

Riscontri autoptici e placche pleuriche nel Registro Mesoteliomi della Regione Friuli Venezia Giulia

RENATA DE ZOTTI, GIULIA BARBATI, C. NEGRO

Unità Clinica Operativa di "Medicina del Lavoro", Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti di Trieste", Trieste

KEY WORDS

Malignant mesothelioma; necroscopy findings; pleural plaques

PAROLE CHIAVE

Mesoteliomi maligni; autopsie; placche pleuriche

SUMMARY

«*Necroscopy findings and pleural plaques in the Malignant Mesothelioma (MM) Regional Register of Friuli-Venezia Giulia*». **Aims:** To describe the cases of MM that occurred in the Friuli Venezia Giulia Region in the period 1995-2009 and evaluate the diagnostic contribution of autopsy findings. **Methods:** Via the Regional Register a search for MM cases was made following standardized criteria for diagnosis and past asbestos exposure assessment. Pleural plaques were identified by autopsy findings; the relationship between presence of pleural plaques and assessment of past asbestos exposure was analyzed. **Results:** 834 cases of MM were recorded and 458 autopsy findings were available; for 142 cases (15% of males and 23% of women) the first diagnosis was made at autopsy. Data were available on previous asbestos exposure in 91% (416 subjects) of cases with autopsy findings: 255 had "certain occupational exposure" (group 1), 116 "other occupational and non-occupational exposure" (group 2), 45 "negative and unknown exposure" (group 3). Logistic regression showed that significant predictors for pleural plaques were age at diagnosis (OR=1.03 each year (95% CI=1.01-1.05), asbestos exposure in group 1 versus group 2 (OR=6.8 (95% CI=4-12), and exposure in group 1 versus group 3 (OR=6.4 (95% CI=3-13). Among subjects in groups 1 and 2, the presence of pleural plaques was significantly associated with latency (OR=1.03 for each year of latency; 95% CI=1.01-1.22) and asbestos exposure in group 1 versus group 2 (OR=7.8; 95% CI=4.4-13.0). **Conclusions:** Autopsy findings improved the diagnostic level of MM in elderly subjects, for whom reliable data on past asbestos exposure is often lacking. In subjects suffering from MM direct interview is always the best tool to evaluate past asbestos exposure; autopsy findings of pleural plaques cannot replace the anamnestic history when this is lacking, although such findings can act as a support.

RIASSUNTO

Obiettivi: Presentare i mesoteliomi incidenti dal 1995 al 2009 nella Regione Friuli-Venezia Giulia alla luce della disponibilità di numerose autopsie. **Metodi:** Sono state considerate le diagnosi di MM e le pregresse esposizioni ad asbesto, classificate secondo criteri standardizzati. Le placche pleuriche, identificate in base ai referti autoptici, sono state valutate in relazione all'esposizione anamnesticca ad asbesto. **Risultati:** I mesoteliomi sono risultati 834 e 458

Pervenuto il 18.7.2012 - Accettato il 4.10.2012

Corrispondenza: Dr.ssa Renata De Zotti, Registro Mesoteliomi (C.O.R.) della Regione Friuli Venezia Giulia, presso U. C. O. Medicina del Lavoro, Ospedale Maggiore, Via Pietà 19, 34129 Trieste - Tel. 040 3992312 - E-mail: dezotti@univ.trieste.it

le autopsie disponibili; per 142 soggetti (17%) la prima diagnosi di MM è stata autoptica. Dati sulla pregressa esposizione ad asbesto, disponibili per 91% dei casi con autopsia (416 soggetti), hanno evidenziato 255 soggetti con esposizione professionale certa (gruppo 1), 116 con altra esposizione professionale ed extraprofessionale (gruppo 2) e 45 esposizione assente ed ignota (gruppo 3). La presenza di placche pleuriche è risultata significativamente associata all'età alla diagnosi (OR=1,03; 95% CI=1,01-1,05 per anno di età alla diagnosi) e all'esposizione ad asbesto, con valori di OR=6,8 (95% CI=4-12) per il gruppo 1 rispetto al gruppo 2 e OR=6,4 (95% CI=4-13) per il gruppo 1 vs gruppo 3. Tra i soggetti del gruppo 1 e 2, la presenza di placche pleuriche è risultata significativamente associata alla latenza (OR=1,03 per anno di latenza; 95% CI 1,01-1,22), e all'esposizione professionale certa (gruppo 1) rispetto alle altre esposizioni professionali ed extraprofessionali (gruppo 2) con OR di 7,8 (95% CI=4,4-13,0).

Conclusioni: Le autopsie hanno favorito l'identificazione di MM e il livello di certezza diagnostica tra soggetti di età avanzata, per i quali spesso le informazioni anamnestiche sulle pregresse esposizioni ad asbesto sono carenti. Nel valutare la pregressa esposizione ad asbesto, per i casi con mesotelioma, la presenza/assenza di placche pleuriche all'autopsia deve essere valutata in associazione al dato anamnestico e non deve sostituire l'assenza dello stesso.

INTRODUZIONE

La diagnosi di mesotelioma è complessa anche per il polimorfismo istologico della patologia. Una diagnosi "certa" richiede un esame istologico compiuto su materiale abbondante, completato da indagini clinico strumentali sui principali organi per escludere ogni altro tumore primitivo.

Alcuni studi segnalano una relazione inversa tra livello di certezza diagnostica ed età, giustificata dal fatto che con l'età diminuisce la possibilità di procedure invasive che potrebbero aumentare il livello di certezza diagnostica (18, 27).

Il riscontro autoptico favorisce una diagnosi "certa" di MM, per la possibilità di esaminare macro e microscopicamente i vari organi e per la disponibilità quantitativamente consistente di tessuti sui quali poter effettuare indagini che contribuiscono alla corretta diagnosi differenziale con altre patologie. Inoltre l'autopsia può consentire l'identificazione di indicatori biologici di pregressa esposizione ad asbesto. La ricerca di placche pleuriche, il conteggio delle fibre e dei corpuscoli di asbesto sono stati utilizzati in varie casistiche con risultati non sempre univoci (2, 3, 10, 12, 24, 25-27). La valutazione dei corpuscoli dell'asbesto ha dei limiti intrinseci al metodo di misura; anche il conteggio e l'identificazione delle fibre presenta limiti interpretativi legati al tipo di fibra, alle cinetiche di eliminazione ed inoltre pochi laboratori so-

no in grado di effettuare la determinazione e a costi elevati (2, 3, 12, 21, 25).

Le placche pleuriche sono presenti con una certa frequenza tra i soggetti con mesotelioma. Dal punto di vista fisiopatologico non è ancora chiaro quali fattori inducano l'azione dell'asbesto verso la formazione di placche pleuriche o verso il mesotelioma a carico della pleura (4, 7), ma non è dimostrato che esse precedano o favoriscano l'insorgenza della malattia. Sono considerate indicatori di esposizione ad asbesto e, sia pur raramente, possono essere dovute ad altre cause oltre all'asbesto (2, 8, 10, 15). L'identificazione delle placche pleuriche può avvenire in vivo o su autopsia; l'identificazione autoptica risulta più accurata, ma la disponibilità di autopsie in soggetti con mesotelioma non è molto frequente.

Scopo dello studio è presentare la casistica del Registro Mesoteliomi della Regione Friuli Venezia Giulia, caratterizzata dalla disponibilità di numerosi riscontri autoptici, e di valutare la relazione tra placche pleuriche all'autopsia e dato anamnestico di esposizione ad asbesto.

MATERIALI E METODI

La ricerca dei casi è stata effettuata seguendo le Linee Guida del ReNaM sia per quanto riguarda il livello diagnostico della malattia che la valutazione dell'esposizione ad asbesto (23).

Sono stati considerati tutti i soggetti residenti in Regione, con malattia incidente tra il 01/01/1995 e il 31/12/2009. La data d'incidenza della malattia è assegnata in base alla data del primo referto di mesotelioma maligno con il livello più elevato di certezza. La diagnosi di mesotelioma maligno certo e probabile è una diagnosi microscopica (citologia e istologia) mentre quella di mesotelioma maligno possibile è clinico-strumentale.

E' stata definita autoptica la diagnosi che compare per la prima volta all'autopsia oppure che è stata solo sospettata nelle ultime settimane di vita. Il follow-up per lo stato in vita è stato effettuato per tutti i casi a dicembre 2010.

Tutti i referti dei riscontri autoptici sono stati utilizzati per valutare la presenza/assenza di placche pleuriche.

In accordo con le linee guida del ReNaM, la valutazione dell'esposizione professionale ed extraprofessionale ad asbesto si è basata preferenzialmente su intervista standardizzata all'interessato e/o a familiari e compagni di lavoro. Per la valutazione della storia lavorativa sono state utilizzate anche ricostruzioni dei periodi lavorativi derivanti dall'INAIL, dai libretti di lavoro, denunce di malattia professionale, valutazioni del rischio ambientale da parte dell'organo dell'INAIL per la Consulenza Tecnica Accertamento Rischi e Prevenzione (CONTARP) o da parte dei Servizi territoriali di Medicina del Lavoro ed anamnesi lavorative presenti nelle cartelle cliniche.

È stato attribuito un livello di esposizione ad asbesto a ciascun periodo lavorativo e alle eventuali esposizioni extralavorative. In base a questi dati, è stato individuato il livello massimo di esposizione per ciascun soggetto, espresso in 10 classi: tre per l'esposizione professionale (certa, probabile e possibile), tre per quella extraprofessionale (familiare, ambientale o da attività extraprofessionali) una classe per l'esposizione ad asbesto negativa, una per l'esposizione "ignota" e due classi per la mancanza di dati.

Per l'esposizione professionale, il livello massimo corrisponde al livello più elevato di esposizione ad amianto documentato nella storia lavorativa del soggetto.

Nella valutazione della relazione tra presenza/assenza di placche pleuriche ed esposizione ad

asbesto sono stati esclusi i soggetti senza dati di esposizione (classe 9 e 10 del ReNaM); sono stati considerati a parte i soggetti con esposizione professionale certa (gruppo 1) rispetto a quelli con esposizione professionale probabile, possibile ed esposizione extraprofessionale (gruppo 2) e a quelli con esposizione negativa ed ignota (gruppo 3).

Per i soggetti con esposizione ad asbesto, la latenza è stata calcolata come intervallo, in anni, tra la prima esposizione ad asbesto e la data di incidenza del mesotelioma.

La durata dell'esposizione, per ciascun soggetto, è derivata dalla somma dei periodi lavorativi con esposizione ad asbesto positiva e dalla somma dei periodi con esposizione extralavorativa.

Per le analisi si è utilizzato il software IBM SPSS versione 19. I dati di tipo continuo sono stati riassunti utilizzando la media come misura di tendenza centrale e la deviazione standard come misura di dispersione, dopo aver verificato tramite il test di Kolmogorov-Smirnov la gaussianità delle variabili. I dati discreti sono espressi come numero assoluto e percentuale. Il confronto tra medie in due gruppi è stato eseguito con il test dell'analisi della varianza ad una via (ANOVA); i dati discreti sono stati comparati tra i gruppi utilizzando tabelle di contingenza 2×2 o $2 \times k$. La differenza tra proporzioni è stata valutata mediante test χ^2 . Per verificare eventuali differenze tra le medie di variabili continue rispetto a più fattori simultaneamente, è stato utilizzato il modello lineare generalizzato (GLM), valutando sia l'effetto singolo dei diversi fattori che l'eventuale presenza di una interazione significativa, inserendo i fattori in modo additivo. La regressione logistica infine è stata utilizzata per trovare i predittori significativi di presenza di placche pleuriche.

I tassi specifici per il periodo considerato per classe di età sono calcolati come segue:

$$T_{spec_i} = \frac{n_i}{p_i} * 100000$$

- ni: numero di casi per classe di età;
- pi: popolazione residente in FVG per classe di età;
- i: indice della classe di età.

I tassi standardizzati sono calcolati come segue:

$$Tstd = \frac{\sum_i P_i * Tspec_i}{\sum_i P_i}$$

Pi= popolazione italiana al censimento 2001 nella classe di età i.

Il valore medio annuale è stato calcolato dividendo il tasso standardizzato sopra definito per la durata del periodo di osservazione

RISULTATI

Dal gennaio 1995 al dicembre 2009 sono stati registrati 834 casi di MM, di cui 699 (84%) maschi

e 135(16%) donne. L'età media alla diagnosi è risultata 70±10 anni tra gli uomini e 72±12 anni tra le donne (p<0,01). Al follow up del dicembre 2010, risultavano deceduti 799 soggetti (96% dei casi per entrambe i generi).

La malattia è risultata "certa" nel 84% dei soggetti, senza differenze statisticamente significative tra i due generi. È risultata significativamente diversa (p<0,05) l'età media alla diagnosi tra i mesoteliomi probabili/possibili (72±11) rispetto a quelli certi (69±10).

La localizzazione pleurica del MM ha interessato 93 % dei casi, senza differenze (p>0.05) tra i due generi (tabella 1). Tra i 627 casi con definizione morfologica all'istologia, l'istotipo è risultato epiteliale nel 62% dei casi, sarcomatoso nel 14%, misto nel 25%, senza differenze statisticamente significative (p>0,05) tra i due generi. Informazioni sulla

Tabella 1 - Caratteristiche dei mesoteliomi incidenti dal 1995 al 2009, in base al genere

Table 1 - Characteristics of MM cases recorded from 1995 to 2009, by gender

	M		F		Tot		p
	n	%	n	%	n	%	
Soggetti	699	84	135	16	834	100	
	media	DS	media	DS	media	DS	
Età alla diagnosi	70	10	72	12	70	11	<0,01
	n	%	n	%	n	%	
Stato in vita							
deceduti	669	96	130	96	799	96	ns
vivi	30	4	5	4	35	4	
Mesotelioma							
certo	596	85	106	79	702	84	ns
probabile/possibile	103	15	29	21	132	16	
Sede							
pleura	655	94	124	92	779	93	ns
extra pleura	44	6	11	8	55	7	
Istotipo							
epiteliale	315	60	71	70	386	62	ns
sarcomatoso	78	15	7	7	85	13	
misto	132	25	24	23	156	25	
totale	525	100	102	100	627	100	
Dati su pregressa esposizione							
sì	619	89	108	80	727	87	< 0,01
no	80	11	27	20	107	13	
Denuncia INAIL							
sì	571	81	51	38	622	75	<0,001
no	60	9	60	44	120	14	
non so	68	10	24	18	92	11	

pregressa esposizione ad asbesto sono risultate disponibili per 89% degli uomini e 80% delle donne, mentre mancava qualsiasi informazione sulla pregresse esposizioni ad asbesto nel 11% degli uomini e 20% delle donne ($p < 0,01$). Le esposizioni sono risultate professionali nel 79% dei maschi e 20% delle donne; extraprofessionali nel 19% delle donne e in 1 solo uomo; esposizione "negativa" è risultata nel 4% delle donne e in 1 solo uomo, esposizione "ignota" nel 9% degli uomini e 37% delle donne. Denunce di malattia professionale sono state trovate per 82% degli uomini e 38% delle donne ($p < 0,001$).

I tassi medi annui, standardizzati su popolazione italiana del 2001, sono risultati pari 6,81 casi per 100.000 abitanti per i MM pleurici degli uomini e 1,33 per le donne; per gli extrapleurici pari a 0,46 casi per 100.000 abitanti per gli uomini e 0,10 per le donne.

Le province con maggior numero di casi di mesotelioma sono risultate Trieste con 371 casi (44%) e Gorizia con 252 casi (30%); seguono Udine con 146 casi (18%) e Pordenone 65 casi (8%).

In totale le prime diagnosi in vita sono state 692 (83%) e le prime diagnosi autoptiche 142 (17%). Trieste e Gorizia hanno presentato la quasi totalità di prime diagnosi autoptiche con 129 soggetti (91%), mentre solo 13 soggetti (9%) erano residenti a Pordenone e Udine.

Le diagnosi autoptiche hanno interessato 16% degli uomini e 23% delle donne. Hanno presentato età alla diagnosi uguale o superiore a 85 anni il 61% (19/31) delle donne con prima diagnosi autoptica e il 31% (34/111) degli uomini. I tassi specifici per età, nei due generi, indicano che il contributo delle prime diagnosi autoptiche di mesotelioma diventa evidente a partire dai 55 anni tra gli uomini e dai 75 anni per le donne (figura 1).

Per le prime diagnosi in vita l'età media è risultata 69 ± 10 anni e 80 ± 9 anni per le prime diagnosi autoptiche ($p < 0,001$) (tabella 2). Nessuna differenza statisticamente significativa si è ottenuta confrontando la frequenza delle diagnosi certe e probabili/possibili tra i soggetti con diagnosi in vita e prima diagnosi autoptica; significativamente diversa, nei due gruppi, è risultata la frequenza con cui compaiono le sedi pleurica ed extrapleurica del mesotelioma ($p < 0,05$). Sono emerse differenze stati-

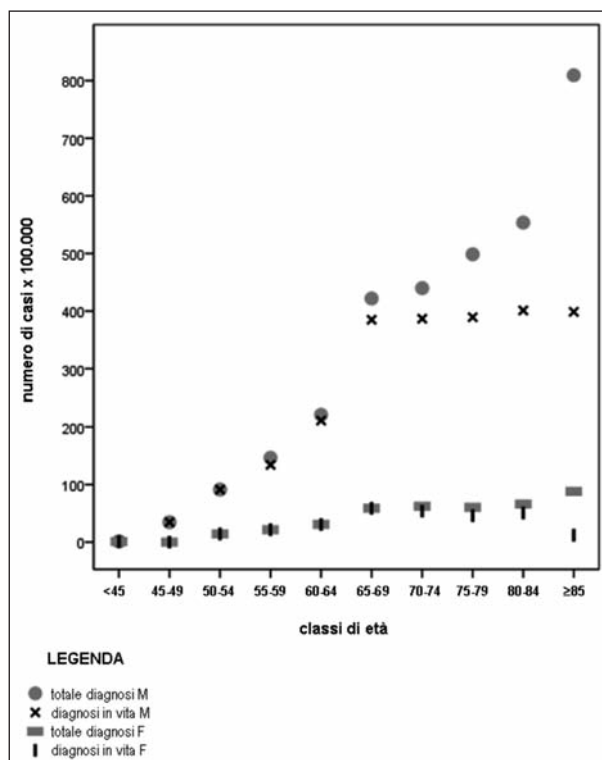


Figura 1 - Tassi specifici per età, negli uomini e nelle donne, per tutti i MM e per quelli diagnosticati in vita

Figure 1 - Age specific rates, among males and females, for all MM and MM diagnosed in patients when alive

sticamente significative anche in relazione all'istotipo ($p = 0,001$), in quanto tra le diagnosi in vita l'istotipo più frequente è quello epiteliale, mentre nel gruppo con prima diagnosi autoptica la numerosità di ciascun istotipo è simile.

Complessivamente era presente qualche informazione sulla pregressa esposizione ad asbesto in 88% dei casi diagnosticati in vita e 83% dei mesoteliomi autoptici. Le esposizioni professionali sono risultate il 70%, quelle extraprofessionali il 3%, esposizioni assenti ed ignote il 14%. Non è emersa differenza statisticamente significativa nell'andamento delle esposizioni ad asbesto tra il gruppo con diagnosi in vita e con diagnosi autoptica ($p > 0,05$), tuttavia le fonti di queste informazioni sono risultate molto differenti nei due gruppi. Tra i mesoteliomi diagnosticati in vita, le informazioni sono derivate da interviste dirette al soggetto nel 68% degli uomini e 46% delle donne; nel caso delle prime diagnosi autoptiche, dati sull'esposizione sono stati recuperati

Tabella 2 - Caratteristiche dei soggetti con mesotelioma diagnosticato in vita (totali n. 692) e con prima diagnosi autoptica (totali n. 142)

Tabella 2 - Characteristics of mesotheliomas diagnosed in patients when alive (n 692) or at autopsy (n. 142)

	Diagnosi				Totali		P
	in vita		autoptica		n	%	
	n	%	n	%			
Genere							
maschi	588	85	111	78	699	84	
femmine	104	15	31	22	135	16	<0,05
Diagnosi di MM							
certa	579	84	119	84	698	84	
probabile/possibile	113	16	23	16	136	16	ns
Sede							
pleura	652	94	127	89	779	93	
extra-pleura	40	6	15	11	55	7	<0,05
Istotipo							
epiteliale	346	67	43	39	389	62	
sarcomatoso	53	10	32	29	85	13	<0,001
misto	121	23	35	32	156	25	
totale	520	100	110	100	630	100	
Dati su esposizione ad asbesto							
presenti	611	88	116	83	727	87	
assenti	83	12	24	17	107	13	ns
Denuncia INAIL							
si	546	79	76	54	622	75	
no/ non so	148	21	64	46	212	25	<0,001
	media	DS	media	DS	media	DS	
Età alla diagnosi	69	10	80	9	70	11	<0,001

da testimonianze dirette raccolte in vita nel 22% degli uomini e 12% delle donne, mentre in tutti gli altri casi (65% degli uomini e 59% delle donne) si è trattato di informazioni derivanti da familiari e/o libretti di lavoro, dati INPS etc.

I casi con denuncia di malattia professionale hanno interessato 88% delle diagnosi in vita e solo 12% delle diagnosi autoptiche ($p=0,001$).

I settori di esposizione professionale ad asbesto che compaiono più frequentemente tra i maschi sono i cantieri navali, seguiti da edilizia, industria metalmeccanica, fabbricazione di prodotti in metallo, produzione e manutenzione mezzi di trasporto, industria metallurgica, trasporti terrestri ed aerei etc. Per le donne al primo posto c'è l'industria tessile non amianto, attività in alberghi, ristoranti, bar, attività nell'industria metalmeccanica, nei cantieri navali, industria alimentare e bevande.

I riscontri autoptici disponibili erano complessi-

vamente 458 (55% di tutti i casi), di questi 390 uomini e 68 donne; in 316 casi si trattava di autopsie effettuate dopo una diagnosi in vita e 142 come prime diagnosi autoptiche. Nessuna differenza statisticamente significativa, per l'età, tra i 458 soggetti con riscontro autoptico (71 ± 11 anni) e i 377 senza riscontro autoptico (68 ± 10 anni); i mesoteliomi sono risultati "certi" nel 94% dei casi nel primo gruppo e nel 71% del gruppo senza riscontro autoptico ($p<0,05$).

I referti autoptici sono stati utilizzati per evidenziare la presenza di ispessimenti pleurici con le caratteristiche delle placche pleuriche da asbesto. Esse sono risultate presenti nei referti di 257 soggetti (56% dei casi con autopsia), per la maggior parte uomini (236 uomini e 21 donne). Tra i soggetti con e senza placche pleuriche non sono emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'età media alla diagnosi (72 ± 11 anni, per

entrambe i gruppi) e la frequenza di malattia “certa”: 94% dei soggetti senza placche e 95% di quelli con placche erano mesoteliomi certi.

Allo scopo di valutare la presenza/assenza di placche in relazione al genere, all'età alla diagnosi e ad alcune variabili riguardanti la pregressa esposi-

zione ad asbesto, sono stati esclusi 41 soggetti per i quali non era disponibile alcun dato sulla pregressa esposizione ad asbesto (38% dei quali con placche pleuriche).

La tabella 3 riporta i dati relativi alla presenza/assenza di placche nei 416 soggetti con dati sul-

Tabella 3 - Caratteristiche dei soggetti (N=416) in relazione alle placche pleuriche e ai gruppi di esposizione ad asbesto (anamnestica)

Table 3 - Characteristics of MM cases (N=416) in relation to pleural plaques and groups of past asbestos exposure

	Placche all'autopsia				p
	presenti		assenti		
	n	%	n	%	
Genere					
maschi	224	93	139	79	< 0,001
femmine	17	7	36	21	
totale	241	100	175	100	
Esposizione*					
gruppo 1	175	73	80	46	< 0,001
gruppo 2	53	22	63	36	
gruppo 3	13	5	32	18	
totale	241	100	175	100	
	media	DS	media	DS	
Età alla diagnosi (anni)					
gruppo 1	70	10	67	10	< 0,001
gruppo 2	74	10	74	10	
gruppo 3	79	5	74	11	
totale	71	10	71	11	
Età inizio esposizione ad asbesto (anni)					
gruppo 1	20	6	20	7	< 0,01
gruppo 2	22	8	23	10	
gruppo 3	-	-	-	-	
totale	21	7	21	9	
Età fine esposizione ad asbesto (anni)					
gruppo 1	47	11	45	12	ns
gruppo 2	50	10	45	12	
gruppo 3	-	-	-	-	
totale	48	11	45	12	
Durata esposizione ad asbesto (anni)					
gruppo 1	27	12	25	12	ns
gruppo 2	28	12	23	13	
gruppo 3	-	-	-	-	
totale	27	12	24	12	
Latenza (anni)					
gruppo 1	50	11	57	11	0.01
gruppo 2	51	11	51	11	
gruppo 3	-	-	-	-	
totale	50	11	49	12	

* Legenda=gruppo 1: esposizione ad asbesto professionale certa; gruppo 2: tutte le altre esposizioni professionali ed extra professionali; gruppo 3: esposizione negativa e ignota

la pregressa esposizione ad asbesto, considerando tre gruppi di esposizione. La presenza di placche pleuriche ha riguardato 93% degli uomini e 7% delle donne; l'assenza il 79% degli uomini e 21% delle donne ($p < 0,001$). Tra i soggetti con placche pleuriche 73% apparteneva al gruppo di esposizione 1, il 22% al gruppo 2 e il 5% al gruppo 3. Tra i soggetti senza placche pleuriche il 46% apparteneva al gruppo di esposizione 1, 36% al gruppo di esposizione 2 e 18% al gruppo 3.

L'età media alla diagnosi è risultata simile nei gruppi con e senza placche, ma è emerso un andamento decrescente, partendo dal gruppo di esposizione 3 al gruppo di esposizione 1 ($p < 0,001$).

L'età di fine esposizione e la durata dell'esposizione sono risultati più elevati nel gruppo con placche pleuriche rispetto a quello senza placche pleuriche ($p < 0,05$); nessuna differenza per l'età di inizio esposizione e la latenza. Nel confronto tra gruppo di esposizione 1 e 2 sono risultate significativamen-

te diverse l'età di inizio esposizione ad asbesto e la latenza ($p < 0,01$).

Rispetto alla pregressa esposizione ad asbesto il valore predittivo positivo della presenza di placche all'autopsia è risultato 94.6% (95% CI: 92-97); il valore predittivo negativo 18% (95% CI: 14-22), con conseguente sensibilità pari al 61% e specificità pari al 71%.

La regressione logistica, che ha considerato la presenza di placche pleuriche in relazione al genere, età alla diagnosi e ai tre gruppi di esposizione ad asbesto, ha evidenziato un OR significativo per l'età alla diagnosi e per "esposizione professionale certa" e "altro tipo di esposizione ad asbesto professionale ed extraprofessionale" rispetto al gruppo con "esposizione ignota e assente" (tabella 4 a).

Una successiva analisi ha escluso i soggetti del gruppo 3, ed ha valutato la presenza di placche pleuriche non solo in relazione al genere ed età alla diagnosi, ma anche in relazione ad età di inizio e di

Tabella 4 a - Presenza di placche pleuriche all'autopsia in relazione a genere, età alla diagnosi e gruppo di esposizione ad asbesto. Totale casi N= 416

Table 4 a - Pleural plaques observed at autopsy, by gender, age at diagnosis of MM and three groups of asbestos exposure. Total cases N=416

Variabile/Contrasto	OR	95% CI	p
Genere (Uomini vs Donne)	1,3	0,6-2,6	0,47
Età (per un anno di incremento)	1,03	1,01-1,05	0,004
Esposizione ad asbesto: gruppo 1 vs gruppo 2	6,8	4-12	<0,001
Esposizione ad asbesto: gruppo 1 vs gruppo 3	6,4	3-13	<0,001
Esposizione ad asbesto: gruppo 2 vs gruppo 3	0,9	0,4-2	0,8

Legenda= gruppo 1: esposizione ad asbesto professionale certa; gruppo 2: tutte le altre esposizioni professionali ed extra professionali; gruppo 3: esposizione negativa o ignota

Tabella 4 b - Presenza di placche pleuriche all'autopsia in relazione a genere, età alla diagnosi, durata dell'esposizione ad asbesto, latenza e gruppo di esposizione

Table 4 b - Pleural plaques observed at autopsy, by gender, age at diagnosis, duration of asbestos exposure, latency and exposure group

Variabile/Contrasto	OR	95% CI	p
Genere (Uomini vs Donne)	0,92	0,35-2,45	0,9
Età (per un anno di incremento)	1,01	0,99-1,06	0,2
Latenza (per un anno di incremento)	1,03	1,01-1,22	0,004
Durata dell'esposizione (per un anno di incremento)	1,02	0,99-1,03	0,09
Esposizione ad asbesto: gruppo 1 vs gruppo 2	7,8	4,4-13	<0,001

Legenda= gruppo 1: esposizione ad asbesto professionale certa; gruppo 2: tutte le altre esposizioni professionali ed extra professionali; gruppo 3: esposizione negativa o ignota

fine esposizione, durata dell'esposizione, latenza ed appartenenza ai gruppi di esposizione 1 e 2. È emersa una associazione significativa tra presenza di placche pleuriche e latenza (OR=1,03 per anno di latenza; 95% CI 1,01-1,22) e per il gruppo con l'esposizione professionale certa (gruppo 1) rispetto al gruppo 2 (OR di 7,8; 95% CI = 4,4-13,0) (Tabella 4b).

DISCUSSIONE

La disponibilità di riscontri autoptici favorisce un elevato livello di certezza diagnostica per i mesoteliomi e consente la ricerca di indicatori biologici di pregressa esposizione ad asbesto, che possono favorire l'identificazione di un nesso causale tra la malattia e l'esposizione al cancerogeno (12, 14, 27). La diagnosi di mesotelioma deve essere indipendente dall'identificazione dell'asbesto come fattore eziologico, ma la dimostrazione di questo nesso causale ha rilevanza fondamentale per il singolo e per la collettività. Infatti, la diagnosi di mesotelioma in soggetti con pregressa esposizione professionale ad asbesto comporta la denuncia di malattia professionale, il cui indennizzo può essere indipendente dal livello di certezza diagnostica in quanto in campo assicurativo/sociale vengono prese in considerazione anche i mesoteliomi probabili e possibili. La certezza della diagnosi può non essere raggiunta perché le condizioni del paziente non consentono, in vita, accertamenti invasivi, né è possibile imporre un riscontro autoptico, a meno che il caso non diventi di competenza giudiziaria. Motivi etici ed economici hanno contribuito a ridurre, nel tempo, il numero di riscontri autoptici tra i soggetti con mesotelioma.

Una situazione particolare è presente nella Regione Friuli Venezia Giulia, per le province costiere di Trieste e Gorizia, dove è i tassi di mortalità e di incidenza di mesotelioma sono tra i più elevati d'Italia (16, 18). Per queste due province, circa un quinto dei mesoteliomi fanno incidenza all'autopsia; infatti nella maggior parte dei casi "autoptici" la malattia è stata solo sospettata nelle ultime settimane di vita, ma la conferma diagnostica è data dall'autopsia. In alcuni casi la diagnosi è stata una

"sorpresa" autptica. È un dato che va evidenziato nel confronto epidemiologico con altre realtà territoriali dove non è così frequente la disponibilità di autopsie. Infatti le prime diagnosi autoptiche, nelle province di Trieste e Gorizia, sono state 129 nell'arco di 15 anni, con un contributo di circa 8 casi all'anno rispetto alle diagnosi in vita.

In accordo con i dati della letteratura, la localizzazione pleurica e l'istotipo epiteliale sono risultate le caratteristiche più frequenti dei mesoteliomi e il riscontro autoptico sembra aver favorito la diagnosi di mesotelioma soprattutto per le sedi anatomiche meno comuni (14, 27). Nella presente casistica, infatti, la diagnosi di mesotelioma extrapleurico è risultata più frequente tra i soggetti con prima diagnosi autoptica rispetto al gruppo con prima diagnosi in vita.

Tra i soggetti con prima diagnosi autoptica è emersa anche una maggior frequenza di istotipo sarcomatoso e misto rispetto alle diagnosi in vita, ma è difficile dare una interpretazione fisiopatologica a causa di alcuni limiti nella registrazione dell'istopatologia. Nel ReNaM, infatti, è prevista la registrazione dell'istotipo solo per l'esame che comporta l'incidenza della malattia e non le caratteristiche di eventuali esami successivi, ad esempio le conferme autoptiche. Il dato osservato potrebbe essere giustificato dalla maggior quantità di tessuto esaminato nel caso di autopsia oppure essere indicativo di una evoluzione della malattia nel tempo (11, 19).

I soggetti con prima diagnosi autoptica, risultano penalizzati nella ricostruzione delle pregresse esposizioni ad asbesto, rispetto a quelli diagnosticati in vita, anche se non è emersa una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda la presenza/assenza di dati. Le differenze rilevanti sono di tipo qualitativo, in quanto tra i soggetti con prima diagnosi autoptica solo sporadicamente sono stati trovati dati di esposizione raccolti in vita, in genere riguardanti solo la professione. Nella maggior parte dei casi le informazioni sono scarse e generiche, in quanto derivanti da fonti indirette, come parenti o compagni di lavoro, di persone di età molto avanzata. Per questi casi non vengono, quindi, soddisfatti gli obiettivi di una identificazione attendibile della pregressa esposizione ad asbesto. Ne

consegue una penalizzazione in ambito professionale e, probabilmente, una sottostima delle esposizioni extraprofessionali che possono assumere particolare rilevanza in alcune aree geografiche (9, 17, 20). Nella presente casistica la percentuale di diagnosi autoptiche è significativa soprattutto tra le donne che, in quasi la metà dei casi, non presentano alcun dato sulla pregressa esposizione ad asbesto o presentano esposizioni "ignote".

L'età dei soggetti con mesotelioma è mediamente compresa tra 60 e 70 anni e viene segnalata una relazione inversa tra certezza diagnostica ed età anagrafica dovuta alla scelta, corretta, di non sottoporre ad accertamenti invasivi soggetti in cattive condizioni di salute, anche se questi potrebbero migliorare la certezza diagnostica (18). Anche nella presente casistica l'età media è risultata inferiore per i soggetti con diagnosi di MM certo rispetto a quelli con diagnosi probabile/possibile. Tuttavia, la frequente disponibilità di un riscontro autoptico, come prima diagnosi o come dato successivo agli accertamenti che hanno portato all'incidenza del caso in vita, ha influito positivamente sul livello di certezza diagnostica, anche nei soggetti più anziani. Le diagnosi certe (84 %) sono risultate superiori rispetto ai dati del ReNaM che riporta diagnosi certe nel 77% dei casi (18).

L'autopsia può anche consentire la ricerca indicatori biologici di una pregressa esposizione ad asbesto che possono costituire una conferma o integrazione di dati derivanti dall'anamnesi, soprattutto per particolari gruppi di rischio e per i casi che assumono valore giudiziario. Nei soggetti con mesotelioma, una pregressa esposizione ad asbesto può essere valorizzata attraverso identificazione di altre patologie causate dall'asbesto come asbestosi, oppure attraverso la presenza di placche pleuriche e/o elevati valori nel conteggio delle fibre e corpuscoli di asbesto nel tessuto polmonare.

L'analisi della frequenza delle placche pleuriche, in relazione alla pregressa esposizione ad asbesto, ha riscontri in letteratura, sia in vivo che all'autopsia. Vengono definite "placche pleuriche" aree di fibrosi della pleura parietale, circoscritte, in genere bilaterali, spesso parzialmente calcificate, e con deposito di tessuto collagene paucicellulare. Rappresentano la manifestazione più frequente conse-

guente all'esposizione ad asbesto ma la relazione con l'entità di esposizione e il loro valore predittivo per patologie maligne da asbesto è variabile (2, 5, 8, 10, 15, 22, 24).

Autopsie su gruppi di popolazione, residenti in prossimità di aree altamente industrializzate, hanno evidenziato che le placche pleuriche si riscontrano con maggiore frequenza in soggetti di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile e che aumentano di frequenza con l'aumentare dell'età (1, 15, 22).

La diagnosi autoptica di placche pleuriche è certamente più accurata della loro segnalazione in vita, ma risente di alcuni bias. Infatti, la maggior parte degli studi condotti su autopsie riguardano casistiche particolari anche quando sono riferiti a "popolazione generale". È ragionevole, infatti, supporre che i casi scelti per il riscontro diagnostico siano più complessi e/o di maggiore interesse rispetto ad altri. Inoltre solo raramente la presenza di placche pleuriche è stata valutata in relazione a dati anamnestici di esposizione raccolti in maniera standardizzata.

Nella presente casistica la presenza di placche pleuriche all'autopsia è risultata un indicatore di pregressa esposizione ad asbesto poco sensibile e specifico. Viene confermato (1, 15, 22) un ruolo significativo legato all'età alla diagnosi della malattia e ai gruppi di esposizione ad asbesto professionale ed extraprofessionale, rispetto al gruppo con esposizione assente ed ignota. Va sottolineato, tuttavia, che non sono state segnalate placche pleuriche, al referto autoptico, in circa un terzo dei soggetti con "esposizione professionale certa" ad asbesto e nella maggioranza dei casi con "altra esposizione professionale ed extraprofessionale", in base all'anamnesi.

Tra i soggetti con esposizione ad asbesto positiva, in base ai dati anamnestici, è emersa una associazione significativa tra presenza di placche pleuriche e latenza, durata dell'esposizione e per l'esposizione professionale certa rispetto alle altre esposizioni professionali ed extraprofessionali.

Tra i soggetti affetti da mesotelioma, la ricostruzione completa delle storie lavorative e delle possibili fonti extraprofessionali di esposizione ad asbesto, attraverso le interviste, deve restare il cardine per stabilire il nesso causale tra la malattia e

l'esposizione ad amianto. Ciò vale per garantire il riconoscimento delle pregresse esposizioni professionali, ma anche per le esposizioni extraprofessionali, che possono avere ripercussioni sulla popolazione generale (3, 6, 9, 13, 20, 21). La presenza di placche pleuriche all'autopsia può consentire la valorizzazione di una esposizione, soprattutto professionale, quando questa emerge dal dato anamnestico, ma con elementi di incompletezza; non può essere considerata, invece, un "sostituto" del dato anamnestico di esposizione ad asbesto, quando assente o molto dubbio.

L'assenza di placche pleuriche all'autopsia non deve "orientare" in senso negativo le valutazioni sulla pregressa esposizione ad asbesto, per il rischio di importanti sottovalutazioni.

CONCLUSIONI

I riscontri autoptici contribuiscono ad aumentare il livello di certezza diagnostica dei MM e, nella presente casistica, hanno contribuito ad incrementare in maniera significativa le prime diagnosi di mesotelioma soprattutto nelle classi di età più avanzate.

In ambito professionale, raramente è indispensabile raggiungere il massimo livello di certezza diagnostica, in quanto per obiettivi di tipo assicurativo/sociale è sufficiente una diagnosi probabile e possibile di mesotelioma.

La particolare frequenza con cui sono stati disponibili riscontri autoptici in questa Regione deve essere tenuta presente nel confronto epidemiologico con altre realtà.

Ricostruire con attendibilità le fonti di pregressa esposizione ad asbesto è utile sia in ambito professionale che extraprofessionale. In particolare, approfondite anamnesi alla persona consentono di far luce su esposizioni professionali in settori lavorativi poco conosciuti e quindi possono favorire il riconoscimento della malattia professionale. Purtroppo queste informazioni sono spesso carenti nel caso di diagnosi autoptiche e in soggetti molto anziani. La presenza di placche pleuriche all'autopsia non sostituisce il dato anamnestico anche se può contribuire a validare informazioni di pregressa esposi-

zione ad asbesto descritte in modo generico nel questionario.

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED

BIBLIOGRAFIA

1. Andron A, Colombo A, Dacorsi M, Mollo F: Pleural plaques at autopsy in Turin: a study on 1,019 adult subjects. *Eur J Respir Dis* 1982; 63: 107-112
2. Anonymous: Asbestos, asbestosis and cancer: the Helsinki Criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23: 311-316
3. Barbieri PG, Mirabelli D, Somigliana A, et al: Asbestos fibre burden in the lungs of patients with mesothelioma who lived near asbestos-cement factories. *Ann Occup Hyg* 2012; DOI: 10.1093/annhyg/mer126
4. Below JE, Cox NJ, Fukagawa NK, et al: Factors that impact susceptibility to fiber-induced health effects. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2011; 14: 246-66
5. Bianchi C, Brollo A, Ramani L, Zuch C: Pleural Plaques as risk indicators for malignant pleural mesothelioma: A necropsy-based study. *Am J Ind Med* 1997; 32: 445-449.
6. Bourdès V, Boffetta P, Pisani P: Environmental exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 411-417
7. Broadus VC, Everitt JI, Black B, Kane AB: Non-neoplastic and neoplastic pleural endpoints following fiber exposure. *J Toxicol Environ Health* 2011; 14: 153-178
8. Clarke CC, Mowat FS, Kelsh MA, Roberts MA: Pleural plaques: a review of diagnostic issues and possible nonasbestos factors. *Arch Environ Occup Health* 2006; 61: 183-192
9. Comba P, Fazzo L, Zona A: Respiratory illness in asbestos contaminated sites: the role of environmental exposure. *Eur respir J* 2011; 38: 248-250
10. Craighead JE: Benign pleural and parenchymal diseases associated with asbestos exposure. In Craighead JE, Gibbs AR: *Asbestos and its diseases*. Oxford University Press, 2008: 139-171
11. Craighead JE: Epidemiology of mesothelioma and historical background. *Recent Results Cancer Res* 2011; 189: 13-25
12. Gibbs GW, Berry G: Epidemiology and risk assessment. In Craighead JE, Gibbs AR: *Asbestos and its diseases*. Oxford University Press, 2008: 94-119
13. Goldberg M, Luce D: The health impact of nonoccupational exposure to asbestos: what do we know? *Eur J Cancer Prev* 2009; 18: 489-503

14. Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, et al: Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2009; *133*: 1317-1331
15. Industrial Injuries Advisory Council (IIAC): Position paper 23. Pleural plaques www.iiac.org.uk
16. International Agency for Research on Cancer: *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol VIII. Lyon: IARC, 2002 (IARC Scientific Publication No. 155)
17. Kirkham TL, Koehoorn MW, McLeod CB, Demers PA: Surveillance of mesothelioma and workers' compensation in British Columbia, Canada. *Occup Environ Med* 2011; *68*: 30-35
18. Marinaccio A., Binazzi A, Di Marzio D, et al: Terzo Rapporto ReNaM, 2010 Monografia ISPESL, Rome, Italy. <http://ispesl.it/renam>
19. McQualter JL, Yuen K, Williams B, Bertoncetto I: Evidence of an epithelial stem/progenitor cell hierarchy in the adult mouse lung. *Proc Natl Acad Sci* 2010; *107*: 1414-1419
20. Mirabelli D, Cavone D, Merler E, et al: Non-occupational exposure to asbestos and malignant mesothelioma in the Italian National Registry of Mesotheliomas. *Occup Environ Med* 2010; *67*: 792-794
21. Magnani C, Mollo F, Paoletti L, et al: Asbestos lung burden and asbestosis after occupational and environmental exposure in an asbestos cement manufacturing area: a necropsy study. *Occup Environ Med* 1998; *55*: 840-846.
22. Mollo F, Andron A, Bellis D, et al: A screening of autopsy populations of previous occupational exposure to asbestos. *Arc Environ Health* 1987; *42*: 44-50
23. Nesti M, Adamoli S, Ammirabile F, et al. Linee Guida per la rilevazione e la definizione dei casi di mesotelioma maligno e la trasmissione delle informazioni all'ISPESL da parte dei centri operativi regionali. Monografia ISPESL, Roma, 2003
24. Oury TD: Benign asbestos-related pleural disease. In Roggli VL, Oury TD, Sporn TA: *Pathology of asbestos associated diseases*. New York: Springer, 2004: 169-192
25. Paoletti L, Bruni BM: Caratterizzazione dimensionale di fibre anfiboliche nel polmone e nella pleura di casi di mesotelioma da esposizione ambientale. *Med Lav* 2009; *100*: 11-20
26. Riva MA, Carnevale F, Sironi VA, et al: Mesothelioma and asbestos, fifty years of evidence: Chris Wagner and the contribution of the Italian occupational medicine community. *Med Lav* 2010; *101*: 409-415
27. Tischoff I, Neid M, Neumann V, Tannapfel A: Pathohistological diagnosis and differential diagnosis. *Recent Results Cancer Res* 2011; *189*: 57-78

RINGRAZIAMENTI: *Si ringraziano, per la collaborazione con il Registro Mesoteliomi della Regione, i medici delle SCPSAL Anna Muran, Donatella Calligaro, Anna Della Vedova, Barbara Alessandrini, Giovanna Munafò, Claudia Zuliani, Claudia Luisa D'Alessandro e la sig.na Carolin Chermaz.*