

Confronto fra registri specializzati e registri tumori di popolazione: i risultati del progetto ReNaM-AIRTUM

A comparative analysis between regional mesothelioma registries and cancer registries: results of the ReNaM-AIRTUM project

¹ UOS registro tumori, Dipartimento prevenzione medica, Azienda sanitaria provinciale, Ragusa

² SC epidemiologia clinico-descrittiva, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO), Firenze

³ SC epidemiologia ambientale occupazionale, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO), Firenze

⁴ Registro tumori Area Vasta Emilia Centrale, Azienda USL Ferrara, Università degli studi di Ferrara

⁵ Istituto nazionale per l'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro (INAIL), Roma

⁶ Dipartimento di medicina preventiva, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Corrispondenza
Carmela Nicita
nicita.rg@iscali.it

Carmela Nicita,¹ Carlotta Buzzoni,² Elisabetta Chellini,³ Stefano Ferretti,⁴ Alessandro Marinaccio,⁵ Carolina Mensi,⁶ AIRTUM Working Group,* ReNaM Working Group,** Progetto ReNaM-AIRTUM Working Group***

Epidemiol Prev 2014; 38 (3-4): 191-199

Cosa si sapeva già

- Uno studio preliminare, effettuato nel 2009, ha permesso di confrontare i dati di incidenza di alcuni registri tumori specializzati (COR mesoteliomi) e registri tumori di popolazione ricadenti nelle stesse aree.
- I risultati avevano messo in evidenza una buona concordanza che ha incentivato a estendere a tutto il territorio tale confronto coinvolgendo l'Associazione italiana registri tumori (AIRTUM) e il Registro nazionale mesoteliomi (ReNaM).

Cosa si aggiunge di nuovo

- Il confronto esteso a livello nazionale ha permesso di confermare le buone prassi di scambio di dati tra le due tipologie di registri in alcune aree, e nello stesso tempo ha stimolato il confronto per le realtà dove ciò non avveniva.
- I buoni risultati sulla concordanza sui soli casi definiti di mesotelioma da almeno uno dei due registri non devono distogliere dall'obiettivo di ottenere la massima concordanza, incoraggiando procedure comuni per la definizione dei casi (morfologia e data di incidenza) e l'avvio di una collaborazione fittiva di routine.

OBIETTIVI: stimare il livello di concordanza e le stime di incidenza dei casi di mesotelioma, rilevati da registri indipendenti, i registri regionali dei mesoteliomi (COR) e i registri tumori di popolazione (RT), al fine di contribuire all'armonizzazione delle modalità di identificazione e codifica dei casi.

SETTING E PARTECIPANTI: i casi di mesotelioma registrati da 19 RT italiani e da 9 su 19 COR. Alcuni COR non hanno potuto aderire per l'assenza di RT accreditati nell'area oggetto dello studio.

PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME: si è proceduto al calcolo della concordanza sui positivi per i casi codificati come mesotelioma. La statistica κ di Cohen è stata utilizzata per stimare il grado di concordanza fra morfologia di mesotelioma maligno con istotipo specificato (ICD-O-3 da 90513 a 90533) e con istotipo non altrimenti specificato (NAS) (ICD-O-3 90503); inoltre è stato calcolato l'*Odds Ratio* per valutare la direzione della discordanza di questa codifica. La stima dell'incidenza per entrambi i registri è stata effettuata calcolando tassi di incidenza standardizzati utilizzando come standard la po-

*** AIRTUM Working Group:**

Luigi Bisanti, Giuseppina Candela, Maria Lia Contrino, Emanuele Crocetti, Francesco Donato, Fabio Falcini, Massimo Federico, Stefano Ferretti, Mario Fusco, Adriano Giacomini, Francesco La Rosa, Rosa Maria Limina, Lucia Mangone, Maria Michiara, Fabio Panno, Paolo Ricci, Diego Serraino, Roberto Tessandori, Francesco Tisano, Rosario Tumino, Marina Vercelli, Roberto Zanetti, Marco Zappa

**** ReNaM Working Group:**

Domenica Cavone, Elisabetta Chellini, Renata De Zotti, Davide Di Marzio, Francesco Forastiere, Valerio Gennaro, Francesco La Rosa, Alessandro Marinaccio, Massimo Menegozzo, Simona Menegozzo, Carolina Mensi, Franco Merletti, Dario Mirabelli, Marina Musti, Luciano Riboldi, Antonio Romanelli, Rosario Tumino

***** Progetto ReNaM-AIRTUM Working Group:**

Adele Caldarella, Carlotta Buzzoni, Elisabetta Chellini, Dario Consonni, Stefano Ferretti, Teresa Intriari, Alessandro Marinaccio, Andrea Martini, Carolina Mensi, Carmela Nicita, Francesco Tisano

polazione europea e si è valutata l'eventuale differenza dei tassi. È stato effettuato anche un confronto fra le date di incidenza.

RISULTATI: il risultato della concordanza sui positivi ha mostrato in generale valori di concordanza alti (>80%), specialmente nelle aree dove lo scambio di dati è prassi periodica. Solo per poche aree sono emersi risultati di concordanza più bassi. La concordanza fra morfologia di mesotelioma con istotipo, specificato e non, ha mostrato un range abbastanza ampio (k da -0,06 a 0,65) e un valore più basso rispetto al calcolo della concordanza sui positivi. Lo studio ha fatto emergere differenti modalità nell'individuazione della data di incidenza e nella codifica della morfologia, mostrando che i COR sono in grado di attribuire più frequentemente una morfologia con istotipo specificato rispetto ai RT. I tassi standardizzati sono risultati maggiori per i RT quando calcolati per i soli casi definiti «certi» dal ReNaM, considerando, invece, l'insieme di casi ReNaM «certi,

probabili e possibili» il valore dei tassi è risultato superiore per i COR.

CONCLUSIONE: questo progetto di collaborazione tra AIRTUM e ReNaM ha permesso di individuare differenze nelle stime di incidenza del mesotelioma maligno prodotte da registri tumori diversi. Tali differenze erano riconducibili, per alcune aree, a una difficoltà nel reperire informazioni utili alla definizione dei casi di mesotelioma. Lo studio ha permesso, inoltre, di consolidare i confronti esistenti e di creare, a livello locale, un'attività di scambio dati tra RT e COR. È stato possibile, infine, approntare una prima riflessione comune tra i registri coinvolti per individuare un percorso che si auspica possa portare alla realizzazione di linee guida comuni e alla formazione degli operatori deputati alla codifica.

Parole chiave: mesotelioma, registri tumori, concordanza

ABSTRACT

A comparative analysis between regional mesothelioma registries and cancer registries: results of the ReNaM-AIRTUM project

Epidemiol Prev 2014; 38(3-4): 191-199

OBJECTIVES: to assess the agreement on raw data and incidence rates between regional mesothelioma registries (CORs) and population cancer registries (CRs) in Italy, and to contribute in harmonizing the procedures used in identifying the date of incidence and the morphology of mesothelioma cases.

SETTING E PARTICIPANTS: the mesothelioma cases registered by 19 CRs and by 9 out of 19 CORs were included in the study. Some CORs were not able to participate in the study, because there were no active CRs in their areas.

MAIN OUTCOME MEASURES: agreement on cases defined as mesotheliomas by the two types of registries; Cohen's k was used for the evaluation of the agreement on morphology on specific mesothelioma (ICD-O-3 90513-90533)

and mesothelioma not otherwise specified (NOS) (ICD-O-3 90503); instead, Odds Ratio was calculated to evaluate the direction of the discrepancy. Difference among incidence rates were calculated using data collected by the two types of registries. It was also made a comparison between dates of incidence.

RESULTS: the comparison among the registered data by the two different types of registry showed a high concordance (>80%), especially in the areas where there is a continuous exchange of data. Only in a few areas a lower concordance was observed. The agreement between specific and non-specific morphology showed a fairly wide range and lower values than the calculation of the positive agreement. CORs used the specific morphology (ICD-O-3 90503-90533) with

higher frequency compared to CRs. The CRs incidence standardized rates are higher when only cases defined as «certain» by ReNaM are considered; on the opposite the CORs rates are higher when all cases defined as «certain, probable and possible» are considered.

CONCLUSIONS: the study permitted to compare and bring out the different procedures used in identifying the date of incidence of cases and morphology definition. This represents a first step of a cooperative discussion process among the involved registries: the working group hope it will end with the implementation of shared guidelines.

Keywords: mesothelioma, cancer registries, agreement

INTRODUZIONE

Il mesotelioma è un tumore maligno primitivo delle cellule mesoteliali, che può insorgere nella pleura, nel peritoneo, nel pericardio e nella tunica vaginale del testicolo. In Italia vi sono aree con incidenza di mesotelioma pleurico tra le più elevate a livello mondiale, come la Liguria e le aree di Casale Monferrato (AL) e Monfalcone (GO).¹⁻³ Diversi studi hanno stimato che l'incidenza di tale tumore aumenterà progressivamente almeno fino al 2015.⁴⁻⁶

In Italia, alla fine degli anni Settanta sono nati, in un primo momento con finalità di ricerca, i primi Registri tumori di popolazione (RT).⁷ Nel tempo il loro numero è aumentato e la loro attività si è formalizzata a livello istituzionale; al momento dello studio coprivano il 36,1% della popolazione italiana pari a più di 20 milioni di abitanti; i loro dati sono raccolti in un archivio nazionale, il *database* AIRTUM.⁷

A partire dalla fine degli anni Ottanta sono stati avviati i primi registri, su base regionale o provinciale, specializzati nella rilevazione dei mesoteliomi. Il DL n.277/91 e il successivo DPCM attuativo n.308/2002 hanno decretato l'attivazione del Registro nazionale mesoteliomi (ReNaM),⁸ strutturato in Centri operativi regionali (COR). Al momento dello studio il ReNaM copriva 19 Regioni; le popolazioni del Molise e della Provincia autonoma di Bolzano risultavano le uniche non coperte da tale rete di registrazione.

Entrambe le tipologie di registro sopraccitate hanno come obiettivo principale l'elaborazione di stime di incidenza, sopravvivenza e altri indicatori epidemiologici. Per i COR si aggiunge anche la raccolta di informazioni sulle eventuali esposizioni ad amianto dei casi, in modo da poter individuare possibili fonti di esposizioni occupazionali pregresse, familiari o di contaminazione ambientale e, nel caso di esposizioni professionali, di favorire obblighi di legge (denuncia di malattia professionale). Sinora non era mai stato fatto un confronto a livello nazionale tra i dati sul mesotelioma prodotti da queste due tipologie di registri, anche se in alcune aree erano attivi scambi e collaborazioni.

Nel 2009 era stata effettuata una comparazione di dati tra i COR di Sicilia, Toscana e Lombardia e i RT presenti nelle stesse aree (RT di Trapani, Ragusa, Siracusa per la Sicilia; RT di Firenze-Prato per la Toscana; RT di Varese, Sondrio, Brescia e Mantova per la Lombardia).⁹ Il confronto aveva mostrato differenze nella tempestività di individuazione dei casi, il maggior numero di informazioni diagnostiche acquisite e registrate dai COR e l'assenza dello stadio tumorale (TNM) in entrambi i registri, informazione quest'ultima che potrebbe essere utile per gli studi di sopravvivenza. Tali risultati hanno fatto emergere la necessità di estendere il confronto alla rete nazionale con l'obiettivo di giungere, oltre che a una più stretta collaborazione, a una procedura analoga standardizzata di definizione della casistica:¹⁰ è così iniziato il Progetto ReNaM-AIRTUM.

In questo lavoro sono presentati i risultati del confronto effettuato sui casi di mesotelioma presenti nei *database* di ReNaM e AIRTUM.

Gli obiettivi principali sono stati:

1. verifica della completezza della casistica registrata a partire dal 2000;
2. valutazione dei sistemi di classificazione e codifica della diagnosi (livello di certezza diagnostica);
3. confronto fra le stime di incidenza prodotte dalle due tipologie di registri.

MATERIALI E METODI

A livello locale i COR e i RT aderenti al progetto, per i periodi e le aree di rilevazione coincidenti, hanno effettuato i confronti su base individuale dei record estratti dai *database* di AIRTUM e ReNaM. Sono state estratte sia variabili demografiche per agganciare i casi dei due *database*, sia le variabili cliniche di interesse per il confronto, e precisamente: la data di incidenza, la topografia, la morfologia, la definizione diagnostica (base diagnosi per i RT^{11,12} e livello di diagnosi per i COR^{13,14}), la variabile DCO (*death certificate only*) utilizzata quando un tumore viene identificato dal solo certificato di decesso (tabella 1).

Il periodo di incidenza considerato è stato dal 01.01.2000 al 31.12.2004. All'interno di questa finestra temporale, ciascun COR e RT ha potuto contribuire anche per un periodo più limitato di osservazione qualora la casistica incidente raccolta non fosse stata considerata completa.

Il *linkage* nominale è stato effettuato a livello locale. Successivamente, ogni *dataset* contenente sia i casi incrociati sia quelli non incrociati, privati degli identificativi personali, è stato assemblato in un unico *dataset* nazionale utilizzato per le elaborazioni e le analisi statistiche. In particolare, utilizzando il *package* statistico STATA 11 sono state effettuate:
■ **analisi di concordanza sui positivi**^{15,16} fra i due archivi AIRTUM e ReNaM. Per tale calcolo sono stati utilizzati solo i casi individuati in una tabella 2x2 come veri positivi, o comunque definiti come mesotelioma da almeno uno dei due registri. Per questo non è stato possibile includere i casi definiti come «non mesotelioma» da entrambi i registri (veri negativi), poiché se questi erano facilmente individuabili per i COR non lo sarebbero stati per i RT. Difatti, per i casi inizialmente registrati come mesotelioma e poi codificati, tramite indagini successive, di altra sede o morfologia non rimane traccia per la maggior parte dei RT. L'analisi è stata realizzata considerando, quindi, sia tutti i casi con morfologia di mesotelioma (ICD-O-3 90503-90533) indipendentemente dalla sede topografica, sia i casi a sola sede pleurica, codificati come mesoteliomi maligni oppure anche genericamente come neoplasie maligne della pleura (ICD-O-3 80003 e 80013) da parte dei RT;

AIRTUM	ReNaM
DATA DI INCIDENZA	
<p>Secondo le indicazioni internazionali, il criterio di scelta è ricavabile considerando la scala gerarchica che fa riferimento a priorità decrescenti e che assegna la preferenza alla prima data disponibile:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ data dell'esame anatomopatologico (qualitativamente più accurata e affidabile); ■ data di diagnosi clinica/strumentale (definitiva e non limitata all'espressione di un dubbio); ■ data del ricovero ospedaliero durante il quale è posta la prima diagnosi di tumore; ■ altre date (terapie, morte eccetera) 	<p>E' la data dell'esame che fa porre il caso nel suo livello diagnostico specifico. Il criterio utilizzato è raccomandato dallo European Network of Cancer Registries:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Data di prima conferma istologica o citologica della neoplasia (a eccezione dell'esame cito-istologico all'autopsia). Tale data deve essere, secondo il seguente ordine: <ol style="list-style-type: none"> a. data in cui è stato raccolto il campione (biopsia); b. data in cui il patologo riceve il campione; c. date del rapporto patologico. 2. Data di accesso in ospedale per la neoplasia considerata. 3. Nel caso in cui sia considerato soltanto paziente clinico ambulatoriale: data di primo consulto al paziente clinico ambulatoriale per la neoplasia considerata. 4. Data di diagnosi diversa da 1, 2 o 3. 5. Data di morte, se non ci fossero informazioni disponibili diverse dalla certezza che il paziente è morto per la neoplasia considerata. 6. Data di morte se la neoplasia viene scoperta tramite autopsia. Qualsiasi data venga scelta, non deve essere posteriore alla data di inizio delle cure, o alla decisione di non intraprendere una terapia, oppure alla data di morte. La scelta della data di incidenza non determina la codifica come «base diagnosi».
TOPOGRAFIA	
<p>In ICD-O-3: C38.4 (pleura) C48.0 – C48.8 (peritoneo) C62.0 – C62.9 (testicolo) C38.0 (pericardio)</p>	<p>In ICD-9: 163 (pleura) 158 (peritoneo) 164 (pericardio) 186.9 (del testicolo)</p>
MORFOLOGIA	
<p>In ICD-O-3: ■ mesotelioma maligno (90503-90533) per tutti i casi neoplasia maligna; oppure ■ cellule tumorali maligne (80003-80013) per i soli casi pleurici privi di diagnosi cito-istologica</p>	<p>In ICD-O-3 ■ mesotelioma maligno (90503-90533) per i casi definiti come «certo» e «probabile»; ■ assente per i casi definiti «possibili»</p>
DEFINIZIONE DELLA DIAGNOSI	
<p>Variabile «base diagnosi» (regole AIRTUM): 0 = certificato di morte (DCO) 1 = diagnosi clinica 2 = diagnosi clinica + diagnostica per immagini 3 = autopsia senza istologia 4 = marker tumorali specifici 5 = esame citologico 6 = istologia su metastasi 7 = esame istologico su tumore primitivo 8 = autopsia con istologia concomitante o precedente 9 = modalità diagnosi sconosciuta</p>	<p>Variabile «livello di diagnosi»: 1 = mesotelioma certo Liv 1.1 = istologia o citologia + immunohistochimica + diagnosi clinica; Liv 1.2 = istologia + diagnosi clinica; Liv 1.3 = istologia 2 = mesotelioma probabile Liv 2.1 = istologia o citologia inclusa in paraffina non indicativo di mesotelioma (caso dubbio) + dati clinici indicativi; Liv 2.2 = qualunque citologia non inclusa in paraffina indicativa di mesotelioma + dati clinici indicativi 3 = mesotelioma possibile Liv 3.1 = comprende i casi dati clinici e radiologici indicativi; Liv 3.2 = certificato di decesso con dizione "mesotelioma" 4 = caso da definire 5 = non mesotelioma</p>
DCO	
<p>DCO per casi documentati solo dal certificato di morte</p>	<p>DCO definito sulla base del codice ICD-9 di decesso, senza menzione specifica di "mesotelioma" sul certificato di morte</p>

Tabella 1. Variabili considerate nel progetto ReNaM-AIRTUM.

Table 1. Variables considered in the ReNaM-AIRTUM project.

■ **analisi della concordanza fra morfologia** di mesotelioma con definizione dell'istotipo più specifica (ICD-O-3 90513-90533) e morfologia di mesotelioma non altrimenti specificata (NAS) (ICD-O-3 90503) mediante la statistica *k* di Cohen. Inoltre, per valutare entità e direzione della discordanza è stato calcolato l'*Odds Ratio* (OR) in modo da codificare la morfologia come specifica da parte dei COR rispetto ai RT, risultante dal rapporto tra il numero di valutazioni discordanti, cioè tra il numero dei casi con istotipo specificato per COR ma NAS per RT ($COR_{SRT_{NAS}}$), e il numero di casi in cui la morfologia era NAS per COR e con istotipo specificato per RT (COR_{NASRT_S}): $OR = COR_{SRT_{NAS}}/COR_{NASRT_S}$;

■ **confronto delle date di incidenza** attraverso il calcolo dei valori mediani (che non risentono dei valori estremi come avviene con la media). Si è anche effettuato un confronto considerando il periodo pre e post introduzione regole dello European Network of Cancer Registries (ENCR) da parte dei COR avvenuta nel 2003 al fine di identificare eventuali riduzioni di scostamento fra RT e COR dovuti all'adozione dello stesso criterio di codifica della data di incidenza. Per alcuni COR e i rispettivi RT è stato possibile effettuare un approfondimento atto a identificare le modalità utilizzate per l'individuazione della data di incidenza: data del prelievo biotico o di accettazione oppure di referto istologico. Questo approfondimento ha riguardato i casi con morfologia di mesotelioma maligno, qualsiasi istotipo (ICD-O-3 90503-90533);

■ **calcolo e confronto dei tassi di incidenza standardizzati** (standard: popolazione europea) $\times 100.000$, per entrambi i generi e per tutte le sedi. Per i casi estratti dal *database* ReNaM le stime di incidenza sono state prodotte sia per i soli casi definiti come «certi» (cioè con diagnosi istologica), sia per quelli con diagnosi «certa, probabile o possibile», cioè definiti anche sulla base di informazioni diverse dell'istologia. Per i RT i tassi di incidenza sono stati calcolati per i casi con codifica morfologica di mesotelioma maligno, qualsiasi istotipo (ICD-O-3 90503-90533). È stato necessario escludere dal conteggio i casi definiti come tumori maligni della pleura e morfologia ICD-O-3 80003 e 80013 per evitare di incorrere in eventuali sovrastime.

RISULTATI

I casi estratti dagli archivi AIRTUM e ReNaM sono stati rispettivamente 1.795 (1.275 maschi e 520 femmine) e 1.726 (1.257 maschi e 469 femmine).

La tabella 2 mostra la distribuzione delle caratteristiche dei casi presenti nelle due tipologie di registri. La sede maggiormente rappresentata era la pleura, seguita dal peritoneo. Considerando la topografia, la distribuzione dei casi tra RT e COR appare sovrapponibile, a eccezione dei casi della tunica vaginale del testicolo, numericamente esigui, per i

quali si è osservata negli archivi RT una numerosità pari a 1/3 di quella registrata dai COR.

I casi con esame istologico o citologico incluso in paraffina, con prelievo su metastasi o con autopsia corredata da prelievo istologico («base diagnosi 5-6-7-8»), erano l'81,7% (n. 1.466) negli archivi dei RT.

Sempre per i RT, i casi con base diagnosi 1-2 e 4 (diagnosi cli-

VARIABILI	RT		COR	
	n.	(%)	n.	(%)
GENERE				
Maschi	1.275	(71,0)	1.257	(72,8)
Femmine	520	(29,0)	469	(27,2)
TOPOGRAFIA				
Pleura	1.676	(93,4)	1.611	(93,3)
Peritoneo	109	(6,1)	98	(5,7)
Pericardio	7	(0,4)	8	(0,5)
Tunica vaginale del testicolo	3	(0,1)	9	(0,5)
DEFINIZIONE DIAGNOSTICA				
Casi con sola diagnosi clinica (Rx, TAC eccetera)	306	(17,0)	189	(10,9)
Casi con esame cito-istologico	1.466	(81,7)	1.527	(88,5)
DCO	14	(0,8)	10	(0,6)
Casi identificati da autopsia ma senza esame istologico	9	(0,5)	0	(0,0)
MORFOLOGIA				
Mesotelioma maligno NAS (90503)	710	(39,6)	236	(13,7)
Totale casi con istotipo specificato (90513-90533)	858	(47,8)	1.234	(79,5)
<i>Mesotelioma Fibroso (90513)</i>	84	(4,7)	132	(8,4)
<i>Mesotelioma Epitelioide (90523)</i>	640	(35,7)	910	(58,6)
<i>Mesotelioma Bifasico (90533)</i>	134	(7,5)	192	(12,4)
AREA GEOGRAFICA				
Lazio	14	(0,7)	12	(0,7)
Campania	48	(2,7)	33	(1,9)
Toscana	95	(5,3)	72	(4,2)
Sicilia	93	(5,2)	96	(5,6)
Piemonte	180	(10,0)	195	(11,3)
Emilia-Romagna	377	(21,0)	355	(20,6)
Lombardia	348	(19,4)	318	(18,4)
Friuli Venezia Giulia	294	(16,4)	304	(17,6)
Liguria	346	(19,3)	341	(19,7)
TOTALE	1.795	(100,0)	1.726	(100,0)
<small>NAS: non altrimenti specificato / not otherwise specified; RT: registri tumori di popolazione / population-based cancer registries; COR: centri operativi regionali del ReNaM / ReNaM regional operating centers</small>				

Tabella 2. Casi registrati da RT e COR per genere, topografia, morfologia e area geografica. Periodo: 2000-2004.

Table 2. Cases registered by AIRTUM (RT) and ReNaM (COR), by gender, topography, morphology, and geographical area. Period: 2000-2004.

AREA DEL COR (ANNI) AREA DEL RT (ANNI)	CONCORDANZA SUI POSITIVI PER TUTTI I CASI CON MORFOLOGIA DI MESOTELIOMA (n. CASI COINCIDENTI)		CONCORDANZA SUI POSITIVI PER I CASI PLEURICI CON MORFOLOGIA DI MESOTELIOMA O NEOPLASIA MALIGNA (n. CASI COINCIDENTI)		CONCORDANZA SUI CASI PLEURICI CON ISTOTIPO SPECIFICATO		DIFFERENZE DI DATA DI INCIDENZA: MEDIANA (IN GIORNI)
	K	ODDS RATIO (COR _{S,RT,NAS} /COR _{NAS,RT,S})					
PIEMONTE (2000-2004)							
Biella (2000-2004)	0,91 (16)	0,94 (17)	-0,06	1,0 (1/1)	-7		
Torino (2000-2004)	0,97 (147)	0,92 (136)	0,42	8,3 (25/3)	-3		
LIGURIA (2000-2003)							
Genova (2000-2003)	0,95 (252)	0,86 (268)	0,65	3,7 (15/4)	0		
LOMBARDIA (2000-2004)							
Brescia (2000-2001)	0,82 (36)	0,90 (42)	-0,05	8,0 (8/1)	0		
Mantova (2000-2001)	0,92 (18)	0,89 (17)	0,00	NC (7/0)	-6		
Milano (2000-2004)	0,79 (173)	0,86 (199)	0,27	37,0 (37/1)	0		
Sondrio (2000-2004)	0,86 (22)	0,93 (19)	0,14	NC (7/0)	0		
FRIULI VENEZIA GIULIA (2000-2004)							
Friuli Venezia Giulia (2000-2004)	0,91 (272)	0,92 (256)	0,12	25,4 (127/5)	-2		
EMILIA-ROMAGNA (2000-2004)							
Ferrara	1,00 (61)	1,00 (65)	0,02	NC (31/0)	-15		
Modena (2000-2004)	0,94 (44)	0,99 (43)	0,39	4,0 (8/2)	-3		
Parma (2000-2004)	0,77 (38)	0,74 (40)	0,29	NC (4/0)	-8		
Reggio Emilia (2000-2004)	1,00 (72)	0,99 (69)	0,00	NC (57/0)	0		
Romagna (2000-2004)	0,91 (103)	0,92 (96)	0,51	4,0 (12/3)	-9		
TOSCANA (2000-2004)							
Firenze-Prato (2000-2004)	0,88 (57)	0,70 (56)	0,48	4,0 (8/2)	-25		
LAZIO (2001-2004)							
Latina (2001-2004)	0,91 (5)	0,93 (14)	0,50	NC (1/0)	-10		
CAMPANIA (2000-2004)							
Napoli (2000-2004)	0,67 (27)	0,72 (27)	0,36	0,5 (2/4)	0		
SICILIA (2000-2004)							
Ragusa (2000-2004)	0,96 (11)	0,90 (9)	0,00	NC (2/0)	0		
Trapani (2002-2004)	0,80 (16)	0,51 (13)	0,40	1,0 (1/1)	-1,5		
Siracusa (2000-2004)	0,86 (43)	0,82 (44)	0,35	1,3 (4/3)	0		

OR = $COR_{RT,NAS}/COR_{NAS,RT,S}$: rapporto tra numero dei casi con istotipo specificato per COR e NAS per RT e di casi in con morfologia NAS per COR e con istotipo specificato per RT / ratio between number of cases with specified histology for Regional operating centers and not otherwise specified for Cancer registries, and cases with not-otherwise-specified morphology for Regional operating centers and specified histology for Cancer registries

NAS: non altrimenti specificato / not otherwise specified

NC: non calcolabile / not computable

Tabella 3. Concordanza tra casi di mesotelioma registrati da RT e COR per area geografica, e differenze di data di incidenza.

Table 3. Agreement between mesotheliomas recorded by RT and COR by geographical area, and differences in the date of incidence.

nica o diagnostica per immagini o attraverso specifici *marker* tumorali) rappresentavano il 17% della casistica (n. 306), e i casi con solo certificato di morte (DCO) risultavano essere 0,8% (n. 14). Facevano parte di questa casistica anche 9 casi identificati da autopsia, ma senza esame istologico («base diagnosi 3»). Negli archivi dei COR, 1.527 casi, pari all'88,5%, risultavano con prelievo cito-istologico (definizione della diagnosi: «mesotelioma certo e probabile»); 189 casi pari al 10,9% erano casi con diagnosi clinica e radiologica («mesotelioma possibile livello 3.0-3.1») e quasi lo 0,5% (n.10 casi) sono stati identificati dal solo certificato di morte con men-

zione di mesotelioma (DCO) (tabella 2). La morfologia di mesotelioma maligno risultava codificata con maggior dettaglio dai COR: infatti, i casi con istotipo specificato (ICD-O-3 da 90513 a 90533) erano il 79,4% e il 47,8%, rispettivamente nei COR e nei RT. Nei RT la morfologia più rappresentata era quella di mesotelioma NAS (ICD-O-3 90503) che rappresentava oltre il 39,6% (n. 710), mentre per i COR era il mesotelioma epitelioidale con il 58,6% (n. 910). La tabella 3 mostra i risultati di concordanza sui positivi per singola area, esaminando sia i casi di tutte le sedi con morfologia di mesotelioma (ICD-O-3 90503-90533) sia i soli

ARE AGEOGRAFICA	RT CASI CON MORFOLOGIA CHE IDENTIFICA IL MESOTELIOMA (90503-90533) IC95%	COR CASI CERTI IC95%	DIFFERENZA TASSI COR (CASI CERTI) – RT	DIFFERENZE CASI CERTI, PROBABILI E POSSIBILI IC95%	DIFFERENZA TASSI COR (CASI CERTI, PROBABILI E POSSIBILI) – RT
PIEMONTE					
Biella	1,48 (0,87-2,48)	1,14 (0,62-2,08)	-0,34	1,73 (1,06-2,79)	0,25
Torino	1,94 (1,62-2,34)	1,55 (1,26-1,92)	-0,39	2,28 (1,94-2,71)	0,34
LIGURIA					
Genova	4,18 (3,66-4,79)	3,68 (3,19-4,27)	-0,50	5,16 (4,59-5,83)	0,98
LOMBARDIA					
Brescia	1,45 (1,01-2,06)	1,44 (1,00-2,06)	-0,01	1,86 (1,36-2,52)	0,41
Mantova	1,77 (1,03-3,03)	1,62 (0,91-2,87)	-0,15	2,15 (1,32-3,5)	0,38
Milano	1,70 (1,46-2)	1,36 (1,14-1,64)	-0,34	2,01 (1,74-2,33)	0,31
Sondrio	1,49 (0,85-2,52)	1,65 (0,98-2,72)	0,16	2,06 (1,3-3,2)	0,57
FRIULI VENEZIA GIULIA					
Friuli Venezia Giulia	2,69 (2,37-3,08)	2,52 (2,21-2,89)	-0,17	3,03 (2,68-3,43)	0,34
EMILIA ROMAGNA					
Ferrara	1,78 (1,31-2,5)	1,62 (1,16-2,34)	-0,16	2,05 (1,54-2,79)	0,27
Modena	0,76 (0,53-1,11)	0,82 (0,57-1,18)	0,06	0,99 (0,72-1,37)	0,23
Parma	1,44 (1,04-2,03)	1,13 (0,77-1,68)	-0,31	1,49 (1,08-2,09)	0,05
Reggio Emilia	1,95 (1,49-2,56)	1,87 (1,41-2,48)	-0,08	2,09 (1,61-2,72)	0,14
Romagna	1,12 (0,89-1,41)	1,35 (1,09-1,67)	0,23	1,48 (1,21-1,82)	0,36
TOSCANA					
Firenze-Prato	0,76 (0,58-1,00)	0,69 (0,52-0,93)	-0,07	0,81 (0,63-1,06)	0,05
LAZIO					
Latina	0,71 (0,32-1,46)	0,38 (0,12-1,01)	-0,33	0,87 (0,44-1,64)	0,16
CAMPANIA					
Napoli	1,5 (1,05-2,08)	1,19 (0,8-1,72)	-0,31	1,36 (0,93-1,92)	-0,14
SICILIA					
Ragusa	0,62 (0,29-1,18)	0,75 (0,38-1,36)	-0,13	0,87 (0,48-1,5)	0,25
Siracusa	2,02 (1,48-2,71)	1,89 (1,37-2,57)	-0,13	2,51 (1,91-3,26)	0,49
Trapani	0,76 (0,42-1,34)	0,68 (0,36-1,25)	-0,08	0,95 (0,56-1,59)	0,19

Tabella 4. Tassi di incidenza standardizzati x 100.000 (standard: popolazione europea) e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%), per area geografica.

Table 4. Incidence rates x 100,000 (standard: European population) and 95% confidence intervals, by geographical area.

casi pleurici con morfologia di mesotelioma, oppure, per i soli RT, di neoplasia maligna della pleura (ICD-O-3 90503-90533; 80003 e 80013), nonché la concordanza sui casi con istotipo specificato (ICD-O-3 90513-90533). Per tutti i casi con istotipo specificato si è osservata in generale una concordanza sui positivi con valore complessivo di k di Cohen superiore a 0,80, ma con un range di valori ampio (k in Campania =0,67; k a Reggio Emilia e Ferrara =1).

La concordanza sui positivi, calcolata su tutti i casi pleurici, si basava su un totale di 1.676 casi RT e 1.611 casi COR. Rispetto al primo confronto, considerando i soli casi con morfologia specificata non si osservavano variazioni di rilievo: in metà delle aree considerate la concordanza diminuiva e nell'altra metà aumentava. Questo risultato presentava un'ampia variabilità tra i vari RT (range: -0,06; 0,65). Gli OR superiori a 1 in pressoché tutte le aree indicano che

i COR riuscivano a codificare con maggior frequenza un istotipo specificato di mesotelioma (ICD-O-3 90513-90533) rispetto ai RT. L'OR totale è pari a 11,9 (357/30). Per quanto riguarda la data di incidenza, si è riscontrato che i RT attribuiscono tale data alcuni giorni prima dei COR (range delle mediane della differenza: -25; 0). L'analisi per periodo pre e post 2003, anno di introduzione delle regole ENCR da parte dei COR, non ha evidenziato nessun chiaro cambiamento nel confronto RT e COR.

I tassi standardizzati di incidenza (x 100.000) per entrambi i generi sono mostrati in tabella 4. Quando venivano utilizzati i tassi ReNaM calcolati considerando i soli casi «certi», i RT mostravano generalmente tassi superiori. Considerando, invece, per ReNaM tutti i casi presenti (certi, probabili e possibili), i tassi dei COR erano quasi sempre più alti rispetto a quelli dei RT.

DISCUSSIONE

In Italia, questo è il primo studio che ha effettuato un confronto fra i casi di mesotelioma maligno considerati e le statistiche prodotte da registri tumori di popolazione specializzati (COR) e non specializzati (RT). Solo per un'area (Umbria) non è stato possibile effettuare il confronto nonostante la disponibilità di COR e RT, poiché non presentavano periodi coincidenti di registrazione. Inoltre bisogna segnalare che, a seguito dello studio preliminare avvenuto nel 2009 in Sicilia,¹⁰ RT e COR avevano modificato alcune informazioni nei propri archivi, e il confronto attuale ha mostrato un aumento della concordanza sui positivi: per l'area di Ragusa da 0,80 a 0,96, per l'area di Siracusa da 0,81 a 0,86, per l'area di Trapani da 0,69 a 0,80.

I risultati per singola area hanno messo in evidenza che esiste generalmente un'ampia concordanza, superiore all'80%, in pressoché tutte le aree. Solo per le aree di Napoli, Parma e Milano si sono osservati valori di concordanza inferiori. Un approfondimento dei risultati per l'area di Napoli ha fatto emergere un valore di concordanza basso (0,67), solo in parte attribuibile alla mancata registrazione di mesoteliomi extrapleurici da parte del COR. Il COR Campania, infatti, aveva individuato i casi oggetto del confronto solo attraverso le SDO, ma non aveva ancora completato l'iter di acquisizione dei dati clinici e, di conseguenza, di inserimento dei casi nel *database* locale. A conferma di ciò vi è il risultato di concordanza sui positivi per i soli casi pleurici, che mostra un valore solo di poco più elevato (0,72), ma ancora inferiore ai valori medi nazionali.

Per i casi a sede pleurica è stato possibile eseguire anche un confronto sulla morfologia. E' da notare che i RT attribuiscono sempre una morfologia di neoplasia maligna (ICD-O-3 80003 o 80013) ai casi definiti come «tumore maligno della pleura» anche in assenza di un referto cito-istologico. Per contro, i COR inseriscono il dato morfologico solo in presenza di un referto cito-istologico e presentano pertanto una quota di casi (mesoteliomi «possibili») privi di morfologia. Considerando le morfologie del mesotelioma maligno, la maggior parte dei COR codificava in una quota superiore di casi il dettaglio dell'istotipo, mentre i RT tendevano ad attribuire la morfologia generica di mesotelioma NAS anche in presenza di referti istologici che descrivevano l'istotipo. Un'ipotesi, attualmente in corso di verifica a livello locale, che potrebbe giustificare questo risultato è che la codifica della morfologia da parte dei RT avvenga considerando il codice ICD-O-3 riportato sui referti cito-istologici (spesso generico) invece che utilizzando la descrizione microscopica riportata nei referti. La codifica della morfologia è un dato importante per gli studi di sopravvivenza del mesotelioma maligno, in quanto è noto che istotipi differenti hanno prognosi diverse.¹⁸ Sarebbe utile al riguardo individuare modalità comuni di codifica fra RT e COR.

Per definire la **data di incidenza** dei casi registrati, entrambe le tipologie di registri utilizzano le regole ENCR,¹⁰⁻¹² ma sono state rilevate differenze: i RT individuano, in media, una data di incidenza anteriore alla data indicata dai COR. Anche in questo caso le differenze, che per altri tumori potrebbero risultare trascurabili, per il mesotelioma maligno, che ha sopravvivenza notoriamente breve,¹⁸ potrebbero comportare stime di sopravvivenza differenti prodotte dai due tipi di registri. Le diversità nell'attribuzione della data di incidenza hanno fatto emergere errori di codifica, specialmente quando si trattava di valori estremi. Inoltre, è stato verificato che alcuni COR utilizzavano la data di refertazione invece della data del prelievo cito-istologico: questo comportava una posticipazione della data di incidenza di oltre 15 giorni. Si è ipotizzato che i COR, per i casi antecedenti al 2003 (data di pubblicazione delle Linee guida attualmente in uso), non avessero seguito le indicazioni ENCR, ma il confronto sui casi pre e post 2003 ha confermato le differenze osservate.

In merito ai **tassi di incidenza**, in alcune aree si sono osservate differenze importanti tra COR e RT. Occorre tuttavia precisare che tali differenze dipendevano in larga parte dai casi considerati dai COR per il calcolo dei tassi: rispetto ai RT, i COR producevano stime di incidenza più basse se si consideravano i soli casi codificati come «certi», più alte se si includevano, invece, tutti i casi («certi, probabili e possibili»). In conclusione, nonostante lo studio presenti limiti legati alla non totale copertura delle aree dei registri tumori e all'aver utilizzato dati ReNaM registrati in un periodo nel quale sono state introdotte nuove procedure di definizione della casistica, i risultati ottenuti hanno permesso di individuare e discutere sull'utilizzo di una modalità «virtuosa» di confronto dei dati all'interno di una prassi di scambio che si auspica possa divenire una routine standardizzata. Confortati dai risultati che si sono conseguiti nelle aree in cui lo scambio dei dati avviene da tempo, si auspica che vengano definite e concordate tali prassi in tutte le aree dove vi sono RT di popolazione. Sarebbe, inoltre, interessante proseguire il lavoro completando e ampliando lo studio a quelle aree dove operano RT che non hanno partecipato, allargando la finestra temporale di osservazione con i casi registrati dopo il 2004 ed effettuando approfondimenti sulle modalità di codifica della morfologia.

Conflitti d'interesse dichiarati: nessuno.

Ringraziamenti: Si ringrazia Cinzia Storchi, COR Emilia-Romagna, per la collaborazione nell'elaborazione e nella lettura dei risultati del confronto della casistica del COR Emilia e i RT ricadenti nella stessa area.

BIBLIOGRAFIA

1. Gennaro V, Montanaro F, Lazzarotto A, Bianchelli M, Celesia MV, Cagnessa PA. Registro mesoteliomi della Liguria. Incidenza ed eziologia professionale in un'area ad alto rischio. *Epidemiol Prev* 2000;24(5): 213-8.
2. 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):915-9.
3. Bianchi C, Bianchi T, Tommasi M. Mesotelioma della pleura nella Provincia di Trieste. *Med Lav* 2007;98(5):374-80.
4. Montanaro F, Bray F, Gennaro V et al. Pleural mesothelioma incidence in Europe: evidence of some deceleration in the increasing trends. *Cancer Causes Control* 2003;14(8):791-803.
5. Fazzo L, De Santis M, Minelli G et al. Pleural mesothelioma mortality and asbestos exposure mapping in Italy. *Am J Ind Med* 2012;55(1):11-24.
6. Marinaccio A, Binazzi A, Di Marzio D et al; ReNaM Working Group. Pleural malignant mesothelioma epidemic: incidence, modalities of asbestos exposure and occupations involved from the Italian National Register. *Int J Cancer* 2012;130(9):2146-54.
7. <http://www.registri-tumori.it/cms/>
8. DPCM n. 308 del 10 dicembre 2002. Regolamento per la determinazione del modello e delle modalità di tenuta del registro dei casi di mesotelioma asbesto correlati ai sensi dell'art. 36 del decreto legislativo 277 del 1991. *Gazzetta ufficiale*, 07.02.2003.
9. Nicita C, Chellini E, Mensi C et al. *Confronto casistica tra Registri Tumori generali e COR mesoteliomi in Sicilia, Toscana e Lombardia*. Seminario satellite ReNaM e AIRTUM: condivisioni e prospettive tra registri specializzati e registri generali. Convegno AIRTUM, Siracusa, 06.05.2009.
10. Chellini E, Nicita C, Tumino R. Un contributo per una fattiva collaborazione fra AIRTUM e ReNaM. *Epidemiol Prev* 2011;35(1):47-9.
11. Ferretti S, Giacomini A, Gruppo di lavoro AIRTUM (eds). *Manuale di tecniche di registrazione dei tumori*. Milano, Inferenze edizioni, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.registri-tumori.it/cms/?q=Manuale2008>
12. Jensen OM, Parkin DM, Mac Lennan R, Muir CS, Skeet RG (eds). *Cancer registration: principles and methods*. Lyon, IARC Scientific Publication n.95, 1991.
13. Nesti M, Adamoli S, Ammirabile F et al (eds). *Linee guida per la rilevazione e la definizione dei casi di mesotelioma maligno e la trasmissione delle informazioni all'ISPESL da parte dei Centri Operativi Regionali*. Seconda edizione. Roma, ISPESL, 2003 Disponibile all'indirizzo: <http://www.ispesl.it/renam/DettagliDownload.asp?id=16>
14. <http://www.ispesl.it/renam/>
15. Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low kappa: I. The problems of two paradoxes. *J Clin Epidemiol* 1990;43(6):543-9.
16. Cicchetti DV, Feinstein AR. High agreement but low kappa: II. Resolving the paradoxes. *J Clin Epidemiol* 1990;43(6):551-8.
17. Marinaccio A, Binazzi A, Di Marzio D et al; Gruppo di lavoro ReNaM. Il registro nazionale dei mesoteliomi: risultati, interpretazione, commento ai dati. In: Marinaccio A, Binazzi A, Di Marzio D et al; Gruppo di lavoro ReNaM. *Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM) (DPCM 308/2002) Terzo Rapporto*. Roma, ISPESL, 2010; pp. 27-32. Disponibile all'indirizzo: www.ispesl.it/dml/leo/download/IIIIRapporto2-SezioneGenerale.pdf
18. Montanaro F, Rosato R, Gangemi M et al. Survival of pleural malignant mesothelioma in Italy: a population-based study. *Int J Cancer* 2009;124(1):201-7.