possibile un'analisi geografica sistematica, a causa della loro rarità. La USSL di Casale Monferrato presenta incidenza elevata, ma inferiore a quella di Grugliasco tra le donne e non molto superiore alle USSL di Rivoli e Grugliasco tra gli uomini. Ciò è verosimilmente dovuto al peso tra i MM peritoneali, specie tra le donne, di quelli insorti in ex-operai della SIA di Grugliasco.³⁹

Le stime d'incidenza pubblicate dai Registri tumori non specializzati italiani³⁰ per il periodo 1993-1998, centrale rispetto a quello qui considerato, variavano per gli uomini dai minimi di 0,3 (Latina) e 0,6 casi per 100.000 per anno (Sassari), fino ai massimi di 3,4 (Nord-Est) e 8,0 (Genova), per tutte le localizzazioni di MM, a fronte di 2,2 casi per 100.000 per anno di MM pleurico e 0,2 peritoneale in Piemonte. Tra le donne, nessun caso era riportato da alcuni Registri (Latina

e Sassari), e le massime incidenze erano 1,4 casi per 100.000 per anno (Varese) e 2,3 (Genova), a fronte di 1,0 casi per 100.000 per anno di MM pleurico e 0,2 peritoneale. Nel pool dei Registri tumori i casi con conferma istologica erano l'82% tra gli uomini e l'81% tra le donne.

Caratteristica dell'incidenza di MM, sia pleurico che peritoneale, in Piemonte è la modesta differenza di incidenza tra i due sessi. Due fattori possono aver concorso a determinarla: una quota elevata di impiego femminile, in passato presente anche in importanti industrie di lavorazione dell'amianto,^{2,28} e l'impatto delle esposizioni ambientali e familiari o domestiche, soprattutto nella popolazione di Casale Monferrato.^{5,6,38}

Conflitti di interesse: nessuno.

Ringraziamenti. Il Registro mesoteliomi maligni del Piemonte è Centro operativo regionale del registro nazionale mesoteliomi, ISPESL. Il suo funzionamento è previsto dalla deliberazione della giunta regionale n. 51-2.180 del 5 febbraio 2001 ed è oggetto di finanziamenti ad hoc da parte della regione Piemonte, nell'ambito del Centro di riferimento per la prevenzione oncologica - CPO Piemonte.

Attività di ricerca che hanno contribuito da un lato alla raccolta dei casi del Registro, dall'altro a studiare le cause dell'epidemia di mesoteliomi maligni in Piemonte sono state o sono tuttora finanziate dall'Associazione italiana per la ricerca sul cancro (AIRC), dall'Unione Europea, dall'ISPESL e dalla Regione Piemonte, attraverso la ricerca sanitaria finalizzata e la ricerca scientifica applicata.

Ringraziamo Benedetto Terracini e Franco Merletti per i loro commenti e suggerimenti, Massimo Nesti, Alessandro Marinaccio e Sergio Tosi per il supporto all'attività del RMM.

Ringraziamo i responsabili e il personale dei reparti e dei servizi di anatomia patologica per la loro collaborazione così come i responsabili e il personale degli altri Centri operativi regionali ReNaM per l'aiuto nell'identificazione dei casi.

Bibliografia

- McDonald JC, McDonald AD. The epidemiology of mesothelioma in historic context. *Eur Respir J* 1996; 9(9): 1932-42.
- Magnani C, Terracini B, Ivaldi C, Mancini A, Botta M. Mortalità per tumori e altre cause tra i lavoratori del cemento-amianto a Casale Monferrato. *Med Lav* 1996; 87(2): 133-46.
- McDonald AD, McDonald JC. Malignant mesothelioma in North America. *Cancer* 1980; 46(7): 1650-56.
- Gardner MJ, Saracci R. Effect on health of non-occupational exposure to airborne mineral fibres. In: Bignon J, Peto J, Saracci R (eds) Non occupational exposure to mineral fibres. Lyon, IARC 1989. *IARC Sci Publ* Vol 90: 375-97.
- Magnani C, Agudo A, Gonzalez CA et al. Multicentric study on malignant pleural mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos. *Br J Cancer* 2000; 83(1): 104-11.
- Magnani C, Dalmaso P, Biggeri A, Ivaldi C, Mirabelli D, Terracini B. Increased risk of malignant mesothelioma of the pleura after residential or domestic exposure to asbestos: a case-control study in Casale Monferrato, Italy. *Environ Health Perspect* 2001; 109(9): 915-19.
- Peto J, Seidman H, Selikoff IJ. Mesothelioma mortality in asbestos workers: implications for models of carcinogenesis and risk assessment. *Br J Cancer* 1982; 45(1): 124-35.
- Boffetta P. Health effects of asbestos exposure in humans: a quantitative assessment. *Med Lav* 1998; 89 (6): 471-80.
- Baris YI, Sahin AA, Ozesmi M et al. An outbreak of pleural mesothelioma and chronic fibrosing pleurisy in the village of Karain/Urgup in Anatolia. *Thorax*, 1978; 33(2): 181-192.

10. Paoletti L, Batisti D, Bruno C et al. Unusually high incidence of malignant pleural mesothelioma in a town of eastern Sicily: an epidemiological and environmental study. *Arch Environ Health* 2000; 55(6): 392-98.
11. Cavazza A, Travis LB, Travis WD et al. Post-irradiation malignant mesothelioma. *Cancer* 1996; 77(7): 1379-85.
12. Carbone M, Pass HI, Rizzo P et al. Simian virus 40-like DNA sequences in human pleural mesothelioma. *Oncogene* 1994; 9(6): 1781-90.
13. Testa JR, Carbone M, Hirvonen A et al. A multi-institutional study confirms the presence and expression of simian virus 40 in human malignant mesotheliomas. *Cancer Res* 1998; 58(20): 4505-09.
14. Lopez-Rios F, Illei PB, Rusch V, Ladanyi M. Evidence against a role for SV40 infection in human mesotheliomas and high risk of false-positive PCR results owing to presence of SV40 sequences in common laboratory plasmids. *Lancet* 2004; 364(9440): 1157-66.
15. Rollison DE, Page WF, Crawford H et al. Case-control study of cancer among US Army veterans exposed to simian virus 40-contaminated adenovirus vaccine. *Am J Epidemiol* 2004; 160(4): 317-24.
16. Shah KV, Galloway DA, Knowles WA, Viscidi RP. Simian virus 40 (SV40) and human cancer: a review of the serological evidence. *Rev Med Virol* 2004; 14: 231-9.
17. Cristaudo A, Foddìs R, Vivaldi A et al. SV40 enhances the risk of malignant mesothelioma among people exposed to asbestos: a molecular epidemiologic case-control study. *Cancer Res* 2005; 65: 3049-52.
18. Rutstein DD, Mullan RJ, Frazier TM, Halperin WE, Melius JM, Sestito JP. Sentinel health events (occupational): a basis for physician recognition and public health surveillance. *Am J Public Health* 1983; 73: 1054-61.
19. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999; 79: 666-72.
20. 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: 316-26.
21. Marinaccio A, Montanaro F, Mastrantonio M et al. Predictions of mortality from pleural mesothelioma in Italy: a model based on asbestos consumption figures supports results from age-period-cohort models. *Int J Cancer* 2005; 115: 142-47.
22. Hemminki K, Li X. Mesothelioma incidence seems to have leveled off in Sweden. *Int J Cancer* 2003; 103: 145-46.
23. 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: 791-803.
24. Pelucchi C, Malvezzi M, La Vecchia C, Levi F, Decarli A, Negri E. The mesothelioma epidemic in Western Europe: an update. *Br J Cancer* 2004; 90: 1022-24.
25. Rubino GF, Scansetti G, Donna A, Palestro G. Epidemiology of pleural mesothelioma in North-western Italy (Piedmont). *Br J Ind Med* 1972; 29: 436-42.
26. Ivaldi C, Dalmaso P, Nesti M, Magnani C. Il registro dei mesoteliomi maligni del Piemonte: incidenza nel periodo 1990-1995. *Epidemiol Prev* 1999; 23: 308-15.
27. Nesti M, Marinaccio A, Chellini E e i Centri operativi regionali. La sorveglianza dei casi di mesotelioma maligno e la definizione delle esposizioni ad amianto: i dati ReNaM 1997. *Epidemiol Prev* 2003; 27: 147-53.
28. http://www.ispesl.it/ispesl/sitorenami/Linee_Guida/lineeguida2003.pdf
29. <http://www.regione.piemonte.it/stat/bdde/index.htm>
30. Zanetti R, Gaà L, Pannelli F, Conti E, Rosso S (Eds). *Il Cancro in Italia Volume III: 1993-1998*. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 2002.
31. Stata 8.0 Stata Corporation, College Station, Texas, USA.
32. Cochran WG. *Sampling techniques*, 3rd ed. New York, John Wiley & Sons, 1977.
33. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397-408.
34. Crosignani O, Piffer S. Tumori del tratto respiratorio: polmone e mesotelioma. *Epidemiol Prev* 2004 (Suppl 2): 48-56.
35. Di Paola M, Mastrantonio M, Carboni M et al. *Esposizione ad amianto e mortalità per tumore maligno della pleura in Italia (1988-1994)*. Rapporti ISTISAN 00/9. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 2000.
36. Mastrantonio M, Belli S, Binazzi A et al. *La mortalità per tumore maligno della pleura nei comuni italiani (1988-1997)*. Rapporti ISTISAN 02/12, Roma, Istituto Superiore di Sanità, 2002.
37. Maule M, Merletti F, Mirabelli D, La Vecchia C. Spatial variation of mortality for common and rare cancers in Piedmont, Italy, from 1980 to 2000: a Bayesian approach. *Eur J Cancer Prev* 2006; 15: 108-16.
38. Magnani C, Terracini B, Ivaldi C, Botta M, Mancini A, Andron A (1995). Pleural malignant mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos in Casale Monferrato, Italy. *Occup Environ Med* 1995; 52: 362-67.
39. Pira E, Pelucchi C, Buffoni L et al. Cancer mortality in a cohort of asbestos textile workers. *Br J Cancer* 2005; 92: 580-86.
40. Carnevale F. Sentenza del tribunale civile e penale, II sezione, nella causa "The British Asbestos Company Limited" contro "Il Progresso del Canavese e delle Valli di Stura" (31 agosto 1906). *Epidemiol Prev* 1997; 21: 65-73.
41. Rubino GF, Piolatto G, Newhouse ML, Scansetti G, Aresini GA, Murray R. Mortality of chrysotile asbestos workers at the Balangero Mine, Northern Italy. *Br J Ind Med* 1979; 36: 187-94.
42. Piolatto G, Negri E, La Vecchia C, Pira E, Decarli A, Peto J. An update of cancer mortality among chrysotile asbestos miners in Balangero, northern Italy. *Br J Ind Med* 1990; 47: 810-14.
43. Calisti R, De Giulì P, Ghione GL. An update of cancer mortality among chrysotile asbestos miners in Balangero, northern Italy. *Br J Ind Med* 1992; 49: 144.
44. Silvestri S, Magnani C, Calisti R, Bruno C. The experience of the Balangero chrysotile asbestos mine in Italy: health effects among workers mining and milling asbestos and the health experience of people living nearby. *Can Mineral* 2001; 5: 177-86.