

Mesotelioma peritoneale da amianto in operaio addetto al montaggio di pannelli isolanti

Peritoneal mesothelioma in an insulation worker exposed to asbestos

Fiorella Belpoggi*, Salvatore Virzi**, Domenico Iusco**, Tiziana Balbi***, Giovanni Pierini****, Eva Tibaldi*, Luciano Bua*

* Centro di Ricerca sul Cancro Cesare Maltoni, Istituto Ramazzini, Bentivoglio, Bologna, Italia

** Unità Operativa di Chirurgia Generale, Ospedale di Bentivoglio, Bentivoglio, Bologna, Italia

*** Istituto di Anatomia Patologica, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna, Italia

**** Istituto di Medicina Legale, Università di Bologna, Bologna, Italia

Riassunto

Viene descritto un caso di mesotelioma peritoneale in un lavoratore addetto al montaggio di lastre isolanti in amianto. Il tempo di latenza, periodo intercorso tra l'inizio dell'esposizione e la comparsa dei primi segni di malattia, è stato di 52 anni. Questo caso è il primo di una serie di 7, pervenuti alla nostra osservazione su segnalazione dell'Unità Operativa di Chirurgia dell'Ospedale di Bentivoglio, dove sono stati trattati con chirurgia citoreduttiva e chemioipertermia intraoperatoria (HIPEC). Un campione di tessuto neoplastico è stato analizzato al microscopio elettronico a scansione e sono state prodotte immagini che mettono in evidenza strutture sferoidali e formazioni cristalline aghiformi riconducibili al crisotilo, confermando la correlazione fra questo mesotelioma peritoneale e l'esposizione ad amianto. Eur. J. Oncol., 15 (1), 43-49, 2010

Parole chiave: mesotelioma, coibentatore, microscopia elettronica a scansione, chirurgia citoreduttiva, chemioipertermia

Summary

This report refers to a case of peritoneal mesothelioma arising in an insulation worker. The latency time, i.e. the period elapsing between the start of exposure and the onset of the early symptoms and signs of the neoplasia, was 52 years. This is the first case of a series of 7 cases which underwent to our observation through the Surgery Unit of the Bentivoglio Hospital, Bologna, Italy, where they were treated with cytoreductive surgery and intraoperative chemohyperthermia (HIPEC). Scanning electron microscopy photographs of the neoplastic tissue confirm the correlation of the neoplasia with the exposure to asbestos, through the observation of spheric and fibrous matter in the neoplasia, probably chrysotile. Eur. J. Oncol., 15 (1), 43-49, 2010

Key words: mesothelioma, insulator, scanning electron microscopy, cytoreductive surgery, chemohyperthermia

Received/Pervenuto 13.11.2009 - Accepted/Accettato 28.1.2010

Address/Indirizzo: Dott.ssa Fiorella Belpoggi, Centro di Ricerca sul Cancro Cesare Maltoni, Istituto Ramazzini, Castello di Bentivoglio, Via saliceto 3, 40010 Bentivoglio (BO), Italia - Tel. +39/051/6640460 - Fax +39/051/6640223 - E-mail: belpoggif@ramazzini.it

Introduzione

Il mesotelioma è un tumore che origina dal mesotelio, lo strato di cellule che costituisce le membrane sierose: pleura, peritoneo, pericardio. La neoplasia origina quasi esclusivamente in seguito ad esposizione a fibre di amianto, con una latenza temporale (cioè il periodo che intercorre tra l'inizio della esposizione e la diagnosi clinica) particolarmente elevata, che va dai 15 ai 50 anni e più. La prognosi è infausta; caratterizzata da aggressività e resistenza alle comuni terapie, questa neoplasia comporta una sopravvivenza media di 11 mesi (range da 4 a 18) dal momento della diagnosi (1). In uno studio di Peto (1999) si stima che circa 250.000 nuovi casi di mesotelioma correlati all'esposizione ad amianto insorgeranno nell'Unione Europea (EU) entro il 2035 (2). La quasi totalità dei casi rilevati è costituita da mesoteliomi della pleura. In Italia, dal 1993 al 2001 sono stati registrati 5.196 casi di mesotelioma di cui 4.831 della pleura, 336 del peritoneo, 15 del pericardio e 14 della tunica vaginale del testicolo. I casi di mesotelioma della pleura con diagnosi certa registrati sono aumentati dal 1993 al 2001, passando da 52 a 176 casi l'anno nelle donne e da 115 a 507 casi l'anno negli uomini (3). In un lavoro più recente è stato previsto, sulla base del consumo di amianto pro-capite dal 1970 al 1999 in Italia, un incremento di casi negli uomini con un picco di circa 800 casi l'anno fra il 2012 e il 2024 (4). Per quanto riguarda il mesotelioma peritoneale dal 1993 al 2001, nelle donne i casi registrati sono passati da 9 a 16 e negli uomini da 8 a 41 (3). Il mesotelioma peritoneale è più raro di quello pleurico ed il rapporto tra il numero di casi osservati di queste due forme di neoplasia sembra essere in relazione al grado di esposizione. Dodson *et al.* hanno riportato che il 10-15% dei mesoteliomi origina nel cavo peritoneale perchè fibre di amianto possono migrare in questo distretto, così come confermato da casi clinici di pazienti affetti da mesotelioma peritoneale nei quali il tessuto tumorale contiene fibre di amianto. Ciò si verifica soprattutto nelle situazioni in cui l'esposizione ad amianto è molto elevata (5).

Data la rarità di questa neoplasia e le incertezze correlate alla reale efficacia dei trattamenti chirurgici e chemioterapici, ci è parso interessante avviare la pubblicazione del primo dei 7 mesoteliomi perito-

neali pervenuti alla nostra osservazione attraverso l'Unità Operativa di Chirurgia dell'Ospedale di Bentivoglio. In questo presidio infatti, fin dal 2001, si è creata un'equipe dedicata alla cura delle carcinomi peritoneali di varia origine. In particolare in questa Unità Operativa sono stati trattati 279 pazienti affetti da carcinomi, di cui 171 con chirurgia citoreducitrice e chemioipertermia intraoperatoria (HIPEC), una moderna metodica codificata da Sugarbaker (6) che prevede, oltre all'asportazione totale della lesione chirurgicamente evidente, anche un ciclo intraoperatorio di chemioterapia associato al calore. Questa combinazione agisce in maniera sinergica per eliminare il residuo microscopico, non visibile dal chirurgo, causa di recidiva di malattia. I rimanenti 108 pazienti sono stati trattati esclusivamente con chirurgia citoreducitrice, senza HIPEC per l'impossibilità di raggiungere una citoreduzione ottimale. La casistica del centro chirurgico di Bentivoglio, uno dei principali centri di riferimento d'Italia per questo tipo di patologia, include anche 7 casi di mesotelioma peritoneale, provenienti sia dall'Emilia Romagna che da altre regioni del sud e del nord Italia, tutti trattati con chirurgia citoreducitrice associata ad HIPEC. L'esperienza e il razionale dell'U.O. di Chirurgia sono riportate da Virzi *et al.* in questo numero (7). La pubblicazione dei casi, vuole costituire un'ulteriore occasione per ribadire l'associazione fra mesotelioma peritoneale ed esposizione all'amianto.

In questo resoconto viene riportato il caso di mesotelioma peritoneale insorto in un operaio addetto al montaggio di pannelli isolanti, categoria di lavoratori (coibentatori) esposta a livelli molto elevati di fibre di amianto.

Resoconto del caso

Il Sig. G.T. nato il 20/01/1939 a Trinitapoli in provincia di BT (Barletta-Adria-Trani), già residente in provincia di Milano ed ivi deceduto il 19/6/2009.

Non fumatore.

Anamnesi lavorativa

Dal 1956 al 1964 ha lavorato nella fabbrica "Super isolanti Hermes" di Sesto San Giovanni in provincia di Milano dove effettuava il montaggio di lastre

isolanti in amianto. Tali lastre durante il montaggio venivano tagliate a misura dal lavoratore per adattarle alle pareti da coibentare, con la conseguente dispersione di grandi quantità di fibre nell'ambiente.

Dal 1965 fino all'epoca del decesso ha sempre svolto l'attività di venditore di frutta e verdura.

Storia clinica

- 09/09/08: ricovero presso il reparto di Chirurgia Generale Cinisello Balsamo per comparsa di tumefazione inguinale dolente alla palpazione. Durante il ricovero si è messo in evidenza versamento ascitico responsabile della tumefazione inguinale. Sono stati inoltre eseguiti: 1) TAC torace-addome: irregolarità pleurica minima in sede mantellare lobo polmonare inferiore destro; alcuni linfonodi paracardiaci e mediastinici. Abbondante liquido libero intra-addominale associato a segni di ispessimento del peritoneo parietale, formazione solida indissociabile dalla parete laterale della flessura splenica del colon: dubbia neoplasia esofitica con carcinosi peritoneale. 2) Clisma opaco con gastrografin: senza evidenza di lesioni organiche a focolaio a carico dei tratti colici esaminati del retto sino al cieco. 3) Pancoloscopia: fino al cieco negativa. EGDS: ernia jatale, reperti entro il limite della normalità. 4) Laparoscopia diagnostica in data 19/09/08: conferma di carcinosi peritoneale. Fuoriuscita di 4000 cc di liquido ascitico. Biopsie peritoneali e dell'omento. Non evidenza di neoformazioni macroscopiche al colon sinistro. 5) Esame citologico del liquido ascitico: negativo per CTM. 6) Esame istologico biopsie peritoneali ed omentali: reperto compatibile con mesotelioma peritoneale epitelioide con aspetti papillari; positività all'immunistoichimica per Calretinina, CK5/6, CKAE1-AE3+; negatività per TTF1, CK20, CDX2.
- 24/11/08: ricovero presso l'unità di Chirurgia Generale, Ospedale di Bentivoglio.
- 02/12/08: intervento chirurgico: "Laparotomia mediana xifo-pubica. Preparazione del peritoneo fino al piano retroperitoneale. Aperto il peritoneo riscontro di carcinosi peritoneale diffusa a tutto il peritoneo anche quello dei mesi, con noduli che raggiungono anche i 2 cm. Aspirazione di circa 5000 cc di ascite. Si procede con: isola-

mento degli ureteri bilateralmente, riduzione in addome dell'ernia inguinale sinistra, sezione del retto basso con Contour e delle ultime anse ileali con GIA 80 e asportazione in blocco di peritoneo parietale bilaterale, peritoneo pelvico, peritoneo diaframmatico sinistro, milza, omento, colon in toto e resezione anteriore del retto. Si completa la citoriduzione con peritonectomia diaframmatica destra in blocco con Tasca del Morrison e Glissoniana; peritonectomia di tutto il mesentere ileale; colecistectomia; asportazione di piccolo omento e del legamento rotondo epatico, linfoadenectomia iliaca destra dove alcuni linfonodi sembrano interessati dalla malattia. Ripristino della continuità digestiva mediante ileo-retto anastomosi T-T con PCEEA 29. Prova idropneumatica negativa. Lavaggi abbondanti della cavità addominale. Posizionamento di drenaggi toracici bilateralmente, 2 drenaggi a destra (entrata) e 3 a sinistra (uscita). Sutura temporanea del piano cutaneo e HIPEC con 200 mg di Cisplatino e 100 mg di Adriblastina in 8,5 litri di perfusato per 90 minuti a 42,5°C. Relaparotomia. Confezionamento di ileostomia a protezione dell'anastomosi ileo-rettale. Posizionamento di drenaggio sottoepatico a destra e a sinistra: superiore in loggia splenica, medio e inferiore nel Douglas. Sutura a strati. "Esame istologico definitivo: Mesotelioma maligno peritoneale diffuso, moderatamente differenziato, di tipo epiteliale con pattern tubulo-papillare, aree "deciduoidi" e solido-cistiche, a localizzazione omentale, nel meso-colon e meso ileale, appendicolare e diffuso a livello della sierosa dell'appendice vermiforme, in forma nodulare sul perisplene con metastasi in 1 linfonodo su 3 periilare, parenchima splenico indenne e localizzazione peritoneale diffusa. L'indagine immunistoichimica ha evidenziato positività degli elementi proliferanti per calretinina, CK AE1-AE3, CK 5/6, EMA di membrana; positività intensa focale per vimentina e negatività per CEA.

L'anatomopatologo ha richiesto approfondimento eziopatogenetico relativamente alla lesione neoplastica in oggetto (mesotelioma maligno peritoneale) su 3 blocchetti istologici inclusi in paraffina mediante ultrastruttura SEM c/o Prof. G. Pierini, Istituto Medicina Legale Università di

Bologna, che ha dato la seguente conclusione... “la presenza di strutture sferoidali nei campioni in esame è riconducibile a quella degli ossalati e stante la presenza di minute e rare ma pur sempre presenti formazioni cristalline aghiformi simili alla struttura del crisotilo, è lecito sospettare che entrambe le conformazioni cristalline siano riconducibili alla presenza dell’asbesto nella compagine tissutale neoplastica”. 22/12/08: decorso post operatorio regolare, dimesso.

- 28/12/08: ricovero in Geriatria c/o Ospedale San Gerardo di Monza per polmonite (tp con parenterale, ed antibiotica con remissione della sintomatologia).

5/01/09: TC toraco addominale: “non focolai settici, non mts organi parenchimatosi, lifonodo paracavale di dimensioni 2,5 cm x 1,5 grasso mesenteriale ispessito. In sede di resezione del retto disomogeneità del grasso pre-sacrale. Atelettasia lobo basale sin”.

17/03/09: TC toraco addominale: “Non significative alt. pleuropolmonari. Plurime nodulazioni peritoneali la più grossolana colliquata in regione pancreatica di circa 7 cm di diametro. Plurime localizzazioni ripetitive epatiche prevalentemente sottoglissoniane la più voluminosa di 30 x 17 mm. Modesto versamento intraddominale”.

08/06/09: TC toraco addominale: “Comparsa di addensamenti parenchimali nodulari nel numero di almeno 7 al polmone destro e di 3 a sinistra di cui il maggiore con diametro di 23 mm nel lobo

medio. Versamento pleurico bilaterale. Netto incremento numerico e dimensionale dei secondarismi epatici. Incremento delle nodulazioni colliquate peritoneali”.

- 19/06/09: Paziente deceduto per cachessia neoplastica.

Discussione e conclusioni

Le categorie che lavorano amianto o comunque che manipolano questo minerale, o prodotti che lo contengono, rappresentano i gruppi di popolazione a più alto rischio di mesotelioma peritoneale, in quanto maggiormente esposti. Un esempio classico (anche perché particolarmente studiato) di categoria a rischio è quello dei coibentatori. Nella casistica di Selikoff e Seidman costituita da 17.800 coibentatori in attività fra il 1967 e il 1986, su 4.951 decessi registrati nella coorte, sono stati osservati 458 casi di mesotelioma, pari al 9,2% di tutte le cause di morte; 173 erano i mesoteliomi pleurici, 285 quelli peritoneali. In particolare, va sottolineato che la lunga latenza osservata nel caso qui descritto è coerente con quanto riportato nella casistica di Selikoff e Seidman, in cui 38 dei 285 casi osservati (13,3%) sono insorti ad oltre 50 anni dall’inizio dell’esposizione (8). Anche nel registro dei mesoteliomi 1993-2001 di ISPESL (2006) i lavoratori dell’edilizia risultano quelli maggiormente colpiti da mesotelioma (3).

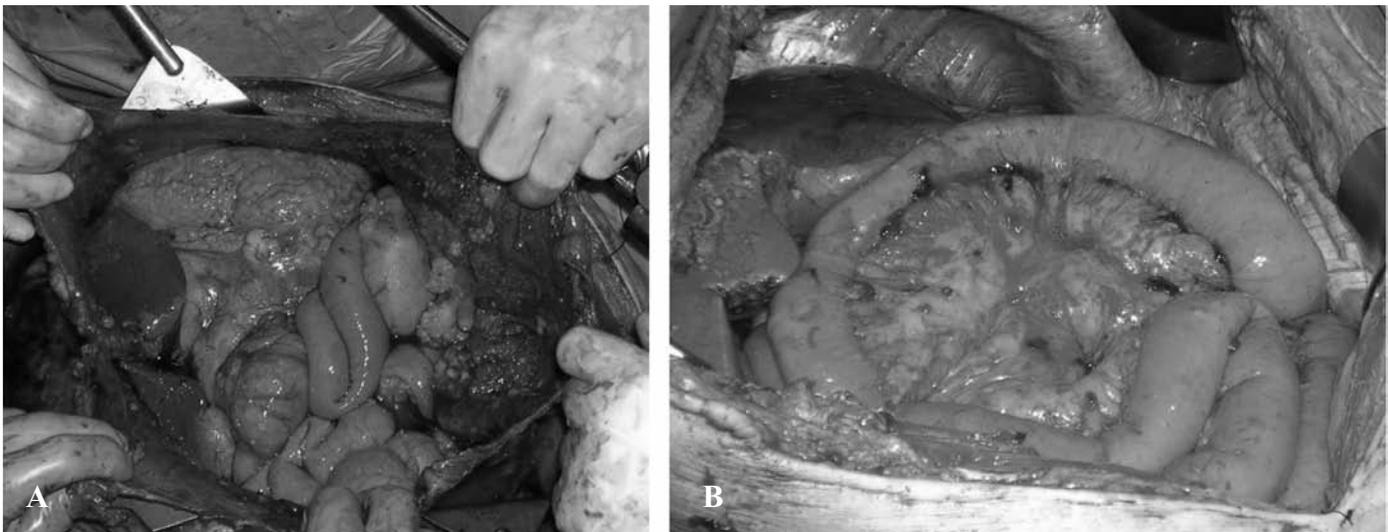


Fig. 1. Quadro laparotomico: prima (A) e dopo (B) chirurgia citoriduttiva.

Il caso descritto è particolarmente interessante poiché l'osservazione della neoplasia è stata sempre corredata da documentazione fotografica, sia durante l'intervento chirurgico (fig. 1), sia durante la diagnosi istopatologica (fig. 2), che dalla conferma della presenza nel tessuto neoplastico esaminato con il

microscopio elettronico a scansione, di microfibre fino a 10 micron di lunghezza e di masserelle sferoidali o lenticolari, da 5 a 10 micron di diametro, riconducibili a ossalati (fig. 3). Queste ultime potrebbero originare da un complesso meccanismo: è noto come le forme di asbesto cristallino (crisotilo) se-

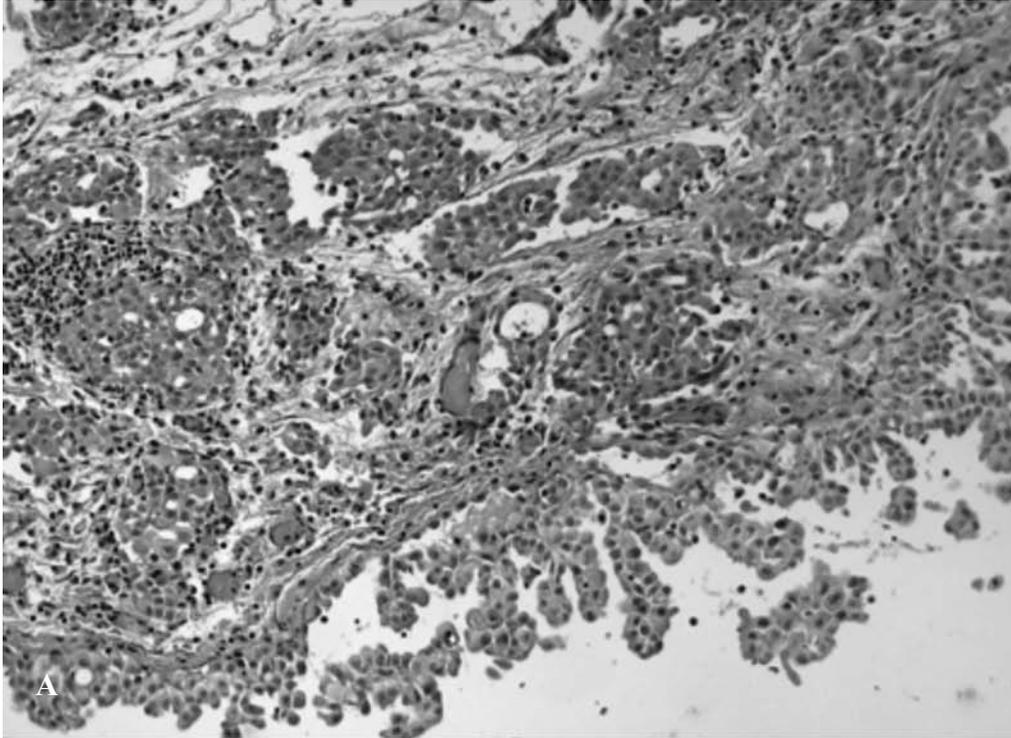
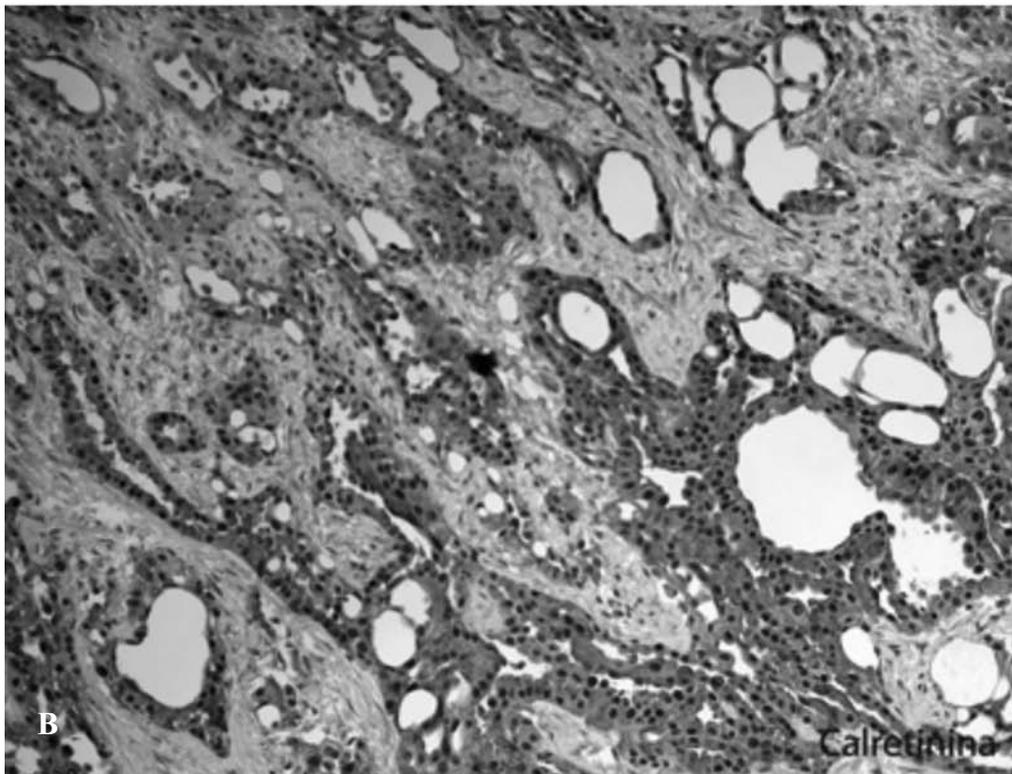


Fig. 2. Mesotelioma maligno peritoneale moderatamente differenziato, di tipo epiteliale diffuso con multiple proiezioni papillari (EE 250X) (A). L'immunoistochimica evidenzia positività intensa e diffusa degli elementi proliferanti per Calretinina (marker immunoistochimico di mesotelioma maligno) (B).



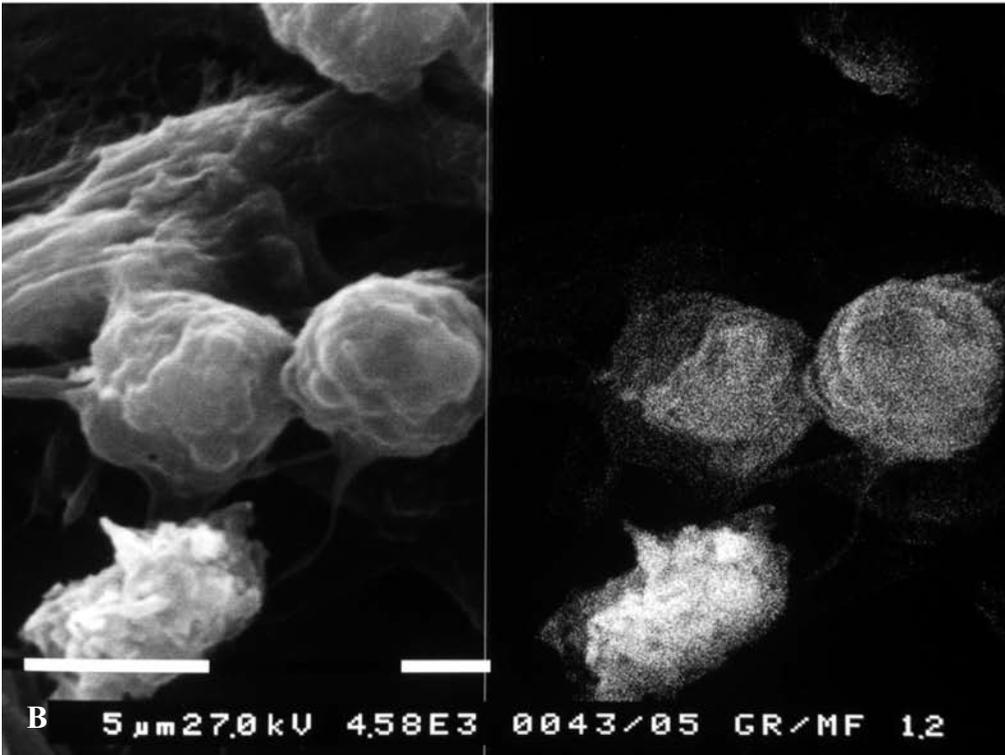
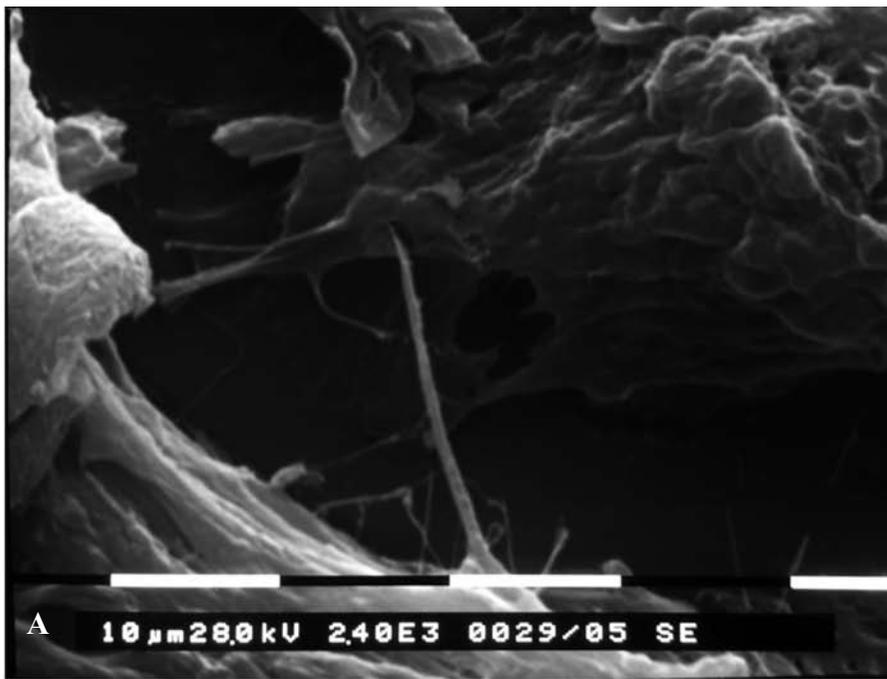


Fig. 3. Microscopia Elettronica a Scansione: formazioni aghiformi in prossimità delle fibre connettivali (A); masse sferoidali o lenticolari, da 5 a 10 micron di diametro, immediatamente sotto le aree di tessuto a prevalente contenuto di adipociti. Tali formazioni possono essere ricondotte alla struttura propria degli ossalati (a sinistra nelle foto l'immagine in elettroni secondari, a destra quella di backscatter) (B).

questrino il ferro, che a sua volta catalizza la reazione da ascorbato ad ossalato, con la conseguente formazione di una struttura sferoidale che nasconde il crisotilo originario (9-12). Considerato il particolare e lungo meccanismo biochimico che conduce alla formazione degli ossalati, è da ritenere che l'esposizione all'amianto sia da ricondurre ad un periodo notevolmente anteriore a quello dell'osserva-

zione istologica, come è infatti avvenuto in questo caso. Il periodo espositivo è stato relativamente breve (circa 8-9 anni) rispetto all'intera vita lavorativa (circa 52 anni), ma l'esposizione, nelle condizioni lavorative dell'interessato, è stata ingente; il lungo periodo di latenza è in linea con numerosi casi dello stesso tipo riportati in letteratura. Nei pazienti con mesotelioma la brevità del tempo di esposizione e i

periodi di latenza molto lunghi portano spesso ad una sottostima della correlazione con l'amianto. Talora i mesoteliomi possono insorgere in individui per i quali l'indagine anamnestica non sembra evidenziare un tale tipo di esposizione; tuttavia, in genere, un'accurata indagine anamnestica finisce per identificare nei pazienti con mesotelioma l'avvenuta esposizione ad amianto. Un'indagine anamnestica accurata è quindi necessaria per poter stabilire il nesso tra mesoteliomi (e altri tumori correlabili) e amianto. Peto *et al.* sostengono che la maggioranza dei mesoteliomi è provocata dall'esposizione ad asbesto come si può dedurre in particolare da due considerazioni: 1) è quasi sempre possibile rintracciare, nella ricostruzione anamnestica del caso, una progressiva esposizione alle fibre del minerale; 2) l'indice di mortalità è molto più elevato negli uomini, che hanno rappresentato e rappresentano la parte più cospicua della forza lavoro, rispetto alle donne (2). Non è possibile escludere l'esistenza di mesoteliomi per i quali non risulta esposizione all'amianto. E' tuttavia necessario, prima di parlare di insorgenza spontanea di un mesotelioma, avere escluso un'avvenuta esposizione ad amianto, che molto spesso non è registrata nella documentazione clinica, e non sufficientemente ricercata. Nella casistica istituzionale di mesoteliomi dell'Istituto Ramazzini (una delle maggiori esistenti), in oltre l'85% dei casi è stato possibile dimostrare chiaramente la correlazione con l'amianto. E' quindi di fondamentale importanza la segnalazione di mesoteliomi riconducibili ad esposizione ad amianto non solo per interesse scientifico, ma anche con la finalità di offrire ai lavoratori e alle loro famiglie il supporto tecnico necessario ad ottenere il riconoscimento di malattia professionale, tanto più quando l'esposizione venga dimostrata attraverso la presenza di fibre di amianto nella neoplasia, come nel caso presentato.

Il trattamento chirurgico citoreducente associato ad HIPEC in questo caso non ha comportato miglioramenti significativi rispetto al decorso postoperatorio e alla sopravvivenza mediamente attesa per questa neoplasia. Nel resoconto finale, a cui si è fatto riferimento nell'introduzione, saranno discussi i 7 casi di mesotelioma peritoneale finora trattati presso l'Unità

Chirurgica di Bentivoglio e verranno valutati quali siano i fattori prognostici più significativi del paziente sottoposto a questa terapia per ottenere una risposta migliorativa.

Bibliografia

1. American Cancer Society. Survival Rates for Mesothelioma 2009. Available at: http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_2_3X_Survival_rates_for_mesothelioma_29.asp?sitearea
2. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, *et al.* The European mesothelioma epidemic. *Br J Can* 1999; 79 (3/4): 666-72.
3. ISPEL Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro. Dipartimento di Medicina del Lavoro: II Rapporto Re.Na.M. 2006. Available at: <http://www.ispesl.it/renam/Report.asp>
4. Marinaccio A, Montanaro F, Mastrantonio M, *et al.* Predictions of mortality from pleural mesothelioma in Italy: a model based on asbestos consumption figures supports results from age-period-cohort models. *Int J Cancer* 2005; 115: 142-7.
5. Dodson RF, O'Sullivan MF, Brooks DR, *et al.* Asbestos content of omentum and mesentery in nonoccupationally exposed individuals. *Toxicol Ind Health* 2001; 17: 138-43.
6. Sugarbaker PH. Comprehensive management of peritoneal surface malignancy using cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the Washington Cancer Institute approach. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10 (12): 1965-77.
7. Virzi S, Iusco D, Bonomi S, *et al.* Chirurgia citoreducente e chemioipertermia: un valido trattamento per la carcinosi peritoneale. *Eur J Oncol* 2010; 15 (1): 33-41.
8. Selikoff IJ and Seidman H. Asbestos-associated deaths among insulation workers in the United States, and Canada, 1967-1987. *Ann NY Acad Sci* 1991; 643: 1-14.
9. Benciolini P. La comunicazione tra gli operatori sanitari Dialoghi di bioetica e biodiritto 21 settembre 2007. Punto Omega 2, Provincia Autonoma di Trento, 2009.
10. Carter HW. Clinical applications of the scanning electron microscope (SEM) in North America with emphasis on SEM's role in comparative microscopy. *Scan Electron Microsc* 1980; 3: 115-20.
11. Laschi R, Pasquinelli G, Versura P. Scanning electron microscopy in clinical research. *Scan Microsc* 1987; 1: 1771-95.
12. Pierini G, Degli Esposti P, Balbi T, *et al.* Forensic Pathology by Scanning Electron Microscopy. CLUEB Bologna, 2009.

