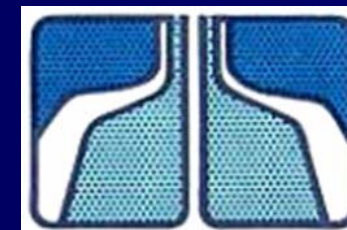




PerCorsi Formativi

Il Rischio Sanitario da
Esposizione all'Amianto

Cosenza, 28 Febbraio 2018



LE PATOLOGIE DA ESPOSIZIONE LAVORATIVA E/O AMBIENTALE ALLE FIBRE DI AMIANTO

Francesco Romano



U.O.C. di Pneumologia

Azienda Ospedaliera di Cosenza



Aerosol

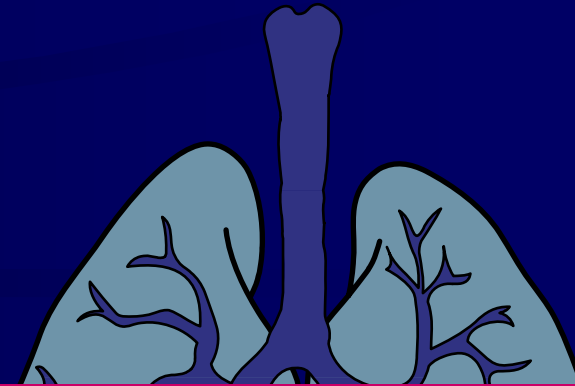
Definizione

“Un aerosol è una sospensione di particelle – liquide o solide – di diametro compreso tra 0,001 e 100 μm – veicolate da un gas (generalmente aria), che ha la proprietà di essere respirata e che subisce un impatto con le vie aeree”

(Claudio Terzano, 1997)

*"Il respiro dovrebbe entrare in noi
come perle preziose e nessun recesso
gli sarebbe precluso"*

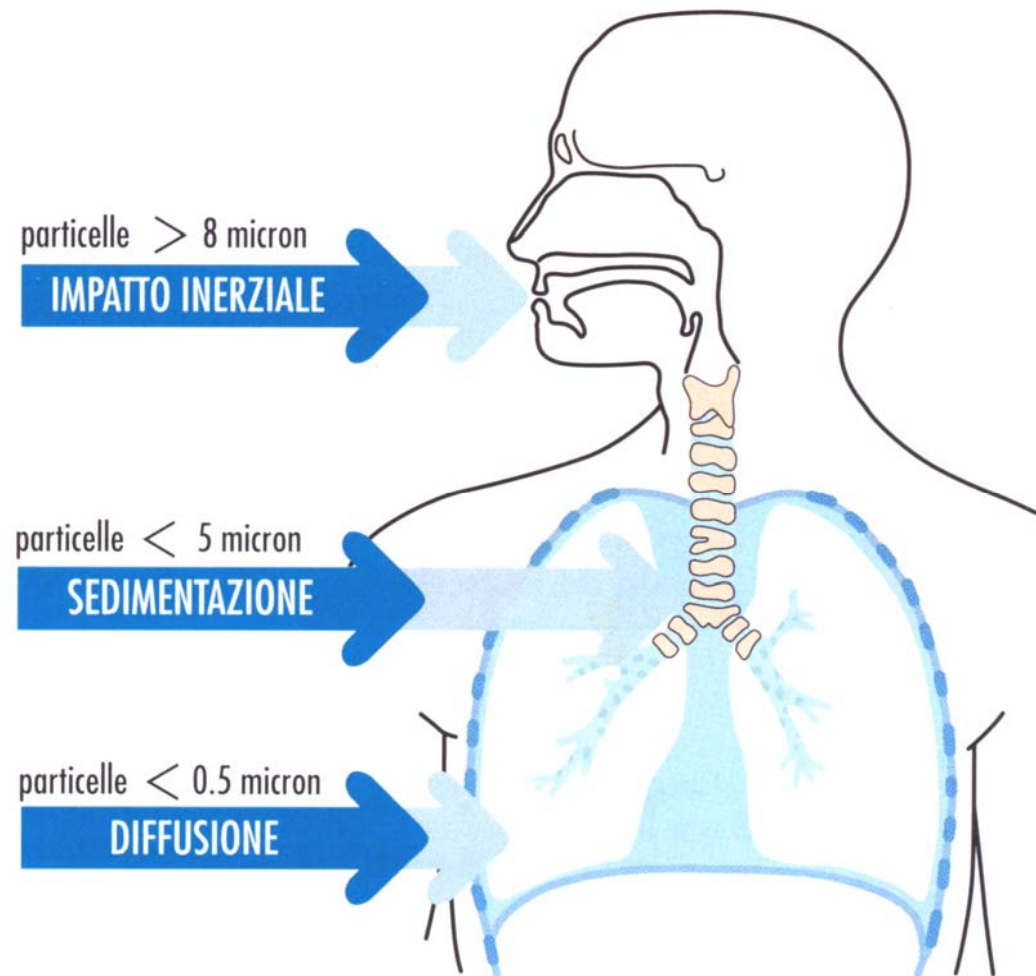
Wang Chung-Yu
(1568-1644 d.C.)



**Un adulto medio a riposo inala ed esala
circa 8 litri di aria al minuto. In un giorno
dunque vengono respirati in totale circa 11
mila litri di gas.**

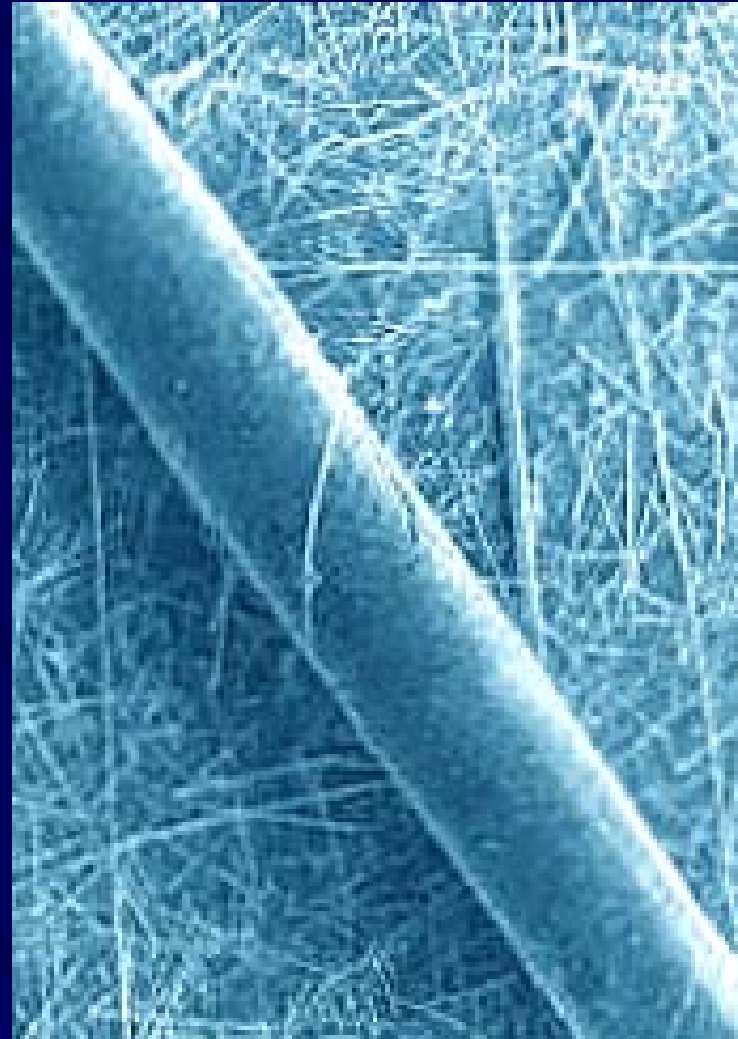


Modalità di deposizione degli aerosol nelle vie aeree

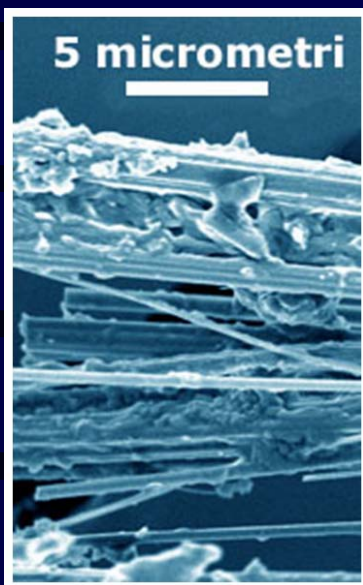


Diffusione dell'amianto

- Lunghezza delle fibre <math>< 5 - 100 \mu\text{m}</math>
- Rapporto lunghezza/spessore $\geq 3:1$
- Concentrazione ambientale 0,001- 0,1 fibre/litro di aria
- Concentrazione nell'aria delle città 2 – 300 fibre/m³



Amianto e rischi per la salute

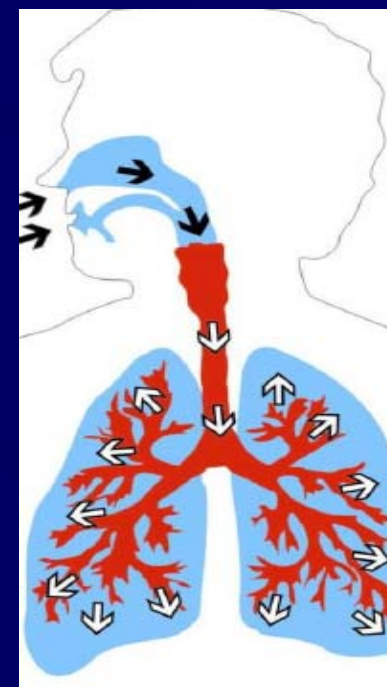


Pericolo di inazione

In caso di lavorazione o danneggiamento di prodotti contenenti amianto vengono rilasciate fibre

Le fibre tendono a sfaldarsi longitudinalmente

Le fibre di amianto penetrano nei polmoni attraverso le vie respiratorie



Siti di deposito delle fibre di amianto

- **Nelle biforcazioni delle vie aeree**
- **Nei bronchioli respiratori**
- **Negli alveoli**
- **Possono migrare nell'interstizio veicolati dai macrofagi**
- **Possono essere trasportate alla pleura tramite i dotti linfatici**

Esempi di popolazioni esposte

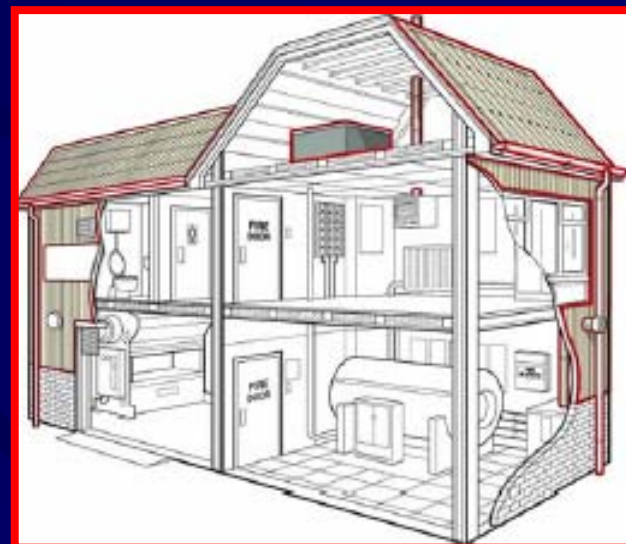
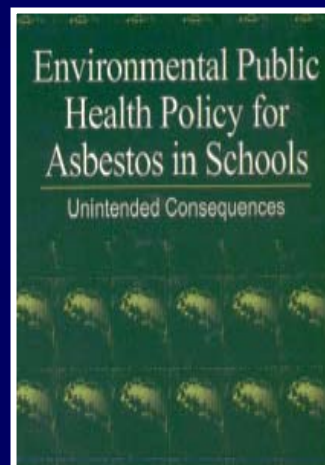
LUOGO DI ESPOSIZIONE	ANNI	N° DI ESPOSTI
Miniera di crocidolite Wittenoom, Australia	1938-66	6.000
Cava di crisotilo Balangero, Italia	1946-87	1.100
Miniera di crocidolite Prov. Capo, Sudafrica	1970	12.000
Cantieri navali USA	1940-45	3.000.000
Cantieri navali Giappone	1974	274.000
Marina mercantile Giappone	1975	234.000
Industria petrolchimica mondiale	1994	1.200.000

**Prevalenza dei corpi dell'amianto nelle sezioni istologiche di polmone in vari gruppi professionali
Monfalcone, 1979-1998**

ATTIVITÀ LAVORATIVA	N° CASI	CORPI AMIANTO (%) POSITIVI
Cantieri navali	646	35.3
Portuali e marittimi	41	4.9
Varie	153	11.1
Altre industrie	232	4.3
Esposizione domestica	141	2.8
Storia lavorativa negativa	64	---
Totale	1.277	20.4

Fonti di esposizione ambientale

Derivano soprattutto dalle fibre di amianto «portate a casa» dalle persone esposte nell'ambiente e nel luogo di lavoro, ma anche da installazione, degrado, rimozione o riparazione di manufatti contenenti amianto



Malattie causate dall'amianto

Esposizione sul lavoro

Tempo di latenza

Patologie

Durata esposizione
+
concentrazione
delle fibre di amianto
respirabili nell'aria
inalata



10 – 40 anni

Placche pleuriche
Lesioni polmonari (pleuropatie) benigne

Asbestosi
Progressivo ispessimento del tessuto connettivo nei polmoni

Cancro polmonare

Mesotelioma
Tumore maligno della pleura e del peritoneo



Conseguenze dell'esposizione cronica ad alte concentrazioni di particolato inorganico



Corpi dell'amianto

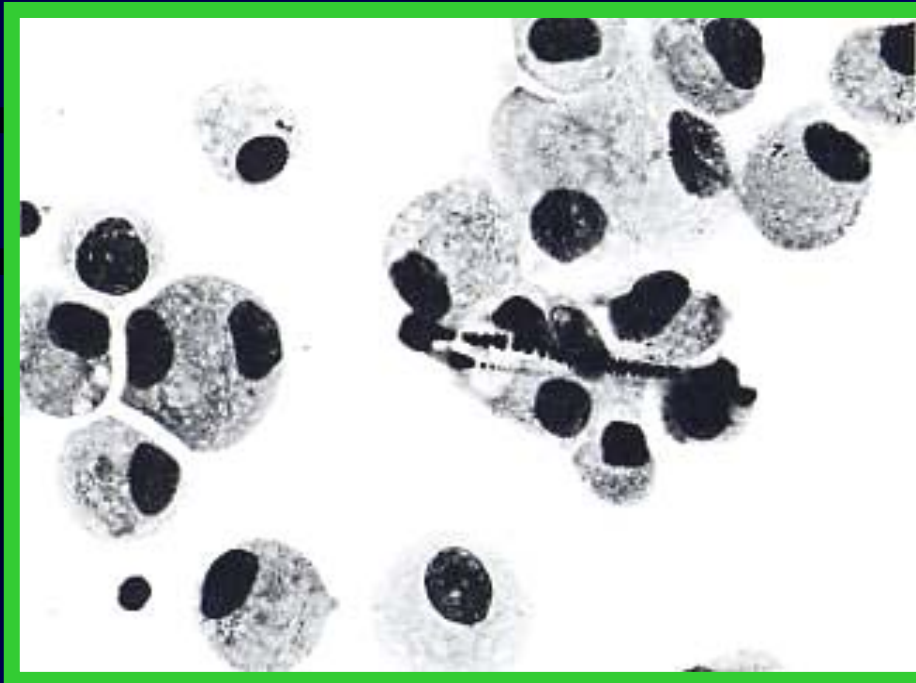


Corpi dell'amianto



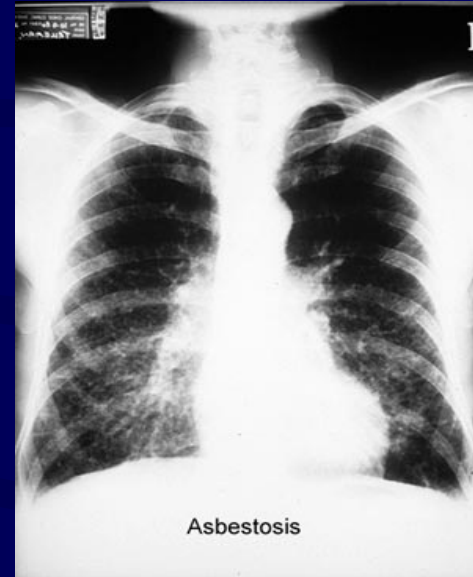
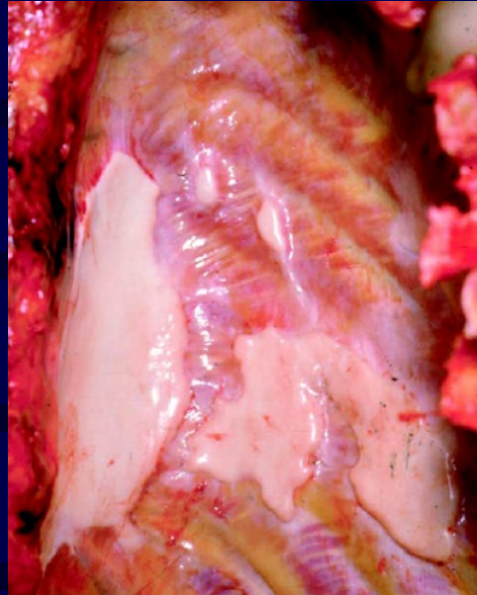
London Scientific Films/Oxford Scientific Films

Alveolite macrofagica da esposizione cronica all'amianto



Principali patologie correlate all'amianto

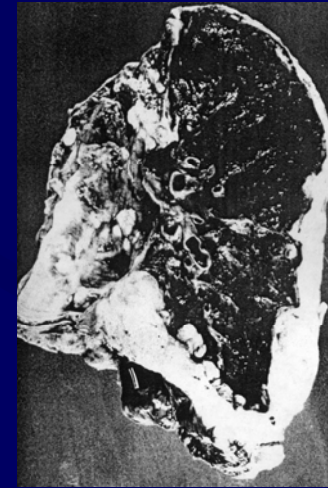
Placche pleuriche



Asbestosi



Ca. polmone



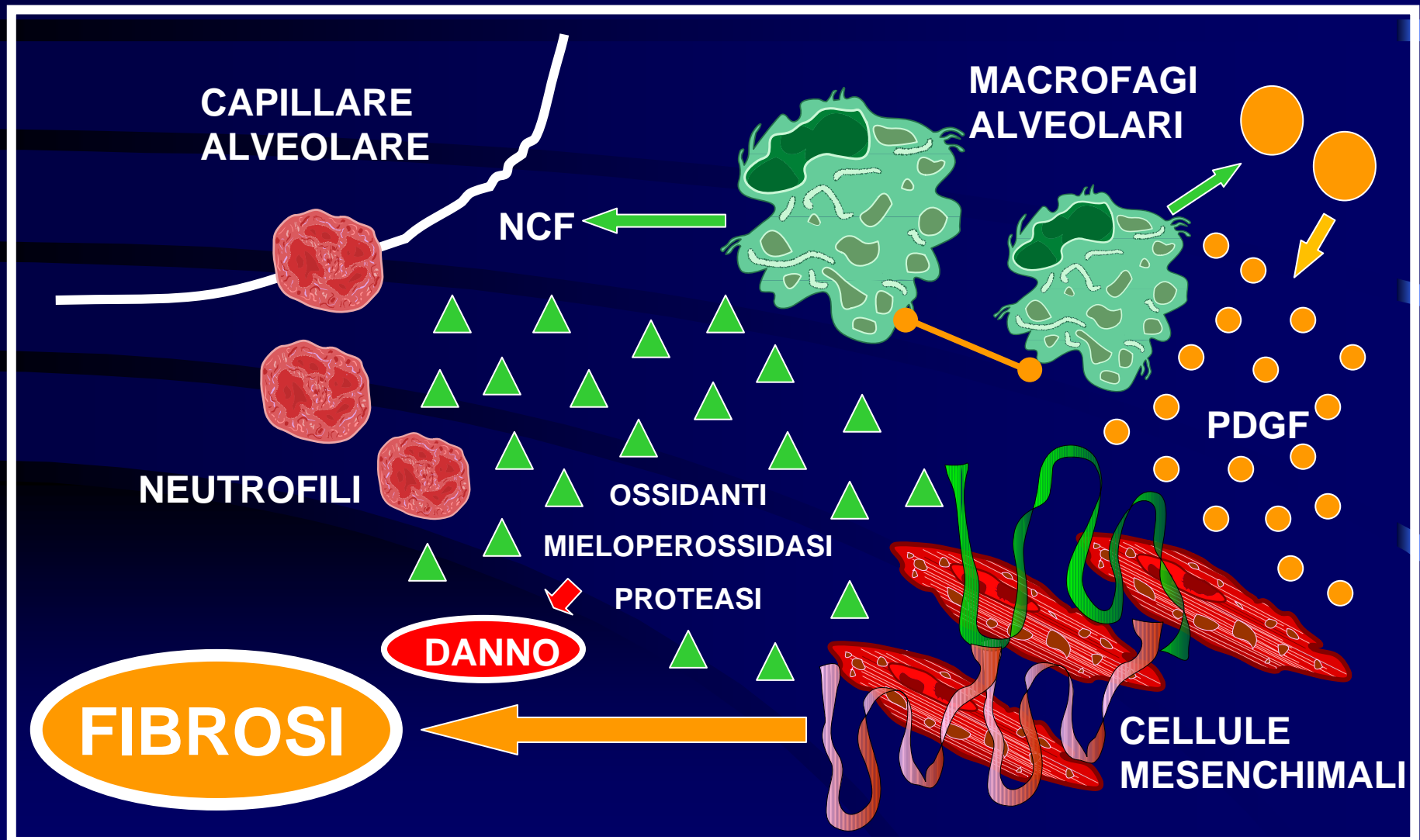
Mesotelioma

Epidemiologia delle patologie respiratorie non neoplastiche amianto-relate

LAVORATORI ESPOSTI N	PLACCHE PLEURICHE N (%)	ASBESTOSI N(%)	NODULI POLMONARI N (%)
1105	366 (33.1)	18 (1.6)	242 (21.9)

Regione Veneto, 2003

Patogenesi della fibrosi da amianto



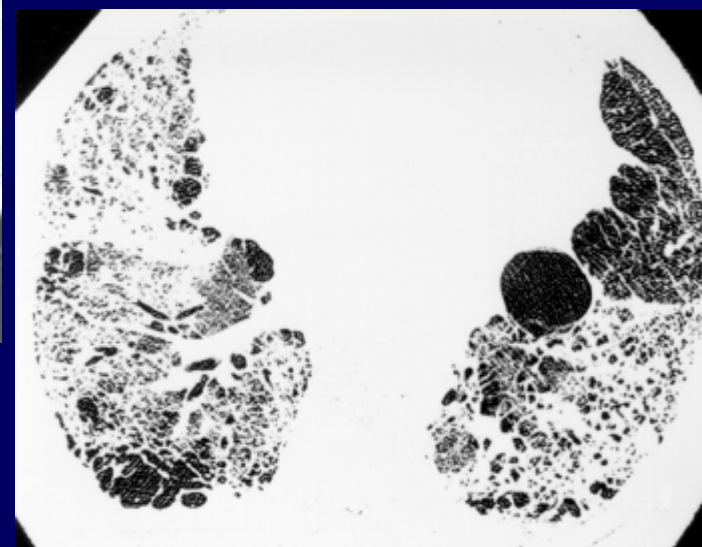
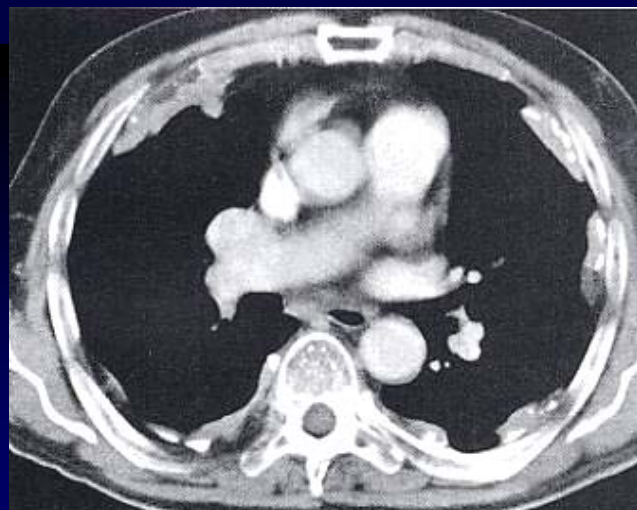
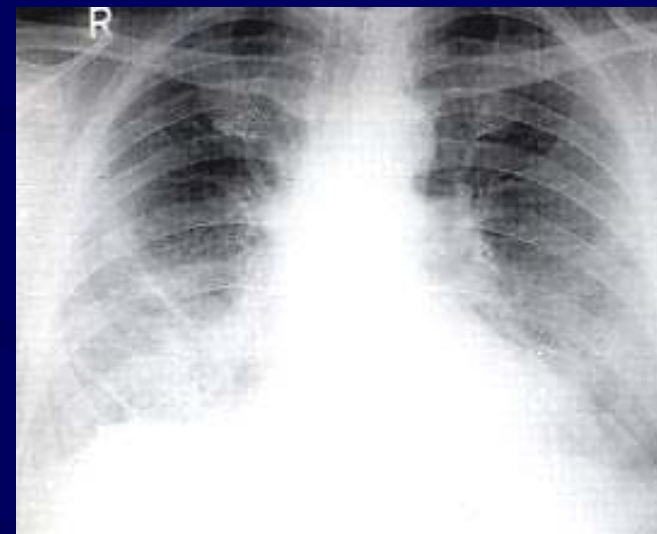
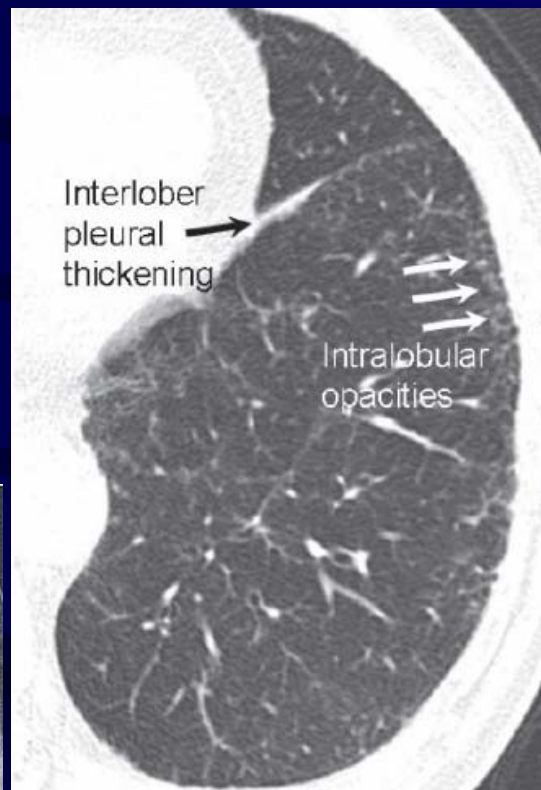
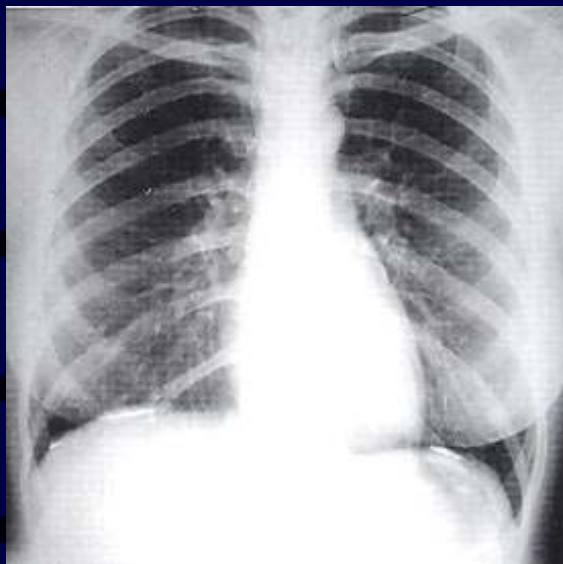
Fibrosi pleuro-polmonare da amianto

Quadri clinici

- **Asintomatico**
- **Dolore toracico**
- **Versamento pleurico**
- **Dispnea progressiva**
- **Tosse secca o produttiva**
- **Dita a bacchetta di tamburo**
- **Test di funzionalità respiratoria variamente compromessi**

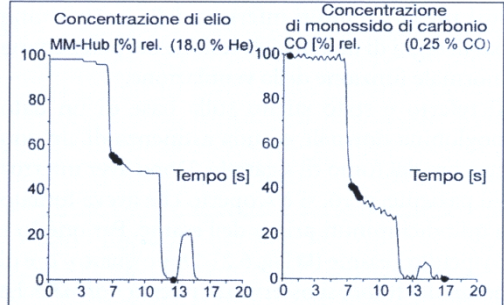
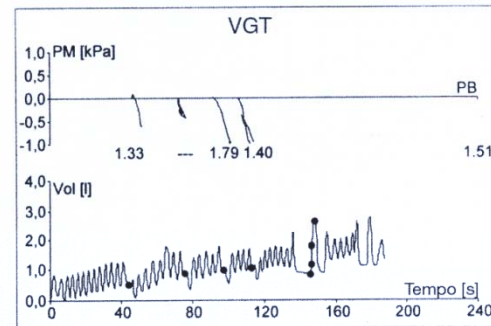
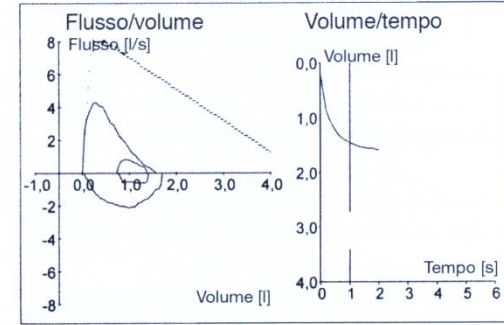
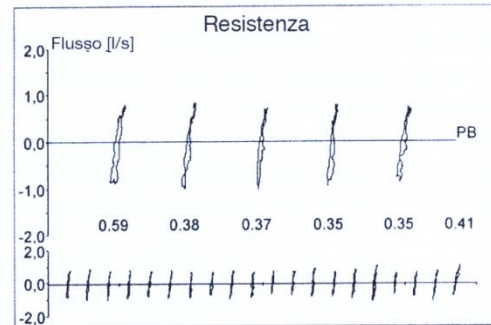
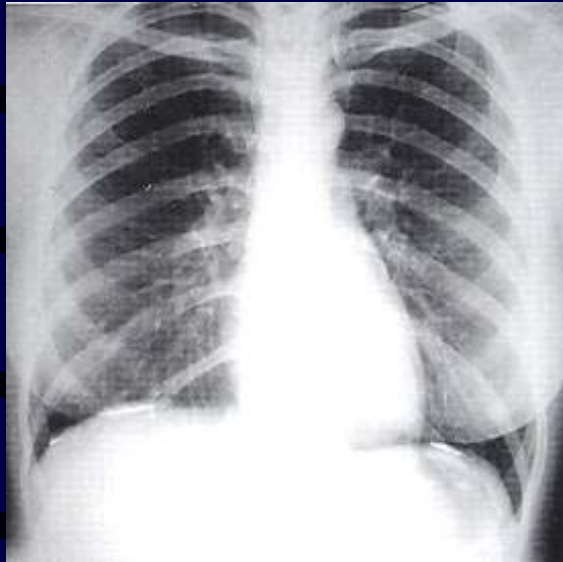
Fibrosi pleuro-polmonare da amianto

Aspetti radiologici



Fibrosi pleuro-polmonare da amianto

Aspetti funzionali



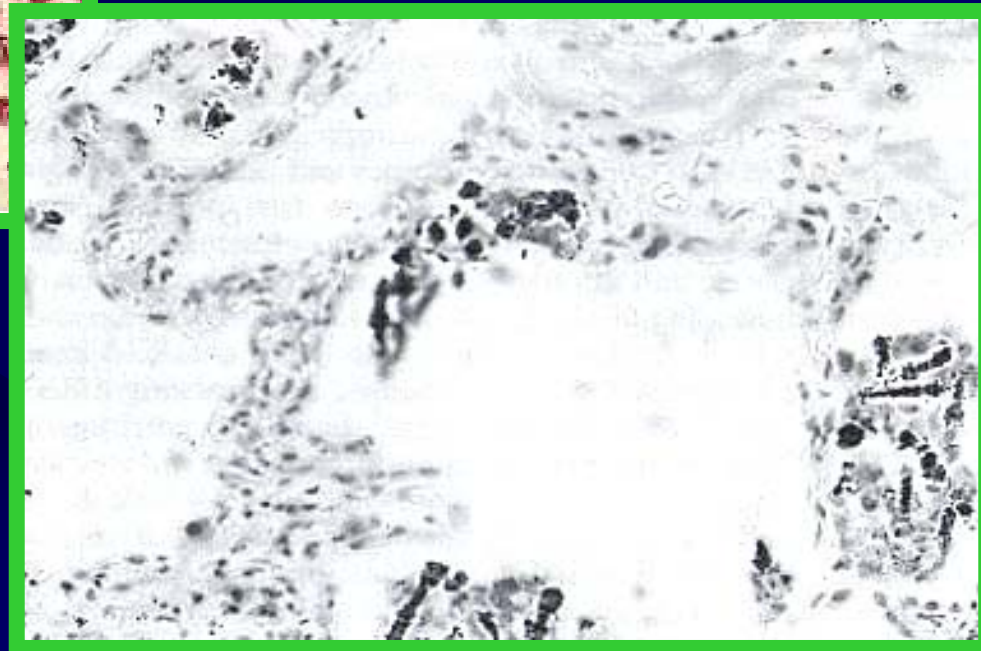
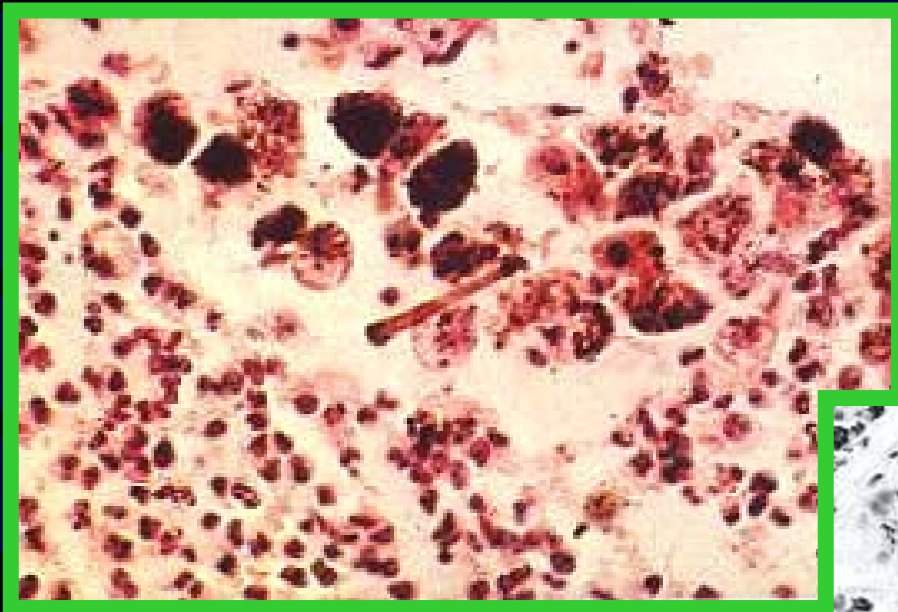
	Valore normale	Valore attuale	Valore attuale/ Valore normale
VCmax-B	4,61	1,79	39%
IRV-B	-	0,85	-
ERV-B	-	0,34	-
VT-B	-	0,59	-
FEV1	3,41	1,43	42%
FEV1/VCmax	75	76	101%
PEF	8,48	4,28	51%
MEF75	7,55	4,05	54%
MEF50	4,48	2,23	50%
MEF25	1,66	0,89	53%
PIF	-	2,13	-
RAWtot	< 0,30	0,41	136%
RAW-ex	< 0,30	0,42	140%
sRAWtot	< 1,18	0,61	52%
Gtot	-	2,46	-
TLC-B	7,54	2,95	39%
TGV-B	3,82	1,51	39%
RV-B	2,66	1,17	44%
RV/TLC-B	40	39	99%
TGV/TLC-B	58	51	88%
Diffusione del CO			
TLCO	11,18	9,70	87%
KCO	1,60	1,29	81%
Vin-He	5,12	5,41	106%
VA	-	7,32	-

Fibrosi pleuro-polmonare da amianto

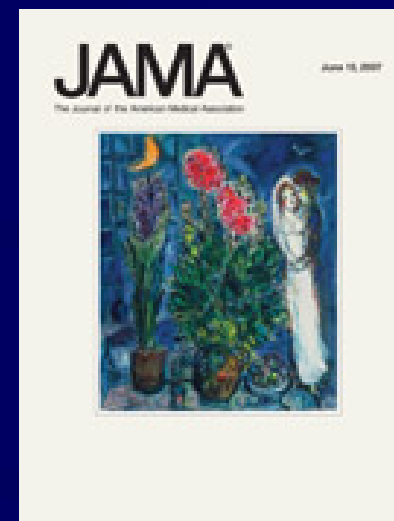
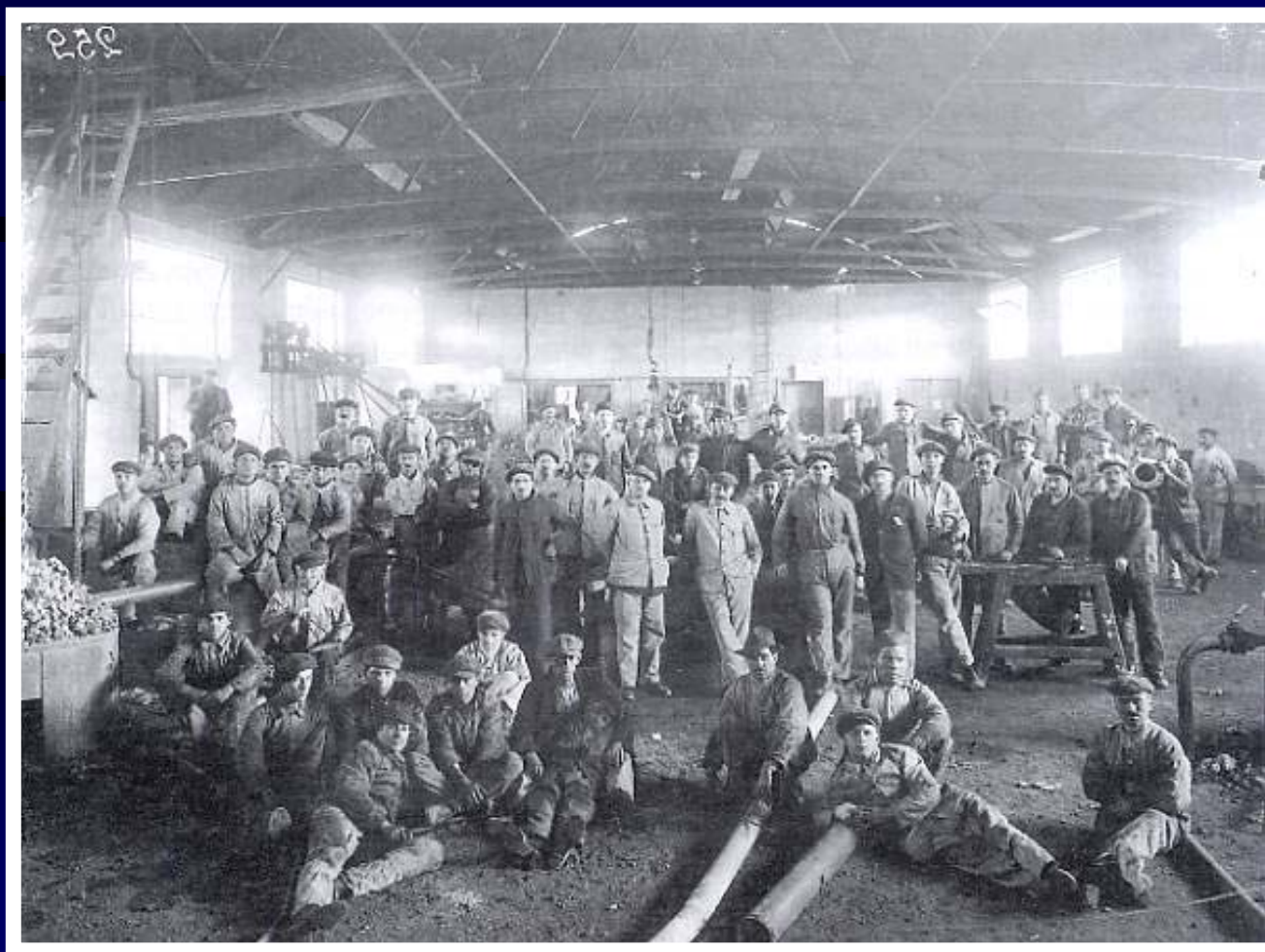
Alterazioni macroscopiche



Asbestosi – Anatomia patologica



**Selikoff IJ, Hammond E.C., Churg J :
Asbestos exposure and neoplasia.
JAMA, 188, 22 – 26, 1964**



Cancerogenesi da amianto

Il meccanismo della cancerogenesi da amianto non è noto. Le indagini sperimentali sembrano escludere una sua genotossicità e quindi si tende a ipotizzare che queste fibre minerali dotate di intenso potere adsorbente, concentrino a livello cellulare altri cancerogeni chimici, come ad esempio quelli del fumo, potenziandone gli effetti, oppure che sia la fibrosi interstiziale asbestosica a facilitare la cancerogenesi.

Tumore del polmone

- Può verificarsi in qualsiasi sede nel polmone
- La diagnosi e la stadiazione non differiscono dai tumori dei non esposti.



➤ **1,9 % in una casistica di 3383 esposti**

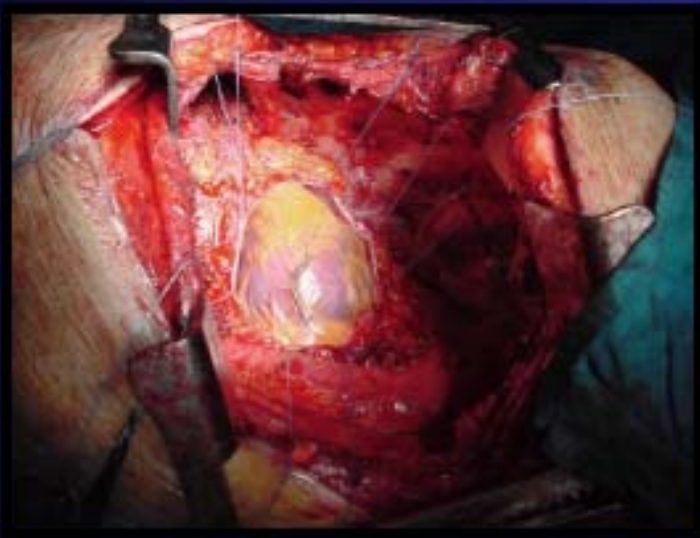
Ohar et al. Chest 125:744,2004

Incidenza del cancro polmonare in esposti all'amianto

Non esposti, non fumatori	7 casi / 100.000 persone: rischio (R) = 1
Non esposti fumatori (20 sig./die)	7 casi / 10.000 persone: R 10 volte maggiore
Esposti non fumatori	3 casi / 10.000 persone: R 5 volte maggiore
Esposti fumatori	3,5 casi / 1.000 persone: R 50 volte maggiore

MESOTELIOMA PLEURICO

“Neoplasia maligna che origina dalle cellule mesoteliali multipotenti”.



Altri Mesoteliomi

- Peritoneo
 - da migrazione delle fibre dalla pleura; non ci sono evidenze che il crisotilo ne sia capace; sperimentalmente in animali è stata dimostrata una migrazione delle fibre dall'intestino.
- Pericardio
 - rarissimo. Pare che sia «unrelated to asbestos»
- Tunica vaginale del testicolo
 - «related to asbestos» ma non si capisce come colpisca selettivamente la tunica risparmiando il peritoneo

Periodo di latenza

- Incubazione 15-40 anni (mediamente 35-40); una volta esposto ...se sensibile, → tumore. La latenza minore è stata di 14 anni!!
- Negli animali, riducendo la dose, si allunga la latenza fino a superare la vita dell'animale. L'aumento delle fibre aumenta macrofagi, citochine ...
- Nei tumori con lunga latenza, non vi è reazione del soggetto in quanto non vi è sviluppo antigenico associato al tumore

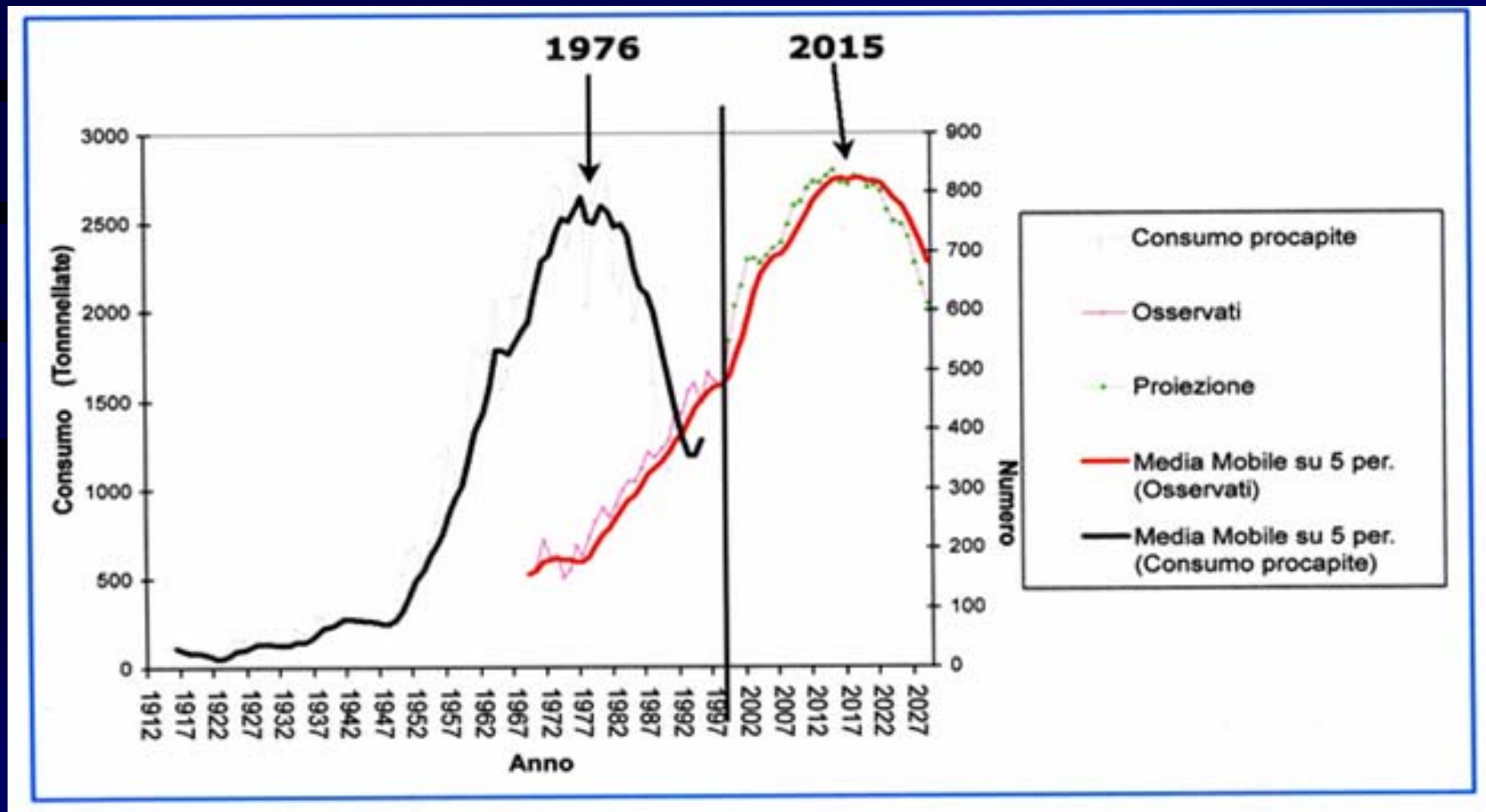
Dose-Risposta

- Non vi sono modelli ben stabiliti. Il processo neoplastico inizierebbe comunque subito dopo l'inizio dell'esposizione e la latenza tra questa e l'insorgenza sarebbe indipendente dal periodo di esposizione.
- La minima esposizione utile è di 6 mesi –1 anno a concentrazioni importanti.
- E' accettata una esposizione di 25 fibre/ml x anno.
- Anche senza una soglia riconosciuta, l'asbesto sarebbe un cancerogeno che agisce da promoter.

Dose soglia/Dose-Risposta

- Non esiste un livello di esposizione sotto il quale il rischio di malattia sia pari a zero
- L'assenza di un rapporto dose/soglia non deve essere confusa con l'assenza di una relazione dose/risposta
- Il rischio di contrarre la malattia è una funzione della durata e dell'intensità della esposizione

Consumo di amianto (1915-1992) e decessi per mesotelioma pleurico maligno osservati (1970-1999) e previsti (2000-2030) in Italia



Sorveglianza epidemiologica dei Mesoteliomi

- Il **programma italiano di sorveglianza epidemiologica dei casi di mesotelioma maligno** è sancito dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri n. 308 del 10 dicembre 2002, Regolamento per il modello e le modalità di tenuta del registro, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 31 del 7 febbraio 2003, che ha istituito presso l'INAIL un registro dei casi accertati di mesotelioma al fine di stimare l'incidenza della malattia in Italia, definire le modalità di esposizione, l'impatto e la diffusione della patologia nella popolazione e di identificare sorgenti di contaminazione ancora ignote.
- Il **Registro nazionale dei mesoteliomi (Renam)** si struttura come un network ad articolazione regionale. Presso ogni regione è istituito un Centro operativo (Cor) con compiti di identificazione di tutti i casi di mesotelioma incidenti nel proprio territorio e di analisi della storia professionale, residenziale, ambientale dei soggetti ammalati per identificare le modalità di esposizione ad amianto.
- Le modalità operative, la rete per la ricerca attiva dei casi, il questionario anamnestico e le modalità di classificazione e codifica della diagnosi di mesotelioma e dell'esposizione ad amianto sono definite dalle **Linee guida nazionali**, predisposte in collaborazione da INAIL e regioni.

Registro Nazionale dei Mesoteliomi



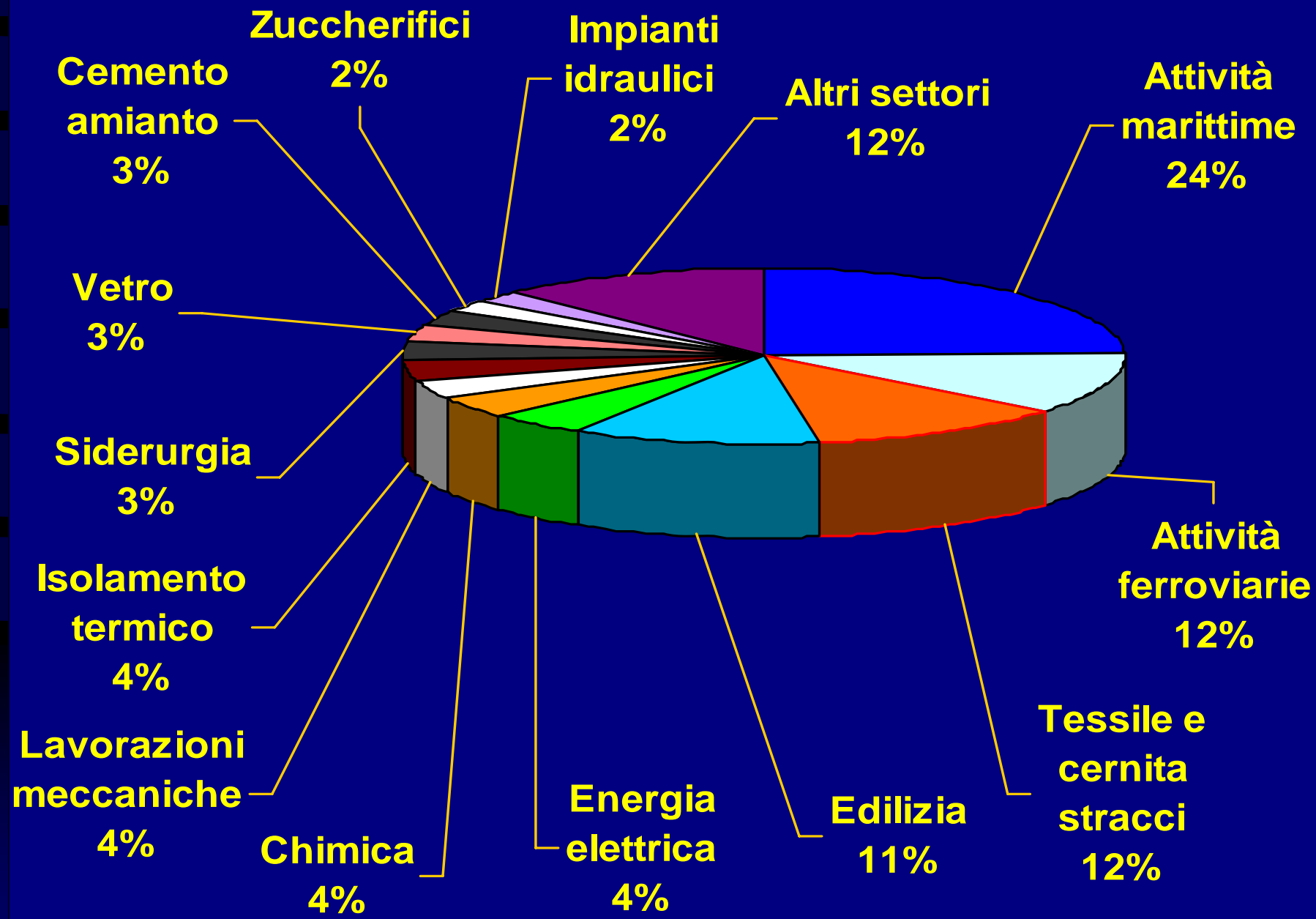
Tabella 2

Numero di casi di mesotelioma segnalati al ReNaM per sede anatomica di insorgenza e regione (Italia, 1993-2008, N=15.845)

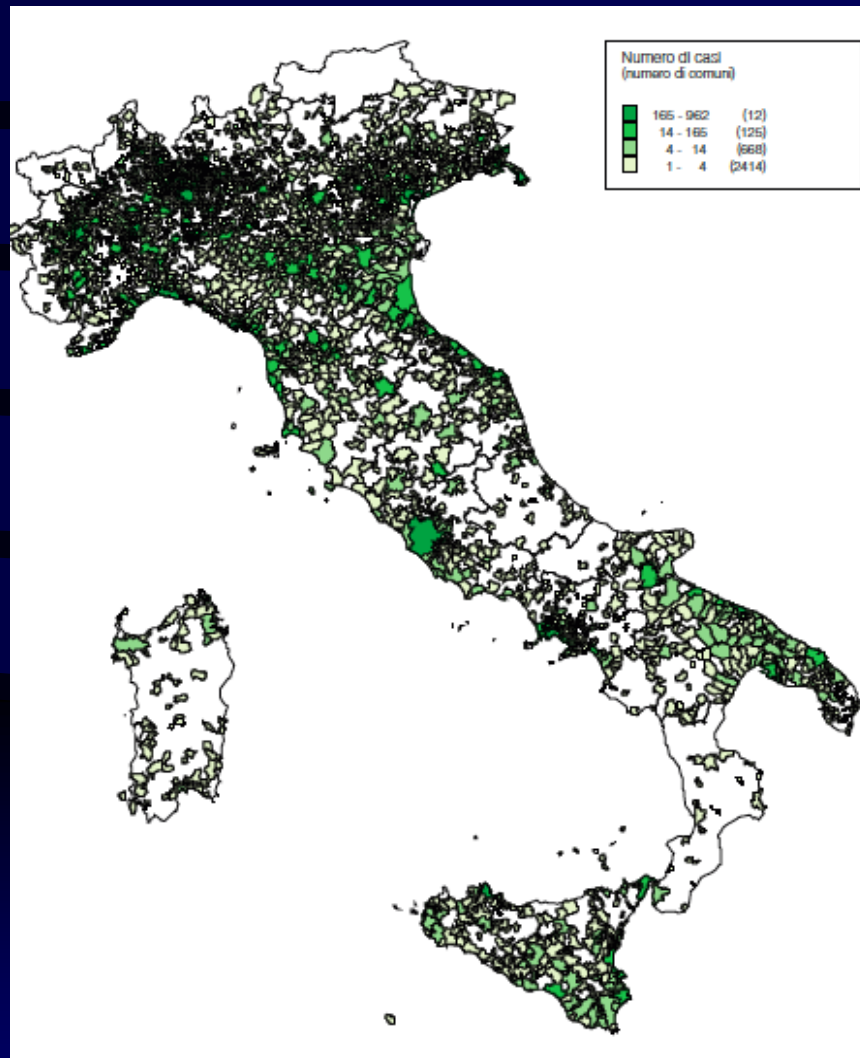
Regione	Sede anatomica di insorgenza				Totale
	Pleura	Peritoneo	Pericardio	Tunica vaginale del testicolo	
Piemonte	2.595 91,1%	241 8,5%	10 0,4%	3 0,1%	2.849 100,0%
Valle d'Aosta	23 95,8%	1 4,2%	0 0,0%	0 -	24 100,0%
Lombardia	2.626 93,5%	163 5,8%	7 0,2%	12 0,4%	2.808 100,0%
Veneto	1.206 91,9%	99 7,5%	2 0,2%	6 0,5%	1.313 100,0%
Friuli-Venezia Giulia	727 93,1%	49 6,3%	1 0,1%	4 0,5%	781 100,0%
Liguria	1.836 96,8%	57 3,0%	1 0,1%	3 0,2%	1.897 100,0%
Emilia-Romagna	1.294 90,4%	117 8,2%	7 0,5%	13 0,9%	1.431 100,0%
Toscana	912 94,0%	50 5,2%	4 0,4%	4 0,4%	970 100,0%
Umbria	49 92,5%	4 7,5%	0 -	0 -	53 100,0%
Marche	316 90,0%	33 9,4%	1 0,3%	1 0,3%	351 100,0%
Lazio	504 92,1%	42 7,7%	1 0,2%	0 -	547 100,0%
Abruzzo	56 96,6%	2 3,4%	0 -	0 -	58 100,0%
Campania	808 94,6%	41 4,8%	2 0,2%	3 0,4%	854 100,0%
Puglia	757 93,0%	53 6,5%	3 0,4%	1 0,1%	814 100,0%
Basilicata	66 94,3%	4 5,7%	0 -	0 -	70 100,0%
Calabria	24 85,7%	4 14,3%	0 -	0 -	28 100,0%
Sicilia	780 94,8%	41 5,0%	2 0,2%	0 -	823 100,0%
Sardegna	94 89,5%	10 9,5%	0 -	1 1,0%	105 100,0%
Provincia Autonoma Trento	63 91,3%	6 8,7%	0 -	0 -	69 100,0%
Totale	14.736 93,0%	1.017 6,4%	41 0,3%	51 0,3%	15.845 100,0%

Mesotelioma - Incidenza

- Neoplasia maligna non comune a prognosi infausta
- USA 2/1.000.000/anno (stima)
- Incidenze particolari per:
 - Regioni geografiche (siti industriali – aree geologiche)
 - Esposizione ambientale
 - Professioni particolari
- Sesso: maschi 85 – 90% (nelle femmine esposte tassi simili)



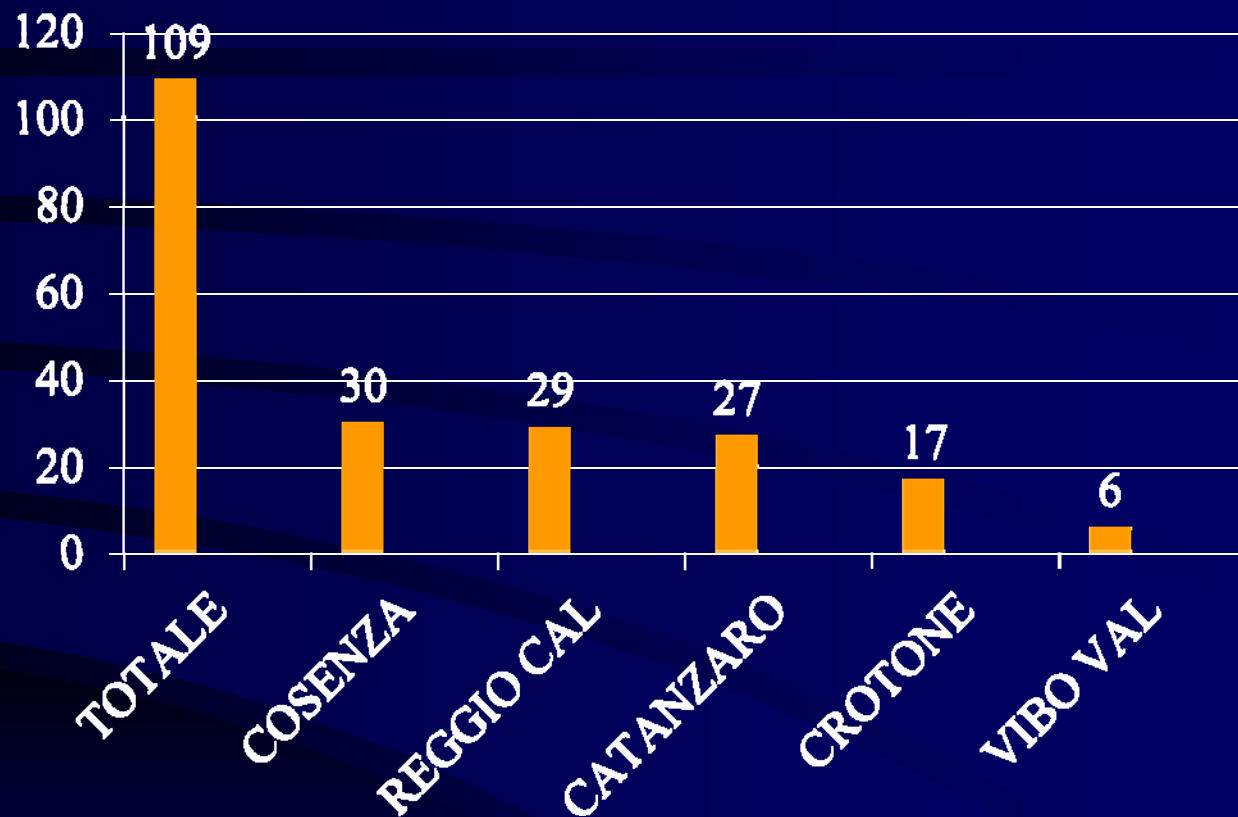
I numeri del MMP in Italia



Distribuzione per regione (1993-2008; Casi N. 14.736)

Regione	N.
Lombardia	2.626
Piemonte	2.595
Liguria	1.836
Emilia Romagna	1.294
Veneto	1.206
Toscana	912
Campania	808
Sicilia	780
Puglia	757
Friuli VG	727
Lazio	504

CASISTICA REGIONE CALABRIA 2004-2009



DIAGNOSTICATI IN CALABRIA = 76

DIAGNOSTICATI IN STRUTTURE EXTRAREGIONALI = 33

I numeri del MMP in Italia

N. Casi di mesotelioma nei due sessi negli anni 2005-2008 (93% MMP)

2005	2006	2007	2008
1.426	1.386	1.463	1.422

Tassi di incidenza del MMP (per 100.000) negli anni 2005-2008

Sesso	2005	2006	2007	2008
M	3,85	3,42	3,73	3,84
F	1,27	1,45	1,31	1,45

Incidenza del Mesotelioma pleurico in Italia

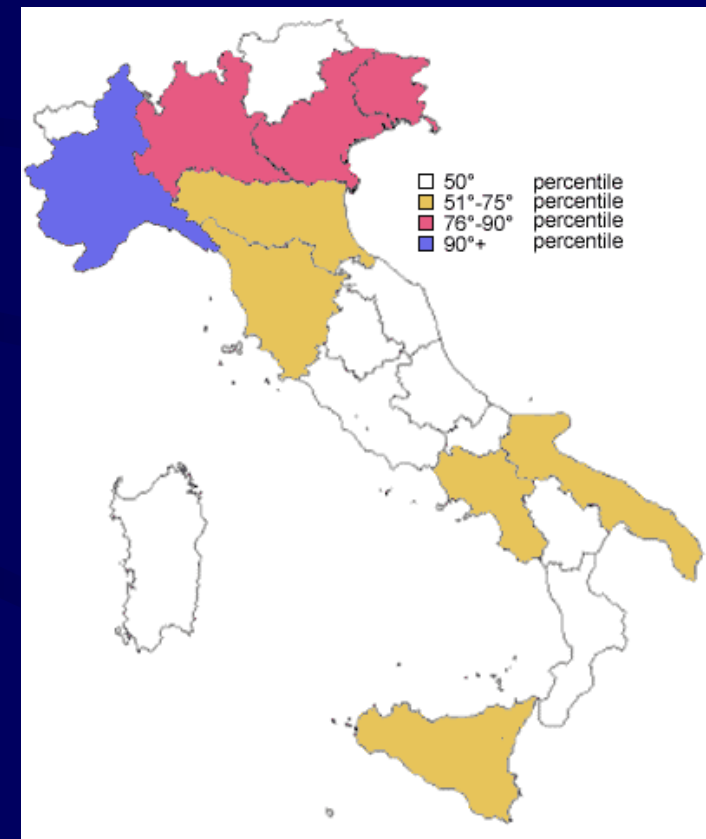
Non esposti :

maschi 0.5-1/100.000/anno

femmine 0.1-0.6/100.000/anno

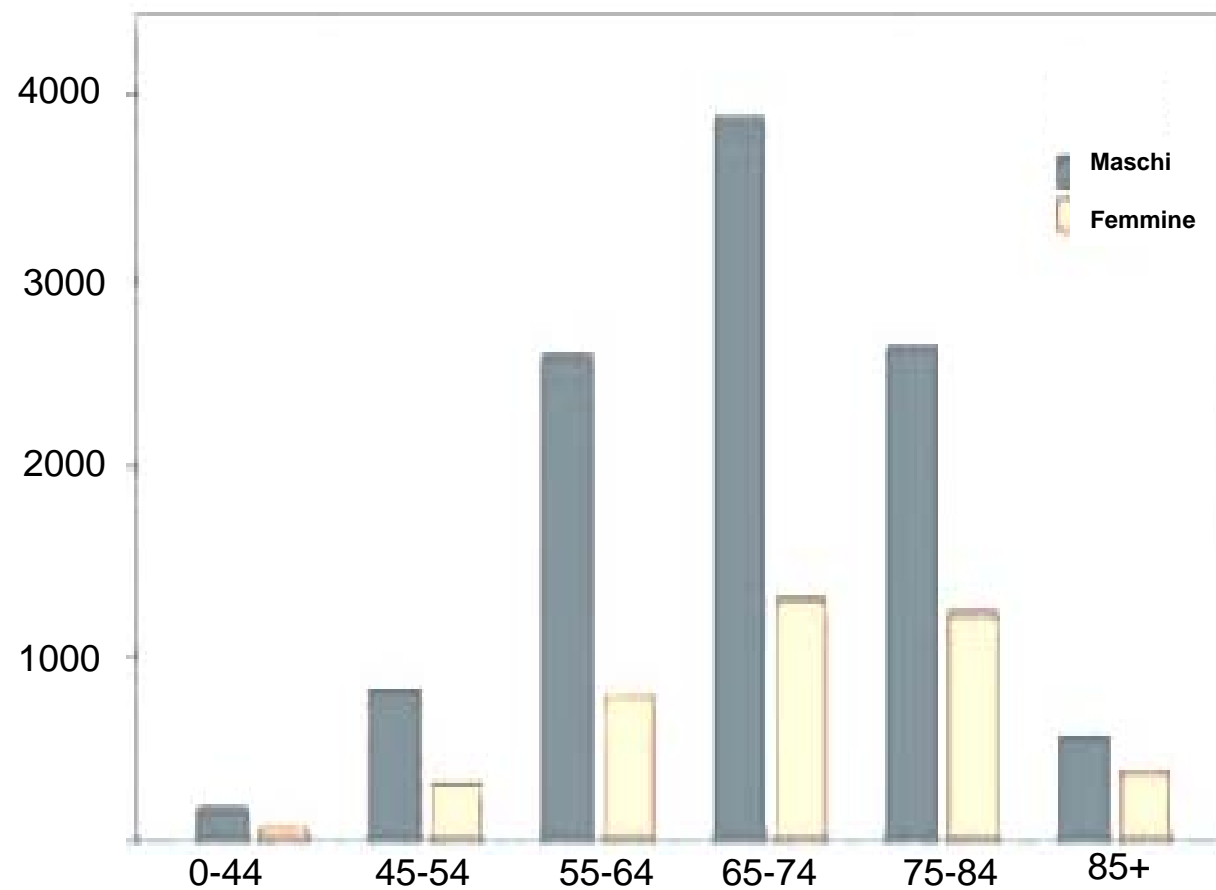
Esposti :

maschi e femmine 4-9/100.000/anno
(cioè 10 volte!)



Incidenza del Mesotelioma pleurico in Italia

Incidenza per età
(1993-2008; Casi N. 14.736)



Questioni epidemiologiche aperte: Esposizione ambientale e casi di mesotelioma

Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi ha documentato che circa il **5%** dei casi di mesotelioma rilevati originano da esposizioni di tipo ambientale ed un ulteriore **4%** da esposizioni di tipo familiare

Questi soggetti ammalati non hanno alcun tipo di riconoscimento

Il «caso» **BIANCAVILLA ETNEA**



Perche' non tutti gli individui esposti
all'amianto sviluppano un
Mesotelioma?

Ci sono forme ereditarie di
Mesotelioma?

**Livelli di
esposizione
all'amianto**

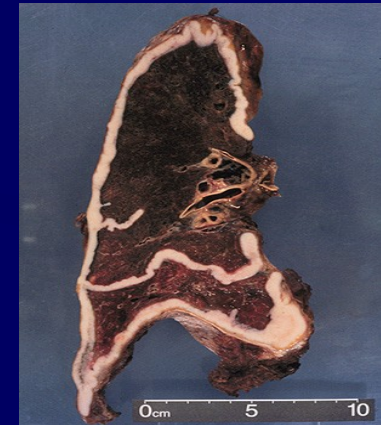
**Fattori
genetici**

BAP1

- **BCRA1 tumore associato**
- **Ereditarietà: BAP1 Familial Cancer Syndrome**
- **Correlazione con il melanoma cutaneo**
- **Sono stati descritti casi di mesotelioma ereditario**
- **Incidenza 25-70%**

Sintomi d'esordio

• DISPNEA	58%
• DOLORE TORACICO	34%
• TOSSE	27%
• ASTENIA	10%
• FEBBRE	8%
• CALO PONDERALE	7%



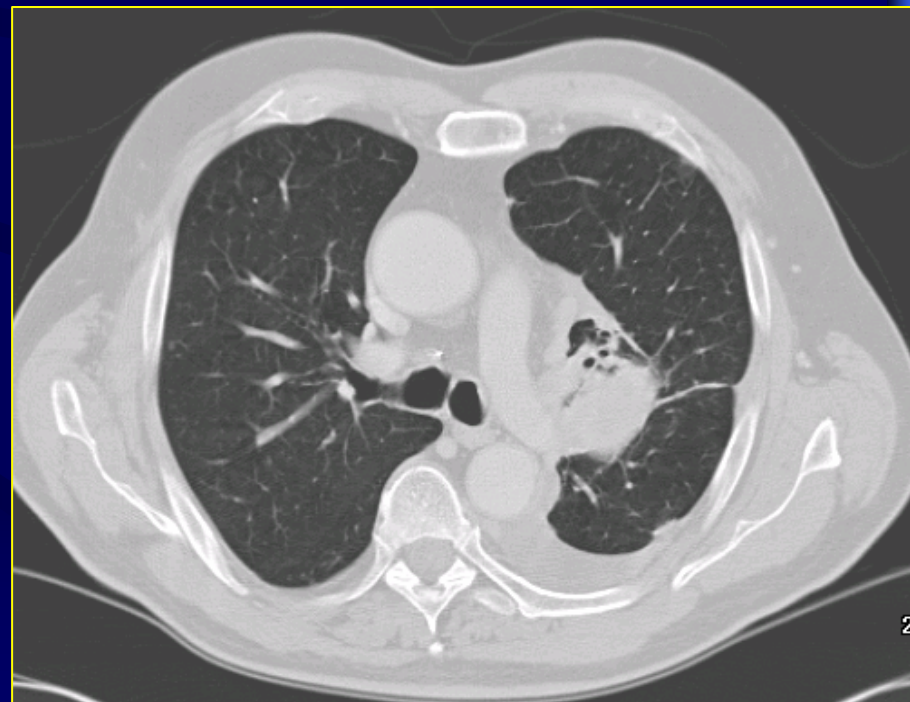
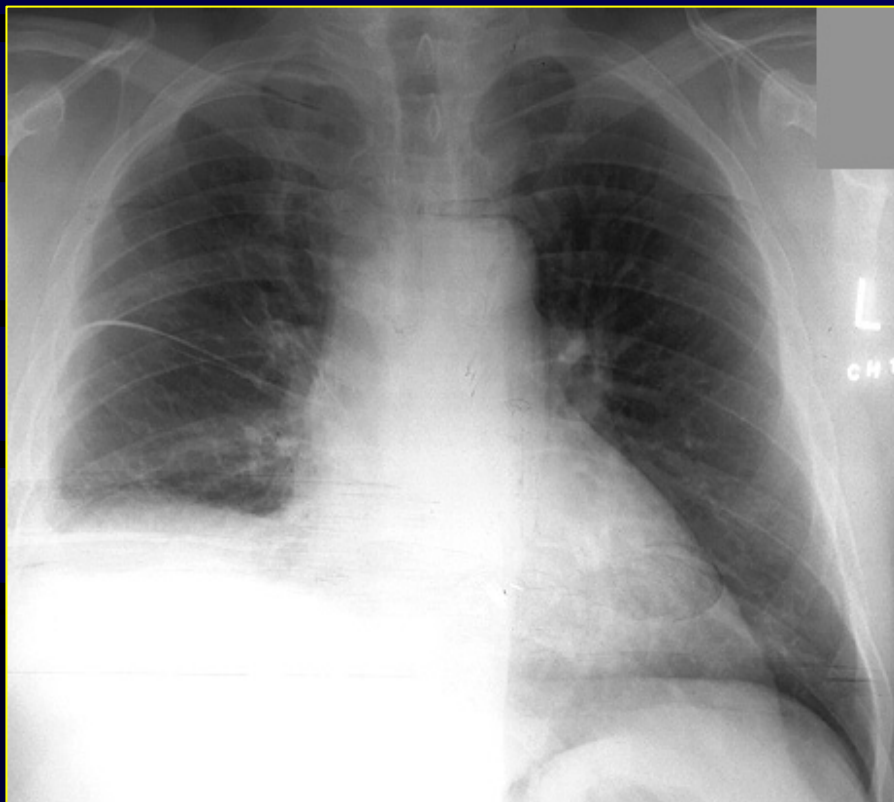
RISCONTRO OCCASIONALE 9.7%

Mesotelioma pleurico

Aspetti clinici



Segni radiologici



Versamento pleurico

- Segno molto importante e molto precoce del mesotelioma pleurico

Rx torace

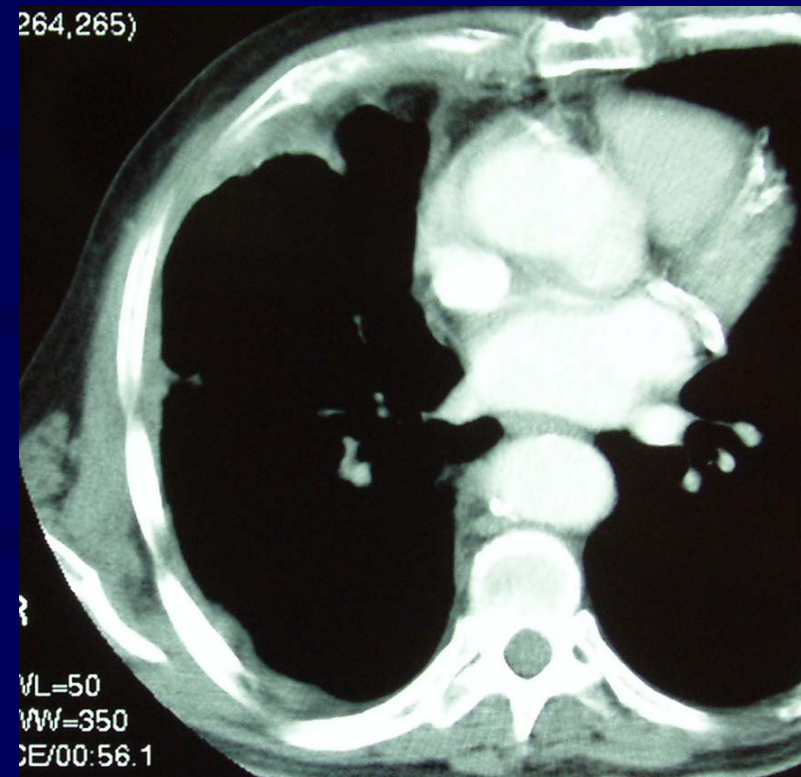
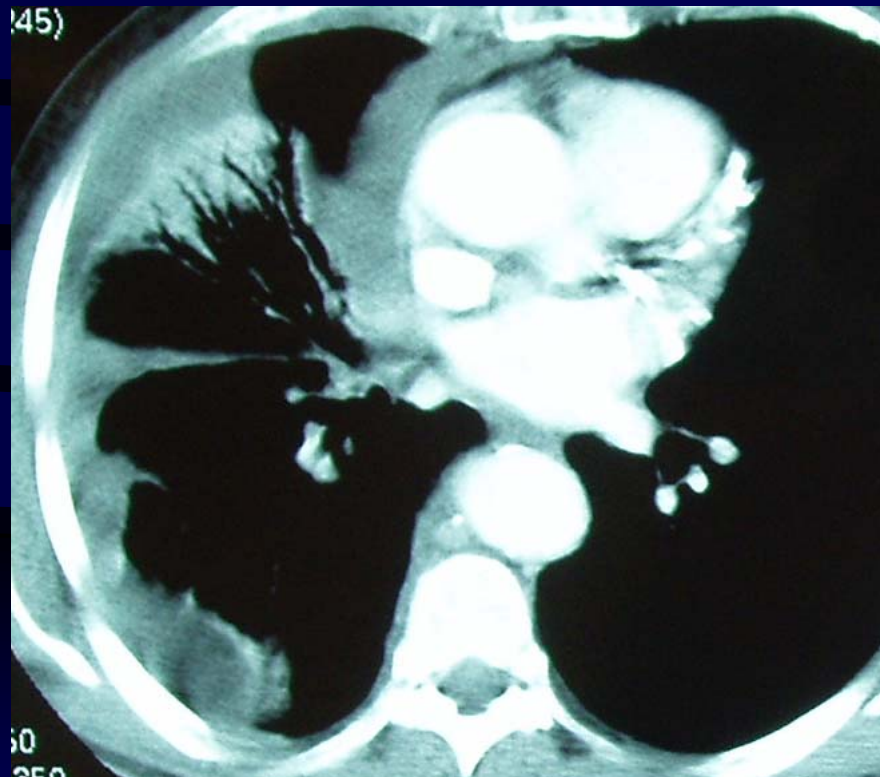


Ecografia



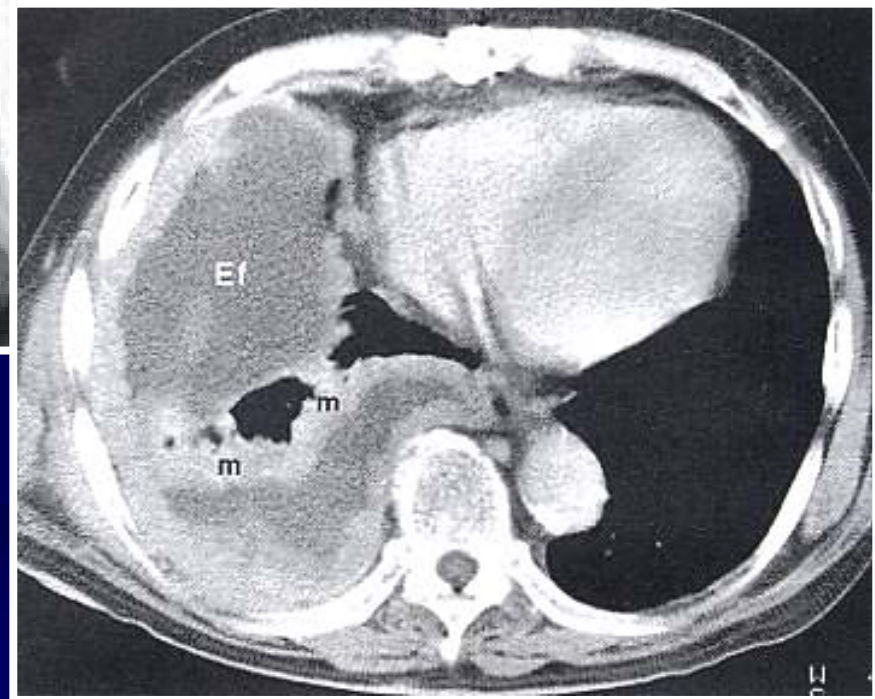
Mesotelioma pleurico

Aspetti radiologici

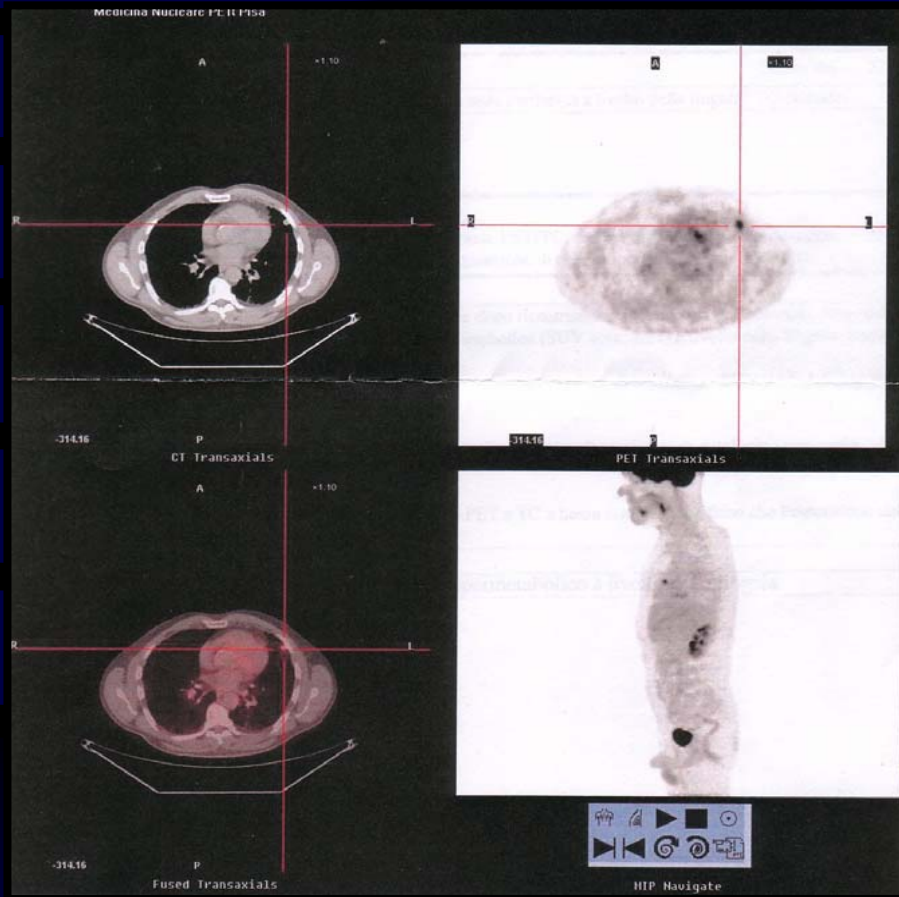


Mesotelioma pleurico

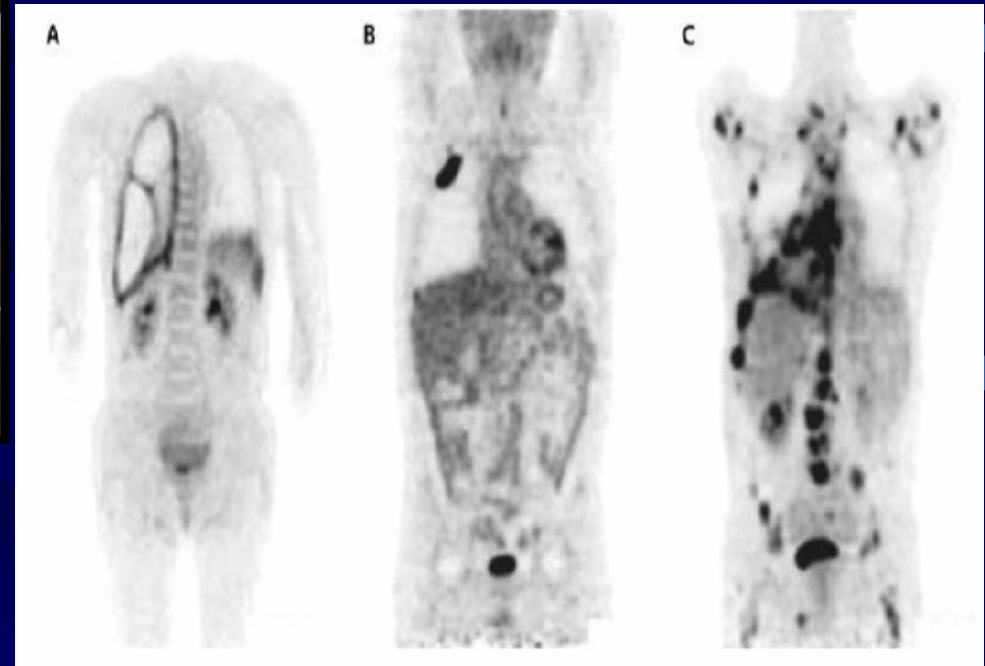
Aspetti radiologici



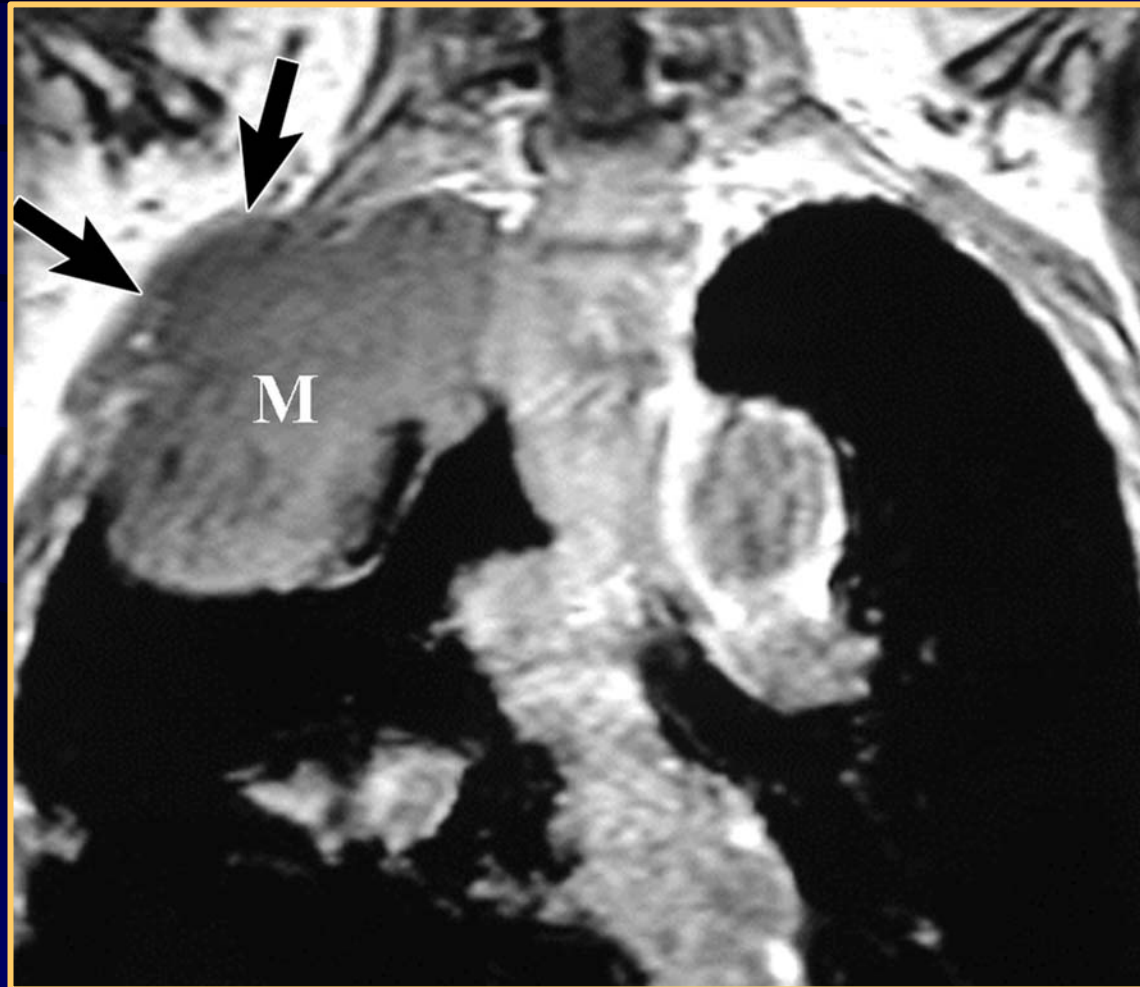
PET/TC



SUV max 2,67
(v.n. <2,5)



RMN



MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Con gli adenocarcinomi metastatici (forme epiteliali)
- Con le pachipleuriti benigne (forme desmoplastiche)

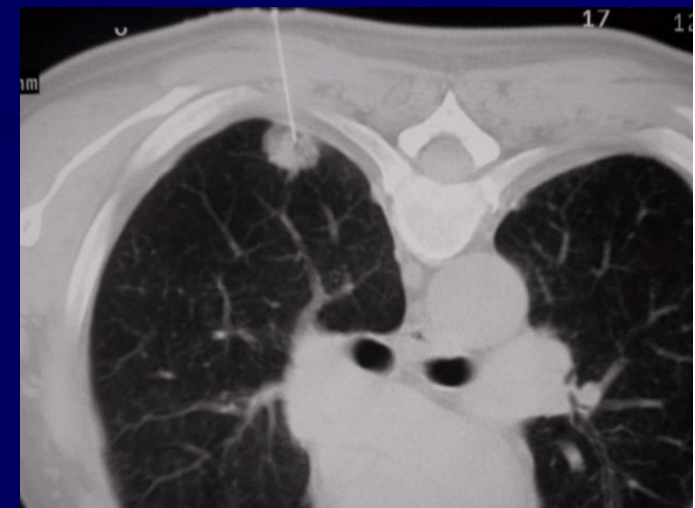
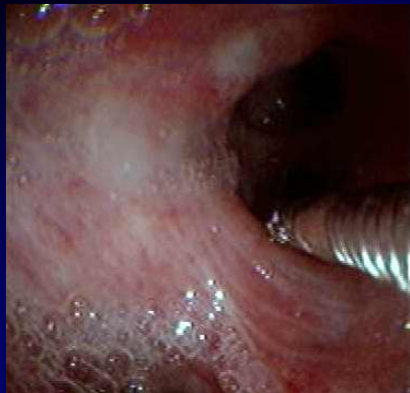
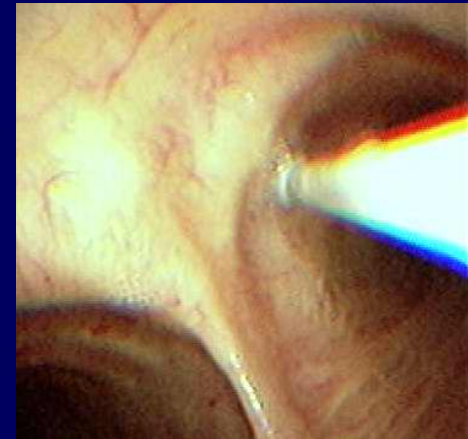
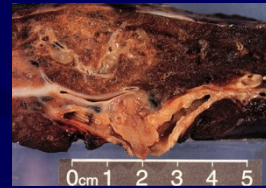
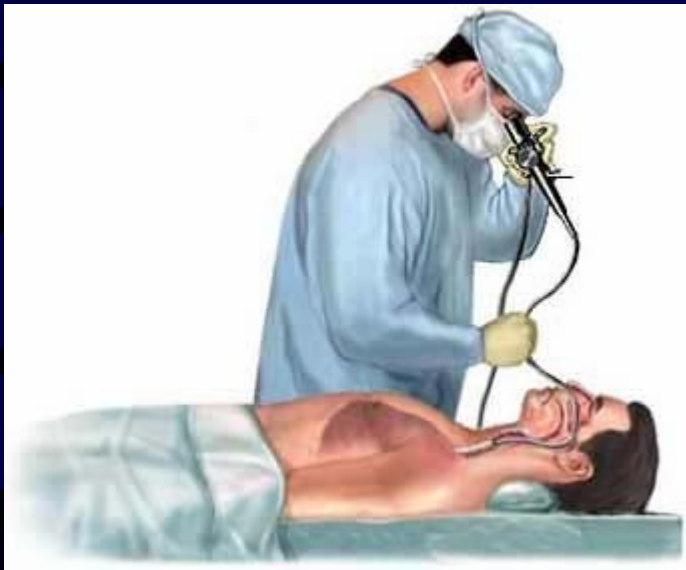


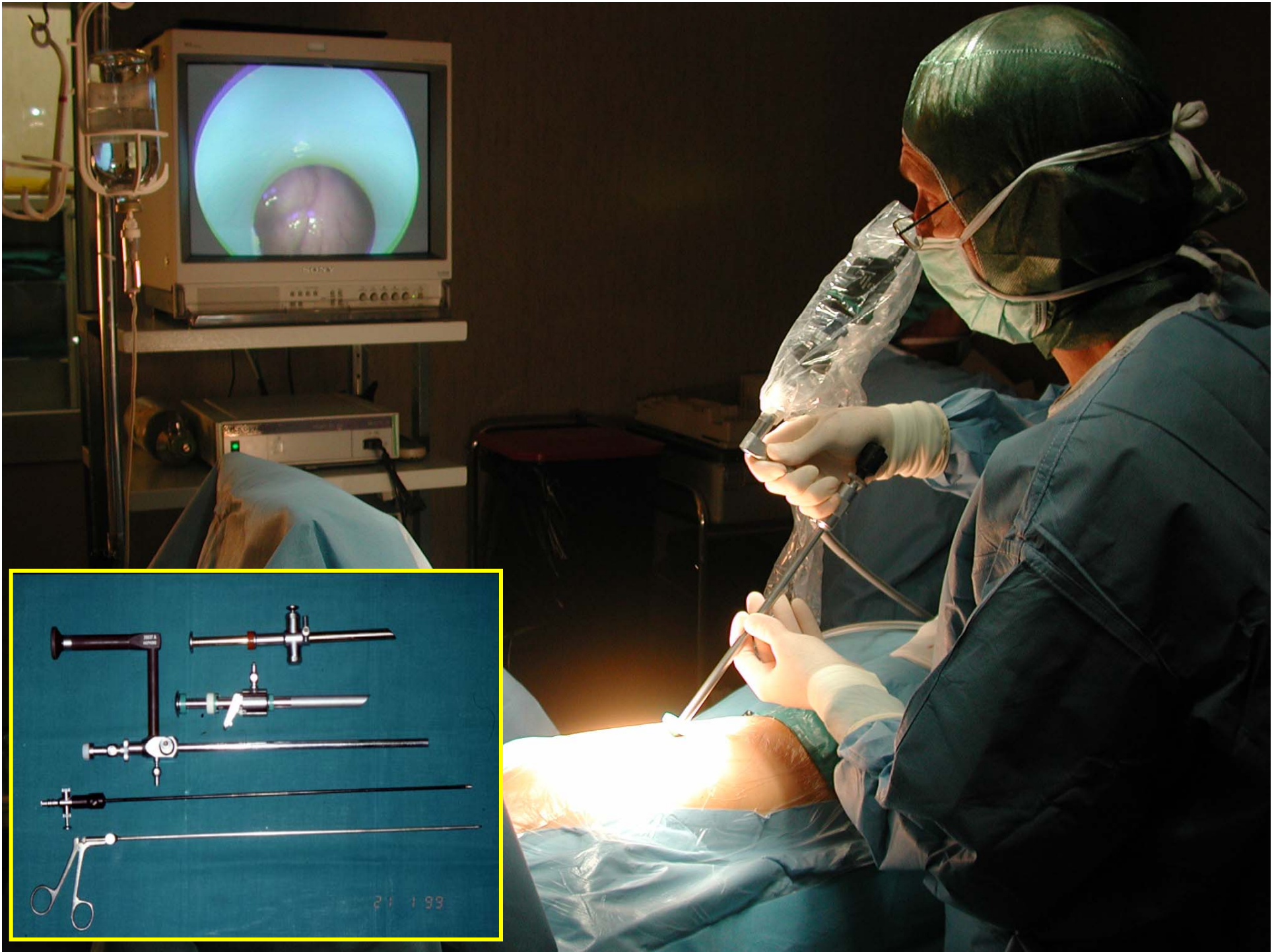
Procedure per diagnosi di certezza

- LIQUIDO PLEURICO?
- BIOPSIA PLEURICA
- AGOBIOPSIA
TRANSTORACICA
- TORACOSCOPIA Medica
- VATS (chirurgica)



Procedure invasive





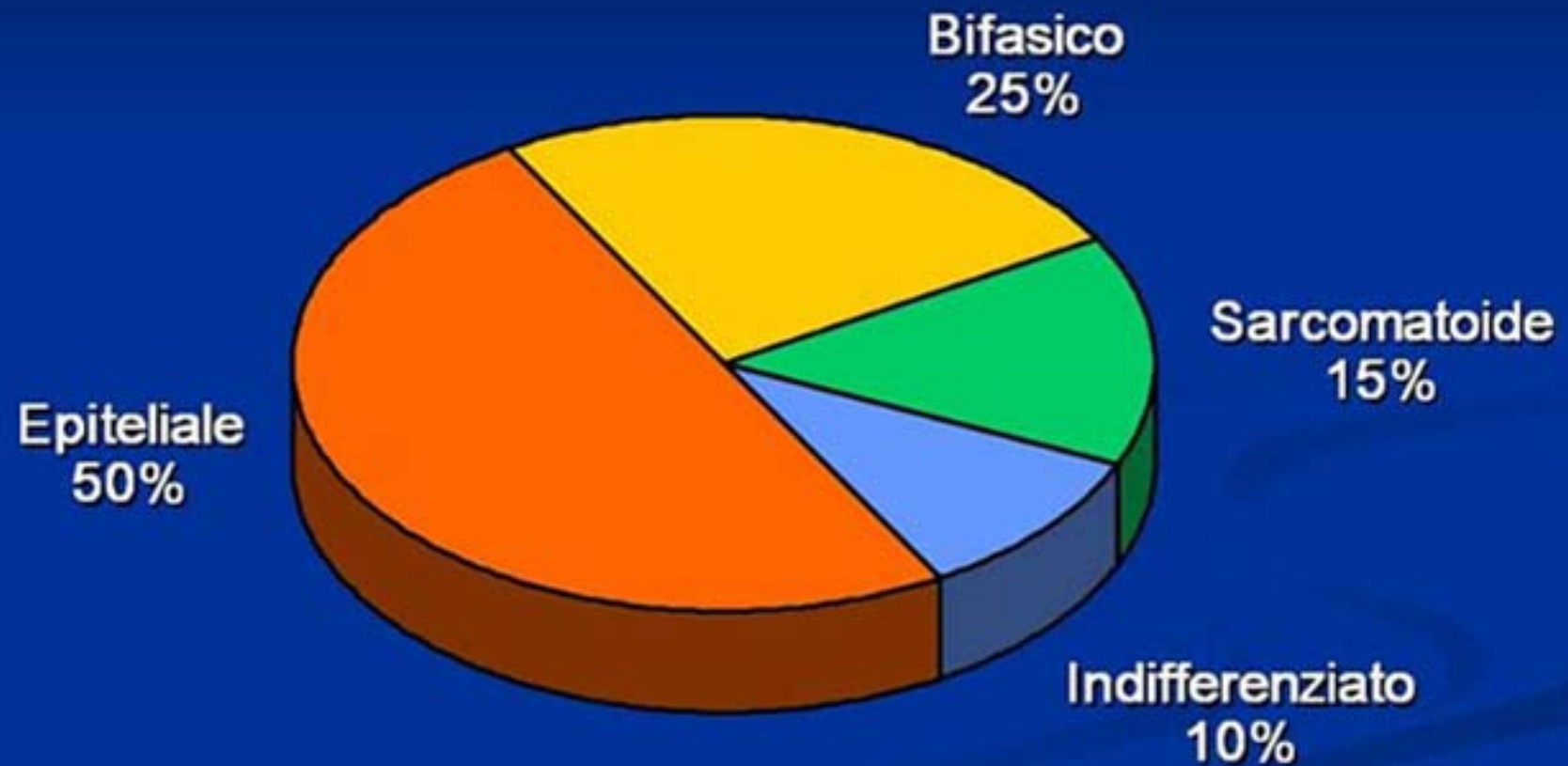
Mesotelioma pleurico

Aspetti anatomopatologici



MESOTELIOMA PLEURICO MALIGNO

TIPI ISTOLOGICI E FREQUENZA



Battifora H and McCaughey WTE: Tumors of the Serosal Membranes, AFIP Fascicle #15

Diagnosi e Stadiazione

- **Tumore**
- **N linfonodi mediastinici**
- **Metastasi a distanza**

STADIAZIONE (Brigham System)

Stadio I: malattia intrapleurica resecabile: polmone
diaframma pericardio siti precedente biopsia; N zero

Stadio II: tutti i casi dello stadio I ma con margini di
sezione positivi e/o adenopatia intrapleurica metastatica

Stadio III: estensione locale alla parete toracica, visceri
mediastinici, invasione transdiaframmatica, peritoneo,
adenopatia metastatica extrapleurica

Stadio IV: metastasi a distanza



Sugarbaker DJ 1999

MPM - TRATTAMENTO

• **ASTENSIONE**

• **SINGOLE MODALITA'**

- **chirurgia**
- **radioterapia**
- **chemioterapia**
- **immunoterapia**
- **terapia genica**

• **TERAPIE COMBinate**

Pleurodesi con Talco

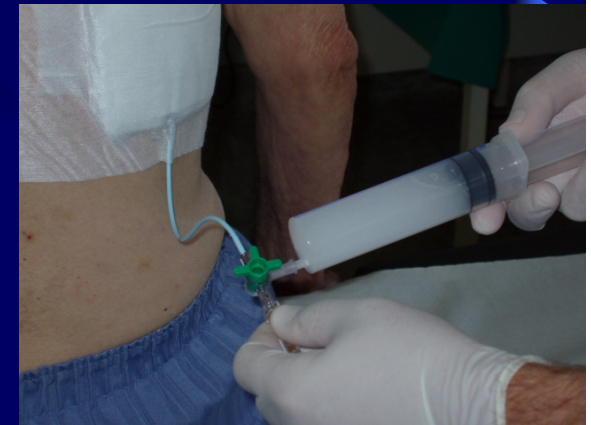
- Agente sclerosante ideale:
TALCO, 3-5 grammi asbestos-free



- **TECNICA DI ELEZIONE**

TALC POUDRAGE PER VIA TORACOSCOPICA

- **IN ALTERNATIVA**
TALCO SLURRY



Talcaggio toracoscopico



Terapia

- **Chemioterapia**
- **Radioterapia**
- **Chirurgia**
- **Multimodale**



MESOTELIOMA PLEURICO

TRATTAMENTO

RADIOTERAPIA

- Palliativa
- Adjuvante post-pneumectomia
- Post-videotoracosopia-toracotomia

CHEMIOTERAPIA

- Adjuvante
- Neoadjuvante
- Primaria

MESOTELIOMA DIFFUSO MALIGNO

CHEMIOTERAPIA

- Risposta obiettiva bassa (circa 20-25%)
- Migliori risultati in terapie di combinazione a più farmaci

La chemioterapia è parte integrante del trattamento trimodale

MPM - CHIRURGIA

- ❑ **PLEURECTOMIA / DECORTICAZIONE (PD)**
- ❑ **PLEUROPNEUMONECTOMIA**
(pneumonectomia extrapleurica) (PP)

- **Trattamento combinato**
- **Massima citoriduzione**

Mesotelioma - Prognosi

- **Decorso progressivo** sulla superficie pleurica e anche verso lo spazio pleurico e pericardico, diaframma e peritoneo
- **Prognosi infausta** – scarsa la sopravvivenza “a lungo termine” : 7(2,5%)/281 pazienti sopravvissuti a 5 anni (Brenner J e al., Cancer, 1982 – Chailleux E e al., Chest,1988)
- **Fattori prognostici negativi**: istotipo non epitelioide, stadio avanzato, sesso maschile, trombocitosi
- Con chirurgia precoce (pleurectomia/decorticazione): sopravvivenza 45% a 2 anni – 27% a 5 anni (Sugarbaker DJ e al., AS, 1996)
- **Chirurgia demolitiva altamente invalidante**

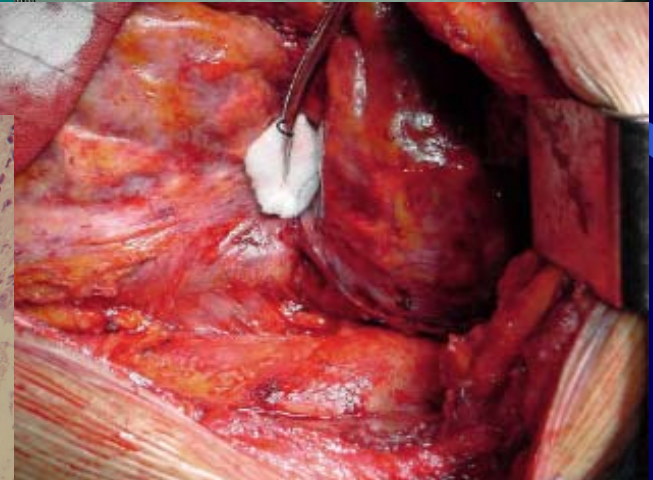
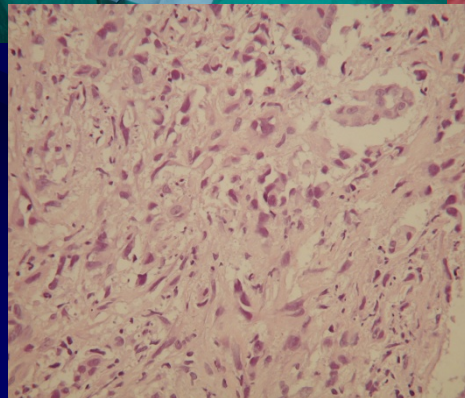
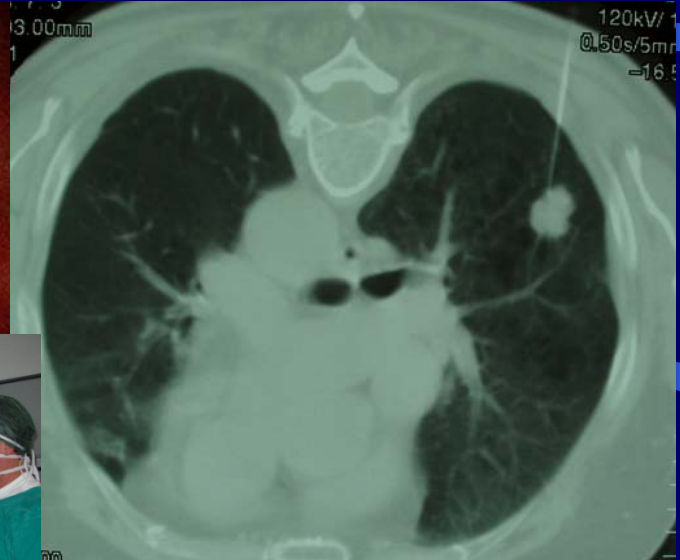
Eta' e sopravvivenza (mesi)

- **< 65 ANNI** → **18 ± 10 (3,6-31,7)**
- **> 65 ANNI** → **11,5 ± 7 (1,5-24)**



Malattia multidisciplinare

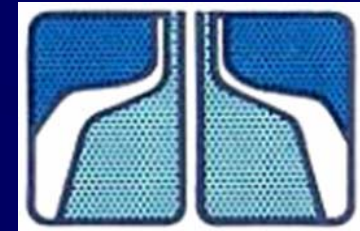
- pneumologo
- patologo
- radiologo
- anestesista
- chirurgo
- oncologo
- radioterapista
- cardiologo



Grazie per l'attenzione



Francesco Romano



U.O.C. di Pneumologia
Azienda Ospedaliera di Cosenza

f.romano@aocs.it

