

# Mesoteliomi maligni con esposizione ad amianto ignota: un riesame a distanza

CAROLINA MENSI\*, ANNA POLTRONIERI\*\*, A. ROMANO\*\*, BARBARA DALLARI\*, L. RIBOLDI, P.A. BERTAZZI\*, \*\*, D. CONSONNI\*

\* Dipartimento di Medicina Preventiva, Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy

\*\* Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Milano, Italy

## KEY WORDS

Mesothelioma; asbestos exposure

## PAROLE CHIAVE

Mesotelioma; esposizione ad amianto

## SUMMARY

«*Malignant mesotheliomas with unknown exposure to asbestos: a re-examination*». **Introduction:** *Malignant Mesothelioma (MM) is a rare neoplasm associated with asbestos exposure. In 24,5% of MM cases reported to the Lombardy Mesothelioma Registry (LMR), asbestos exposure has been defined as "unknown".* **Objective:** *To evaluate the cases with "unknown exposure to asbestos" diagnosed in 2000–2004 in agreement with new knowledge about source of asbestos exposure.* **Methods:** *Information regarding exposure has been reviewed in order to select the cases susceptible of further investigations, including: interview of relatives and/or colleagues; further evaluations by local PSAL (Prevention and Security in workplace) services; contact of industrial hygienists; analysis of production processes. The same procedure has been followed for extra-occupational exposure. These cases have been subjected to the LMR evaluation group.* **Results:** *Fourty four out of 364 (12,1%) MM have been reclassified. In 47,7% of the cases, a "possible occupational exposure" has been recognized, 15,9% have been attributed a "certain occupational exposure", while 36,4% an extra-occupational (domestic, environmental and leisure-time) exposure. No significant differences between age, sex, cancer site, diagnostic certainty, residence, year of diagnosis, interviewed subjects were detected. The occupational sector with the highest amount of reclassifications was the clothing production.* **Conclusions:** *The detailed reconstruction of clinical and occupational history and of lifestyle habits of patients affected by MM, close cooperation with Local Services of Occupational Medicine and literature review make it possible for previously overlooked asbestos exposure to be acknowledged.*

## RIASSUNTO

**Introduzione:** *Il mesotelioma maligno (MM) è un tumore raro fortemente associato all'esposizione ad amianto. Nel 24,5% dei casi segnalati al Registro Mesoteliomi della Lombardia (RML) l'esposizione ad amianto era stata definita "ignota".* **Obiettivi:** *Rivalutare i casi ignoti diagnosticati nel periodo 2000–2004 alla luce delle conoscenze acquisite*

Pervenuto il 15.07.2015 - Revisione pervenuta il 13.8.2015 - Accettato il 14.8.2015

Corrispondenza: Carolina Mensi, Dipartimento di Medicina Preventiva, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, via San Barnaba, 8 20122 Milano - Tel +39 0255032595 - Fax. +39 0250320139 - E-mail: carolina.mensi@unimi.it

Il presente lavoro è stato oggetto di tesi di specializzazione in Medicina del Lavoro della Dr.ssa Anna Poltronieri ed è stato presentato come Poster al Congresso SIMLII 2014, Bologna 15-17 ottobre 2014.

negli ultimi quindici anni riguardo possibili fonti di esposizione. **Metodi:** Sono state riesaminate le informazioni sull'esposizione e si sono selezionati i casi suscettibili di ulteriori approfondimenti anamnestici quali: interviste a familiari e/o colleghi; rivalutazione da parte dei Servizi PSAL territorialmente competenti per sede aziendale; ricostruzione del ciclo produttivo; contatto con igienisti industriali competenti per specifici settori lavorativi. Analogamente si è proceduto per le esposizioni extra-professionali. I casi sono stati sottoposti al Gruppo di Valutazione del RML per un'eventuale riclassificazione. **Risultati:** Sono stati riclassificati 44 MM su 364 (12,1%). Al 47,7% dei casi è stata attribuita una "esposizione professionale possibile" al 15,9% "professionale certa", mentre al 36,4% un'esposizione extra-professionale (familiare, ambientale o extra-lavorativa). Non sono state riscontrate differenze significative per: età, sesso, sede tumorale, grado di certezza diagnostica, ASL di residenza, anno di diagnosi, soggetto intervistato (paziente o familiare). Il settore lavorativo col maggior numero di riclassificazioni è stato quello delle confezioni di vestiario. **Conclusioni:** La ricostruzione dettagliata dell'anamnesi professionale e delle abitudini di vita di pazienti affetti da MM, la stretta collaborazione con i Servizi territoriali di Medicina del Lavoro e l'accurato esame della letteratura scientifica consentono di far emergere esposizioni ad amianto in precedenza non considerate.

## INTRODUZIONE

Tra le neoplasie che riconoscono una patogenesi legata all'amianto, il mesotelioma maligno (MM) si distingue per l'elevata frazione eziologica professionale (19): nella popolazione generale la percentuale di casi attribuibili al lavoro è superiore al 70% (9). Le possibilità di diagnosi precoce e l'efficacia terapeutica per tale neoplasia sono a oggi ancora poco soddisfacenti, in Italia come negli altri Paesi (19, 20). Il MM è caratterizzato da una latenza particolarmente lunga (oltre quarant'anni in media) (9) così che i casi che si verificano oggi, come quelli attesi per il futuro, sono spesso dovuti a un'esposizione remota (9). L'introduzione a livello nazionale di una legislazione restrittiva sull'utilizzo dell'amianto oltre due decenni or sono (D.Lgs. 277/91 e L. 257/92) non ha portato a una riduzione della sua incidenza che in Lombardia, ad esempio, toccherà il picco nel 2019-20 (6). Nonostante il mesotelioma resti un tumore raro nella popolazione generale, la sua incidenza e le previsioni sugli andamenti temporali futuri collocano questa neoplasia fra le priorità di sanità pubblica (8, 19).

La sorveglianza epidemiologica del mesotelioma è svolta al Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM) che si struttura come network ad articolazione regionale. Il Registro Mesoteliomi Lombardia (RML) ha iniziato ad operare a fine 1999. I casi incidenti nel periodo 2000-2013 sono stati 4.786,

corrispondenti ad un tasso d'incidenza regionale standardizzato per età (standard: Italia 2001) di 5,1 x 100.000 negli uomini e 2,1 x 100.000 nelle donne. Oltre il 63% dei casi è stato esposto ad amianto in ambito lavorativo e un ulteriore 7% in ambito extra-occupazionale (ambientale, familiare, per attività svolte nel tempo libero).

Nel 24,5% dei casi l'esposizione ad amianto è classificata come "ignota", in quanto "incompletezza, insufficienza delle informazioni raccolte o livello delle conoscenze non consentono di assegnare una categoria di esposizione ad amianto" (17).

Le anamnesi espositive di questi casi sono periodicamente sottoposte a revisione e in passato hanno consentito di evidenziare esposizioni in settori lavorativi precedentemente non considerati a rischio (1, 4, 5, 12-15, 18).

Nel presente studio sono descritti i risultati della rivalutazione di una parte dei casi con esposizione ad amianto giudicata "ignota" presenti nel RML alla luce delle conoscenze acquisite in questi anni di attività del Registro e grazie ad approfondimenti mirati.

## MATERIALI E METODI

Sono state riesaminate tutte le informazioni riguardanti l'esposizione dei 364 casi "ignoti" incidenti nel periodo 2000-2004.

Si è valutata la possibilità di:

- prendere nuovamente contatto con familiari e/o colleghi di lavoro;
- richiedere approfondimenti ai Servizi Prevenzione e Sicurezza nei Luoghi di Lavoro (PSAL) territorialmente competenti per sede dell'azienda; in particolare è stato chiesto di valutare se una persona che aveva svolto una certa mansione in un certo arco temporale poteva essere stata esposta ad amianto; se erano noti altri casi di patologie asbesto-correlate in ex-lavoratori dell'azienda e se erano presenti negli archivi piani di lavoro di rimozione amianto nei locali della ditta o precedenti indagini di igiene industriale;
- ricostruire il ciclo produttivo anche attraverso la consultazione di manuali d'igiene e tecnologia industriale;
- contattare igienisti industriali e medici competenti con conoscenza di specifici settori lavorativi;
- ricercare letteratura scientifica attraverso PubMed e Medline;
- effettuare ricerche in Internet di documenti o descrizioni di eventuali usi di amianto in situazioni analoghe a quelle in studio.

In generale la rilettura dei questionari anamnestici è stata affrontata alla luce delle attuali conoscenze derivanti dall'esperienza maturata in 15 anni di attività dal RML (valutazione di oltre 5.000 anamnesi espositive di casi di mesotelioma) e dalla letteratura scientifica nazionale ed internazionale.

Anche per approfondire le esposizioni extra-professionali si sono sfruttate le stesse fonti infor-

mative e si è seguita un'analoga metodologia, talora coinvolgendo i Registri Mesoteliomi di altre Regioni per i casi che avevano risieduto in particolari comuni o avevano descritto la presenza d'impianti produttivi industriali nelle vicinanze della propria abitazione.

Ottenute nuove informazioni, i casi sono stati sottoposti al Gruppo di Valutazione del Registro che, alla luce delle Linee Guida del ReNaM, ha deciso se l'esposizione richiedeva di essere classificata in modo diverso (16, 17).

Per l'elaborazione dati e l'analisi statistica è stato utilizzato il software Stata 13. I confronti fra proporzioni sono stati effettuati con il test del chi-quadrato.

## RISULTATI

Su un totale di 1.471 casi (948 M; 523 F) diagnosticati nel periodo 2000-2004, 364 (175 M e 189 F corrispondenti al 24,7%) avevano esposizione ad amianto "ignota". La quota di ignoti tra le femmine era doppia rispetto a quella negli uomini (tabella 1).

Sono stati riclassificati 44 MM (23 M, 21 F), pari al 12,1% (13,1% M, 11,1% F) dei casi esaminati.

A 21 (47,7%) di essi è stata attribuita un'esposizione "professionale possibile" poiché avevano lavorato in settori nei quali è stata riscontrata presenza/uso di amianto senza, tuttavia, avere precise notizie di utilizzo da parte del paziente o della azienda

**Tabella 1** - Soggetti affetti da mesotelioma maligno: casi con esposizione ad amianto "ignota" e totale casi incidenti in Lombardia nel periodo 2000 - 2004

**Table 1** - Patients with malignant mesothelioma: cases with unknown exposure to asbestos and total incident cases in Lombardy during the period 2000-2004

Anno di diagnosi	Maschi			Femmine			Totale		
	Incidenti	Ignoti	%	Incidenti	Ignoti	%	Incidenti	Ignoti	%
	N	N		N	N		N	N	
2000	174	24	13,8	102	29	28,4	276	53	19,2
2001	181	33	18,2	99	30	30,3	280	63	22,5
2002	192	37	19,3	116	42	36,2	308	79	25,6
2003	208	44	21,2	103	45	43,7	311	89	28,6
2004	193	37	19,2	103	43	41,7	296	80	27,0
Totale	948	175	18,5	523	189	36,1	1471	364	24,7

in cui aveva lavorato (16). Ad altri 7 casi (15,9%) è stata attribuita una esposizione ad amianto “professionale certa”, mentre nei restanti 16 casi (36,3%) l’esposizione ad amianto è stata riconosciuta come extra-professionale (ambientale, familiare o extralavorativa) (tabella 2). Non vi erano differenze nella quota dei casi riclassificati per le seguenti variabili: classe di età ( $p=0,46$ ), sesso ( $p=0,55$ ), sede tumorale ( $p=0,83$ ), grado di certezza diagnostica ( $p=0,15$ ), ASL di residenza ( $p=0,47$ ), anno di diagnosi ( $p=0,18$ ), soggetto intervistato (paziente vs. familia-

re) ( $p=0,79$ ). Le esposizioni extra-professionali evidenziate hanno riguardato per lo più lo svolgimento di attività domestiche che hanno comportato l’uso di manufatti contenenti amianto: appoggia ferro da stiro e copri asse da stiro per le donne; attività di manutenzioni edili per gli uomini. Mentre le esposizioni ambientali sono state evidenziate fra gli uomini, quelle familiari hanno riguardato le donne.

In tabella 3 è riportata la distribuzione dei 28 casi riclassificati come professionali per settore lavorativo nel quale si è verificata l’esposizione ad amianto.

**Tabella 2** - Casi con esposizione ad amianto ignota riclassificati: tipo di esposizione ad amianto attribuita

**Table 2** - Cases with unknown exposure to asbestos reclassified: type of attributed exposure to asbestos

Esposizione ad amianto	Maschi		Femmine		Totale	
	N	%	N	%	N	%
Professionale certa	4	17,4	3	14,3	7	15,9
Professionale possibile	10	43,5	11	52,4	21	47,7
Familiare	0	0,0	4	19,0	4	9,1
Ambientale	5	21,7	0	0,0	5	11,4
Extralavorativa	4	17,4	3	14,3	7	15,9
Totale	23	100	21	100	44	100

**Tabella 3** - Distribuzione per settore lavorativo dei casi riclassificati come professionali [N=28]

**Table 3** - Distribution of cases reclassified as occupationally by activity sector [N=28]

Settore lavorativo	Casi riclassificati		
	Maschi	Femmine	Totale
Industria metalmeccanica	3	0	3
Industria metallurgia	1	0	1
Tessile-non-amianto	0	2	2
Produzione di materiali refrattari	1	0	1
Alimenti e bevande	1	2	3
Zuccherifici	1	0	1
Industria chimica e materie plastiche	2	0	2
Industria della gomma	1	0	1
Confezioni	1	7	8
Vetro e ceramica	0	1	1
Edilizia	3	0	3
Produzione energia e gas	1	0	1
Agricoltura/Allevamento	1	1	2
Trasporti	1	0	1
Istruzione	1	0	1
Difesa militare	1	0	1
Sanità/Servizi Sociali	0	1	1

Ciascun soggetto poteva essere stato esposto in più di un settore lavorativo, pertanto il numero totale di soggetti riportati nella tabella risulta maggiore del numero totale di casi professionalmente esposti ad amianto.

Il settore lavorativo col maggior numero di riclassificazioni è stato quello delle confezioni.

## DISCUSSIONE

Nel Report della Seconda Consensus Conference Italiana riguardante il mesotelioma pleurico maligno (8, 19), fra le raccomandazioni del gruppo di lavoro di sanità pubblica si legge "L'esposizione lavorativa ad amianto è la più frequente, tuttavia quando essa risulta scarsamente probabile, occorre indagare attentamente la storia residenziale, le attività svolte nel tempo libero e la storia lavorativa ed espositiva dei conviventi". Il MM può infatti essere considerato alla stregua di un "evento sentinella" per la presenza di amianto negli ambienti di lavoro e/o di vita frequentati dal soggetto (3).

Il presente lavoro ha consentito di evidenziare un'esposizione ad amianto nel 12,1% dei casi in precedenza considerati "ignoti"; in particolare gli approfondimenti effettuati hanno consentito di riconoscere un'esposizione di tipo professionale nel 7,7% dei casi e di tipo extra-professionale nel 4,4%.

Lo strumento principale per attribuire un'associazione con amianto a un caso di MM è l'anamnesi espositiva. Sebbene accurata, talvolta essa risulta comunque insufficiente a far emergere situazioni di rischio, sia perché il soggetto non ricorda le esposizioni ad amianto avvenute in un passato spesso remoto a causa del lungo periodo di latenza, sia perché talora non è conscio di aver utilizzato l'amianto (ignora quali fossero i materiali utilizzati nello svolgimento dell'attività lavorativa). In passato la rivalutazione dei casi con esposizione "ignota" presenti nel RML aveva suggerito di effettuare un approfondimento nel settore tessile inteso come filatura, tessitura e finissaggio di fibre di lana, cotone e seta. Lo studio di settore è consistito in sopralluoghi effettuati in ambienti di lavoro non modificati rispetto al passato e nella raccolta d'informazioni specifiche sulla possibile presenza di amianto me-

dante colloqui con tecnici, manutentori ed esperti del settore (4, 5, 14).

Il fatto che il settore delle confezioni sia stato quello con il maggior numero di riclassificazioni è dovuto alle evidenze emerse in anni recenti da approfondimenti scientifici realizzati dal Servizio PSAL della ASL di Brescia che ha evidenziato la presenza di amianto nelle frizioni delle macchine da cucire elettriche impiegate dagli anni '50 fino ai primi anni '90 (2). Altri casi riclassificati avevano lavorato nell'industria della trasformazione dei metalli (metalmecanica e metallurgica) dove in passato erano presenti coibentazioni in amianto degli impianti (forni e tubazioni) oltre a mezzi di protezione individuale dal calore (guanti, ghettoni, grembiuli, coperte) in tessuto di amianto, o in edilizia dove il minerale ha trovato ampio uso grazie alle sue proprietà di isolante termico, ignifugo e fonoassorbente.

Considerando la distribuzione per settore lavorativo dei casi rimasti "ignoti" si ritrovano settori per i quali nella letteratura scientifica esistono informazioni su possibili fonti di esposizione ad amianto (metalmecanico, metallurgico, tessile, confezioni, edilizia, agricoltura/allevamento, istruzione, sanità, banche/assicurazioni); tuttavia, nella rivalutazione del singolo caso, le informazioni disponibili (mansione del paziente, informazioni sull'azienda in cui aveva operato, ciclo produttivo, distribuzione degli ambienti di lavoro) non hanno consentito di confermare una fonte di esposizione ad amianto.

E' interessante segnalare che dei 320 casi rimasti ignoti dopo la rivalutazione, 17 (5,3%) risultano portatori di placche pleuriche calcifiche bilaterali, alterazioni benigne della pleura conseguenti a esposizione ad amianto e pertanto indicatori di sicura pregressa esposizione [M: 4/152=2,7%; F: 13/168=7,7% p=0,04].

La ricostruzione del nesso eziologico nei casi di MM non ha un interesse esclusivamente epidemiologico e/o di ricerca ma ha una ricaduta pratica sul paziente e/o i suoi familiari dati i risvolti medico-legali dei casi di esposizione ad amianto avvenuta in ambito lavorativo. In tali casi, infatti, vige l'obbligo di denuncia-referto di malattia professionale e di compilazione del primo certificato INAIL che consente al paziente o al coniuge di ricevere una ren-

dita. Nonostante per il mesotelioma la definizione del nesso eziologico sia relativamente più agevole rispetto ad altri tumori ad eziologia multifattoriale, va tuttavia notato che solo per il 50% dei pazienti affetti da mesotelioma si arriva all'indennizzo da parte dell'istituto assicuratore (INAIL) (11).

In un quadro generale di globalizzazione dell'economia, di delocalizzazione della produzione industriale e di sempre maggiore condivisione delle conoscenze scientifiche non può essere trascurato il fatto che molti dei rischi, compresi quelli legati all'amianto, presenti nell'industria manifatturiera e in molti processi produttivi si siano semplicemente "spostati" fuori da Europa e Nord America ma non abbiano cessato di esistere. Anzi, il fatto che l'esposizione ad amianto sia ancora diffusa e, soprattutto in alcuni Paesi, poco controllata, costituisce un problema di salute pubblica che può avere ricadute dirette su lavoratori italiani che si recano a svolgere attività lavorative in Paesi in cui non è ancora attivo il bando dell'amianto o per cittadini stranieri che si trasferiscono in Italia dopo aver subito un'esposizione fuori dal nostro Paese.

Una periodica rivalutazione dei casi, possibile solo grazie all'esistenza di un registro di patologia, può permettere un loro diverso inquadramento a distanza di anni alla luce di nuove conoscenze acquisite e di opportuni approfondimenti. La quota di casi conclusi con esposizione ad amianto ignota rimane tuttavia elevata, soprattutto fra le donne (F=168/523 32,1% vs M=152/948=16,0%;  $p < 0,001$ ). Questo può far ipotizzare sia esposizioni extra-lavorative rimaste misconosciute nonostante gli approfondimenti effettuati, sia esposizioni di tipo ambientale (ad esempio, residenza in vicinanza di aziende che avevano utilizzato amianto, dispersione di fibre da materiali contenenti amianto). Queste ultime sono molto più difficili da indagare, ma la correlazione geografica dei tassi di mesotelioma tra maschi e femmine e tra esposti e non esposti fa presupporre un contributo non trascurabile di questa modalità di esposizione (7).

## BIBLIOGRAFIA

1. Aiani MR, Settini L, Festa R, et al: Cluster di casi di mesotelioma maligno in una azienda di termostati. *Med Lav* 2006; *97*: 774-778
2. Barbieri PG, Somigliana A, Girelli R, et al: Mesoteliomi maligni nelle confezioni abbigliamento: un'ulteriore fonte di esposizione ad amianto. *Med Lav* 2008; *99*: 187-193
3. Bertazzi PA: *Medicina del Lavoro - Lavoro Ambiente Salute*. 1° edizione. Raffaello Cortina Editore, 2013
4. Chiappino G, Mensi C, Riboldi L, Rivolta G. Il rischio amianto nel settore tessile: conferma finale dei dati del Registro Mesoteliomi della Lombardia. *Med Lav* 2003; *94*: 521-530
5. Chiappino G, Pellissetti D, Moretto O, Picchi O: Il rischio amianto nel settore tessile: i sistemi frenanti delle macchine di penultima generazione. *Med Lav* 2005; *96*: 250-257
6. Consonni D, Riboldi L, De Matteis S, et al: Trend of mesothelioma incidence in Lombardy, Italy, 2000-2030. 31st International Congress on Occupational Health "Global Harmony for Occupational Health", Seoul, Korea 31 May - 6 June 2015
7. Goldberg S, Rey G, Luce D, et al: Possible effect of environmental exposure to asbestos on geographical variation in mesothelioma rates. *Occup Environ Med* 2010; *67*: 417-421
8. Magnani C, Fubini B, Mirabelli D, et al: Il mesotelioma maligno della pleura: quesiti epidemiologici e per la sanità pubblica. Rapporto della Seconda Conferenza di Consenso Italiana sul mesotelioma della pleura. *Med Lav* 2013; *104*: 191-202
9. Marinaccio A, Binazzi A, Branchi C, et al: Registro Nazionale dei Mesoteliomi. Quarto rapporto. Roma: Inail; 2012
10. 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*: 142-147
11. Marinaccio A, Scarselli A, Merler E, Iavicoli S. Mesothelioma incidence surveillance systems and claims for workers' compensation. Epidemiological evidence and prospects for an integrated framework. *BMC Public Health* 2012; *12*: 314
12. Mensi C, Garberi A, Trinco R, Riboldi L: The upholsterer and the asbestos. *Occup Environ Med* 2009; *66*: 855
13. Mensi C, Garberi A, Bordini L, et al: Asbestos-related diseases in entertainment workers. *Med Lav* 2010; *101*: 416-418
14. Mensi C, Macchione M, Termine L, et al: Esposizioni

- professionali nel settore tessile non-amianto in Lombardia: i dati del Registro Regionale. *Epidemiol Prev* 2007; *31*: 27-30
15. Mensi C, Macchione M, Termine L, et al: Notizie dal Registro Mesoteliomi Lombardia: il rischio amianto in rotocalcografia. *Med Lav* 2006; *97*: 726
  16. Mensi C, Termine L, Canti Z, et al: Il Registro Mesoteliomi Lombardia, Centro Operativo Regionale (COR) del Registro Nazionale Mesoteliomi: aspetti organizzativi. *Epidemiol Prev* 2007; *31*: 281-287
  17. 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. Roma: ISPESL 2003
  18. Petazzi A, Gaudiello F, Canti Z, Mensi C: Cluster di casi di mesotelioma maligno della pleura in un oleificio. *Med Lav* 2005; *96*: 440-444
  19. Pinto C, Novello S, Torri V, et al: Second Italian consensus conference on malignant pleural mesothelioma: state of the art and recommendations. *Cancer Treat Rev* 2013; *39*: 328-339
  20. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al: Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010; *35*: 479-495