

# Aggiornamento dei tassi di mortalità in Italia, strumento fondamentale per la conduzione di studi di coorte occupazionali e residenziali

ROBERTA PIRASTU<sup>1</sup>, ALESSANDRA RANUCCI<sup>2</sup>, DARIO CONSONNI<sup>3</sup>, MARCO DE SANTIS<sup>4</sup>, CATERINA BRUNO<sup>4</sup>, SUSANNA CONTI<sup>5</sup>, LUCIA FAZZO<sup>4</sup>, IVANO IAVARONE<sup>4</sup>, ROBERTO PASETTO<sup>4</sup>, AMERIGO ZONA<sup>4</sup>, CORRADO MAGNANI<sup>\*2</sup>, PIETRO COMBA<sup>\*4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Biologia e Biotecnologie Charles Darwin, Sapienza Università di Roma

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università degli Studi del Piemonte Orientale e CPO Piemonte, Novara

<sup>3</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

<sup>4</sup>Dipartimento Ambiente e connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

<sup>5</sup>Ufficio di Statistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

## KEY WORDS

Cohort studies; mortality; reference rates

## PAROLE CHIAVE

Studi di coorte; mortalità; tassi di riferimento

## SUMMARY

*«Reference rates for cohort studies in Italy: an essential tool in occupational and residential cohort studies». The cohort study aims to test the hypothesis of an association between specific exposure/s and adverse health outcomes. The cohorts include the subjects who experience the exposure/s and are followed up over time to ascertain the health outcomes. This contribution presents the database for the analysis of mortality studies which is made available for public institutions carrying out cohort studies in Italy. The rates were computed from official mortality data from ISTAT. The database contains 141 causes or groups of causes for the years 1970-2012 ensuring correspondence with subsequent editions of ICD (International Classification of Diseases) VIII, IX and X.*

## RIASSUNTO

*In epidemiologia lo studio di coorte ha l'obiettivo di saggiare l'ipotesi di associazione tra l'esposizione a specifici fattori di rischio e la probabilità del successivo verificarsi di esiti sanitari in una popolazione. La coorte è costituita dai soggetti che hanno sperimentato tale/i esposizione/i e che sono seguiti nel tempo per accertare gli eventi sanitari che in essa si verificano. Questo contributo ha l'obiettivo di presentare e mettere a disposizione delle strutture pubbliche che svolgono attività epidemiologica una base di dati di tassi di mortalità per l'analisi di studi di coorte in Italia a partire dai dati di mortalità forniti dall'ISTAT. Sono stati messi a punto tassi di mortalità per l'analisi degli studi di coorte per 141 cause o aggregazioni di cause, per il periodo 1970-2012, garantendo la corrispondenza nelle successive revisioni della classificazione ICD (International Classification of Diseases) VIII, IX e X.*

Pervenuto il 28.7.2016 - Accettato il 7.11.2016

Corrispondenza: Roberta Pirastu, Sapienza Università di Roma, Piazzale A. Moro 5, 00185, Roma

E-mail: roberta.pirastu@uniroma1.it

L'aggiornamento è stato finanziato con fondi della Ricerca corrente 2012: Progetto amianto. U.O.1 Istituto Superiore di Sanità, Linea di Ricerca 4, U.O.2. Università Amedeo Avogadro del Piemonte Orientale, Linee di Ricerca 1,2.

\* CM and PC with equal contribution.

## INTRODUZIONE

In epidemiologia lo studio di coorte ha l'obiettivo di saggiare l'ipotesi di associazione tra l'esposizione a specifici fattori di rischio e la probabilità del successivo verificarsi di esiti sanitari in una definita popolazione. Questo disegno di studio, detto anche longitudinale, è condotto seguendo, per un periodo di tempo la cui durata è funzione della latenza degli effetti considerati, un gruppo di individui definiti come coorte (8). La mortalità è frequentemente considerata in questi studi, sia come evento di interesse sia come stima della incidenza di specifiche patologie.

Questo articolo ha l'obiettivo di presentare e mettere a disposizione delle strutture pubbliche che svolgono attività epidemiologica una base di dati di tassi di mortalità per l'analisi di studi di coorte in Italia.

### Lo studio di coorte

Questo disegno dello studio ha fornito la migliore, talvolta unica, evidenza di un'associazione causale tra esposizioni occupazionali e ambientali ed esiti sanitari attraverso l'indagine di popolazioni ben caratterizzate per quanto riguarda l'esposizione, seguite per adeguati periodi di tempo. Studi di coorte hanno riguardato esposizioni occupazionali, ad esempio i lavoratori del cemento amianto (2) e ambientali, quali le coorti europee di esposti a inquinamento atmosferico (1). Le indagini di coorte possono riguardare diversi esiti sanitari: la mortalità, la morbosità e l'incidenza di tumori o di altre patologie. In questo articolo si fa esclusivamente riferimento alle indagini di coorte che studiano la mortalità.

Lo studio di coorte è, come tutti gli studi epidemiologici, di natura comparativa; la base di confronto è, nella maggior parte dei casi, una popolazione esterna (nazionale, regionale o di altra entità territoriale). In alcuni studi di coorte è possibile condurre un'analisi interna confrontando il profilo sanitario di gruppi di individui caratterizzati da livelli diversi di esposizione ai fattori di rischio in esame.

I soggetti della coorte devono essere caratterizzati relativamente all'esposizione di interesse. Per i soggetti della coorte sono necessari, e solitamente

disponibili, dati qualitativi o quantitativi relativi alla storia di esposizione occupazionale o ambientale. Per ragioni pratiche e di obiettività nella costruzione della coorte si elencano i soggetti sulla base di archivi preesistenti, ad esempio fonti amministrative, quali i libri matricola aziendali in epidemiologia occupazionale, le anagrafi comunali in epidemiologia ambientale.

Per tutti i membri della coorte deve essere accertata l'esistenza in vita, calcolato il periodo a rischio (persone-anno) e, per i deceduti, la causa di decesso. Circa l'accertamento della causa di morte, deve essere garantita la corrispondenza della classificazione dei decessi osservati con quella relativa ai dati che saranno usati per il calcolo della mortalità attesa; in Italia i tassi di mortalità sono calcolati a partire dai certificati di morte ISTAT che adottano le classificazioni internazionali vigenti per la codifica delle cause di morte. Le informazioni sulle cause di morte sono reperite da fonti diverse (uffici comunali, Registro Nominativo delle Cause di Morte-ReNCAM, Aziende Sanitarie Locali-ASL), in funzione del periodo e dell'organizzazione degli archivi locali di mortalità. Il ricorso a queste fonti è reso necessario perché l'accesso ai dati nominativi disponibili presso ISTAT è precluso a norma di legge. L'acquisizione di tali dati individuali, secondo quanto autorizzato dal Garante per la privacy deve avvenire seguendo quanto indicato nel "Codice di deontologia e di buona condotta per il trattamento dei dati personali per scopi statistici e scientifici" (5, 6).

Poiché i tassi di mortalità delle popolazioni variano con il trascorrere dell'età, con il periodo di calendario, con l'area di residenza e sono diversi anche per i due generi, è fondamentale poter disporre di tassi stratificati per questi parametri in modo da tener conto della diversa struttura della popolazione in studio e della popolazione esterna di riferimento (4).

Questi ultimi aspetti sono particolarmente rilevanti nelle analisi condotte utilizzando come riferimento una popolazione esterna, e sono integrati nel calcolo del Rapporto Standardizzato di Mortalità (SMR). Questa statistica confronta, infatti, il numero di decessi osservati nella coorte (o in sottogruppi a diversa esposizione) con il numero di decessi attesi nella stessa, calcolato moltiplicando i tassi di mortalità specifici per causa, genere, classe di età e

periodo di calendario disponibili nella popolazione di riferimento per il corrispondente numero di persone (anni-persona) a rischio nella coorte (o in sottogruppi a diversa esposizione). Alla stima puntuale dello SMR si accompagna l'Intervallo di Confidenza, solitamente al 90% o 95% e un test statistico, solitamente il test Chi-quadro.

La scelta della popolazione esterna di riferimento dipende dalle caratteristiche e dalle dimensioni della popolazione in studio. Ad esempio, quando è documentata un'eterogeneità geografica nei tassi di patologia legati a fattori etnici, condizioni socio-economiche, con differenti stili di vita che ne possono derivare, e differenze in abitudini diagnostiche, è opportuno utilizzare per il confronto una popolazione regionale/locale nella quale la distribuzione di tali fattori sia più omogenea che nel riferimento nazionale. La popolazione di riferimento deve essere sufficientemente numerosa da non risentire degli eventuali effetti sulla mortalità causati dalla presenza dell'esposizione in studio.

L'analisi dei dati degli studi di coorte è presentata in dettaglio in Breslow e Day e in Checkoway (3, 4).

In alcune indagini di coorte l'accertamento della causa di morte si basa anche sull'esame della documentazione clinica (c.d. Best Evidence), questa procedura può essere più accurata relativamente alla misura della frequenza delle patologie di interesse nella coorte ma in questi casi le analisi devono basarsi su confronti interni nella coorte (3) poiché la metodologia di rilevazione degli eventi è diversa da quella usata per il calcolo dei tassi di riferimento.

## MATERIALI, METODI E RISULTATI

In Italia per la codifica delle cause di morte fino al 1980 è stata utilizzata la revisione VIII dell'*International Classification of Diseases-ICD*, dal 1981 al 2002 l'ICD IX e, a partire dal 2003, l'ICD X. I tassi di mortalità qui presentati sono calcolati seguendo la corrispondente classificazione per periodo. I dati relativi agli anni 2004-2005 non sono stati resi disponibili dall'ISTAT.

Dalla metà degli anni '80 i tassi di mortalità per l'analisi degli studi di coorte erano stati costruiti e resi disponibili dal Reparto di Epidemiologia Am-

bientale dell'Istituto Superiore di Sanità, principalmente per l'analisi delle coorti occupazionali. I tassi erano relativi al periodo 1970-2002 e includevano 134 cause, corrispondenti ad aggregati di codici ICD relativi a cause di morte di interesse essenzialmente per esposizioni professionali. I tassi erano relativi a VIII e IX ICD. Per le 134 cause era garantita la corrispondenza nelle revisioni successive della classificazione ICD (ad esempio i tumori maligni con ICD VIII 1400-2079 e ICD IX 1400-2089 o le malattie cardiovascolari con ICD VIII 3900-4589 e ICD IX 3900-4599).

La lista per l'aggiornamento dei tassi al 2012 include ora 141 cause o aggregazioni di cause, che coprono le ICD VIII, IX e X per le quali è stata mantenuta la corrispondenza. Nella messa a punto della nuova lista sono state eliminate 14 cause che non erano state utilizzate nelle analisi di coorte condotte negli ultimi 15 anni e sono state inserite cause ritenute d'interesse sulla base di recenti evidenze occupazionali o ambientali, quali quelle del Progetto SENTIERI e codici ICD resi disponibili nell'ICD X (è questo il caso del mesotelioma per il quale in ICD X è possibile distinguere la pleura C 45.0, il peritoneo C 45.1, il pericardio C 45.2, oltre che le altre sedi C 45.7 e le sedi n.s. C 47.9). L'attuale lista include aggregazioni definite in base ad un possibile utilizzo per l'analisi di coorti di soggetti professionalmente esposti, ma ben applicabili anche per studi di coorti residenziali.

Per il calcolo dei tassi è stato utilizzato il software PATED (Procedura per analisi territoriali di epidemiologia descrittiva) ideato e sviluppato da ARPA Piemonte ([http://www.iss.it/binary/publ/cont/10\\_26\\_web.pdf](http://www.iss.it/binary/publ/cont/10_26_web.pdf)) e messo a punto insieme all'Ufficio di Statistica dell'Istituto Superiore di Sanità. La banca dati di origine è costituita dai dati ISTAT di mortalità disaggregati a livello comunale, per anno di calendario, genere e classi di età annuali, a livello regionale e nazionale. Si è deciso di mantenere i risultati dell'elaborazione 1970-2002 ad eccezione di quelli relativi al triennio 2000-2002. Sono quindi stati calcolati i tassi per il periodo 2003-2009 (dati 2004 e 2005 non disponibili) e per il triennio 2010-2012.

Il risultato dell'elaborazione è costituito da 22 file resi disponibili in formato Stata e SAS, per 19 re-

gioni, per le province di Trento e di Bolzano e per l'Italia.

L'Allegato 1 [disponibile online](#) descrive le caratteristiche dei tassi per periodo di calendario, classi di età e genere; i tassi sono espressi per 1000.

L'Allegato 2 [disponibile online](#) presenta l'elenco delle cause o aggregazioni di cause con i relativi codici per l'ICD VIII, IX e X.

## CONCLUSIONI

Per una trattazione sistematica degli aspetti di validità degli studi di coorte si rimanda ai testi di epidemiologia (3,4,9). Nelle coorti, siano esse occupazionali o residenziali, le fonti e le procedure per l'enumerazione della coorte, il follow-up, l'accertamento dello stato in vita e la codifica delle cause di morte devono soddisfare gli standard raccomandati nei testi suddetti. Altri aspetti rilevanti a garanzia della validità dell'indagine sono la ricostruzione completa della storia di esposizione, che sia lavorativa o residenziale, e la scelta della popolazione di riferimento, fattore che attiene all'argomento di questo contributo. Nelle coorti occupazionali la scelta dell'entità di confronto è un elemento importante in relazione al manifestarsi dell'Healthy Worker Effect (HWE). L'HWE è il fenomeno che si manifesta tipicamente con una diminuita mortalità per tutte

le cause, le malattie cardiocircolatorie, respiratorie e neoplastiche ed è attribuito a un migliore stato di salute dei lavoratori rispetto alla popolazione generale (4). E' stato suggerito che l'HWE possa essere minimizzato utilizzando come riferimento tassi di una popolazione lavorativa (10, 11), ma per l'Italia non sono disponibili tali entità di confronto. Nelle coorti residenziali l'argomento della scelta di un'appropriata popolazione di riferimento, a conoscenza degli autori, non risulta essere stato esaminato.

L'importanza della disponibilità di tassi di riferimento che consentano analisi confrontabili per lunghi periodi di follow-up e su ampi periodi di calendario è esemplificata nella tabella 1 che riporta gli studi italiani di coorti di lavoratori del settore della costruzione e riparazione di rotabili ferroviari esposti ad amianto, utilizzato come isolante nei rivestimenti delle carrozze ferroviarie. La tabella mostra che l'aumentata mortalità per tumore maligno della pleura (proxy della mortalità per mesotelioma pleurico) e per tumore al polmone è evidente a partire da follow-up rispettivamente superiore a 19 e 40 anni, pertanto risultati di studi di coorte di esposti ad amianto possono essere ritenuti validi se analizzano latenze di almeno 20 anni.

La possibilità di condurre analisi per altre variabili tempo dipendenti, consentendo di caratterizzare meglio la relazione tra rischio ed esposizione, ad esempio valutare il rischio in funzione dell'inizio

**Tabella 1** - Principali risultati degli studi di coorte relative al settore della costruzione e riparazione dei rotabili ferroviari, per durata crescente di follow-up. Modificata da Pasetto et al (7)

**Table 1** - Cohort studies of construction and repair of railway vehicles workers by duration of follow-up, Italy. Modified from (7)

Città	N. soggetti	Durata follow-up in anni	Tumore maligno della pleura		Tumore del polmone	
			SMR (osservati)	IC 90%*	SMR (osservati)	IC 90%*
Verona	2628	13	1.0 (1)	-	0.9 (27)	0.6-1.2
Foligno	1037	16	-	-	0.9 (11)	0.5-1.4
Pozzuoli	1534	19	4.76 (3)	1.7-11.1	1.4 (28)	1-2
Bologna	173	19	66.7 (6)	32.7-124.1	0.5 (3)	0.2-1.1
Colleferro	276	20	10 (2)	2.8-27.6	1.2 (8)	0.6-2.3
Pistoia	3739	40	4.5 (10)	2.6-7.2	1.2 (139)	1-1.3
Arezzo	734	52	13.1 (5)	6-25.8	1.3 (26)	0.8-1.6
Padova	1621	55	21.4 (23)	15-29.9	1.2 (90)	1-1.5
Cittadella	1190	55	6.6 (3)	2.4-15.3	1.1 (33)	0.8-1.5

\*IC 90% ricalcolati con "Episheet © 2002, 2011 Spreadsheet for the analysis of epidemiologic data". Rothman K.

dell'esposizione (latenza) e della durata dell'esposizione, dipende anch'essa dalla disponibilità di lunghe serie storiche di tassi di riferimento.

Da quanto detto è documentata l'importanza dell'aggiornamento dei tassi di riferimento per l'analisi della mortalità degli studi di coorte che sono quindi messi a disposizione delle strutture pubbliche che conducono questo tipo di indagini.

#### COME ACQUISIRE E CITARE I TASSI DI RIFERIMENTO

Per ottenere i tassi di riferimento scrivere a Marco De Santis (marco.desantis@iss.it).

La presentazione e l'utilizzo dei tassi devono essere accompagnati dalla dicitura: Ricerca corrente 2012: Progetto amianto. U.O.1 Istituto Superiore di Sanità, Linea di Ricerca 4, U.O.2. Università Amedeo Avogadro del Piemonte Orientale, Linee di Ricerca 1,2.

NON È STATO DICHIARATO ALCUN POTENZIALE CONFLITTO DI INTERESSE IN RELAZIONE ALLE MATERIE TRATTATE NELL'ARTICOLO.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Beelen R, Hoek G, Raaschou-Nielsen O et al: Natural-cause mortality and long-term exposure to particle components: an analysis of 19 European cohorts within the multi-center ESCAPE project. *Environ Health Perspect* 2015; 123(6): 525-533. doi: 10.1289/ehp.1408095. Epub 2015 Feb 24
2. Bertolotti M, Ferrante D, Mirabelli D, et al: Mortalità nella coorte dei lavoratori del cemento amianto della Eternit di Casale Monferrato. *Epidemiol Prev* 2008; 32: 218-228
3. Breslow N, Day N (eds): *Statistical Methods in Cancer Research Volume II - The Design and Analysis of Cohort Studies*. IARC Scientific Publications No. 82, 1987
4. Checkoway H, Pearce N, Kriebel D: *Research methods in occupational epidemiology*. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press, 2004
5. Garante privacy-provvedimento 30.6.2004. Codice di deontologia e di buona condotta per i trattamenti di dati personali a scopi statistici e scientifici. *Gazzetta Ufficiale* n.190 del 14.08.2004. Supplemento ordinario n. 141
6. Garante Privacy 2013 <http://www.garanteprivacy.it/web/guest/home/docweb/-/docweb-display/docweb/2818670>, ultimo accesso 6 giugno 2016
7. Pasetto R, Pirastu R: Studio di coorte nel contesto dei siti inquinati. *Rapporto ISTISAN 06/19 2006*. 34-50
8. Porta M (ed): *A Dictionary of Epidemiology* (5 ed.). Oxford: Oxford University Press, 2008
9. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL: *Modern Epidemiology*, 3rd Edition. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008
10. Thygesen LC, Hvidtfeldt UA, Mikkelsen S, Brønnum-Hansen H: Quantification of the healthy worker effect: a nationwide cohort study among electricians in Denmark. *BMC Public Health* 2011; 11: 571
11. Valenty M, Tirmarche M, Mitton N, et al: Causes of death of COGEMA active workers, 1980-1995. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003; 51: 461-468