

IL VI RAPPORTO DEL REGISTRO NAZIONALE DEI MESOTELIOMI: INDICATORI EPIDEMIOLOGICI, MISURE DI INCIDENZA ED ESPOSIZIONE

Alessandra Binazzi¹, Alessandro Marinaccio¹, Marisa Corfiati¹, Davide Di Marzio¹, Marina Verardo², Dario Mirabelli³, Valerio Gennaro⁴, Carolina Mensi⁵, Gert Schallenberg⁶, Ugo Fedeli⁷, Corrado Negro⁸, Antonio Romanelli⁹, Elisabetta Chellini¹⁰, Iolanda Grappasonni¹¹, Giuseppe Masanotti¹², Elisa Romeo¹³, Luana Trafficante¹⁴, Italo Francesco Angelillo¹⁵, Domenica Cavone¹⁶, Gabriella Cauzillo¹⁷, Federico Tallarigo¹⁸, Rosario Tumino¹⁹, Massimo Melis²⁰, Guido Mazzoleni²¹, Francesco Carrozza²² e gruppo di lavoro ReNaM*

L'archivio del Registro nazionale comprende, a dicembre del 2017, informazioni relative a 27.356 casi di mesotelioma maligno (MM) diagnosticati dal 1993 al 2015, rilevati in ragione di un sistema di ricerca attiva e di analisi standardizzata delle storie professionali, residenziali e familiari dei soggetti ammalati. La copertura territoriale della rilevazione è andata sviluppandosi costantemente e a oggi riguarda l'intero territorio nazionale. La percentuale di casi con una età alla diagnosi inferiore a 45 anni è meno del 2% del totale. Il 36% dei soggetti ammalati ha un'età compresa tra 65 e 74 anni. Fino a 45 anni la malattia è rarissima (solo il 2% del totale dei casi registrati). L'età media alla diagnosi è di 70 anni (DS: $\pm 10,6$) senza differenze apprezzabili per genere (70,8 anni nelle donne e 69,5 negli uomini). Più del 90% dei casi di mesotelioma registrati risulta a carico della pleura; sono presenti inoltre 1.769 casi peritoneali (6,5%, rispettivamente 5,3% negli uomini e 9,4% nelle donne), 58 e 79 casi rispettivamente a carico del pericardio e della tunica vaginale del testicolo. Rispetto alla sede anatomica di insorgenza, l'età più bassa si registra per i casi a carico del pericardio (61,6 anni di età in media nei 58 casi disponibili). È riscontrabile una forte relazione fra livello di certezza diagnostica ed età. Nei soggetti in età avanzata è meno frequente disporre di una diagnosi di certezza. In particolare l'età media alla diagnosi passa da 68,6 nei casi di MM certo a 73 nei casi probabili e a 77,7 nei casi possibili.

Il rapporto di genere (M/F) è pari a 2,5. Il 72% dei 27.356 casi archiviati è di sesso maschile. La percentuale di donne passa dal 27,4% per i mesoteliomi pleurici a 32,8% e 41,1% rispettivamente per i casi del pericardio e del peritoneo, con una differenza significativa malgrado la limitata consistenza della casistica per i mesoteliomi pericardici. Come accennato, la quota di donne è particolarmente elevata (raggiungendo la significatività statistica nell'analisi delle differenze) per i MM del peritoneo e raggiunge il 41,1%. Nell'intero archivio i casi con una diagnosi di MM certo sono l'80%, con una marcata variabilità territoriale (dal 72,6% in Liguria a oltre il 90% in Valle d'Aosta, Marche, Umbria, Molise e Provincia autonoma di Bolzano). Assente invece ogni variabilità temporale: la quota non varia significativamente nella finestra di analisi. Il 56% dei casi è di morfologia epitelioide. Nelle analisi per sede emerge come tale quota si riduca considerevolmente per i casi del pericardio (36,2%).

Le misure di incidenza fanno riferimento all'insieme delle regioni per le quali la rilevazione dei dati di incidenza è completa. Per la standardizzazione dei tassi è stato scelto il metodo diretto e la popolazione di riferimento è quella residente in Italia nel 2000 (in analogia alla procedura AIRTUM: <http://itacan.ispo.toscana.it/italian/itacan.htm>). Il tasso standardizzato (casi per 100.000 residenti) per mesotelioma maligno della pleura (certo, probabile e possibile) nel 2014 risulta pari a 3,26 negli uomini e 0,87 nelle donne. Per la sede peritoneale il tasso passa a 0,17 e 0,10 rispettivamente negli uomini e nelle donne, e per la tunica vaginale del testicolo a 0,01. Per il pericardio non risultano casi nel 2014. Se si considerano i soli casi di mesotelioma maligno certo (escludendo quindi i mesoteliomi possibili e probabili) le stime diminuiscono del 20% circa. Tali misure di incidenza si riferiscono a una rilevazione che copre un territorio di oltre 300.000 km² con una popolazione residente di oltre 60 milioni di persone. Complessivamente il sistema di sorveglianza dispone di oltre 1.300

milioni di anni/persona di osservazione. Le modalità di esposizione sono state approfondite per 21.387 casi (78,2%) mentre sono in corso di definizione (oppure le modalità di esposizione non possono più essere indagate per condizioni oggettive) per 5.969 casi (21,8%). Le modalità di ricostruzione dell'esposizione sono avvenute quasi sempre tramite un'intervista diretta al soggetto o ai familiari (o conviventi) del soggetto (rispettivamente nel 55,3% e 42,3% dei casi definiti per l'esposizione). In qualche caso (2,4%) è stato possibile definire l'esposizione sulla base del solo materiale documentale.

Nell'insieme dei casi con esposizione definita (21.387 soggetti ammalati), il 70% presenta un'esposizione professionale (certa, probabile, possibile), il 4,9% familiare, il 4,4% ambientale, l'1,5% per un'attività di svago o hobby. Per il 20% dei casi l'esposizione è improbabile o ignota. La percentuale di casi di mesotelioma, quindi, per i quali l'analisi anamnestica ha rilevato un'esposizione ad amianto lavorativa, ambientale, familiare, o a causa di hobby è, sull'intero set di dati, pari all'80,1%. Questo indicatore risulta dipendente dalle modalità di rilevazione dell'esposizione, dalle sede anatomica, dal periodo di incidenza e dal sesso in misura non trascurabile; se infatti viene stimato limitatamente ai soli casi per i quali è disponibile un'intervista diretta risulta pari all'83,8% (se invece è misurato sui casi per i quali l'intervista è stata condotta nei confronti di un familiare del paziente risulta pari al 75,2%).

L'anno di inizio esposizione, generalmente identificato nell'anno di inizio del lavoro a rischio di esposizione, è compreso fra il 1951 e il 1966 per la metà dei casi per i quali è disponibile (14.647 soggetti ammalati). La mediana è il 1959. L'esposizione ad amianto è iniziata nel decennio fra il 1950 e il 1959 per il 30,4% dei casi; nel decennio successivo per il 34,3% mentre solo il 14,3% dei casi ha subito l'esposizione a partire dagli anni '70. Per i 14.647 casi per i quali è disponibile l'anno di inizio esposizione la latenza è stata misurata come differenza fra questa data e l'anno di incidenza. La mediana della latenza è di 48 anni (range: 4 - 85 anni) con una deviazione standard di 11,4 anni e una distribuzione normale intorno al valore medio. Questo valore tende con regolarità ad aumentare nella finestra di osservazione passando da 42 anni nel 1993 a 52 nel 2015. Considerando l'intera finestra di osservazione (1993 - 2015) e i soli soggetti colpiti dalla malattia per motivo professionale, i settori di attività maggiormente coinvolti sono l'edilizia (3.002 occasioni di esposizione, pari al 15,5% del totale della casistica), l'industria pesante, ed in particolare la metalmeccanica (8,6%), la metallurgia (4%) e le attività di fabbricazione di prodotti in metallo (5,7%); i cantieri navali (6,1%), l'industria del cemento-amianto (596 occasioni di esposizione, pari al 3,1%), l'industria tessile (6,4%), dei rotabili ferroviari (3,2%) e il settore della difesa militare (4,3%). L'insieme di questi settori è responsabile di quasi il 60% circa dei casi registrati negli archivi del Registro nazionale. Il restante quadro è estremamente variegato e frazionato con la presenza di numerosi ambiti produttivi nei quali l'esposizione è avvenuta per la presenza del materiale nel luogo di lavoro e non per uso diretto.

In questo senso sono significative le esposizioni nei settori dei trasporti sia terrestri (3,8%) che marittimi (2%) e della movimentazione merci nei porti (1,5%). La presenza di materiale di coibentazione in amianto nei luoghi di lavoro è poi responsabile dei casi di mesotelioma insorti in conseguenza di un'esposizione negli zuccherifici (0,8%) e nelle altre industrie alimentari (2%), nell'industria chimica e delle materie plastiche (3,5%), del vetro (1,3%), della carta (0,9%), della gomma (1,3%), nell'estrazione e nelle raffinerie di petrolio (1%) e nella produzione di energia elettrica e gas (1,6%). Un numero molto rilevante di occasioni di esposizione (845, pari al 4,4% del totale) è attribuito al settore della produzione, riparazione e manutenzione degli autoveicoli (e motoveicoli), dovuto soprattutto all'esposizione indotta dalla presenza di amianto nei freni delle automobili di produzione precedente al bando. Infine di particolare interesse per le ricadute in termini di prevenzione primaria, a fronte di possibili ancora residue occasioni di esposizione in attualità, sono i casi di soggetti

ammalati per un'esposizione avvenuta inconsapevolmente per la presenza non nota del materiale in luoghi di lavoro spesso aperti al pubblico: Pubblica Amministrazione (1,1%), sanità (1,9%), banche, poste e assicurazioni (0,5%), istruzione (0,5%), alberghi, bar e ristoranti (0,6%).

La distribuzione nel tempo del quadro delle esposizioni ad amianto responsabili dell'insorgenza della malattia non è costante, ma ha subito e sta subendo evoluzioni. La finestra di osservazione del ReNaM (1993 - 2015) è sufficientemente lunga da consentire alcune riflessioni sulla dinamica della composizione di tale quadro. Il peso dei settori tradizionali (intendendo con questo termine quelli per i quali sono disponibili più informazioni nella letteratura specializzata) tende a diminuire in maniera assai significativa. In particolare deve essere segnalato che i casi di MM dovuti a un'esposizione ad amianto subita nei settori dell'industria del cemento-amianto, della cantieristica navale e della manutenzione dei rotabili ferroviari passano dal 23% sul totale (dell'intera casistica esposta professionalmente) nel periodo 1993 - 1998 al 9,5% nel periodo 2011 - 2015. Analoga tendenza per il settore della produzione di manufatti in cemento-amianto (dal 7,1% al 2,5%). A fronte di questa tendenza è invece in crescita la quota di soggetti con esposizione nell'edilizia - che produce oggi il maggior numero di casi e che desta preoccupazioni anche per la possibilità di esposizioni attuali - dal 12,1% nel periodo 1993 - 1998 al 16,8% nel periodo 2011 - 2015, e la grande frantumazione dei settori con possibilità di esposizione che deve essere considerata quando si discute di casi di mesotelioma per i quali non esistono evidenze di attività 'a rischio' svolte in precedenza.

L'attività di sorveglianza del Registro nazionale costituisce una preziosa base per la ricerca epidemiologica, sia di tipo descrittivo che eziologico. L'attività di ricerca del gruppo di lavoro ReNaM, supportato dall'Inail, dalle Regioni e, in parte, dai progetti di ricerca cofinanziati dal CCM (Centro per la prevenzione ed il controllo delle malattie - Ministero della salute) ha prodotto diversi contributi scientifici, come documentato da articoli pubblicati su riviste nazionali e internazionali nel corso degli anni. Sulla base di un'analisi dei dati di consumo (produzione nazionale e importazioni), sviluppata con criterio epidemiologico per la prima volta nel nostro paese, è stato stimato l'andamento dei decessi per mesotelioma nei prossimi anni indicando intorno al 2015 l'inizio della stabilizzazione nell'incidenza (e nella mortalità) della malattia. Uno studio recente sulla ricostruzione storica della mortalità per mesotelioma pleurico dal 1970 ha confermato la precedente previsione. L'analisi delle attività economiche coinvolte nell'esposizione ad amianto, come identificate dal ReNaM e delle esposizioni professionali non tradizionali, e la caratterizzazione dei cluster territoriali di casi incidenti di mesotelioma per fonte di esposizione hanno fornito dati epidemiologici sulla distribuzione spazio-temporale del rischio di mesotelioma in diversi gruppi di popolazione. La dimensione dell'esposizione non professionale è stata stimata intorno al 10% dei casi, dovuta principalmente alla residenza vicino a impianti del cemento-amianto e alla convivenza con soggetti esposti professionalmente. Inoltre, sulla base dell'archivio ReNaM, sono stati stimati e discussi il periodo di latenza e i tassi di sopravvivenza del mesotelioma. Sulla base di una collaborazione con l'Istituto superiore di sanità, è stata recentemente condotta un'analisi dell'incidenza di mesotelioma nei siti nazionali esposti a rischio da inquinamento, che ha evidenziato un eccesso globale di 1.531 casi rispetto all'atteso in queste aree. A partire dai dati del ReNaM è stata pubblicata un'analisi econometrica dei costi per le cure mediche, assicurazione e indennizzo pari a 33.000 e 25.000 euro per ciascun caso di mesotelioma rispettivamente, ma un costo di 200.000 euro per paziente per perdita di produttività, rappresentata soprattutto dai costi indiretti della malattia. Infine recentemente è stato sviluppato uno specifico focus sull'incidenza della malattia nelle donne e sui determinanti della variabilità del rapporto di genere, anche attraverso il contributo informativo di un'analisi comparativa dei dati di mortalità a livello internazionale.

Tabella 1 Dimensione dell'archivio. Numero di casi di mesotelioma segnalati al ReNaM, per tutte le sedi, per entrambi i sessi e per tutti i livelli di certezza diagnostica, per anno di incidenza e COR di segnalazione (Italia, 1993 - 2015, N = 27.356)

COR di segnalazione	Anno di incidenza																			Totale	%				
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011			2012	2013	2014	2015
Piemonte	116	101	117	136	163	178	180	194	196	196	223	219	229	207	219	241	235	217	221	219	254	241	229	4.531	16,6
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-	-	-	1	4	4	4	4	1	3	3	-	2	4	3	5	4	3	4	49	0,2
Lombardia	-	-	-	-	-	-	-	277	281	309	313	296	339	323	357	355	359	409	421	403	472	428	338	5.680	20,8
Veneto	51	50	77	69	62	81	91	90	94	83	82	82	114	88	110	103	110	128	114	108	119	108	106	2.120	7,7
Friuli-Venezia	20	26	45	48	38	54	50	75	63	65	57	45	62	66	58	56	57	36	38	58	57	48	50	1.172	4,3
Liguria	-	42	72	98	113	122	133	117	133	154	133	135	166	181	161	151	152	144	131	136	153	134	128	2.889	10,6
Emilia-Romagna	21	32	53	75	81	85	76	88	98	114	106	121	121	108	118	134	122	135	158	160	154	136	155	2.451	9,0
Toscana	29	30	44	46	49	66	64	69	77	70	68	71	67	77	82	88	88	76	99	90	98	67	79	1.594	5,8
Umbria	-	-	1	1	1	1	1	2	-	-	2	-	3	11	18	19	12	23	17	18	25	20	17	192	0,7
Marche	-	-	1	24	18	20	27	26	30	31	31	27	31	28	37	30	29	36	35	27	43	26	30	587	2,1
Lazio	-	-	1	-	2	-	3	2	54	64	60	75	69	72	86	82	76	74	103	101	81	89	73	1.167	4,3
Abruzzo	-	-	-	1	-	-	-	4	10	5	7	5	11	12	14	10	14	11	11	15	14	14	9	167	0,6
Molise	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	1	-	-	2	3	-	1	5	1	2	5	1	3	26	0,1
Campania	2	3	6	23	23	49	36	62	85	88	84	92	80	88	87	73	74	112	103	99	102	98	85	1.554	5,7
Puglia	23	31	32	45	50	54	63	70	69	59	66	43	57	51	64	59	61	53	56	50	62	31	42	1.191	4,4
Basilicata	-	-	3	5	2	8	2	8	9	4	2	6	5	4	8	5	7	2	3	6	3	-	-	92	0,3
Calabria	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	2	4	7	4	4	2	3	8	4	6	7	11	5	70	0,3
Sicilia	-	1	-	2	4	67	67	78	74	73	82	96	66	66	87	82	92	99	104	77	106	75	55	1.453	5,3
Sardegna	-	-	-	-	-	-	-	7	5	8	8	11	19	17	19	14	18	21	19	15	16	16	7	220	0,8
P. A. Bolzano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	1	-	1	3	8	7	8	3	8	41	0,1
P. A. Trento	-	-	1	2	4	4	5	7	6	6	5	3	4	10	8	6	6	10	6	4	6	4	3	110	0,4
Totale	262	316	453	575	611	789	798	1.177	1.290	1.336	1.336	1.335	1.452	1.418	1.544	1.510	1.519	1.606	1.655	1.606	1.789	1.553	1.426	27.356	100,0