

Tumori del tratto respiratorio: polmone e mesotelioma

Paolo Crosignani,¹ Silvano Piffer²

¹ Registro tumori Lombardia - Provincia di Varese, Istituto nazionale per lo studio e la cura dei tumori, Milano

² Registro tumori della Provincia di Trento, Azienda provinciale per i servizi sanitari, Osservatorio epidemiologico, Trento

Corrispondenza: Paolo Crosignani, Registro tumori Lombardia - Provincia di Varese, Istituto nazionale per lo studio e la cura dei tumori via Venezian 1, 20133 Milano

Respiratory tract cancers: lung and mesothelioma

Riassunto

L'analisi degli andamenti temporali dei tumori polmonari nell'ambito della banca dati dell'Associazione Italiana Registri Tumori (*pool*/AIRT), ha mostrato che, tra i maschi (52.267 casi incidenti e 46.726 decessi inclusi nello studio) si documenta, nel periodo 1986-1997, una riduzione statisticamente significativa sia dell'incidenza che della mortalità; i tassi di incidenza si sono ridotti in media del 1,4% all'anno; quelli di mortalità del 1,6% all'anno. Tra le femmine (11.259 casi e 9.884 decessi) gli andamenti del tumore del polmone sono sostanzialmente opposti rispetto ai maschi, riflettendo il diverso *trend* dell'esposizione al fumo di tabacco nei due sessi, con incidenza (+1,2%/anno) e mortalità (+0,9%/anno) in crescita.

L'incidenza del mesotelioma (1.594 casi), si è presentata, nel periodo 1986-1997, in crescita statisticamente significativa sia tra i maschi che tra le femmine; i tassi standardizzati sono aumentati in media di oltre il 4% all'anno. Per quanto riguarda i decessi per tumore maligno pleurico (1.393 fra i maschi e 664 fra le femmine) il *trend* è risultato stabile nel corso del periodo esaminato.

Tumore del polmone

Prima guerra mondiale: una delle conseguenze del catastrofico conflitto fu che tra il 1915 ed il 1918 una intera generazione di giovani maschi iniziò a fumare. Il fumo di tabacco si diffuse rapidamente nel sesso maschile sino ad arrivare, intorno agli anni cinquanta, ad una proporzione di fumatori di circa il 70%.¹ Solo all'inizio degli anni ottanta questa percentuale inizia a calare per stabilizzarsi intorno al 30-35% nel 2001-2002.^{2,3} La diffusione del fumo di sigaretta determina, in Italia come in molti altri paesi occidentali, un brusco aumento della incidenza e della mortalità per tumore del polmone, che passa da essere una rarità anatomopatologica, a costituire il tumore più frequente nel sesso maschile.^{4,6} Bisognerà aspettare sino agli anni sessanta perché vengano pubblicati i pionieristici lavori di Doll⁷ che mettono in relazione il tumore del polmone con il fumo di sigaretta. Fu un dato difficile da far accettare che suscitò molte polemiche all'interno della comunità scientifica. Ad esempio, partendo da alcune incoerenze per quanto riguarda i dati della inalazione (gli studi trovavano un rischio inferiore per chi inalava il fumo), l'autorevole biostatistico Fisher sostenne

Abstract

The trend analysis of lung cancer in the database of the Italian Network of Cancer Registries (pool AIRT), showed, among males (52,267 incident cases and 46,726 deaths included in the study) a statistically significant decrease of incidence and mortality in the period 1986-1997; incidence rates decreased by about 1.4%/year and mortality rates by about 1.6%/year. Among females, lung cancer trends are rather different from that of males, according to diverging trends in tobacco smoking exposures; in fact, both incidence (+1.2%/year) and mortality (+0.9%/year) are increasing.

Incidence of mesothelioma (1594 cases), showed for the period 1986-1997, a statistically significant increase among both males and females; standardised rates increased, more than 4% every year. As regards to deaths due to pleural malignant cancers (1393 among males and 664 among females) their trend was stable in the analysed period.

Lung cancer

World War I: one of the consequences of that dreadful event was that between 1915 and 1918 a whole generation of young males started to smoke. Tobacco smoke diffused rapidly among males reaching a prevalence of approximately 70% in the 50's.¹ Only in the early 80's smoking prevalence starts to decrease to become stable around 30-35% in 2001-2002.^{2,3} Cigarette smoke diffusion, in Italy as well as in many other Western countries, caused a sharp increase of incidence and mortality of lung cancer, which changes from a pathological rarity to the most frequent cancer in males.^{4,6} The pioneering studies of Doll⁷ were published only in the 60's, showing the association of lung cancer and cigarette smoke. A finding difficult to accept, it caused much discussion in the scientific community. For example, starting from misleading evidence on inhaled smoke (studies revealed a decreased risk for smoke inhalers) Fisher, an authoritative biostatistician, stated that if Doll had discovered the cause of lung cancer (cigarette smoke) he had also found how to prevent it, by inhaling smoke itself. Reports became increasingly consistent and numerous, and consensus was achieved in recognising

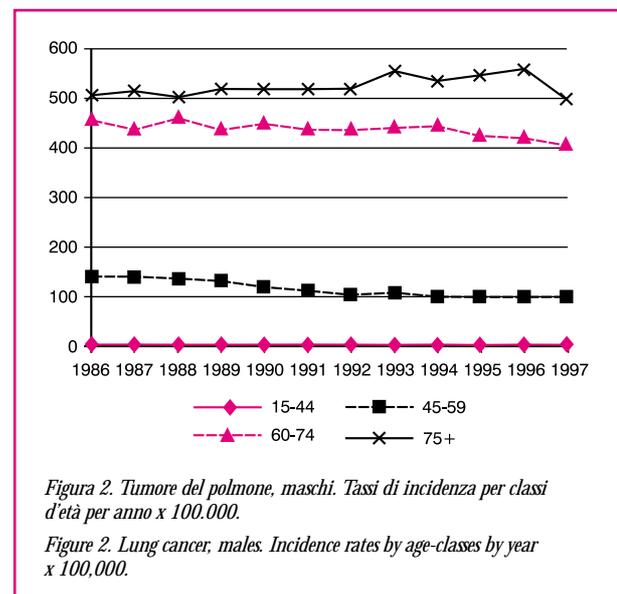
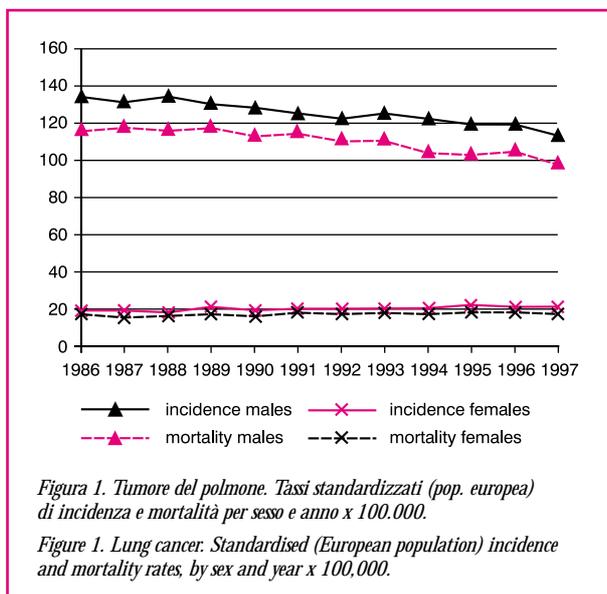
Year	INCIDENCE				MORTALITY			
	number of cases		standardised rate		number of deaths		standardised rate	
	males	females	males	females	males	females	males	females
1986	3,763	711	133.9	18.5	3,274	661	116.1	16.7
1987	3,723	713	131.4	18.6	3,366	583	118.0	14.8
1988	4,014	748	134.2	18.1	3,495	672	116.3	16.0
1989	4,055	876	130.5	21.2	3,722	728	118.5	16.7
1990	4,299	879	128.4	18.7	3,817	746	113.5	15.5
1991	4,311	921	124.8	19.6	4,009	853	114.9	17.4
1992	4,285	944	121.8	20.0	3,963	827	111.6	16.6
1993	4,827	1023	124.9	19.8	4,361	961	111.5	17.8
1994	4,795	1044	122.0	20.0	4,112	902	104.1	16.6
1995	4,767	1169	119.3	21.5	4,202	985	103.5	17.7
1996	4,796	1111	118.9	20.7	4,311	1000	105.1	17.6
1997	4,632	1120	113.5	20.9	4,094	966	98.4	16.8
period			1986-1997	1986-1997			1986-1997	1986-1997
EAPC			-1.4	+1.2			-1.6	+0.9
95% C.I.			-1.7;-1.1	+0.4;+1.9			-2.0;-1.1	+0.0,+1.8

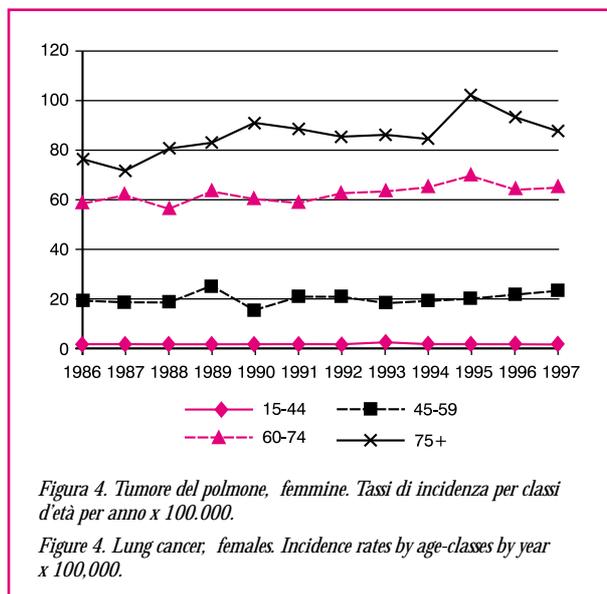
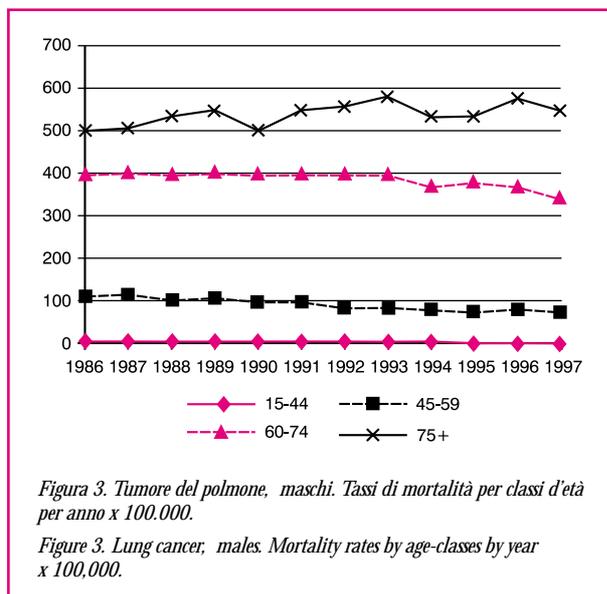
Tabella 1. Tumore del polmone. Numero di casi, di decessi, tassi standardizzati (pop. europea) di incidenza e mortalità x 100.000, stima del cambiamento annuo percentuale dei tassi (EAPC) con i limiti di confidenza al 95% (C.I.), per sesso e anno.

Table 1. Lung cancer. Number of cases, deaths, standardised (European population) incidence and mortality rates x 100,000, estimated annual percent change (EAPC) with 95% confidence intervals (C.I.), by sex and year.

che, se Doll aveva trovato la causa del tumore al polmone (il fumo di sigaretta), aveva anche trovato il modo di prevenirlo, inalando lo stesso fumo. A poco a poco i dati divennero via via più coerenti e molteplici ed il fumo di sigaretta fu concordemente riconosciuto come la causa della neoplasia polmonare. Queste polemiche e l'enfasi strumentale data alle piccole incoerenze dei dati da parte delle multinazionali del tabacco, fecero sì che solo agli inizi degli anni ottanta iniziassero le prime vigorose campagne di informazione sui danni da fumo. Lo scopo era quello di scoraggiare i giovani dal-

cigarette smoke as the cause of lung cancer. Nevertheless, due to these controversies, and the emphasis opportunisticly given to minor discrepancies in reported evidence by multinational tobacco industries, the first strong campaign of information about smoke hazards started only in the early 80's. The main aim was to prevent young people from starting and to force smokers to quit. As a consequence, the prevalence of male smokers decreased to 30% by the year 2000, and the prevalence of male ex-smokers in recent years was as high as 22%.





l'iniziare, e di spingere i fumatori a smettere. Come conseguenza la percentuale di maschi fumatori si ridurrà al 30% nell'anno 2000 e si troverà negli ultimi anni una percentuale di ex fumatori pari al 22% della popolazione maschile. L'avvicinarsi di generazioni con una prevalenza di fumatori inferiore è ben leggibile nei dati di incidenza dei Registri Tumori (RT) italiani in questa pubblicazione. Nel sesso maschile si assiste ad una progressiva diminuzione della incidenza con un decremento medio annuo stimato (EAPC) del 1,4% ogni anno (L.C. 95% -1,7; -1,1) e della mortalità per tumore del polmone (Tabella 1 e Figura 1). Questa diminuzione è a carico delle fasce di età più giovani (Figure 2 e 3), in cui maggiore è stata la cessazione dell'abitudine al fumo. Nella classe di età più alta, invece, il trend sembra permanere in aumento. Sono queste le conseguenze, specie per le generazioni più anziane, della dipendenza da nicotina, anche incentivata dai produttori di sigarette con l'aggiunta di opportune sostanze. Cosa ci attendiamo per il futuro? Poiché la proporzione di fumatori non sembra più essere in calo, anche la diminuzione di incidenza e mortalità si arresteranno nel corso dei prossimi dieci anni. A meno che non si riesca a diminuire in modo considerevole la proporzione dei giovani che iniziano a fumare, il tumore del polmone rimarrà una delle sedi più frequenti di tumore nel sesso maschile. Attorno agli anni cinquanta, meno del 10% delle donne fumava.² Questa percentuale è andata aumentando sino a raggiungere il 26% nel 1990 ed a calare di poco successivamente (24% nel 2001). L'aumento della percentuale di donne fumatrici è riflesso nei dati dei RT italiani di questa monografia, che riporta un aumento nell'EAPC del 1,2% (95% L.C. 0,4; 1,9) (Tabella 1 e Figure 1, 4 e 5). Essendo l'abitudine al fumo nel sesso femminile un fenomeno

Subsequent entry of younger cohorts with a lower smoker prevalence is quite evident from the Italian Cancer Registry (CR) incidence data reported in the present survey. A progressive decrease of incidence in males is evident with an estimated annual percent change (EAPC) of -1.4% (95% C.I.: -1.7; -1.1) and of mortality from lung cancer (Table 1, Figure 1). Such a decrease occurs in the younger age groups (Figures 2 and 3), where smoke quitting was greater. On the contrary, an increasing trend seems to persist for older age groups. This finding may be explained, particularly for older cohorts, by nicotine addiction, further enhanced by the tobacco industry by adding special substances to cigarettes. What can we expect in the future? With the prevalence of smokers no longer decreasing, also incidence and mortality decrease will stop within the next ten years. Unless we will be able to substantially reduce the proportion of young people starting to smoke, lung cancer will remain one of the most common cancer sites in males. During the 50's the prevalence of women smokers was below 10%.² Such a prevalence has been increasing to 26% in 1990, with a further limited decrease (24% in 2001). The increase in the prevalence of women smokers is evident in the Italian CR data from this survey, which reports an EAPC increase of 1.2% (95% C.I.: 0.4; 1.9) (Table 1 and Figures 1, 4 and 5). As smoking has only recently become a common habit for women, just 9% of women report being a former smoker. Forecasts are worrying for women as well. We expect incidence and mortality for lung cancer to increase continuously in the next years. In the last ten years the multinational tobacco industry adopted a new strategy, offering consumers products which

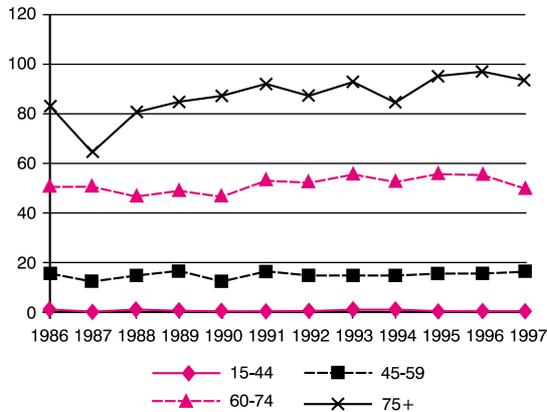


Figura 5. Tumore del polmone, femmine. Tassi di mortalità per classi d'età per anno x 100.000.

Figure 5. Lung cancer, females. Mortality rates by age-classes by year x 100,000.

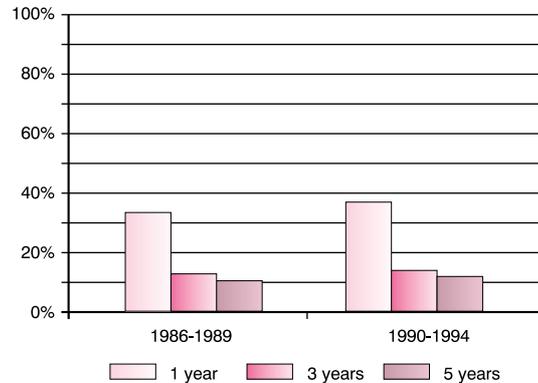


Figura 6. Tumore del polmone, maschi. Sopravvivenza relativa a 1, 3 e 5 anni dalla diagnosi per periodo d'insorgenza.

Figure 6. Lung cancer, males. Relative survival at 1, 3 and 5-years after diagnosis by period of incidence.

meno relativamente recente, solo un 9% delle donne si dichiara ex fumatrice.³ Anche per il sesso femminile le previsioni non sono rosee. Ci attendiamo infatti che l'incidenza e la mortalità per questo tumore continuino ad aumentare nei prossimi anni.

Negli ultimi dieci anni le multinazionali del tabacco hanno percorso la strada di offrire al mercato prodotti che potevano essere ritenuti meno dannosi, sia mediante l'uso di filtri, sia con l'uso di tabacco differente. Purtroppo questi prodotti si dovevano rivelare buoni solo per i produttori. Infatti si è visto che il passare a queste sigarette, definite *light* o *mild* o, in italiano, *leggere*, comportava un maggior consumo per il fumatore, il quale tendeva comunque a ricavare lo stesso quantitativo di nicotina anche da queste sigarette.⁸ Oltre ad un maggior consumo, il fumatore ha aumentato la profondità di inalazione. Questo è stato riflesso in un aumento dei tumori più periferici, normalmente adenocarcinomi, in luogo dei carcinomi spinocellulari delle prime vie aeree.⁹

Abbiamo parlato indifferentemente di incidenza e mortalità. Infatti, per il tumore del polmone la sopravvivenza è modesta, attorno al 10% a cinque anni e non vi sono evidenze che vi sia stato un miglioramento importante di questo indicatore negli ultimi anni (Figura 6). Né vi sono al momento evidenze che interventi di prevenzione secondaria (diagnosi precoce) possano avere una qualche efficacia. La prevenzione primaria rimane quindi l'unica attuale possibilità di intervenire su questo tumore. Altri fattori sono implicati nella etiologia del carcinoma polmonare: l'inquinamento atmosferico e le esposizioni professionali. Per l'inquinamento non sembra vi sia stato un miglioramento della qualità dell'aria in termini di particolato fine (PM_{10}), in quanto, ad un miglioramento delle combustioni e delle emissioni con l'adozione delle marmitte catalitiche, ha fatto riscontro un notevole au-

appear as being less dangerous, either by the adoption of filters, or by using different tobacco blends. Unfortunately, it was evident that these new products benefit only tobacco industries. In fact it has been shown that changing to the so called «light» or «mild» cigarettes was associated to a higher smoking frequency, so that the smoker actually introduced the same overall amount of nicotine from these cigarettes.⁸ Further to a higher frequency, inhalation has become deeper. This has caused an increase in peripheral cancers, mostly adenocarcinomas, as compared to squamous carcinomas, commonly involving the first part of the respiratory system.⁹

We have indifferently referred to incidence and mortality. In fact, survival is poor for lung cancer; approximately 10% at five years, and there is neither evidence suggesting a major improvement of survival in the recent years (Figure 6), nor evidence that secondary prevention (early diagnosis) measures have any efficacy. Primary prevention remains the only intervention measure for this cancer. Other factors are implied in the aetiology of lung cancer. i.e., atmosphere pollution and professional exposures. As to pollution, there seems to have been no improvement of air quality in terms of fine particle concentration (PM_{10}): an improvement of combustion and emission obtained by introducing catalytic discharge systems, has been counterbalanced by a considerable increase of vehicle traffic volumes. As to professional exposures, there is a common belief that the working environment has improved. This, however, is related to factors which can not be perceived in descriptive statistics, either in the temporal trends of this survey, or in spatial analyses, as cigarette smoke remains the major determinant of this cancer.

mento dei volumi di traffico veicolare. Per le esposizioni professionali vi è una generica credenza che l'ambiente di lavoro sia migliorato. Si tratta comunque di fattori che non possono essere percepiti nelle statistiche descrittive, sia nelle analisi temporali di questa monografia, sia nelle analisi spaziali, in quanto è e rimane il fumo di sigaretta il principale determinante di questa neoplasia.

Mesotelioma

Il mesotelioma maligno è un tumore primitivo delle cellule mesoteliali ed origina più frequentemente dai rivestimenti sierosi della pleura, meno frequentemente del peritoneo, ed occasionalmente anche del pericardio e della vaginale del testicolo.¹⁰ La diagnosi di tali forme, specie nei soggetti anziani, resta tuttora complessa, sia dal punto di vista clinico-strumentale che morfologico, nonostante il diffondersi, dalla fine degli anni ottanta, delle tecniche toracoscopiche ed immunocitochimiche.^{11,12} Le difficoltà di diagnosi in vita ed la non effettuazione sistematica del riscontro autoptico influenzano la qualità di registrazione dei casi nei registri tumore di popolazione e la qualità della codifica della causa di morte.¹³

Il rapporto con una pregressa esposizione ad asbesto è da tempo ben stabilito¹⁴ e nelle aree con maggior produzione e/o utilizzo di materiali contenenti asbesto, la prevalenza di esposizione a tale minerale, tra i casi, raggiunge il 70-90%, considerando non solo l'esposizione professionale, ma anche quella domestica, familiare, da *hobby* e residenziale.¹⁵⁻¹⁷

Negli esposti ad asbesto sono riportati tempi medi di latenza, prima della diagnosi, intorno a 30-40 anni con valori massimi di 56,2 annui nei marittimi e di 51,7 anni nei soggetti con esposizione domestica.¹⁸⁻²⁰

Dalla fine degli anni sessanta, in relazione all'incremento della produzione e dell'utilizzo industriale dell'asbesto a partire dal secondo dopoguerra, i registri tumore di popolazione dei Paesi industrializzati hanno segnalato un costante incremento dell'incidenza e della mortalità per mesotelioma maligno.²¹ Stime elaborate per i Paesi occidentali collocano il raggiungimento di un picco tra il 2015-2019, quando le coorti dei maschi nati tra il 1940 ed il 1950 raggiungeranno il picco di età per l'incidenza del mesotelioma, dopo di che si dovrebbe registrare un progressivo declino sia dell'incidenza che della mortalità.²² Una iniziale fase discendente è peraltro già rilevabile in quei Paesi che prima di altri hanno introdotto delle limitazioni nell'importazione e/o uso dell'asbesto, come quelli del Nord-Europa.²¹ I dati italiani disponibili mostrano che la frequenza attuale e le proiezioni per il futuro collocano l'Italia, tra i Paesi a più elevata mortalità ed incidenza tra quelli europei e nel mondo.²³

Prendendo in considerazione i dati del *pool* AIRT emerge che il numero di casi assoluti registrati nei maschi e nelle femmine presenta un *trend* crescente nel periodo 1986-1997. Segmentando tale periodo in trienni si rileva che il nume-

Mesothelioma

Malignant mesothelioma is a primary cancer of mesothelial cells, originating most frequently from pleural serous layers, less frequently from the peritoneum and occasionally from the pericardium and from the testicular vaginalis.¹⁰ The diagnosis of this cancer, particularly in elderly people, is rather complex, from both a clinical-instrumental or morphological point of view, in spite of the diffusion of thoracoscopy and immunohistochemical techniques since the late 80's.¹¹⁻¹² The difficulties of diagnosis before death, as well as the fact that autopsy is not routinely performed, influence the quality of case registration in population based Cancer Registries and the quality of cause of death coding.¹³

An association to previous exposure to asbestos has been well established for a long time¹⁴ and in areas with major production/use of asbestos materials the prevalence of exposure in cases, considering not only professional but also domestic, familial, hobby and residential exposure, is as high as 70-90%.¹⁵⁻¹⁷

Average latency time to diagnosis of 30-40 years are reported in asbestos exposed subjects, the highest values being of 56.2 years for maritime workers and of 51.7 years in subjects with domestic exposure.¹⁸⁻²⁰

Since the late 60's, population based Cancer Registries in developed industrial countries have evidenced a continuous increase of incidence and mortality from malignant mesothelioma, to be related to increased industrial production/use of asbestos since the end of the second World War.²¹ Complex estimates for Western countries foretell a peak to be reached during 2015-2019, when cohorts of males born 1940-1950 will reach the age peak for mesothelioma incidence; thereafter, a progressive decrease of both incidence and mortality is expected.²² A first decreasing phase is already visible in those countries which first introduced limitations of asbestos import or use, as in Northern Europe.²¹

Available Italian data show that, according to present incidence and to projections for the future, Italy is placed among countries with the highest incidence and mortality in Europe and in the world.²³

If we consider the pool AIRT, it is evident that the absolute number of cases registered in males and females has an increasing trend during 1986-97. After stratification by three-year periods the average number of cases/year in males is 55 during 1986-88, 86.6 during 1989-91, 102.3 during 1992-94, and 133.6 during 1995-97. Corresponding values for females are 26.3, 29, 45 and 53.3. Modal values were recorded in 1995 with 146 cases in males and 59 cases in females. By comparing the extremes (1986 and 1997) of the survey period, registered cases increased by 158% in males and by 133.3% in females (Table 2). The number of cases registered yearly in

Year	INCIDENCE				MORTALITY			
	number of cases		standardised rate		number of deaths		standardised rate	
	males	females	males	females	males	females	males	females
1986	50	21	1.9	0.6	75	42	2.7	1.0
1987	50	23	1.8	0.7	78	52	2.9	1.3
1988	65	35	2.2	0.9	95	52	3.1	1.1
1989	91	24	3.1	0.6	108	48	3.5	1.0
1990	81	39	2.5	0.9	99	57	2.9	1.2
1991	88	24	2.6	0.6	118	41	3.5	0.8
1992	84	42	2.4	0.9	102	61	2.9	1.1
1993	124	41	3.2	0.9	146	52	3.7	0.9
1994	99	52	2.5	1.1	150	63	3.8	1.0
1995	146	59	3.7	1.2	130	79	3.1	1.3
1996	126	52	3.2	0.9	154	66	3.7	1.2
1997	129	49	3.2	1.0	138	51	3.3	0.8
period			1986-1997	1986-1997			1986-1997	1986-1997
EAPC			+4.8	+4.4			+1.7	-0.7
95% C.I.			+1.9;+7.7	+0.9;+8.1			-0.1;+3.6	-3.8;+2.6

Tabella 2. Numero di casi di mesotelioma, di decessi per tumore della pleura, tassi standardizzati (pop. europea) di incidenza e mortalità x 100.000, stima del cambiamento annuo percentuale dei tassi (EAPC) con i limiti di confidenza al 95% (C.I.), per sesso e anno.

Table 2. Number of cases of mesothelioma, deaths for pleural cancers, standardised (European population) incidence and mortality rates x 100,000, estimated annual percent change (EAPC) with 95% confidence intervals (C.I.), by sex and year.

ro medio/annuo di casi registrati nei maschi è pari, per il 1986-1988 a 55 casi, per il 1989-1991 a 86,6 casi, per il 1992-1994 a 102,3 casi e per il 1995-1997 a 133,6 casi. I valori corrispondenti per le femmine sono rispettivamente pari a 26,3, 29, 45 e 53,3 casi. Il 1995 è l'anno che presenta i valori modali con 146 casi nei maschi e 59 casi nelle femmine. Confrontando i due anni estremi del periodo in studio, si ottiene che i casi registrati nei maschi aumentano nel 1997 rispetto al 1986 del 158%, nelle femmine aumentano del 133,3%. La casistica annuale osservata nei ma-

les was approximately 2.5 folds that registered in females. Standardised incidence rates are progressively increasing in both sexes, at a higher rate in males as compared to females. Modal values are reached in 1995 for both sexes, 3.7 in males and 1.2/100,000 in females, respectively (Figure 7). During the survey period the average ratio of rates between sexes is 3.1. The EAPC for incidence rate for the whole survey period has been calculated according to the joinpoint regression model:²⁴ resulting values are 4.8 for males (95% C.I.: 1.9; 7.7) and 4.4 for females (95% C.I.: 0.9; 8.1) (Table 2). No differences are evident before and after 1992, when, according to decree nr. 277 (15.8.1991) and law nr. 257 (27.3.1992), the rules for stopping the use of asbestos were issued by law. The time elapsing since that date is too short to appreciate the effects of the law on incidence and mortality.

The average number of deaths from pleural cancer increased in the survey period in both males and females. The average annual number of deaths in males was 82.6 during 1986-88, 108.3 during 1989-91, 132.6 during 1992-94, and 140.6 during 1995-97. Corresponding values for females were 48.6, 48.6, 58.6 and 65.3 (Table 2).

Modal value for males was recorded in 1996, and for females in 1995. Deaths registered in males are approximately double as compared to females.

Mortality rate has a trend consistent with incidence in both sexes, a figure confirming the high lethality of this disease (Figure 7). The percentage of yearly variation of mortality rate for the whole survey period has been calculated

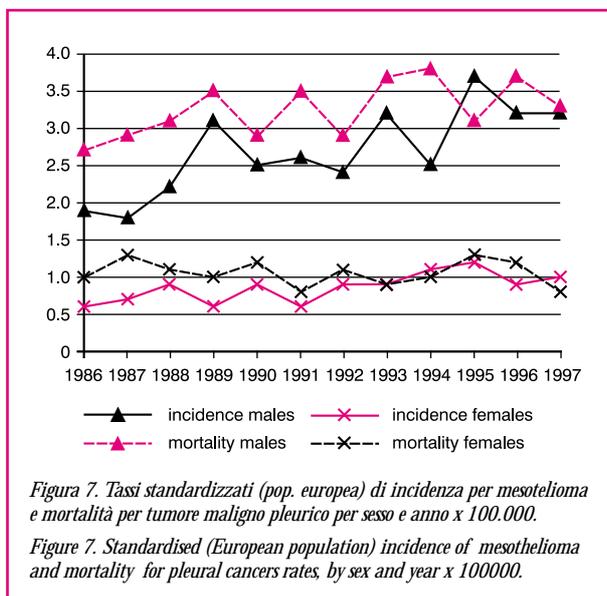
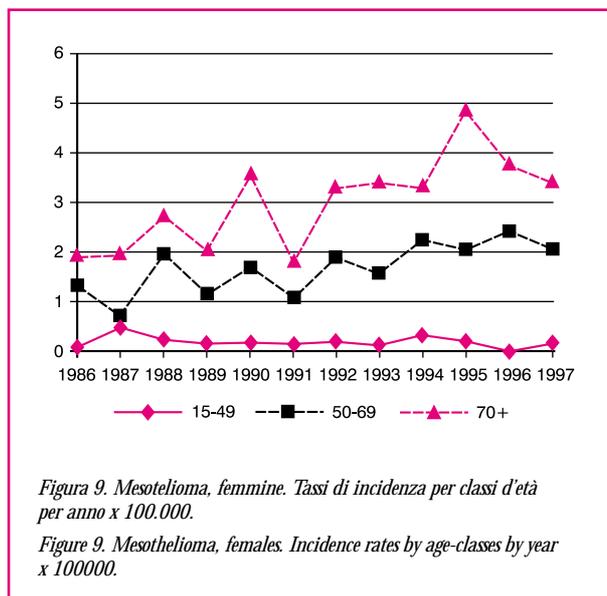
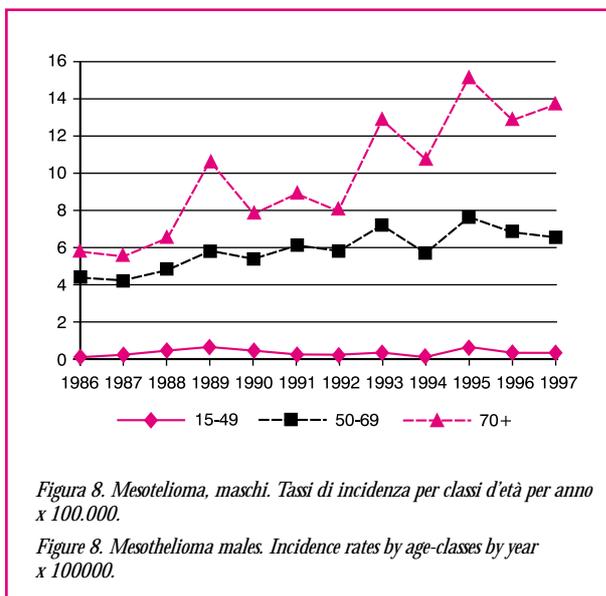


Figura 7. Tassi standardizzati (pop. europea) di incidenza per mesotelioma e mortalità per tumore maligno pleurico per sesso e anno x 100.000.

Figure 7. Standardised (European population) incidence of mesothelioma and mortality for pleural cancers rates, by sex and year x 100000.



schi è mediamente due volte e mezzo quella registrata nelle femmine (Tabella 2).

I tassi standardizzati di incidenza risultano progressivamente crescenti nei due sessi, maggiormente nei maschi, rispetto alle femmine. Il valore modale è raggiunto per entrambi nel 1995, rispettivamente con 3,7 e 1,2 x 100.000 (Figura 7). Nel periodo in studio il rapporto tra i tassi nei due sessi è mediamente pari a 3,1.

Sulla base del *joinpoint regression model*²⁴ è stata stimata la percentuale di cambiamento medio annuale percentuale del tasso (EAPC) di incidenza per l'intero periodo il cui valore corrisponde nei maschi a 4,8 (95% L.C. 1,9; 7,7) e nelle femmine a 4,4 (95% L.C. 0,9; 8,1) (Tabella 2).

Non emergono differenze tra il periodo pre e post 1992, anno in cui, con la legge 27.3.1992 n. 257, dopo l'emanazione del decreto legislativo 15.8.1991 n. 277, sono state fissate le norme relative alla cessazione dell'impiego dell'amianto. Il periodo intercorso è difatti troppo breve per apprezzarne gli effetti sull'incidenza ed a maggior ragione sulla mortalità.

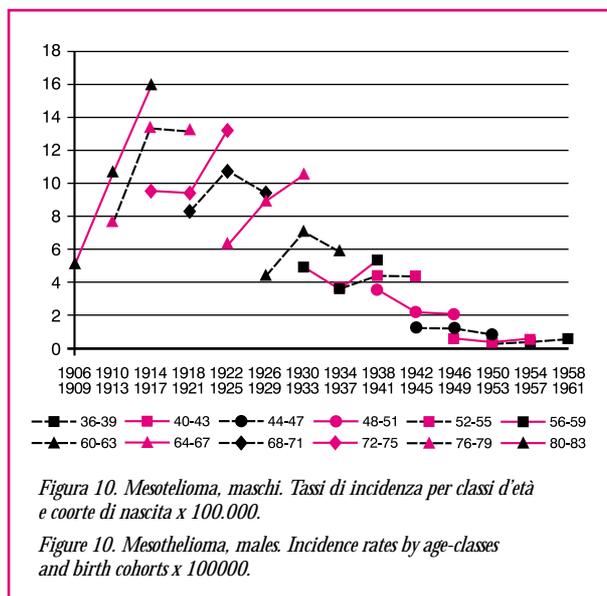
Il numero medio annuo di decessi per tumori maligni della pleura aumenta nel periodo in studio sia nei maschi che nelle femmine. Il numero medio annuo di decessi nei maschi nel triennio 1986-1988 è pari a 82,6; nel triennio 1989-1991 a 108,3; nel triennio 1992-1994 a 132,6 e nel triennio 1995-1997 a 140,6.

I valori corrispondenti nelle femmine sono rispettivamente 48,6, 48,6, 58,6 e 65,3 (Tabella 2). Il valore modale nei maschi è registrato nel 1996 e nelle femmine nel 1995. La casistica osservata nei maschi è mediamente il doppio di quella osservata nelle femmine.

Il tasso di mortalità presenta un andamento coerente con quello dell'incidenza nei due sessi a riprova dell'elevata letalità di queste forme (Figura 7).

according to the *joinpoint regression model*: resulting values are 1.7 for males (95% C.I. -0.1; +3.6) and -0.7 for females (95% C.I. -3.8; +2.6) (Table 2).

A difference is evident between incidence and mortality rates, particularly in males and in the first three years of the survey, whereas rates tend to equal in 1997. Such a difference, observed in other studies^{13,21,22,25} may be ascribed to an improvement over time of coding criteria of ISTAT records of death, as well as to an improvement of the quality of diagnosis before death and of the quality of cause of death assessment, all factors influencing the quality of case registration in population-based cancer registries. In the age group 15-49 incidence remains low for the whole



Sulla base del *joinpoint regression model* è stata stimata l'EAPC del tasso di mortalità per l'intero periodo il cui valore corrisponde nei maschi a 1,7 (95% L.C. -0,1;+3,6) e nelle femmine a -0,7 (95% L.C. -3,8; +2,6) (Tabella 2).

Emerge una differenza tra i tassi di incidenza e di mortalità, specie nei maschi e soprattutto nel primo triennio, mentre nel 1997 tendono a coincidere. Questa discrepanza, peraltro rilevata in altri studi^{13,21,22,25} può essere ricondotta ad un miglioramento nel tempo dei criteri di codifica delle schede Istat di morte, ad un miglioramento della qualità dell'accertamento delle cause di morte e della qualità di diagnosi in vita, fattori che influenzano anche la qualità della registrazione dei casi nei registri tumore di popolazione.

Nella classe di età 15-49 anni l'incidenza permane ad un valore molto basso in tutto il periodo in studio, sia nei maschi che nelle femmine. L'incidenza aumenta lievemente nei due sessi nella classe di età 50-69 anni, mentre aumenta in modo rilevante nei maschi come nelle femmine nella classe di età 70 anni e oltre (Figura 8). Nelle femmine si rileva una riduzione dell'incidenza, dopo il picco raggiunto nel 1995 (Figura 9).

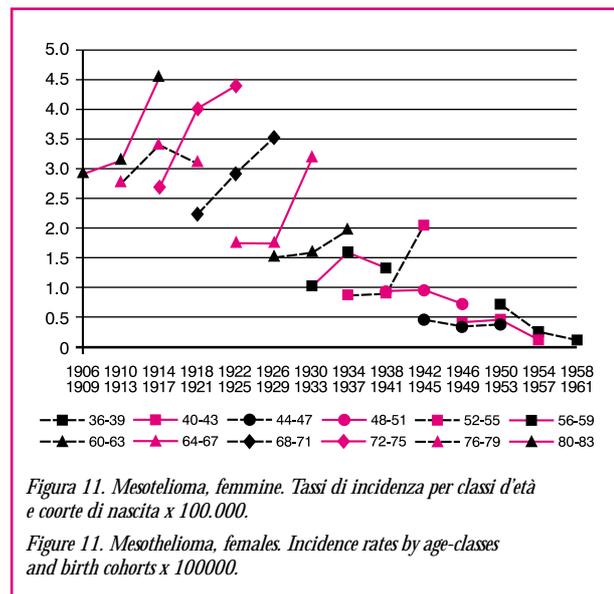
L'andamento dell'incidenza per classe di età è influenzato da un «effetto coorte», considerando che sono le coorti più «vecchie», e per questo verosimilmente maggiormente esposte ad Asbesto in passato, a manifestare un maggior incremento dell'incidenza (Figure 10 e 11).

La sopravvivenza di queste forme è bassa ed esprime una odierna mancanza di disponibilità di approcci terapeutici efficaci per queste forme che peraltro si presentano spesso in stadio avanzato alla diagnosi. Non emergono differenze statisticamente significative tra maschi e femmine. Ad un anno sopravvive circa il 40% dei casi, a tre anni il 22% circa e a cinque anni circa il 12% dei casi.

La presente analisi si riferisce ai dati dell'Associazione Italiana Registri Tumori (*pool* AIRT) relativi ai seguenti registri: Registro Tumori del Piemonte e della Valle d'Aosta, Registro Tumori del Veneto, Registro Tumori della Provincia di Modena, Registro Tumori della Provincia di Parma, Registro Tumori della Provincia di Ragusa, Registro Tumori della Romagna, Registro Tumori Lombardia - Provincia di Varese, Registro Tumori Regione Liguria, Registro Tumori Toscano, e riguardano il periodo 1986-1997. La metodologia adottata è presentata in questa stessa monografia, in: Stracci F, Sacchetti C. Gli andamenti temporali della patologia oncologica in Italia: i dati dei registri tumori (1986-1997). *Metodi. Epidemiol Prev* 2004; 28 (2) suppl: 12-16.

Bibliografia - References

- Pagano R, La Vecchia C, Decarli A. Smoking in Italy, 1995. *Tumori*, 1998; 84: 456-459.
- Colombo P, Scarpino V, Zuccaro P, Apolone G, Gallus S, La Vecchia C. Smoking in Italian women and men, 2001. *Tumori*, 2002; 88: 10-12.
- Gallus S, Colombo P, Scarpino V, Zuccaro P, Apolone G, La Vecchia C. Smoking in Italy, 2002. *Tumori*, 2002; 88: 453-56.
- Zanetti R, Crosignani P. *Il Cancro in Italia. I dati di incidenza dei Registri Tumori 1983-1987*. Torino. Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, 1992.



survey period, both in males and females. Incidence shows a slight increase in the age group 50-69 whereas it increases to a great extent in both males and females >70 years of age (Figure 8). A decrease of incidence is observed in females, after a peak value reached in 1995 (Figure 9).

Incidence trend by age-group is influenced by a «cohort effect», as older cohorts, having had a greater exposure to asbestos in the past, show a greater increase in incidence (Figures 10 and 11).

Survival of mesothelioma is poor, which demonstrates the present lack of effective therapeutic procedures for this disease, which is often diagnosed at an advanced stage. No statistically significant differences in survival are evident between males and females. Survival is approximately 40% at one year, 22% at three years, and 12% at five years.

The present analysis refers to the following registries of the Italian Network of Cancer Registries (*pool* AIRT): Registro Tumori del Piemonte e della Valle d'Aosta, Registro Tumori del Veneto, Registro Tumori della Provincia di Modena, Registro Tumori della Provincia di Parma, Registro Tumori della Provincia di Ragusa, Registro Tumori della Romagna, Registro Tumori Lombardia - Provincia di Varese, Registro Tumori Regione Liguria, Registro Tumori Toscano, and to the period 1986-1997. The methods are described in this monography in: Stracci F, Sacchetti C. *Cancer trends in Italy: figures from the Cancer Registries (1986-1997)*. *Methods. Epidemiol Prev* 2004; 28 (2) suppl: 12-16.

- Zanetti R, Crosignani P, Rosso S. *Il Cancro in Italia. I dati di incidenza dei Registri Tumori, 1988-1992*. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 1997. Vol. 2.
- Zanetti R, Gafa L, Pannelli F, Conti E, Rosso S. *Il Cancro in Italia. I dati di incidenza dei Registri Tumori, 1993-1998*. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 2002. Vol. 3.
- Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British doctors. *BMJ*, 1994; 309: 901-11.
- Djordjevic MV, Stellman SD, Zang E. Doses of Nicotine and Lung Carci-

- nogens Delivered to Cigarette Smokers, Dosi di nicotina e cancerogeni polmonari fornite ai fumatori di sigarette. *JNCI*, 2000; 92: 106-10.
9. Russo A, Crosignani P, Franceschi S and Berrino F. Changes in lung Cancer Histological Types in Varese Cancer Registry, Italy 1976-1992. *Eur J Cancer*, 1997; 33: 1643-47.
 10. Betta P G. Recent advances in the biology of diffuse malignant mesothelioma. *The Cancer Journal*, 1992; 5: 249-53.
 11. Dini S, Santucci M, Biancolani M et al. Pleural malignant mesothelioma in Tuscany, Italy (1970-1988): I. Anatomico-pathologic aspects. *Am J Ind Med*, 1992; 21: 569-76.
 12. Robustelli della Cuna G, Pedrazzoli P. Neoplasie della pleura e del mediastino. In: Bonadonna G, Robustelli della Cuna G, eds. *Medicina oncologica*. Milano, Masson, 1999. 881-98.
 13. Bruno C, Comba P, Maiozzi P, Vetrugno T. Accuracy of death certification of pleural mesothelioma in Italy. *Eur J Epidemiol*, 1996; 12: 421-23.
 14. IARC. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1987. Suppl. 7: 106-16.
 15. Mc Donald JC, Mc Donald AD. Review: The epidemiology of mesothelioma in historical context. *Eur Respir J*, 1996; 9: 1932-42.
 16. Hansen J, De Klerk N, Musk A, Hobbs M. Environmental exposure to crocidolite and mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998; 157: 69-75.
 17. Gennaro V, Finkelstein MM, Ceppi M et al. Mesothelioma and lung tumors attributable to asbestos among petroleum workers, *Am J Ind Med*, 2000; 37: 275-282.
 18. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidmann H. Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada. *Cancer*, 1980; 46: 2736-40.
 19. Lanphear BP, Buncher CR. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J Occup Med*, 1992; 34: 718-21.
 20. Bianchi C, Giarelli L, Grandi G, Brollo A, Ramani L, Zuch C. Latency periods in asbestos-related mesothelioma of the pleura. *Eur J Cancer Prev*, 1997; 6: 162-166.
 21. Montanaro F, Bray F, Gennaro V, Merler E, Jerzy E, Tyczynski et al. Pleural mesothelioma incidence in Europe: evidence of some deceleration in the increasing trends. *Cancer Causes and Control*, 2003; 14: 791-803.
 22. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The european mesothelioma epidemic. *Br J Cancer*, 1999; 79: 666-672.
 23. Merler E, Lagazio C, Biggeri A. Trends in mortality from primary pleural tumors and incidence of pleural mesothelioma in Italy: a very serious situation. *Epidemiol Prev*, 1999; 23: 316-26.
 24. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune D. Permutation tests for Joinpoint Regression with applications to cancer rates. *Stat Med*, 2000; 19: 335-351.
 25. Gorini G, Merler E, Crocetti E, Costantini AS. Is the ratio of pleural mesothelioma mortality to pleural cancer mortality approximately unity for Italy? Considerations from the oldest regional mesothelioma register in Italy. *Br J Cancer*, 2002; 86: 1970-1971.