



CANCEROGENESI DELLE MALATTIE DA AMIANTO ED ATTIVITA' DEL C.O.R. CALABRIA – REGISTRO DEI MESOTELIOMI

DR. FEDERICO TALLARIGO

DIRETTORE SCIENTIFICO COR CALABRIA

UOC ANATOMIA PATOLOGICA ASP CROTONE

CANCEROGENESI DELLE MALATTIE DA AMIANTO

- ▶ PROCESSO COMPLESSO CHE COINVOLGE DIVERSE INTERAZIONI TRA LE FIBRE DI AMIANTO E L'ORGANISMO UMANO, IN PARTICOLARE IL SISTEMA RESPIRATORIO.
- ▶ L'AMIANTO (O ASBESTO) E' UN GRUPPO DI MINERALI FIBROSI NATURALI CON PROPRIETA' CHIMICHE E FISICHE CHE LO RENDONO RESISTENTE AL CALORE, ALLA CORROSIONE E ALLA TRAZIONE.
- ▶ TUTTAVIA E' FORTEMENTE CANCEROGENO

PRINCIPALI PATOLOGIE CORRELATE ALL'ESPOSIZIONE AD AMIANTO:

- ▶ **ASBESTOSI** – malattia polmonare cronica fibrosante.
- ▶ **MESOTELIOMA** – tumore maligno delle sierose (pleura, pericardio, tunica vaginale) fortemente associato all'amianto.
- ▶ **CARCINOMA POLMONARE** – tumore del polmone, con rischio aumentato dall'esposizione ad amianto.
- ▶ **TUMORI DELLA LARINGE E DELL'OVAIO** – anch'essi correlati all'esposizione.

MECCANISMI DI CANCEROGENESI DA AMIANTO:

1. **INALAZIONE DI FIBRE:** le fibre di amianto sono microscopiche e, una volta inalate, raggiungono gli alveoli polmonari o la pleura. Alcune fibre, soprattutto quelle di amianto anfibolo (es. crocidolite), sono biopersistenti, cioè non vengono eliminate facilmente.
2. **DANNO FISICO E INFIAMMATORIO:** le fibre provocano danno meccanico diretto alle cellule epiteliali. Stimolano una risposta infiammatoria cronica: i macrofagi tentano di fagocitare le fibre ma non riescono a degradarle (processo detto frustrazione fagocitaria).
3. **PRODUZIONE DI SPECIE REATTIVE DELL'OSSIGENO (ROS):** i macrofagi attivati e lo stesso contatto con le fibre generano ROS e RNS (specie reattive dell'azoto). Questi composti danneggiano il DNA cellulare, favorendo mutazioni genetiche.
4. **MUTAZIONE E INSTABILITA' GENETICA:** le mutazioni interessano geni oncosoppressori come p53, BAP1, e geni coinvolti nella regolazione del ciclo cellulare (es. p16INK4A). Si osservano aberrazioni cromosomiche, aneuploidia, perdita di eterozigotità.
5. **INTERAZIONE CON FATTORI CO-CANCEROGENI:** il rischio di carcinoma polmonare da amianto è fortemente amplificato dal fumo di sigaretta. Le sostanze presenti nel fumo agiscono sinergicamente con le fibre.

BIOMARCATORI E STUDI MOLECOLARI

- ▶ **BAP1** (BRCA1-associated protein-1): mutazioni ereditarie e somatiche sono spesso riscontrate nei mesoteliomi da amianto
- ▶ **MESOTELINA**: spesso sovraespressa nei mesoteliomi, usata anche come marcatore diagnostico

LATENZA E RISCHIO

- ▶ IL TEMPO DI LATENZA DELLE MALATTIE DA AMIANTO E' **MOLTO LUNGO**, ANCHE 20-50 ANNI.
- ▶ ANCHE **ESPOSIZIONI MINIME E DISCONTINUE** POSSONO CAUSARE MALATTIA

ASBESTOSI

- ▶ PNEUMOCONIOSI FIBROSANTE CAUSATA DA INALAZIONE CRONICA DI AMIANTO
- ▶ MALATTIA PROFESSIONALE CON LUNGA LATENZA
- ▶ COINVOLGIMENTO PREVALENTE DEI LOBI INFERIORI
- ▶ EVOLUZIONE VERSO FIBROSI POLMONARE RESTRITTIVA

PATOGENESI

- ▶ INALAZIONE DELLE FIBRE → INFIAMMAZIONE CRONICA
- ▶ ATTIVAZIONE MACROFAGI → DANNO ALVEOLARE
- ▶ DEPOSIZIONE DI COLLAGENE → FIBROSI INTERSTIZIALE PROGRESSIVA

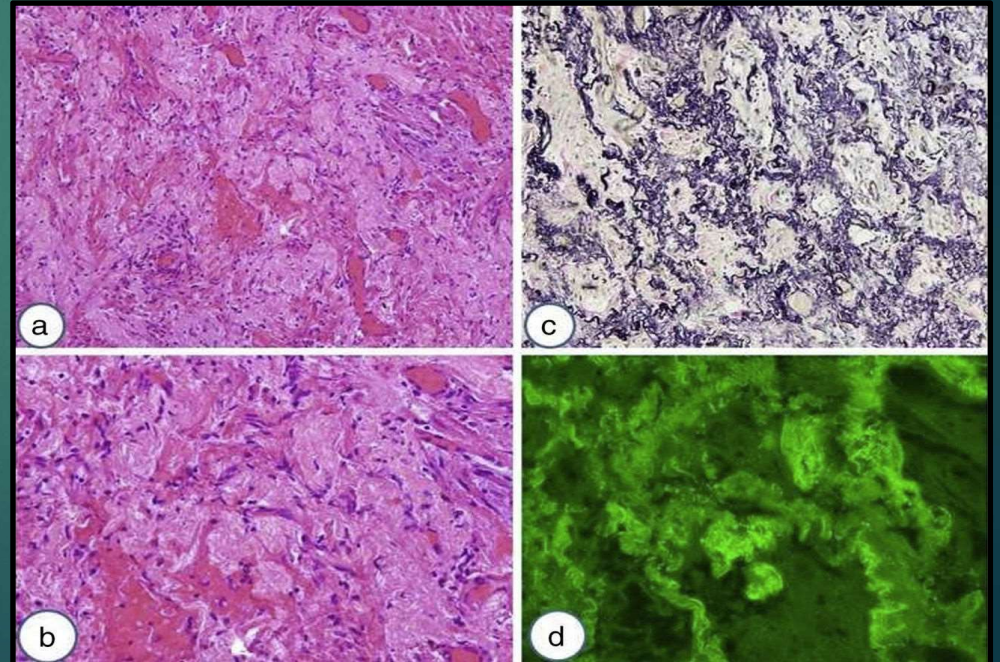
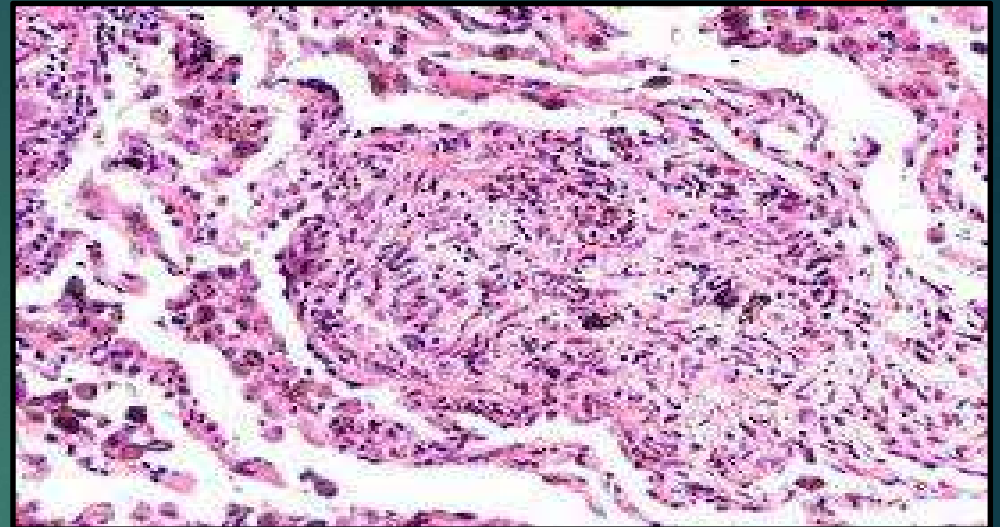
ASPETTO MACROSCOPICO

- ▶ POLMONI INDURITI, PESANTI, RETRATTI
- ▶ FIBROSI PREDOMINANTE NEI LOBI INFERIORI
- ▶ SUPERFICIE PLEURICA ISPESSITA E OPACA
- ▶ POSSIBILI PLACCHE PLEURICHE ASSOCIATE



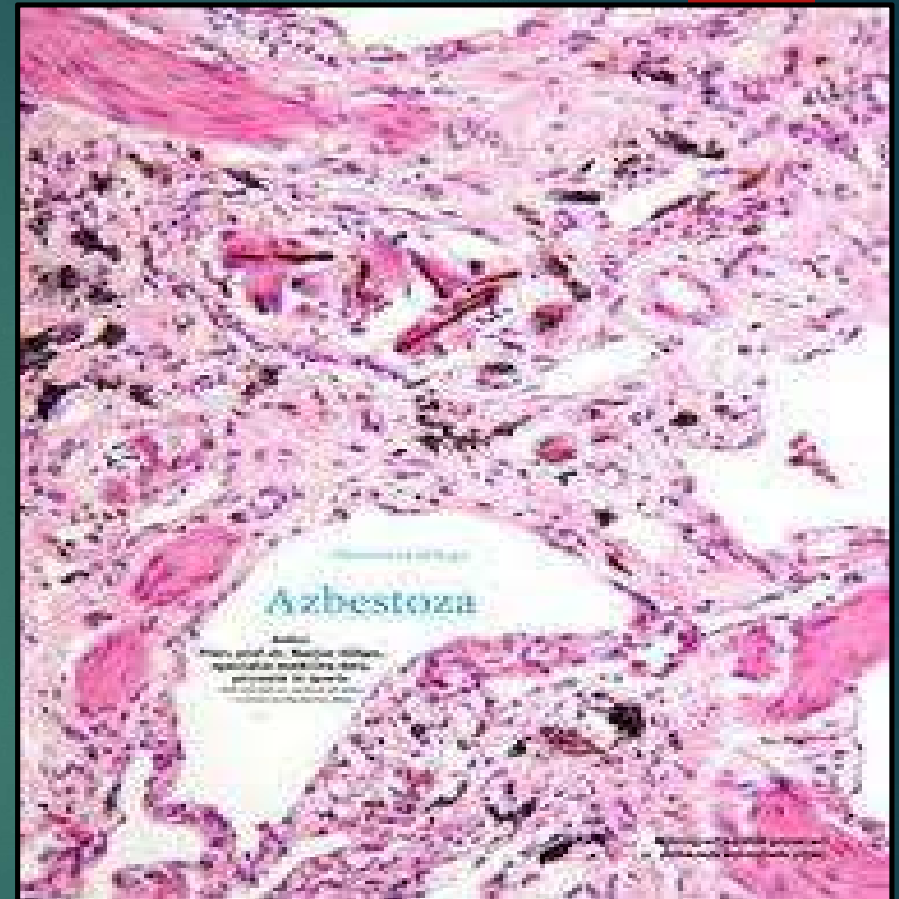
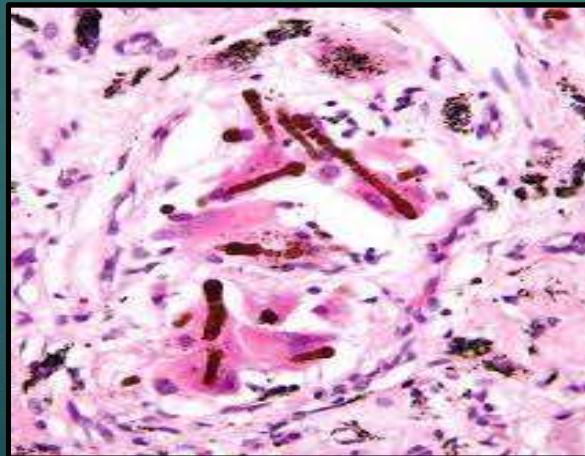
ASPETTO MICROSCOPICO

- ▶ FIBROSI INTERSTIZIALE (DISTRIBUZIONE PERIBRONCHIALE/SUBPLEURICA)
- ▶ PRESENZA DI CORPI FERRUGINOSI (ASBESTOS BODIES)
- ▶ ISPESSIMENTO SETTALE, INFIAMMAZIONE CRONICA



CORPI FERRUGINOSI

- ▶ DESCRIZIONE: fibre di amianto rivestite da ferro/proteine
- ▶ COLORAZIONI: H&E, PERLS (blu)
- ▶ SEDE: all'interno dei macrofagi o liberi



PLACCHE PLEURICHE

- ▶ CALCIFICAZIONI BENIGNE DELLA PLEURA PARIETALE
- ▶ SPESSO BILATERALMENTE
- ▶ INDICATORI DI ESPOSIZIONE, MA NON SINONIMO DI ASBESTOSI



DIAGNOSI DIFFERENZIALE

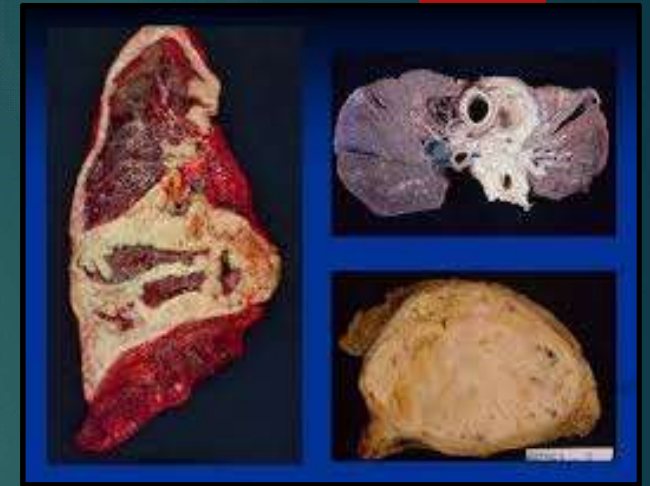
PATOLOGIA	FIBROSI	CORPI FERRUGINOSI	ESPOSIZIONE NOTA
UIP (Usual Interstizial Pneumonia). (IPF)	SI	NO	NO
SILICOSI	SI	NO	SI (silice)
ASBESTOSI	SI	SI	SI (amianto)

MESOTELIOMA

- ▶ TUMORE MALIGNO CHE ORIGINA DALLE CELLULE MESOTELIALI, OVVERO LE CELLULE CHE RIVESTONO LE SIEROSE DEL CORPO (PLEURA, PERITONEO, PERICARDIO E TUNICA VAGINALE DEL TESTICOLO).
- ▶ IL TIPO PIU' COMUNE E' IL MESOTELIOMA PLEURICO MALIGNO, SPESSO CORRELATO ALL'ESPOSIZIONE AD AMIANTO (ASBESTO)

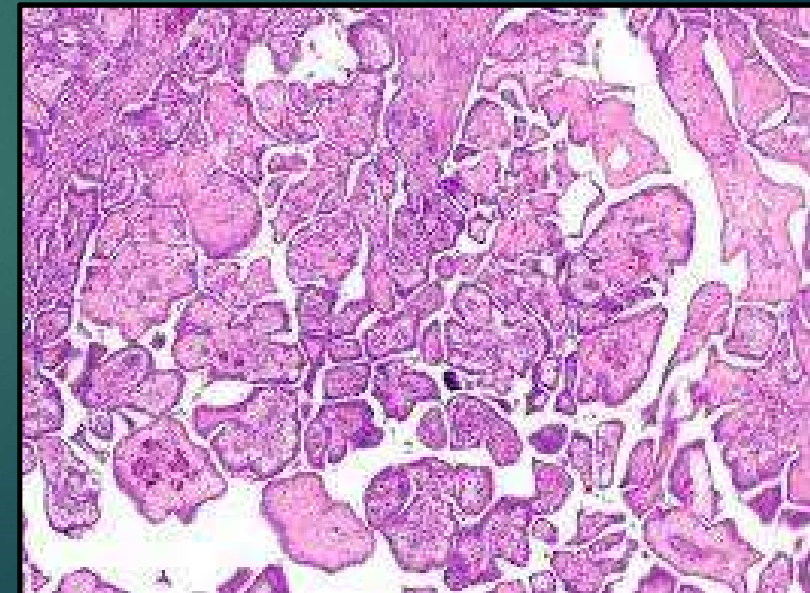
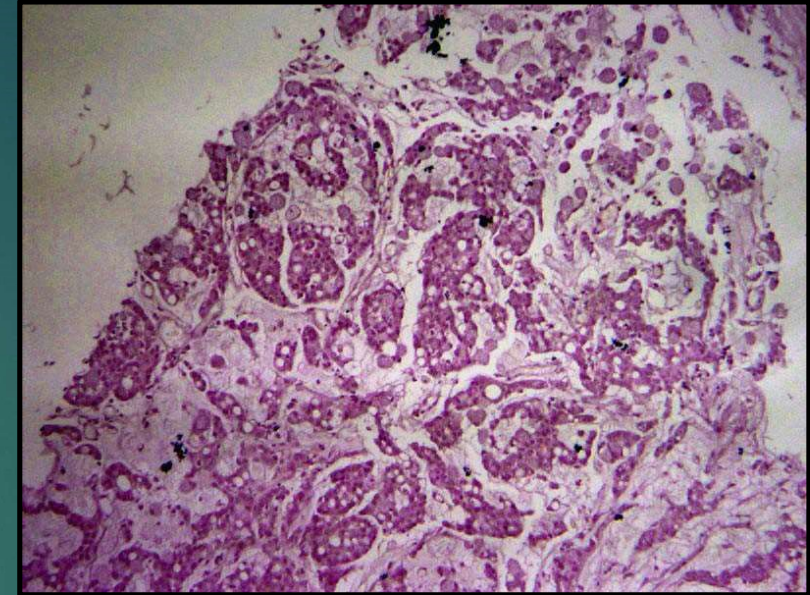
ASPETTI MACROSCOPICI

- ▶ **LOCALIZZAZIONE PREVALENTE:** pleura parietale, diffondendosi poi alla pleura viscerale.
- ▶ **ASPETTO:** masse biancastre, solide e compatte che avvolgono il polmone come una “corazza”.
- ▶ Possono estendersi alle strutture adiacenti (DIAFRAMMA, PARETE TORACICA, PERICARDIO).
- ▶ Frequentemente c'è **VERSAMENTO PLEURICO** (liquido sieroso o emorragico)



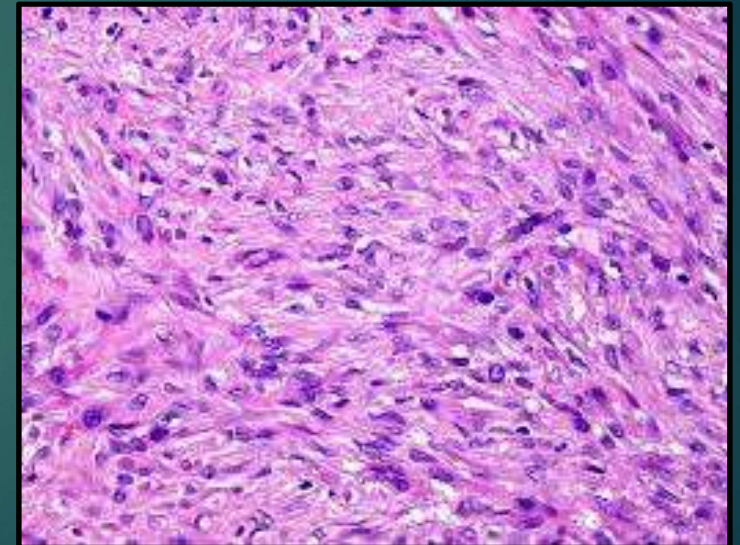
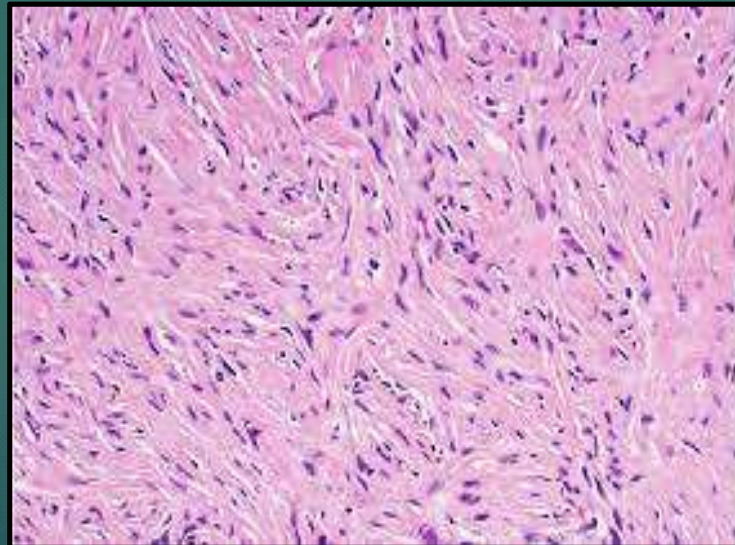
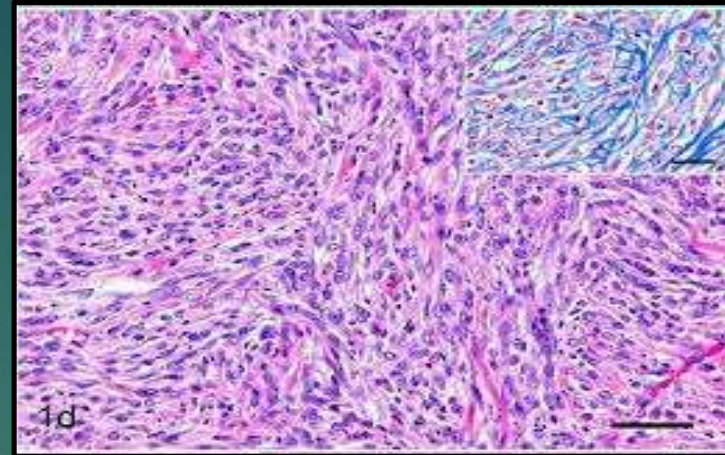
ASPETTI MICROSCOPICI

- ▶ TRE VARIANTI ISTOLOGICHE PRINCIPALI
- ▶ **EPITELIOIDE (50-60%):**
- ▶ Più frequente e con prognosi relativamente migliore.
- ▶ Cellule cuboidi o colonnari, che formano strutture tubulo-papillari.
- ▶ Può ricordare un adenocarcinoma , quindi richiede immunoistochimica per la diagnosi differenziale.



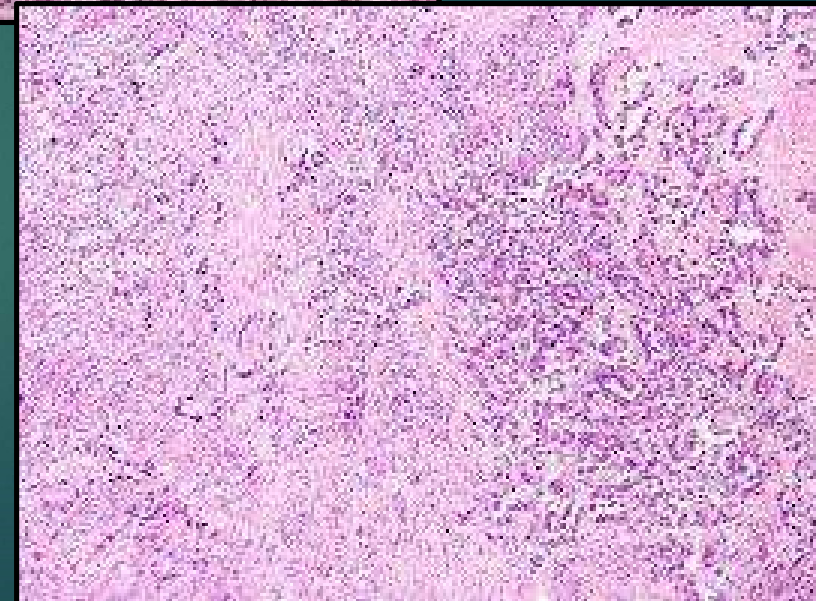
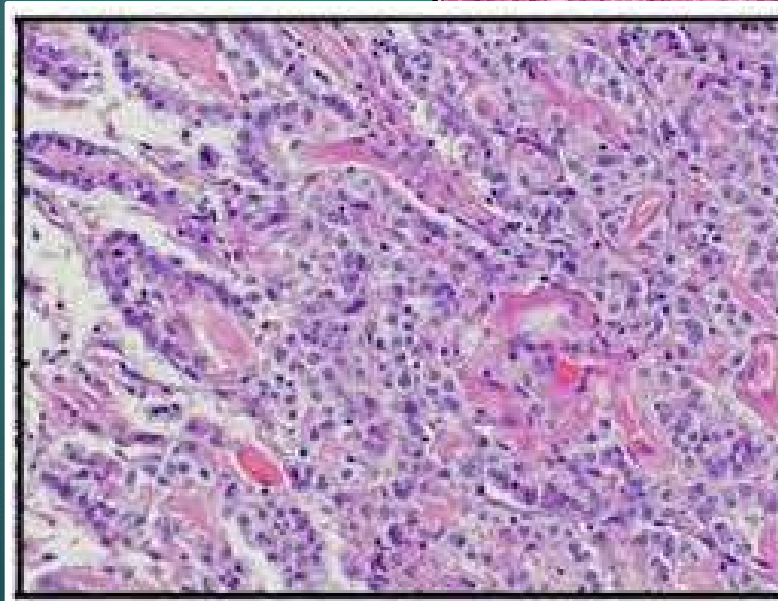
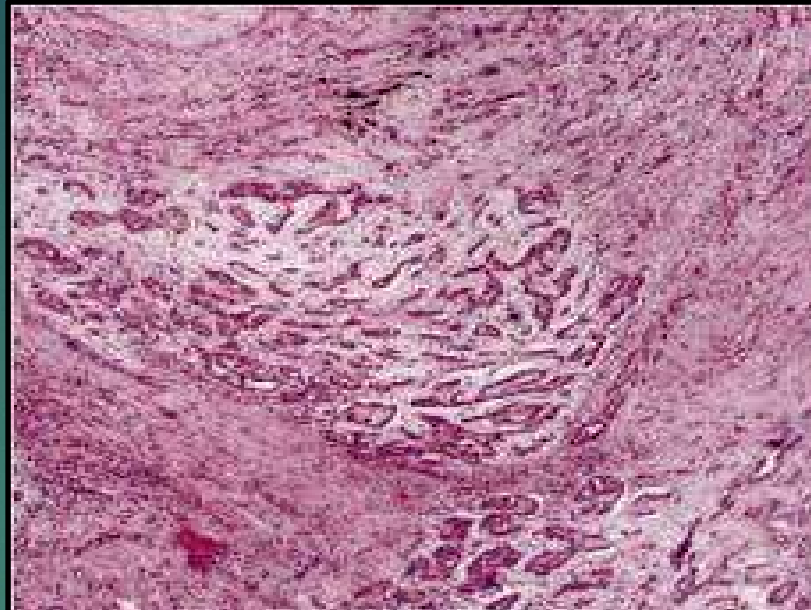
SARCOMATOIDE (10-20%)

- ▶ Cellule fusate, disposte in fasci.
- ▶ Più aggressivo e con prognosi peggiore



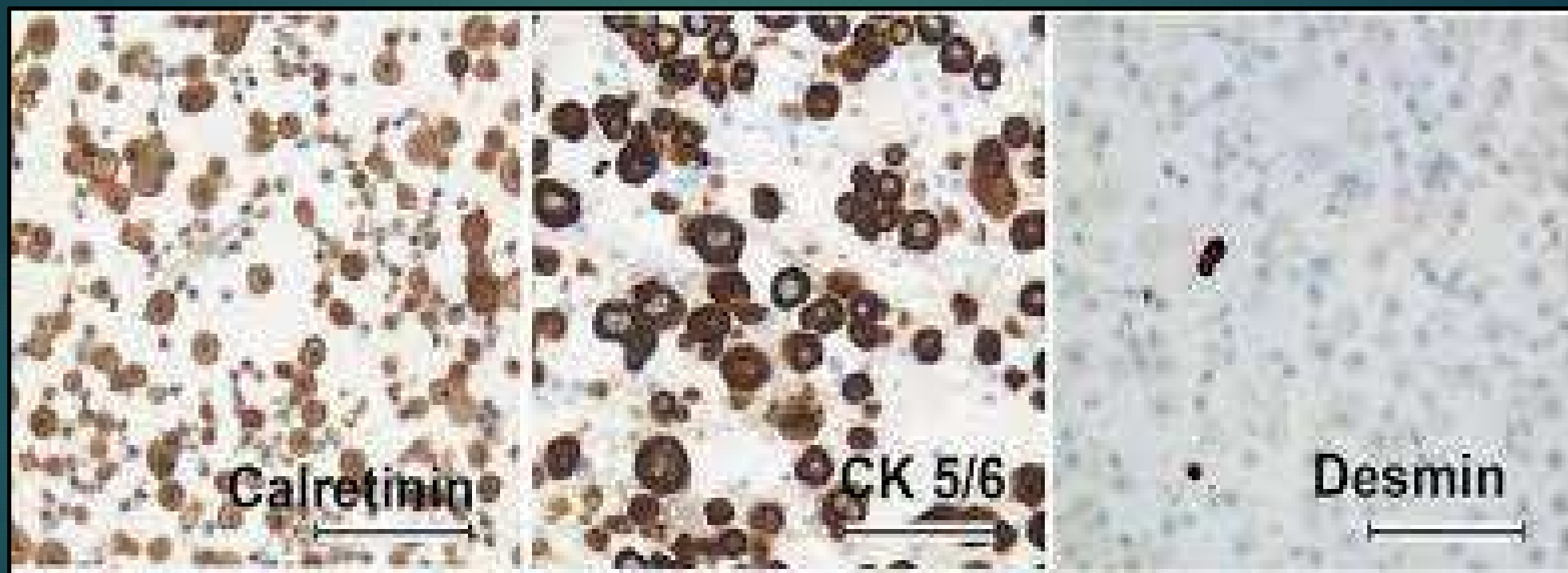
BIFASICO O MISTO (20-30%)

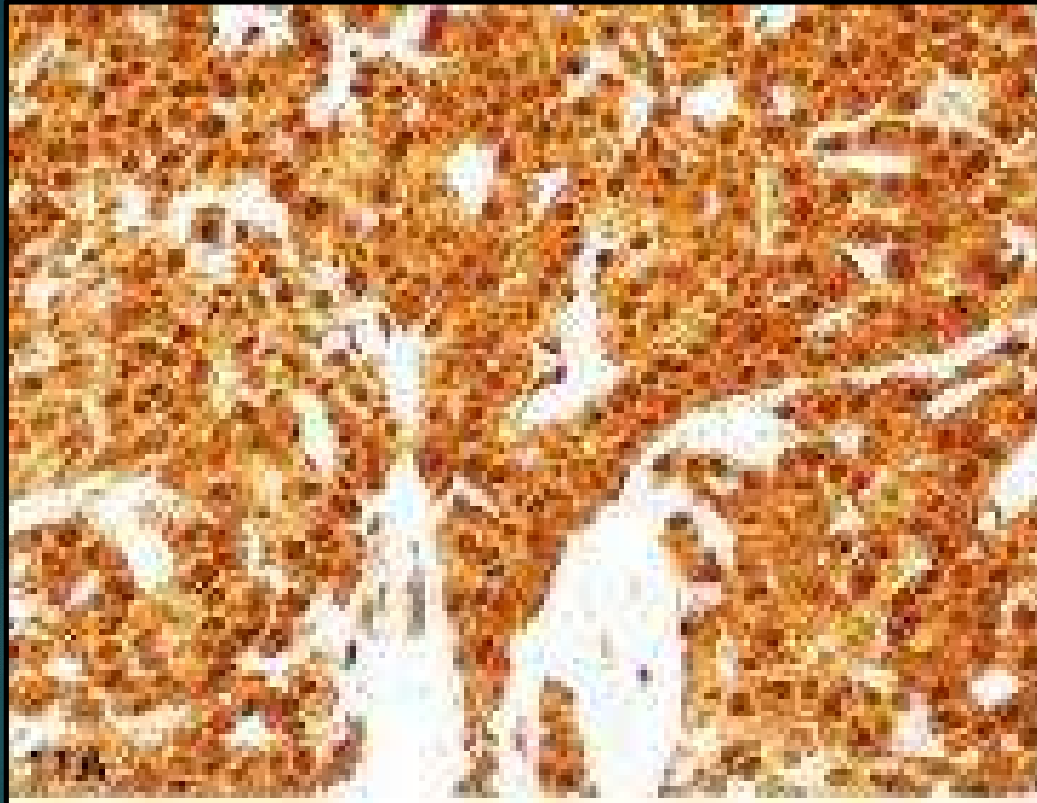
- COMBINAZIONE DI
COMPONENTI EPITELIOIDI E
SARCOMATOIDI



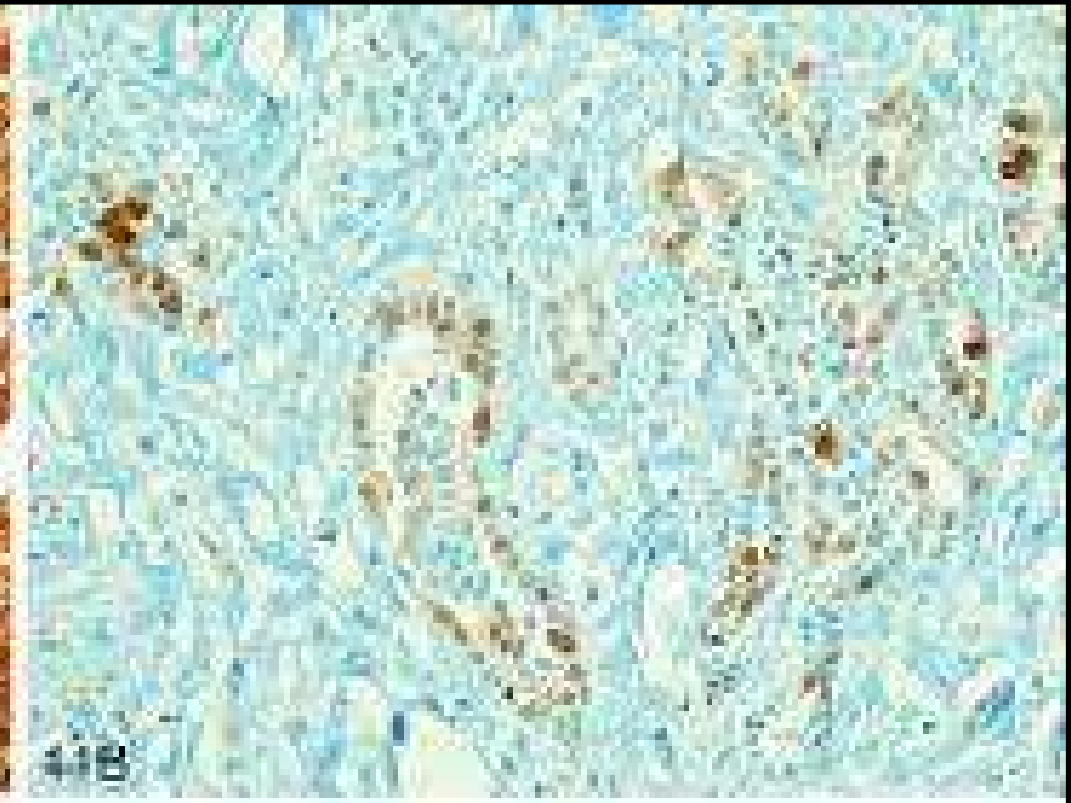
IMMUNOISTOCHIMICA

- ▶ **FONDAMENTALE PER LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON ADENOCARCINOMI METASTATICI (SOPRATTUTTO POLMONARI)**
- ▶ **POSITIVI PER MESOTELIOMA:**
- ▶ **CALRETININA, WT1, D2.40 (podoplanina), CK5/6, MESOTELINA.**
- ▶ **NEGATIVI PER MESOTELIOMA (e positivi negli adenocarcinomi):**
- ▶ **CEA, TTF-1, NAPSINA A, BER-EP4**





MESOTELIOMA

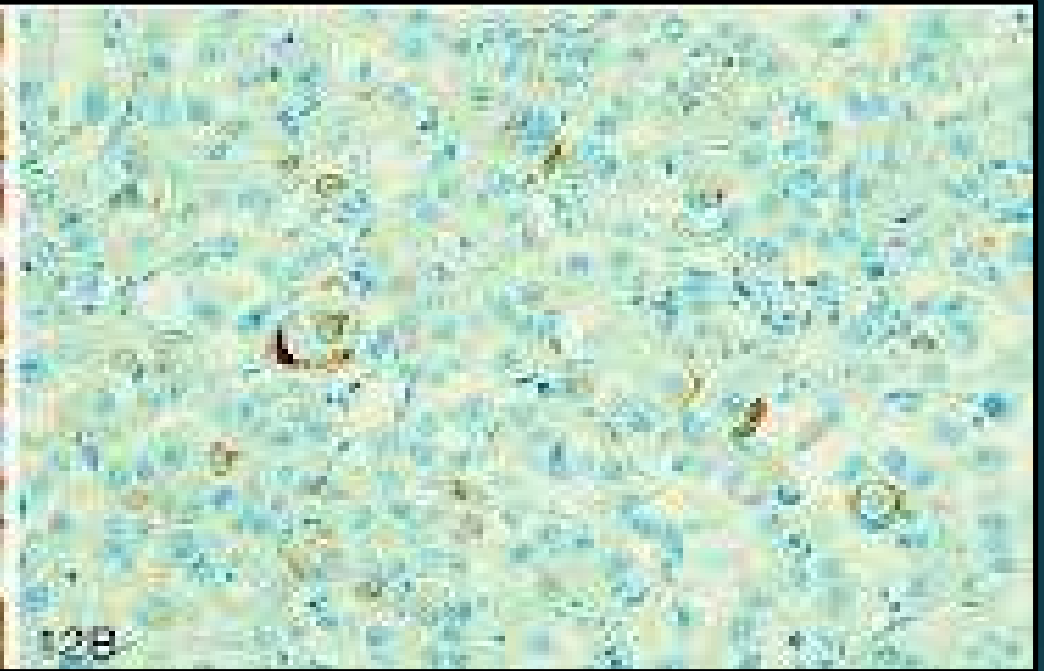


ADENOCARCINOMA

CALRETININA



MESOTELIOMA



ADENOCARCINOMA

CK 5/6

ALTERAZIONI MOLECOLARI

- ▶ DELEZIONE DEL GENE **CDKN2A/P16** (frequente, valutabile con FISH)
- ▶ MUTAZIONI IN **BAP1** (tumor suppressor gene), associato anche a predisposizione familiare

Il Registro Mesoteliomi della Regione Calabria

È stato istituito, senza finanziamento finalizzato, con delibera n°277 del 13/04/2004 della Giunta Regionale che ha individuato, nella S.C. di Anatomia Patologica dell'Azienda Sanitaria ex-6 di Lamezia Terme e nel Servizio di Epidemiologia e Statistica Sanitaria del Dipartimento della Salute della Regione Calabria, le strutture del Centro Operativo

conferendo l'incarico di Direttore Scientifico

Responsabile della rilevazione dei casi di mesotelioma

al Dott. Attilio Leotta

Successivamente, la giunta regionale con delibera n°. 328 del 30 luglio 2012 ha individuato, nella S.C. di Anatomia Patologica dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Crotone e nel Servizio di Epidemiologia e Statistica Sanitaria del Dipartimento della Salute della Regione Calabria, le strutture del Centro Operativo conferendo l'incarico di Direttore Scientifico Responsabile al Dott. Federico Tallarigo



Nuova Regolamentazione COR Calabria



Il recente Decreto Legislativo 81/2008, all'art.244 comma 1 e 2 (Registrazione dei tumori) ha istituito presso l'ISPEL il Registro Nazionale dei Casi di Neoplasie di Sospetta Origine Professionale che si articola in tre sezioni:

- Registro nazionale dei mesoteliomi (ReNAM)
- Registro nazionale dei tumori nasali e sinusali (ReNaTuNS)
- Registro dei casi di neoplasie a più bassa frazione eziologica

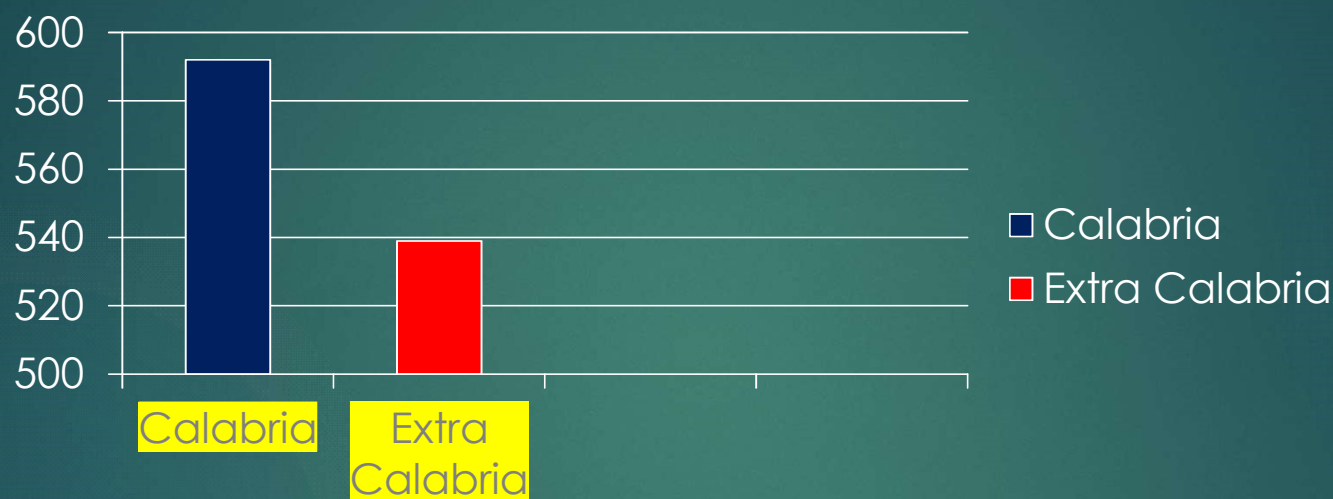
Che contestualmente lo stesso art.244 identifica i COR, costituiti inizialmente come sezioni regionali del Registro Nazionale dei Mesoteliomi secondo il DPCM 308/2002, come **Centri Operativi Regionali del Registro Nazionale dei Casi di Neoplasie di Sospetta Origine Professionale** per la rilevazione e la valutazione non solo dei casi di mesotelioma maligno, estendendo pertanto il campo di attività alla completa rilevazione di tutti i casi di neoplasie di origine professionale incidenti a livello regionale

Con Delibera n.328 del 30 luglio 2012 al COR Calabria si attribuiscono i seguenti compiti:

- Raccolta ed archiviazione delle informazioni su tutti i casi di mesotelioma (pleura, peritoneo, tunica vaginale del testicolo), dei tumori nasali e sinusali, dei casi di neoplasie a più bassa frazione eziologica;
- Definizione dei casi dal punto di vista diagnostico;
- Verifiche di qualità delle diagnosi pervenute;
- Ricerca ed integrazione dell'informazione sulla pregressa esposizione all'amianto dei casi identificati;
- Controllo periodico del flusso informativo dei casi di mesotelioma, t. nasali e sinusali, casi di neoplasia a più bassa frazione eziologica, attraverso la rete informativa regionale ed aziendali (Certificati di morte, schede di dimissioni ospedaliere, registri tumori ecc.)

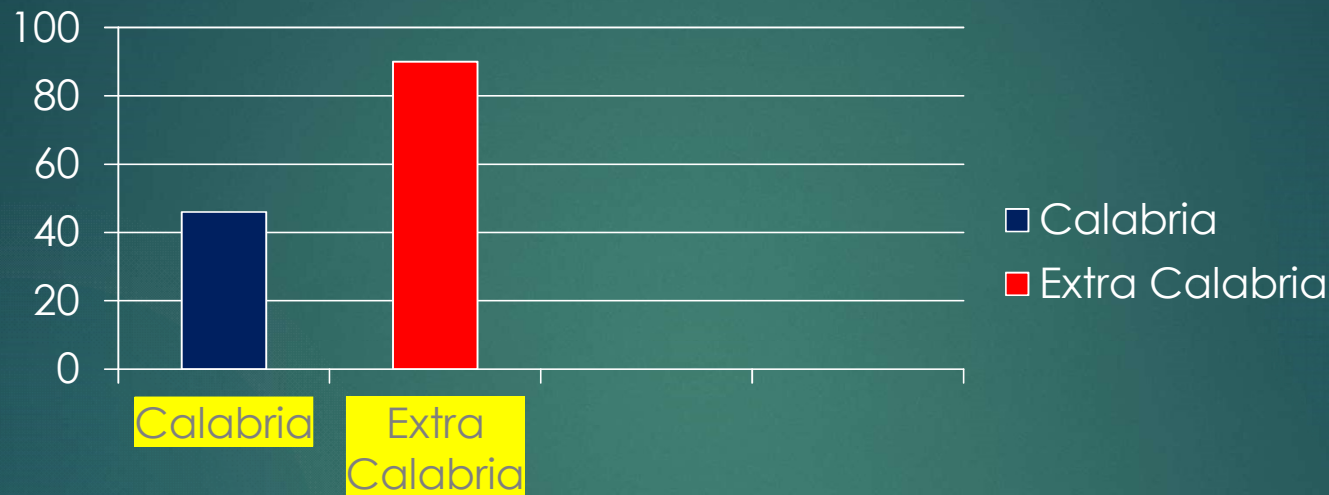
- 
- 
- Invio dati all'ex ISPESL
 - Supporto per il riconoscimento assicurativo dei casi di competenza
 - Implementazione del Registro Nazionale dei mesoteliomi (ReNAM), realizzazione del Registro nazionale dei tumori nasali e sinusali (ReNaTuNS) e Registro dei casi di Neoplasie a più bassa frazione eziologica
 - Realizzazioni di campagne informative mirate alla prevenzione dei danni alla salute da esposizione lavorativa ed ex lavorativa ad amianto
 - Supporto scientifico per pianificare specifici interventi di prevenzione

MESOTELIOMI Calabria (SDO)



Dall'elenco fornito risultano (**592**) i casi di pazienti residenti in Calabria affetti da Mesoteliomi e tumori di origine professionale con **diagnosi effettuata in Calabria** e (**539**) quelli con **diagnosi effettuata fuori Regione**. Quelli censiti nel **COR (226)**. Sarebbe necessario una selezione all'interno dell'elenco poiché molti casi risultano mancanti di dati necessari oppure non sono casi di interesse.

TUMORI NASO SINUSALI Calabria (SDO)



Dall'elenco fornito risultano **(46)** i casi di pazienti residenti in Calabria affetti da Tumori Naso-Sinusali con **diagnosi effettuata in Calabria** e **(90)** quelli con **diagnosi effettuata fuori Regione**. Quelli censiti nel **COR (32)**. Tali dati sono risultati da una laboriosa selezione dei casi di interessi, a seguito di eliminazione di tutti i casi incompleti o di non interesse.

CRITICITA'

- ▶ Non strutturato come servizio Autonomo
- ▶ Mancanza di personale dedicato: due unità assegnate (dopo pensionamento non più sostituite)
- ▶ Da oltre quattro anni attività portata avanti da una sola persona (tecnico lab.) solo per due ore settimanali



GRAZIE PER L'ATTENZIONE