

**ANALISI DELLE CAUSE DI MORTALITA'  
NEL COMUNE DI CASNIGO NEGLI ANNI 1982 - 2002**

**COMMISSIONE SALUTE E AMBIENTE**

**Prof. Luigi BONANDRINI**

**Dr. Giuseppe CACCIA**

**Esterina IMBERTI**

**Dr. Luigi LANFRANCHI**

**Annunciata RUGGERI**

**Casnigo, gennaio 2003**

**INDICE**

1. Obiettivi conoscitivi .....	1
2. Popolazione oggetto di studio .....	2
3. Acquisizione dei dati .....	3
4. Codifica delle variabili .....	4
5. Elaborazione dei dati .....	5
6. Caratteristiche generali dei dati .....	6
7. Formato generale dei dati .....	8
8. Considerazioni finali .....	9
Allegato: Tabelle e grafici .....	
Appendice: Note di oncologia .....	

**NOTA**

La presente relazione è stata redatta tenendo conto delle linee guida e della “Lista di verifica per la documentazione dell’attività statistica” elaborate a cura del Sistema Statistico Nazionale (SISTAN, sito internet <http://www.sistan.it>), reperibili su <http://www.sistan.it/strum/docum.html>. Il SISTAN rappresenta la rete di soggetti pubblici e privati italiani che fornisce l’informazione statistica ufficiale.

## 1 Obiettivi conoscitivi

Lo scopo del presente lavoro è la raccolta e l'analisi dei dati di mortalità a livello locale con particolare attenzione alle cause di morte per patologie di tipo tumorale, nell'ambito di una indagine volta a valutare complessivamente la qualità della vita e la salute della popolazione in relazione con il proprio territorio.

Tale indagine si inserisce nelle fasi attuative di un progetto mirato alla migliore tutela della salute e dell'ambiente, ad opera della Commissione di studio costituitasi su mandato dell'Amministrazione comunale di Casnigo (BG) con Deliberazione di Giunta Comunale n. 187 del 21/12/2001 "Attuazione del progetto a tutela della salute e dell'ambiente", in armonia con i programmi sanitari del Ministero della salute, della Regione Lombardia e della locale ASL.

L'analisi delle cause di mortalità costituisce un parametro importante in relazione al monitoraggio dello stato di salute di una popolazione.

Questo dato rappresenta in primo luogo un indicatore globale delle condizioni di vita e di esposizione ai fattori di rischio direttamente o indirettamente correlabili ad effetti negativi sulla qualità della vita e sulla salute. Poiché l'evento "decesso" è un evento "certo" e la sua misura non è frutto di ipotesi o di modelli più o meno efficaci, l'analisi dei dati di mortalità fornisce risultati solidi e consistenti.

Inoltre la valutazione delle cause di mortalità, non solo è uno strumento utile alla pura analisi dello stato di fatto, ma può essere finalizzata alla ricerca delle eventuali cause di un determinato eccesso di mortalità osservato, al fine di:

- eliminarne gli effetti futuri,
- formulare ipotesi sulle cause,
- confermare ipotesi generate da studi di altra natura.

L'evento "decesso" che assume maggior rilievo nell'ambito di questo tipo di indagine è quello direttamente riconducibile a cause di tipo patologico, che dovranno essere isolate e analizzate con maggior dettaglio. Si deve a questo punto sottolineare come il dato di mortalità costituisca una valutazione "ottimistica": molte malattie di grande diffusione ed impatto sociale presentano bassi o addirittura trascurabili livelli di mortalità, ed inoltre importanti diminuzioni della mortalità di alcune gravi patologie, come nel caso specifico di alcune forme tumorali, possono essere dovute a progressi di tipo diagnostico o terapeutico, anche se la frequenza della malattia rimane stabile o addirittura aumenta. D'altra parte l'approccio operativo a studi di morbilità si presenta assai difficoltoso.

I fattori eziologici dell'evento "malattia" a loro volta si possono ricondurre alla seguente classificazione:

- fattori endogeni: si vogliono intendere, con questi termini, tutte quelle cause non generate da fattori esterni ma attribuibili direttamente all'individuo in sé ed alla costituzione del suo organismo, ad esempio fattori ereditari, difetti genetici, patologie e disfunzioni di tipo familiare;
- fattori comportamentali: si vogliono intendere tutti quei fattori correlati al comportamento cosciente e volontario di un individuo, quali ad esempio tabagismo, abitudini alimentari, consumo di alcolici, stile di vita, abitudini sessuali.

- fattori territoriali: si vuole intendere l'insieme dei fattori fisici di origine naturale e artificiale, cui ciascun individuo è sottoposto in rapporto al suo vivere in un definito contesto territoriale. I più comuni esempi di questo tipo di fattori di rischio sono rappresentati da: caratteristiche naturali geografiche, geologiche, meteorologiche; esposizione a radiazioni ionizzanti, impatto ambientale dello stile di vita; qualità chimica e microbiologica dell'acqua, dell'aria, del suolo e loro correlazioni con le caratteristiche intrinseche naturali e le trasformazioni originate dalle attività dell'uomo produttiva e residenziale.

Naturalmente non tutte le patologie sono soggette in egual misura all'influenza di ciascuno di questi fattori: le patologie ereditarie non dipendono ad esempio dai comportamenti o dall'ambiente di vita, così come l'ipertensione non dipende da fattori fisici ed ambientali.

Nel quadro della correlazione salute-territorio deve essere considerata con particolare attenzione l'analisi della mortalità attribuibile a patologie di tipo tumorale che, fra le cause principali di morte, sono correlabili sicuramente anche a fattori territoriali, secondo la precedente definizione di questo termine.

Il valore di un'analisi a livello locale è rappresentato dalla possibilità di far emergere aggregati locali di anomalie, non in linea con i dati statistici relativi ad un contesto geografico più ampio (provinciale, regionale o nazionale) ove queste anomalie vengono mediate e diluite, quindi non pienamente considerate e valutate.

Il significato di un'analisi a livello locale è particolarmente interessante. Se la struttura demografica, cui possono essere correlati i fattori di rischio endogeni, e la struttura economica e socioculturale, cui possono essere correlati i fattori di rischio comportamentali, non differiscono in maniera sostanziale dalla situazione che si può riscontrare in un contesto più ampio, allora ogni evidenza "anomala" può essere ragionevolmente messa in relazione con problematiche di tipo territoriale. Il valore del risultato deve quindi essere considerato in termini differenziali: esso è tanto più significativo quanto più l'esito si discosta dal dato medio osservato ad un livello geografico più ampio.

Questa considerazione può essere applicata ai dati elaborati nel presente lavoro. La struttura demografica della popolazione casnighese, la sua struttura socioeconomica, lo stile di vita e le abitudini comportamentali, nel corso del periodo sottoposto ad indagine, non si discostano in maniera significativa dai parametri standard del contesto provinciale o regionale. I dati differenziali di mortalità per cause di tipo oncologico devono quindi essere interpretati nell'ambito di un possibile vero e proprio "rischio territoriale".

## **2. Popolazione oggetto di studio**

L'universo statistico considerato è costituito dagli eventi "decesso" che hanno coinvolto la popolazione residente nel comune di Casnigo.

Compatibilmente con le elaborazioni statistiche standard nazionali a cura dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) e dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ed internazionali a cura del World Health Organization (WHO) sulle cause di morte, sono stati esclusi dalla presente indagine gli eventi relativi ad individui con età di morte minore di 1 anno.

Inoltre, per i fini propri di questa indagine, sono stati esclusi gli eventi relativi a soggetti non stabilmente e "storicamente" residenti nel territorio; in particolare sono stati esclusi i decessi di individui residenti per immigrazione presso il locale istituto di assistenza IPAB "Casa di Riposo San Giuseppe" e gli eventi relativi a cause accidentali occorse sul territorio comunale a persone non residenti.

D'altro lato, sono stati inclusi nella presente indagine gli eventi occorsi fuori comune, ma relativi ad individui residenti in Casnigo.

### **3. Acquisizione dei dati**

Le variabili correlate all'evento "decesso" che si intendono analizzare sono costituite dalle sue "cause".

La registrazione della causa di morte è un atto amministrativo regolato da precise disposizioni legislative che ne indicano i contenuti e ne sanciscono l'obbligatorietà.

Fonti normative di riferimento per la certificazione delle cause di morte sono rappresentate dal Testo Unico delle Leggi Sanitarie (RD 1264 del 27/07/1934) dall'Ordinamento dello Stato Civile (RD 1238 del 9/7/1939) e dal Regolamento di Polizia Mortuaria (DPR 285 del 10/09/1990).

Il trattamento dei dati è altresì soggetto al disposto della L. 675/95 a tutela della riservatezza dei dati personali, con particolare riferimento ai "dati sensibili", come devono essere considerati, ai sensi della norma stessa, i dati di mortalità.

La denuncia obbligatoria della causa di morte è presentata su un'apposita scheda predisposta dal Ministero della Salute d'intesa con l'Istituto Superiore di Statistica (ISTAT), costituita da due parti distinte, contenenti le informazioni di natura sanitaria e le informazioni anagrafiche.

La scheda è compilata in duplice copia dal medico accertatore (informazioni sanitarie) e dall'Ufficiale di Stato Civile del Comune ove è avvenuto il decesso (informazioni anagrafiche); una copia è destinata all'ISTAT tramite le Prefetture, l'altra è destinata all'ASL competente, cui, secondo le disposizioni del citato DPR 285/90 passa in carico il registro dei decessi, con le relative cause, in precedenza conservato ed aggiornato presso l'Ufficio di Igiene del comune sul cui territorio è avvenuto il decesso.

Presso l'Ufficio di Stato Civile dello stesso comune è conservata copia del Registro degli Atti di Morte, mentre ulteriore copia è conservata presso la Prefettura.

La disponibilità dei dati di mortalità in forma aggregata da parte dell'Ufficio Statistico del comune è giustificata dalla funzione informativa che tale ufficio riveste, in maniera non difforme da quanto il regolamento di polizia mortuaria prevede e la legge sulla riservatezza dei dati consente.

Nel rispetto delle disposizioni legislative vigenti, il trattamento dei dati sensibili è stato effettuato direttamente ed esclusivamente da parte dell'Ufficio statistico e demografico del Comune, in maniera tale da pervenire ad una base di dati aggregata, non più soggetta alle disposizioni della L. 675/95 ed elaborabile secondo gli schemi presentati nel seguito della presente relazione.

Per una esauriente trattazione del problema della registrazione certificata dell'evento "decesso", cfr. ad esempio "Manuale di gestione e codifica delle cause di morte", Regione Emilia Romagna, CDS Aziende ASL Bologna e Ravenna e riferimenti ivi citati.

#### **4. Codifica delle variabili**

Standard nazionali (ISTAT-ISS) ed internazionali (WHO) codificano le differenti cause di morte entro precisi schemi con prestabiliti livelli di dettaglio.

In funzione degli scopi della presente analisi, la codifica delle cause di morte è stata effettuata sulla base del seguente schema.

Una classificazione di primo livello è stata effettuata per distinguere le cause di morte di tipo tumorale dall'insieme di tutte le altre cause di morte documentabili, che sono state considerate in maniera aggregata.

Questa classificazione costituisce la base per la definizione della variabile "**causa generica**".

Entro l'insieme degli eventi attribuibili alla generica causa tumorale, è stata effettuata una classificazione di secondo livello, direttamente riconducibile allo schema di codifica della IX Revisione della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD International Coding of Diseases - IX Rev.), per raggruppamento in funzione di organi ed apparati.

La classificazione per patologia distinta porta alla definizione di una nuova variabile, "**causa specifica**", correlata direttamente al tipo di patologie osservate in occasione dell'evento decesso.

Questo schema di classificazione semplifica in misura rilevante l'analisi (patologie aventi caratteristiche anatomo-patologiche oppure epidemiologiche distinte sono considerate in maniera associata) ma d'altra parte non è possibile prescindere sia da esigenze di paragonabilità dei dati che dalla disomogeneità che caratterizza la fase documentale all'origine dei dati di mortalità.

Le differenze fra lo schema adottato nel presente lavoro, in relazione al tipo di patologie considerate nel dettaglio, e le elaborazioni effettuate dai sopra citati standard nazionali ed internazionali, sono state introdotte sulla base delle seguenti considerazioni:

- esigenze di tutela e riservatezza dei dati, in presenza di numerosità e/o distribuzione temporale dei dati tali da portare ad inferenze e correlazioni evento-individuo;
- numerosità nulla dell'insieme degli eventi riconducibili ad una data causa;
- tipo di causa non presente nell'insieme standard di classificazione, ma documentata localmente con numerosità percentualmente rilevante e significativa.

E' stata inoltre introdotta una categoria generica in cui sono stati fatti confluire i dati aspecifici e non definiti da un lato, oppure i dati specifici ma a bassa occorrenza dall'altro.

La relazione fra le due variabili, "causa generica" e "causa specifica" è di tipo biiettivo. In altri termini, al valore "causa tumorale" attribuibile alla variabile "causa generica" corrisponde un unico valore della variabile "causa specifica" poiché un evento "decesso" è stato associato ad un unico tipo di tumore, anche nei pochi casi in cui fossero registrate più patologie neoplastiche primitive concomitanti (si devono ovviamente escludere in tutti i casi le complicazioni di tipo metastatico). In questi casi i criteri di scelta della causa principale sono specificati dalla letteratura (cfr. ad es. "Manuale di gestione e codifica delle cause di morte", Regione Emilia Romagna, CDS Aziende ASL Bologna e Ravenna e riferimenti ivi citati).

La numerosità totale dei "decessi per causa tumorale" è quindi pari alla numerosità "Cause tumorali specifiche".

Per una corretta lettura ed interpretazione dei dati presentati in questo lavoro è fondamentale sottolineare che la loro organizzazione è stata impostata nel rispetto rigoroso di un principio di massima prudenza che ha caratterizzato soprattutto la fase di codifica e classificazione delle cause di morte.

Secondo tale principio, alla categoria “causa di morte non tumorale” sono state ascritte sia le cause di natura non tumorale documentate e certe, sia ogni causa che presentasse una pur minima incertezza nella diagnosi e nella classificazione.

In relazione a tale metodo di classificazione, i dati riportati nel presente lavoro costituiscono una rappresentazione “ottimistica” della situazione reale: una eventuale riclassificazione dei dati non definiti non può che essere peggiorativa rispetto a tale rappresentazione.

## **5. Elaborazione dei dati**

Le informazioni provenienti dalla codifica dei dati di mortalità devono essere tradotte in misure secondo elaborazioni standard. Nel seguito sono brevemente illustrati i parametri utilizzati nella presente analisi, per chiarire la natura dei dati più oltre riportati.

E' opportuno sottolineare che la scelta relativa al tipo di parametri da utilizzare è stata effettuata anche tenendo conto della possibilità di poter disporre facilmente dei dati di mortalità espressi in questi formati molto semplici sia a livello provinciale che regionale che nazionale; l'omogeneità dei formati è naturalmente essenziale ed indispensabile nell'ambito di un confronto fra dati.

La fonte dei dati di riferimento a livello nazionale, regionale e provinciale è rappresentata dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) e dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) attraverso vari siti internet:

<http://www.istat.it>;

<http://www.mortalita.iss.it>;

<http://www.epicentro.iss.it/mortalita/morti.htm>;

[http://www.epicentro.iss.it/morti\\_index.htm](http://www.epicentro.iss.it/morti_index.htm).

Ulteriori informazioni sono reperibili attraverso il sistema informativo della regione Lombardia, (sito internet <http://www.ring.lombardia.it>.) nonché, per quanto riguarda i dati a livello provinciale, dall'elaborazione dei contenuti della pubblicazione “La mortalità oncologica in provincia di Bergamo”, (A. Zucchi, G. Casazza, Uff. Epidemiologico ASL Bergamo, pubblicato a cura della Provincia di Bergamo nel marzo 2000).

### **I parametri statistici utilizzati**

#### ***Enumerazione dei casi***

La misura più semplice del fenomeno mortalità, che in ogni analisi deve sempre essere riportata, anche se di per sé alquanto generica; rappresenta il numero assoluto di decessi, per causa e /o totali, avvenuti nel periodo considerato.

#### ***Mortalità proporzionale***

Questo dato mette in relazione i decessi, per una o più cause, con il numero totale di decessi avvenuti nel periodo considerato. Nella sua forma più semplice, utilizzata nella presente analisi, è calcolata come rapporto fra gli “*eventi per causa x*” e il numero totale di “*eventi*”, rapporto espresso in forma percentuale.

### *Tassi di mortalità*

Questi dati rappresentano la “frequenza” con cui un evento si verifica, nel periodo di tempo considerato e nell’ambito della popolazione in studio. L’evento “*decesso per causa X*” non è correlato alla totalità degli eventi “*decessi*”, ma alla totalità dei casi esposti al verificarsi dell’evento stesso, ovvero alla numerosità della popolazione.

Nella forma più semplice utilizzata nella presente analisi, il **tasso di mortalità grezzo** è dato dal rapporto fra il numero di decessi nel periodo considerato e la popolazione esposta al rischio di decedere nello stesso periodo di tempo; il valore che si ottiene è moltiplicato per il fattore 100.000, per essere rappresentato da numeri di ordini di grandezza comuni. Questo valore è definito “Tasso di mortalità per 100.000 abitanti”.

Qualora il numero dei decessi venga determinato sulla base di raggruppamenti per sesso, causa, età, si hanno tassi specifici di mortalità per sesso, causa, età, calcolati allo stesso modo.

I tassi specifici per fasce d’età non sono stati calcolati nel presente lavoro, in relazione alla consistenza numerica dei dati e alla loro distribuzione temporale.

La mortalità in funzione dell’età è stata in ogni caso rappresentata in prima approssimazione attraverso l’età media dei decessi per causa tumorale, da confrontare sia con l’età media calcolata per i decessi non attribuibili a causa tumorale, sia con l’età media dei decessi totali.

In relazione a quanto osservato al precedente punto **2** sulla struttura della popolazione soggetta ad indagine, di deve precisare quanto segue.

Nel calcolo dei tassi grezzi di mortalità è stato utilizzato il dato di popolazione anagrafico, che include anche i residenti presso la struttura IPAB; al contrario gli eventi “decesso” attribuibili a questa sottopopolazione sono stati esclusi nel conteggio degli eventi oggetto dell’analisi.

Tenendo conto della popolazione media nell’arco di tempo considerato e del valore medio del numero di residenti immigrati ospiti presso la struttura IPAB, l’errore così introdotto può essere stimato nell’ordine dell’1,4% che può essere considerato accettabile. Si sottolinea inoltre che questa approssimazione definisce una rappresentazione “ottimistica” della situazione reale; il dato esatto di popolazione su cui calcolare il tasso sarebbe minore del dato anagrafico utilizzato, il tasso grezzo reale per ciascuna causa sarebbe quindi maggiore di quello calcolato e riportato.

## **6. Caratteristiche generali dei dati**

L’elaborazione ha carattere totale e non campionario, ed è estesa a tutti gli eventi verificatisi nel periodo fra il 01/01/1982 ed il 31/12/2002, con le precisazioni indicate al precedente punto **2**. La numerosità totale degli eventi “decesso” considerati è pari a **711**.

Tenendo conto delle precisazioni di cui al precedente punto **4**, le variabili oggetto di indagine sono codificate come di seguito illustrato.

Variabile**“causa generica”**Valori possibili

1. causa non tumorale
2. causa tumorale

Osservazioni

Ad ogni evento “decesso” è attribuito uno ed un solo valore; i due valori sono mutuamente esclusivi ed ogni decesso è riconducibile o a una causa tumorale o a una causa non tumorale.

Variabile**“causa specifica”**Valori possibili

<b>Patologia</b>	<b>Codifica standard ICD IX Rev.</b>
1. T.m. dell'esofago	150.
2. T.m. dello stomaco	151.
3. T.m. del colon-retto	153.-154.;159.0
4. T.m. del fegato	155.0-155.2
5. T. m. della colecisti e dei dotti biliari extraepatici	156.
6. T.m. del pancreas	157.
7. T. m. della laringe	161.
8. T.m. dei polmoni	162.
9. T.m. della mammella	174.-175.
10. T.m. dell'utero	179.-180.;182.
11. T.m. dell'ovaio	183.
12. T.m. della prostata	185.
13. T.m. della vescica	188.
14. T.m. del rene	189.
15. T.m. dell'encefalo	191.
16. Leucemie	204.-208.
17. Linfoma Hodgkin e altri t.m. dei tessuti linfatico ed ematopoietici	200.201.-202.-203.
18. Altri tumori maligni	

Osservazioni

Ad ogni evento “decesso per causa tumorale” è attribuito un solo valore di questa variabile; i valori sono mutuamente esclusivi poiché un evento “decesso” è stato associato ad un solo tipo di patologia neoplastica specifica primitiva.

## **7. Formato generale dei dati**

I risultati dell'elaborazione sono strutturati in due parti distinte.

Una prima parte riguarda l'elaborazione della variabile "causa generica". Per ogni anno dal 1982 al 2002 e per il complessivo arco temporale 1982-2002 sono riportati, disaggregati per sesso (M, F) e aggregati in totale (M+F), i dati relativi a:

- popolazione al 1 gennaio dell'anno di riferimento
- numero assoluto totale dei decessi
- tasso grezzo di mortalità
- età media dei soggetti deceduti
  
- numero assoluto dei decessi per il valore "causa non tumorale"
- mortalità proporzionale relativa al valore "causa non tumorale"
- tasso grezzo di mortalità relativo al valore "causa non tumorale"
- età media dei soggetti deceduti per il valore "causa non tumorale"
  
- numero assoluto dei decessi per il valore "causa tumorale"
- mortalità proporzionale relativa al valore "causa tumorale"
- tasso grezzo di mortalità relativo al valore "causa tumorale"
- età media dei soggetti deceduti per il valore "causa tumorale"

La seconda parte dell'elaborazione dei dati è relativa alla variabile "causa specifica". Per ognuna delle patologie considerate, ovvero per ciascun valore "causa specifica X", per ogni anno dal 1982 al 2002 e per il complessivo arco temporale 1982-2002 sono riportati, disaggregati per sesso (M, F) e aggregati in totale (M+F), i dati relativi a:

- popolazione al 1 gennaio dell'anno di riferimento
- numero assoluto totale dei decessi
- numero assoluto dei decessi per il valore "causa specifica X"
- mortalità proporzionale relativa al valore "causa specifica X"
- tasso grezzo di mortalità relativo al valore "causa specifica X" (solo nel caso dell'arco temporale completo 1982-2002)
- età media dei soggetti deceduti per il valore "causa specifica X"

Ciascuna di queste elaborazioni, sia per causa generica che per causa specifica, è riprodotta a livello nazionale, regionale e provinciale, per consentire, laddove i dati siano disponibili, un confronto con il dato locale.

Tutti i dati sono contenuti nell'allegato, che costituisce parte integrante della presente relazione.

## **8. Considerazioni finali**

Ogni strategia di azione nei confronti di fatti e fenomeni non può prescindere da una valutazione ed una misura del fenomeno stesso; i risultati della misura e della quantificazione consentono innanzitutto di valutare se il fenomeno in sé costituisce o meno un problema, in relazione ai valori che definiscono la soglia ed il limite che separano le condizioni di normalità da una condizione di anomalia.

Questa prima fase del lavoro della Commissione Salute e Ambiente è stata affrontata proprio con questo spirito conoscitivo, per misurare innanzitutto il fenomeno "mortalità per cause tumorali nel comune di Casnigo nell'arco di tempo 1982-2002". L'opportunità di effettuare questa misura è già stata illustrata nell'introduzione di questa relazione.

Per definire la soglia di problematicità si è ritenuto opportuno utilizzare i dati statistici analoghi di riferimento a livello provinciale, regionale, nazionale; il quadro generale nel quale si inserisce questa analisi è quello chiaramente ed esplicitamente indicato dall'ASL di Bergamo ("La mortalità oncologica in provincia di Bergamo", A. Zucchi, G. Casazza, Uff. Epidemiologico ASL Bergamo, marzo 2000).

Se da un lato è possibile discutere ed argomentare sulle interpretazioni dei dati e dei risultati, ovvero discutere sulla scelta di quei valori di soglia limite che definiscono la sussistenza di un fenomeno problematico o meno, d'altra parte il valore ottenuto in sé è un fatto indipendente, che ha un significato intrinseco ed incontrovertibile. Naturalmente, l'incontrovertibilità del risultato dipende direttamente dall'incontrovertibilità del metodo di misura utilizzato.

Come già più volte ricordato, la presente elaborazione si basa su dati oggettivi ottenuti attraverso un metodo strutturato in modo tale da filtrare tutte le informazioni che potessero offrire il fianco ad una qualche incertezza diagnostica, escludendo di fatto dal computo dei decessi per cause tumorali tutti i casi dubbi, ove la natura della causa fosse ignota o non oggettivamente certa.

Se da un lato questo metodo può portare ad una non precisa corrispondenza fra i rilievi di questa indagine e i dati ufficiali di fonte ASL, dall'altro lato esso permette di eliminare ogni interferenza statistica nelle valutazioni sia di tipo generale (causa tumorale - causa non tumorale) sia di tipo specifico.

In altri termini, la presente analisi fornisce la misura del limite inferiore del fenomeno oggetto di indagine: se fosse possibile un'analisi ancora più approfondita, questa porterebbe senz'altro a risultati tali da aumentare ancor più i numeri relativi ai decessi per cause di natura tumorale.

A commento della presente elaborazione, si possono mettere in evidenza alcuni punti significativi, in relazione al confronto fra i dati mortalità in Italia e in Lombardia ed il dato locale e provinciale, che costituisce una indicazione di quanto la situazione locale si discosti dalla situazione generale.

- Una prima osservazione generale definisce un quadro particolarmente allarmante dal punto di vista delle cause di mortalità di origine neoplastica, superiore ad ogni più pessimistica previsione. I dati medi di mortalità per cause tumorali nel territorio comunale sull'intero arco di tempo considerato, in linea con i dati disponibili relativi alle cause di morte di tipo oncologico nella provincia di Bergamo, sono significativamente più elevate rispetto alla media regionale, ed ancor più rispetto alla media nazionale.
- Una seconda osservazione generale risiede nella evidenza di un andamento tendenziale dei dati di mortalità per cause tumorali mediamente crescente nell'ultima parte dell'arco di tempo considerato, ovvero in questi ultimi anni, che offre prospettive ancor più drammatiche per il prossimo futuro.

- I dati più significativi si ricavano in ogni caso dall'analisi delle cause specifiche di mortalità tumorale, ove si osserva una anomalia assai evidente, anche rispetto ai dati provinciali, riguardante una elevata incidenza delle neoplasie primitive del fegato e, anche se in misura meno significativa, della colecisti, delle vie biliari e del pancreas. Questo dato è ancor più preoccupante se viene correlato all'estrema aggressività di queste forme neoplastiche, con prognosi infausta in tempi molto brevi.
- Un'ultima ma non meno importante osservazione risiede nella valutazione dei dati di mortalità come possibili indicatori per attuare un tentativo di analisi della morbilità neoplastica, ovvero dell'incidenza delle patologie neoplastiche, indipendentemente dall'esito, non sempre fatale. La mortalità rappresenta infatti l'estremo dato interpretativo della morbilità, un fenomeno incerto e mal definito in assoluto che tuttavia può essere empiricamente valutato tenendo opportunamente conto di altri fattori assai rilevanti, che in una analisi di mortalità non sono considerati.
  - Numero di pazienti guariti dal cancro e deceduti per cause completamente diverse rispetto a quelle neoplastiche;
  - Numero di pazienti portatori di tumore giudicati guariti e tuttora viventi, con aspettative di vita normali;
  - Numero di pazienti portatori di neoplasie non conclamate o per asintomaticità oppure perché a progressione molto lenta nel tempo;
  - Numero di pazienti sintomatici ma non trattabili per motivi di età, per altre affezioni complicanti, per eccessivo rischio terapeutico.

In questa analisi non vengono infine nemmeno considerate le precancerosi, che possono fornire indicazioni significative sull'incidenza delle patologie tumorali

Accettando il principio generale che pone il tasso di guarigione dal cancro pari a 1 su 2 secondo le più ottimistiche interpretazioni (anche se, più realisticamente, si potrebbe indicare un tasso di guarigione pari a 1 su 3), tenendo conto dei dati di mortalità osservati, tenendo conto infine della percentuale di eventi dubbi e quindi prudenzialmente aggregati al gruppo delle cause di morte non tumorali (fra cui tuttavia probabilisticamente si celano ulteriori casi di neoplasie ad esito fatale), si giunge con ragionevole certezza alla conclusione che la popolazione che ha avuto un contatto con questa malattia è notevolmente superiore ai valori indicati in questa relazione

Per concludere, sebbene l'interpretazione sistematica di questi risultati e la loro valutazione analitica non vengano ulteriormente approfonditi in questa fase dei lavori della commissione, si ritiene tuttavia doveroso ed urgente sottolineare la necessità di una attenta e profonda riflessione sul loro significato, da parte di tutti gli organismi, le istituzioni, le parti sociali, politiche e culturali, le figure professionali ed istituzionali a vario titolo coinvolti nella gestione della sanità, della salute pubblica e della qualità della vita. Le successive azioni della Commissione Ambiente e Salute si porranno come stimolo e fulcro di tale analisi e riflessione, proponendo progetti ed idee per azioni informative e preventive a vari livelli.

**ANALISI DELLE CAUSE DI MORTALITA'  
NEL COMUNE DI CASNIGO NEGLI ANNI 1982 - 2002**

**APPENDICE  
NOTE DI ONCOLOGIA**

**COMMISSIONE SALUTE E AMBIENTE**

**Prof. Luigi BONANDRINI**

**Dr. Giuseppe CACCIA**

**Esterina IMBERTI**

**Dr. Luigi LANFRANCHI**

**Annunciata RUGGERI**

**Casnigo, gennaio 2003**

## Introduzione

La presente appendice vuole essere un documento di integrazione generale, utile per definire in maniera semplificata ma precisa il soggetto della presente analisi, ovvero la patologia tumorale. Nel seguito sono riportate, per ciascuna delle patologie particolari analizzate, le classificazioni e, qualora disponibili, informazioni generali di tipo eziologico ed epidemiologico. Ovviamente la documentazione su tali argomenti è enorme; nella scelta delle fonti di informazione per l'elaborazione di questo documento è stato attribuito particolare rilievo alla qualità attendibile e certificata, all'individuazione di una impostazione omogenea rispetto alle varie patologie considerate, completa ed esauriente rispetto alle esigenze di questo documento, nonché di una forma rigorosa e tuttavia chiara e comprensibile.

Nello specifico, si è utilizzato il materiale contenuto nel "Manuale Merck di diagnosi e terapia", nella sua versione ipertestuale, che rappresenta uno standard di riferimento. Il manuale è accessibile a partire dal sito <http://www.msd-italia.com>. Questo materiale è stato integrato con le informazioni accessibili dal sito <http://www.oncologiaonline.it>, per le patologie per cui tale fonte rende attualmente disponibile la documentazione.

1.

**T.m. del cavo orale e faringe**

**Codice ICD IX Rev.**

**143.-145.-149**

Il cancro del cavo orale e del faringe costituisce > 2% di tutte le neoplasie di nuova diagnosi e l'1,5% delle morti per cancro. Il carcinoma a cellule squamose rappresenta la più frequente lesione del cavo orale.

Il **carcinoma a cellule squamose del rinofaringe** si sviluppa generalmente in bambini e in giovani adulti.

Il **carcinoma a cellule squamose della tonsilla**, secondo tumore delle vie respiratorie in frequenza dopo il carcinoma del laringe, si presenta soprattutto nel sesso maschile ed è associato al fumo di tabacco e all'ingestione di alcol.

Altre neoplasie comprendono il cheratoacantoma (benigno), il carcinoma verrucoso (una lesione di solito esofitica ben differenziata a crescita lenta, che metastatizza tardi o che non metastatizza affatto), il sarcoma, il carcinoma mucoepidermoide e il melanoma maligno, la cui sede più comune nel cavo orale è il palato.

**2.****T.m. dell'esofago****Codice ICD IX Rev.****150.**

Tra i cancro primitivi dell'esofago il più frequente è il carcinoma epidermoide, seguito dall'adenocarcinoma. Gli altri tumori maligni dell'esofago comprendono il linfoma, il leiomioma e il cancro metastatico.

Il carcinoma della laringe, del faringe, delle tonsille, del polmone, della mammella, dello stomaco, del fegato, del rene, della prostata, del testicolo, delle ossa e della cute possono metastatizzare all'esofago. Queste metastasi, di solito, interessano il tessuto connettivale lasso intorno all'esofago e crescono verso il lume, mentre i carcinomi primitivi dell'esofago iniziano nella mucosa o nella sottomucosa e si estendono sia verso l'esterno che verso l'interno.

**Carcinoma epidermoide (a cellule squamose)**

Il carcinoma epidermoide dell'esofago è raro negli USA; è responsabile dell'1,5% di tutti i cancro e del 7% dei cancro GIII rapporto di incidenza in relazione al sesso è pari a circa 3 maschi / 1 femmine. L'incidenza è più alta in Cina, Puerto Rico, Singapore, Sud Africa, Svizzera, Francia e nella zona litoranea dell'Iran sul Caspio. Il carcinoma epidermoide è associato all'ingestione di alcol, al consumo di tabacco (sotto qualunque forma), al papillomavirus umano, all'ingestione di soluzioni alcaline (che causano stenosi), alla scleroterapia, alla sindrome di Plummer-Vinson, all'irradiazione dell'esofago, alle membrane esofagee, all'acalasia e al carcinoma epidermoide della testa e del collo. La tilosi (ipercheratosi palmare e plantare) e il papilloma a cellule squamose possono essere delle lesioni precancerose. Il carcinoma epidermoide è tre volte più frequente tra le persone di colore rispetto ai bianchi.

**Adenocarcinoma**

L'incidenza dell'adenocarcinoma dell'esofago distale è in aumento, ma il tumore è raro nelle persone di colore. L'adenocarcinoma dell'esofago distale è difficile da distinguere dall'adenocarcinoma del cardias che invade l'esofago distale.

Quasi tutti i pazienti con un adenocarcinoma primitivo dell'esofago distale hanno prima **un esofago di Barrett**, che è dovuto a una malattia cronica da reflusso gastroesofageo e all'esofagite da reflusso. Nell'esofago di Barrett, una mucosa colonnare e ghiandolare, simile a quella dello stomaco, sostituisce l'epitelio squamoso stratificato dell'esofago distale durante la fase di guarigione dell'esofagite acuta. La maggior parte degli adenocarcinomi dell'esofago distale origina da un esofago di Barrett. Il tabacco e l'alcol non sono importanti nell'eziologia di questo tumore. L'adenocarcinoma dell'esofago distale può anche originare nel fondo gastrico e diffondersi per via sottomucosa a tutto il terzo inferiore dell'esofago.

**Altri tumori maligni**

I tumori maligni meno frequenti dell'esofago includono il carcinoma a cellule fusiformi (una variante scarsamente differenziata del carcinoma epidermoide), il carcinoma verrucoso (una variante ben differenziata del carcinoma epidermoide), lo pseudosarcoma, il carcinoma mucoepidermoide, il carcinoma adenosquamoso, il cilindroma (adenocarcinoma cistico), il carcinoma primitivo a piccole cellule, il coriocarcinoma, il carcinoide, il sarcoma e il melanoma maligno primitivo.

**3.****T.m. dello stomaco****Codice ICD IX Rev.****151.**

L'adenocarcinoma gastrico rappresenta il 95% dei tumori maligni dello stomaco; i linfomi (che possono essere primitivi) e i leiomiiosarcomi sono meno frequenti. L'incidenza del cancro dello stomaco varia nelle diverse parti del mondo. Il carcinoma dello stomaco rappresenta la quinta causa di morte per cancro in Occidente, anche se in Europa e negli Stati Uniti la sua incidenza è in calo. In Europa, in particolare, il tumore allo stomaco rappresenta l'8-9% di tutti i nuovi casi di cancro. Sia l'incidenza che la mortalità sono due volte maggiori negli uomini rispetto alle donne e i più alti tassi di incidenza si verificano in Portogallo, Italia, Germania e Spagna. Il Giappone è in assoluto il paese con più alta incidenza di tumore allo stomaco. Nel nostro Paese si sono registrati tassi di mortalità per tumori allo stomaco più bassi al Sud e più elevati al Centro-Nord, soprattutto in Toscana, Emilia-Romagna e Lombardia. Il tumore gastrico è tipico dell'età medio-avanzata, con tendenza all'aumento negli anziani: più del 75% dei pazienti ha più di 50 anni.

Allo stato attuale delle conoscenze non è possibile formulare un'ipotesi eziopatogenetica chiara e definitiva; sono stati chiamati in causa, quali fattori di rischio:

- fattori ambientali: è segnalata una relazione fra l'incidenza di questo tumore ed un particolare tipo di attività lavorativa (minatori addetti all'estrazione del carbone, operai addetti alle raffinerie del nichel, lavoratori nell'industria del legno e dell'amianto);
- fattori ereditari: in alcune famiglie sembra esistere un'aumentata incidenza di carcinoma gastrico, ma è difficile trovare un'associazione con una particolare anomalia genetica;
- fattori legati alla dieta: ingestione di cibi ad alto contenuto di nitrati e nitriti (ad esempio: cibi conservati, affumicati o salati). Una dieta ricca di sali può portare ad una irritazione della mucosa gastrica ed indurre una gastrite cronica atrofica. Questa situazione è stata più volte associata ad un maggior rischio di tumore gastrico. Un possibile fattore di protezione dal rischio di carcinoma gastrico, è rappresentato da un'alimentazione a base di verdure e frutta fresca. Alcuni studi hanno evidenziato come anche il tè verde possa avere una funzione protettiva;
- gastrite cronica atrofica: ne è spesso responsabile un microrganismo, l'*Helicobacter Pylori*, che per anni può colonizzare la superficie gastrica: nel 1994, l'WHO ha dichiarato che l'*Helicobacter pylori* è un carcinogeno di grado I per l'adenocarcinoma gastrico e per i tumori del tessuto linfoide associati alla mucosa dello stomaco; la possibilità di una sua identificazione ed eradicazione può rappresentare una misura di prevenzione del rischio dello sviluppo di un carcinoma gastrico;
- abitudini di vita: i fumatori hanno un rischio di circa una volta e mezzo i non fumatori. L'uso di alcool è stato messo in relazione con i tumori dello stomaco, così come l'obesità;
- lesioni precancerose: gastrite cronica, ulcera peptica, polipi gastrici, precedente gastroresezione. È spesso osservata la presenza di gastrite e di metaplasia intestinale della mucosa gastrica, ma si pensa che queste siano generalmente la conseguenza del cancro gastrico, piuttosto che delle lesioni precancerose. È stato detto che l'ulcera gastrica può trasformarsi in un cancro, ma, anche se ciò fosse vero, è un evento che si verifica in pochi pazienti, la maggior parte dei quali probabilmente aveva un cancro gastrico non diagnosticato fin dall'inizio. I polipi gastrici, anch'essi citati come precursori del

cancro, sono rari, ma qualunque tipo di polipo deve essere considerato come sospetto e deve essere rimosso, solitamente per via endoscopica. La malignità è molto probabile se i polipi adenomatosi hanno un diametro > 2 cm o hanno una componente villosa all'istologia e se sono presenti polipi multipli. L'incidenza del cancro dello stomaco è generalmente diminuita nei pazienti con ulcera duodenale. Nel caso della gastroresezione, la comparsa di tumore gastrico sul moncone può essere facilitata dal reflusso duodenale di sali biliari, responsabili della formazione di alcuni composti cancerogeni.

Gli adenocarcinomi gastrici possono essere classificati a seconda del loro aspetto macroscopico. (1) Vegetanti: il tumore è polipoido o vegetante. (2) Infiltranti: il tumore presenta margini netti, ben circoscritti e può essere ulcerato. (3) Diffusi: il tumore presenta una diffusione superficiale nella mucosa o l'infiltrazione della parete. Se è presente un'ulcera, i suoi bordi tendono a essere mal definiti o rilevati. Un'infiltrazione della parete gastrica associata a una reazione fibrosa può produrre uno stomaco "a borraccia" (linita plastica). (4) Misti: i tumori presentano le caratteristiche di due degli altri tipi. Questa è la classificazione più ampia. I tumori vegetanti hanno una migliore prognosi rispetto a quelli infiltranti. Le dimensioni del tumore non predicano il rischio della presenza di coesistenti metastasi. Anche il tumore più piccolo, infatti, può avere metastatizzato a distanza al momento della diagnosi.

La classificazione istologica è basata sul grado con cui le cellule si dispongono a formare ghiandole tubulari di aspetto normale e sul grado di differenziazione delle cellule stesse. La classificazione istologica è solo moderatamente correlata con l'aspetto macroscopico e con la prognosi.

La Japanese Society for Gastroenterological Endoscopy (1962) ha definito una classificazione per il cancro gastrico in fase precoce (early gastric cancer), cioè limitato alla mucosa e alla sottomucosa. L'identificazione si basa su criteri morfologici macroscopici: tipo I, vegetante; tipo II, superficiale (sollevato, piatto o infossato); tipo III, scavato.

**4.****T.m. del colon-retto****Codice ICD IX Rev.****153.-154.;159.0**

Il carcinoma coloretale rappresenta la quarta neoplasia nel mondo ed è secondo come causa di morte solo a quello del polmone nell'uomo ed al tumore della mammella nella donna. E' in genere una neoplasia dell'età media, abbastanza rara sotto i 40 anni, con un picco tra i 60 e i 70 anni. Il cancro coloretale rappresenta la più frequente causa di morte nell'ambito delle neoplasie maligne viscerali che interessano entrambi i sessi. Circa il 70% si verifica nel retto e nel sigma e il 95% è costituito da adenocarcinomi. L'incidenza comincia ad aumentare all'età di 40 anni e raggiunge il picco all'età di 60-75 anni. Il carcinoma del colon è più comune nelle donne; il carcinoma del retto è più frequente negli uomini. In circa il 5% dei pazienti si possono avere cancri sincroni del colon (cioè più di un cancro).

Tra i fattori generali di rischio, l'età, il sesso e la razza non rappresentano di per sé fattori importanti; mentre hanno una rilevanza significativa determinate patologie ereditarie, i polipi coloretali e la dieta.

Esiste una bassa predisposizione genetica al cancro del grosso intestino, ma sono state descritte delle "famiglie cancerose" e delle "famiglie con cancro del colon" (per es., la poliposi familiare, che comprende la sindrome di Gardner, la sindrome di Lynch) in cui il cancro coloretale si verifica per diverse generazioni, di solito presentandosi prima dei 40 anni e localizzandosi nel colon dx. Almeno quattro geni localizzati sui cromosomi 2, 3 e 7 sono risultati mutati in alcuni casi di sindrome di Lynch. Altri fattori predisponenti sono la colite ulcerosa cronica e la colite granulomatosa. In queste malattie, il rischio di cancro ad ogni età è correlato all'età di insorgenza e alla durata dell'affezione di base. In questi casi è evidente l'importanza delle varie procedure di screening.

Sicuramente, tra i fattori di rischio legati all'ambiente, la dieta rappresenta quello più studiato e forse il più importante. Le popolazioni con un'elevata incidenza di cancro coloretale consumano una dieta povera di fibre e ricca di proteine animali, grassi e carboidrati raffinati. La dieta ad alto contenuto di grassi animali e proteine in relazione all'elevato contenuto in acidi biliari e metaboliti fecali del colesterolo è in grado di accelerare la trasformazione maligna di preesistenti polipi adenomatosi, mentre nessun rischio è invece evidenziato per i grassi insaturi di origine vegetale. Si suppone un'azione batterica nella trasformazione endogena delle sostanze alimentari e delle secrezioni biliari o intestinali, ma l'esatto meccanismo di carcinogenesi è ancora sconosciuto.

Le fibre nella dieta sono rappresentate da quelle componenti interne dei prodotti delle piante che resistono alla digestione enzimatica, L'effetto protettivo delle fibre è stato ipotizzato da tempo in base all'osservazione che le popolazioni vegetariane o con una dieta ad alto contenuto di fibre presentavano un'incidenza di carcinoma coloretale ridotta di oltre il 30%. Il National Cancer Institute ha suggerito delle linee guida di comportamento al fine di prevenire il rischio di sviluppare un carcinoma del colon-retto: ridurre l'assunzione di grassi al 30% delle calorie totali, includere nella dieta ogni giorno frutta e verdura, bere alcolici con moderazione, evitare l'obesità, aumentare l'apporto di fibre, minimizzare il consumo di cibi salati, conservati o affumicati. Accanto a queste misure viene proposto l'assunzione di antiossidanti e micronutrienti (vitamina C, selenio) allo scopo di proteggere l'intestino dall'azione ossidativa di alcuni agenti cancerogeni.

Il cancro del colon e del retto si diffonde per estensione diretta attraverso la parete intestinale, per via ematica con metastasi a distanza, per via linfatica con metastasi ai linfonodi, per diffusione perineurale e per via intraluminale.

Il più frequente cancro anorettale è l'adeno-carcinoma. Gli altri tumori includono il carcinoma cloacogenico a cellule squamose, il melanoma, il linfoma e diversi sarcomi. Il carcinoma epidermoide (a cellule squamose non cheratinizzate o a cellule basali) dell'ano-retto rappresenta il 3-5% dei cancri del grosso intestino distale. Le fistole croniche, la cute anale irradiata, la leucoplachia, il linfogranuloma venereo, la malattia di Bowen (carcinoma intraepiteliale) e il condiloma acuminato sono le cause predisponenti. È stata dimostrata un'importante associazione con l'infezione da papillomavirus umano. Le metastasi si verificano lungo i linfatici del retto e nei linfonodi inguinali. Il carcinoma a cellule basali, la malattia di Bowen (carcinoma intradermico), la malattia di Paget extramammaria, il carcinoma cloacogenico e il melanoma maligno sono meno frequenti.

**5.****T.m. del fegato****Codice ICD IX Rev.****155.0-155.2**

Il più comune tipo di carcinoma epatico primitivo è il carcinoma epatocellulare. Il carcinoma fibrolamellare, il colangiocarcinoma, l'epatoblastoma e l'angiosarcoma sono poco frequenti, se non addirittura rari.

**Carcinoma epatocellulare**

Il carcinoma epatocellulare, sebbene sia molto più raro del carcinoma metastatico, nella maggior parte dei paesi rappresenta la più frequente neoplasia primitiva, e un'importante causa di morte in certe zone dell'Africa e del Sud-Est asiatico. L'infezione da virus B dell'epatite cronica (HBV) è ampiamente responsabile dell'elevata prevalenza del tumore in aree endemiche; il rischio è più che centuplicato nei portatori del HBV e l'incidenza del tumore generalmente va di pari passo con la prevalenza geografica del HBV. Nei portatori del HBV, che sono in prevalenza asintomatici, il DNA virale viene, alla fine, incorporato nel genoma ospite degli epatociti infetti. Ciò porta a una trasformazione maligna, anche se il meccanismo preciso è sconosciuto. Anche i carcinogeni ambientali possono avere un certo ruolo; per es., si ritiene che l'ingestione di cibo contaminato con delle aflatossine fungine contribuisca all'elevata incidenza dell'epatoma nelle regioni subtropicali.

Più recentemente, anche l'epatite cronica da infezione con il virus C (HCV) è stata riconosciuta come un importante fattore nella genesi del carcinoma epatocellulare. Il meccanismo della carcinogenesi è sconosciuto perché il HCV è un RNA virus e (diversamente dal HBV) non viene incorporato nel genoma dell'ospite. Il tumore può evolvere dalla fibrogenesi piuttosto che dall'infezione da HCV in sé perché la cirrosi si è già sviluppata in quasi tutti i casi.

Nel Nord America, in Europa e in altre aree a bassa prevalenza, la maggior parte dei pazienti presenta una cirrosi di base non correlata all'infezione da HBV o da HCV. La cirrosi alcolica, quella criptogenetica e specialmente quella emocromatosica hanno tutte una tendenza alla trasformazione maligna, sebbene, curiosamente, il rischio nella cirrosi biliare primitiva sia minore. Una trasformazione maligna degli adenomi epatici si può verificare raramente. Gli altri pazienti non presentano alcuna evidente epatopatia di base.

**Carcinoma fibrolamellare**

Il carcinoma fibrolamellare è una variante distinta del carcinoma epatocellulare, caratterizzata morfologicamente da epatociti maligni organizzati in un tessuto fibroso lamellare. Interessa generalmente soggetti giovani e non è associato a una cirrosi preesistente, al HBV o al HCV, né ad altri fattori di rischio conosciuti.

**Colangiocarcinoma**

Il colangiocarcinoma, un tumore che origina dall'epitelio biliare, è comune in Cina, dove si pensa che un fattore predisponente sia rappresentato dall'infestazione del fegato da parte di trematodi. Altrove, è meno frequente del carcinoma epatocellulare. Si può inoltre verificare una sovrapposizione istologica tra le due forme. Occasionalmente i pazienti affetti da una colite ulcerosa di vecchia data e da una colangite sclerosante possono sviluppare un colangiocarcinoma.

**Epatoblastoma**

L'epatoblastoma è una neoplasia maligna frequente nei lattanti. Si presenta occasionalmente con un quadro di pubertà precoce dovuta alla produzione ectopica di gonadotropine, ma in genere viene diagnosticato sulla base del peggioramento delle condizioni di salute e della presenza di una tumefazione a livello del quadrante addominale superiore destro.

**Angiosarcoma**

Il raro angiosarcoma ha richiamato l'attenzione a causa della sua associazione all'esposizione industriale al cloruro di vinile.

6.

**T. m. della colecisti e dei dotti biliari extraepatici**

**Codice ICD IX Rev.**

**156.**

Quasi il 50% dei casi di ostruzione non è dovuto alla presenza di calcoli ma, più frequentemente, alla presenza di neoplasie maligne. La maggior parte dei tumori delle vie biliari extraepatiche origina dalla testa del pancreas, attraverso cui decorre normalmente la parte distale del coledoco. Meno frequentemente i tumori possono originare dall'ampolla, dal dotto biliare, dalla colecisti o dal fegato. Ancor più raramente, le vie biliari possono venire ostruite da neoplasie metastatiche o da masse linfomatose. Anche i tumori benigni, solitamente i papillomi o gli adenomi villosi, si possono sviluppare nelle vie biliari e causare un'ostruzione.

7.

**T.m. del pancreas****Codice ICD IX Rev.****157.**

I tumori esocrini del pancreas originano dalle cellule duttali e da quelle acinari. I tumori endocrini originano dalle cellule insulari e da quelle che producono gastrina e, spesso, producono diversi ormoni.

**Tumori esocrini**

Gli **adenocarcinomi del pancreas esocrino** originano dalle cellule duttali nove volte più frequentemente che dalle cellule acinose; l'80% di essi origina nella testa della ghiandola. Gli adenocarcinomi si manifestano a una età media di 55 anni e si verificano 1,5-2 volte più spesso negli uomini.

Il **cistoadenocarcinoma** è un raro tumore pancreatico che origina da una degenerazione maligna di un cistoadenoma mucoso.

Il **tumore intraduttale papillare-mucinoso** è una sindrome, recentemente descritta, caratterizzata dalla dilatazione del dotto pancreatico principale o dei suoi rami, con un'aumentata produzione di mucina. Il dolore episodico che sembra essere pancreatico in origine e le neoplasie mucinose (macrocistiche) (cistoadenoma, cistoadenocarcinoma) si possono associare ai tumori intraduttali papillari-mucinosi (TIPM). Più del 30% dei TIPM si rivelano maligni all'intervento, ma la storia naturale è sconosciuta.

**Tumori endocrini**

I tumori endocrini del pancreas si presentano generalmente sotto 2 forme. I tumori non funzionanti possono causare sintomi ostruttivi delle vie biliari o del duodeno, sanguinamenti nel tratto GI o masse addominali. I tumori funzionanti secernono in quantità aumentate un particolare ormone, causando diverse sindromi, inclusa l'ipoglicemia (l'insulinoma ipersecerne l'insulina); la sindrome di Zollinger-Ellison (il gastrinoma ipersecerne la gastrina); il vipoma (iperscrezione del peptide intestinale vasoattivo o delle prostaglandine E ed E2); la sindrome da carcinoide (causata dai tumori carcinoidi); il diabete (il glucagonoma ipersecerne glucagone); la sindrome di Cushing (iperscrezione di ACTH) e l'iperglicemia lieve con colelitiasi (somatostatina). Queste sindromi cliniche si possono presentare, a volte, anche nel contesto delle neoplasie multiendocrine, in cui i tumori o l'iperplasia interessano 2 o più ghiandole endocrine che solitamente sono le paratiroidi, l'ipofisi, la tiroide o le ghiandole surrenali.

**L'insulinoma** è un tumore o raramente, una diffusa iperplasia delle cellule b del pancreas. Di tutti gli insulinomi, l'80% è singolo e può essere resecato in modo radicale se identificato. Solo il 10% degli insulinomi è maligno. Si verifica a un'età mediana di 50 anni o nel terzo decennio di vita quando fa parte di una neoplasia multiendocrina di tipo I (circa il 10% degli insulinomi). Gli insulinomi associati alla neoplasia multiendocrina di tipo I sono più frequentemente multipli.

La **Sindrome Zollinger-Ellison (Z-E) o gastrinoma**, causate da un tumore del pancreas o della parete duodenale, che produce gastrina. A volte il gastrinoma è localizzato all'ilo splenico, nel mesentere, nello stomaco, nei linfonodi o nell'ovaio. La maggior parte dei pazienti ha dei tumori multipli, maligni nel 50% dei casi. Solitamente le neoplasie sono di piccole dimensioni (< 1 cm di diametro) e la loro crescita e diffusione sono lente. Si verificano particolarmente in pazienti con altre anomalie endocrine, particolarmente delle paratiroidi e, meno frequentemente, dell'ipofisi e dei surreni.

Il **Vipoma** è un tumore a cellule pancreatiche insulari non b , maligno nel 50-75% dei casi; esso causa una sindrome con diarrea acquosa, ipokaliemia e acloridria e può essere parte di una neoplasia endocrina multipla

Il **Glucagonoma** è un *tumore pancreatico a cellule-?, secernente glucagone, con* sintomi simili a quelli del diabete (*iperglicemia*). I glucagonomi sono molto rari, ma sono simili agli altri tumori delle cellule insulari in quanto le lesioni primarie e quelle metastatiche sono a lenta crescita. L'80% dei glucagonomi è maligno. L'età media dell'inizio della sintomatologia è di 50 anni. L'80% dei pazienti è rappresentato da donne.

8.

**T.m. dei polmoni****Codice ICD IX Rev.****162.**

Le neoplasie del polmone possono essere tumori benigni o maligni oppure metastasi di tumori primitivi originati da numerosi altri organi e tessuti. I tumori primitivi comprendono il carcinoma broncogeno (il tipo di cancro del polmone più frequente), il carcinoide bronchiale (precedentemente denominato adenoma bronchiale) che può essere benigno o maligno e molti tipi più rari, che comprendono l'amartoma condromatoso (benigno), il linfoma solitario e il sarcoma (maligno).

I polmoni sono talora interessati da linfomi multifocali.

Le metastasi polmonari vengono comunemente causate dai carcinomi primitivi di mammella, colon, prostata, rene, tiroide, stomaco, cervice, retto, testicolo e osso e dal melanoma.

**Carcinoma broncogeno**

Il carcinoma broncogeno è responsabile di oltre il 90% dei tumori al polmone. È il secondo cancro per frequenza negli uomini (13%) e il terzo cancro per frequenza nelle donne (13%). Esso rappresenta la principale causa di morte per cancro per gli uomini (32%) e per le donne (25%). È più frequente tra i 45 e i 70 anni. Attualmente l'incidenza del cancro del polmone è in diminuzione negli USA mentre in Italia la curva di incidenza è in calo negli uomini, in tutte le classi di età, ed in aumento nelle donne. Questo andamento è imputabile alle campagne anti-fumo effettuate in America e al diffondersi dell'abitudine al fumo di sigaretta nelle donne.

Il fumo di sigaretta è infatti la causa principale del carcinoma broncogeno, essendo responsabile di più del 90% dei casi nell'uomo e di circa l'80% nella donna; circa l'87% di tutti i cancri del polmone è attribuito al fumo di tabacco. Esiste una correlazione diretta, statisticamente provata, fra insorgenza di neoplasie polmonari, fumo di sigarette, numero di sigarette fumate e durata all'abitudine del fumo. Una stretta relazione dose-risposta si rileva nei tre tipi più comuni di carcinoma broncogeno: epidermoidale, a piccole cellule e adenocarcinoma (vedi oltre); la pendenza della curva è massima per il carcinoma a piccole cellule e minima per l'adenocarcinoma. Il fumo passivo è associato ad un aumento del rischio di sviluppare un carcinoma polmonare di circa il 30 %. Un uomo che fuma ha 23 volte più probabilità di ammalarsi di cancro al polmone di uno che non fuma, mentre per le donne il pericolo è 13 volte maggiore.

Recenti studi epidemiologici confermano i dati precedenti che suggerivano che la cessazione del fumo di sigaretta può ritardare la comparsa del cancro del polmone e ridurre il rischio di particolari sottotipi istologici di cancro del polmone; se un tabagista smette di fumare, il rischio di sviluppare la malattia si riduce progressivamente e dopo 10-15 anni le possibilità che si ammali sono identiche a quelle di una persona che non ha mai fumato.

Una piccola quota di cancri polmonari (il 15% negli uomini e il 5% nelle donne) è in relazione ad agenti occupazionali, che spesso si sovrappongono al fumo: asbesto, radiazioni, arsenico, cromati, nickel, eteri clorometilici, iprite (gas velenoso usato in guerra) ed emissioni di forni a carbone. Il ruolo esatto dell'inquinamento dell'aria non è chiaro. L'esposizione al gas radon dentro casa è stata ritenuta rilevante in un piccolo numero di casi ma, un ampio studio caso-controllo annidato in Finlandia non ha dimostrato un rischio aumentato di cancro del polmone da esposizione domestica al radon.

Occasionalmente, i carcinomi broncogeni, in particolare l'adenocarcinoma e il carcinoma bronchiolo-alveolare, risultano associati a cicatrici polmonari. Si pensa che i danni al DNA, l'attivazione di oncogeni cellulari e la stimolazione da parte dei fattori di crescita siano di primaria importanza nella fisiopatologia del cancro al polmone.

Si distinguono di solito 4 tipi istologici di carcinoma broncogeno: il **carcinoma epidermoidale (o squamoso)**, che insorge frequentemente nei grossi bronchi e si diffonde per estensione diretta e con metastasi linfonodali; il **carcinoma indifferenziato a piccole cellule**, spesso associato con metastatizzazione ematogena precoce; il **carcinoma indifferenziato a grandi cellule**, che si diffonde generalmente attraverso il torrente circolatorio e **l'adenocarcinoma**, di solito periferico, spesso a diffusione ematogena. Tutti i tipi si disseminano comunemente anche per via linfatica.

Il **carcinoma bronchiolo-alveolare**, un sottotipo dell'adenocarcinoma, occupa gli spazi aerei e spesso non si diffonde oltre i polmoni. Sebbene esista una forma solitaria, questo cancro a volte si distingue dagli altri tipi di carcinoma broncogeno per la sua origine multifocale.

**9.****T.m. della mammella****Codice ICD IX Rev.****174.-175.**

Oltre ai vari tipi di neoplasie primitive più comuni (duttale, lobulare, papillare etc.) o rare (linfomi, sarcomi), la mammella può essere sede a sua volta di metastasi da altri tumori primitivi.

Rispetto all'estensione della malattia si possono identificare degli stadi, ovvero dei gruppi, che hanno significato prognostico e servono al clinico per decidere il trattamento più idoneo. Questi stadi si identificano con tre sigle: T che sta per tumore, N che sta per linfonodi e M che sta per metastasi a distanza. La grandezza del tumore, il numero di linfonodi positivi nello svuotamento del cavo ascellare e la eventuali metastasi a ossa, fegato o polmoni, sono fondamentali per decidere la giusta cura. Ma oltre alla classificazione TNM sono fondamentali anche altri valori, in particolare i recettori per gli estrogeni e il progesterone, gli indici proliferativi (Ki 67, LI, fase S), i margini di resezione, la multifocalità, il tipo istologico ed alcuni oncogeni.

**Carcinomi in situ**

Il **carcinoma in situ** è localizzato interamente all'interno del dotto mammario, senza invasione dei normali tessuti adiacenti. Una volta eccezionale, rappresenta ora più del 15% di tutti i casi di carcinoma mammario diagnosticati negli USA e la percentuale è ancora più alta nei gruppi di donne più giovani. Questo incremento è il risultato di uno screening migliore.

Il **carcinoma duttale in situ (CDIS)** si sviluppa nelle donne in pre-menopausa e in quelle in post-menopausa. Esso è responsabile del 43% dei cancri della mammella diagnosticati nelle donne di età compresa tra i 40 e i 49 anni e del 92% dei casi diagnosticati nelle donne di età compresa tra i 30 e i 39 anni.

Il **carcinoma lobulare in situ (CLIS)**, o neoplasia lobulare, si verifica preferenzialmente nelle donne in pre-menopausa e viene di solito riscontrato incidentalmente, poiché non dà vita a masse palpabili. Il 25-35% delle pazienti con un CLIS sviluppa un cancro mammario invasivo dopo una latenza che può essere anche di 40 anni. Questi tumori invasivi si sviluppano bilateralmente con uguale frequenza. Molti specialisti collegano il CLIS all'iperplasia atipica, considerandola un indice di predisposizione al cancro della mammella piuttosto che un vero precursore.

**Tumori invasivi**

I **tumori invasivi lobulari e duttali** sono i tipi istologici più frequenti tra i tumori invasivi (circa il 90%). Le pazienti con istotipi meno comuni (per es., le lesioni tubulari o midollari) hanno una prognosi relativamente migliore.

**Epidemiologia ed eziologia**

Nei Paesi industrializzati il carcinoma mammario è, per incidenza e mortalità, al primo posto tra i tumori maligni della popolazione femminile. Si possono distinguere quattro zone caratterizzate da una diversa diffusione del cancro al seno. Prima zona: Nord America, ove il rischio registrato è il più alto in assoluto: negli USA si contano ogni anno 90 nuovi casi di malattia su 100.000 donne. Seconda zona: in Australia e in

Europa la diffusione è leggermente inferiore rispetto a quella presente negli USA. Terza zona: in America centrale, in Sudamerica e nei Paesi dell'Est europeo il rischio è dimezzato rispetto all'America del Nord. Quarta zona: in Asia e in Africa la frequenza è molto bassa. Il Giappone è l'unico Paese industrializzato dove la malattia è poco comune. Bisogna sottolineare però che le figlie delle emigrate negli USA perdono questa protezione, dovuta probabilmente a fattori ambientali, stile di vita e alimentazione, che producono i loro effetti nell'arco di un paio di generazioni

In Italia ogni anno il tumore del seno colpisce 31.000 donne e causa 11.000 decessi. Nel nostro Paese 7 donne su 100 manifestano clinicamente un carcinoma mammario durante il corso di una vita normale ovvero entro gli ottanta anni di età. Questa malattia è la prima causa di morte nella fascia d'età tra i 35 e i 44 anni, e la seconda per le donne oltre i 55 anni, seguita dalle malattie cardiovascolari. Nel meridione e nelle isole l'incidenza della malattia è tuttora relativamente bassa rispetto alla media dei paesi industrializzati, mentre aumenta progressivamente salendo al nord. Secondo i dati dei Registri Tumori, a Latina e Ragusa il tumore al seno colpisce rispettivamente 52 e 68 donne ogni 100.000, 92 a Torino, 95 a Genova e 99 a Varese. I motivi di questa distribuzione geografica non sono completamente noti anche se, verosimilmente, sono correlati sia alle abitudini riproduttive (al nord le donne hanno meno figli) sia all'alimentazione e all'industrializzazione

Raramente il tumore del seno compare nelle donne sotto i 30 anni. La percentuale di donne colpite aumenta rapidamente intorno al periodo della menopausa e continua a crescere con l'avanzare dell'età, anche se più lentamente dopo il climaterio. Se la probabilità di malattia per una donna con meno di quarant'anni è del 4-5%, negli anni immediatamente successivi il rischio sale al 25%.

**Predisposizione familiare.** Fin dall'inizio del secolo il cancro al seno è stato collegato alla predisposizione familiare. I dati più recenti indicano che esiste un rischio aumentato nelle persone con parenti di primo grado affetti da carcinoma della mammella, dell'ovaio, dell'endometrio e della prostata. La storia familiare di carcinoma della mammella in un parente di primo grado (genitori, germani, figli) raddoppia o triplica il rischio di sviluppare la malattia, ma la familiarità in parenti più lontani aumenta il rischio solo di poco. In alcuni studi, il rischio è risultato più alto nelle donne con parenti affetti da un cancro bilaterale della mammella o il cui cancro sia stato diagnosticato prima della menopausa. Quando due o più parenti di primo grado hanno un tumore della mammella, il rischio può essere maggiore di 5 o 6 volte. Circa il 5% delle donne affette da un cancro della mammella è portatore di uno dei due geni del cancro della mammella, *BRCA1* o *BRCA2*. Il rischio di sviluppare un cancro della mammella aumenta se anche una parente di queste donne è portatrice del gene. Anche gli uomini portatori del *BRCA2* hanno un aumentato rischio di sviluppare una neoplasia della mammella. La quantificazione del rischio è ancora incerta, ma può essere addirittura del 50-85% all'età di 80 anni. Le donne che hanno il *BRCA1* hanno un rischio similmente aumentato di sviluppare un cancro dell'ovaio. Le donne che non hanno una storia familiare di cancro della mammella nei parenti di primo grado di almeno due generazioni, probabilmente non sono portatrici di questo gene. E' tuttavia fondamentale che le donne con una storia familiare pesantemente positiva si sottopongano alle indagini genetiche per pianificare correttamente la loro prevenzione personale.

**Menarca precoce, prima gravidanza tardiva, allattamento, menopausa tardiva** Il non avere figli viene considerato un fattore di rischio. Per le mamme inoltre sembra anche incidere il numero di figli e l'età in cui hanno partorito: il cancro al seno è meno frequente nelle donne che hanno avuto il primo bambino prima dei 21 anni, mentre le donne che hanno avuto la prima gravidanza dopo i 30 anni sono a maggior rischio rispetto alle donne nullipare. Sembra inoltre esserci un rapporto inverso tra numero di figli, incidenza e precocità del tumore. Anche la data della prima mestruazione e dell'inizio della menopausa possono diventare significative: un menarca precoce e una menopausa tardiva sembrano predisporre la donna alla malattia. Anche l'allattamento prolungato può essere ritenuto un fattore protettivo.

**Anamnesi**. Le donne con una **storia di cancro della mammella in situ o invasivo** sono un altro gruppo ad alto rischio. Il rischio di sviluppare un cancro nella mammella controlaterale dopo una mastectomia è di circa lo 0,5-1% all'anno. Un'anamnesi positiva per la **mastopatia fibrocistica** aumenta il rischio, ma questa condizione è una diagnosi istologica imprecisa spesso assegnata a una biopsia della mammella che mostra alcune cisti con tessuto mammario normale o con una minima proliferazione; quindi, la diagnosi ha poco significato. Tra le donne con una pregressa biopsia per una patologia mammaria benigna, l'aumento di rischio sembra limitato a quelle con una proliferazione duttale e, anche in queste, il rischio è moderato, fatta eccezione per le donne con un'iperplasia atipica. Per quelle con un'iperplasia atipica e un'anamnesi familiare positiva in un parente di primo grado, infatti, il rischio è aumentato di quasi 9 volte. Le donne con noduli mammari multipli, ma senza una conferma istologica di un quadro ad alto rischio, non devono essere considerate a rischio aumentato.

**Uso di contraccettivi orali**. Le donne che usano i contraccettivi **orali** hanno un modesto aumento del rischio di insorgenza di un cancro della mammella; tra queste donne si verificano, infatti, circa 5 casi in più di cancro della mammella ogni 100000. Il rischio aumenta principalmente durante gli anni in cui le donne assumono i contraccettivi e diminuisce progressivamente nei 10 anni successivi alla loro sospensione. Il rischio è anche correlato all'età in cui i contraccettivi sono stati assunti per la prima volta. Le donne che iniziano ad assumere i contraccettivi prima dei 20 anni hanno il maggiore incremento proporzionale del rischio di insorgenza del cancro che, comunque, è ancora molto basso.

**Terapie ormonali**. L'uso della terapia estrogenica sostitutiva nella post-menopausa sembra aumentare in misura modesta il rischio dopo 10-20 anni di assunzione. Nonostante l'uso prolungato, anche in questo caso il rischio è aumentato, comunque, meno di due volte. Non è noto se l'uso ciclico o continuo degli estrogeni abbia degli effetti maggiori o minori sul rischio, rispetto all'uso dei soli estrogeni. I modulatori selettivi dei recettori estrogenici possono prevenire la cardiopatia e l'osteoporosi e trattare le vampate senza effetti dannosi sulla mammella.

**Dieta**. I fattori ambientali, come la **dieta**, possono avere un ruolo nel causare o promuovere la crescita di un cancro della mammella, ma il collegamento tra abitudini alimentari e incidenza della malattia non sembra essere così stretto come invece accade per altre forme tumorali. Si è notato che un'alimentazione basata su farine eccessivamente raffinate e su grassi saturi di origine animale, come quella prevalente nei Paesi industrializzati, favorisce il cancro al seno. In Cina, ad esempio, il cancro al seno è quasi inesistente,

probabilmente per un fattore protettivo di alcune proteine della soia e per il mancato utilizzo di grassi animali. Mancano in ogni caso prove definitive sull'effetto di diete particolari.

Le donne obese in post-menopausa hanno un rischio aumentato, ma non c'è alcuna prova che il cambiamento della dieta riduca il rischio. Per le donne obese che hanno ancora le mestruazioni, il rischio può essere diminuito.

**Esposizione alle radiazioni.** L'esposizione ai raggi X (radiazioni ionizzanti) rappresenta un fattore di rischio, soprattutto in caso di esposizione prima dei 30 anni. Un'esposizione pericolosa è quella che deriva dalla radioterapia per la cura di tumori vicini alla mammella (per esempio i tumori alla tiroide ed i linfomi). Non sono considerate a rischio, invece, le dosi radioattive assorbite dalle donne durante la mammografia di controllo eseguita con apparecchiature recenti. Gli studi finora condotti hanno dimostrato come tale rischio sia trascurabile. Anche nell'eventualità di un carcinoma radioindotto, mediante la mammografia sarebbe possibile una diagnosi precoce ed una cura tempestiva.

**10.****T.m. dell'utero****Codice ICD IX Rev.****179.-180.;182.****Endometrio**

Negli USA, il cancro dell'endometrio è la più frequente neoplasia maligna ginecologica e la quarta più frequente neoplasia maligna, nelle donne, dopo quelle della mammella, del colon-retto e del polmone. Circa 34000 nuovi casi di cancro endometriale sono stati diagnosticati nel 1996. Interessa principalmente le donne in post-menopausa, con un picco di incidenza tra i 50 e i 60 anni; < 5% dei casi si verifica tra le donne < 40 anni.

Un adenocarcinoma è responsabile di > 80% dei casi di cancro endometriale. I sarcomi sono responsabili di circa il 5% di tutte le neoplasie maligne dell'utero e includono i tumori misti del mesoderma, i leiomiomasarcomi e i sarcomi dello stroma endometriale. I sarcomi tendono a essere più aggressivi, causano con maggiori probabilità delle metastasi locali, regionali e a distanza e hanno una prognosi peggiore.

Il cancro endometriale è più frequente nei paesi industrializzati dove è elevata l'assunzione di grassi con la dieta. Il fattore di rischio più significativo è l'obesità, che aumenta il rischio da 3 a 10 volte. Il cancro endometriale è più frequente nelle donne in cui esistono condizioni che tendono a creare una predominanza estrogenica (elevati livelli circolanti di estrogeni senza o con bassi livelli di progesterone), quali una terapia sostitutiva estrogenica non bilanciata, l'obesità, la sindrome dell'ovaio policistico, la nulliparità, la menopausa tardiva, i tumori che producono estrogeni, l'anovulazione o l'oligo-ovulazione. Le donne con una storia di radioterapia della pelvi o con una storia personale o familiare di cancro della mammella o dell'ovaio sono a maggior rischio. Una piccola percentuale di casi può essere ereditaria.

**Cervice uterina**

Il cancro della cervice è, come frequenza, la terza neoplasia ginecologica maligna e l'ottava neoplasia maligna tra le donne negli USA. L'età media per lo sviluppo di un cancro cervicale è di circa 50 anni anche se può interessare donne più giovani, anche di 20 anni. Circa l'1% di tutti i cancri cervicali si verifica in donne gravide o che lo sono state di recente.

Il cancro cervicale è essenzialmente una malattia trasmessa sessualmente. Il rischio è inversamente correlato all'età del primo rapporto sessuale e direttamente correlato al numero di partner sessuali avuti nel corso della vita. Il rischio è aumentato anche per le partner sessuali di uomini le cui precedenti partner avevano avuto un cancro della cervice.

L'infezione da papillomavirus umano (HPV) e lo sviluppo di una neoplasia cervicale sono fortemente associati. L'infezione da HPV è legata a tutti i gradi di neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN) e al cancro invasivo della cervice. L'infezione con il HPV di tipo 16, 18, 31, 33, 35 e 39 aumenta il rischio di neoplasia. Comunque, anche altri fattori sembrano contribuire alla trasformazione maligna. Per esempio, il fumo di sigarette è associato con un aumentato rischio di CIN e di cancro cervicale.

11.

**T.m. dell'ovaio****Codice ICD IX Rev.****183.**

Il cancro dell'ovaio è la seconda neoplasia maligna ginecologica più diagnosticata, quella gravata da maggiore mortalità nonché la quarta causa principale di morte correlata al cancro nelle donne degli USA. Circa 1 donna su 70 sviluppa un cancro dell'ovaio e 1 su 100 muore a causa di esso. Il cancro dell'ovaio interessa principalmente le donne in peri-menopausa e in post-menopausa.

L'incidenza è maggiore nei paesi industrializzati in cui l'assunzione dei grassi con la dieta è elevata. Una storia di nulliparità, di infertilità, di gravidanza tardiva e di ritardata menopausa aumenta il rischio. L'uso dei contraccettivi orali, invece, diminuisce significativamente il rischio.

Una storia personale o familiare di cancro dell'endometrio, della mammella o del colon aumenta il rischio. Probabilmente più del 5% dei casi di cancro dell'ovaio è correlato a un gene autosomico dominante ereditato, il gene *BRCA*. Le femmine con una disgenesia gonadica del tipo Y sono predisposte ai tumori ovarici maligni delle cellule germinali.

I tumori ovarici sono il gruppo di tumori più eterogenei dal punto di vista istologico. Almeno l'80% dei tumori maligni dell'ovaio origina dall'epitelio celomatico. Il tipo più comune è il cistoadenocarcinoma sieroso, che è responsabile del 75% dei casi di cancro epiteliale dell'ovaio. Gli altri includono i carcinomi mucinoso, endometriode, a cellule transizionali, di Brenner, a cellule chiare e quelli non classificati. Il rimanente 20% dei tumori maligni dell'ovaio è rappresentato dai tumori delle cellule germinali e delle cellule stromali dei tubuli seminiferi primitivi, che sono di origine non epiteliale, e dai carcinomi metastatici dell'ovaio (più frequentemente, mammella e carcinomi dell'apparato GI). I tumori delle cellule germinali, che originano dalle cellule germinali primitive dell'ovaio, si sviluppano nelle donne giovani e sono rari nelle donne > 30 anni. I tumori maligni delle cellule germinali includono i disgerminomi, i teratomi immaturi, i tumori del seno endodermico, i carcinomi embrionali, il coriocarcinoma e i poliembriomi. Le neoplasie stromali includono i tumori delle cellule della granulosa-teca e i tumori delle cellule del Sertoli-Leydig.

**12.****T.m. della prostata****Codice ICD IX Rev.****185.**

L'adenocarcinoma della prostata è la più comune neoplasia maligna degli uomini > 50 anni negli USA; l'incidenza aumenta ad ogni decennio di vita. Il sarcoma della prostata è raro, presentandosi fondamentalmente nei bambini. Possono inoltre verificarsi carcinoma prostatico indifferenziato, carcinoma a cellule squamose e carcinoma duttale transizionale, che rispondono meno alle usuali misure di controllo. Senza dubbio, le influenze ormonali giocano un ruolo nell'eziologia dell'adenocarcinoma ma quasi certamente nessun ruolo nel sarcoma, nel cancro indifferenziato, nel carcinoma a cellule squamose o nel carcinoma duttale a cellule di transizione.

La prevenzione nei confronti del tumore della prostata si realizza eliminando i fattori di rischio che sono stati evidenziati dagli studi internazionali, cioè dieta ricca di grassi ed esposizione al cadmio, un metallo pesante, o a radiazioni. Fondamentale è anche lo screening oncologico, raccomandato soprattutto agli uomini che hanno famigliari colpiti da questa stessa forma di tumore.

**13.****T.m. della vescica****Codice ICD IX Rev.****188.**

Il rapporto uomini:donne nell'incidenza del cancro della vescica è circa 5:2. Le sostanze cancerogene urinarie conosciute comprendono fenacetina, ciclofosfamide,  $\beta$ -naftilamina, *p*-aminodifenile (coloranti dell'anilina), alcuni prodotti chimici intermedi della lavorazione della gomma, i metaboliti del triptofano. Il fumo è il più comune fattore di rischio e la causa sottostante del 50% dei nuovi casi. L'irritazione cronica (p. es., nella schistosomiasi, con la presenza di calcoli vescicali) predispone al cancro della vescica.

Il carcinoma a cellule di transizione è l'isotipo più comune. La neoplasia può variare, presentarsi come un tumore papillare superficiale ben differenziato o come una neoplasia poco differenziata e altamente invasiva. Il carcinoma a cellule squamose è meno frequente e, di solito, è associato a infestazione parassitaria o flogosi cronica della mucosa. L'adenocarcinoma può presentarsi come un tumore primitivo, ma dovrebbe essere esclusa una diffusione metastatica da un carcinoma intestinale.

**14.****T.m. del rene****Codice ICD IX Rev.****189.**

L'adenocarcinoma renale primitivo rappresenta circa il 2% dei tumori dell'età adulta. Il rapporto uomini:donne è valutato 3:2. La maggior parte dei tumori solidi renali è maligna.

Il parenchima renale può essere la sede di tumori secondari (spesso multipli) metastasi di tumori solidi (in particolar modo polmone, mammella, stomaco, organi ginecologici, intestino e pancreas). Le cellule leucemiche maligne proliferanti e i linfomi possono invadere i reni che appaiono più grandi, spesso in maniera asimmetrica.

**15.****T.m. dell'encefalo****Codice ICD IX Rev.****191.**

Le neoplasie intracraniche primitive possono essere classificate in base alla sede e/o al tipo istologico (per es., meningioma, linfoma primitivo del SNC, astrocitoma). I tumori congeniti primitivi intracranici comprendono il craniofaringioma il cordoma, il germinoma, il teratoma, la cisti dermoide, l'angioma e l'emangioblastoma. Le metastasi possono colpire qualsiasi struttura endocranica.

I tumori cerebrali si riscontrano nel 2% delle autopsie; sono i più frequenti nell'età adulta giovanile e media, ma possono insorgere ad ogni età e sembrano più comuni nell'anziano. I tumori primitivi cerebrali dell'infanzia sono spesso astrocitomi cerebellari, medulloblastomi, ependimomi, gliomi del tronco cerebrale e del nervo ottico, germinomi e tumori congeniti. I tumori metastatici più comuni dell'infanzia sono il neuroblastoma (di solito epidurale) e le lesioni leucemiche (meningee). I tumori primitivi degli adulti comprendono i meningiomi, gli schwannomi, i linfomi primitivi, i gliomi degli emisferi cerebrali (in particolare il glioblastoma multiforme e l'astrocitoma anaplastico e, più benigni, l'astrocitoma di basso grado e l'oligodendroglioma). I tumori metastatici degli adulti hanno di solito origine dal carcinoma broncogeno, dall'adenocarcinoma della mammella e dai melanomi.

I gliomi rappresentano il 45% dei tumori intracranici; gli adenomi ipofisari il 15%; i meningiomi il 15%; gli schwannomi il 7%; i tumori congeniti il 3%; l'incidenza delle metastasi e di altri tipi di neoplasie è del 15%. L'incidenza globale dei tumori cerebrali è praticamente la stessa nei maschi e nelle femmine, ma il medulloblastoma cerebellare e il glioblastoma multiforme sono più frequenti negli uomini, mentre i meningiomi e gli schwannomi colpiscono con maggiormente le donne. L'incidenza di linfomi primari del SNC è in aumento

La gravità dei tumori cerebrali è determinata dalle dimensioni, dalla localizzazione, dal tasso di crescita e dal loro grado istologico. I tumori benigni crescono lentamente, presentano poche mitosi, assenza di necrosi o di zone di proliferazione vasale. Possono raggiungere dimensioni molto cospicue prima di diventare sintomatici, in parte perché non sempre provocano edema cerebrale. I tumori maligni crescono più rapidamente e sono più invasivi, ma raramente metastatizzano oltre il SNC; causano pertanto morte per crescita locale. Anche alcuni tumori benigni, per dimensioni o sede d'insorgenza, possono causare morte per crescita locale, qualora non possano essere rimossi totalmente. Dal punto di vista clinico, nei tumori cerebrali, la distinzione tra caratteri istologici benigni e maligni è meno importante se paragonata ai tumori di altri apparati, sebbene i tumori maligni siano associati a prognosi peggiore.

16.

**Leucemie****Codice ICD IX Rev.****204.-208.**

Con il termine generico di leucemie si intende rappresentare un insieme di malattie neoplastiche maligne del tessuto emopoietico. Le leucemie furono originariamente definite acute o croniche sulla base dell'aspettativa di vita, ma ora sono classificate in base alla loro maturità cellulare. Le leucemie acute consistono di cellule principalmente immature (in genere forme blastiche); le leucemie croniche, di cellule più mature.

Nonostante i virus siano causa di diverse forme di leucemia negli animali, il loro ruolo nell'uomo è ancora incerto; soltanto due virus sono stati associati alla leucemia umana: (1) il virus di Epstein-Barr, virus a DNA, è associato al linfoma di Burkitt mentre (2) il virus linfotropico umano a cellule T di tipo I, detto virus umano della leucemia/linfoma a cellule T, un retrovirus a RNA, è associato ad alcune leucemie e linfomi a cellule T, individuati generalmente in Giappone e nei Caraibi. Può avere importanza dal punto di vista eziologico l'esposizione alle radiazioni ionizzanti e ad alcune sostanze chimiche (come, per es., il benzene e alcuni farmaci antineoplastici). Soggetti portatori di alcuni difetti genetici (per es., sindrome di Down, anemia di Fanconi), sono predisposti a sviluppare una leucemia.

La trasformazione maligna (a uno o due stadi) si verifica in una singola cellula, con conseguente proliferazione ed espansione clonale. La trasformazione maligna interessa, di solito, le cellule staminali emopoietiche pluripotenti anche se, talvolta, può coinvolgere cellule staminali con potenzialità differenziative più limitate. Il clone neoplastico tende a essere instabile dal punto di vista genetico e presenta caratteristiche di eterogeneità e di evoluzione fenotipica. In generale, le popolazioni cellulari leucemiche si dividono con cicli cellulari più lunghi e con frazioni di crescita più piccole rispetto alle cellule normali del midollo osseo, ma si accumulano a causa della rallentata apoptosi (morte cellulare programmata).

**Leucemie acute: L. linfoblastica, linfocitica acuta (LLA)**

**L. mielogena, mieloide, mielocitica acuta (LMA)**

Le leucemie acute si dividono in linfoblastica (LLA) e mielogena (LMA), che possono essere ulteriormente suddivise sulla base delle caratteristiche morfologiche e citochimiche, in accordo alla classificazione Francese-Americana-Britannica (FAB) o immunofenotipica. Gli anticorpi monoclonali specifici per le cellule B e T e gli antigeni mieloidi, unitamente con la citometria a flusso, sono molto utili per la classificazione delle LLA rispetto alle LMA, il che è critico per il trattamento.

La LLA è la malattia maligna più comune dell'infanzia, con un picco di incidenza tra i 3-5 anni; si verifica anche negli adolescenti e presenta un picco minore negli adulti.

L'incidenza della LMA aumenta con l'età; è la forma più comune di leucemia acuta negli adulti. La LMA può essere associata a chemioterapia o irradiazione (LMA secondaria).

Le cellule leucemiche si accumulano nel midollo osseo, sostituendo le normali cellule emopoietiche e invadono molti tessuti, tra cui il fegato, la milza, i linfonodi, il SNC, i reni e le gonadi. Poiché le cellule vivono nel sangue, possono accumularsi e danneggiare in ogni organo o apparato. La LLA coinvolge spesso il SNC, mentre la leucemia monoblastica acuta coinvolge le gengive e la LMA coinvolge raccolte localizzate in

qualsiasi sito (sarcoma granulocitico o cloroma). L'infiltrazione leucemica appare come un insieme di cellule rotonde indifferenziate, con una modesta alterazione della funzione tissutale, eccetto che nel SNC e nel midollo osseo. L'infiltrazione meningea determina un aumento della pressione intracranica con edema della papilla e paralisi dei nervi cranici. L'invasione del midollo osseo con la sostituzione delle normali cellule emopoietiche causa anemia, trombocitopenia e granulocitopenia.

**Leucemie croniche: L. linfatica cronica (LLC)**

**L. mieloide, mielogena o granulocitica cronica (LMC)**

Le leucemie croniche vengono descritte come linfocitiche (LLC) o mielocitiche (LMC).

La LLC è caratterizzata da una espansione clonale di linfociti apparentemente maturi che interessa i linfonodi e gli altri tessuti linfoidei, con progressiva infiltrazione del midollo osseo e comparsa di questi elementi cellulari nel sangue periferico.

Il 75% di casi sono diagnosticati nei pazienti con più di 60 anni. L'incidenza della LLC risulta 2 volte maggiore negli uomini rispetto alle donne. L'eziologia è sconosciuta, ma in alcuni casi è familiare. La LLC è rara in Giappone e in Cina e l'incidenza non sembra aumentare tra i giapponesi emigrati negli USA, il che suggerisce l'importanza del fattore genetico.

La LMC è caratterizzata da una mieloproliferazione clonale causata dalla trasformazione maligna di una cellula staminale totipotente e caratterizzata clinicamente da un'abnorme iperproduzione di granulociti.

Questa malattia può esordire in entrambi i sessi; sebbene la LMC possa manifestarsi a qualsiasi età, l'età mediana è circa di 45 anni; è piuttosto rara prima dei 10 anni di età.

**Sindrome mielodisplastica (SMD)**

Le sindromi mielodisplastiche (SMD) rappresentano un gruppo di sindromi (preleucemia, anemia refrattaria, leucemia mielocitica cronica Ph-negativa, leucemia mielomonocitica cronica, metaplasia mieloide agnogenica) caratterizzate da un'insufficienza midollare progressiva ma con un'insufficiente proporzione di cellule blastiche (< 30%), non sufficienti per definire la diagnosi di LMA; il 40-60% dei casi evolve nella LMA. Questa patologia è comunemente osservata in pazienti con più di 50 anni. La sua incidenza è sconosciuta, ma sta aumentando, probabilmente in parte per la crescita proporzionale della popolazione anziana e per l'aumento delle leucemie correlate alla terapia. L'esposizione al benzene e alle radiazioni può essere correlata al suo sviluppo. Nella fase preleucemica di alcune delle leucemie secondarie (per es., dopo farmaci o esposizione a tossici), può essere osservata un'alterata o difettosa produzione cellulare con caratteristiche di mielodisplasia.

17.

**Altri t.m. dei tessuti linfatico ed ematopoietici****Codice ICD IX Rev.****200.-201.-202.-203.****Linfomi**

I linfomi costituiscono un gruppo eterogeneo di neoplasie che originano dai sistemi reticoloendoteliale e linfatico. Le forme più importanti sono il morbo di Hodgkin e i linfomi non Hodgkin. Un tipo raro è la micosi fungoide.

**Morbo di Hodgkin**

Proliferazione maligna disseminata o localizzata di cellule tumorali derivanti dal sistema linforeticolare, primariamente coinvolgente il tessuto linfonodale e il midollo osseo.

Il rapporto di incidenza di questa patologia tra sesso maschile e femminile è 1,4:1. Questa malattia è rara al di sotto dei 10 anni di età e ha una distribuzione bimodale con un picco di maggiore incidenza tra 15 e 34 anni e un secondo picco dopo i 60 anni. Tuttavia, il secondo picco può essere un artefatto di inaccurate diagnosi patologiche, poiché la maggior parte dei casi diagnosticati dopo i 60 anni è rappresentata da linfomi non Hodgkin di grado intermedio. Gli studi epidemiologici non hanno dimostrato alcuna diffusione orizzontale. La causa è sconosciuta, ma i pazienti con morbo di Hodgkin sembrano avere una suscettibilità genetica (come dimostrato negli studi su gemelli) e associazioni ambientali (per es., l'occupazione, come per i falegnami; l'infezione da virus di Epstein-Barre; l'infezione da HIV).

**Linfomi Non Hodgkin**

Proliferazione monoclonale maligna di cellule linfoidi in siti del sistema immune, inclusi i linfonodi, il midollo osseo, la milza, il fegato e il tratto GI.

La classificazione patologica dei linfomi non Hodgkin (NHL) continua a evolvere, riflettendo nuove acquisizioni sulle cellule di origine e sulle basi biologiche di queste eterogenee patologie. Il corso dei NHL varia da indolente e inizialmente ben tollerato a rapidamente fatale. Un quadro simil-leucemico può apparire in una percentuale che arriva fino al 50% di bambini e in circa il 20% degli adulti affetti da alcune forme di NHL.

Il NHL è più frequente del morbo di Hodgkin; sono rilevati casi in tutti i gruppi di età, sebbene l'incidenza tenda ad aumentare con l'età. L'eziologia di questa malattia è sconosciuta; peraltro come per le leucemie, esistono evidenze sperimentali di una responsabilità virale per alcuni linfomi. Ad esempio, il retrovirus della leucemia-linfoma umano a cellule T (HTLV-I) è stato isolato e risulta endemico nel sud del Giappone, nei Caraibi, nell'America del Sud e nel sud-est degli USA. La malattia acuta della leucemia-linfoma dell'adulto a cellule T è caratterizzata da un decorso clinico fulminante.

La Working Formulation classifica i NHL in categorie prognostiche che hanno implicazioni terapeutiche come segue:

- *Linfomi a basso grado (38%)*: diffuso, a piccoli linfociti; follicolare, a piccole cellule clivate; follicolare misto, a piccole e grandi cellule.
- *Linfomi a grado intermedio (40%)*: follicolare a grandi cellule; diffuso, a piccole cellule clivate; diffuso misto, a piccole e grandi cellule; diffuso, a grandi cellule.
- *Linfomi ad alto grado di malignità (20%)*: linfoma immunoblastico; linfoma linfoblastico; diffuso a piccole cellule non clivate (tipo Burkitt e non Burkitt);

- *Miscellanea (2%):* linfomi misti, micosi fungoide, istiocitico vero, altri tipi non classificabili.

Una nuova classificazione patologica, la REAL (Revised European American Lymphoma) Classification è stata introdotta recentemente e sta gradualmente venendo adottata. Questa classificazione è utile per identificare entità non riconosciute nella Working Formulation e presenta notevole compattezza, incorporando nelle categorie diagnostiche l'immunofenotipo, il genotipo e la citogenetica. Tra i più importanti nuovi linfomi ci sono i tumori linfoidi associati alla mucosa; il linfoma a cellule mantellari, una malattia a cattiva prognosi precedentemente introdotto nella categoria del linfoma a piccole cellule clivate e il linfoma anaplastico a grandi cellule (linfoma Ki-1). L'immunofenotipizzazione, che utilizza tessuto tumorale fresco o fissato, rivela che 80-85% dei NHL si sviluppa a partire da cellule B, il 15% da cellule T e < 5% dai veri istiociti (monociti-macrofagi) o da cellule null indefinite. Inoltre, gli studi immunologici hanno mostrato che il linfoma si sviluppa a partire da differenti stadi evolutivi dell'attivazione e differenziazione delle cellule linfoidi normali. Tuttavia, eccetto che in alcuni tipi di linfoma a cellule T, la classificazione immunologica non ha svolto un ruolo importante nelle strategie terapeutiche.

### **Discrasie plasmacellulari**

A questa classificazione si possono ascrivere un gruppo di disordini clinicamente e biochimicamente diversi di eziologia sconosciuta, caratterizzati da una sproporzionata proliferazione di un clone di cellule B e dalle presenza di un'immunoglobulina strutturalmente ed elettroforeticamente omogenea (monoclonale) o da una subunità polipeptidica nel siero o nelle urine.

Si possono classificare entro i seguenti sottogruppi:

- *Gammopatie monoclonali di incerto significato;*
- *Macroglobulinemia;*
- **Mieloma multiplo;**
- *Malattie da catena pesante.*

### **Mieloma multiplo, Mieloma plasmacellulare; Mielomatosi**

Malattia neoplastica progressiva caratterizzata da plasmocitosi midollare (tumore plasmacellulare) e iperproduzione di una immunoglobulina monoclonale intatta (IgG, IgA, IgD o IgE) o della proteina di Bence Jones (catene leggere monoclonali k o l).

Il mieloma multiplo è spesso associato a lesioni osteolitiche multiple, ipercalcemia, anemia, danno renale e aumentata suscettibilità alle infezioni batteriche; la produzione di immunoglobuline normali è difettosa. L'incidenza è stimata 2-3/ 100000 persone, il rapporto maschio-femmina è 1,6:1 e la maggior parte dei pazienti è > 40 anni. La prevalenza nella popolazione di colore è doppia che nella popolazione bianca.

L'eziologia è sconosciuta. Una relazione è suggerita dal reperto del virus erpetico-associato al sarcoma di Kaposi nelle cellule dendritiche in coltura provenienti dai pazienti con mieloma. Questo virus codifica per un omologo dell'interleuchina-6; l'interleuchina-6 umana promuove la crescita del mieloma e stimola il riassorbimento dell'osso.

La specifica cellula di origine è sconosciuta. L'analisi delle sequenze geniche immunoglobuliniche e i marker cellulari di superficie suggeriscono una trasformazione maligna di un centro cellulare post-germinativo.

**ANALISI DELLE CAUSE DI MORTALITA'  
NEL COMUNE DI CASNIGO NEGLI ANNI 1982 - 2002**

**ALLEGATO  
TABELLE E GRAFICI**

**COMMISSIONE SALUTE E AMBIENTE**

**Prof. Luigi BONANDRINI**

**Dr. Giuseppe CACCIA**

**Esterina IMBERTI**

**Dr. Luigi LANFRANCHI**

**Annunciata RUGGERI**

**Casnigo, gennaio 2003**