

**Registro di Mortalità Regionale (RMR) della Toscana
Registro Tumori della Regione Toscana (RTT)**

**Approfondimenti sulla mortalità e incidenza
per tumore dello stomaco in Toscana dal 1971 al 2004:
differenze geografiche e temporali**

A cura di:

Giuseppe Gorini*, Lucia Giovannetti*, Andrea Martini*, Sandra Mallone*, Brunella Sorso*, Adele Caldarella**, Giovanna Masala^, Emanuele Crocetti**, Elisabetta Chellini*, Eugenio Paci** e Adele Seniori Costantini*

* U.O. Epidemiologia Ambientale-Occupazionale, CSPO, Firenze

** U.O. Epidemiologia Clinico-Descrittiva, CSPO, Firenze

^ U.O. Epidemiologia Molecolare Nutrizionale, CSPO, Firenze

Firenze, novembre 2007

Giuseppe Gorini ha curato la messa a punto degli obiettivi, dei modelli, e del documento finale
Lucia Giovannetti e Giovanna Masala hanno curato la parte bibliografica
Andrea Martini e Sandra Mallone hanno effettuato le analisi spaziali e i modelli età-periodo-coorte
Adele Caldarella ha curato l'approfondimento sull'incidenza
Elisabetta Chellini, Adele Seniori Costantini ed Eugenio Paci hanno revisionato il testo
Brunella Sorso ha curato l'editing del testo.

Il presente lavoro è stato predisposto presso la
U.O. Epidemiologia Ambientale Occupazionale del CSPO.
segreteria U.O.: sig.ra Caterina Ferrari 055-6268345
segreteria RMR: sig.ra Grazia Fornai 055-6268337
e-mail rnr@csopo.it,

INDICE

1. Introduzione sulla mortalità per tumore gastrico in Toscana dal 1971 al 2004	5
2. Variazioni temporali e geografiche dei tassi di mortalità e incidenza in Toscana	9
2.1. Variazioni temporali dell'incidenza e mortalità nelle province di Firenze e Prato (EPC e EAPC) nel periodo 1985-2003	9
2.2. Variazioni temporali e geografiche della mortalità in Toscana nel periodo 1971-2004 (EPC, EAPC ed analisi età-periodo-coorte)	11
2.3. Considerazioni in merito ai risultati di queste analisi	15
3. Approfondimenti sull'incidenza del tumore gastrico nelle province di Firenze e Prato	17
4. Revisione bibliografica	21
4.1. Incidenza e mortalità .	21
4.2. Fattori di rischio.	25
4.2.1. <i>Helicobacter Pylori</i>	25
4.2.2. Dieta	26
4.2.3. Condizioni igienico-sanitarie	27
4.2.4. Differenze socio-economiche	27
5. Note metodologiche	33

INTRODUZIONE SULLA MORTALITÀ PER TUMORE GASTRICO IN TOSCANA DAL 1971 AL 2004

Dal recente volume “La mortalità in Toscana dal 1971 al 2004” (2006)¹ si evince che nel periodo esaminato il decremento di mortalità per tumore dello stomaco in Toscana, al netto degli effetti dell’età, è stato superiore al 60% in entrambi i sessi, ma si possono ancora evidenziare notevoli differenze di mortalità tra i comuni toscani per questo tumore, che è nel quinquennio 2000-2004 il 3° per frequenza come causa di morte nei maschi e il 4° nelle femmine.

Le aree a maggior rischio sono storicamente quelle a ridosso della dorsale appenninica tosco-romagnola^{2,3,4}: la ASL 8 di Arezzo (da sempre a maggior rischio), a seguire la ASL 7 di Siena, la ASL 4 di Prato e la ASL 10 di Firenze come si evince anche dalle mappe alle figure 1 e 2. Il range di variazione degli EBMR comunali è risultato pari a 58-191 per gli uomini e 56-199 per le donne. Nel 2000-2004 la ASL 5 Pisa per i maschi e la ASL 2 Lucca per le femmine hanno mostrato i più bassi livelli di mortalità rispetto alla media regionale (-30% circa), mentre la ASL 8 Arezzo per entrambi i sessi ha raggiunto il più alto livello di mortalità rispetto alla media regionale (+50% circa). Tra le zone socio-sanitarie, l’Elba ha raggiunto l’SMR più basso per entrambi i sessi (maschi: 59,1; femmine: 17,1), il Mugello quello più alto (184,6) nei maschi e il Casentino (178,4) nelle femmine.

La mortalità presenta un andamento coerente nella direzione di una riduzione nel tempo (>6% annuo), simile a quello registrato in Italia ed in altri Paesi industrializzati, e progressivamente maggiore per le coorti di nascita più recenti (figure 3-6).

Obiettivi di questo lavoro sono i seguenti:

- studiare eventuali differenze geografiche nella mortalità e incidenza per tumore gastrico in Toscana;
- esaminare l’andamento temporale dell’incidenza del tumore gastrico nelle aree di rilevazione del Registro Tumori della Regione Toscana (RTRT), anche dal punto di vista topografico e istologico. Dal 1985 esiste infatti un Registro Tumori di popolazione per le province di Firenze e Prato che registra i casi per tipo morfologico e sottosede anatomica⁵; dal 2004 tale rilevazione è stata estesa a tutta la regione;
- presentare una sintesi delle conoscenze sull’eziologia di questo tumore.

¹ Chellini E, Mallone S, Giovannetti L, Martini A, Seniori Costantini A, Vigotti MA, Cislaghi C. La mortalità in Toscana dal 1971 al 2004. Firenze, Edizioni Regione Toscana, 2006.

² http://www.cspo.it/REGISTRI/registro_rmr/rmr.asp?nomePagina=tassiMortalita.asp&sottosez=Tassi

³ Giovannetti L, Palli D. Gli andamenti della mortalità per tumore dello stomaco: ipotesi interpretative. Relazione all’Incontro annuale del Registro di Mortalità Regionale toscano. Firenze, 14 luglio 2005. <http://www.cspo.it/database/mostra.asp?idfile=614>

⁴ Mallone S, Martini A, Gorini G, Giovannetti L, Chellini E, Seniori Costantini A. Analisi spazio-temporale della mortalità per tumore dello stomaco in Toscana. In: Abstract book del Primo Convegno regionale della Sezione regionale Toscana dell’Associazione Italiana di Epidemiologia “Guadagnare salute in Toscana. I determinanti di salute: dagli stili di vita all’inquinamento ambientale”, 22 marzo 2007, Firenze: 53.

⁵ http://www.cspo.it/REGISTRI/REGISTRO_RTT/rtrt/tumoriintoscana/stomaco%20maschi.pdf;
http://www.cspo.it/REGISTRI/REGISTRO_RTT/rtrt/tumoriintoscana/stomaco%20femmine.pdf

Figura 1: Distribuzione degli Stimatori Bayesiani Empirici (EBMR= Empirical Bayesian Mortality Ratio) per tumore dello stomaco per area comunale in Toscana nel 2000-2004. Maschi.

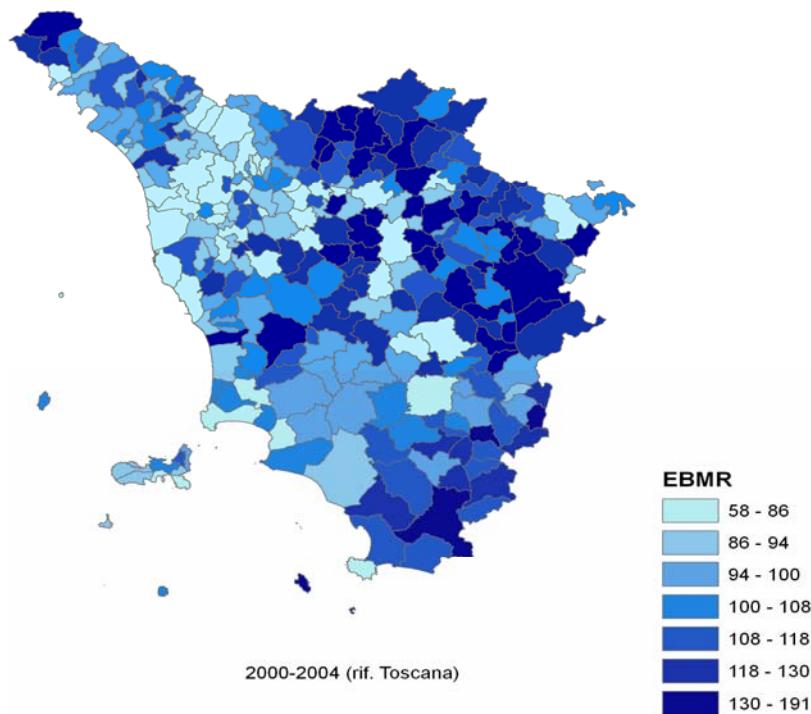


Figura 2: Distribuzione degli Stimatori Bayesiani Empirici (EBMR= Empirical Bayesian Mortality Ratio) per tumore dello stomaco per area comunale in Toscana nel 2000-2004. Femmine.

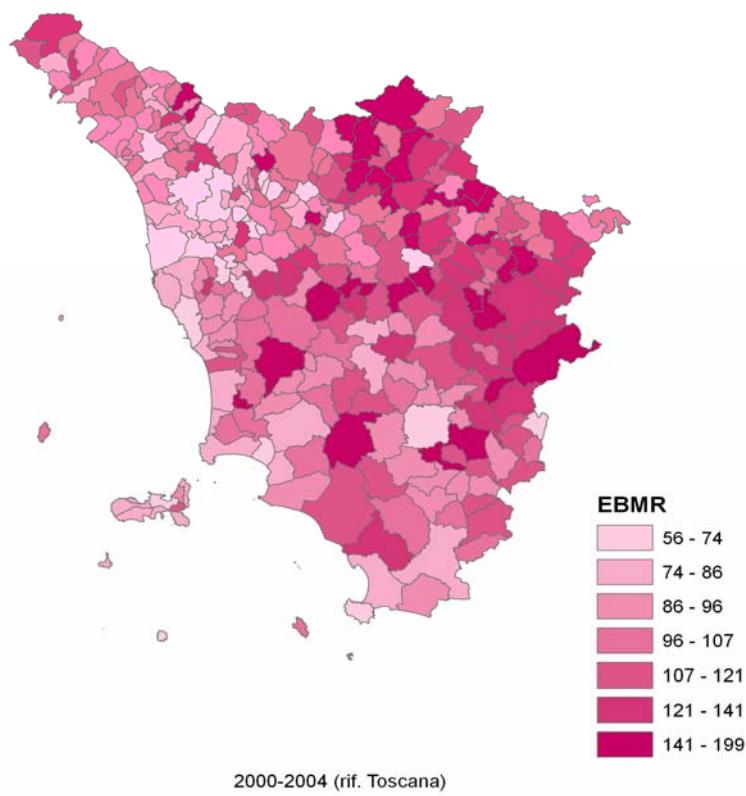


Figura 3: Rischi relativi di mortalità per tumore dello stomaco per coorte di nascita (in quinquenni) secondo il modello di analisi età-coorte. Maschi, Toscana.

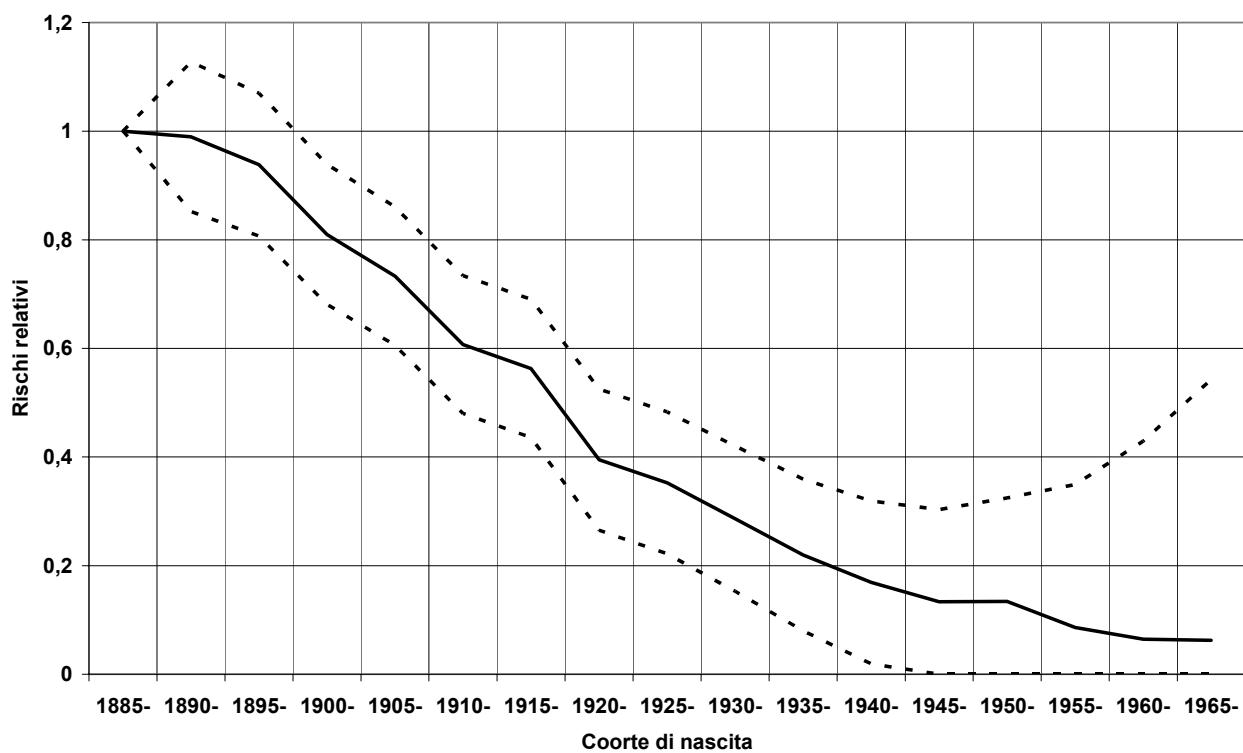


Figura 4: Rischi relativi di mortalità per tumore dello stomaco per periodo quinquennale secondo il modello di analisi età-periodo. Maschi, Toscana



Figura 5: Rischi relativi di mortalità per tumore dello stomaco per coorte di nascita (in quinquenni) secondo il modello di analisi età-coorte. Femmine, Toscana.

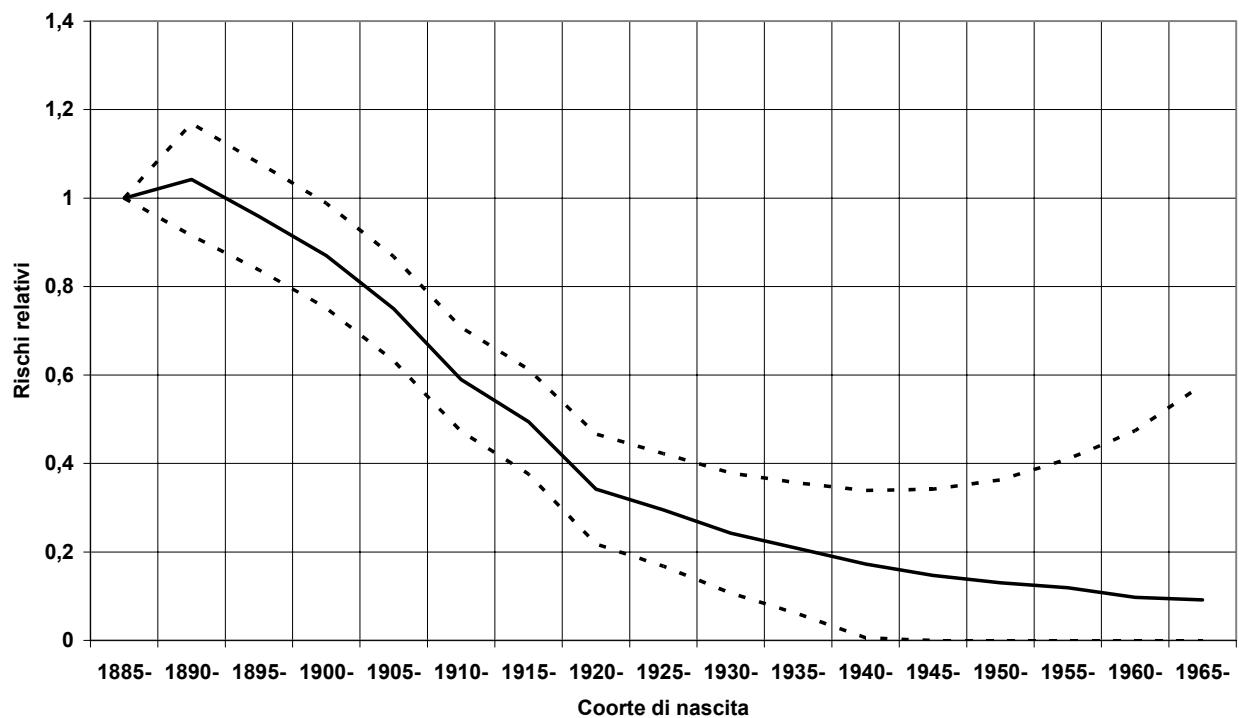


Figura 6: Rischi relativi di mortalità per tumore dello stomaco per periodo quinquennale secondo il modello di analisi età-periodo. Femmine, Toscana.



VARIAZIONI TEMPORALI E GEOGRAFICHE DEI TASSI DI MORTALITÀ E INCIDENZA IN TOSCANA

E' stata stimata inizialmente la variazione percentuale (Estimated Percent Change o EPC) sia dell'incidenza nelle province di Firenze e Prato, le sole due aree toscane per le quali l'incidenza è attualmente disponibile (dal 1985), sia della mortalità in Toscana, per i due raggruppamenti di zone di ASL toscane con rischio di mortalità nei maschi e/o nelle femmine significativamente diverso da quello medio regionale nel quinquennio 2000-2004 ($SMR_{2000-2004} > 100$, $SMR_{2000-2004} < 100$; tabella 1).

Tabella 1: Zone delle ASL toscane con rischio di morte per tumore gastrico significativamente ($p < 0.05$) più alto o più basso rispetto alla media regionale.

Area ad alto rischio $SMR_{2000-2004} > 100$	Area a basso rischio $SMR_{2000-2004} < 100$
Pratese *	Piana di Lucca
Fiorentina Sud-Est *	Valdera
Mugello *	Pisana
Fiorentina Nord-Ovest *	Bassa Val di Cecina
Casentino	Elba
Valdarno	Livornese
Val di Chiana Aretina	Val di Nievole
Aretina	Firenze*
Alta Val d'Elsa	Colline Metallifere
Val di Chiana Senese	

* zone di rilevazione del Registro Tumori della Regione Toscana (RTRT) nel periodo 1985-2003

Successivamente, utilizzando i dati di mortalità in Toscana dal 1971 al 2004, sono stati applicati i modelli di analisi età periodo coorte, in modo da capire quale componente (periodo di morte, coorte di nascita) fosse più importante nella diminuzione dei tassi di mortalità per tumore dello stomaco. Anche questa analisi è stata effettuata per i due raggruppamenti di aree toscane a diverso rischio di morte.

Nel periodo considerato il miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie nelle abitazioni prima della seconda guerra mondiale e l'introduzione del frigorifero nel dopoguerra, possono aver influito sull'andamento del tumore dello stomaco: i casi/decessi dovrebbero essere diminuiti nei periodi successivi all'introduzione dei miglioramenti igienico-sanitari. Per quanto riguarda la prevalenza d'infezione da *Helicobacter Pylory* (*H. pylory*), può aver influito sulla mortalità con un effetto coorte, determinato da una riduzione della prevalenza di infezione a partire da una determinata generazione.

2.1. VARIAZIONI TEMPORALI DELL'INCIDENZA E MORTALITÀ NELLE PROVINCE DI FIRENZE E PRATO (EPC E EAPC) NEL PERIODO 1985-2003

L'andamento dei tassi di mortalità (1985-2005) e di incidenza (1985-2003), distinti per sesso, nelle province di Firenze e Prato, è riportato nella figura 7.

Il rapporto Maschi/Femmine nel 1985 è stato pari a 2,1 sia per l'incidenza che per la mortalità. Invece nel 2003 il rapporto M/F per la mortalità (2,6) ha superato il rapporto M/F per l'incidenza (1,8).

In tabella 2 sono mostrati gli EPC dell'incidenza per tumore dello stomaco calcolati dal 1985 al 2003 per le province di Firenze e Prato. Gli uomini e le donne sono stati considerati assieme, dato

lo stesso andamento della patologia nei due generi. Gli EPC sono stati stimati tramite l'utilizzo di modelli di regressione poissoniana, analoghi a quelli utilizzati per i modelli di analisi età-periodo-coorte, di cui si mostrano i risultati più avanti.

Figura 7: Tassi di mortalità (1985-2005) e di incidenza (1985-2003), distinti per sesso, nelle province di Firenze e Prato

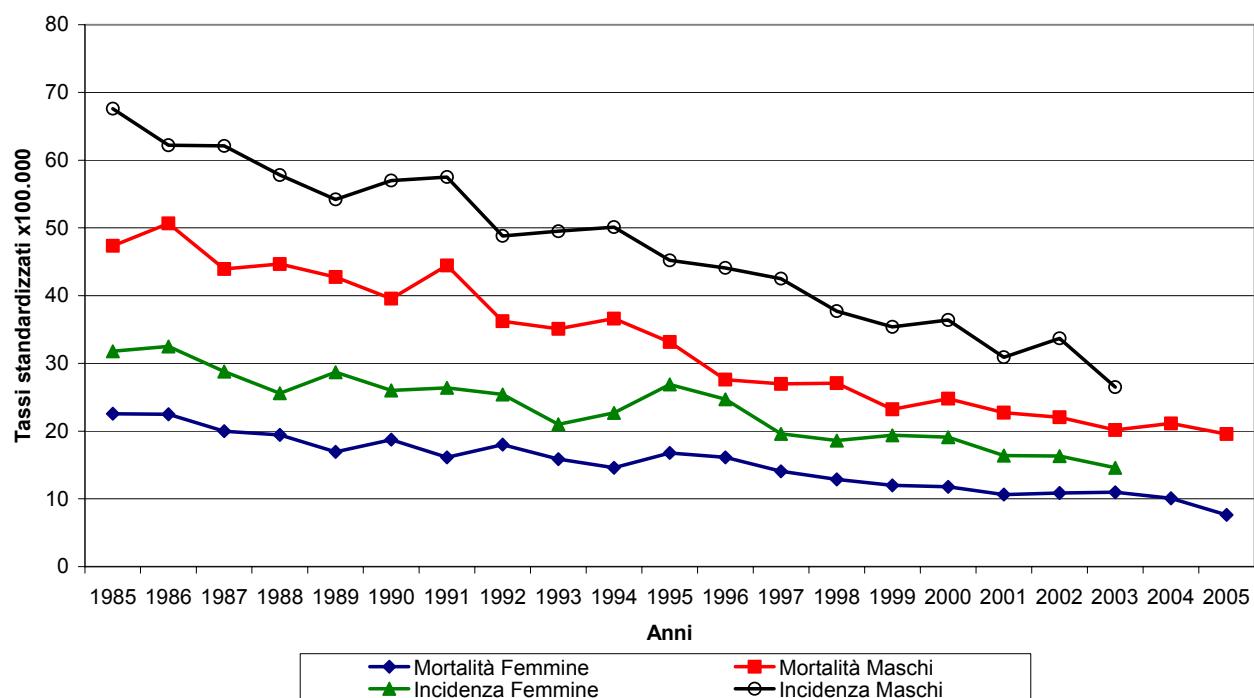


Tabella 2 : Stime dei cambiamenti percentuali (EPC= Estimated Percent Change; EAPC= Estimated Annual Percent Change) nei tassi di incidenza per tumore dello stomaco (1985-2003, uomini e donne insieme), per le province di Firenze e Prato, e relativo intervallo di confidenza al 95%.

Età	Incidenza , Uomini e Donne		
	EPC ^a (%)	I.C. 95%	
		Lim. Inf.	Lim. Sup.
35-44	-13.0	-24.5	0.3
45-54	-20.9 *	-27.0	-14.3
55-64	-25.0 *	-28.6	-21.1
65-74	-22.9 *	-25.7	-20.1
75-84	-18.1 *	-20.8	-15.4
85+	-18.9 *	-23.0	-14.6
EPC grezzo^{a,b}	-17.2 *	-18.8	-15.6
EPC aggiustato per età^a	-20.8 *	-22.3	-19.2
EAPC^{a,c}	-3.8 *	-4.1	-3.5

^a EPC su tutto il periodo; ^bnon aggiustato per età;

^c calcolato per anno; * p < 0.05

Nell'intero periodo (1985-2003) l'incidenza è diminuita significativamente del 20,8% (tabella 2). La variazione percentuale annua (EAPC) stimata dell'incidenza è in diminuzione (-3,8%) in modo significativo in tutte le classi decennali di età considerate, tranne che per la classe 35-44 anni. È stato analizzato l'andamento dell'incidenza anche considerando solo le zone a maggior rischio per tumore gastrico all'interno delle province di Firenze e Prato (zone con l'asterisco in tabella 1), ma i risultati non si discostano da quelli descritti in tabella 2, e non sono pertanto mostrati.

2.2. VARIAZIONI TEMPORALI E GEOGRAFICHE DELLA MORTALITÀ IN TOSCANA NEL PERIODO 1971-2004 (EPC, EAPC ED ANALISI ETÀ-PERIODO-COORTE)

Nella tabella 3 sono riportati gli andamenti della mortalità 1971-2004 nelle zone ad alto e basso rischio di tutta la Toscana. La diminuzione annua della mortalità è stata del 16,8% e del 17,8% rispettivamente nelle zone ad alto e a basso rischio, mentre la diminuzione della mortalità nell'intero periodo considerato (1971-2004) è stata del 66,9% e del 69,2%. Nelle zone a basso rischio la diminuzione di incidenza per la classe 35-44 anni appare meno evidente che nell'area ad alto rischio.

Utilizzando il modello di analisi età-periodo-coorte, nelle zone a maggior rischio (tabella 4) si può evidenziare la significatività statistica del modello età-drift suggerendo che il logaritmo dei tassi di mortalità cambia per tutte le classi di età nel tempo, con un andamento costante. Il confronto tra il modello età-periodo ed il modello età-drift non raggiunge invece la significatività statistica mostrando che non sussiste un effetto periodo non lineare. Quando invece si introduce la coorte nel modello con l'età, si ottiene un risultato significativo, indicando un forte effetto coorte non lineare, come si può vedere dalle figure successive (fig. 8-9), dove l'andamento dei rischi per coorte si discosta dalla linearità maggiormente di quanto succeda per i rischi per periodo. Infine, anche il modello completo età-periodo-coorte non è significativo.

Nella figura 8 sono riportati i rischi relativi del modello età-periodo, nella figura 9 quelli del modello età-coorte nelle zone ad alto rischio della Toscana: per le coorti nate nei periodi bellici e post-bellici (1915-1924 e 1940-1954) si può individuare un rallentamento nella tendenza alla riduzione della mortalità per questo tumore, un andamento simile si nota anche per le coorti nate negli anni 1905-1914, cioè prima della grande guerra (guerra di Libia nel 1911, epidemie di colera e tifo in Italia).

Tabella 3: Stime dei cambiamenti percentuali (EPC=Estimated Percent Change; EAPC= Estimated Annual Percent Change) nei tassi di mortalità per tumore dello stomaco (1971-2004, uomini e donne insieme) per zone ad alto e basso rischio in Toscana, e relativo intervallo di confidenza al 95%.

Età	Zone ad alto rischio			Zone a basso rischio		
	EPC ^{a,b} %	I.C. 95%		EPC ^{a,b} %	I.C. 95%	
		Lim Inf	Lim Sup		Lim Inf	Lim Sup
35-44	-77.8*	-85.5	-66.0	-56.1*	-71.8	-31.7
45-54	-73.2*	-78.4	-66.8	-66.8*	-73.5	-58.2
55-64	-75.6*	-78.5	-72.3	-72.7*	-76.3	-68.6
65-74	-69.4*	-71.9	-66.7	-71.6*	-74.1	-68.8
75-84	-64.6*	-67.3	-61.7	-70.0*	-72.4	-67.4
85+	-49.7*	-55.8	-42.9	-60.5*	-65.1	-55.4
EPC grezzo^{a,b}	-55.6*	-57.6	-53.5	-57.7*	-59.7	-55.6
EPC aggiustato per età^a	-66.9*	-68.5	-65.4	-69.2*	-70.7	-67.6
EAPC^{a,c}	-16.8*	-17.5	-16.2	-17.8*	-18.5	-17.1

^a EPC su tutto il periodo; ^bnon aggiustato per età; ^c calcolato per anno; * p < 0.05

E' stata pure eseguita un'analisi distinta per sesso nell'area ad alto rischio, ma i risultati non cambiano.

Nelle zone a basso rischio, come evidenziabile in tabella 5, il modello età-periodo è altamente significativo rispetto al modello età-drift temporale e, dopo aver aggiustato per l'effetto periodo, anche l'effetto coorte si dimostra statisticamente significativo. In questo modello quindi l'effetto coorte non lineare sussiste insieme a quello di periodo non lineare. Dalle figure 10 e 11, si può notare che, rispetto ai grafici precedenti relativi alle aree ad alto rischio, il grafico dei rischi relativi per periodo ha un andamento meno lineare.

Tabella 4: Mortalità per tumore dello stomaco nelle aree ad alto rischio, Toscana 1971-2004.

Modelli età periodo coorte: devianza, gradi di libertà (gdl), confronti (si riferiscono ai cambiamenti nella devianza), cambiamenti nella devianza (tra un modello e l'altro), p-value (indica il grado di significatività dei cambiamenti della devianza) e Dev/gdl (=devianza/gradi di libertà; indice della bontà del modello dove il modello ideale ha dev/gdl=1)

Area ad alto rischio						
Modelli	Devianza	gdl	Confronti	Cambiamenti nella devianza (gdl)	p-value	Dev./gdl
Età (E)	2331.1	60				38.85
Età + drift (Ed)	127.6	59	Ed vs. E	2203.42(1)	<0.001	2.163
Età + periodo (EP)	119.6	54	EP vs. Ed	8.02(5)	0.1552	2.215
Età + coorte (EC)	42.4	45	EC vs. Ed	85.28(14)	<0.001	0.941
Età + coorte + periodo (EPC)	38.7	40	EPC vs. EC	3.69(5)	0.595	0.967

Tabella 5: Mortalità per tumore dello stomaco nelle aree a basso rischio, della Toscana 1971-2004.

Modelli età periodo coorte: devianza, gradi di libertà (gdl), confronti (si riferiscono ai cambiamenti nella devianza), cambiamenti nella devianza (tra un modello e l'altro), p-value (indica il grado di significatività dei cambiamenti della devianza), e Dev/gdl (=devianza/gradi di libertà; indice della bontà del modello dove il modello ideale ha dev/gdl=1)

Area a basso rischio						
Modelli	Devianza	gdl	Confronti	Cambiamenti nella devianza (gdl)	p-value	Dev./gdl
Età (E)	2134.4	60				35.6
Età + drift (Ed)	79.1	59	Ed vs. E	2055.30(1)	<0.001	1.3
Età + periodo (EP)	55.5	54	EP vs. Ed	23.64(5)	<0.001	1.03
Età + coorte (EC)	43.2	45	EC vs. Ed	35.91(14)	0.0011	0.96
Età + coorte + periodo (EPC)	30.3	40	EPC vs. EC	12.93(5)	0.024	0.76

Figura 8: Rischi relativi di mortalità per tumore dello stomaco per periodo quinquennale secondo il modello età-periodo. Maschi+Femmine, aree ad alto rischio della Toscana

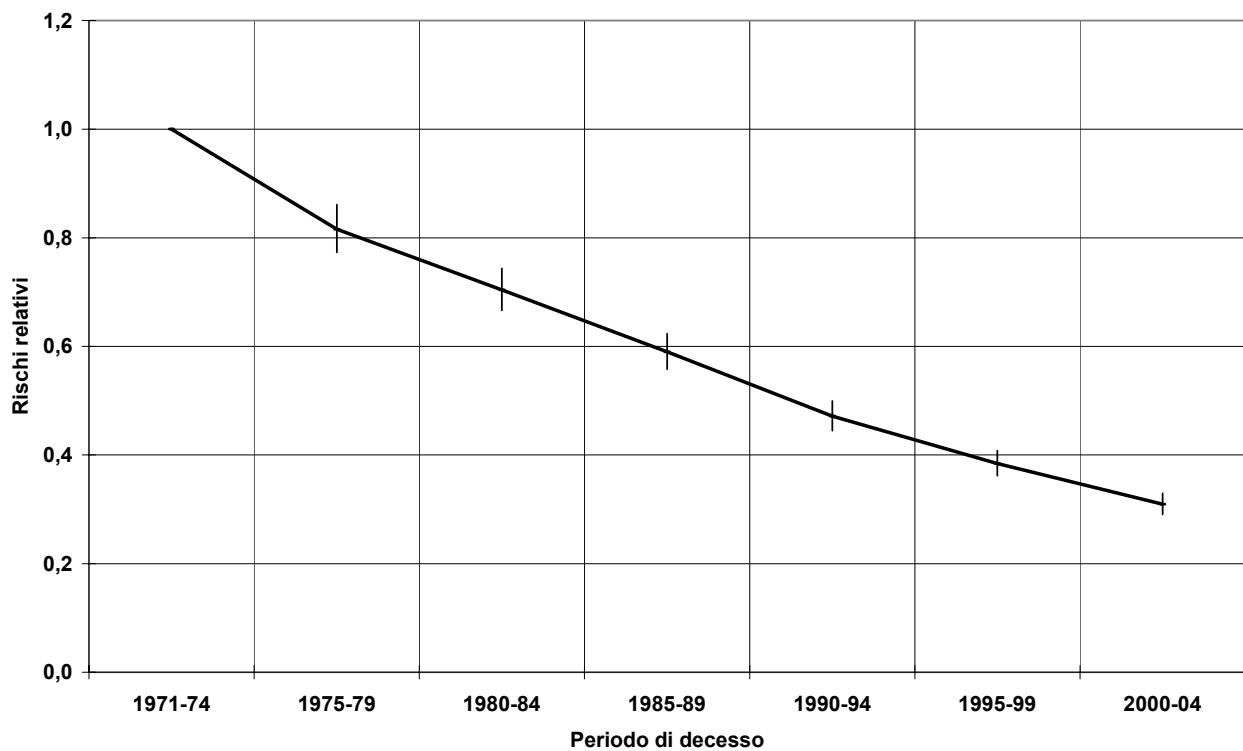


Figura 9: Rischi relativi di mortalità per tumore dello stomaco per coorte di nascita (in quinquenni) secondo il modello età coorte. Maschi+Femmine, aree ad alto rischio della Toscana.



Figura 10: Rischi relativi di mortalità per tumore dello stomaco per periodo quinquennale secondo il modello età periodo. Maschi+Femmine, aree a basso rischio della Toscana.

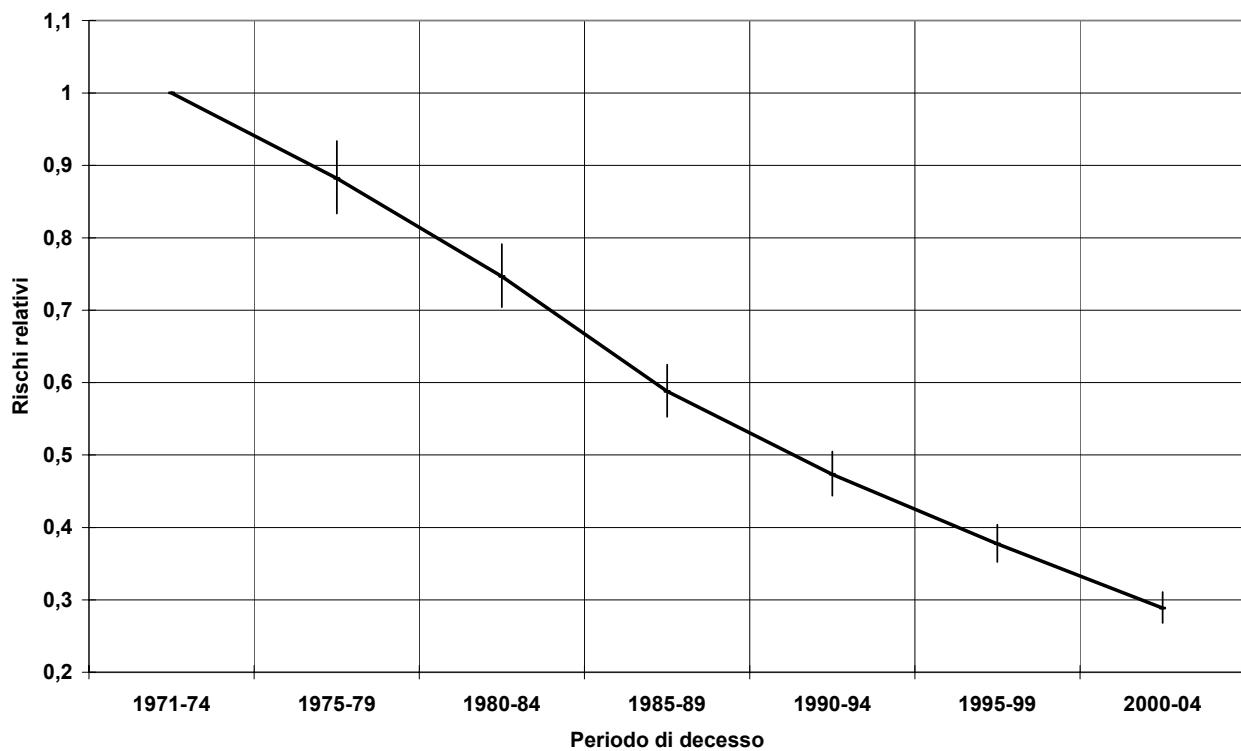
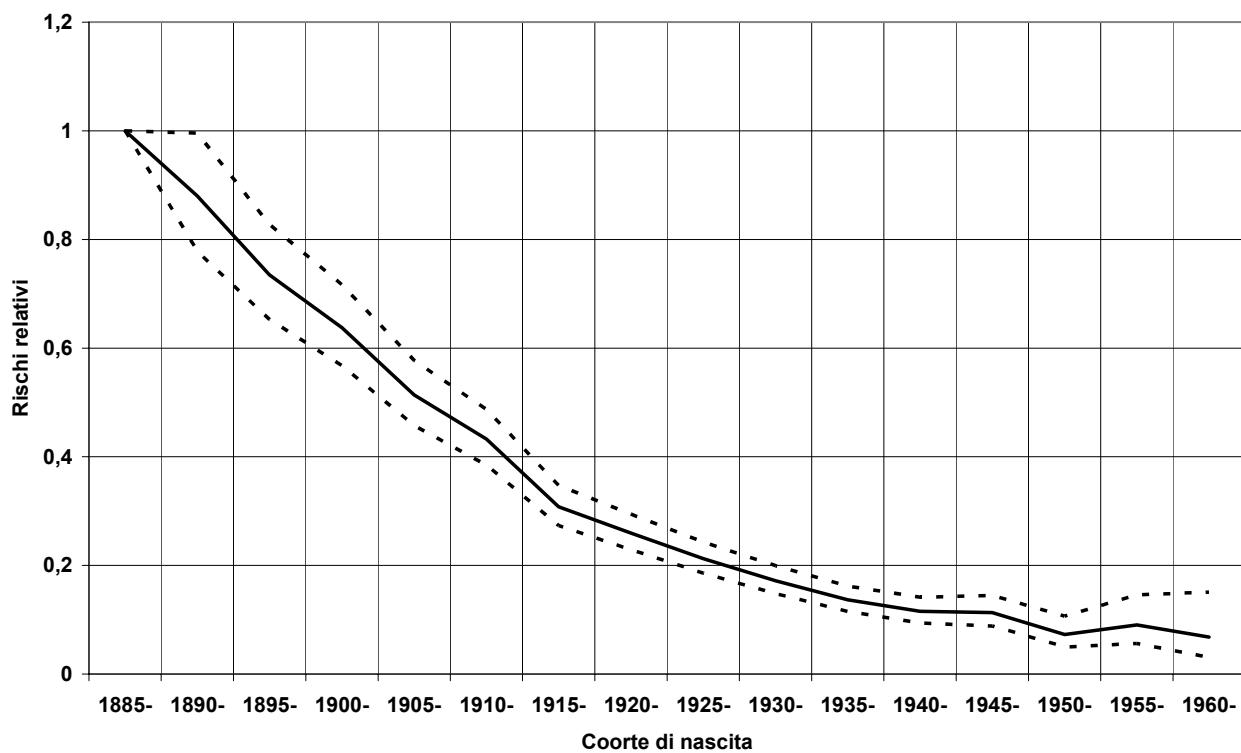


Figura 11: Rischi relativi di mortalità per tumore dello stomaco per coorte di nascita (in quinquenni) secondo il modello età coorte. Maschi+Femmine, aree a basso rischio della Toscana



2.3. CONSIDERAZIONI IN MERITO AI RISULTATI DI QUESTE ANALISI

Il decremento di mortalità per tumore dello stomaco, riconducibile ad una diminuzione di incidenza, può essere correlato al miglioramento delle abitudini alimentari, alle migliori tecniche di conservazione degli alimenti, ad un minor consumo di acque potabili con elevati livelli di nitrati e ad una minore prevalenza dell'infezione da *H. pylori*.

Questi fattori potrebbero aver agito nelle differenti aree della Toscana in tempi differenziati, ma soprattutto con intensità diverse.

Nelle aree ad alto rischio, tutta la non linearità della diminuzione dei tassi di mortalità è determinata dalle coorti, mentre nelle aree a basso rischio della Toscana, l'effetto non lineare per periodo e per coorte sussistono entrambi, sebbene l'effetto per periodo sia più forte (confronta tabella 4 e 5). In particolare, se confrontiamo le figure 9 e 11, vediamo come l'andamento dei rischi per coorte di nascita nelle aree ad alto rischio sia meno lineare, in particolare nelle coorti nate intorno al 1910. Questa differenza potrebbe suggerire che nelle aree ad alto rischio sia intervenuto maggiormente un fattore che ha determinato un effetto per coorte più marcato, ovvero un effetto che insiste non trasversalmente, ma che investe per coorti successive di nascita. Riprendendo le ipotesi dell'inizio del paragrafo, sembra quindi che la diminuzione della prevalenza di infezione da *H. Pylori* abbia avuto un effetto più marcato nelle aree ad alto rischio.

APPROFONDIMENTI SULL'INCIDENZA DEL TUMORE GASTRICO NELLE PROVINCE DI FIRENZE E PRATO

I dati relativi al tipo istologico e sottosede anatomica del tumore dello stomaco sono quelli registrati dal RTRT per il periodo 1985-2003 nelle province di Firenze e Prato.

Dal primo quinquennio all'ultimo quadriennio la quota di casi senza conferma istologica (tabella 6) e senza indicazione della sottosede (tabella 7) è diminuita notevolmente, migliorando quindi la qualità dell'informazione, ma rendendo difficile utilizzare queste informazioni (topografia e tipo istologico) nello studio degli andamenti temporali, visto che nei primi quinquenni i casi non noti sia per topografia che tipo istologico sono molti.

Anche limitatamente ai casi con conferma istologica il livello di dettaglio della refertazione e/o della codifica è aumentato nel tempo (vedi in tabella 6 l'aumento della quota di adenocarcinoma di tipo intestinale che va di pari passo con la diminuzione della quota di adenocarcinoma n.s.). Deve inoltre essere considerato che la classificazione morfologica dei tumori gastrici secondo l'ICD-O si basa su almeno 2 criteri classificativi (quello di Lauren e quello dell'OMS).

Anche per quanto riguarda la refertazione e/o codifica della sottosede vi sono state sicuramente variazioni nel tempo nei dati del RTRT. Tali cambiamenti sono stati rilevati anche nei dati statunitensi del SEER.

Nella tabella 8 e nelle figure 12 e 13 sono riportati i tassi standardizzati (standard: popolazione europea) x 100.000, per classi di età (0-49 anni; 50+ anni) e per tipo istologico.

Il "tipo intestinale" comprende i codici morfologici: M-8010 (carcinoma nas), M-8140 (adenocarcinoma), M-8144 (adenocarcinoma intestinale), M-8211 (adenocarcinoma tubulare), M-8260 (adenocarcinoma papillare), M-8480 (adenocarcinoma mucinoso); il "tipo diffuso" comprende: M-8142 (linite plastica), M-8145 (carcinoma indifferenziato o diffuso), M-8490 (carcinoma a cellule ad anello con castone); "altro" comprende: neoplasia n.a.s., carcinoide, carcinoma a cellule squamose, tumori non epiteliali.

Mentre il tipo intestinale risulta in diminuzione significativa anche se lieve (Annual Percent Change o APC del -4.0% e del -3.5% nelle classi di età 0-49 e 50+ anni), il tipo diffuso risulta in aumento significativo del 6.3% nella classe di età 50+ anni, mentre nella classe di età giovanile risulta sostanzialmente stabile. La classe "altro", che comprende anche i tumori senza definizione nel referto del tipo istologico, è in netta diminuzione nella classe di età più anziana, mentre è sostanzialmente stabile nei giovani. Il problema della scarsa specificità delle istologie nei primi anni del RTRT è quindi appannaggio soprattutto degli ultra50enni.

Tabella 6: Numero dei casi incidenti di tumore gastrico (n.), % sul totale dei casi di tumore gastrico (%TG) e % sul totale dei casi con istologia (%TI) per periodo e tipo istologico. Province di Firenze e Prato, 1985-2003

RTT - Tumori maligni primitivi dello stomaco - Morfologie più frequenti - Anni 1985-2003

Codice Morfologia		1985-89			1990-94			1995-99			2000-03		
		n.	%TG	%TI									
M-8010	<i>carcinoma</i>	78	2.01	2.97	68	1.99	2.61	82	2.69	3.37	48	2.38	2.80
M-8140	<i>adenocarcinoma</i>	1894	48.90	72.23	1832	53.54	70.41	1455	47.70	59.88	808	40.06	47.20
M-8144	<i>adenocarcinoma tipo intestinale</i>	4	0.10	0.15	135	3.95	5.19	326	10.69	13.42	397	19.68	23.19
M-8145	<i>carcinoma, tipo diffuso</i>	9	0.23	0.34	31	0.91	1.19	90	2.95	3.70	112	5.55	6.54
M-8480	<i>adenocarcinoma mucinoso</i>	408	10.53	15.56	210	6.14	8.07	188	6.16	7.74	119	5.90	6.95
M-8490	<i>carcinoma a cellule a sigillo</i>	43	1.11	1.64	119	3.48	4.57	96	3.15	3.95	72	3.57	4.21
altri epiteliali		94	2.43	3.59	79	2.31	3.04	57	1.87	2.35	68	3.37	3.97
non epiteliali		92	2.38	3.51	128	3.74	4.92	136	4.46	5.60	88	4.36	5.14
TOTALE CON ISTOLOGIA (TI)		2622		100.00	2602		100.00	2430		100.00	1712		100.00
M-9990	<i>senza istologia</i>	1251	32.30		820	23.96		620	20.33		305	15.12	
TOTALE GENERALE (TG)		3873	100.00		3422	100.00		3050	100.00		2017	100.00	

Tabella 7: Casi incidenti di tumore gastrico (n. e %) per periodo e topografia. Province di Firenze e Prato, 1985-2003

RTT - Topografia dei tumori gastrici - anni 1985-2003 *

sede	1985-89		1990-94		1995-99		2000-03	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
1510 Cardias	231	5.83	159	4.48	183	5.77	146	6.98
1511 Piloro	31	0.78	35	0.99	13	0.41	19	0.91
1512 antro pilorico	537	13.54	573	16.14	478	15.08	535	25.59
1513 Fondo	50	1.26	39	1.10	41	1.29	57	2.73
1514 Corpo	101	2.55	126	3.55	163	5.14	187	8.94
1515 piccola curva	38	0.96	48	1.35	85	2.68	84	4.02
1516 grande curva	15	0.38	12	0.34	11	0.35	23	1.10
1517 Moncone	113	2.85	134	3.77	105	3.31	67	3.20
1518 Altri	121	3.05	254	7.15	40	1.26	78	3.73
1519 n.s.	2728	68.80	2170	61.13	2051	64.70	895	42.80
TOTALE	3965	100.00	3550	100.00	3170	100.00	2091	100.00

* i totali di periodo non coincidono con quelli presentati in tab.6 (rispetto ai quali qui: +92 nel 1985-89, +128 nel 1990-94, +120 nel 1995-99, +74 nel 2000-03) perché in tab.7 sono stati conteggiati anche i tumori gastrici benigni, in situ, incerti e i metastatici.

Tabella 8: Tasso standardizzato (standard: popolazione europea) di incidenza per tumore dello stomaco (uomini+donne) x 100.000, per classi di età (0-49 anni; 50+ anni) e per tipo istologico (adecarcinoma di tipo intestinale, carcinoma diffuso, altro tipo) e anno di incidenza. Province di Firenze e Prato, 1985-2003

Anno	0-49 anni			50+ anni		
	Tipo Intestinale	Carcinoma Diffuso	Altro	Tipo Intestinale	Carcinoma Diffuso	Altro
1985	3.3	0.0	0.6	90.4	0.6	59.5
1986	2.9	0.2	0.7	92.9	0.7	50.0
1987	2.0	0.5	0.5	90.9	2.4	44.0
1988	2.9	0.4	0.5	84.8	3.5	35.2
1989	2.9	0.2	0.2	86.1	2.4	36.0
1990	3.0	1.0	0.4	81.2	5.8	32.6
1991	2.8	0.6	0.0	88.1	4.5	32.4
1992	3.0	0.1	0.5	78.6	5.1	27.3
1993	1.9	0.4	0.2	77.4	5.7	22.6
1994	1.7	0.4	0.2	78.2	5.3	22.6
1995	2.9	0.8	0.4	80.8	4.7	18.8
1996	1.9	0.8	0.6	76.0	8.6	17.1
1997	1.9	0.4	0.4	62.8	6.4	20.6
1998	1.7	0.6	0.7	61.5	5.4	14.0
1999	2.4	0.5	0.3	60.8	5.0	13.8
2000	2.0	0.2	0.4	60.8	6.9	11.8
2001	1.1	1.1	0.2	50.5	8.0	10.6
2002	1.5	0.4	0.1	53.0	9.0	12.6
2003	1.2	0.2	0.1	42.5	7.3	11.5

Figura 12: Tasso standardizzato (standard: popolazione europea) di incidenza per tumore dello stomaco (uomini+donne, 0-49 anni) x 100.000, per tipo istologico, e Annual Percent Change (APC). Province di Firenze e Prato, 1985-2003

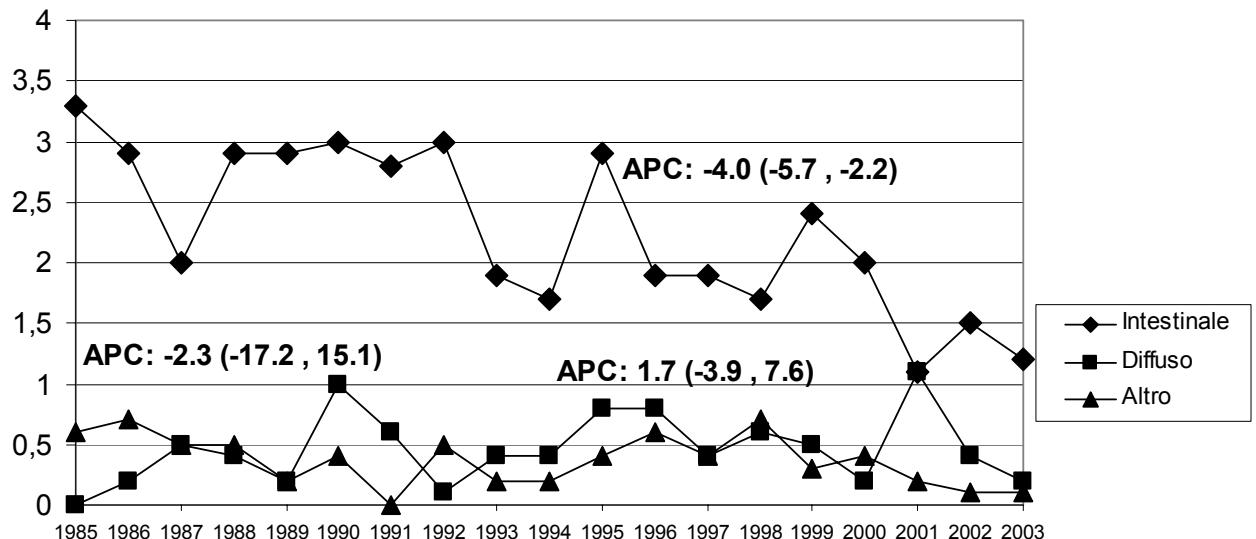
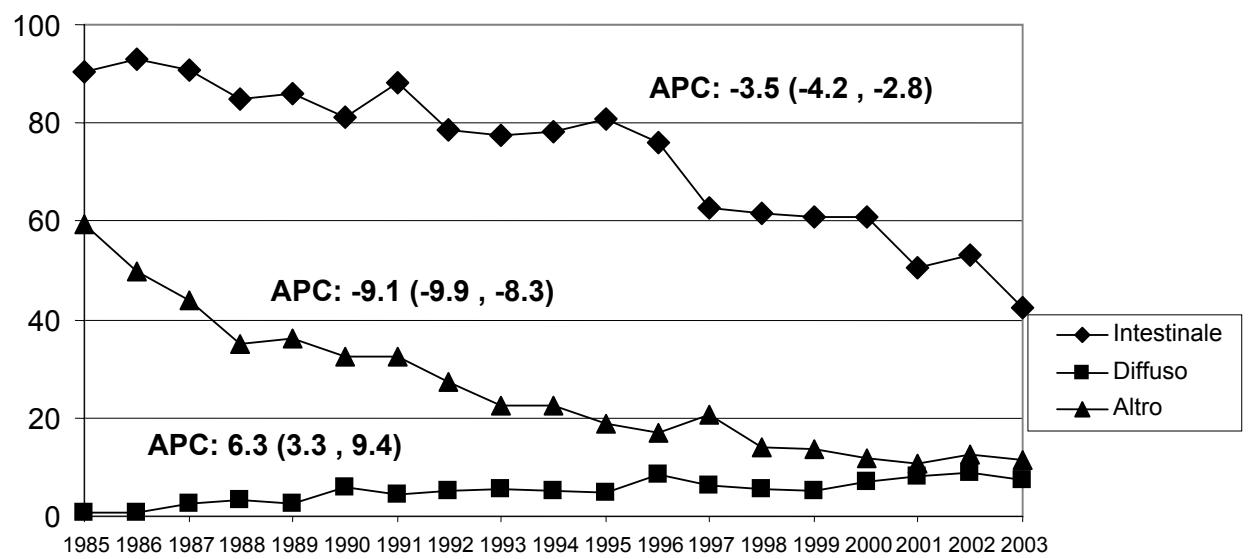


Figura 13: Tasso standardizzato (standard: popolazione europea) di incidenza per tumore dello stomaco (uomini+donne, 50+ anni) x 100.000, per tipo istologico, e Annual Percent Change (APC). Province di Firenze e Prato, 1985-2003



REVISIONE BIBLIOGRAFICA

4.1. INCIDENZA E MORTALITÀ

Il declino di incidenza e mortalità per tumore gastrico, osservato in tutto il mondo, è stato definito un “trionfo non programmato”. Si è instaurato poco prima della metà del secolo XX nei maggiori paesi della Comunità Europea (compresa l’Italia), negli USA e nei paesi più sviluppati, mentre in Spagna è iniziato negli anni ’60 e in Portogallo negli anni ’70 (De Carli, 1986; Marinelli, 1989; IARC, 1993; Levi, 2004; Verdecchia, 2004; Stracci, 2004 e 2007).

Nel mondo il tumore dello stomaco presenta un ampio range di variazione sia del tasso di incidenza sia di quello di mortalità (GLOBOCAN, 2002).

Nei maschi mediamente il tasso di incidenza grezzo è pari a 19,3 casi/100.000 e quello standardizzato (standard: popolazione mondiale) è 22,0/100.000 (22,3 nelle regioni più sviluppate e 21,5 nelle regioni meno sviluppate), mentre i tassi di mortalità corrispondenti sono: 14,3/100.000 (grezzo) e 16,3/100.000 (standardizzato; 14,5/100.000 nelle regioni più sviluppate e 17,0/100.000 nelle regioni meno sviluppate). In Corea sono stati registrati i tassi più alti sia di incidenza che di mortalità (69,7 e 37,1/100.000) e in Camerun i più bassi (0,6 e 0,5/100.000). I tassi italiani di incidenza e mortalità per gli uomini calcolati sullo stesso standard (standard mondiale) sono 18,8 e 12,6/100.000.

Nelle femmine mediamente nel mondo il tasso di incidenza grezzo è 10,7 casi/100.000 e quello standardizzato (standard: popolazione mondiale) è 10,4/100.000 (10,0 nelle regioni più sviluppate e 10,4 nelle regioni meno sviluppate), mentre i tassi di mortalità corrispondenti sono: 8,3/100.000 (grezzo) e 7,9/100.000 (standardizzato; 6,9 nelle regioni più sviluppate e 8,3 nelle regioni meno sviluppate). In Perù sono stati registrati i tassi più alti sia di incidenza che di mortalità (30,6 e 24,1/100.000) e in Malawi i più bassi (0,8 e 0,8/100.000). I tassi italiani di incidenza e mortalità per le donne calcolati sullo stesso standard (standard mondiale) sono 9,7 e 6,5/100.000.

I tassi europei più bassi sono stati registrati in Svezia e Danimarca e nell’Europa occidentale, i più alti nell’Europa centro-orientale e nell’Europa meridionale, in quest’ultima regione è compresa l’Italia e i suoi tassi sono superati, oltre che da quelli di alcuni paesi dell’est, anche dai tassi di altri paesi meridionali (Macedonia, Croazia, Slovenia, Portogallo) (GLOBOCAN, 2002).

Nei dati del pool AIRT 1998-2002 (2007) è stato registrato un rapporto tra le aree italiane con i tassi più alti (generalmente nel Centro Italia) e quelle con i più bassi (nel Meridione) pari a circa 3 sia fra gli uomini che fra le donne. L’area di Firenze e Prato si colloca a livelli elevati di mortalità e incidenza, superiori a quelli medi del pool AIRT, ma altre aree italiane sono al vertice del ranking: Macerata e Romagna.

Nei dati di mortalità ISTAT 2002 tra le regioni italiane la Toscana risulta al 2° posto dopo l’Umbria (femmine) o dopo il Friuli-Venezia Giulia (maschi) sulla base del tasso standardizzato per età sulla popolazione italiana al Censimento 1991 (maschi: 2,23/10.000 per Italia e 2,88/10.000 per Toscana; femmine: 1,09 per Italia e 1,43 per Toscana).

Il declino di incidenza e mortalità per tumore gastrico è dovuto al declino dei tumori distali, mentre i tumori del cardias stanno aumentando (o comunque non stanno diminuendo), particolarmente nei paesi occidentali. Il tumore gastrico distale predomina nei paesi in via di sviluppo e nei gruppi più svantaggiati dal punto di vista socio-economico, è legato all’infezione da *H. pylori* e a fattori dietetici. Il tumore gastrico prossimale è invece più comune nei paesi sviluppati e nelle classi più elevate ed è legato alla malattia da reflusso gastro-esofageo e all’obesità. Si tratta quindi di 2 malattie distinte: tumore gastrico prossimale (o del cardias) e tumore gastrico distale (o non cardiale) (Hohenberger, 2003; Liu, 2004; Crew, 2006).

Sulla base della classificazione di Lauren si distinguono 2 principali tipi istologici: ben differenziato o tipo intestinale e indifferenziato o tipo diffuso, mentre il primo è generalmente legato alla gastrite del corpo con atrofia gastrica e metaplasia intestinale, il secondo origina generalmente da una pangastrite senza atrofia (IARC, 2000). Diversa è la distribuzione per età di questi due tipi di tumore gastrico (Wachtel, 2006). I tumori di tipo intestinale sono più comuni negli uomini e nelle

età più anziane, predominano nelle aree geografiche ad alto rischio (Asia orientale, Europa orientale, America centrale e meridionale) e rendono conto della gran parte della variazione internazionalmente osservata nella distribuzione di frequenza dei tumori gastrici. I tumori di tipo diffuso invece hanno un rapporto M/F più vicino a 1, sono più frequenti nelle età più giovani e hanno una distribuzione geografica più uniforme (IARC, 2003; Crew, 2006).

La gran parte del declino mondiale di frequenza del tumore gastrico è dovuta alla diminuzione di incidenza di tumori di tipo intestinale, al contrario l'incidenza di tumori di tipo diffuso (compreso il tipo a cellule ad anello con castone) sta aumentando (Henson, 2004; Parfitt, 2006).

Nell'archivio bibliografico PubMed sono stati trovati alcuni lavori che hanno esaminato l'incidenza e la mortalità per tumore gastrico applicando modelli di analisi età-periodo-coorte, di cui solo uno italiano (De Carli, 1986). Le coorti di nascita interessate dalla diminuzione di incidenza e mortalità per tumore gastrico (TG) sono state quelle successive: al 1850 per gli USA (Sonnenberg, 1993; Correa, 2003), al 1890 per l'Italia (De Carli, 1986; Imamura, 2005) e al 1900 per il Giappone (Lambert, 2002; Imamura, 2005). Da alcuni autori è stata evidenziata una stagnazione di questo andamento per le coorti nate intorno alla seconda guerra mondiale (De Carli, 1986; Aragones, 1997a e 1997b). Analisi della mortalità per coorte sono state fatte da Sonnenberg per l'ulcera peptica in Inghilterra e Galles (2006) e per ulcera e tumore gastrico negli USA (1993).

Nei dati di mortalità giapponesi è stato descritto sia un effetto coorte che un effetto periodo (Hamajima, 1987). Sempre in Giappone lo studio dell'incidenza stadio-specifica ha evidenziato un declino del tumore gastrico regionale e un aumento del tumore gastrico localizzato nel periodo 1975-95 (Lambert, 2002); questo fenomeno è stato attribuito alla diffusione in Giappone della diagnosi precoce per tumore gastrico e all'inclusione nei dati di incidenza delle forme intramucose a prognosi favorevole che spiegherebbe perché nello stesso periodo la mortalità per tumore gastrico in Giappone è diminuita più velocemente dell'incidenza. Anche negli USA è stato descritto un fenomeno simile: l'incidenza del tumore gastrico non cardiale localizzato, tra il 1973 e il 2002, nella maggior parte delle classi di età, non è diminuita, ma, anzi, è aumentata nella classe di 85 anni e più (Lau, 2006).

In Svezia l'incidenza di tumore gastrico è diminuita mostrando un effetto coorte (Hansson, 1991), mentre quella dell'adenocarcinoma dell'esofago e del cardias è aumentata mostrando un effetto periodo (Walther, 2001).

Sono stati descritti, in una regione francese, andamenti differenziati di incidenza sia per periodo che per coorte a seconda della sottosede (distale/prossimale) e della morfologia (adenocarcinoma/carcinoma indifferenziato) del tumore gastrico (Bouvier, 2002). Molti lavori evidenziano recenti aumenti di incidenza e/o mortalità del tumore gastrico cardiale, che risulta associato a fattori di rischio peculiari (Kamangar, 2006); nei Paesi Bassi viene descritto un effetto coorte per questo tumore (Laheij, 1999); negli USA in un lavoro del 1993 è stato evidenziato un effetto coorte solo parziale (Zheng, 1993) non confermato da lavori successivi (El-Serag, 2002; Jeon, 2006), ma non può essere escluso che vi siano stati per il passato problemi di misclassificazione della sottosede (Corley, 2004). Anche in Europa uno studio di valutazione delle diagnosi di tumore gastrico raccolte dai Registri Tumori di popolazione ha evidenziato problemi di non adeguata definizione delle diagnosi topografiche (sottosede) e istologiche (Carneiro, 2007).

In Italia (area di sette registri di popolazione) è stato descritto un trend in aumento, statisticamente significativo, dell'incidenza di adenocarcinoma esofageo e del cardias nelle donne di età inferiore a 60 anni e negli uomini di età superiore a 75 anni (Orengo, 2006).

In Giappone usando la classificazione JRSGC, anziché quella di Lauren, sono stati descritti tre andamenti per tre diversi raggruppamenti di tipi istologici di tumore gastrico (Kaneko, 2001).

Nello studio dell'epidemiologia del tumore gastrico sono stati molto importanti, oltre ai classici studi di mortalità e incidenza, anche gli studi sui migranti da un paese ad alta incidenza ad uno a bassa incidenza che hanno mostrato una diminuzione del loro rischio di tumore gastrico entro due generazioni (IARC, 2003).

AIRT. <http://www.registri-tumori.it/incidenza1998-2002/rapporto/Schede%20specifiche%20per%20tumore%20dello%20stomaco.pdf> (accesso 1.9.2007).

- Aragones N, Pollan M, Rodero I, Lopez-Abente G. Gastric cancer in the European Union (1968-1992): mortality trends and cohort effect. Ann Epidemiol. 1997a;7(4):294-303.
- Aragones N, Pollan M, Lopez-Abente G, Ruiz M, Vergara A, Moreno C, Moreo P, Ardanaz E. Time trend and age-period-cohort effects on gastric cancer incidence in Zaragoza and Navarre, Spain. J Epidemiol Community Health. 1997b;51(4):412-7.
- Bouvier AM, Esteve J, Mitry E, Clinard F, Bonithon-Kopp C, Faivre J. Trends in gastric cancer incidence in a well-defined French population by time, period and birth cohort. Eur J Cancer Prev. 2002;11(3):221-7.
- Carneiro F, Moutinho C, Pera G, Caldas C, Fenger C, Offerhaus J, Save V, Stenling R, Nesi G, Mahlke U, Blaker H, Torrado J, Roukos DH, Sabourin JC, Boeing H, Palli D, Bueno-de-Mesquita HB, Overvad K, Bingham S, Clavel-Chapelon F, Lund E, Trichopoulou A, Manjer J, Riboli E, Gonzalez CA. Pathology findings and validation of gastric and esophageal cancer cases in a European cohort (EPIC/EUR-GAST). Scand J Gastroenterol. 2007;42(5):618-27.
- Corley DA, Kubo A. Influence of site classification on cancer incidence rates: an analysis of gastric cardia carcinomas. J Natl Cancer Inst. 2004; 96(18):1383-7.
- Correa P. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003;12(3):238s-241s.
- Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol. 2006;12(3):354-62.
- Decarli A, La Vecchia C, Cislaghi C, Mezzanotte G, Marubini E. Descriptive epidemiology of gastric cancer in Italy. Cancer. 1986;58(11):2560-9.
- EI-Serag HB, Mason AC, Petersen N, Key CR. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. Gut 2002;50(3):368-72.
- GLOBOCAN 2002. <http://www-dep.iarc.fr/> (accesso 1.9.2007).
- Hamajima N, Lee JA. Relationships of age, period, and birth cohort for stomach cancer mortality in Japan. Jpn J Cancer Res. 1987;78(6):547-58.
- Hansson LE, Bergstrom R, Sparén P, Adami HO. The decline in the incidence of stomach cancer in Sweden 1960-1984: a birth cohort phenomenon. Int J Cancer. 1991;47(4):499-503.
- Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. Arch Pathol Lab Med. 2004;128(7):765-70.
- Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cancer. Lancet. 2003;362(9380):305-15.
- IARC. Trends in cancer incidence and mortality (eds. Coleman MP et al). IARC Scientific Publications No.121. Lyon, IARC, 1993.
- IARC. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System (Edited by Stanley R. Hamilton and Lauri A. Aaltonen) Lyon, IARC, 2000. Chapter 3: Tumours of the stomach. <http://www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/bb2/bb2-chap3.pdf> (accesso 1.9.2007).
- IARC. World Cancer Report (Edited by B.W. Stewart, P. Kleihues). Lyon, IARC, 2003. <http://www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/wcr/wcr-5.pdf> (accesso 1.9.2007).

Imamura Y, Yoshimi I. Comparison of Cancer Mortality (Stomach Cancer) in Five Countries: France, Italy, Japan, UK and USA from the WHO Mortality Database (1960-2000). Jpn J Clin Oncol. 2005;35(2):103-5.

ISTAT. http://www.istat.it/dati/catalogo/20051121_00/indstat0505nuove_evidenze_evoluzione_mortalita_tumori7099.pdf; http://www.istat.it/dati/catalogo/20070117_01/inf_07_01_stime_preliminari_mortalita_per_causa_regioni italiane_2004.pdf (accesso 1.9.2007)

Jeon J, Luebeck EG, Moolgavkar SH. Age effects and temporal trends in adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia (United States). Cancer Causes Control. 2006;17(7):971-81.

Kamangar F, Dawsey SM, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Pietinen P, Newschaffer CJ, Abnet CC, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR. Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. J Natl Cancer Inst. 2006;98(20):1445-52.

Kaneko S, Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975-1989. Br J Cancer. 2001;84(3):400-5.

Laheij RJ, Straatman H, Verbeek AL, Jansen JB. Mortality trend from cancer of the gastric cardia in The Netherlands, 1969-1994. Int J Epidemiol. 1999;28(3):391-5.

Lambert R, Guilloux A, Oshima A, Pompe-Kirn V, Bray F, Parkin M, Ajiki W, Tsukuma H. Incidence and mortality from stomach cancer in Japan, Slovenia and the USA. Int J Cancer. 2002;97(6):811-8.

Lau M, Le A, El-Serag HB. Noncardia gastric adenocarcinoma remains an important and deadly cancer in the United States: secular trends in incidence and survival. Am J Gastroenterol. 2006;101(11):2485-92.

Levi F, Lucchini F, Gonzalez JR, Fernandez E, Negri E, La Vecchia C. Monitoring falls in gastric cancer mortality in Europe. Ann Oncol. 2004;15(2):338-45.

Liu Y, Kaneko S, Sobue T. Trends in reported incidences of gastric cancer by tumour location, from 1975 to 1989 in Japan. Int J Epidemiol. 2004;33(4):808-15.

Marinelli M, Bianucci F, Leoni E. [Trends in the mortality from stomach tumors in Italy from 1951 to 1981] Ann Ig. 1989;1(1-2):109-24.

Orengo MA, Casella C, Fontana V, Filiberti R, Conio M, Rosso S, Tumino R, Crosignani P, De Lisi V, Falcini F, Vercelli M; AIRT Working Group. Trends in incidence rates of oesophagus and gastric cancer in Italy by subsite and histology, 1986-1997. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006;18(7):739-46.

Parfitt JR, Miladinovic Z, Driman DK. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction and distal stomach in Canada -- an epidemiological study from 1964-2002. Can J Gastroenterol. 2006;20(4):271-6.

Sonnenberg A. The US temporal and geographic variations of diseases related to *Helicobacter pylori*. Am J Public Health. 1993;83(7):1006-10.

Sonnenberg A. Causes underlying the birth-cohort phenomenon of peptic ulcer: analysis of mortality data 1911-2000, England and Wales. Int J Epidemiol. 2006;35(4):1090-7.

Stracci F, Moffa IF, Montefusco C, Minelli L, Falsetti E, La Rosa F. [Trends in gastric cancer incidence, mortality and survival in the Umbria region of Italy. 1978-82 and 1994-99] Ann Ig. 2004;16(5):665-72.

Stracci F, Canosa A, Minelli L, Petrinelli AM, Cassetti T, Romagnoli C, La Rosa F. Cancer mortality trends in the Umbria region of Italy 1978-2004: a joinpoint regression analysis. BMC Cancer. 2007;7:10.

Verdecchia A, Corazziari I, Gatta G, Lisi D, Faivre J, Forman D; EUROCARE Working Group. Explaining gastric cancer survival differences among European countries. Int J Cancer. 2004;109(5):737-41.

Wachtel MS, Zhang Y, Chiriva-Internati M, Frezza EE. Different regression equations relate age to the incidence of Lauren types 1 and 2 stomach cancer in the SEER database: these equations are unaffected by sex or race. BMC Cancer. 2006;6:65.

Walther C, Zilling T, Perfekt R, Moller T. Increasing prevalence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastro-oesophageal junction: a study of the Swedish population between 1970 and 1997. Eur J Surg. 2001;167(10):748-57.

Zheng T, Mayne ST, Holford TR, Boyle P, Liu W, Chen Y, Mador M, Flannery J. The time trend and age-period-cohort effects on incidence of adenocarcinoma of the stomach in Connecticut from 1955-1989. Cancer. 1993;72(2):330-40.

4.2. FATTORI DI RISCHIO

La familiarità è stata stimata presente nel 5-10% dei tumore gastrico ma le conoscenze a riguardo sono abbastanza limitate (Barber, 2006). Più studiati sono i fattori di rischio ambientali. Qui di seguito viene presentata una revisione bibliografica approfondita relativa ai fattori di rischio ambientali ed in particolare: l'*H. pylori*, la dieta, le condizioni igienico sanitarie ed i determinanti socio-economici.

E' stata anche suggerita un'interazione tra polimorfismi genetici e infezione da *H. pylori* (Ushijima, 2007).

4.2.1. *HELICOBACTER PYLORI*

Nel 1982 Marshall e Warren hanno identificato *H. pylori* come causa di gastrite e ulcera, successivamente l'infezione da *H. pylori* è stata messa in relazione anche con il tumore gastrico. Nel 1994 la IARC ha classificato l'*H. pylori* tra i cancerogeni certi per l'uomo (Gruppo 1).

L'infezione da *H. pylori* è molto diffusa, viene contratta nell'infanzia, ma anche nelle età successive e la sua prevalenza aumenta con l'età. L'uomo è il serbatoio di questo batterio che ne colonizza lo stomaco (specialmente a livello dell'antro) probabilmente da lunghissimo tempo nella storia umana (Brown, 2000).

In varie aree la prevalenza di *H. pylori* nella popolazione ha mostrato un effetto coorte e una diminuzione nel tempo (Banatvala, 1993; Roosendaal, 1997; Perez-Perez, 2002; Vyse, 2002). Nella popolazione giapponese, che ha tassi elevati di tumore gastrico, è stata trovata una più alta prevalenza di *H. pylori* per le coorti nate negli anni '40 e '50 cioè nel periodo bellico e post-bellico (Replogle, 1996). L'effetto coorte rilevato per l'ulcera duodenale rifletteva quello evidenziato per l'infezione da *H. pylori* a Bristol, Regno Unito (Harvey, 2002).

Nel mondo la variabilità dei livelli di sieroprevalenza per *H. pylori* è molto ampia e correla in genere positivamente con la variabilità dei tassi di incidenza per tumore gastrico (EUROGAST, 1993; Correa, 2003; Torres, 2005). La sieroprevalenza di *H. pylori* in Italia è stata stimata a livelli intermedi rispetto al range di variazione mondiale. In Toscana, nell'area fiorentina due studi di

popolazione condotti nel 1986-87 e nel 1990 avevano evidenziato una siero-prevalenza intorno al 50% nella popolazione al di sopra dei 50 anni (Palli, 1993; EUROGAST, 1993) e valutazioni più recenti nelle stesse aree mostrano un ulteriore declino nella sieroprevalenza. Tuttavia la sieroprevalenza dell'infezione da *H. pylori* in un campione di 200 individui di età tra 55 e 64 anni residenti nel Casentino, un'area della provincia di Arezzo caratterizzata da una mortalità per tumore gastrico particolarmente elevata, è stata stimata intorno all'84% (Masala, 2004).

Pur essendo la infezione da *H. pylori* molto diffusa il tumore gastrico colpisce un numero limitato di soggetti: alcuni cofattori, legati al tipo di ceppo e/o alla risposta dell'ospite all'infezione, fanno sì che una parte delle persone infette abbia un rischio maggiore di sviluppare tumore gastrico; il rischio aumenta, ad esempio, se l'infezione è sostenuta da ceppi di *H. pylori* che presentano il gene A associato alla citotossina (cagA+) (Kuipers, 1995; Parsonnet, 1997; Torres, 1998) o se nell'ospite esistono polimorfismi genetici che comportano un elevato livello di espressione della citochina proinfiammatoria interleuchina-1 β (El-Omar, 2000 e 2003; Correa, 2005; Palli, 2005). Non può inoltre essere escluso il ruolo modulante di altri fattori, quali le abitudini alimentari.

Alcune metanalisi hanno stimato che il rischio di tumore gastrico correlato all'infezione è aumentato di circa 2-3 volte con valori anche superiori per i tumori non cardiali (Helicobacter and Cancer Collaborative Group, 2001; Eslick, 1999).

Queste stime sono state confermate recentemente nello studio prospettico europeo EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) in cui è presente per la prima volta anche una componente italiana. Lo studio utilizzando analisi multivariate che hanno tenuto conto anche dei consumi individuali di frutta verdura e di carne rossa fresca e conservata, ha mostrato che il rischio di tumore gastrico è legato essenzialmente alla presenza di anticorpi contro i ceppi *H. pylori* CagA+ (misurati con tecniche avanzate) e le stime sono state ottenute tramite. Il rischio è evidente nei tumori non cardiali e particolarmente elevato nei paesi mediterranei (Palli, 2007).

Sulla base di un RR per tumore gastrico non cardiale pari a 5,9 per *H. pylori* con positività 10 anni o più prima della diagnosi, è stata calcolata la frazione di tutti i tumori gastrici attribuibile all'*H. pylori*, differenziando tra paesi sviluppati e in via di sviluppo; nel mondo tale quota è pari al 63,4% dei TG (Parkin, 2006).

4.2.2. DIETA

Molti studi epidemiologici condotti in paesi diversi hanno valutato l'associazione tra tumore dello stomaco e abitudini alimentari. In generale tra i fattori di rischio accertati vi è l'elevata assunzione di alimenti sia di origine animale che vegetale conservati secondo procedure tradizionali, quali ad esempio la salamoia o l'affumicatura o comunque ricchi di sale, nitriti, e N-nitroso composti. Avrebbero invece un effetto protettivo elevati consumi di frutta (in particolare di agrumi) e verdure (in particolare verdure crude e a foglia) (Palli, 2000; Key, 2002). L'introduzione del frigorifero comportando la riduzione di metodi tradizionali di conservazione dei cibi e la maggiore disponibilità in tutte le stagioni di frutta e verdura sarebbe quindi almeno in parte responsabile della riduzione dell'incidenza del tumore gastrico.

In un ampio studio caso controllo condotto in Italia negli anni '80 è stato evidenziato un aumento di rischio per consumi crescenti di minestre tradizionali, carne conservata ma anche fresca, pesce essiccato o conservato sotto sale. Un rischio ridotto di tumore gastrico è stato associato a elevati consumi di verdure crude, frutta fresca e agrumi nonché al consumo di spezie, aglio e olio di oliva (Buiatti, 1989). L'analisi del rischio di tumore gastrico in relazione all'assunzione di macro e micronutrienti stimati da questionario ha confermato questi dati evidenziando un aumento di rischio per assunzioni elevate di proteine e nitriti e un effetto protettivo legato all'assunzione di vitamina C, vitamina E, betacarotene e grassi vegetali (Buiatti, 1990).

Questi dati sono stati confermati recentemente nell'ambito dello studio prospettico europeo EPIC, basato su 500.000 volontari europei di cui circa 47.000.

Livelli più elevati di carotenoidi, retinolo, alfa-tocoferolo (Jenab, 2006a) e vitamina C (Jenab, 2006b) sono risultati infatti associati ad un rischio ridotto di sviluppare il tumore gastrico anche in modelli aggiustati per *H. pylori*.

Elevati livelli di consumo di carni rosse sia fresca che conservata sono risultati associati ad un aumento del rischio di tumore gastrico non cardiale e questa associazione è apparsa

particolarmente marcata nei soggetti *H. pylori* positivi (Gonzalez, 2006), mentre elevati consumi di cereali integrali sono risultati protettivi nei confronti del tumore gastrico del tipo istologico diffuso (Mendez, 2007)

La relazione tra dieta e rischio di tumore gastrico è stata valutata anche in termini di profili alimentari. In uno studio condotto in Toscana nell'area fiorentina, un profilo alimentare definito "tradizionale" (ricco in carboidrati complessi, alcol e alimenti ricchi in composti nitrosi) è risultato fortemente associato al tumore gastrico mentre un profilo alimentare caratterizzato da consumi elevati di alimenti ricchi in vitamine antiossidanti e povero in proteine è risultato protettivo (Palli, 2001). Altri studi hanno suggerito una associazione positiva tra tumore gastrico e pattern caratterizzati da elevati consumi di carne negli Stati Uniti (Chen, 2002) o da elevato consumo di cibi tradizionali in Giappone (Kim, 2004).

4.2.3. CONDIZIONI IGIENICO-SANITARIE

L'introduzione del frigorifero, come poco sopra citato, comportando la riduzione di metodi tradizionali di conservazione dei cibi e la maggiore disponibilità in tutte le stagioni di frutta e verdura sarebbe in parte responsabile della riduzione dell'incidenza del tumore gastrico (Coggon, 1989). I moderni frigoriferi per uso domestico si sono diffusi negli USA negli anni '30 e in Italia negli anni '50. Per la conservazione del cibo ogni cultura precedentemente aveva utilizzato tecniche diverse a seconda anche del tipo di alimento da conservare: salatura, affumicatura, essiccazione, etc. Nell'Italia del dopoguerra circa un quarto delle case italiane era ancora privo di acqua, luce, gas e bagni, cioè di quelli che negli altri paesi erano ritenuti come servizi base (Crainz, 1998).

Talora nelle case erano utilizzati per la conservazione dei cibi degli armadi detti ghiacciaie che non permettevano ai cibi di raggiungere quelle temperature ottimali di refrigerazione oggi possibili con i frigoriferi.

4.2.4. DIFFERENZE SOCIO-ECONOMICHE

Incidenza e mortalità per tumore gastrico mostrano eccessi nei gruppi di popolazione con più basso livello socio-economico (Faggiano, 1997; Nagel, 2007) ed è anche stato notato che, nei paesi dove coesistono gruppi ad alta e a bassa prevalenza di infezione da *H. Pylori*, buona parte di questa differenza sia da attribuire ai fattori di rischio per l'infezione associati alla classe sociale (Boffetta, 1997).

In Italia la mortalità per tumore gastrico è generalmente inferiore nei comuni urbani, rispetto ai semiurbani o rurali, ma nell'Italia del sud è stato descritto anche un gradiente inverso (Bidoli, 1993 e 1998; Uccelli, 2000; Crocetti, 2002). A Taiwan la mortalità per tumore gastrico era maggiore nelle aree urbane per le coorti nate prima del 1910 e nelle aree rurali per le coorti successive (Lee, 1994).

Altri autori evidenziano un'associazione positiva tra mortalità per tumore gastrico e circostanze socio-economiche avverse nell'infanzia e chiamano in causa un'infezione persistente da *H. Pylori*, instaurata in età molto precoce (Forman, 2000; Leon, 2000; Hart, 2003; Morris, 2000; Smith, 1998).

Banatvala N, Mayo K, Megraud F, Jennings R, Deeks JJ, Feldman RA. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. J Infect Dis. 1993;168(1):219-21.

Barber M, Fitzgerald RC, Caldas C. Familial gastric cancer – aetiology and pathogenesis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006;20(4):721-34

Bidoli E, Franceschi S, Dal Maso L, Guarneri S, Barbone F. Cancer mortality by urbanization and altitude in a limited area in Northeastern Italy. Rev Epidemiol Sante Publique. 1993;41(5):374-82.

Bidoli E, Franceschi S, Montella M. Cancer mortality by urbanization and proximity to the sea coast in Campania Region, southern Italy. *Tumori*. 1998;84(4):460-6.

Boffetta P. Infection with *Helicobacter pylori* and parasites, social class and cancer. In: IARC. Social Inequalities and Cancer (IARC Scientific Publications No. 138). Lyon, IARC, 1997.

Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev*. 2000;22(2):283-97.

Buiatti E, Palli D, Decarli A, Amadori D, Avellini C, Bianchi S, Biserni R, Cipriani F, Cocco P, Giacosa A, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int J Cancer*. 1989;44(4):611-6.

Buiatti E, Palli D, Decarli A, Amadori D, Avellini C, Bianchi S, Bonaguri C, Cipriani F, Cocco P, Giacosa A, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy: II. Association with nutrient. *Int J Cancer*. 1990;45(5):896-901.

Chen H, Ward MH, Graubard BI, Heineman EF, Markin RM, Potischman NA, Russell RM, Weisenburger DD, Tucker KL. Dietary patterns and adenocarcinoma of the esophagus and distal stomach. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(1):137-44.

Coggon D, Barker DJ, Cole RB, Nelson M. Stomach cancer and food storage. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(15):1178-82.

Correa P. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(3):238s-241s.

Correa P, Schneider BG. Etiology of gastric cancer: what is new? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(8):1865-8.

Crainz G. Storia del miracolo italiano, culture, identità, trasformazioni fra anni cinquanta e sessanta. Donzelli Editore, Roma, 1998.

Crocetti E, Miccinesi G, Paci E, Cislagli C. What is hidden behind urban and semiurban cancer incidence and mortality differences in central Italy? *Tumori*. 2002;88(4):257-61.

EI-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, Herrera J, Lissowska J, Yuan CC, Rothman N, Lanyon G, Martin M, Fraumeni JF Jr, Rabkin CS. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000;404(6776):398-402.

EI-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB, Stanford JL, Mayne ST, Goedert J, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, Chow WH. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1193-201.

Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2373-79.

Faggiano F, Partanen T, Kogevinas M, Boffetta P. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. In: IARC. Social Inequalities and Cancer (IARC Scientific Publications No. 138). Lyon, IARC, 1997.

Forman D, Goodman KJ. The epidemiology of stomach cancer: correlating the past with the present. *BMJ* 2000; 320: 1682 – 1683.

Gonzalez CA, Jakszyn P, Pera G, Agudo A, Bingham S, Palli D, Ferrari P, Boeing H, del Giudice G, Plebani M, Carneiro F, Nesi G, Berrino F, Sacerdote C, Tumino R, Panico S, Berglund G, Siman H, Nyren O, Hallmans G, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Quiros JR, Allen N, Key TJ, Day NE, Linseisen J, Nagel G, Bergmann MM, Overvad K, Jensen MK, Tjonneland A, Olsen A, Bueno-de-Mesquita HB, Ocke M, Peeters PH, Numans ME, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Trichopoulou A, Psaltopoulou T, Roukos D, Lund E, Hemon B, Kaaks R, Norat T, Riboli E. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(5):345-54.

The EUROCOST Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;341(8857):1359-1362.

Hart CL, Davey Smith G. Relation between number of siblings and adult mortality and stroke risk: 25 year follow up of men in the Collaborative study. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57(5):385-91.

Harvey RF, Spence RW, Lane JA, Nair P, Murray LJ, Harvey IM, Donovan J. Relationship between the birth cohort pattern of *Helicobacter pylori* infection and the epidemiology of duodenal ulcer. *QJM.* 2002;95(8):519-25.

Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case-control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001;49:347-53.

Jenab M, Riboli E, Ferrari P, Friesen M, Sabate J, Norat T, Slimani N, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Boeing H, Schulz M, Linseisen J, Nagel G, Trichopoulou A, Naska A, Oikonomou E, Berrino F, Panico S, Palli D, Sacerdote C, Tumino R, Peeters PH, Numans ME, Bueno-de-Mesquita HB, Buchner FL, Lund E, Pera G, Chirlaque MD, Sanchez MJ, Arriola L, Barricarte A, Quiros JR, Johansson I, Johansson A, Berglund G, Bingham S, Khaw KT, Allen N, Key T, Carneiro F, Save V, Del Giudice G, Plebani M, Kaaks R, Gonzalez CA. Plasma and dietary carotenoid, retinol and tocopherol levels and the risk of gastric adenocarcinomas in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Br J Cancer.* 2006;95(3):406-15.

Jenab M, Riboli E, Ferrari P, Sabate J, Slimani N, Norat T, Friesen M, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Touvier M, Boeing H, Schulz M, Linseisen J, Nagel G, Trichopoulou A, Naska A, Oikonomou E, Krogh V, Panico S, Masala G, Sacerdote C, Tumino R, Peeters PH, Numans ME, Bueno-de-Mesquita HB, Buchner FL, Lund E, Pera G, Sanchez CN, Sanchez MJ, Arriola L, Barricarte A, Quiros JR, Hallmans G, Stenling R, Berglund G, Bingham S, Khaw KT, Key T, Allen N, Carneiro F, Mahlke U, Del Giudice G, Palli D, Kaaks R, Gonzalez CA. Plasma and dietary vitamin C levels and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Carcinogenesis.* 2006;27(11):2250-7.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol.61). Lyon, IARC, 1994.

Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet.* 2002;360(9336):861-8.

Kim MK, Sasaki S, Sasazuki S, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Prospective study of three major dietary patterns and risk of gastric cancer in Japan. *Int J Cancer.* 2004;110(3):435-42.

Kuipers EJ, Perez-Perez GI, Meuwissen SG, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the cagA status. J Natl Cancer Inst. 1995;87(23):1777-80.

Lee WC, Lin RS. Interactions between birth cohort and urbanization on gastric cancer mortality in Taiwan. Int J Epidemiol. 1994;23(2):252-60.

Leon DA, Smith GD. Infant mortality, stomach cancer, stroke, and coronary heart disease: ecological analysis. BMJ 2000;320:1705-1706.

Masala G, Assedi M, Milli I, Amorosi A, Sforza V, Vindigni C, Gomez-Miguel MJ, Topa S, Luzzi I, Del Giudice G, Saieva C, Ozzola G, Palli D. *Helicobacter pylori* infection, Cag-A, diet and intestinal metaplasia, a gastric cancer precursor, in a population-based survey in Italy: the Casentino Project. GUT 2004;53 (supp4):A125

Mendez AM, Pera G, Agudo A, Bueno-de-Mesquita HB, Palli D, Boeing H, Carneiro F, Berrino F, Sacerdote C, Tumino R, Panico S, Berglund G, Manjer J, Johansson I, Stenling R, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Quiros JR, Allen N, Key TJ, Bingham S, Linseisen J, Kaaks R, Overvad K, Jensen M, Olsen A, Tjonneland A, Peeters PH, Numans ME, Ocke MC, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Trichopoulou A, Lund E, Slimani N, Jenab M, Ferrari P, Riboli E, Gonzalez CA. Cereal fiber intake may reduce risk of gastric adenocarcinomas: The EPIC-EURGAST study. Int J Cancer. 2007;121(7):1618-23.

Morris DL, Montgomery SM. Early environmental factors may have role in both Crohn's disease and gastric carcinoma (letter). BMJ 2000; 321: 1291.

Nagel G, Linseisen J, Boshuizen HC, Pera G, Del Giudice G, Westert GP, Bueno-de-Mesquita HB, Allen NE, Key TJ, Numans ME, Peeters PH, Sieri S, Siman H, Berglund G, Hallmans G, Stenling R, Martinez C, Arriola L, Barricarte A, Chirlaque MD, Quiros JR, Vineis P, Masala G, Palli D, Panico S, Tumino R, Bingham S, Boeing H, Bergmann MM, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Olsen A, Tjonneland A, Trichopoulou A, Bamia C, Soukara S, Sabourin JC, Carneiro F, Slimani N, Jenab M, Norat T, Riboli E, Gonzalez CA. Socioeconomic position and the risk of gastric and oesophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). Int J Epidemiol. 2007;36(1):66-76.

Palli D, Decarli A, Cipriani F, Sitas F, Forman D, Amadori D, Avellini C, Giacosa A, Manca P, Russo A, et al. *Helicobacter pylori* antibodies in areas of Italy at varying gastric cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1993;2(1):37-40.

Palli D. Epidemiology of gastric cancer: an evaluation of available evidence. J Gastroenterol. 2000;35 Suppl 12:84-9.

Palli D, Russo A, Decarli A. Dietary patterns, nutrient intake and gastric cancer in a high-risk area of Italy. Cancer Causes Control. 2001;12(2):163-72.

Palli D, Saieva C, Luzzi I, Masala G, Topa S, Sera F, Gemma S, Zanna I, D'Errico M, Zini E, Guidotti S, Valeri A, Fabbrucci P, Moretti R, Testai E, del Giudice G, Ottini L, Matullo G, Dogliotti E, Gomez-Miguel MJ. Interleukin-1 gene polymorphisms and gastric cancer risk in a high-risk Italian population. Am J Gastroenterol. 2005;100(9):1941-8.

Palli D, Masala G, Del Giudice G, Plebani M, Basso D, Berti D, E Numans M, Ceroti M, Peeters PH, de Mesquita HB, Buchner FL, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Krogh V, Saieva C, Vineis P, Panico S, Tumino R, Nyren O, Siman H, Berglund G, Hallmans G, Sanchez MJ, Larranaga N, Barricarte A, Navarro C, Quiros JR, Key T, Allen N, Bingham S, Khaw KT, Boeing H, Weikert C, Linseisen J, Nagel G, Overvad K, Thomsen RW, Tjonneland A, Olsen A, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Arvaniti A, Pera G, Kaaks R, Jenab M, Ferrari P, Nesi G,

- Carneiro F, Riboli E, Gonzalez CA. CagA+ *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk in the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer*. 2007;120(4):859-67.
- Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118(12):3030-44.
- Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 1997;40(3):297-301.
- Perez-Perez GI, Salomaa A, Kosunen TU, Daverman B, Rautelin H, Aromaa A, Knekt P, Blaser MJ. Evidence that cagA(+) *Helicobacter pylori* strains are disappearing more rapidly than cagA(-) strains. *Gut*. 2002;50(3):295-8.
- Replogle ML, Kasumi W, Ishikawa KB, Yang SF, Juji T, Miki K, Kabat GC, Parsonnet J. Increased risk of *Helicobacter pylori* associated with birth in wartime and post-war Japan. *Int J Epidemiol*. 1996;25(1):210-4.
- Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenhof J, van Uffelen C, Meuwissen SG, van Kamp GJ, Vandenbroucke-Grauls CM. *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(9):1480-2.
- Smith GD, Hart C, Blane D, Hole D. Adverse socioeconomic conditions in childhood and cause specific adult mortality: prospective observational study. *BMJ*. 1998;316(7145):1631-5.
- Torres J, Perez-Perez GI, Leal-Herrera Y, Munoz O. Infection with CagA+ *Helicobacter pylori* strains as a possible predictor of risk in the development of gastric adenocarcinoma in Mexico. *Int J Cancer*. 1998;78(3):298-300.
- Torres J, Lopez L, Lazcano E, Camorlinga M, Flores L, Munoz O. Trends in *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Mexico. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(8):1874-7.
- Uccelli R, Mastrantonio M, Di Paola M. Distribuzione delle cause di morte in comuni con differente livello di urbanizzazione. *Epidemiol Prev*. 2000;24(1):28-37.
- Ushijima T. Epigenetic field for cancerization. *J Biochem Mol Biol* 2007; 40(2):142-50
- Vyse AJ, Gay NJ, Hesketh LM, Andrews NJ, Marshall B, Thomas HI, Morgan-Capner P, Miller E. The burden of *Helicobacter pylori* infection in England and Wales. *Epidemiol Infect*. 2002;128(3):41

NOTE METODOLOGICHE

Tassi standardizzati di mortalità

Sono una media ponderata dei tassi specifici per età usando come pesi la struttura per classe di età di una popolazione standard. Servono per confrontare tra loro i tassi di due o più popolazioni con struttura diversa per composizione in classi di età.

Si ottengono moltiplicando ciascun tasso specifico per classe di età della popolazione in studio per la numerosità della popolazione standard per la medesima classe di età, sommando tra loro tutti i prodotti così ottenuti e dividendo il tutto per il totale della popolazione standard. La somma dei prodotti di ciascuna classe di età rappresenta la mortalità che la popolazione standard avrebbe se sperimentasse la stessa mortalità della popolazione in studio.

$$TSD = \frac{\sum \frac{d_i}{n_i} \times N_i}{N} \times K$$

TSD = Tasso standardizzato diretto

d_i = Numero dei decessi per ciascuna causa nella classe di età “i-esima”

n_i = Numerosità della popolazione nella classe di età “i-esima” in studio

N_i = Numerosità della popolazione standard nella classe di età “i-esima”

N = Numerosità della popolazione standard

K = Costante moltiplicativa (100.000)

La popolazione standard utilizzata in questa pubblicazione è quella europea. Si basa su una popolazione fittizia, di numerosità totale pari a 100.000 individui ed è la stessa sia per i maschi che per le femmine, ed è così distribuita per classi di età:

Classi di età	Numerosità
0-4	8.000
5-9	7.000
10-14	7.000
15-19	7.000
20-24	7.000
25-29	7.000
30-34	7.000
35-39	7.000
40-44	7.000
45-49	7.000
50-54	7.000
55-59	6.000
60-64	5.000
65-69	4.000
70-74	3.000
75-79	2.000
80-84	1.000
85+	1.000
Totale	100.000

Stimatori Bayesiani Empirici (EBMR)

Gli Stimatori Bayesiani Empirici (EBMR – dall'inglese Empirical Bayesian Mortality Ratio) sono rapporti tra decessi osservati ed attesi ottenuti con un modello di analisi che combina le informazioni empiriche contenute nei dati con un'ipotesi di distribuzione dei rischi relativi definita a priori. In particolare è stata utilizzata la metodica proposta da Clayton e Kaldor nel 1987 che adotta per i rischi relativi tra aree una funzione di densità di probabilità parametrica di tipo gamma, per la quale le stime bayesiane presentano una formulazione semplice. Si tratta di un metodo tra i migliori utilizzabili per la mappatura spaziale dei fenomeni morbosi (Lawson, 2000). Ogni stima viene ad essere corretta verso la media complessiva. Le stime ottenute presentano complessivamente una maggiore stabilità degli SMR: nelle aree dove i casi osservati sono molti la correzione è infatti piccola, mentre nelle aeree a bassa numerosità la correzione è grande e la stima è prossima alla media totale. Le stime che si ottengono rappresentano quindi un compromesso tra l'SMR locale e la distribuzione regionale di tutti gli SMR.

Al fine di evitare un indebito appiattimento delle stime di mortalità sulla media generale, gli EBMR possono essere calcolati solo in presenza di una eterogeneità dei rischi. E' noto che la popolazione è distribuita in modo non omogeneo sul territorio e che le aree hanno differenti ampiezze. Si ipotizza quindi che le frequenze dei decessi siano distribuite proporzionalmente alla densità degli abitanti, sotto l'ipotesi nulla di assenza di un gradiente spaziale di rischio. Le frequenze dei decessi osservati tenderanno a seguire una distribuzione di Poisson non omogenea, e si dirà che esiste una eterogeneità dei rischi quando la varianza osservata sarà maggiore della varianza poissoniana (Biggeri, 1998). E' stato dimostrato che la distribuzione di probabilità dei casi osservati è una binomiale negativa nell'ipotesi che la distribuzione dei rischi relativi tra aree abbia una funzione di densità di probabilità parametrica di tipo gamma (Martuzzi, 1995).

Pertanto su ogni insieme di dati, prima di calcolare gli EBMR, è stato effettuato un test di eterogeneità sulla distribuzione dei decessi osservati utilizzando il software STATA, versione 8. Il livello di significatività al di sopra del quale gli EBMR non sono stati calcolati è pari al 10%, avendo ritenuto opportuno mantenere un atteggiamento conservativo nel valutare la distribuzione dei rischi. Per la rappresentazione cartografica degli EBMR è stato utilizzato il software ArcGis, verisone 9.1.

Modelli età- periodo-coorte

L'analisi età-periodo-coorte è un'insieme di tecniche statistiche che permettono di studiare l'andamento temporale di un fenomeno (la mortalità) osservandolo da tre diverse prospettive: l'età (al decesso), l'anno di nascita (Coorte) e l'anno del decesso (Periodo).

L'effetto età rappresenta il diverso rischio associato per differenti gruppi d'età. L'effetto periodo e coorte cercano di spiegare il cambiamento dei tassi in relazione al tempo. L'effetto periodo rappresenta il cambiamento del fenomeno per tutti i gruppi di età simultaneamente. L'effetto coorte è associato al cambiamento dei tassi in età e periodi successivi.

Per esempio l'effetto periodo può essere il risultato di un cambiamento nel trattamento di una malattia che riduce la mortalità in tutte le età nello stesso tempo. L'effetto coorte rappresenta la diversa esposizione a fattori di rischio o diversi stili di vita delle generazioni nel tempo.

Per spiegare meglio cosa significa fare questo, ad esempio, se una vaccinazione viene resa obbligatoria ad una determinata età, come è successo per la vaccinazione per l'epatite B una decina di anni fa, avremmo una diminuzione di incidenza della malattia che si manifesta soprattutto come effetto coorte: quindi, da una coorte in avanti osserveremo tassi di incidenza per epatite B più bassi. Mentre, se ad esempio viene promulgato un bando di utilizzo di un cancerogeno, come ad esempio è successo per l'amianto, dovremmo osservare un effetto che insiste soprattutto sul periodo, perché il decreto di bando è trasversale a tutte le coorti. In realtà per l'amianto, come per lo screening per il tumore della mammella, l'effetto è sì trasversale, ma insiste solo su alcune coorti, quelle in età lavorativa, per l'amianto, quelle sottoposte allo screening, per lo screening del tumore della mammella.

Estimated Percent Change [EPC]

E' la stima del cambiamento percentuale fra la media dei tassi del primo e dell'ultimo biennio di un certo periodo di osservazione (x-y)

Estimated Percent Annual Change [EAPC]

Viene calcolato adattando ai dati una retta di regressione dei minimi quadrati sul logaritmo naturale dei tassi, utilizzando l'anno di calendario come variabile di regressione.

T = tassi

$$Y = \ln(T)$$

X = anno di calendario

$$Y = \beta X + \alpha$$

$$EAPC = 100 \times (e^\beta - 1)$$