

Stima del rapporto standardizzato di incidenza di mesotelioma in mancanza di tassi standard nazionali: analisi di sensibilità in una coorte di ex esposti ad amianto

FABIANO BARBIERO^{*,**}, MANUELA GIANGRECO^{*}, FEDERICA E. PISA^{****}, CORRADO NEGRO^{*****},
MASSIMO BOVENZI^{*****}, VALENTINA ROSOLEN^{*}, FABIO BARBONE^{*,**,*}

* Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche, Università di Udine, Udine, Italia

** Servizio Prevenzione Igiene e Sicurezza negli Ambienti di Lavoro (SPISAL), ULSS n. 12, Mestre, Italia

*** Direzione Scientifica, Istituto per la Salute della Madre e del Bambino – IRCCS “Burlo Garofolo”, Trieste, Italia

**** Istituto di Igiene ed Epidemiologia Clinica, Azienda ospedaliero-universitaria di Udine, Udine, Italia

***** Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute, Università di Trieste, Trieste, Italia

KEY WORDS

Sensitivity analysis; SIR; mesothelioma; asbestos

PAROLE CHIAVE

Analisi di sensibilità; SIR; mesotelioma; amianto

SUMMARY

«Standardization of incidence rates of mesothelioma in the absence of national standards: sensitivity analysis in a cohort formerly exposed to asbestos». Introduction: The incidence of mesothelioma in Italy shows wide geographical variation, with the highest incidence rates in Genoa and Friuli Venezia Giulia (FVG). For mesothelioma, national standard incidence rates are not available prior to the calendar year 2006. Objectives: To estimate the Standardized Incidence rate Ratio (SIR) of mesothelioma in a cohort of former workers undergoing health surveillance because of previous asbestos exposure, when sex-, age-, and calendar year-specific rates of the national standard are not available and the number of expected cases calculated from the regional rates is biased by the size of the study cohort. Methods: We conducted a sensitivity analysis in a cohort of 2,488 men. We considered every Italian cancer registry available with complete data in the period 1995–2007 (N=14). We calculated, for each year and age group, the corresponding weighted mean rate of 10 registries of North-Italy (Mean W10), the weighted mean rate of all 14 registries available (Mean W14) and considered FVG standard rate. Results: During the period 1995–2007, we observed 25 incident cases of mesothelioma with expected cases that varied between 2.00 (Mean W14) and 2.56 (FVG standard rate), with a SIR of 12.49 (CI95% 8.08–18.48) and 9.76 (CI95% 6.32–14.45) respectively. Conclusions: Our results show that the use of FVG rates as standard does not lead to significant distortions in the calculation of the expected cases. However, distortion is remarkable in the SIRs estimation. Using a weighted mean standard incidence rate may be a valid alternative for SIR estimate when national standard rates are not available.

RIASSUNTO

Introduzione: *L'incidenza di mesotelioma in Italia mostra una forte variazione geografica, con i tassi d'incidenza più elevati per Genova e Friuli Venezia Giulia. Per il mesotelioma non sono disponibili tassi d'incidenza standard nazionali, età, sesso e anno specifici, antecedenti al 2006.* **Obiettivi:** *Stimare i Rapporti Standardizzati di Incidenza (SIR) di mesotelioma in una coorte di lavoratori ex-esposti ad amianto sottoposti a sorveglianza sanitaria, in assenza di tassi standard nazionali di riferimento e quando il numero di casi attesi, calcolato sulla base dei tassi regionali, sia distorto dalla dimensione della coorte di studio.* **Metodi:** *Abbiamo condotto un'analisi di sensibilità in una coorte di 2.488 uomini considerando tutti i registri tumori italiani disponibili nel periodo 1995-2007 (N=14). Abbiamo calcolato, per ciascuna classe d'età e anno di calendario, il tasso medio ponderato dei 10 registri nel nord Italia (media P10), il tasso medio ponderato dei 14 registri (media P14), e considerato il tasso standard FVG (Tasso FVG).* **Risultati:** *Nel periodo 1995-2007 i casi attesi di mesotelioma variavano da 2,00 (media P14) a 2,56 (tasso FVG), con SIR rispettivamente di 12,49 (IC 95% 8,08-18,48) e 9,76 (IC 95% 6,32-14,45).* **Conclusioni:** *I risultati evidenziano come il semplice uso dei tassi FVG non comporti distorsioni importanti nel calcolo degli attesi. Al contrario se si considerano i SIR tale distorsione è notevole. Pertanto ne consegue che il tasso d'incidenza medio ponderato quale standard può essere una valida alternativa per il calcolo dei SIR in assenza di tassi standard nazionali.*

INTRODUZIONE

La stima del rapporto standardizzato d'incidenza (SIR) è comunemente utilizzata per il confronto esterno tra una coorte, per esempio occupazionale o su base geografica, ed una popolazione di riferimento, per esempio la popolazione generale (4, 12). Tale confronto tiene conto della distribuzione per età, genere e periodo storico: per il calcolo dei casi attesi è infatti necessario disporre dei tassi età-anno e genere specifici per la popolazione standard.

Nel caso di popolazioni di modeste dimensioni e/o per numeri modesti di eventi, come nel caso di tumori rari, utilizzando il metodo della standardizzazione indiretta, è opportuno scegliere una popolazione standard di grandi dimensioni e con tassi anno ed età specifici molto stabili (7). Inoltre la popolazione standard deve essere simile alla popolazione di studio (5).

Popolazioni standard di riferimento appartenenti ad aree geografiche caratterizzate ad esempio da particolari attività lavorative, condizioni di esposizione ambientale, o aree geografiche ridotte (ad esempio singole aree regionali) possono, se prese come popolazione di riferimento, presentare tassi età-genere-anno e malattia specifici particolarmente alti o bassi rispetto ai tassi di una più ampia popolazione di riferimento, e generare delle stime distorte

soprattutto in presenza di coorti di studio sufficientemente numerose da influenzare l'occorrenza di malattia nella stessa popolazione di riferimento.

La provincia di Gorizia presenta realtà produttive industriali, in cui l'amianto è stato utilizzato in larga quantità fino agli anni 1990-1992, nel settore della navalmeccanica, metalmeccanica e nei cotonifici. L'area ospita fin dai primi anni del 1900, uno dei più grandi cantieri navali del Paese. Il Centro Operativo Regionale (COR) per rilevazione casi di mesotelioma in Friuli Venezia Giulia (FVG) identifica, nel periodo 1995-2015, 838 casi di mesotelioma tra i maschi: per il 44,6% (N=374) di questi viene registrata almeno un'occupazione nel settore della navalmeccanica nella storia lavorativa individuale.

Nel 2015 abbiamo analizzato una coorte di uomini con esposizione occupazionale ad amianto e seguiti da un programma di sorveglianza sanitaria, per valutare se vi fosse un incremento di incidenza di mesotelioma rispetto alla popolazione generale del FVG. I risultati di tale studio saranno presentati in un successivo paper dedicato.

L'incidenza di mesotelioma mostra in Italia una notevole variabilità geografica, che rispecchia la mappa dell'utilizzo industriale dell'amianto (6). Infatti le aree geografiche di Genova e FVG presentano i tassi di incidenza di mesotelioma più alti, circa 10-20 volte più elevati dei tassi minimi delle altre aree ita-

liane (10). Da qui nasce la necessità di calcolare SIR basati su una popolazione esterna di riferimento che tenga conto della diversa variabilità geografica. Per il periodo di follow-up di nostro interesse (1995-2007) non sono ad oggi disponibili tassi età-genere e anno specifici per l'intera popolazione italiana quale standard di riferimento. Presso l'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM), infatti, tali tassi riferiti al Pool di tutti i 38 registri, sono disponibili solamente per il periodo 2006-2009 (2). Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM) fornisce tali tassi aggregati per età, e riferiti ad un periodo temporale (2005-2008) non coincidente con il periodo di follow-up di nostro interesse (11).

È stata quindi condotta un'analisi di sensibilità per valutare se e quanto variava il numero di casi attesi di mesotelioma, e di conseguenza il SIR, al variare del tasso standard calcolato a partire dai tassi di incidenza delle aree italiane laddove disponibili per il periodo 1995-2007.

METODI

La popolazione di questo studio consiste in una coorte di 2.488 soggetti, ex lavoratori maschi, con esposizione ad amianto confermata individualmente da medici del lavoro. Questi soggetti sono stati seguiti da un programma di sorveglianza sanitaria pubblico organizzato dall'azienda per i Servizi Sanitari n. 2 Isontina (ASS2) della Regione FVG tra il 1989 e il 2008. Il bacino di competenza dell'ASS2 coincide con l'intero territorio della Provincia di Gorizia, situata nel nord-est dell'Italia, con una popolazione di 140.143 abitanti distribuiti in 25 comuni (9). Il periodo di follow-up per ciascun soggetto è iniziato dall'ultima in ordine cronologico tra la data di prima visita medica e il 1/1/1995, ed è terminato alla prima tra la data di incidenza, di fine residenza in FVG, data di decesso o il 31/12/2009. Attraverso record linkage con il Registro Tumori (RT) della Regione FVG, disponibile per il periodo 1995-2009, sono stati identificati i casi incidenti di tumore tramite la codifica dell'International Classification of Disease decima edizione (ICD-10).

Sono state calcolate le percentuali di casi incidenti per le principali sedi tumorali rilevati nella coorte

ASS2 e nell'intera popolazione del FVG per il periodo 1995-2009. Dal confronto emergeva che tali percentuali erano simili per quasi tutte le sedi tumorali esaminate: per il mesotelioma, tuttavia, i casi incidenti risultavano circa 8 volte più frequenti nella coorte ASS2. Per il mesotelioma non sono disponibili tassi di incidenza età-genere e anno specifici riferiti all'Italia e precedenti all'anno 2006. Sono tuttavia disponibili i tassi di incidenza età, genere e anno specifici, per periodi temporali diversi, dei 38 registri tumori che coprono varie regioni o aree d'Italia. Il FVG, dopo la provincia di Genova, risulta per il periodo 1998-2002 l'area Italiana con i tassi di incidenza per mesotelioma più elevati (10).

È stata quindi condotta un'analisi di sensibilità per valutare se e quanto varia il numero di casi attesi, e di conseguenza il SIR, al variare del tasso standard considerando la variabilità dei tassi di incidenza delle diverse aree italiane nel periodo di riferimento. Nonostante il periodo di follow-up della coorte ASS2 terminasse al 2009 è stato scelto di ridurlo al 2007 per garantire l'utilizzo di un maggior numero di registri tumori. Sono stati considerati, quindi, tutti i registri che coprono per intero il periodo 1995-2007 (N=14): Varese, Parma, Ragusa, Torino, Genova, Romagna, Modena, Latina, Ferrara, Sassari, Umbria, Biella, Friuli Venezia Giulia e Alto Adige.

Per ciascuno di questi RT sono stati estratti i tassi di incidenza per mesotelioma specifici per genere-età e anno di calendario dalla banca dati AIRTUM. Sono stati quindi calcolati i tassi corrispondenti alla media ponderata dei 14 registri (media P14) e alla media ponderata relativa ai soli registri disponibili nel nord Italia (media P10) (Varese, Parma, Torino, Genova, Romagna, Modena, Ferrara, Biella, Friuli Venezia Giulia e Alto Adige). Per ciascuno di questi scenari sono stati calcolati i casi attesi.

Sono stati stimati, attraverso metodo indiretto (4), i SIR e l'intervallo di confidenza di Poisson (8) con metodo approssimato (6) con livello di significatività al 95% (IC95%), usando le tavole predisposte da Haenszel et al (7, 8).

Abbiamo utilizzato come tassi standard rispettivamente: a) il valore corrispondente alla media P10 dei registri disponibili per il Nord Italia; b) il valore corrispondente alla media P14 dei registri disponibili; c) il valore relativo ai tassi del FVG allo

scopo di confrontare i risultati con quelli ottenuti per lo studio di coorte ASS2. I tassi medi ponderati di riferimento (media P14, media P10) sono stati calcolati pesando i tassi specifici genere-età e anno di calendario, disponibili per ciascun registro, per la relativa numerosità della popolazione considerata.

Le analisi di sensibilità per il mesotelioma sono state condotte anche per sottogruppi, ristrette ai lavoratori impiegati nel settore navalmeccanico. Tra questi abbiamo classificato coloro che sono stati assunti nel settore della navalmeccanica prima del 1974, negli anni compresi tra il 1974 e il 1984 e coloro che sono stati assunti tra il 1985 e il 1994: la tendenza del consumo e utilizzo di amianto registra, in Italia, il più alto livello a partire dagli anni '70 fino alla metà degli anni '80, con un rapido decremento dal 1985 (13). Infine i SIR sono stati calcolati, per il periodo 1995-2007, anche utilizzando come tassi standard quelli della popolazione del FVG e forniti da AIRTUM, allo scopo di confrontarli con i risultati ottenuti dall'analisi di sensibilità.

Tutte le analisi sono state effettuate con l'utilizzo del software SAS© versione 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, N.C., USA).

RISULTATI

In tabella 1 sono mostrati tutti i 14 RT con informazioni complete per il periodo di nostro interesse (1995-2007). La coorte includeva 2.488 uomini, per un totale di 16.505,32 anni-persona di osservazione nel periodo 1995-2007, con una media di 6,63 anni di follow-up per ciascun soggetto. Sono stati calcolati i tassi corrispondenti alla media P10 e alla media P14, per classe d'età e per l'intero periodo 1995-2007. In materiale supplementare disponibile solo on-line (Materiale Supplementare) vengono presentati, su foglio elettronico, per i soli maschi, anno di calendario e classe d'età specifici: a) i tassi d'incidenza forniti da AIRTUM, b) la numerosità della popolazione, c) i tassi ponderati P14, e d) i tassi ponderati P10.

Nella tabella 2 sono riportati i casi attesi calcolati utilizzando come tassi standard rispettivamente: a) la media P10 e b) la media P14, data la distribuzione dei tassi per anno e per classi d'età dei 14 registri uti-

Tabella 1 - Disponibilità dei Registri Tumori in Italia, per periodo

Table 1 - *Availability of cancer registries in Italy, by the period*

N.	Registro tumore	Disponibilità
1	Varese*	1976-2009
2	Parma*	1978-2011
3	Ragusa	1981-2007
4	Torino	1985-2008
5	Genova	1986-2007
6	Romagna	1986-2008
7	Modena*	1988-2010
8	Latina*	1990-2009
9	Ferrara	1991-2008
10	Sassari*	1992-2009
11	Umbria*	1994-2009
12	Biella	1995-2007
13	Friuli Venezia Giulia	1995-2007
14	Alto Adige	1995-2007
15	Firenze Prato	1985-2005
16	Veneto	1987-2006
17	Macerata	1991-2001
18	Trento	1995-2006
19	Napoli*	1996-2009
20	Reggio Emilia*	1996-2009
21	Salerno*	1996-2009
22	Sondrio	1998-2010
23	Brescia	1999-2006
24	Milano	1999-2006
25	Siracusa	1999-2007
26	Mantova	1999-2010
27	Trapani	2002-2007
28	Lecce	2003-2005
29	Catanzaro	2003-2007
30	Palermo	2003-2007
31	Catania/Messina	2003-2008
32	Como	2003-2008
33	Nuoro	2003-2008
34	Cremona	2005-2009
35	Taranto	2006-2008
36	Piacenza	2006-2010
37	Bergamo	2007-2009
38	Milano 1	2007-2009

*Pool 9 registri

lizzati. Sono inoltre presentati i casi attesi utilizzando i tassi FVG di riferimento. Nell'intero periodo 1995-2007 e nell'intera coorte, sono stati osservati 25 casi incidenti di mesotelioma di cui l'88% della pleura (N=22; ICD10 C45.0) e il 12% del peritoneo

(N=3; ICD10 C45.1); i casi attesi di mesotelioma variavano da 2,00 (media P14) a 2,56 (tasso FVG) con SIR rispettivamente di 12,49 (IC 95% 8,08-18,48) e 9,76 (IC 95% 6,32-14,45) (Tabella 3).

Nella tabella 3 sono riportati i risultati dei SIR (IC 95%), ottenuti nell'intera coorte ASS2 e nei sottogruppi di ex lavoratori esposti ad amianto nel settore della navalmeccanica, per periodo di impiego.

Applicando la media P10 dei tassi standard il SIR variava da un minimo di 9,46 (attesi= 0,11; IC 95% 0,24-52,69) nel sottogruppo di lavoratori assunti nella navalmeccanica nel periodo 1985-1994, ad un massimo di 14,34 (attesi= 1,26; IC 95% 8,50-22,66) nel sottogruppo di lavoratori impiegati nella navalmeccanica prima del 1974.

I risultati ottenuti attraverso l'utilizzo della media P14 dei tassi standard dei 14 registri disponibili mostravano un SIR che variava da un minimo di 9,60 (attesi= 0,10; IC 95% 0,24-53,49) ad un massimo di 15,16 (attesi= 1,19; IC 95% 8,99-23,96) rispettivamente nei sottogruppi di lavoratori impiegati nella navalmeccanica nel periodo 1985-1994 e precedentemente al 1974.

In tutti i casi, i tassi di incidenza stimati confermano un forte aumento dell'incidenza di mesote-

lioma in lavoratori ex-esposti ad amianto. Tuttavia nella coorte di lavoratori impiegati nel settore della navalmeccanica e assunti dal 1985 in poi le stime dei SIR ottenute utilizzando, la media P10, la media P14 dei tassi di riferimento disponibili nei registri con copertura temporale 1995-2007 risultavano instabili e non statisticamente significativi (osservati=1) (tabella 3).

I risultati dei SIR ottenuti applicando i tassi della popolazione del FVG come standard di riferimento, nel periodo 1995-2007, variavano da un minimo di 9,76 (attesi= 2,56; IC 95% 6,32-14,45) ad un massimo di 11,27 (attesi= 1,60; IC 95% 6,68-17,80) rispettivamente nell'intera coorte di studio e nella sotto coorte di lavoratori assunti nel settore della navalmeccanica prima del 1974.

DISCUSSIONE

Il calcolo dei SIR per una popolazione che appartiene a una zona geografica con elevata incidenza "basale" malattia-specifica porta da un lato a sottostimare l'effetto, dall'altro può subire l'effetto di fattori ecologici di confondimento. Come per ogni

Tabella 2 - Casi incidenti osservati (O) ed attesi calcolati applicando come tassi standard rispettivamente: la media pesata P10, la media pesata P14 e il tasso della Regione FVG disponibili, per anno e classi d'età, nei 14 registri utilizzati con copertura temporale 1995-2007

Table 2 - Incident cases observed (O) and expected as calculated by application respectively: the weighted mean P10, the weighted mean P14 and the rate of the Friuli Venezia Giulia Region available, by calendar year and age group, in the 14 registers used with data coverage from 1995 to 2007

Anno di Incidenza	Anni persona	O	Casi attesi calcolati applicando		
			Media P10	Media P14	Tassi FVG
1995	494,89	1	0,03	0,03	0,03
1996	533,58	-	0,04	0,04	0,03
1997	588,80	-	0,05	0,05	0,05
1998	663,09	1	0,07	0,07	0,08
1999	754,99	2	0,08	0,07	0,08
2000	882,55	-	0,10	0,09	0,13
2001	1.082,24	4	0,15	0,14	0,17
2002	1.326,35	1	0,19	0,17	0,19
2003	1.697,83	1	0,20	0,19	0,24
2004	1.969,37	1	0,27	0,25	0,26
2005	2.102,77	5	0,33	0,32	0,41
2006	2.201,07	2	0,30	0,29	0,45
2007	2.207,79	7	0,36	0,35	0,43
1995-2007	16.505,32	25	2,10	2,00	2,56

Tabella 3 - Casi incidenti osservati (O) ed attesi (A) calcolati applicando come tasso standard rispettivamente quello relativo alla media pesata P10, alla media pesata P14 e al tasso della Regione FVG. Rapporto standardizzato di incidenza (SIR) ed intervalli di confidenza al 95% (IC 95%), nell'intera coorte e negli impiegati in settore navalmeccanica, per periodo di impiego. Periodo di follow-up 1995-2007

Table 3 - Incident cases observed (O) and expected (A) by applying standard rate as the weighted mean P10, the weighted mean P14 and the rate of the Friuli Venezia Giulia Region. Standardized incidence ratio (SIR) and 95% confidence intervals (IC 95%), of the whole cohort and by period of hire in shipbuilding. Follow-up period 1995-2007

Coorte	Anni persona	O	Media P10 ¹ del tasso Standard			Media P14 ² del Tasso Standard			Tassi Standard FVG ¹		
			A	SIR	IC95%	A	SIR	IC95%*	A	SIR	IC95%*
Tutti i settori industriali (n=2488)	16.505	25	2,10	11,88	7,69-17,59	2,00	12,49	8,08-18,48	2,56	9,76	6,32-14,45
Navalmeccanica (n=1740)	12.086	19	1,58	12,01	7,23-18,74	1,50	12,63	7,60-19,70	1,93	9,84	5,92-15,35
Navalmeccanica <74 (n=1370)	8.200	18	1,26	14,34	8,50-22,66	1,19	15,16	8,99-23,96	1,60	11,27	6,68-17,80
Navalmeccanica 74-84 (n=234)	1.868	0	0,18	-	-	0,17	-	-	0,19	-	-
Navalmeccanica 85-94 (n=136)	1.634	1	0,11	9,46	0,24-52,69	0,10	9,60	0,24-53,49	0,09	10,62	0,27-59,14

1 Valori medi ponderati dei tassi di riferimento dei 10 registri del nord Italia tra i 14 disponibili nel territorio italiano.

2 Valori medi ponderati dei tassi di riferimento dei 14 registri disponibili nel territorio italiano.

3 Tassi AIRTUM del Friuli Venezia Giulia.

misura di associazione stimata attraverso uno studio osservazionale, prima di interpretare la relazione come di natura causale, devono essere esclusi l'errore casuale, il bias di selezione e quello di informazione, la modificazione d'effetto e in particolare il confondimento da fattori esterni alla relazione esposizione - malattia. Dunque persino il forte eccesso d'incidenza di mesotelioma identificato all'interno della coorte di ex esposti ad amianto da noi indagata, potrebbe non essere totalmente attribuibile a pregressa esposizione occupazionale ad amianto. A livello teorico non possiamo infatti escludere che anche tra i casi osservati, tale incremento possa essere spiegato, in parte, dall'effetto attribuibile a un aumentato rischio territoriale di esposizione ambientale. Questo potrebbe essere determinato principalmente dalla presenza storica in regione di un'area costiera sede di uno dei più importanti complessi cantieristici navali d'Europa e del mondo. Per giungere ad una corretta interpretazione della validità della misura di associazione derivata dall'uso dei tassi standard locali, deve essere perciò stimato il peso relativo della sovrastima

del SIR causata (per aumento del numeratore) dalla frazione di casi osservati nella coorte attribuibile all'esposizione ambientale, rispetto alla sottostima del SIR causata (per aumento del denominatore) da quella parte del tasso basale attribuibile nella popolazione alla stessa esposizione occupazionale ad amianto sperimentata dalla coorte. La direzione e misura dell'errore di stima dovrebbe essere funzione del rapporto tra intensità e durata delle concentrazioni di amianto in ambiente lavorativo rispetto a quelle dell'ambiente di vita in FVG. Tuttavia misure relative alla base di popolazione della concentrazione mansione e/o settore specifica, per periodo, che permettano di stimare una misura di dose cumulativa data dalla storia occupazionale individuale non sono disponibili. Sono anche limitate le misure sulle concentrazioni locali di fibre nell'ambiente outdoor espresse in fibre di amianto/m³. Dati nell'ambiente urbano di vita non specifici estratti dalla letteratura internazionale indicano per un ambiente rurale concentrazioni intorno alle 10 fibre/m³; per un ambiente urbano valori basali attorno a 100 fibre/m³.

Situazioni localizzate vicino a miniere di amianto o fabbriche di materiali ottenuti con l'amianto si associano a valori fino a 10000 fibre/m³. Infine concentrazioni misurate in abitazioni, scuole e altri edifici contenenti amianto oscillano tra 30 a 6000 fibre/m³ (1). Un'indagine condotta in Svezia relativa a misure condotte alla fine degli anni 1980, indicavano un range nazionale di base tra 200 e 5000 fibre/m³ (3). Contemporaneamente in molteplici circostanze campionamenti condotti in situazioni lavorative nel settore cantieristico e non solo hanno riportato concentrazioni di fibre tra i 10000 e i 10 milioni per m³ (1).

Ne deriva che pensare di paragonare il rischio lavorativo da amianto della cantieristica degli anni 1970 con presunti contemporanei rischi ambientali del territorio circostante sembra del tutto inappropriato e dunque anche l'eventuale confondimento da fattori ambientali nella stima del rischio lavorativo in popolazioni esposte a livelli come quelli della cantieristica appare verosimilmente ininfluenza.

I nostri risultati evidenziano come il semplice uso dei tassi FVG non comporti distorsioni importanti nel calcolo degli attesi in termini assoluti (attesi sulla base del tasso standard FVG: 2,56; attesi sulla base della Media P10: 2,10; Attesi sulla base della Media P14: 2,00). Pertanto ne consegue una sostanziale stabilità dei casi in eccesso nella coorte (circa: standard FVG, P10, P14). Al contrario se si considerano i SIR, l'eccesso di incidenza nella nostra coorte sulla base dei tassi standard FVG è comunque notevole e inequivocabile se rapportato a quello ottenuto con l'utilizzo dei tassi P10 e P14 rispettivamente (9,76 vs 11,88, pari ad una sottostima di $(1 - 9,76/11,88) = 18\%$ vs 12,49, pari ad una sottostima del 22%) (Tabella 3). Ne deriva che l'utilizzo di un tasso d'incidenza standard basato sulla media ponderata genere-età e anno specifico dei 14 registri disponibili (media P14) nel periodo temporale di nostro interesse (1995-2007) risulta uno strumento migliore per la stima dei SIR, seppur da considerare con prudenza.

Nonostante l'utilizzo della media P10 nella stima dei SIR garantisca la medesima stabilità data dall'utilizzo della media ponderata ottenuta dall'intero pool di 14 registri disponibili nel periodo di nostro interesse, questa scelta è da ritenersi non sod-

disfacente per metodo e disegno di studio, poiché il calcolo della media P10 dei tassi di riferimento risulta maggiormente influenzata dalla presenza dei tassi di incidenza di mesotelioma più alti del Paese (Genova e FVG). La regione FVG con un totale di 1.218.985 abitanti (9) è caratterizzata dalla presenza di realtà produttive industriali in cui l'asbesto è stato utilizzato in larga quantità fino agli anni 1990-1992. Questo contribuisce verosimilmente alla registrazione dei tassi d'incidenza di mesotelioma tra i più alti nel territorio italiano, assieme al territorio di Genova. Visto quanto sopra, pertanto, l'utilizzo dei tassi standard di riferimento necessari alla stima dei SIR di mesotelioma nella nostra coorte di studio determina verosimilmente un bias nella stima delle misure di associazione: questo, nel caso specifico dei risultati ottenuti nella coorte ASS2, si traduce in una sottostima dei SIR. Nel nostro caso la stima dei SIR del mesotelioma attraverso l'utilizzo dei valori medi ponderati per classe d'età e anno di calendario dei tassi di riferimento presenti nei 14 registri utilizzati può quindi essere considerata una valida soluzione al fine di attenuare il bias di selezione determinato dall'utilizzo della popolazione del solo FVG quale standard di riferimento.

I SIR di mesotelioma ottenuti nella nostra coorte di ex lavoratori esposti ad amianto attraverso analisi di sensibilità, e nello specifico attraverso i valori medi P14 anno ed età specifici dei tassi dei 14 registri utilizzati e disponibili per il periodo 1995-2007 evidenziano un eccesso di incidenza rispetto allo standard di riferimento che varia da 9,60 a 15,16. Nella coorte di lavoratori impiegati nel settore della navalmeccanica e assunti dal 1985 in poi le stime dei SIR ottenute utilizzando la media pesata P10 e la media pesata P14 risultano instabili e non statisticamente significativi: questo è probabilmente spiegato dal ridotto numero di soggetti della coorte e dal ridotto numero di casi osservati all'interno della stessa (osservati=1). Questi risultati supportano l'ipotesi che, nel caso specifico, i SIR della nostra coorte, se ottenuti con l'utilizzo della popolazione del FVG quale standard di riferimento (attesi= 2,56; SIR=9,76; IC 95% 6,32-14,45) potrebbero risultare sottostimati.

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED

BIBLIOGRAFIA

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2001: Toxicological profile for Asbestos. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
2. Associazione Italiana registri Tumori: Banca dati accessibile presso: <http://itacan.ispo.toscana.it/italian/itacan.htm>. [Ultimo accesso: 15/09/2015]
3. Boström CE, Almén J, Steen B, Westerholm R: Human exposure to urban air pollution. *Environmental Health Perspectives* 1994; *102*(Suppl 4): 39-47
4. Breslow NE, Day NE: Statistical methods in cancer research. Volume II - The design and analysis of cohort studies. IARC Sci Publ 1987; *82*: 1-406
5. Choi BC, de Guia NA, Walsh P: Look before you leap: stratify before you standardize. *Am J Epidemiol* 1999; *149*: 1087-1096
6. Corfiati M, et al: Epidemiological patterns of asbestos exposure and spatial clusters of incident cases of malignant mesothelioma from the Italian national registry. *BMC Cancer* 2015; *15*: 286
7. Faggiano F, Donato F, Barbone F: Manuale di epidemiologia per la sanità pubblica, 2005, XIV-338
8. Haenszel W, Loveland DB, Sirken G: Lung-cancer mortality as related to residence and smoking histories. I. White males. *J Natl Cancer Inst* 1962; *28*: 947-1001
9. Istituto Nazionale di Statistica, 15° Censimento, 2011. Disponibile presso: <http://dati-censimentopopolazione.istat.it/> [ultimo accesso: 03/11/2014].
10. I tumori in Italia - Rapporto AIRTUM 2006: incidenza, mortalità e stime. *Epidemiol Prev* 2006; *30*(suppl 2). URL: <http://www.registri-tumori.it/incidenza1998-2002/rapporto/Schede%20specifiche%20per%20tumore/Mesotelioma.pdf> [ultimo accesso: 15/09/2015]
11. Marinaccio A, et al: Registro Nazionale dei Mesoteliomi, quarto rapporto, Registro Nazionale dei Mesoteliomi, IV Rapporto. URL: http://www.inail.it/internet_web/wcm/idc/groups/internet/documents/document/ucm_085815.pdf. [Ultimo accesso: 15/09/2015]. 2012
12. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL: *Modern Epidemiology*, 3rd Edition. Philadelphia, PA 19106 USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008
13. Virta RL: Worldwide asbestos supply and consumption trends from 1900 through 2003: U.S. Geological Survey Circular 1298. Available at: <http://pubs.usgs.gov/circ/2006/1298/c1298.pdf>. [Ultimo accesso: 03/11/2014]. 2006. 80