

LETTERE IN REDAZIONE

Lettera al Direttore

Egregio Direttore,

nel numero di settembre 2015 della Medicina del Lavoro è stato pubblicato il "III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of the Pleura. Epidemiology, Public Health and Occupational Medicine related issues" (10), versione ridotta del documento esteso consultabile sul sito internet del Suo giornale (11).

In calce all'elenco degli Autori è stato aggiunto il mio nome, specificando che, dopo aver partecipato alle riunioni del Gruppo di Lavoro ed alle relative discussioni, avrei immotivatamente rifiutato di firmare quel documento.

Di ragioni che mi hanno spinto a non condividerlo ve ne sono, in verità, molte e desidero rappresentarle nel dettaglio a Lei e ai lettori.

In questa edizione della *Consensus Conference* (la terza in assoluto, la seconda con una sezione dedicata all'epidemiologia e sanità pubblica) mi ero particolarmente interessato ad un tema che ritengo estremamente rilevante, ovvero l'inclusione dei casi di mesotelioma nel Registro Nazionale (ReNaM) in base alla loro validazione diagnostica. Avevo introdotto questo argomento citando la letteratura recente che indica come una diagnosi corretta di mesotelioma sia necessaria per meglio comprendere la storia naturale di questa malattia neoplastica, una delle poche per cui non si sono registrati miglioramenti prognostici nelle ultime decadi.

Avevo fatto rilevare che, se nell'ambito della ricerca è necessario raggiungere un livello di definizione diagnostica molto elevato, prossimo alla certezza (statement recepito nella III Conferenza di Consenso) (10, 11), analogo livello di certezza diagnostica dovrebbe essere adottato per i risvolti assicurativi e medico legali che accompagnano i casi di mesotelioma. Non riuscivo (e non riesco), invero, a comprendere come si possa negare il fatto che un caso di mesotelioma, prima di essere definito "certo", debba essere valutato secondo tutti i criteri diagnostici proposti da anni dalla più accreditata letteratura nazionale ed internazionale (3, 8, 9, 16, 33).

Il tema è relativamente semplice e costituisce uno dei pochi punti fermi, di reale consenso, nella Comunità Scientifica. Cercherò di riassumerlo brevemente: la diagnosi di

mesotelioma è particolarmente difficile in quanto, sia per la localizzazione pleurica, la più frequente, sia per la localizzazione peritoneale, la seconda per frequenza, è necessario effettuare una complessa diagnosi differenziale tra secondarietà, pleurica o peritoneale, di tumore metastatico e neoplasia primitiva. Dato che il rapporto di frequenza è molto sbilanciato a favore dell'ipotesi di malattia metastatica (per la localizzazione pleurica si considera un rapporto metastasi/mesotelioma di 50:1 o di 100:1 a seconda delle casistiche discusse in letteratura) (35), viene indicato da tutte le fonti scientifiche che, quando tutti i dati clinici, strumentali e istologici, orientano per una diagnosi di mesotelioma, è necessario corredare i reperti istologici in ematossilina/eosina, ottenuti da biopsia o pezzo operatorio o da accertamento necroscopico post-mortem, con esami immunohistochimici: questi devono prevedere l'applicazione di marcatori con elevate caratteristiche di sensibilità e specificità tessutale, in modo da consentire, appunto, di marcare oppure non marcare cellule di tessuti di diversa natura. Il numero minimo indicato è di 4 marcatori, di cui 2 a connotazione positiva e 2 a connotazione negativa ed è evidente che l'utilizzo di un numero ancora maggiore di marcatori validi può garantire una resa diagnostica migliore, basata su criteri di almeno elevata probabilità, prossima alla certezza.

Non vanno inoltre trascurati gli aspetti quantitativi della colorazione; in letteratura sono ben definiti i *cut-off* per considerare la effettiva positività delle colorazioni stesse (9, 15).

La discussione in merito, nell'ambito dei lavori preparatori del Consensus, è stata animata e nelle fasi precedenti la riunione conclusiva, tenutasi a Bari, era stato recepito un paragrafo dedicato agli aspetti assicurativi e medico legali (copia che conservo unitamente a tutti i carteggi relativi a questo tema).

Nel corso della riunione finale mi è stato, però, inaspettatamente comunicato che era stato ritenuto opportuno eliminare questa parte in quanto non considerata pertinente agli scopi istituzionali del ReNaM, cui competerebbero solo compiti di registrazione e non di accurata validazione delle diagnosi.

Rimane, comunque, il fatto che, se è vero, come è vero, che un certo numero di casi (abbastanza rilevante nella mia esperienza personale) viene registrato come “mesotelioma certo 1.1”, ossia con un quadro immunofenotipico caratteristico accertato, quando così non è, si vengono a perdere (o ad aggiungere, a seconda dei punti di vista) dati che assumono una certa rilevanza in diversi ambiti. Nella mia discussione riguardante il contesto medico legale sottolineavo come non sia infrequente nelle Aule di Giustizia, dopo opportune revisioni dei casi, riscontrare errori diagnostici pure quando questi risultino formalmente registrati come “certo 1.1” ossia con la presunzione di avvenuto accertamento di un quadro immunofenotipico caratteristico.

Una scelta simile, sistematica, incide però anche sugli aspetti relativi alla ricerca, dal momento che i dati del ReNaM costituiscono la base per valutazioni epidemiologiche, almeno di tipo descrittivo su distribuzioni per età, genere, latenza, settore produttivo, etc. È evidente che, se l'insieme dei mesoteliomi registrati comprendesse casi che in realtà mesoteliomi non sono, le statistiche e le inferenze che se ne possono ricavare risulterebbero non corrette.

Il secondo aspetto muove da quello che, a mio giudizio, è un limite dell'impianto del documento come anche, di conseguenza, delle sue conclusioni, che non ritengo di condividere.

Non esito ad ammettere che ho preso le mosse da alcune considerazioni personali sul mio ruolo nell'ambito della *Consensus Conference*.

Mi sono, infatti, chiesto quale senso avesse essere inserito fra gli Autori quando della mia attività scientifica nel campo delle malattie da amianto non vi era traccia alcuna non solo nella bibliografia in formato ridotto che correda il testo cartaceo (1), ma anche e soprattutto in quella più corposa presente nel testo on line (11).

Mi spiego meglio: la Scuola Torinese di Medicina del Lavoro studia, da decenni, le malattie da amianto; questo perché nella Regione Piemonte esistevano molte Aziende del settore nonché l'unica miniera europea di crisotilo, attiva fino al 1992. Sono state diverse le indagini epidemiologiche svolte da questa Scuola, sia sui minatori, sia su lavoratori in contesti industriali.

Inoltre, altre indagini hanno riguardato casistiche da cui si potevano ricavare informazioni sulla prevalenza di indicatori di esposizione ad amianto nella popolazione generale, altro elemento di sicuro interesse nello studio del mesotelioma.

Non vi è menzione alcuna di questi lavori, parzialmente elencati nella bibliografia di questa lettera (1, 2, 4-7, 12-14, 17-32, 34), nonostante alcuni degli Autori del Documento di Consenso (1) registrino la loro affiliazione al Centro Interdipartimentale dell'Università di Torino “Giovanni Scansetti”, uno dei miei Maestri, grande esperto delle patologie da amianto, prematuramente scomparso. Se ne dovrebbe desumere che quel ricercatore costituisca un riferi-

mento nell'ambiente scientifico, tale da volerlo ricordare intitolandogli un Centro per lo studio degli amianti ed altre fibre. Eppure, nella corposa bibliografia del Documento di Consenso (2) non vi è alcun riferimento alla sua produzione scientifica (in parte anche mia).

Questa scelta selettiva dei lavori mi sembra in evidente contrasto con quella che gli Autori del Documento di Consenso definiscono “revisione sistematica” della letteratura in argomento. Peraltro, l'analisi non è stata né sistematica, né condotta con il metodo di scelta e valorizzazione della letteratura utilizzato dagli altri gruppi di lavoro che hanno affrontato, nella Consensus Conference, i temi della diagnosi e della terapia.

In sintesi: da un lato, l'attività svolta e le discussioni affrontate da parte mia (appropriatezza della registrazione dei casi ai fini di valutazione assicurativa e medico legale) sono state totalmente eliminate dal testo; dall'altro, non esiste alcuna evidenza del lavoro di ricerca della Scuola cui appartengo e vengono, quindi meno i presupposti per essere connotato come “esperto” del settore e, di conseguenza, componente del gruppo.

Tutte queste le motivazioni per cui ho ritenuto coerente e doveroso astenermi dal firmare il documento.

E. Pira

Università degli Studi di Torino
E-mail: enrico.pira@unito.it

CONFLITTO DI INTERESSI

Ho svolto attività di consulenza tecnica in materia di malattie da amianto per collegi di difesa, come CTU in procedimenti civili e penali e, in passato, come CTPM in procedimenti riguardanti Aziende del torinese in cui si producevano materiali di attrito contenenti amianto.

BIBLIOGRAFIA

1. Andrion A, Pira E, Barocelli MP, Mollo F: Indicators of asbestos exposure in autopsy routine. 1. Lung asbestos bodies and occupation. *Med Lav* 1983; *74*: 35-41
2. Andrion A, Pira E, Mollo F: Peritoneal plaques and asbestos exposure. *Arch Pathol Lab Med* 1983; *107*: 609-610
3. Arif Q, Husain AN: Malignant Mesothelioma Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2015; *139*: 978-980
4. Capellaro E, Chiesa A, Villari S, et al: Asbestos bodies in broncoalveolar lavage fluid and sputum. *Med Lav* 1997; *88*: 99-107
5. Coggiola M, Bosio D, Pira E, et al: An update of a mortality study of talc miners and millers in Italy. *Am J Ind Med* 2003; *44*: 63-69
6. Governa M, Valentino M, Visonà I, et al: In vitro bio

- logical effects of clay minerals advised as substitutes for asbestos. *Cell Biol Toxicol* 1995; *11*: 237-249
7. Governa M, Valentino M, Visonà I, et al: Measurement of reacting oxygen species produced by human polymorphonuclears or bovine alveolar macrophages exposed to clay mineral, advised to replace asbestos. *Cytotechnology* 1993; *11* (Suppl 1): S160
 8. Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, et al: Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma - A Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2009; *133*: 1317-1331
 9. Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, et al: Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma, 2012 Update of the Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2013; *137*: 647-667
 10. Magnani C, Bianchi C, Chellini E, et al: III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of the Pleura. *Epidemiology, Public Health and Occupational Medicine related issues. Med Lav* 2015; *106*: 325-332
 11. Magnani C, Bianchi C, Chellini E, et al: III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of the Pleura. *Epidemiology, Public Health and Occupational Medicine related issues. Available at <http://lamedicina-dellavoro.it/site/wp-content/uploads/2015/09/magnani-on-line.pdf>* (last view: 20/01/2016)
 12. Mollo F, Andrion A, Bellis D, et al: Optical determination of coated and uncoated mineral fibers in lungs of subjects without professional exposure. *Appl Pathol* 1983; *1*: 276-282
 13. Mollo F, Andrion A, Colombo A, et al: Pleural plaques and risk of cancer in Turin, NorthWestern Italy. An autopsy study. *Cancer* 1984; *54*: 1418-1422
 14. Mollo F, Andrion A, Pira E, Barocelli MP: Indicators of asbestos exposure in autopsy routine. 2. Pleural plaques and occupation. *Med Lav* 1983; *74*: 137-142
 15. Ordóñez NG: The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; *27*: 1031-1051
 16. 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
 17. Piolatto G, Negri E, La Vecchia C, et al: An update of cancer mortality among chrysotile asbestos miners in Balangero, Northern Italy. *Br J Ind Med* 1990; *47*: 810-81
 18. Pira E, Perrelli G, Coggiola M, Piolatto G: Il Problema amianto negli edifici. Torino: Editori Regione Piemonte e Università di Torino, 1985.
 19. Pira E, Pelucchi C, Buffoni L, et al: Cancer mortality in a cohort of asbestos textile workers. *Br J Cancer* 2005; *92*: 580-586
 20. Pira E, Pelucchi C, Piolatto PG, et al: First and subsequent asbestos exposures in relation to mesothelioma and lung cancer mortality. *Br J Cancer* 2007; *97*: 1300-1304
 21. Pira E, Pelucchi C, Piolatto PG, et al: Mortality from cancer and other causes in the Balangero cohort of chrysotile asbestos miners. *Occup Environ Med* 2009; *66*: 805-809
 22. Pira E, Turbiglio M, Maroni M, et al: Mortality among workers in the geothermal power plants at Larderello, Italy. *Am J Ind Med* 1999; *35*: 536-539
 23. Rubino GF, Piolatto G, Newhouse ML, et al: Mortality of chrysotile asbestos workers at the Balangero Mine, Northern Italy. *Br J Ind Med* 1979; *36*: 187-194
 24. Rubino GF, Scansetti G, Donna A, Palestro G: Epidemiology of Pleural mesothelioma in North-western Italy (Piedmont). *Br J Ind Med* 1972; *29*: 436-442
 25. Rubino GF, Scansetti G, Piolatto G, Romano C: Mortality study of talc miners and millers. *J Occup Med* 1976; *18*: 187-193
 26. Rubino GF, Scansetti G, Pira E, et al: Pleural plaques and lung asbestos bodies in the general population: an autoptical and clinical-radiological survey. *IARC Sci Publ* 1980; *30*: 545-551
 27. Scansetti G, Botta GC, Capellaro F, Piolatto G: Problems deriving from asbestos fibres wetting in the textile industry. *Med Lav* 1980; *71*: 422-427
 28. Scansetti G, Botta GC, Capellaro F, Piolatto G: Exposure to chrysotile asbestos in fiction materials industry. *Med Lav* 1981; *72*: 46-51
 29. Scansetti G, Chiesa A, Capellaro E, et al: Asbestos bodies in sputum of asbestos exposed workers. *Med Lav* 1996; *87*: 283-288
 30. Scansetti G, Piolatto G, Pira E: Il rischio da amianto oggi. Torino: Editori Regione Piemonte e Università di Torino, 1985.
 31. Scansetti G, Piolatto G: Mesotelioma Maligno. Torino: Editori Regione Piemonte e Università di Torino, 1985
 32. Scansetti G, Piolatto G: Tremolite/chrysotile ratios. *Am J Ind Med* 1987; *12*: 117-118
 33. Stato Dell'arte e Prospettive in Materia di Contrasto Alle Patologie Asbesto Correlate - Quaderni Del Ministero Della Salute, N. 15, Maggio-Giugno 2012
 34. Sulotto F, Capellaro E, Chiesa A, et al: Relationship between asbestos bodies in sputum and in the number of specimens. *Scand J Work Environ Health* 1997; *23*: 48-53
 35. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC: World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon (FR): IARC Press, 2004. (IARC Publications)

Risposta alla Lettera al Direttore del Prof. Pira

Al Direttore

Ricevo con una certa sorpresa, a un anno di distanza dai lavori della III Consensus Conference Italiana sul Mesotelioma Maligno, la lettera di critica del Prof. Pira, a cui rispondo, dopo aver consultato gli altri partecipanti, come coordinatore del gruppo di lavoro 'Epidemiologia e Sanità Pubblica'. Ringrazio i partecipanti del gruppo di lavoro per le osservazioni e per il sostegno espresso.

Il Prof. Pira ha partecipato a tutti gli incontri per i lavori del gruppo di consenso, inclusa la riunione finale tenuta a Bari il 28-29 Gennaio 2015, durante la quale è stato discusso ed approvato il documento conclusivo. Il prof. Pira non ha manifestato l'intenzione di rifiutare il documento finale durante la riunione conclusiva. Solo successivamente ha inviato una mail in cui, senza riferire motivazioni, ha chiesto di non comparire tra gli autori del rapporto di consenso inviato per pubblicazione. Il rapporto è stato pubblicato su "*La Medicina del Lavoro*" indicando i componenti del gruppo e le loro eventuali specificazioni (1, 2). Le osservazioni formulate nella lettera avrebbero dovuto essere presentate più correttamente al Gruppo di Consenso, anche indicando le posizioni di dissenso da inserire nel testo del rapporto.

Le modalità adottate dal gruppo di lavoro 'Epidemiologia e Sanità Pubblica' hanno incluso non solo riunioni (3 riunioni di una giornata più l'incontro finale a Bari di 2 giorni) ma anche la predisposizione di un sito internet in cui i partecipanti hanno inserito i testi (articoli pubblicati) che ritenevano utili e pertinenti per l'attività del gruppo di lavoro, mettendoli a disposizione di tutto il gruppo di lavoro prima delle riunioni. I verbali delle riunioni sono stati messi a disposizione di tutti i partecipanti sul sito internet, così come i documenti preparatori. Durante l'incontro conclusivo di Bari è stato letto e discusso il testo finale del documento, che è stato presentato alla riunione generale il giorno seguente.

La lettera riguarda due argomenti, di cui solo il primo è stato discusso nella conferenza.

L'argomento della definizione diagnostica del Mesotelioma Maligno è stato dibattuto ampiamente e vivacemente e si è giunti alla conclusione riportata nel testo (1, 2), che è relativa alla valutazione dei casi di Mesotelioma Maligno nel contesto della ricerca epidemiologica e di sanità pubblica. Si è scelto di non affrontare in questo gruppo di lavoro la tematica della valutazione dei casi in sede giudiziaria ed assicurativa, né tantomeno in ambito anatomico-patologico o clinico poiché altri gruppi di lavoro della conferenza erano competenti a farlo e lo hanno fatto. Il principio a cui si è attenuto il nostro gruppo di lavoro è stato di fornire racco-

mandazioni per gli studi epidemiologici, in cui i pericoli sono sia di includere casi falsamente positivi ma anche di escludere casi per l'uso di criteri diagnostici inapplicabili al momento della diagnosi dei casi stessi. Sono state fornite valutazioni specifiche per i registri di patologia e per i diversi modelli di studio epidemiologico analitico. I suggerimenti del Prof. Pira sono stati considerati, come tutti i contributi e le osservazioni dei partecipanti, che fossero anticipate per mail o portate direttamente alla discussione, ma la discussione si è conclusa ritenendo che non fossero applicabili a studi epidemiologici estesi a lunghi periodi temporali quali gli studi di coorte perché accentuerebbero la sottosegnalazione dei casi, in particolare per i periodi più remoti. All'opposto criteri più specifici potranno essere applicati dagli studi caso-controllo perché di solito includono casi diagnosticati in periodi ed aree limitati e può essere applicata una revisione diagnostica con i metodi in uso al momento della conduzione dello studio.

Per quanto riguarda i registri di patologia, ed in particolare il registro nazionale dei mesoteliomi (ReNaM), sono state formulate raccomandazioni miranti a risolvere le difformità che esistono ed a rendere più fruibile il dato epidemiologico prodotto, in particolare separando la valutazione diagnostica di certezza e la metodica utilizzata per la conferma diagnostica – la cosiddetta 'base diagnostica', nel gergo dei registri tumori (2, pp 15-17). Giova comunque ricordare che dei 17107 MM certi inclusi nel ReNaM (4), 9527 (55,7%) corrispondono al livello diagnostico 1 (Mesotelioma certo con esame istologico e immunocistochimico) e 5328 (31,1%) sono indicati semplicemente come 'Mesoteliomi certi', senza codificare la base diagnostica. Nella rilevazione più recente le due categorie corrispondono rispettivamente a 63,7% e 29,0% (3).

Preciso dalla rilettura del verbale che nella riunione tenutasi il 22 gennaio 2015, a cui ha partecipato il Prof. Pira, è stato discusso se trattare anche l'aspetto di valutazione dei casi in sede giudiziaria ed assicurativa ma che la discussione si è conclusa in senso contrario, decidendo per la limitazione ai soli aspetti epidemiologici e di sanità pubblica. Ritengo quindi che l'affermazione fatta dal Prof. Pira nella sua lettera, di un cambiamento improvviso e ingiustificato di un testo concordato, sia da rivedere e sia dovuta a qualche imprecisione del ricordo.

Il secondo argomento sollevato dal Prof. Pira riguarda invece l'insufficiente considerazione della ricerca sulle patologie da amianto svolta dalla Clinica del Lavoro di Torino e la possibile omissione di lavori rilevanti prodotti dai suoi ricercatori. Come già indicato, il metodo di lavoro del gruppo di consenso è consistito nella ricerca e nella segnalazione dei lavori scientifici rilevanti per gli argomenti selezionati,

con successiva discussione. Ciascuno dei componenti ha attivamente contribuito a questo proposito, incluso il Prof. Pira. La procedura adottata è stata in tutto analoga a quella adottata dalla II Consensus Conference sul Mesotelioma Maligno (3), a cui il Prof. Pira aveva partecipato. Nessuno dei partecipanti ha usato la II o la III Consensus Conference come vetrina per segnalare propri lavori, come si può osservare dal numero molto limitato di referenze bibliografiche a firma dei partecipanti. Sarebbe più opportuno quindi se il Prof. Pira non riferisse in generale l'elenco delle pubblicazioni del suo istituto ma indicasse precisamente quali voci non sono state adeguatamente considerate dal gruppo di consenso e per quale motivo non ha segnalato durante le riunioni tali mancanze. Facciamo notare, ad ogni buon conto, che la revisione sistematica della letteratura – pubblicata nella II Consensus Conference (4) e aggiornata in occasione della terza (1, 2) - è stata condotta specificamente sui temi della relazione esposizione-risposta tra amianto e mesotelioma pleurico e sui relativi aspetti tempo-dipendenti. Pertanto sono stati ricercati e valutati sistematicamente tutti i lavori pertinenti questi temi. Riteniamo che tutti i lavori pertinenti pubblicati da ricercatori dell'Istituto di Medicina del Lavoro di Torino siano stati inclusi e adeguatamente valutati.

Ringrazio la redazione per l'opportunità offerta e porgo distinti saluti.

C. Magnani

Università del Piemonte Orientale - Novara

E-mail: magnani@med.unimpn.it

CONFLITTO DI INTERESSI

Ho svolto attività di consulenza nell'ambito di procedimenti penali per malattie da amianto, prevalentemente per la pubblica accusa.

BIBLIOGRAFIA

1. Magnani C, Bianchi C, Chellini E, et al: III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of the Pleura. *Epidemiology, Public Health and Occupational Medicine related issues. Med Lav* 2015; *106*: 325-332
2. Magnani C, Bianchi C, Chellini E, et al: III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of the Pleura. *Epidemiology, Public Health and Occupational Medicine related issues. Available at <http://lamedicina-dellavoro.it/site/wp-content/uploads/2015/09/magnani-on-line.pdf>*
3. Marinaccio A, Binazzi A, Bonafede M, et al: V rapporto il registro nazionale dei mesoteliomi. INAIL, Milano, 2015
4. Magnani C, Fubini B, Mirabelli D, et al: Pleural mesothelioma: epidemiological and public health issues. Report from the Second Italian Consensus Conference on Pleural Mesothelioma. *Med Lav* 2013; *104*: 191-202 [erratum: *Med Lav* 2015; *106*: 70]