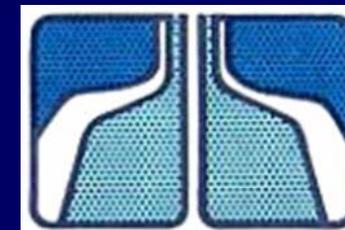




PerCorsi Formativi

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

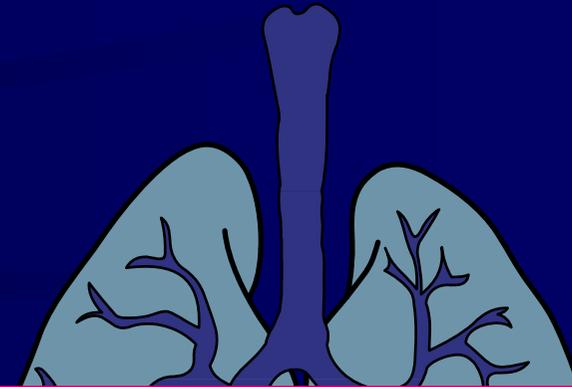
## Definizione

***“Un aerosol è una sospensione di particelle – liquide o solide – di diametro compreso tra 0,001 e 100  $\mu\text{m}$  – 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"*

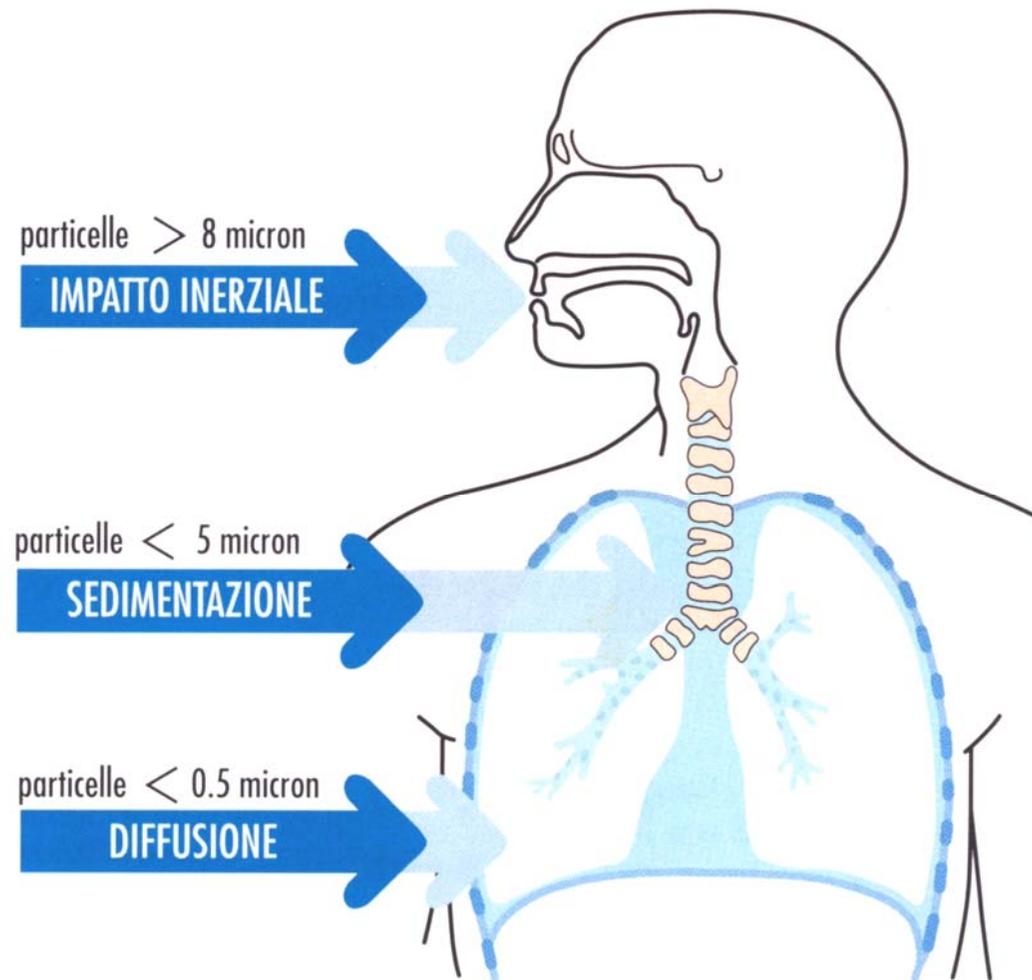
Wang Chung-Yu  
(1568-1644 d.C.)



**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.**

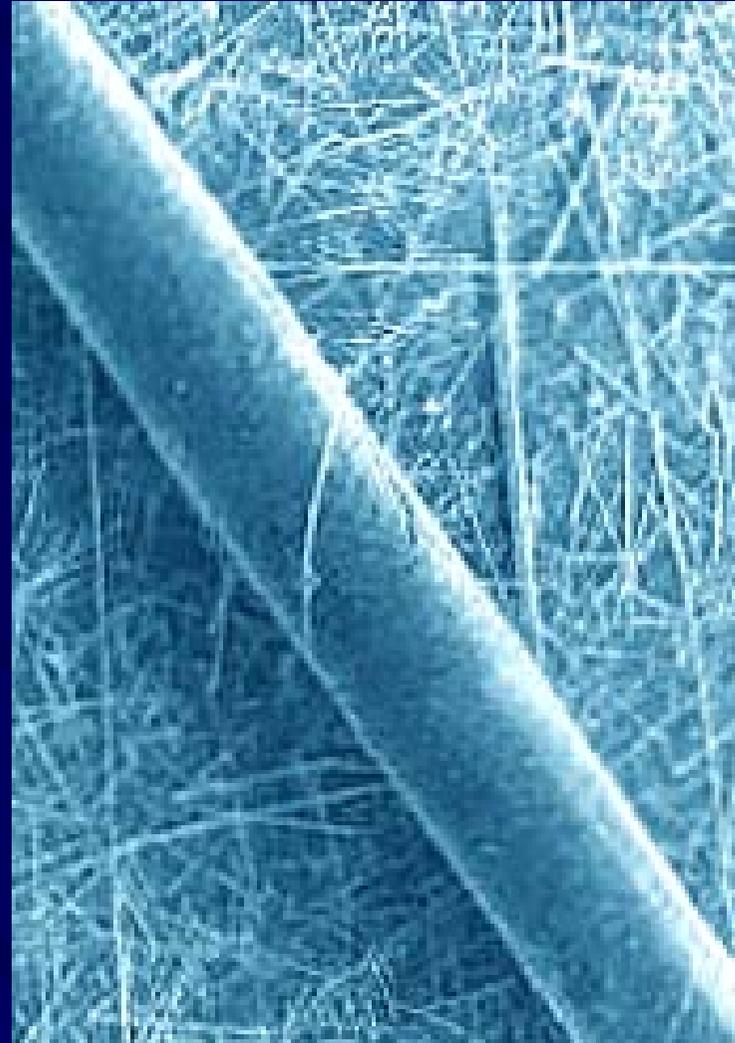


# Modalità di deposizione degli aerosol nelle vie aeree

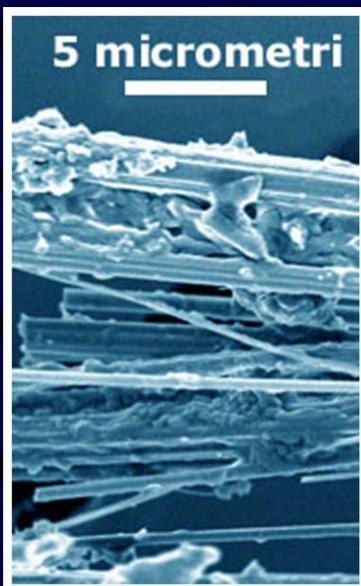


# Diffusione dell'amianto

- 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/m<sup>3</sup>



# Amianto e rischi per la salute

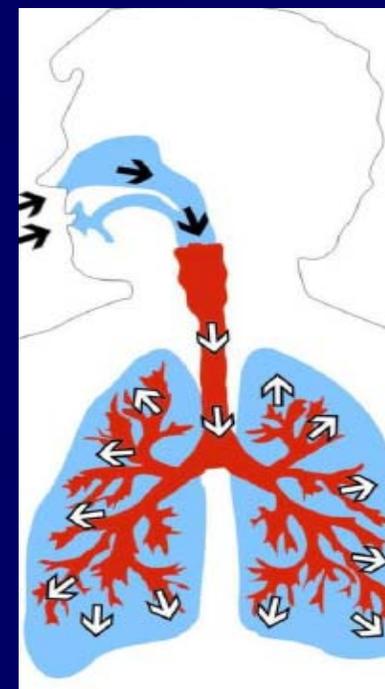


## Pericolo di inazione

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

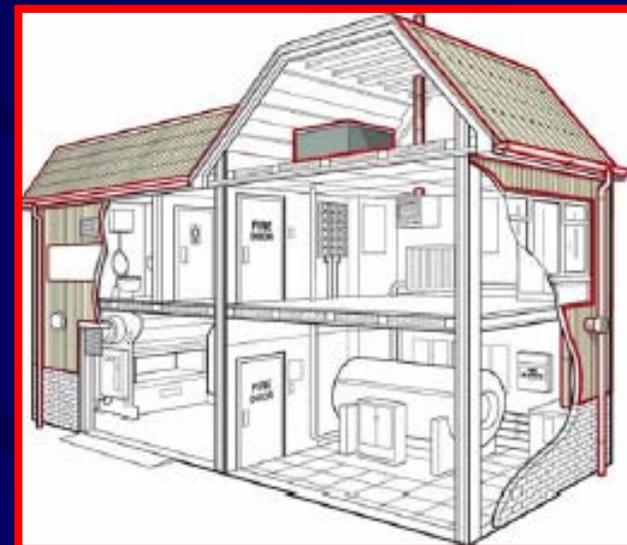
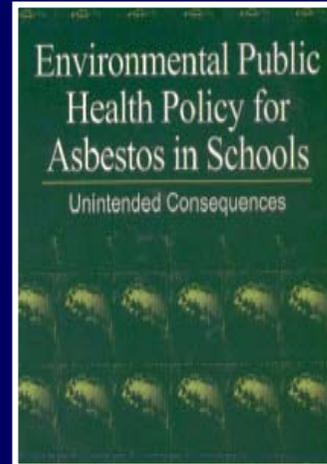
<b>LUOGO DI ESPOSIZIONE</b>	<b>ANNI</b>	<b>N° DI ESPOSTI</b>
<b>Miniera di crocidolite Wittenoom, Australia</b>	<b>1938-66</b>	<b>6.000</b>
<b>Cava di crisotilo Balangero, Italia</b>	<b>1946-87</b>	<b>1.100</b>
<b>Miniera di crocidolite Prov. Capo, Sudafrica</b>	<b>1970</b>	<b>12.000</b>
<b>Cantieri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

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

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

# 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*

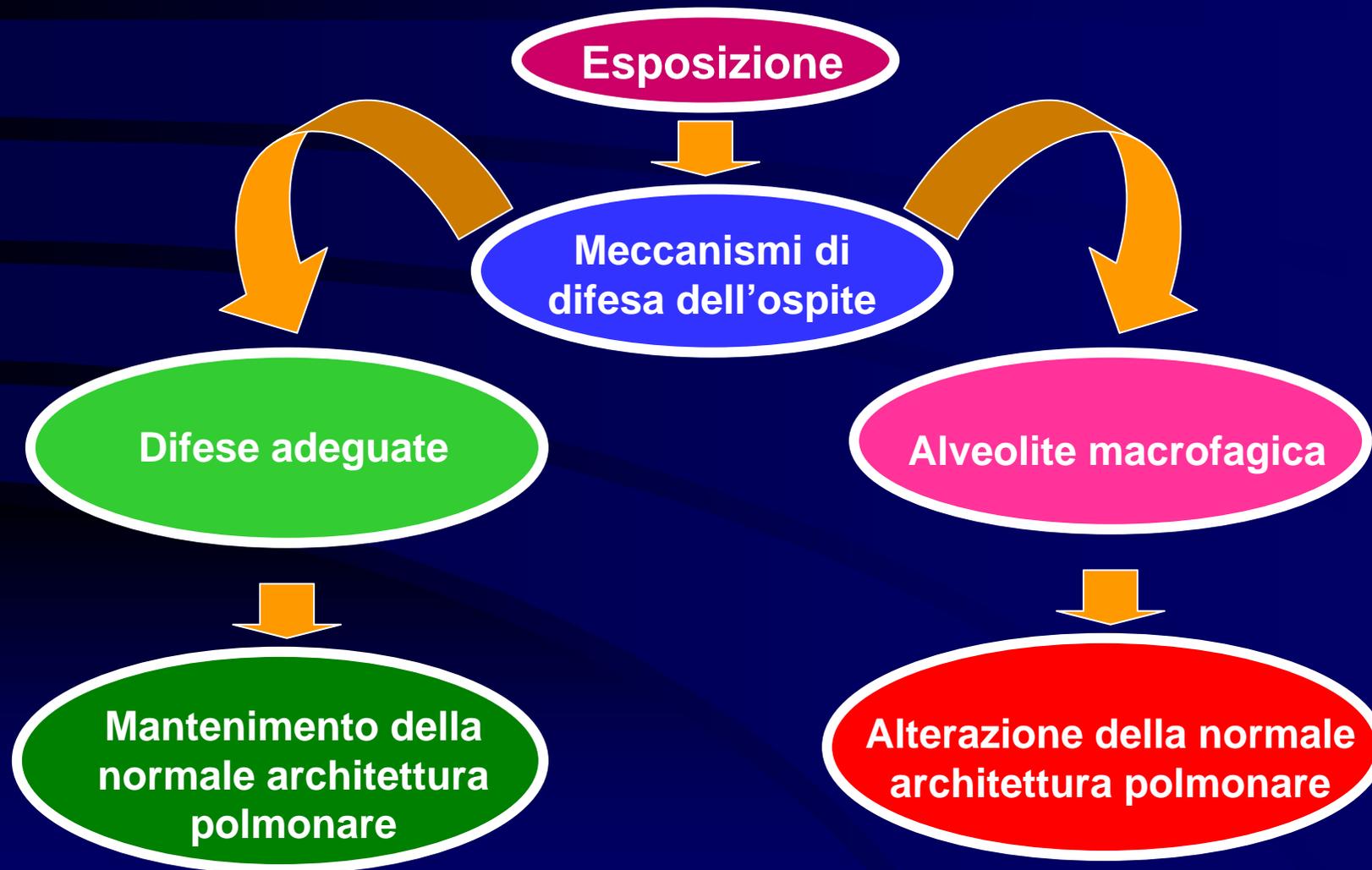
**Asbestosi**  
*Progressivo ispessimento del tessuto connettivo nei polmoni*

**Cancro polmonare**

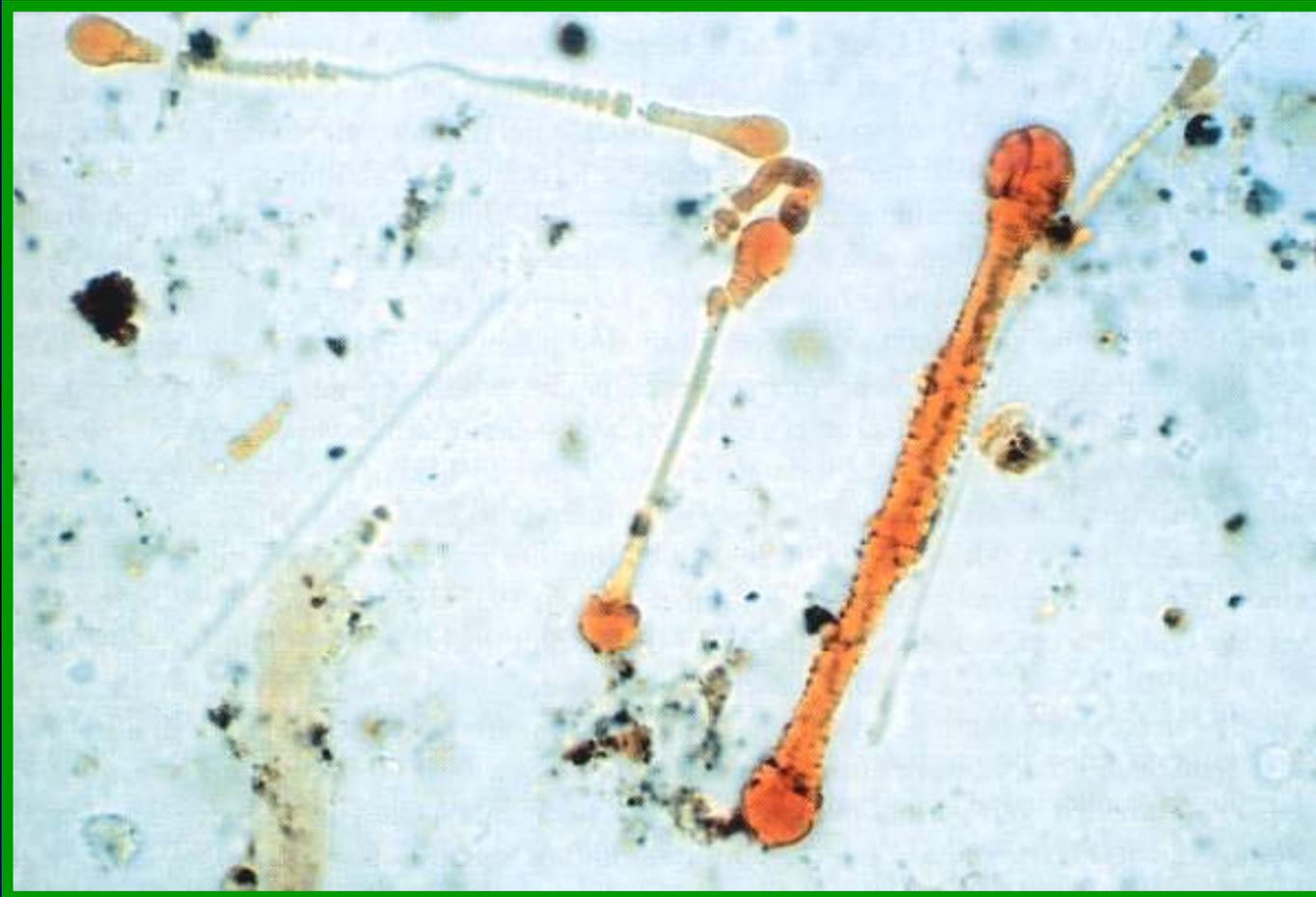
**Mesotelioma**  
*Tumore maligno della pleura e del peritoneo*



# Conseguenze dell'esposizione cronica ad alte concentrazioni di particolato inorganico



# Corpi dell'amianto

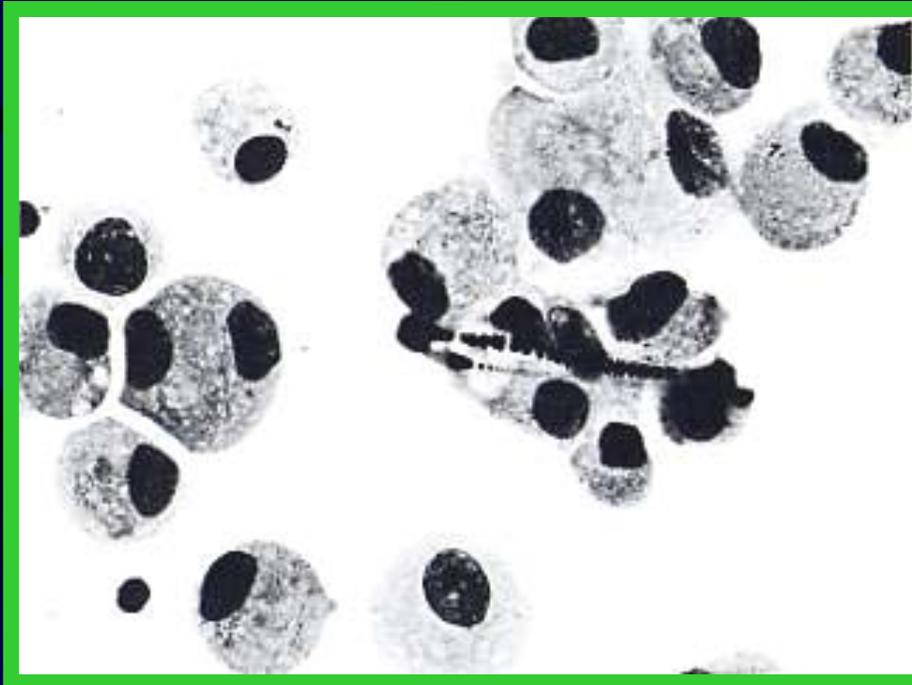


# Corpi dell'amianto



London Scientific Films/Oxford Scientific Films

# Alveolite macrofagica da esposizione cronica all'amianto



# Principali patologie correlate all'amianto

Placche pleuriche



Asbestosi



Ca. polmone



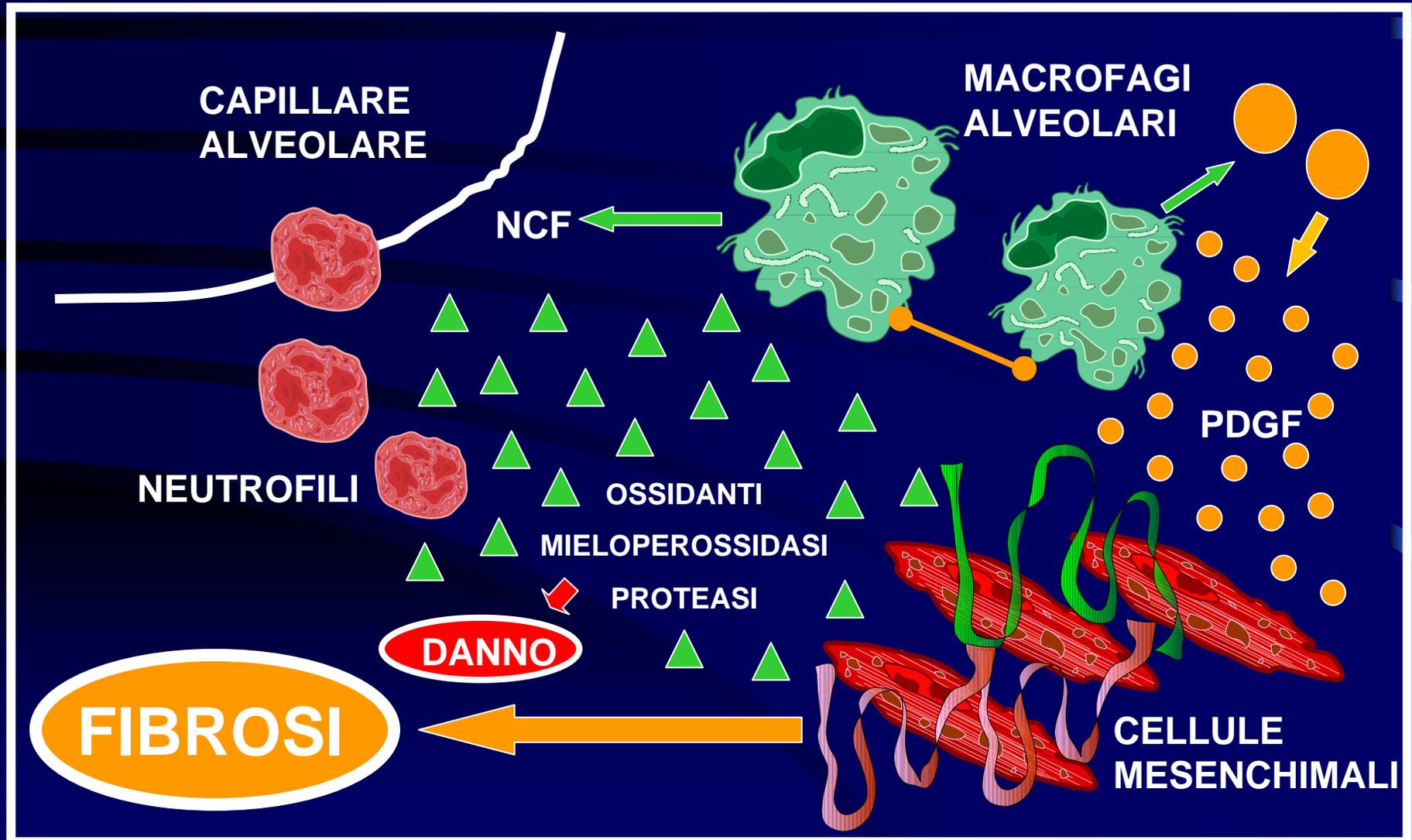
Mesotelioma

## 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



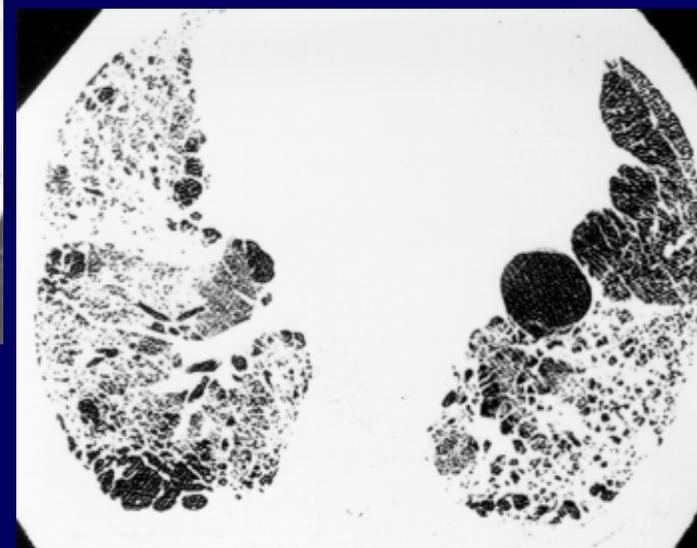
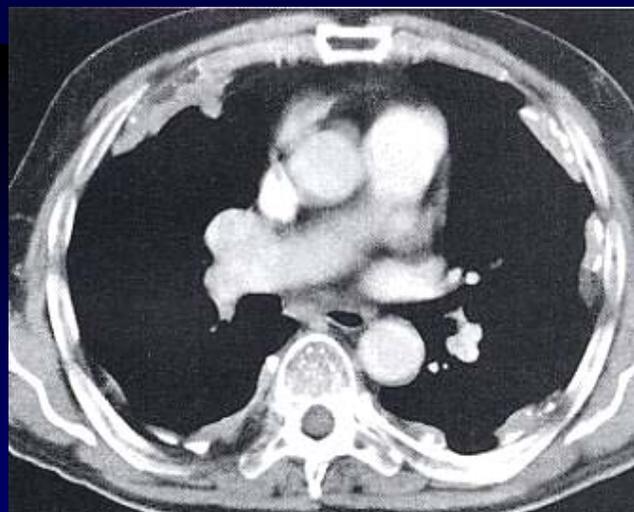
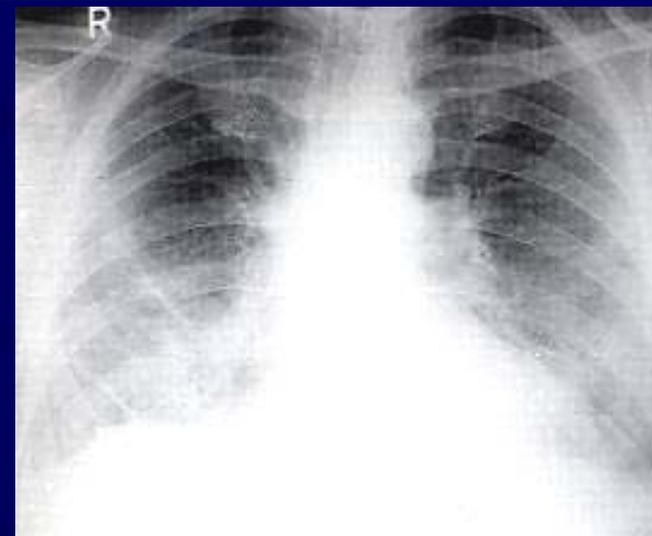
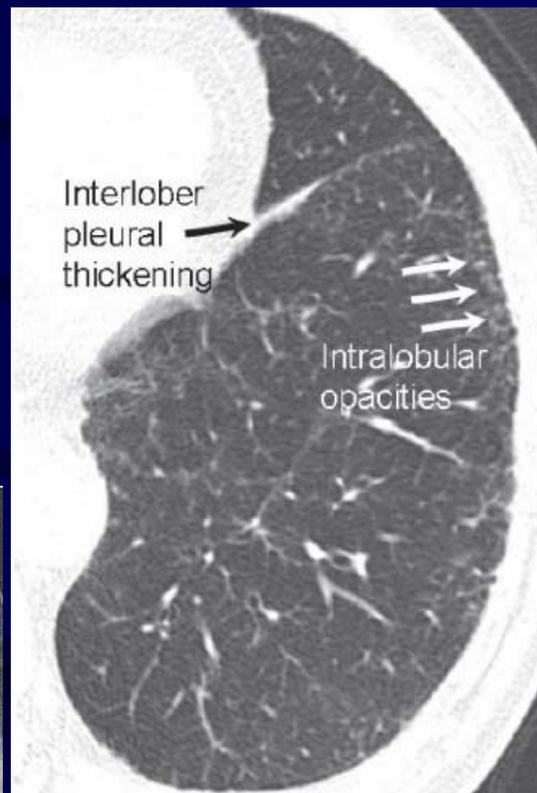
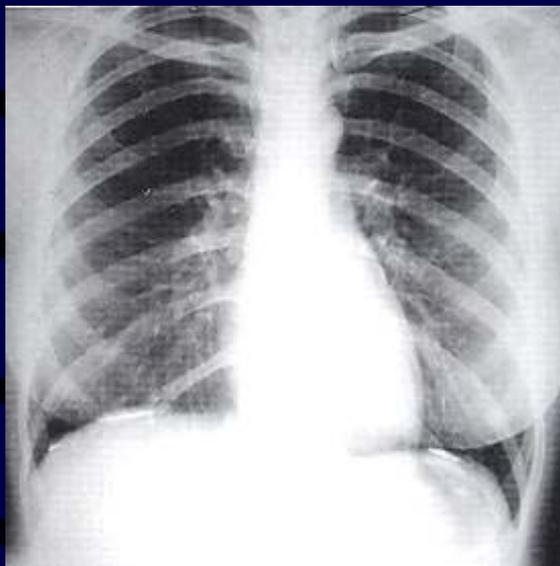
# **Fibrosi pleuro-polmonare da amianto**

## **Quadri clinici**

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

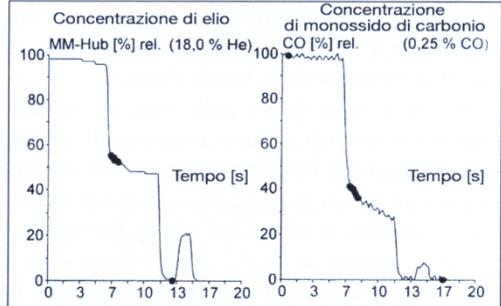
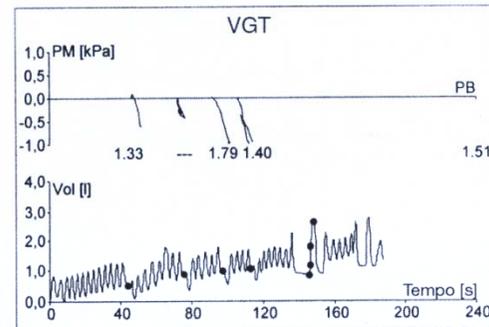
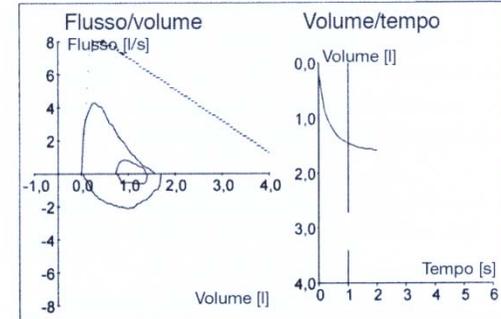
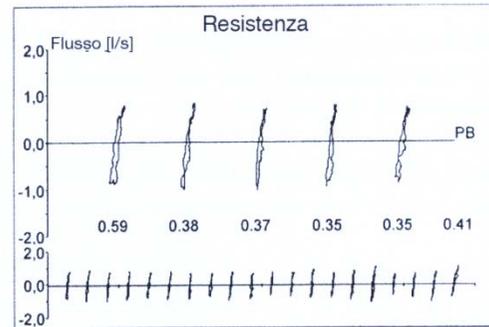
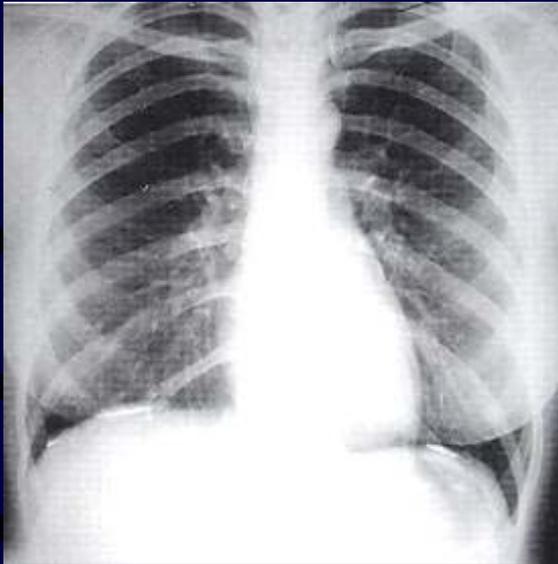
# Fibrosi pleuro-polmonare da amianto

## Aspetti radiologici



# Fibrosi pleuro-polmonare da amianto

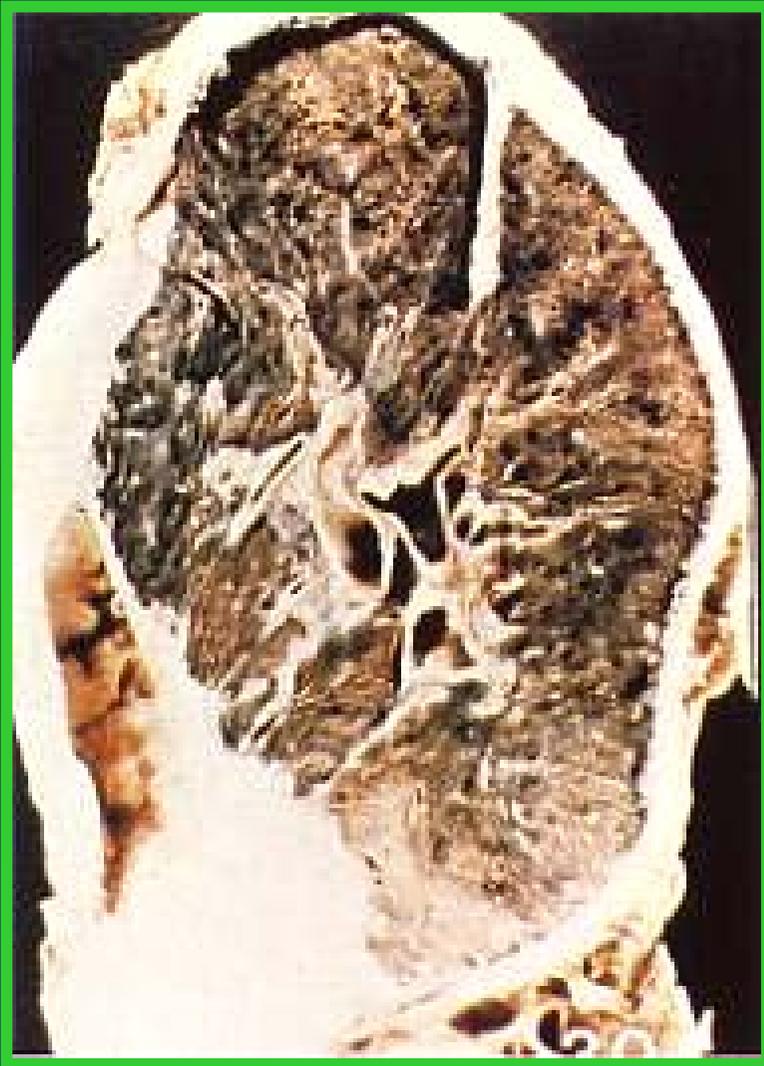
## Aspetti funzionali



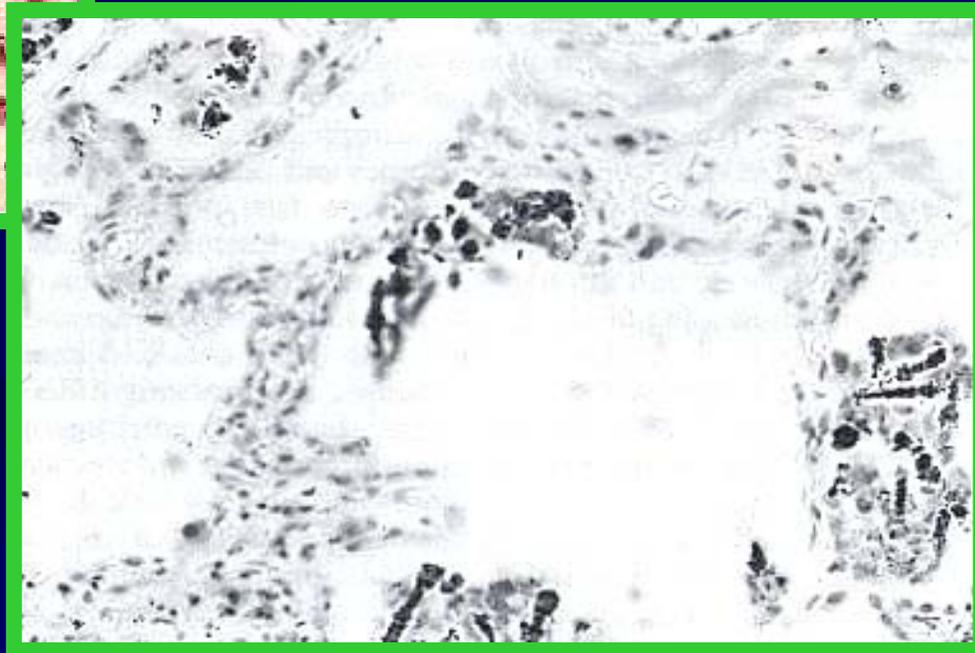
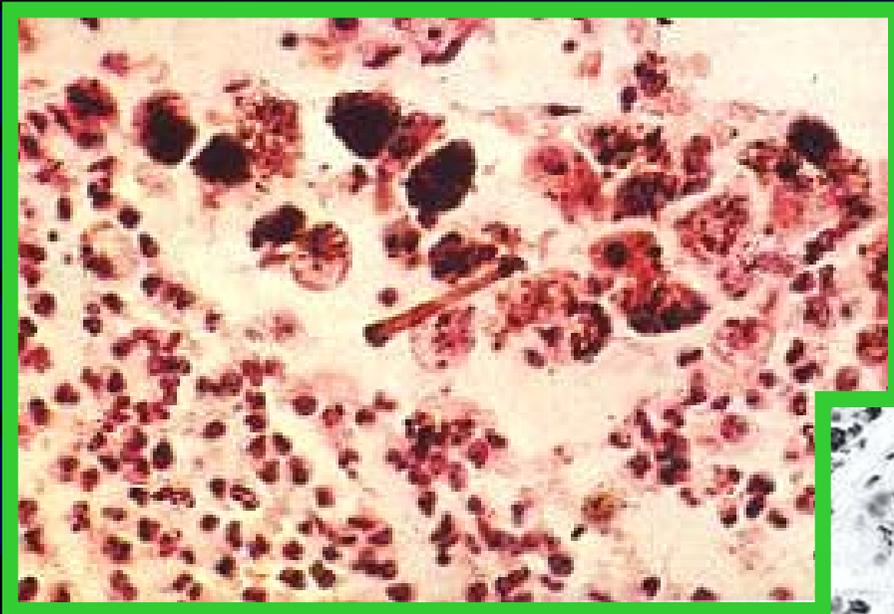
	Valore normale	Valore attuale	Valore attuale/ Valore normale
VCmax-B .....	4,61	1,79	39%
IRV-B .....	-	0,85	-
ERV-B .....	-	0,34	-
VT-B .....	-	0,59	-
FEV1 .....	3,41	1,43	42%
FEV1/VCmax .....	75	76	101%
PEF .....	8,48	4,28	51%
MEF75 .....	7,55	4,05	54%
MEF50 .....	4,48	2,23	50%
MEF25 .....	1,66	0,89	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

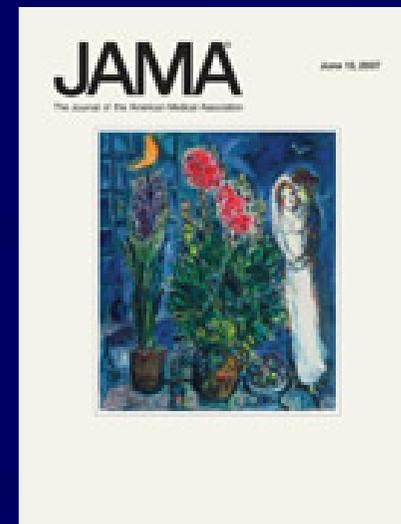
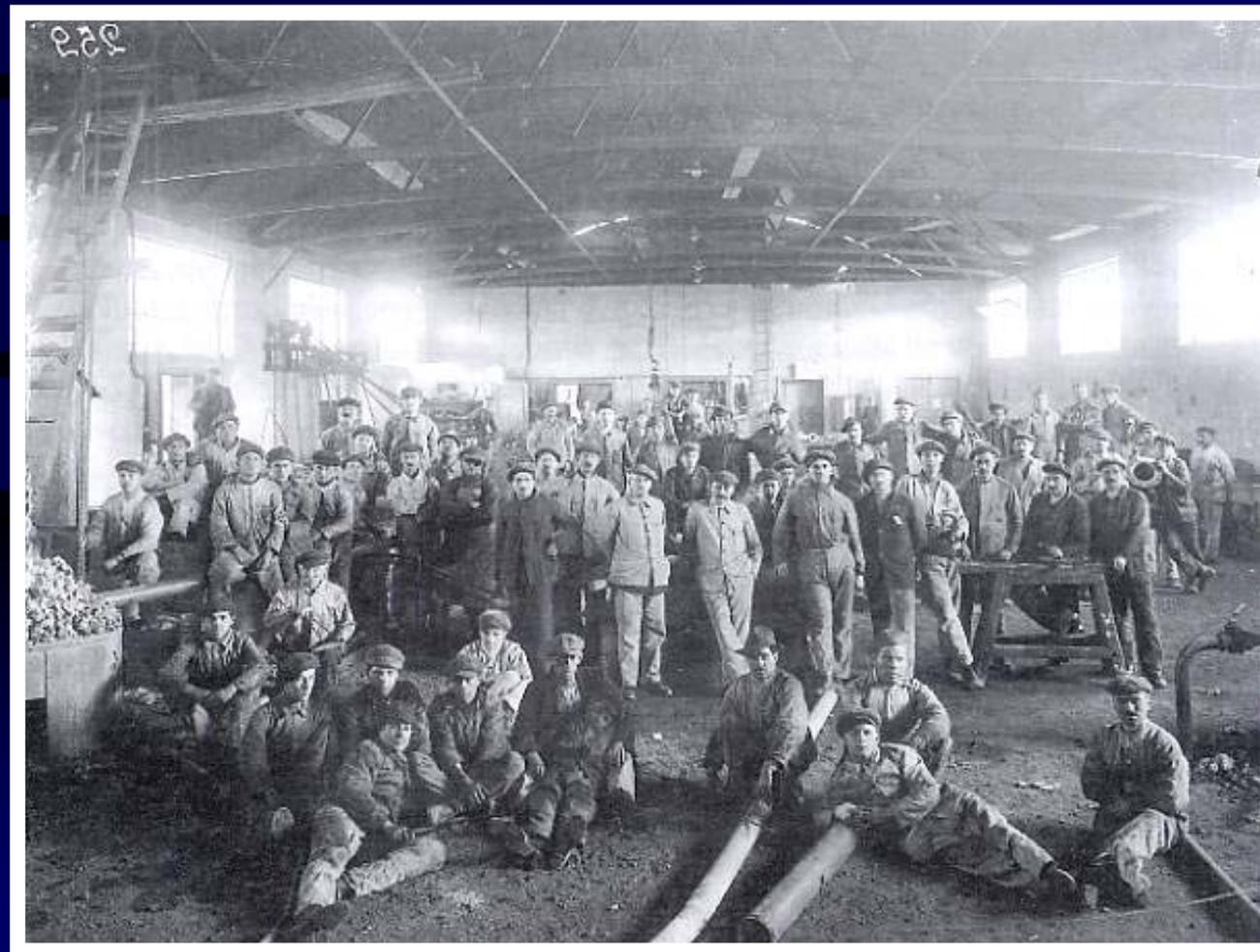
## Alterazioni macroscopiche



# 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**

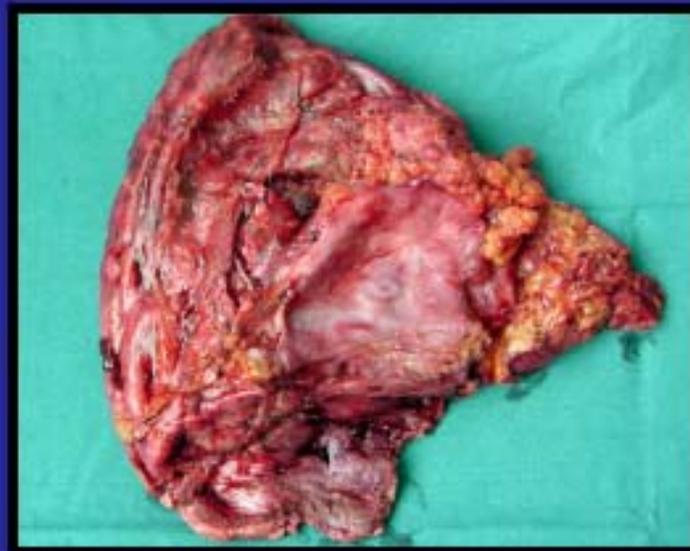
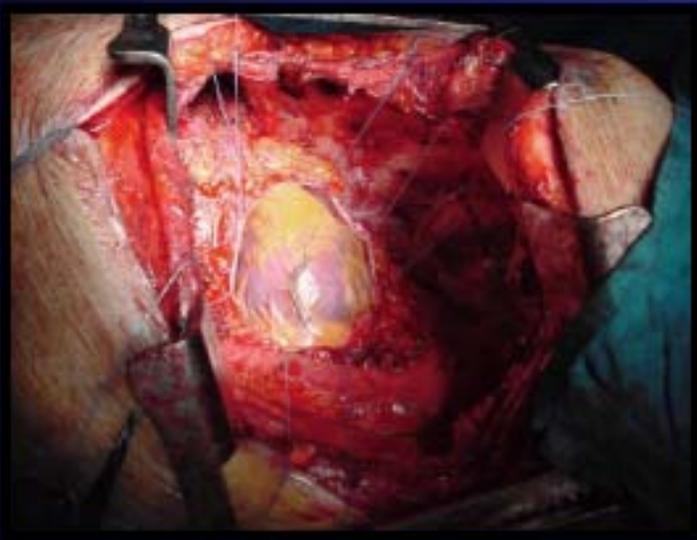
*Ohar et al. Chest 125:744,2004*

## **Incidenza del cancro polmonare in esposti all'amianto**

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

# 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

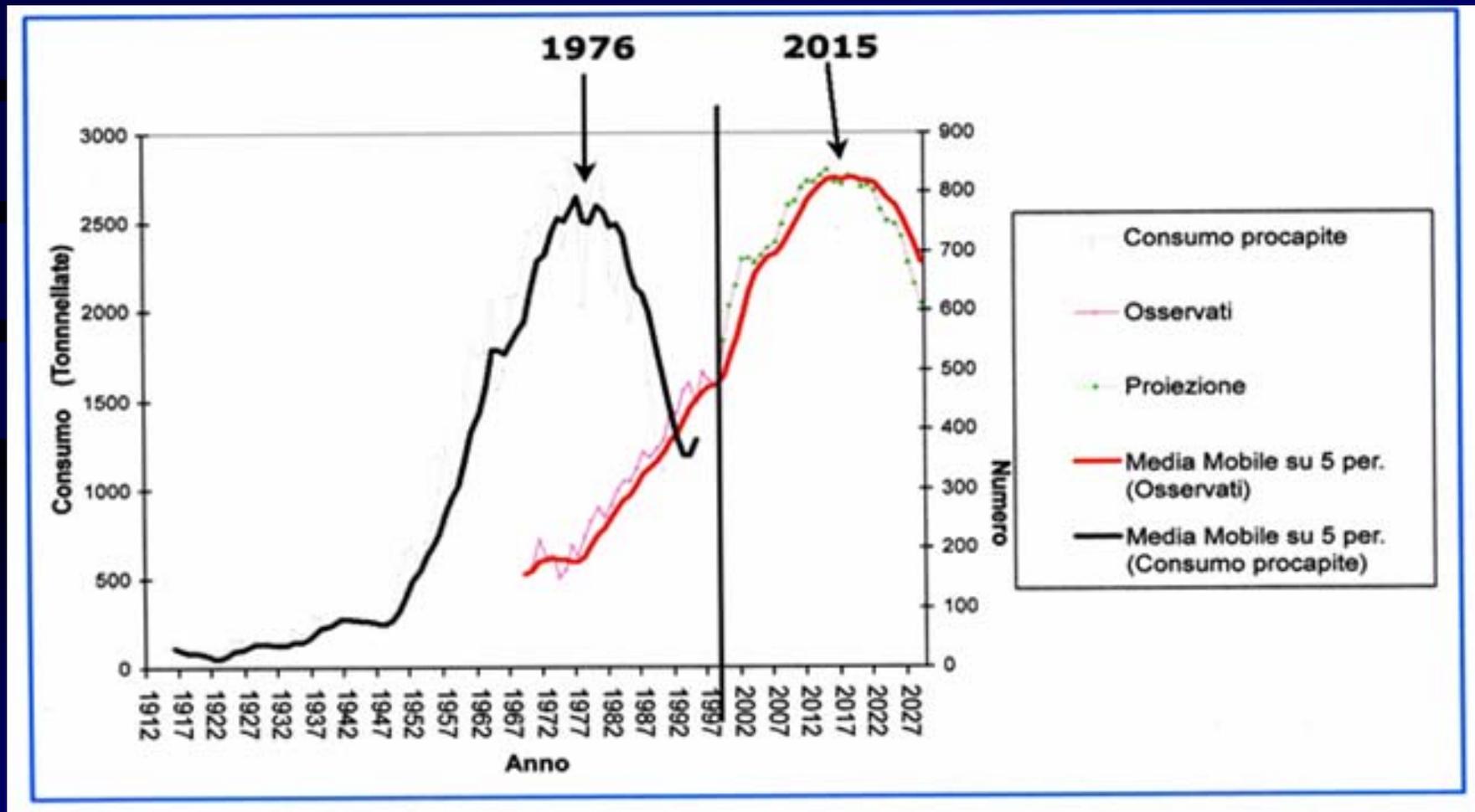
## Dose-Risposta

- 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



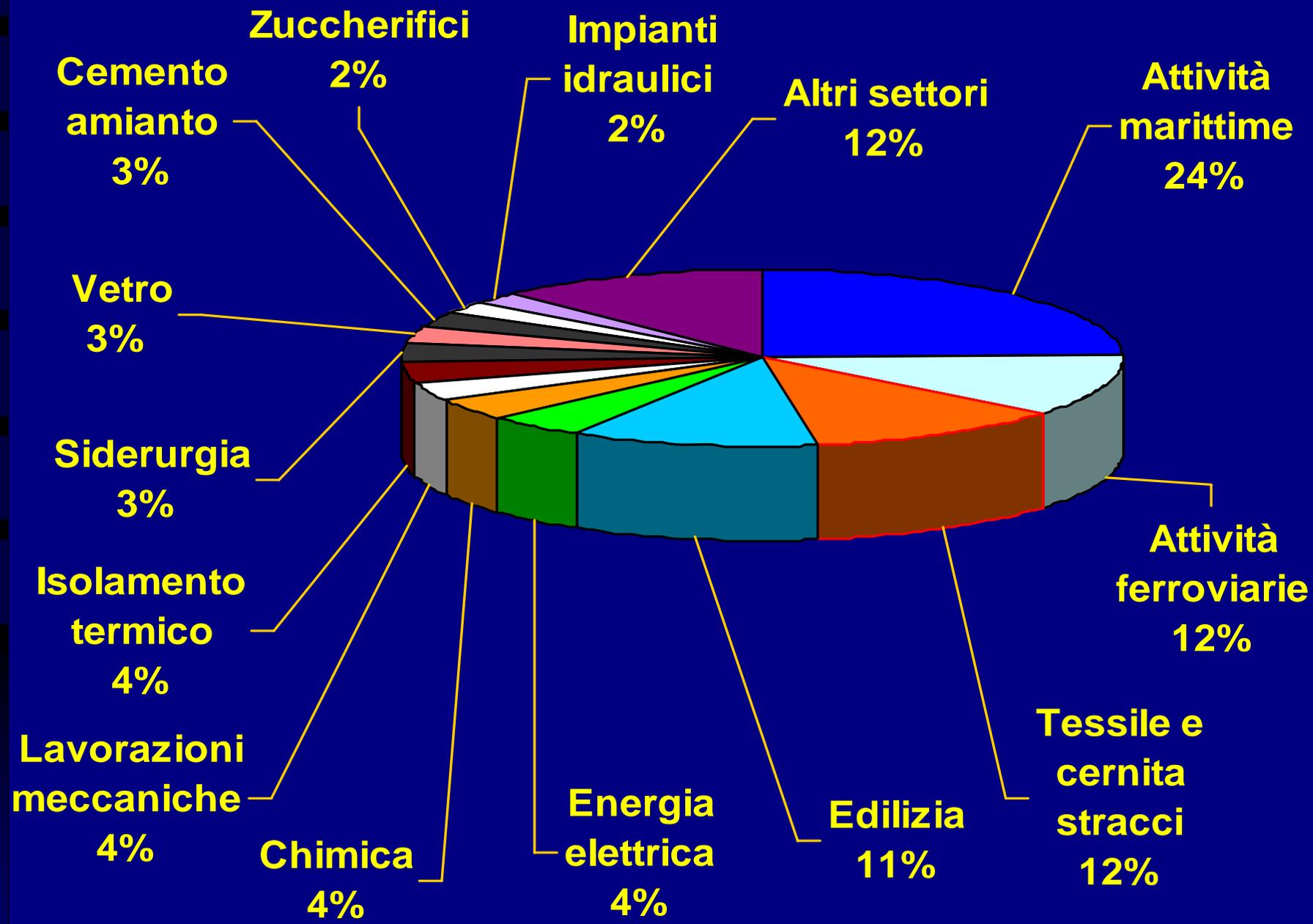
Tabella 2

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

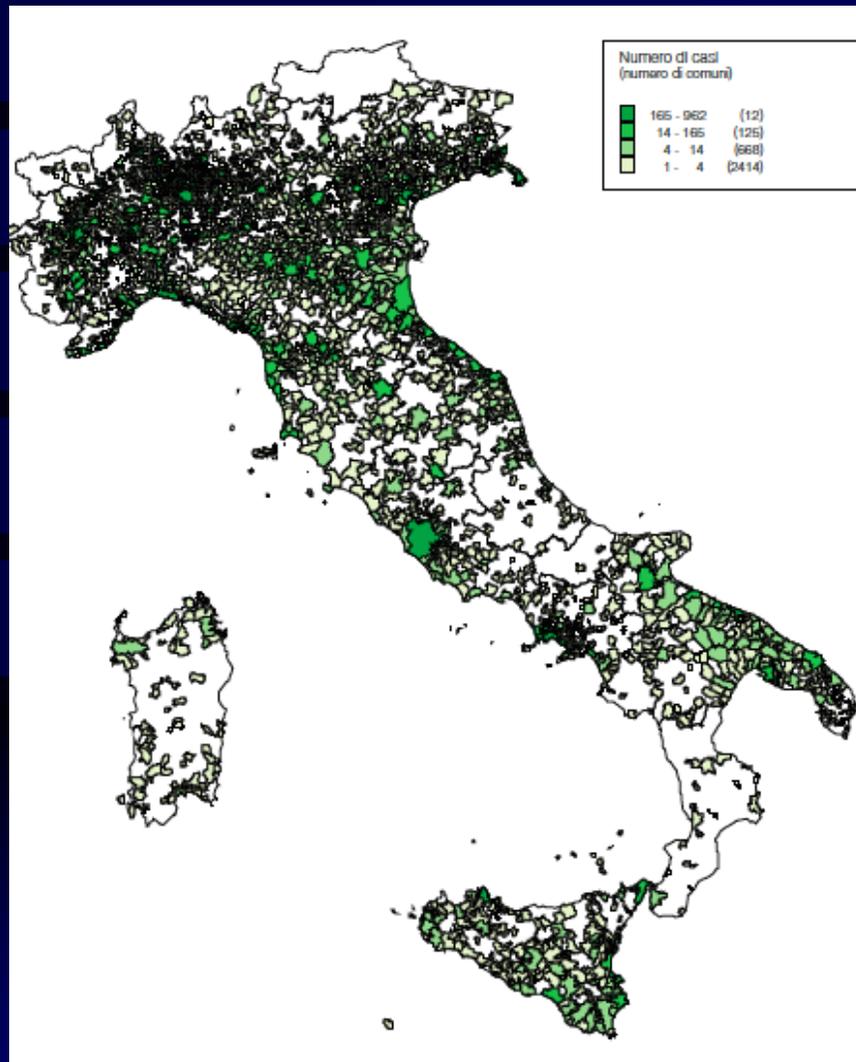
Regione	Sede anatomica di insorgenza				Totale
	Pleura	Peritoneo	Pericardio	Tunica vaginale del testicolo	
Piemonte	2.595 91,1%	241 8,5%	10 0,4%	3 0,1%	2.849 100,0%
Valle d'Aosta	23 95,8%	1 4,2%	0 0,0%	0 -	24 100,0%
Lombardia	2.626 93,5%	163 5,8%	7 0,2%	12 0,4%	2.808 100,0%
Veneto	1.206 91,9%	99 7,5%	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%
<b>Totale</b>	<b>14.736 93,0%</b>	<b>1.017 6,4%</b>	<b>41 0,3%</b>	<b>51 0,3%</b>	<b>15.845 100,0%</b>

## 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)



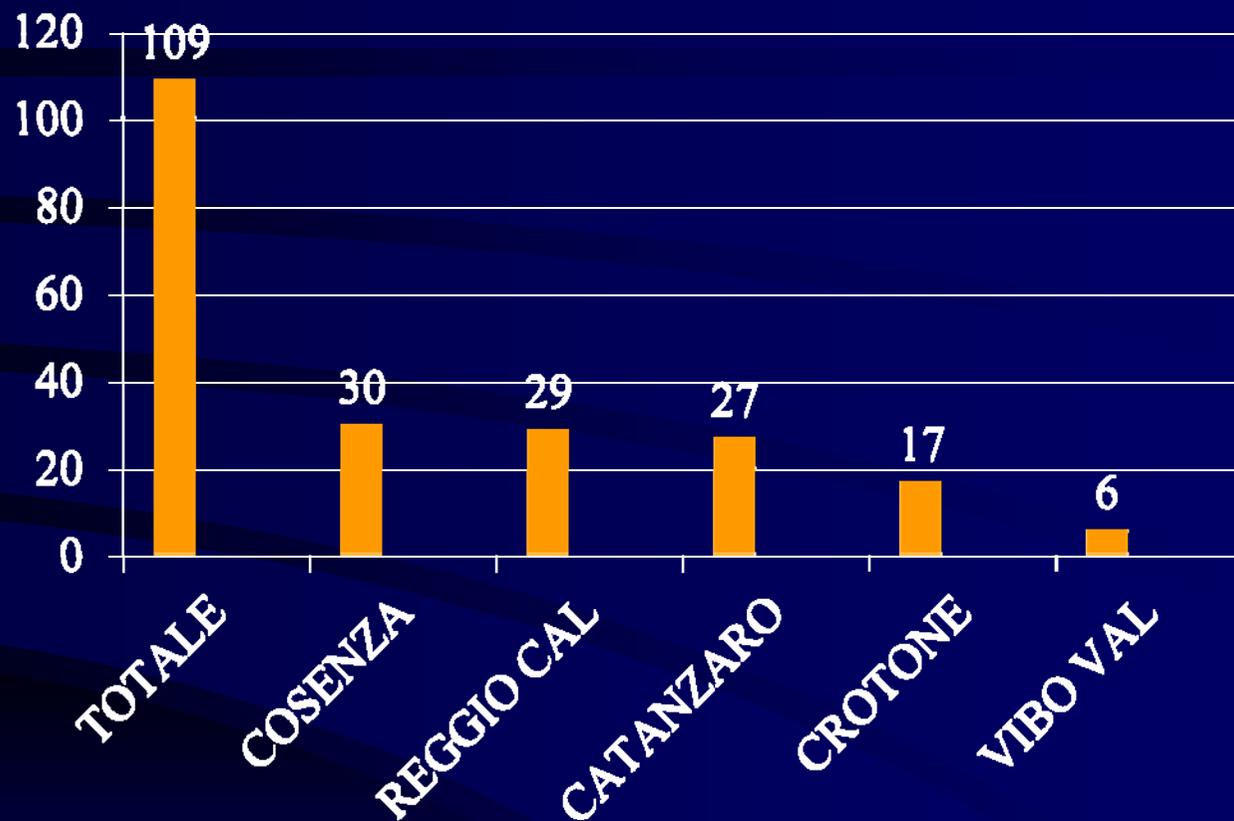
# I numeri del MMP in Italia



## 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

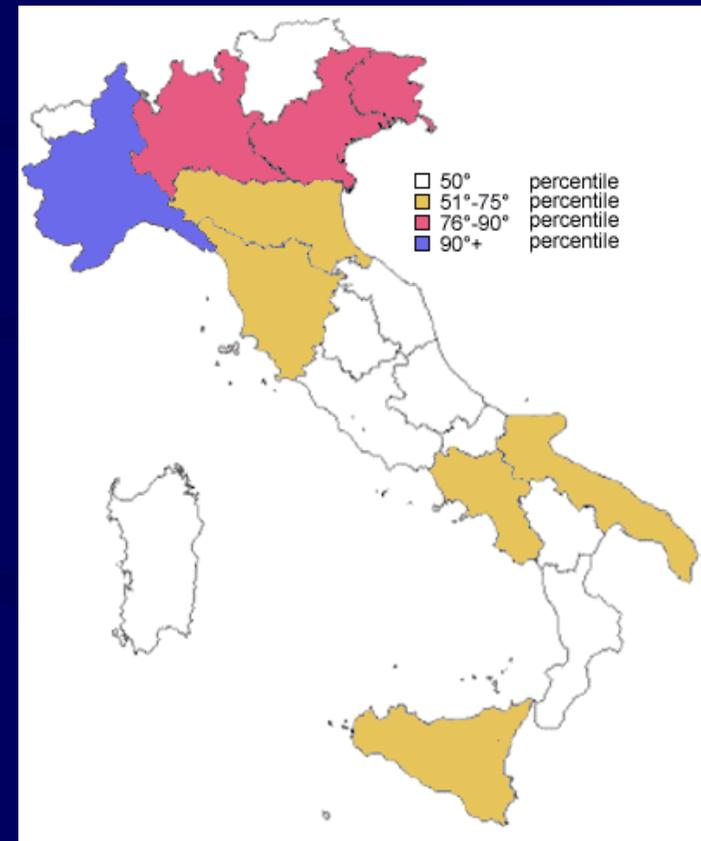
## Non esposti :

maschi 0.5-1/100.000/anno

femmine 0.1-0.6/100.000/anno

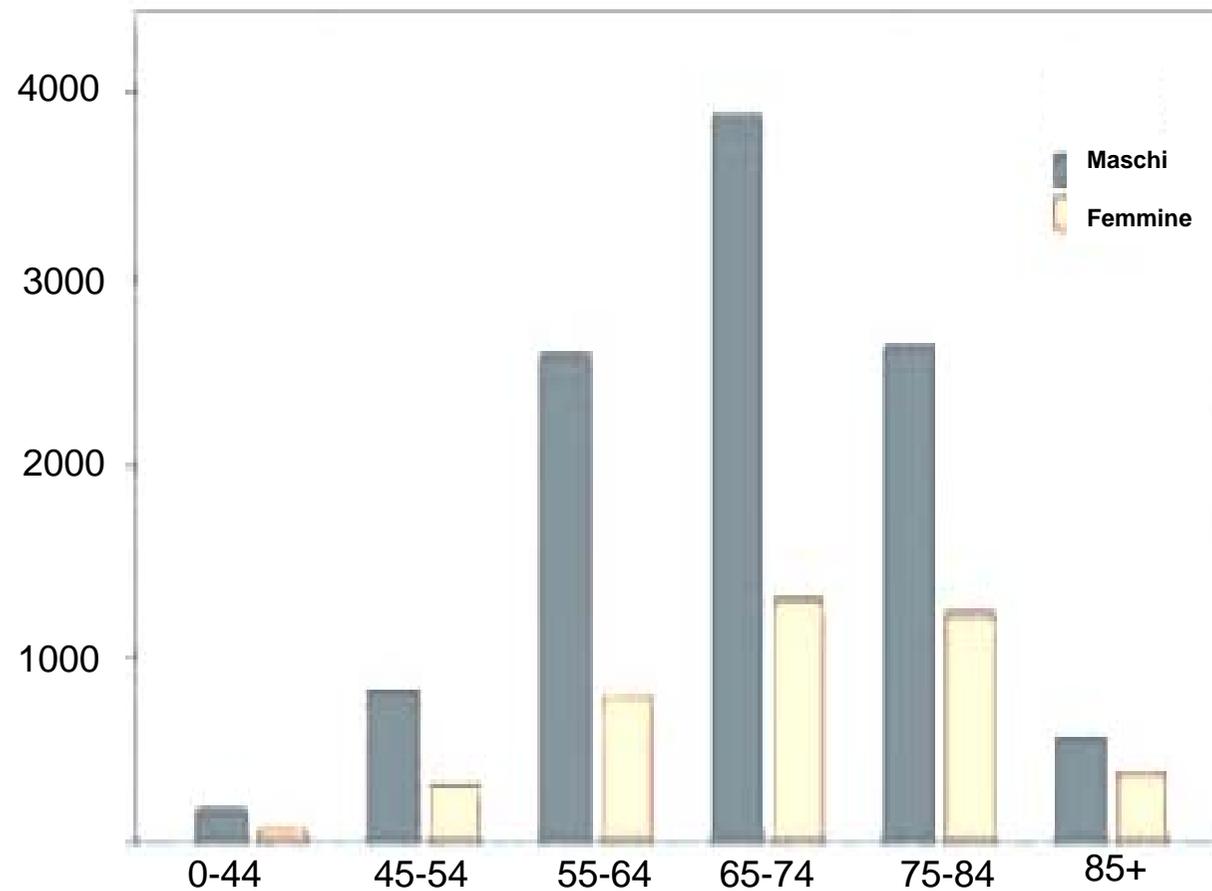
## Esposti :

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**

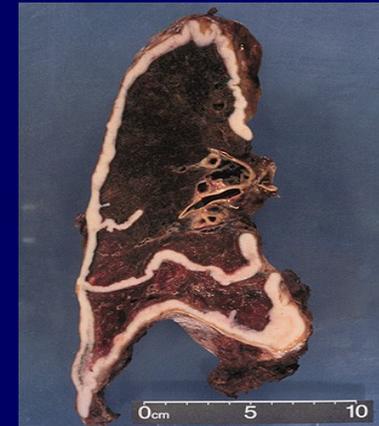
**Fattori  
genetici**

# 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%



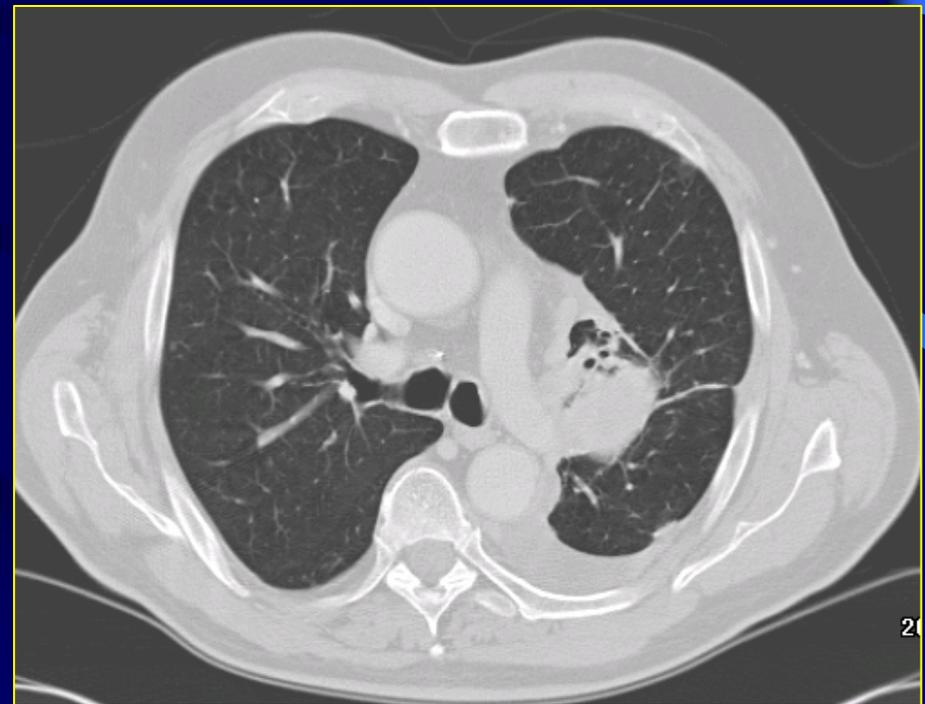
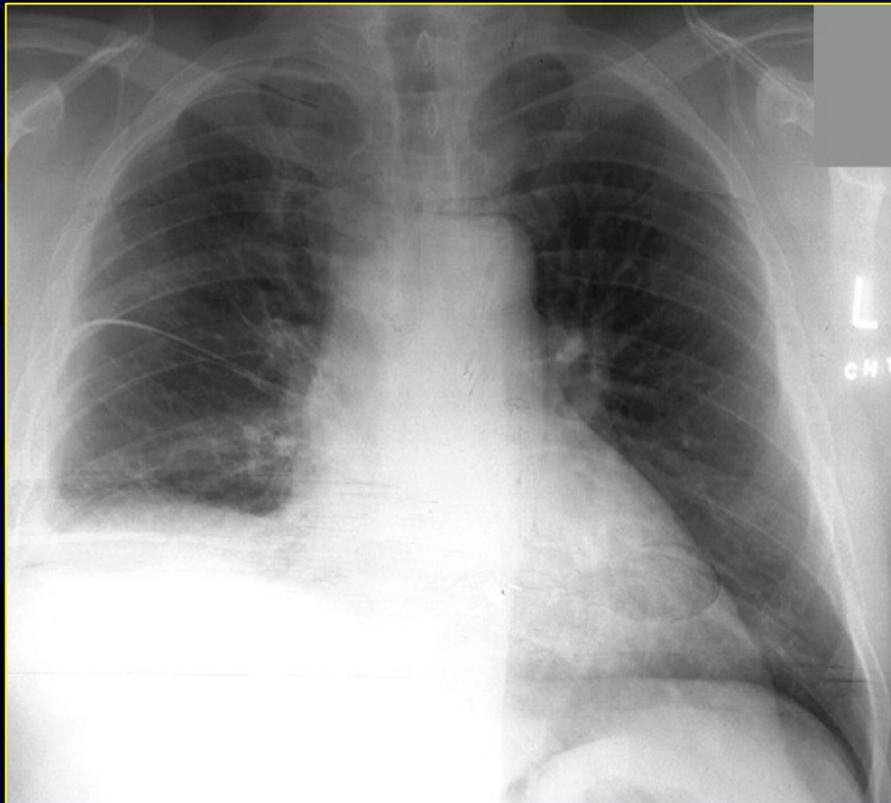
**RISCONTRO OCCASIONALE 9.7%**

# Mesotelioma pleurico

## Aspetti clinici



# Segni radiologici



# Versamento pleurico

- Segno molto importante e molto precoce del mesotelioma pleurico

Rx torace

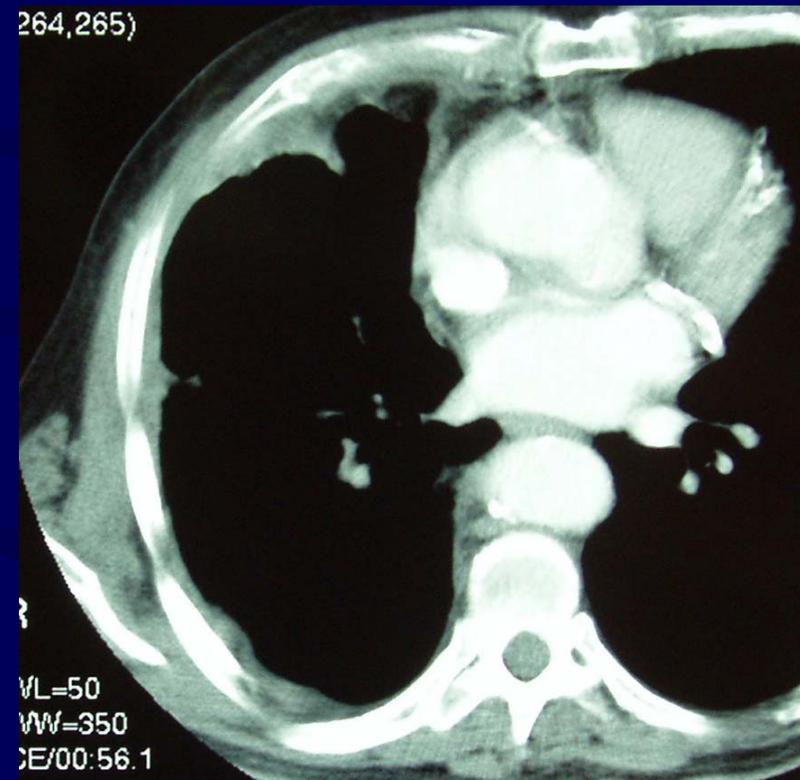
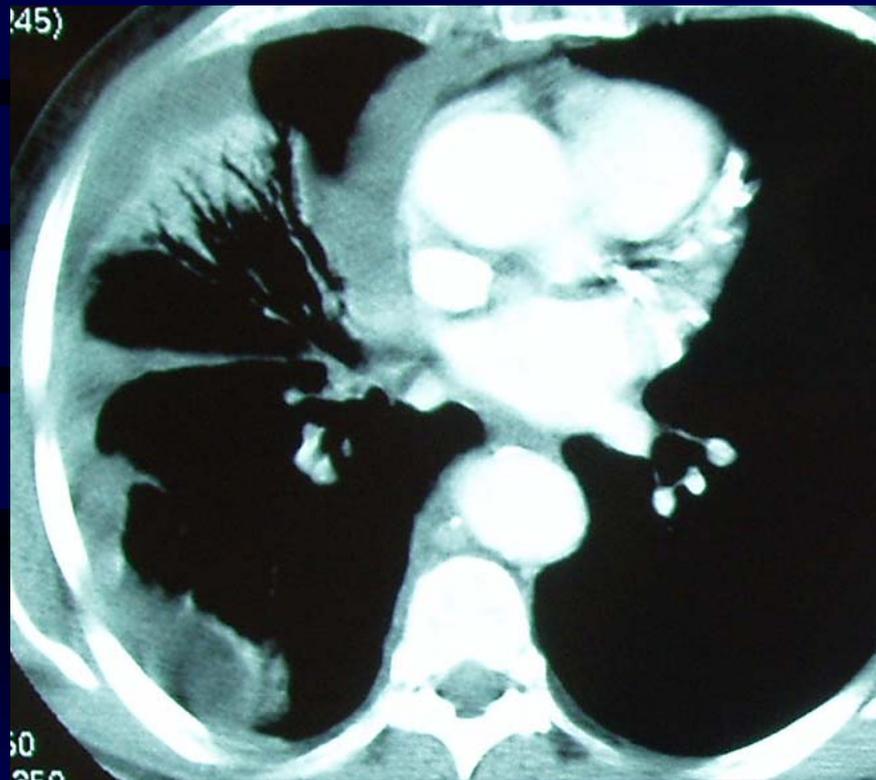


Ecografia



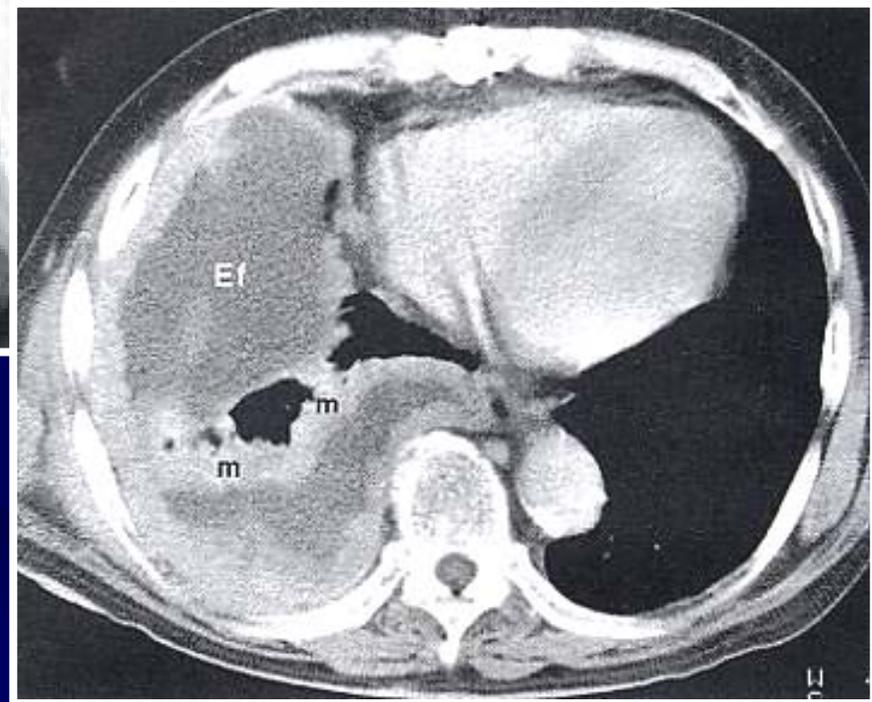
# Mesotelioma pleurico

## Aspetti radiologici

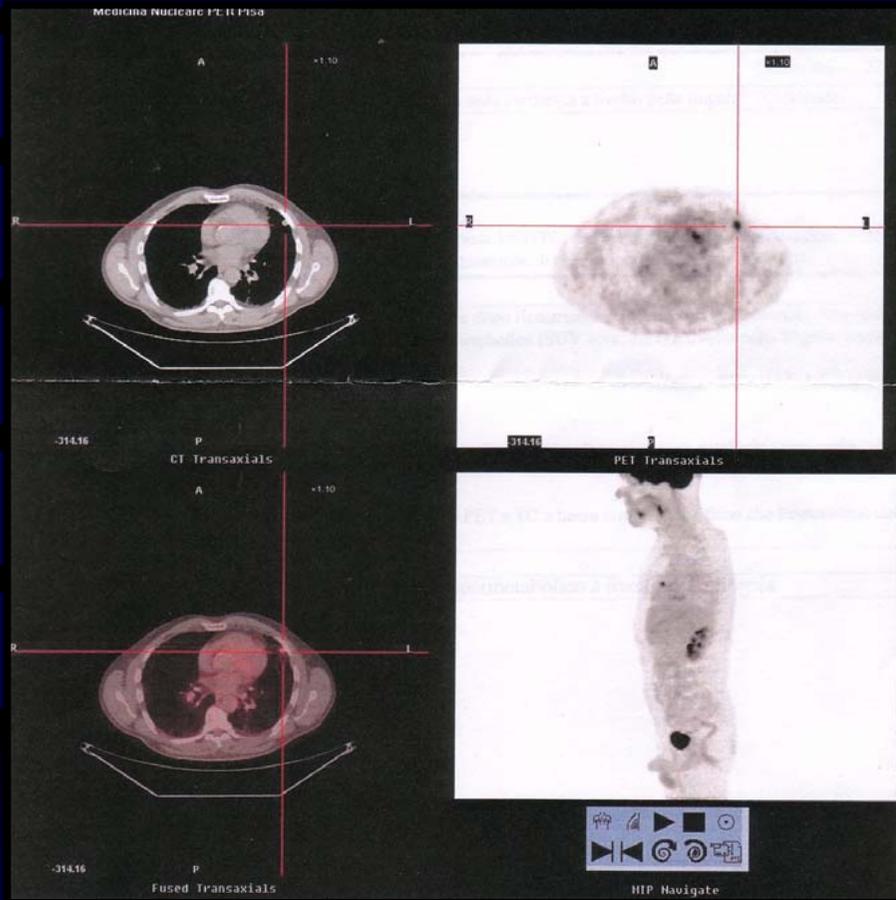


# Mesotelioma pleurico

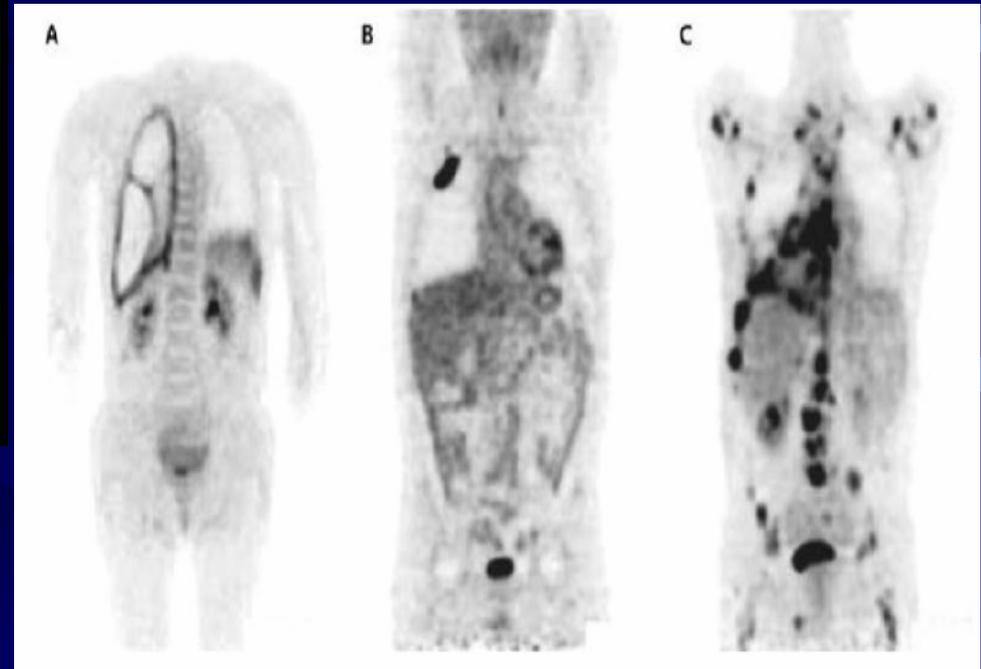
## Aspetti radiologici



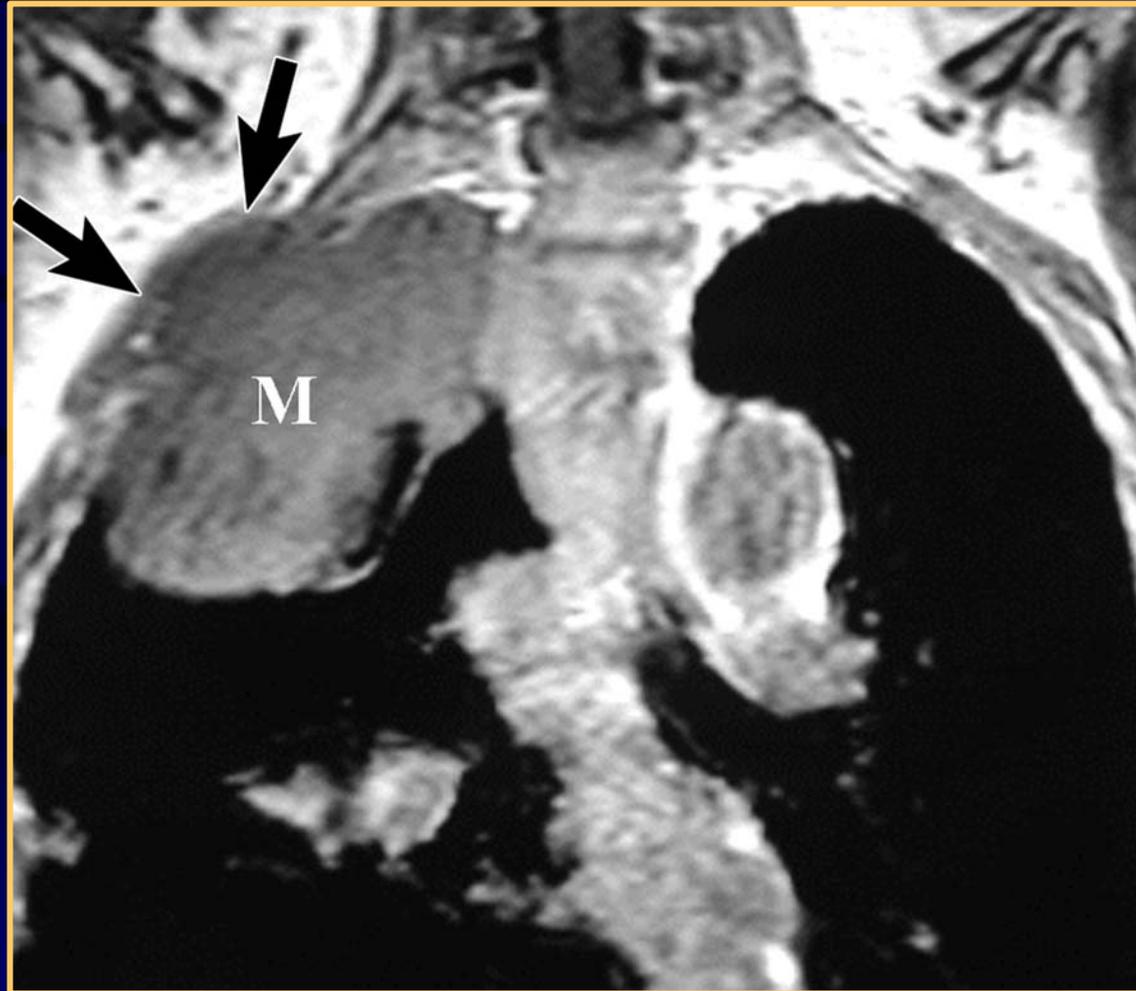
# PET/TC



**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)

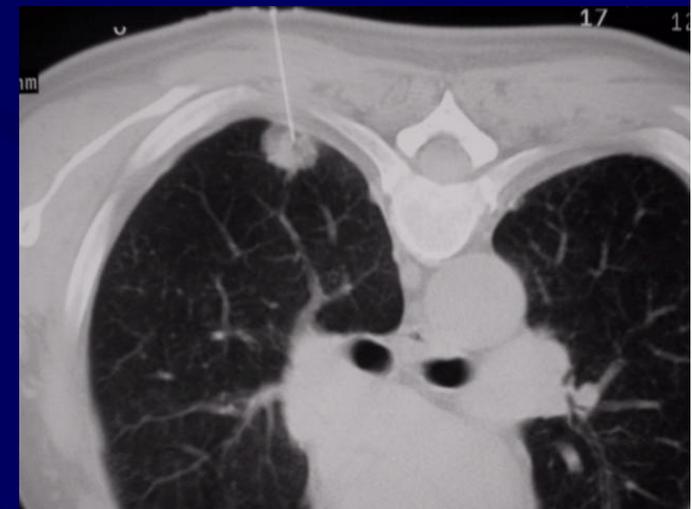
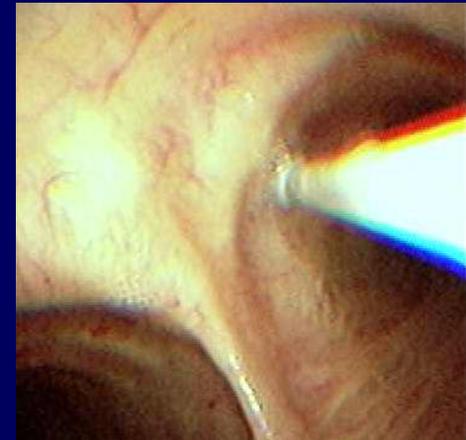
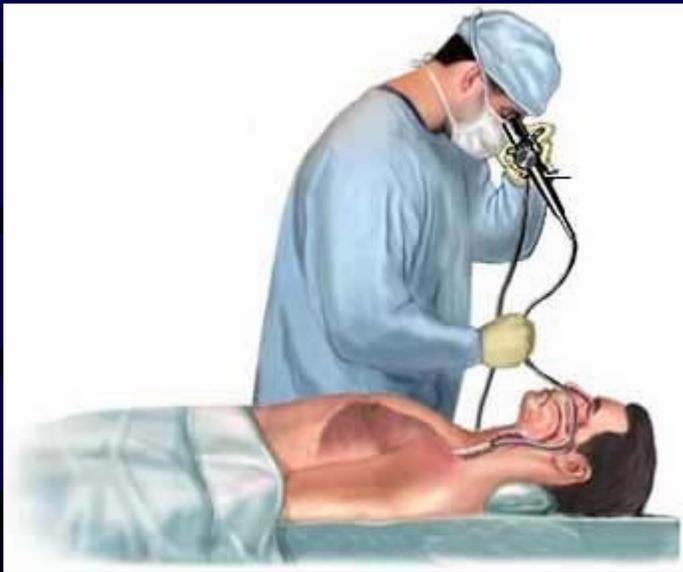


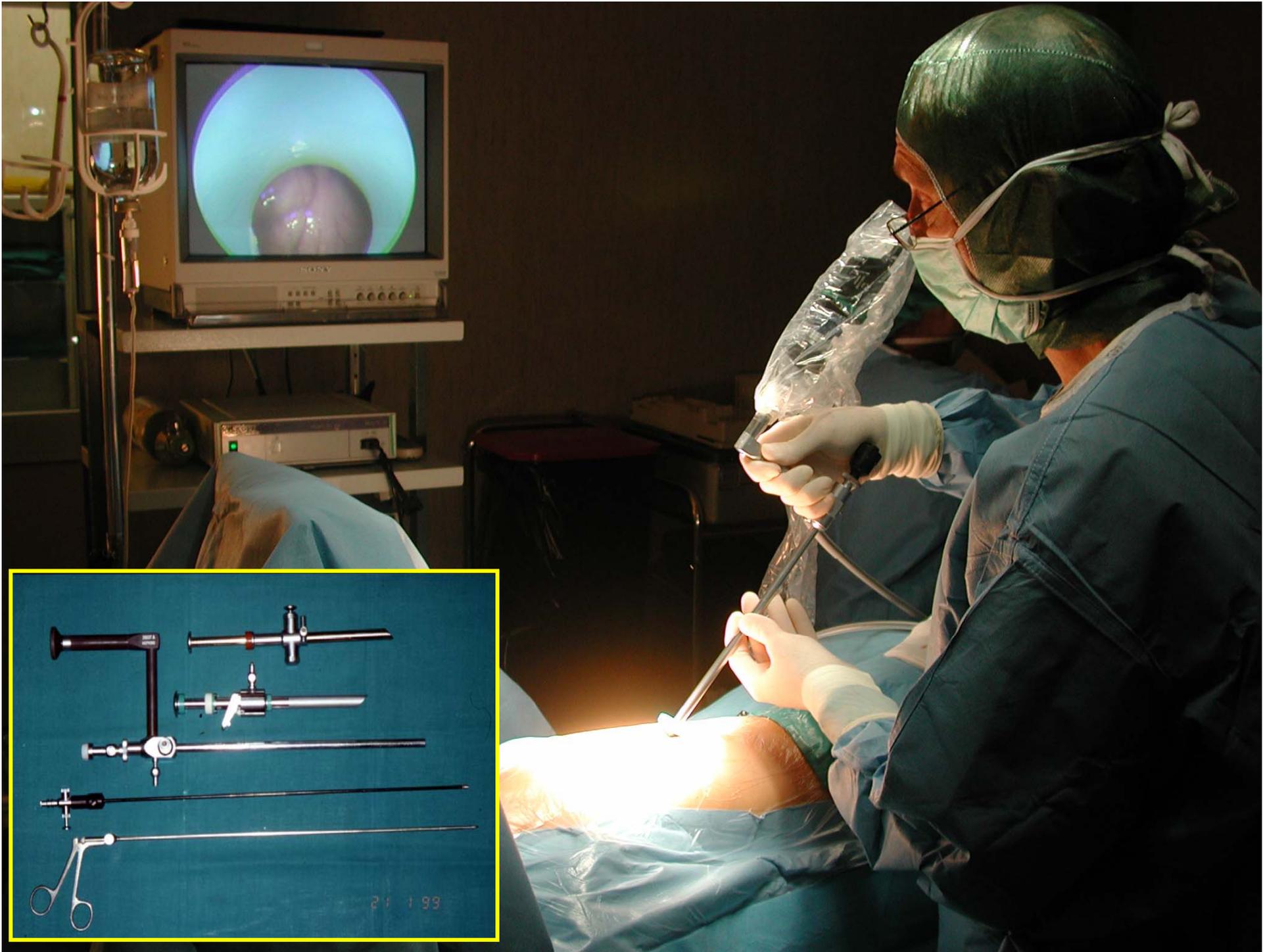
# Procedure per diagnosi di certezza

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



# Procedure invasive





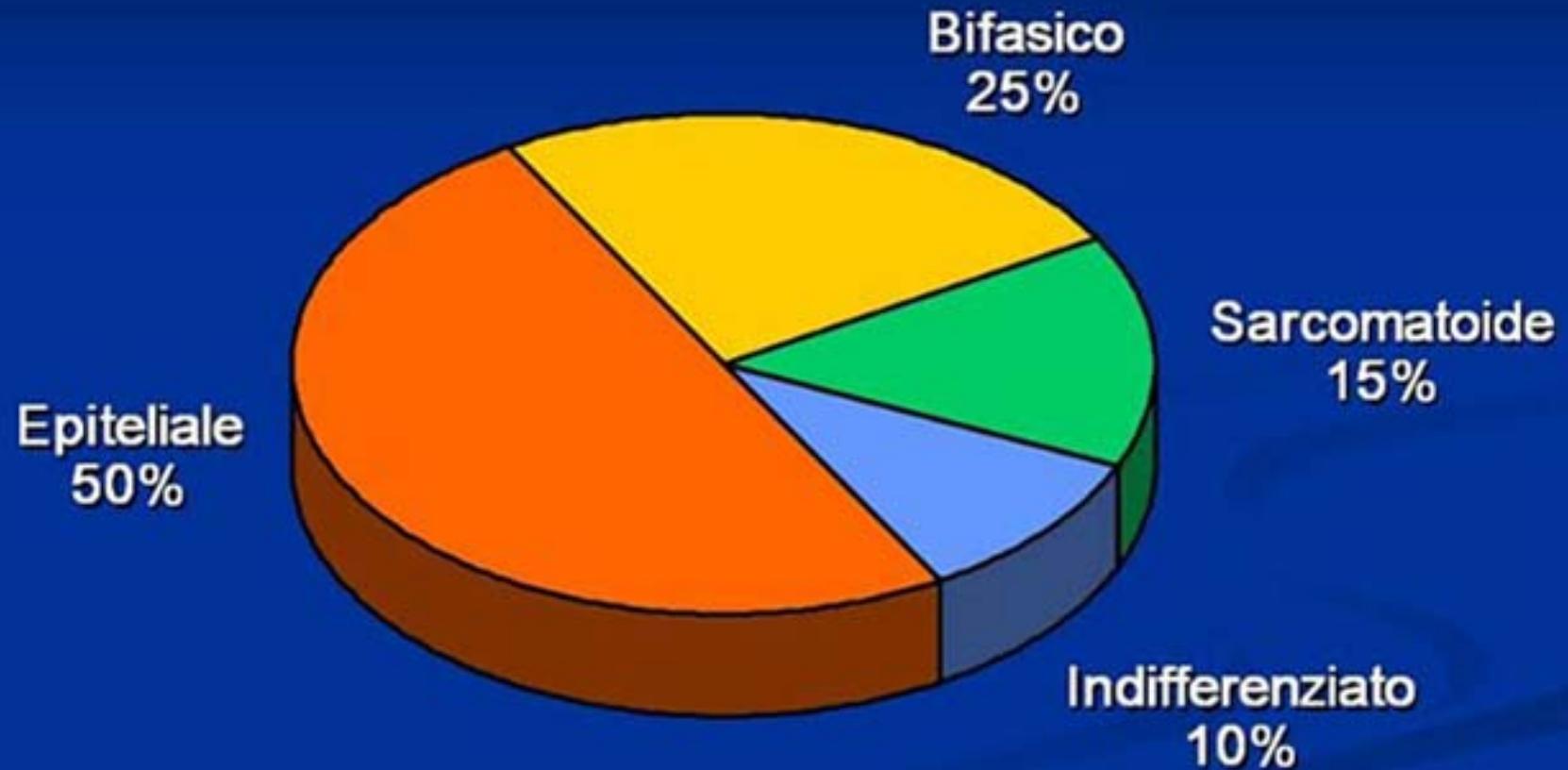
# Mesotelioma pleurico

## 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**

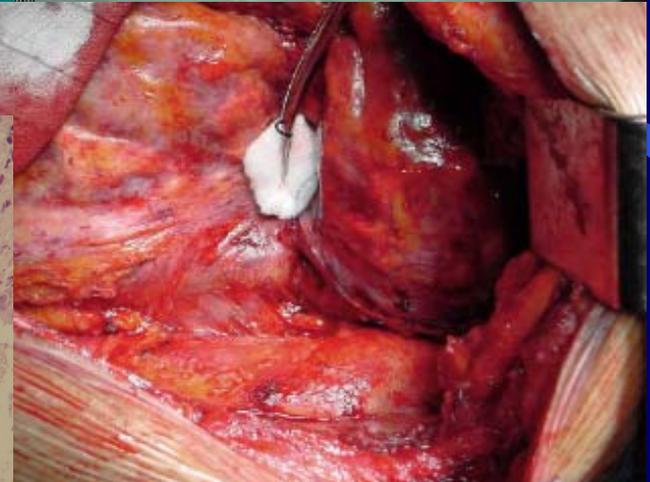
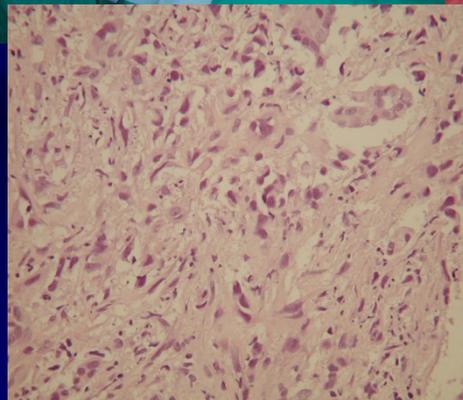
## Eta' e sopravvivenza (mesi)

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



# Malattia multidisciplinare

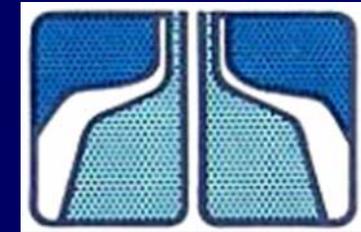
- pneumologo
- patologo
- radiologo
- anestesista
- chirurgo
- oncologo
- radioterapista
- cardiologo



# Grazie per l'attenzione



**Francesco Romano**



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

[f.romano@aocs.it](mailto:f.romano@aocs.it)

