

## **LA SORVEGLIANZA SANITARIA DEGLI EX-ESPOSTI AD AMIANTO**

M. Fioravanti<sup>2</sup>, F. Tomei<sup>1</sup>, T. Caciari<sup>1</sup>, M. Fiaschetti<sup>1</sup>, E. Tomao<sup>1</sup>, G. Andreozzi<sup>1</sup>, G. Tomei<sup>2</sup>, A. Sancini<sup>1</sup>

## La valutazione del rischio di esposizione ad amianto

<sup>1</sup> University of Rome "Sapienza", Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro, Unità Operativa di Medicina del Lavoro, Rome, Italy; Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico-Legali e dell'Apparato Locomotore

<sup>2</sup> University of Rome "Sapienza", Department of Psychiatric Science and Psychological Medicine, Rome, Italy

**RIASSUNTO.** In letteratura non esiste un metodo universale per l'identificazione dei soggetti esposti ad amianto e una loro classificazione per grado di intensità di esposizione. Lo scopo del nostro lavoro è la formulazione di un algoritmo costruito sulla base delle informazioni anamnestiche lavorative fornite da lavoratori, tramite un questionario appositamente predisposto, che ha il fine di classificare il rischio di esposizione mediante l'attribuzione di un codice per ogni lavoratore (Codice ELSA - Esposizione lavorativa stimata ad amianto). Vengono studiate e descritte: la mansione svolta (attuale e/o pregressa); il tipo di materiali e macchinari utilizzati nell'espletamento di suddette attività lavorative; l'ambiente in cui tali operazioni vengono svolte; il periodo di tempo in cui effettivamente sono state svolte. Dalla sintesi delle quattro dimensioni individuate è possibile ottenere 108 codici ELSA a cui sono stati attribuiti tre profili di rischio stimato di esposizione: rischio assente o di minima densità, rischio presente non sistematico e rischio presente sistematico. L'applicazione dell'algoritmo offre alcuni vantaggi rispetto ai metodi che al momento vengono utilizzati per l'individuazione dei soggetti esposti ad amianto: può essere realizzato nell'esposizione ad amianto sia pregressa che attuale e la classificazione dei lavoratori esposti ad amianto tramite il codice ELSA è più dettagliata rispetto l'utilizzo delle Exposure Matrix (JEM) dal momento che il codice ELSA prende in considerazione altri descrittori del rischio oltre a quelli presenti nelle JEM.

**ABSTRACT.** RISK ASSESSMENT OF EXPOSURE TO ASBESTOS. In literature it's not present an universal method to identify asbestos exposed subjects and to classify them on levels of exposition's intensity. The aim of our work is to formulate an algorithm based on the findings of occupational anamnestic informations provided by workers, by an expressly prepared questionnaire with the aim of discriminating the risk of exposure by the attribution of a code for each worker (ELSA Code-work estimated exposure to asbestos). Present and/or past occupation; type of materials and equipment used in performing working activity; environment where these activities are carried out; period of time when activities are performed are analyzed and described. From the combination of the four identified dimensions it is possible to have 108 ELSA codes divided in three typological profiles of estimated risk of exposure: absent or minimal density risk, non-systematic and systematic present risk. The application of the algorithm offers some advantages compared to other methods currently used for identifying individuals exposed to asbestos: it can be used during the asbestos exposure both past and present and the classification of workers asbestos exposed using ELSA code is more detailed than the one obtainable with Job Exposure Matrix (JEM) because the ELSA Code takes in account other indicators of risks besides those considered in the JEM.

M. Lotti

## Il tumore polmonare correlato all'asbesto

Università di Padova. Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica, Padova

**RIASSUNTO.** Il cancro del polmone è la principale causa di morte per tumore, associato per la maggior parte dei casi al fumo di tabacco. Studi epidemiologici dimostrano che l'esposizione cumulativa ad asbesto aumenta il rischio di contrarre cancro del polmone la cui entità varia in rapporto alla lavorazione e alla mansione. Il rischio è relativamente modesto ( $\leq 2$ ) e si osserva solo nelle esposizioni massicce. La diagnosi clinica di tumore polmonare asbesto-correlato si basa sull'anamnesi (le esposizioni  $> 25$  ff.ml anni raddoppiano il rischio), sulla eventuale presenza di fibrosi polmonare e sulla conta dei corpuscoli di asbesto e fibre nel liquido di lavaggio broncoalveolare e nel tessuto polmonare. La presenza di placche pleuriche non è indicativa di esposizione cumulativa correlabile all'insorgenza del tumore polmonare. L'interazione moltiplicativa tra fumo di sigaretta asbesto è valutabile solo in presenza di un eccesso di rischio legato all'asbesto, e quindi dopo esposizioni molto elevate.

**Parole chiave:** tumore polmonare, asbesto, diagnosi.

**ABSTRACT.** *ASBESTOS-RELATED LUNG CANCER. Lung cancer is the leading cause of tumour death and a large percentage of it is associated with tobacco smoking. Epidemiology has shown that asbestos cumulative exposures increase the risk of lung cancer to a variable extent, depending on the manufacturing process and the specific job. The risk appears relatively small ( $\leq 2$ ) and is detectable after massive exposures only. Clinical diagnosis of asbestos-related lung cancer is based upon medical history (exposures  $> 25$  ff.ml years double the risk), possible lung fibrosis and counts of asbestos bodies and fibers in bronchoalveolar lavage and lung tissues. Pleural plaques do not correlate with the cumulative exposures that are associated with lung cancer. The multiplicative interaction between smoke and asbestos is only detectable when the risk associated with asbestos exposure is increased, i.e. after high exposures.*

### Introduzione

Le principali neoplasie epiteliali del polmone comprendono quattro istotipi: carcinoma squamoso o epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma a grandi cellule (anaplastico) e carcinoma a piccole cellule. Ognuna di queste neoplasie ha storia naturale e risposta alla terapia diverse ed in particolare, le profonde differenze tra carcinoma a piccole cellule e carcinomi a non-piccole cellule sono ad indicare che si tratta di due malattie differenti. Per motivi sconosciuti negli ultimi 25 anni l'adenocarcinoma ha superato il carcinoma squamoso come istotipo più frequente (Minna 2005).

Il cancro del polmone è la maggior causa di morte per cancro al mondo, con circa un milione di morti all'anno. La grande maggioranza delle neoplasie del polmone sono correlate al fumo di tabacco, con un aumento di rischio nei fumatori pari a 10-20 volte rispetto ai non-fumatori (IARC 2004). Circa il 20% di tutti i casi nel mondo di tumori polmonari non sono però attribuibili al fumo. Se si considera il cancro polmonare nei non fumatori come categoria separata, questo rappresenta la settima causa al mondo di mortalità per cancro (Parkin et al. 2005), che uccide ogni anno nel mondo più persone dei tumori del pancreas o della prostata. Inoltre, vi sono alcune indicazioni di un trend in aumento negli ultimi anni dei tumori polmonari non correlati al fumo (Boffetta et al. 2001).

Oltre il fumo di sigaretta, gli studi epidemiologici hanno identificato altri fattori di rischio per il tumore del polmone che includono fattori ambientali (fumo passivo, radon, cromo, malattie pregresse, dieta etc.), ormonali (estrogeni), virali (HPV e JRSV) e genetici (polimorfismo del cromosoma 6q23-25). Il tumore del polmone nei non fumatori è stato associato a questi fattori di rischio ma la causa (o le cause) principale, escludendo le limitate associazioni osservate negli ambienti di lavoro (Zeka et al. 2006), non è stata sinora identificata (Samet et al. 2009).

### Epidemiologia del cancro del polmone asbesto correlato

Gli studi epidemiologici indicano che le esposizioni ad asbesto sono associate ad un aumento di rischio di cancro del polmone (Berry e Gibbs 2008) e si stima che contri-

buiscono al 2-5% dei nuovi casi (Marinaccio et al. 2008). L'analisi di questi studi indica che i rischi variano nelle diverse coorti, che sono generalmente modesti, che sono evidenziabili esclusivamente per esposizioni elevate e che tutte le coorti comprendono lavoratori la maggior parte dei quali fumatori.

Si stima che il rischio si sviluppa il cancro polmonare sia correlato linearmente all'esposizione cumulativa all'asbesto, con un aumento pari all'1% per ogni fibra per millilitro per anno (Boffetta 1998). Però, la forza dell'associazione e la pendenza della curva di correlazione tra dose cumulativa e risposta variano notevolmente nei diversi studi. Il rischio appare minore nei minatori (McDonald 1980) e nei lavoratori dei ferodi (McDonald et al. 1984), intermedio nei lavoratori di prodotti di amianto (Weill et al. 1979) e cemento/amianto (Finkelstein 1983) e più elevato nei lavoratori tessili (McDonald et al. 1983). La curva è più ripida nei lavoratori del cemento amianto (Finkelstein 1983), molto meno pendente nei lavoratori dei ferodi (McDonald et al. 1984) ed intermedia nei lavoratori del tessile (McDonald et al. 1983).

I rischi relativi sono relativamente piccoli come si osserva stratificando gli studi disponibili sulla base delle attività lavorative per cui in nessuna di queste il rischio supera il valore di 2.

Infine, il rischio di tumore polmonare aumenta esclusivamente alle esposizioni elevate, come dimostrato nelle maggiori coorti di lavoratori tessili nelle quali è stata stimata la dose cumulativa (McDonald et al. 1983).

Numerose coorti di lavoratori con bassi livelli di esposizione ad asbesto pur significativi, considerando la presenza di casi di mesoteliomi placche pleuriche e financo di asbestosi, non hanno dimostrato eccessi di rischio per neoplasie polmonari (Weiss 1999; Berry e Gibbs 2008), come anche le esposizioni ambientali extralavorative (Camus et al. 1998).

Numerosi studi caso-controllo e di coorte hanno esaminato in esposti ad asbesto non fumatori il rischio di tumore polmonare (Samet et al. 2009). Mentre il rischio assoluto (incidenza, numero dei casi) di tumore del polmone nei lavoratori massivamente esposti è molto elevato nei fumatori, il numero dei casi nei non fumatori è molto piccolo. Sulla base di dati sporadici il rischio per l'esposizione ad asbesto è addirittura risultato più elevato nei non fumatori che nei fumatori (Berry e Liddell 2004). Pertanto, considerando i limitati numeri di casi di tumore del polmone nei non fumatori pur esposti massivamente all'asbesto permangono delle incertezze circa il ruolo della sola esposizione ad asbesto nell'aumento di rischio di tumore polmonare.

In un documento di consenso noto come documento di Helsinki si è stimato che un'esposizione cumulativa di 25 fibre/millilitro anni possa raddoppiare il rischio di contrarre il cancro del polmone (Anonimo 1997). Una successiva valutazione ha però concluso che questa stima è probabilmente troppo restrittiva (Anonimo 2000). Infine, un'analisi più recente di 14 studi epidemiologici ha identificato una soglia di dose cumulativa di non effetto per l'asbesto crisotilo in un range compreso tra 25 e 1000 fibre per millilitro anni (Pierce et al. 2008).

## La diagnosi clinica

La diagnosi eziologica di cancro del polmone asbesto correlato presenta in ambito clinico notevoli complessità. Il tumore del polmone correlato all'asbesto non ha caratteristiche patognomiche, anche se è stata riferita un'aumentata proporzione di localizzazione del tumore ai lobi inferiori e di adenocarcinomi che però non ha trovato conferma in altri studi.

Un problema, ancora irrisolto, riguarda la presenza o meno di asbestosi nel polmone su cui insorge il cancro. Questa fibrosi polmonare secondo alcuni rappresenta la condizione necessaria per l'insorgenza della neoplasia (Weiss 1999) mentre per altri la neoplasia può insorgere anche in sua assenza (Finkelstein 1997). Il documento di Helsinki favorisce, dal punto di vista pratico, la seconda possibilità perché sia l'asbestosi che il tumore polmonare insorgono agli stessi elevati livelli di esposizione (Anonimo 1997). Infatti in 38 coorti di lavoratori è stata osservata una elevata correlazione tra asbestosi e cancro del polmone (Weiss 1999) ed i rischi di contrarre l'una o l'altra malattia sono nello stesso range di dosi cumulative (Loomis et al. 2009).

L'entità dell'esposizione può venir valutata con un'anamnesi circa la sua intensità e durata, sul riscontro di elevato numero di corpuscoli dell'asbesto (nell'escreato, nel liquido di lavaggio broncoalveolare o nel tessuto polmonare) e/o sulla presenza di un elevato numero di fibre nel tessuto polmonare (pezzo chirurgico o autoptico) (Anonimo 1997).

L'anamnesi ha ovviamente dei limiti anche qualora si usino questionari strutturati o le cosiddette matrici mansioni-esposizione. Si è visto che talora queste valutazioni non corrispondono ai livelli di corpuscoli dell'asbesto o delle fibre perché esposizioni cumulative coerenti con un elevato rischio di cancro del polmone sono state associate con una bassa numerosità di corpuscoli e fibre di asbesto (Everatt et al. 2007). Tra le possibili spiegazioni vi sono i tipi di fibre con diversa potenza oncogena, la clearance delle fibre dal polmone nel tempo ed una sottostima del fumo come fattore eziologico.

L'evidenza diretta di un'avvenuta esposizione professionale ad asbesto è data dalla conta dei corpuscoli dell'asbesto o delle fibre, il cui significato è stato definito in un documento di consenso (Anonimo 1997). Esistono informazioni in letteratura riguardo a queste conte sia in pazienti che nella popolazione generale. I corpuscoli dell'asbesto sono riscontrabili nella popolazione generale a causa dell'inquinamento diffuso, con valori medi di 2.9 corpuscoli per grammo di tessuto polmonare umido (range 0.2-22) (Roggli e Sanders 2000) e sino ad alcune decine nel liquido di lavaggio broncoalveolare (Sartorelli et al. 2001). Le fibre di crisotilo riscontrate nella popolazione non esposta professionalmente variano da 0 a 1.100.000 per grammo di tessuto umido (Gibbs e Pooley 1996). In pazienti con asbestosi e cancro del polmone i corpuscoli dell'asbesto sono in un range compreso tra 150 e 343.000 per grammo di tessuto umido e le fibre (>5µm di lunghezza) tra 18.000 e 7.800.000 per grammo di tessuto umido

(Roggli e Sharma 2004). Poiché come sopra indicato esiste una forte correlazione tra incidenza di asbestosi e di cancro del polmone si può ritenere che le conte di corpuscoli e fibre siano nello stesso range di concentrazioni in entrambe le patologie.

La presenza di placche pleuriche è indicativa di avvenuta esposizione ma nulla dice sulla sua entità, in quanto queste possono insorgere anche con esposizioni relativamente modeste.

In conclusione, l'attribuzione di un tumore polmonare all'asbesto richiede la presenza di fibrosi oppure la dimostrazione di un'avvenuta esposizione superiore a 25 fibre/millilitro anni, pari a quella che in alcuni lavoratori può causare l'asbestosi, ed un'elevata concentrazione di corpuscoli e/o fibre nel polmone o nel liquido di lavaggio broncoalveolare.

### Interazione asbesto-fumo

Un elemento da considerare nel valutare i risultati degli studi epidemiologici è la constatazione che la maggior parte dei lavoratori dell'asbesto erano, soprattutto del passato, fumatori. La valutazione degli effetti combinati del fumo di sigaretta e dell'inhalazione di fibre di asbesto è materia controversa (IARC 2004). I risultati dei primi studi portarono alla conclusione che per spiegare l'effetto combinato dei due cancerogeni polmonari, il modello moltiplicativo fosse il più plausibile. Lo stesso studio indicò anche che l'effetto moltiplicativo si osserva esclusivamente nella categoria di esposizione "severa" ad asbesto (Saracci 1977). Questa interazione moltiplicativa è stata esemplificata dalla seguente formula (Boffetta 1998):

$$RR_{af} = RR_a \times RR_f$$

(RR = rischio relativo: a = asbesto; f = fumo)

In termini generali, il rischio relativo di tumore del polmone nei forti fumatori è dell'ordine di 25, e nei lavoratori massivamente esposti ad asbesto di circa 2. Il rischio per esposizione combinata a tabacco ed asbesto è considerevolmente più elevato rispetto alla semplice somma dei due fattori ossia l'interazione è più che additiva. Infatti, pur non essendo necessariamente il prodotto dei due rischi, il rischio combinato è compatibile con tale prodotto, considerando il numero limitato di soggetti non fumatori con esposizione ad asbesto e tumore del polmone. I dati dei singoli studi sono tuttavia molto dispersi, e sono compatibili con un ampio range di modelli, che vanno dal modello sovramoltiplicativo a quello meno che additivo (Samet et al. 2009).

Quindi, se il rischio sinergico è dato dal prodotto dei due rischi relativi considerati separatamente, ne consegue che per esposizioni in cui il rischio di uno dei due fattori non sia aumentato la sinergia non è dimostrabile. Infatti, oltre alle incertezze sul modello di interazione tra tabacco ed asbesto, queste comunque si applicano a situazioni di chiaro eccesso di rischio per asbesto, ossia nei lavoratori massivamente esposti. Non è neppure possibile valutare l'interazione in lavoratori soltanto occasionalmente esposti, per i quali si può supporre un rischio relativo dell'or-

dine 1.1-1.2. Infatti, nessuno studio né nessun modello possono consentire di distinguere un rischio di 25 (per il tabacco) + 1.1 rispetto a 25x1.1. Infine, la scarsa conoscenza dei processi di cancerogenesi legati all'asbesto ed al fumo di tabacco non permette alcuna estrapolazione o inferenza sull'eventuale interazione in condizioni in cui il rischio di uno dei due non sia dimostrato.

### Bibliografia

- Anonimo. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23(4): 311-316.
- Anonimo. International expert meeting on new advances in the radiology and screening of asbestos-related diseases. *Scand J Work Environ Health* 2000; 26(5): 449-454.
- Berry G, Gibbs GW. An overview of the risk of lung cancer in relation to exposure to asbestos and of taconite miners. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008; 52(1 Suppl): S218-22.
- Berry G, Liddell FD. The interaction of asbestos and smoking in lung cancer: a modified measure of effect. *Ann Occup Hyg* 2004; 48(5): 459-62.
- Boffetta P. Health effects of asbestos exposure in humans: a quantitative assessment. *Med Lav* 1998; 89(6): 471-480.
- Boffetta P, Jarvholm B, Brennan P, Nyren O. Incidence of lung cancer in a large cohort of non-smoking men from Sweden. *Int J Cancer* 2001; 94(4): 591-3.
- Camus M, Siemiatycki J, Meek B. Nonoccupational exposure to chrysotile asbestos and the risk of lung cancer. *N Engl J Med* 1998; 338(22): 1565-1571.
- Everatt RP, Smolianskiene G, Tossavainen A, Cicenias S, Jankauskas R. Occupational asbestos exposure among respiratory cancer patients in Lithuania. *Am J Ind Med* 2007; 50(6): 455-463.
- Finkelstein MM. Mortality among long-term employees of an Ontario asbestos-cement factory. *Br J Ind Med* 1983; 40(2): 138-144.
- Finkelstein M. Radiographic asbestosis is not a prerequisite for asbestos-associated lung cancer in Ontario asbestos-cement workers. *Am J Ind Med* 1997; 32: 341-348.
- Gibbs AR, Pooley FD. Analysis and interpretation of inorganic mineral particles in "lung" tissues. *Thorax* 1996; 51(3): 327-334.
- IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. Vol. 83, IARC, Lyon, 2004.
- Loomis D, Dement JM, Wolf SH, Richardson DB. Lung Cancer Mortality and Fiber Exposures among North Carolina Asbestos Textile Workers. *Occup Environ Med* 2009; 66(8): 535-42.
- Marinaccio A, Scarselli A, Binazzi A, Mastrantonio M, Ferrante P, Iavicoli S. Magnitude of asbestos-related lung cancer mortality in Italy. *Br J Cancer* 2008; 99(1): 173-175
- McDonald JC. Asbestos and lung cancer: has the case been proven? *Chest* 1980; 78(2 Suppl): 374-6.
- McDonald AD, Fry JS, Woolley AJ, McDonald J. Dust exposure and mortality in an American chrysotile textile plant. *Br J Ind Med* 1983; 40(4): 361-367.
- McDonald AD, Fry JS, Woolley AJ, McDonald JC. Dust exposure and mortality in an American chrysotile asbestos friction products plant. *Br J Ind Med* 1984; 41(2): 151-157.
- Minna JD. Neoplasms of the lung. Harrison's principles of internal medicine. 2006. 16° edizione (pp 506-516) New York: McGraw-Hill
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
- Pierce JS, McKinley MA, Paustenbach DJ, Finley BL. An evaluation of reported no-effect chrysotile asbestos exposures for lung cancer and mesothelioma. *Crit Rev Toxicol* 2008; 38(3): 191-214.
- Roggli VL, Sanders LL. Asbestos content of lung tissue and carcinoma of the lung: a clinicopathologic correlation and mineral fiber analysis of 234 cases. *Ann Occup Hyg* 2000; 44(2): 109-117.
- Roggli V, Sharma A. Analysis of tissue mineral fiber content. In: *Pathology of Asbestos-related Diseases* 2004: 309-354.

- Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, Hannan LM, Olivo-Marston S, Thun MJ, Rudin CM. Lung Cancer in Never Smokers: clinical Epidemiology and Environmental Risk Factors. *Clin Cancer Res* 2009; 15(18): 5626-45.
- Saracci R. Asbestos and lung cancer: an analysis of the epidemiological evidence on asbestos-smoking interaction. *Int J Cancer* 1977; 20: 323-331.
- Sartorelli P, Scancarello G, Romeo R, Marciano G, Rottoli P, Arcangeli G, et al. Asbestos exposure assessment by mineralogical analysis of bronchoalveolar lavage fluid *J Occup Environ Med* 2001; 43(10): 872-881.
- Weill H, Hughes J, Waggenspack C. Influence of dose and fiber type on respiratory malignancy risk in asbestos cement manufacturing. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120(2): 345-354.
- Weiss W. Asbestosis: a marker for the increased risk of lung cancer among workers exposed to asbestos. *Chest* 1999; 115(2): 536-549.
- Zeka A, Mannelje A, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabianova E, Mates D, Bencko V, Navratilova M, Cassidy A, Janut V, Travier N, Fevotte J, Fletcher T, Brennan P, Boffetta P. Lung Cancer and Occupation in Nonsmokers. A multicenter Case-Control Study in Europe. *Epidemiology* 2006; 17(6): 615-623.

**Richiesta estratti:** *M. Lotti - Medicina del Lavoro, Azienda Ospedaliera di Padova, Via Giustiniani 2, 35128 Padova, Italy.*



A. Cristaudo, R. Foddìs, G. Guglielmi

## Metodologia e risultati di una esperienza toscana di sorveglianza sanitaria di ex-esposti

U.O. Medicina Preventiva del Lavoro, AOUP / Dipartimento di Endocrinologia, Metabolismo, Ortopedia, Traumatologia e Medicina del Lavoro, Università di Pisa

**RIASSUNTO.** La necessità di una sorveglianza sanitaria degli ex-esposti ad amianto, già prevista dal D.Lgs. 277/91 è stata recentemente ribadita anche dal D.Lgs. 81/08. Ciò nonostante la normativa vigente non stabilisce ancora criteri di riferimento appropriati inerenti sia il contenuto sia i soggetti della sorveglianza sanitaria. Ad oggi in numerosi centri sono stati attuati diversi protocolli di sorveglianza sanitaria per ex-esposti, non sempre ispirati al rispetto di principi etici e radio-protezionistici. Per questo, fin dal 2002 nel protocollo sanitario dell'Ambulatorio di Medicina del Lavoro dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana è stato introdotto il dosaggio dei due marcatori biologici maggiormente studiati per un eventuale futuro impiego come fattori predittivi e di diagnosi precoce delle patologie asbesto-correlate (mesotelina sierica, osteopontina sierica e plasmatica). L'esperienza qui illustrata si basa sullo studio di una casistica di 647 soggetti ex-esposti ad asbesto giunti alla nostra osservazione negli anni 2002-2009 e sottoposti ad un protocollo sanitario, diversificato e modulato nel tempo, comprendente: visita medica, raccolta dell'anamnesi lavorativa, prove di funzionalità respiratoria, RX torace con lettura ILO, TC torace (in soggetti selezionati) e prelievi di sangue per il dosaggio dei marcatori biologici. I dati ottenuti dalla sorveglianza sanitaria di tale popolazione hanno evidenziato una percentuale intorno al 40% di soggetti con patologie respiratorie, di cui circa 2/3 di origine professionale e asbesto-correlate prima sconosciute. Se a questo risultato si sommano i benefici ottenuti in termini di salute pubblica nonché il riconoscimento medico-legale delle patologie professionali, diviene evidente come la sorveglianza sanitaria degli ex esposti ad amianto, qualora condotta secondo canoni di appropriatezza ed ottimizzazione delle risorse, debba trovare un adeguato ruolo nei piani sanitari regionali attraverso le strutture pubbliche di medicina del lavoro.

**ABSTRACT. METHODOLOGY AND RESULTS OF AN EXPERIENCE OF MEDICAL SURVEILLANCE OF PEOPLE PREVIOUSLY EXPOSED TO ASBESTOS IN TUSCANY.** Although medical surveillance of workers previously exposed to asbestos has been made mandatory by several laws since 1991 (recently confirmed by the law 81/08), neither the subject encharged of it nor the medical protocols have been yet established. In the absence of a specific regulation different medical protocols have been proposed by several centers often with no respect of ethical or radioprotectionist principles, such as some screening programs exclusively based on radiologic exams. With the aim of setting up a secondary preventive health program according both to a correct ethical and economic cost-effective balance, we followed up a cohort of 647 workers. The medical protocol included a physical exam, functional respiratory tests, thoracic Xray and low dose CT scans along with some experimental biologic markers such as mesothelin and osteopontin. All the mentioned tests were periodically administered to asbestos workers according to the individual level of risk. This risk-modulated preventive medical protocol allowed us to diagnose respiratory diseases in up to 39% of the investigated population, 2/3 of which were classified as asbestos-related occupational diseases. In conclusion our data suggest that the integration of different kind of exams, with limited use of radiology, is effective in the medical follow-up of asbestos-exposed workers. Regional health politics should begin to take into account this reported evidence.

**Key words:** asbestos, medical surveillance, mesothelin, osteopontin.

### Introduzione

L'uso dell'amianto è stato bandito in Italia nel 1992 (legge 257); già l'art. 29 del D.Lgs. 277/91 prevedeva il controllo sanitario degli ex-esposti ad amianto. Più recentemente l'articolo 259, comma 2 del D.Lgs. 81/08, prevede che i lavoratori che durante la loro attività siano stati iscritti almeno una volta nel registro degli esposti ad amianto, all'atto della cessazione del rapporto di lavoro vengano sottoposti ad una visita medica; in tale occasione il medico competente deve fornire al lavoratore le opportune informazioni relative alla necessità di successivi controlli. Inoltre nel decreto del Presidente del Consiglio del 23 Aprile 2008, contenente i nuovi livelli essenziali di assistenza (LEA) erogati dal SSN, sono state anche introdotte tra le prestazioni da assicurare l'informazione e l'assistenza agli ex-esposti a cancerogeni professionali, il counseling e la sorveglianza sanitaria degli stessi (prestazioni attualmente sospese). Tuttavia tali norme non fanno riferimento alla tipologia, alla periodicità e al limite di estensione nel tempo dei controlli clinici, né a chi spetti tale incombenza. L'attività di sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex-esposti ad asbesto offre dei vantaggi/obiettivi di vario tipo che vanno dalla possibilità di una diagnosi precoce delle principali patologie correlate all'amianto, ai risvolti medico-legali in favore dei pazienti attraverso una tempestiva certificazione di malattia professionale, all'utilità epidemiologica per una migliore conoscenza dell'estensione e del livello di esposizione ad amianto nel mondo del lavoro, così come a finalità di salute pubblica, che principalmente vengono raggiunte attraverso attività di "counseling". È importante stabilire dei criteri per i quali la sorveglianza sanitaria degli ex-esposti permetta di minimizzare i costi, ridurre il numero di esami invasivi ed ottimizzare i possibili risultati raggiungibili. Sostanzialmente quasi tutti i protocolli concordano nel prevedere una accurata anamnesi lavorativa, esame obiettivo mirato, Rx torace, prove di funzionalità respiratoria con studio della diffusione alveolo-capillare e, nei casi di sospetta patologia pleuro-parenchimale asbesto correlata, indagini radiologiche di II livello (TC torace) (1,2). Bisogna sottolineare comunque che una singola esposizione a Tac torace (HRCT) comporta una dose di radiazioni ionizzanti pari a circa 400 Rx torace e che il rischio addizionale di tumori

(fatali e non fatali) indotti dalle Tac torace è pari a circa 1 ogni 2500 esami circa. Inoltre ci sono in letteratura dati contrastanti relativamente all'utilità di tale esame strumentale e ai costi di screening (3-4). Più promettente ed appropriato sotto il profilo di una valutazione costo-benefici sembra essere l'impiego di Tac Low Dose (LDCT) anche se mancano risultati definitivi. Per quanto asserito sopra sarebbe utile poter disporre di strumenti non invasivi e privi di rischio, quali i marcatori tumorali. Nell'ambito delle patologie asbesto-correlate, i marcatori maggiormente studiati per un eventuale futuro impiego come fattori predittivi e di diagnosi precoce sono la mesotelina sierica (SMRP) e l'osteopontina sierica e plasmatica.

Il nostro gruppo di studio ha recentemente dimostrato l'utilità della SMRP in alcune applicazioni cliniche quali la diagnosi differenziale tra MPM e patologie respiratorie benigne (BRD), il monitoraggio della risposta al trattamento terapeutico dei MPM, nonché l'utilizzo del marcatore come fattore prognostico indipendente per il MPM. Alti livelli di SMRP sono risultati associati in maniera statisticamente positiva sia con il MPM che con il LC (anche se quest'ultima associazione è risultata essere meno forte che nel caso di MPM). È stata individuata la concentrazione di 1 nM come il "best cut-off", cioè il valore di SMRP associato alla miglior combinazione di sensibilità e specificità per discriminare tra MPM e BRD o controlli sani esposti/non esposti e tra LC e controlli o BRD (5). L'osteopontina (OP) è una proteina strutturale extracellulare sovra-espressa in vari tumori, tra i quali MPM. In uno studio condotto recentemente da Pass H. et al. (6) il livello medio di OP sierica dei pazienti con diagnosi di MPM si differenziava in maniera statisticamente significativa dal gruppo dei soggetti ex-esposti ad amianto sani, inoltre alcune patologie benigne asbesto-correlate (placche pleuriche e interstiziopatia fibrotica) si associavano a livelli più alti di osteopontina rispetto agli ex-esposti sani. Anche l'osteopontina plasmatica costituisce un promettente indicatore di rischio per lo sviluppo di MPM in soggetti esposti od ex esposti ad amianto, con l'ulteriore vantaggio che i dosaggi su tale matrice risultano più stabili e meno soggetti a variabili tecniche di prelievo e stoccaggio (7).

## Materiali e metodi

L'esperienza qui illustrata si basa sullo studio di una casistica di 647 lavoratori, giunti alla nostra osservazione negli anni 2002-2009, per valutazione sanitaria in merito a pregressa esposizione ad amianto.

Il protocollo sanitario adottato prevedeva i seguenti accertamenti:

- Primo accertamento: Visita medica con raccolta anamnestica completa, Rx torace, Es. spirometrico, DLCO, analisi della mesotelina e dell'osteopontina. Nel caso di lettura o ri-lettura dell'RX sospette per patologie pleurico/polmonari o in caso di valori alterati di mesotelina o osteopontina il lavoratore veniva proposto per Tac spirale a bassa dose (LDCT). In caso di LDCT negativa o con alterazioni di tipo benigno o asbestosico l'iter sarebbe finito con gli adempimenti

medico-legali. In caso di LDCT sospetta per alterazioni di tipo neoplastico il paziente sarebbe stato inviato immediatamente dallo specialista pneumologo per l'approfondimento dell'iter diagnostico specifico.

- Accertamenti periodici:

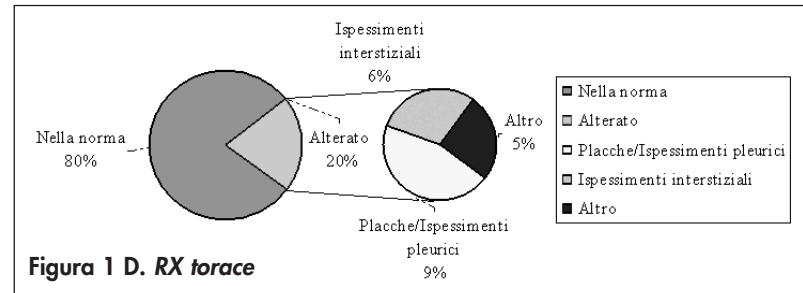
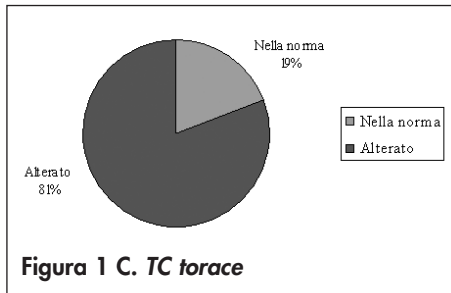
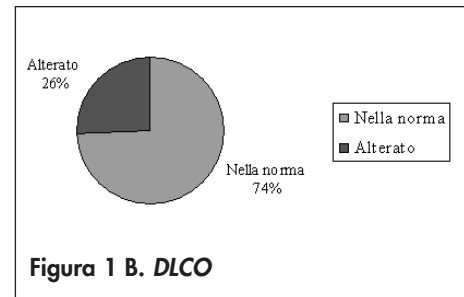
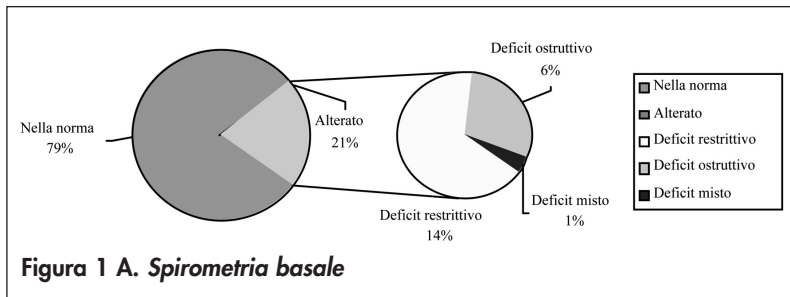
1. se il lavoratore, al primo inquadramento, non avesse presentato né patologie pleurico/polmonari né indicatori (mesotelina e/o osteopontina) alterati sarebbe stata programmata con periodicità triennale visita medica, Rx torace, esami di funzionalità respiratoria e DLCO; analisi della mesotelina e dell'osteopontina annuale.
2. Nel caso di presenza, al primo inquadramento, di alterazioni Rx di patologie amianto correlate e/o di alterazione degli indicatori (mesotelina e/o osteopontina) sarebbe stato previsto annualmente una visita medica con esami di funzionalità respiratoria e DLCO, analisi della mesotelina e dell'osteopontina ed Rx toracico triennale.
3. Dopo il primo inquadramento il riscontro, anche anamnestico, di dispnea, dolore toracico o di segni di versamento (evidenziabile anche tramite ecografia), alterazioni degli indicatori sierici (mesotelina e/o osteopontina) avrebbe posto l'indicazione per Rx torace a avrebbe fatto seguito eventuali approfondimenti clinico-strumentali, tra cui la LDCT; ulteriori esami (compresa la HRCT) sarebbero stati proposti solo se l'Rx o la Tac spirale avessero fornite precise esigenze di approfondimento diagnostico.

Il gruppo di lavoratori sottoposto a sorveglianza sanitaria dal 2002 fino al 2° semestre del 2009 era composto da 647 persone (di cui 20 donne) con età media di 56,69 anni ( $SD \pm 8,07$ ); anzianità lavorativa media di 33,49 anni mentre l'anzianità media di esposizione all'amianto è di 18,54 anni. Per quanto attiene l'abitudine tabagica, 96 soggetti erano fumatori, 237 ex-fumatori, 164 non fumatori. I soggetti in follow-up appartenevano a vari comparti lavorativi (principalmente petrolchimico, metalmeccanico, navalmeccanico, chimico, portuale, ceramiche, vetro, energia) mentre le mansioni principalmente rappresentate erano rappresentate da manutentori, operatori di impianto, saldatori, carpentieri, tubisti, assemblatori, elettricisti.

## Risultati

Sulla base della metodologia sopra riportata nel gruppo di ex esposti ad amianto seguiti nel tempo dal nostro Ambulatorio è stato possibile diagnosticare patologie respiratorie benigne nel 39,15% del campione indagato (240 BRD su 613 pz). Al 23,16% dei soggetti è stata fatta diagnosi di placche pleuriche e/o ispessimenti (142 su 613 pz). Dai risultati dei singoli esami la spirometria (fig. 1-a) è risultata alterata nel 21% dei casi (14% in senso restrittivo, 6% ostruttivo ed 1% misto). Il 20% delle radiografie effettuate sono state diagnosticate alterate (alla prima lettura o alla ri-lettura del B-reader). Le alterazioni radiologiche (fig. 1-b) erano ascrivibili a placche ed ispessimenti





**Figura 1A - 1B - 1C - 1D. Dati relativi ai risultati degli accertamenti strumentali ai quali è stata sottoposta la popolazione di ex-esposti. I dati sono espressi sotto forma di percentuale (%) di esami nella norma e alterati**

pleurici, interstiziopatia e ad altre cause (9%, 6%, 5% rispettivamente del totale dei soggetti). La TAC, effettuata solo agli ex-esposti con alterazioni all’RX, è stata riscontrata alterata nell’81% dei soggetti (fig. 1-c). La diffusione alveolo-capillare del CO è risultata alterata nel 26% degli ex-esposti sottoposti all’esame.

In Tab. I sono riportati i valori dei marker sperimentalmente utilizzati nel corso dell’attività di sorveglianza sanitaria, messi a confronto con i valori da noi riscontrati nei casi di MPM e di LC.

### Discussione

Per sorveglianza sanitaria degli ex-esposti si intende l’effettuazione di tutta una serie di controlli medici periodici e longitudinali nel tempo, finalizzata alla prevenzione e alla tutela della salute di coloro che sono stati in passato professionalmente esposti a cancerogeni. Tale attività risulta tutelata dalla normativa vigente. La sorveglianza sanitaria degli ex-esposti ad amianto non può essere ricondotta esclusivamente, come alcuni ritengono, ad uno screening radiologico. Le indagini radiologiche, mirate e condotte con tecniche e metodologie utili ad ottimizzare il rapporto rischio/beneficio, sono solo

parte degli accertamenti clinico-strumentali di un protocollo di sorveglianza sanitaria strutturato per la diagnosi precoce delle patologie asbesto-correlate. Al fine di minimizzare i costi, ridurre il numero di esami invasivi ed ottimizzare i possibili risultati, negli ultimi anni si stanno sperimentando alcuni marcatori di danno neoplastico che potrebbero essere utilmente utilizzati nella sorveglianza sanitaria degli ex-esposti. Fra questi citiamo la mesotelina e l’osteopontina sia sierica che plasmatica. I risultati fin qui ottenuti consentono di affermare un loro ruolo nella fase diagnostica del MPM e parzialmente nel LC mentre, anche per l’insufficienza numerica dei dati degli ex-esposti su cui sono stati saggiati, in rapporto con l’incidenza delle manifestazioni neoplastiche, non è possibile ancora esprimersi compiutamente sul loro utilizzo routinario in sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex-esposti a scopo di diagnosi precoce. Il protocollo standardizzato da noi utilizzato ha previsto l’esecuzione di un esame radiologico del torace effettuato a tutti i soggetti dello studio che ha rappresentato, concordeamente con le linee guida dell’American Thoracic Society 2004 (8), uno dei primi steps di valutazione degli ex-esposti insieme alla visita medica e alle prove di funzionalità respiratoria. La lettura e la ri-lettura del radiogramma da parte di specialisti radiologi, del B-reader e

**Tabella I. Livelli sierici di SMRP e sierici e plasmatici di OPN nei lavoratori ex-esposti ad amianto valutati presso l’Ambulatorio di Medicina del Lavoro dell’AOUP a raffronto con una casistica di MPM diagnosticati presso l’AOUP (dati espressi come media e D.S.)**

	SMRP (nM)	sOPN (ng/ml)	pOPN (ng/ml)
Ex-esposti sani	0,71±0,45	13.60 ± 22.25	549.36 ± 387.28
Pat. respiratorie benigne	0,82±0,51	16.40 ± 26.07	512.08 ± 355.92
Mesotelioma pleurico	2.52 ± 4.10	54.02 ± 77.26	1287.31 ± 1002.76

del medico del lavoro, associata al dosaggio di marcatori biologici quali l'osteopontina e la mesotelina, ha permesso di stratificare gli ex esposti in base a diversi livelli di rischio, tenuto conto anche dei fattori professionali ed extra professionali, e quindi di pianificare le periodicità per la sorveglianza sanitaria. Fra le criticità meritevoli di approfondimento e di dibattito con esperti di altre discipline vi è quello della sovradiagnosi radiologica. Tra tutte le patologie riscontrate quello che più resta incerto è il problema dei noduli polmonari, in specie quelli di dimensione inferiore ad 1cm. La possibile evolutività degli stessi in lesioni maligne, varia dal 6% al 28% per dimensioni comprese tra 5 mm e 10 mm (secondo ACCP). Questo comporta soprattutto per i noduli non calcifici ulteriori e ripetuti esami TC con follow-up, secondo i vari protocolli, a 3-6-12 mesi, per studiarne appunto l'eventuale incremento dimensionale (9-10). Il ruolo dei biomarkers è senz'altro utile per quanto riguarda la diagnosi differenziale e il trattamento del MPM, ancora da approfondire per quanto riguarda la diagnosi precoce. Recenti studi evidenziano come la combinazione tra mesotelina ed altri marcatori (CYFRA 21-1, osteopontina plasmatica, VEGF, 8-OHdG, ecc) aumenti la sensibilità e la specificità dei singoli marcatori, in alcune combinazioni degli stessi (11). Situazioni controverse, specie in ambito medico legale, sono rappresentate dalla atelettasia rotonda e dalla cosiddetta "asbestosi minima". La prima spesso confusa per un tumore parenchimale, è in realtà dovuta ad una reazione pleurica, oggi sempre più associata all'amianto piuttosto che ad altre cause. L'"asbestosi minima" è una alveolite caratterizzata da fibrosi delle pareti bronchiolari e dei dotti alveolari, e quando associata a fibre e corpuscoli dell'asbesto nel tessuto polmonare è considerata uno stadio iniziale di asbestosi (*asbestosis grade 1-AG1-*) (12). I nostri dati confermano che una sorveglianza sanitaria condotta con criteri scientificamente validati è in grado di evidenziare, nella popolazione di ex-esposti una percentuale significativa (nel nostro caso intorno al 40%) di soggetti con patologie respiratorie, di cui circa 2/3 di origine professionale e asbesto-correlate. Se a questo risultato si sommano i

benefici ricordati (in termini di salute pubblica e di promozione della salute) nonché il riconoscimento medico-legale delle patologie professionali, diviene evidente come la sorveglianza sanitaria degli ex esposti ad amianto, qualora condotta secondo canoni di appropriatezza ed ottimizzazione delle risorse, debba trovare un adeguato ruolo nei piani sanitari regionali attraverso le strutture pubbliche di medicina del lavoro.

## Bibliografia

- 1) Henschke CI et al. International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patient with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355: 1763-1771
- 2) Guglielmi G et al. L'esperienza della medicina del lavoro della azienda ospedaliera universitaria pisana nella sorveglianza sanitaria degli ex esposti ad amianto. Atti del Convegno "La sorveglianza sanitaria degli ex -esposti e le patologie correlate all'amianto: up-date sui marcatori biologici e le novità diagnostico-terapeutiche" Pisa, 11 Aprile 2008. 2008, Grafiche Caroti Pisa, pag. 145-152
- 3) Swensen SJ et al. Lung cancer screening with CT: Mayo clinic experience. *Radiology* 2003.
- 4) Fontana RS et al. Screening for lung cancer: a critique of the Mayo lung cancer project. *Cancer*, 67: 1155-1164, 1991.
- 5) Cristaudo A et al. Clinical significance of serum mesothelin in patients with mesothelioma and lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007 Sep 1; 13(17): 5076-81.
- 6) Pass HI et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med*. 2005 Oct 13; 353(15): 1564-73.
- 7) Cristaudo A et al. Comparison between Plasma and Serum Osteopontin levels: usefulness in diagnosis of Epithelial Malignant Mesothelioma. *Int J Biol Marker*, in press.
- 8) American Thoracic Society. Diagnosis and initial management of non malignant disease related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med.*; Vol 170. pp 691-715, 2004.
- 9) ACCP Guidelines: Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: When is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer. *Chest* 2007; 132; 94S-107S.
- 10) Vierikko T et al. Chest CT screening of asbestos-exposed workers: lung lesions and incidental findings *Eur Respir J*. 2007 Jan; 29(1): 78-84. Epub 2006 Oct 18.
- 11) Amati M et al. Profiling tumor-associated markers for early detection of malignant mesothelioma: an epidemiologic study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 Jan; 17(1): 163-70.
- 12) Bellis D et al. Minimal pathologic changes of the lung and asbestos exposure. *Hum Pathol* 1989 Feb; 20(2): 102-6.

**Richiesta estratti:** Alfonso Cristaudo, U.O. Medicina Preventiva del Lavoro, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Via Roma 67, 56100 Pisa, Italy.

E. Pira, M. Coggiola, D. Bosio

## Diagnosi precoce del tumore al polmone in una popolazione esposta professionalmente ad amianto - Impatto clinico dello screening con TC spirale

Dipartimento di Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi di Torino, Torino

**RIASSUNTO.** Le neoplasie polmonari rappresentano la prima causa di morte correlata a tumore nel mondo. L'approccio terapeutico nelle neoplasie polmonari è strettamente condizionato dallo stadio di malattia. Numerosi studi hanno ipotizzato una efficacia dello screening TC nella diagnosi precoce del tumore del polmone, anche se il migliore approccio clinico deve ancora essere definito. Abbiamo avviato uno studio mirato alla valutazione dell'impatto clinico della nuova metodica TC-Spirale in una popolazione a rischio elevato di tumore al polmone derivante dall'esposizione professionale ad amianto. Sono stati identificati 149 soggetti rispondenti ai criteri di reclutamento del progetto (data nascita 1930-1961, soggetti asintomatici, anamnesi negativa per pregressa patologia tumorale, latenza dall'inizio dell'esposizione  $\geq 10$  anni, durata esposizione  $\geq 1$  anno, possibilità di essere sottoposti ad intervento chirurgico). Tali soggetti sono sottoposti a follow-up periodico annuale dal 2007 al 2010 utilizzando un algoritmo derivato dall'IEO integrato con elementi di valutazione morfologica. Pur non avendo ad oggi rilevato tumori polmonari a fronte di 13 noduli diagnosticati alla prima TC, 7 alla seconda e 3 alla terza, i risultati del nostro studio hanno consentito di escludere alcune criticità presentate in letteratura quali, ad esempio, il rischio di sovra-diagnosi con conseguente aumento dell'esposizione e delle eventuali manovre chirurgiche invasive dovuto all'alta prevalenza dei noduli benigni rilevati alla TC.

**ABSTRACT.** EARLY LUNG CANCER DETECTION IN AN OCCUPATIONAL ASBESTOS EXPOSED POPULATION: CLINICAL IMPACT OF LOW-DOSE COMPUTED TOMOGRAPHY SCREENING. Lung cancer is the primary cause of cancer mortality in developed countries. Early detection and surgical resection is essential for the treatment of lung cancer. The introduction of low-dose spiral computed tomography (LDCT) is considered one of the most promising clinical research developments in early diagnosis of lung cancer. Our study is aimed at the evaluation of spiral CT in a cohort of subjects with a past occupational exposure to asbestos at high risk of developing lung cancer. 149 subjects were enrolled between 2007 and 2009 (the criteria for enrollment were date of birth between 1930-1961, no previous cancer and general good health, latency from the beginning of exposure  $> 10$  years, exposure duration  $> 1$  year, possibility to undergo to surgery). A helical low-dose CT (LDCT) of the chest was performed yearly and an evaluation protocol derived from IEO with a morphological analysis of nodules have been adopted. 13 nodules were diagnosed in the first CT, 7 in the second and 3 in the third but no invasive procedures have been taken and no lung cancer have been detected. Our early follow-up data aren't able yet to evaluate the effect of screening with LDCT on mortality but have not confirm some of the literature initial results such as the Increase in cases of overdiagnosis (false positive) due to the high prevalence of benign lesions.

**Key words:** early lung cancer detection, low dose computed tomography, asbestos.

### Introduzione

Le neoplasie polmonari rappresentano la prima causa di morte correlata a tumore nel mondo. In Italia ogni anno sono stimati circa 28000 casi nei maschi e 17000 casi nelle femmine (1, 2). I fattori di rischio più importanti per il carcinoma del polmone sono il fumo di tabacco (87% di tutti i casi) e l'esposizione ad alcuni cancerogeni ambientali, in particolare l'asbesto.

I tumori polmonari attribuibili all'asbesto si manifestano classicamente dopo 15-20 anni dall'inizio dell'esposizione. Inoltre emerge con chiarezza l'esistenza di una relazione dose-risposta prevalentemente di tipo lineare. Mentre permangono dubbi sull'effettiva relazione tra carcinoma polmonare e asbestosi, è sicuramente dimostrato l'effetto sinergico fra fumo di sigaretta ed esposizione ad asbesto (3) che giustifica, unitamente al numero elevato di ex-esposti ad amianto, la persistente attenzione nei confronti di tale fattore di rischio.

La terapia delle neoplasie polmonari è strettamente condizionata dallo stadio di malattia al momento della diagnosi. Solo un terzo dei pazienti è attualmente candidabile all'approccio chirurgico. I dati di letteratura parrebbero indicare un sensibile aumento della sopravvivenza in relazione alla precocità diagnostica segnalando, peraltro, che l'utilizzo dello screening con radiografia del torace, in associazione o meno con l'esame citologico dell'escreato, non corrisponde ai requisiti di sensibilità e specificità necessari per modificare la prognosi del tumore del polmone (4). La sola prevenzione primaria comunque, pur rappresentando un momento centrale in ogni protocollo per ridurre la mortalità, non può essere considerata sufficiente. Esemplicando, anche se fosse possibile annullare totalmente e a breve la componente "fumo di sigaretta", sarebbe comunque necessario fronteggiare il problema delle coorti di ex-fumatori ad alto rischio per tumore al polmone. Analoghe considerazioni possono essere avanzate per l'esposizione ad amianto che, in Italia, in applicazione della Legge 257/92, è stato ufficialmente "bandito".

Le prime segnalazioni sull'utilizzo della TC nei programmi di screening sono considerate promettenti (5). I risultati dell'Early Lung Cancer Action Project hanno dimostrato che la TC spirale può identificare tumori polmo-

nari di dimensioni estremamente ridotte in individui ad alto rischio (fumatori), con una percentuale di operabilità del 96% e una proporzione di tumori al I stadio superiore all'80%. Per raggiungere tali risultati è stato tuttavia necessario ricorrere alla TC ad alta risoluzione in un numero elevato di soggetti, con l'utilizzo di algoritmi complessi e un periodo diagnostico protratto (fino a 2 anni) (6). In accordo con le segnalazioni in letteratura (7), le Linee Guida della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale hanno indicato la TC spirale come possibile metodica per la sorveglianza sanitaria del personale ad alto rischio per neoplasia al polmone (8).

Il Dipartimento di Traumatologia, Ortopedia e Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi di Torino ha attivato nel 2007 un progetto di studio mirato alla valutazione dell'impatto clinico della nuova metodica diagnostica di "imaging" TC-Spirale in una popolazione di soggetti a rischio elevato di tumore al polmone derivante dall'esposizione professionale ad amianto.

**Materiali e metodi**

Lo studio ha previsto la selezione iniziale dei soggetti ex-esposti in base ai dati ricavabili sia dall'elenco degli ex-esposti della Direzione Sanità Pubblica - Regione Piemonte, sia dall'archivio del Centro Asbestosi del Dipartimento di Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi di Torino (circa 17000 operatori esposti).

È stato quindi identificato un primo campione di 332 soggetti ex-dipendenti della Amiantifera di Balangero e 25 soggetti ex-dipendenti della "SIA - Società Italiana Amiantifera" selezionati da un pool di 1338 soggetti che rispondevano ai criteri di reclutamento del progetto (figura 1).

Al reclutamento gli individui eleggibili sono stati sottoposti ad una raccolta anamnestica relativa alla storia familiare e fisiologica, consumo di alcool e fumo, anamnesi lavorativa con particolare attenzione agli agenti cancerogeni polmonari occupazionali.

Le TC spirali sono state effettuate senza mezzo di contrasto, con un protocollo a basse dosi, così come descritto in pubblicazioni sull'argomento (9): è stata utilizzata una apparecchiatura a corona multipla multislice (120-140 kVp, 20-60 mA, collimazione 1-2.5 mm, pitch 6-7, 1 apnea). Tale tecnica di acquisizione è idonea sia

per la loro valutazione dimensionale. L'introduzione di metodiche TC sempre più evolute ha portato ad un progressivo incremento del numero di noduli polmonari diagnosticati in fase preclinica. La scelta dell'algoritmo diagnostico del nodulo polmonare è diventata pertanto sempre più importante. Tra i numerosi algoritmi pubblicati in letteratura è stato adottato quello dell'IEO (10), i cui parametri più importanti sono la valutazione del diametro dei noduli e le modifiche dimensionali nel tempo. Tale protocollo è stato integrato con una valutazione morfologica dei principali caratteri della lesione nodulare:solo la valutazione di tutti gli elementi nel loro insieme (contorni della lesione, presenza di cavitazioni, broncogramma aereo, calcificazioni e connessioni pleuriche) può aiutare a stabilire la natura benigna o maligna di una lesione. Il protocollo indicato, pertanto, è stato nel suo complesso integrato come indicato nella figura 2.

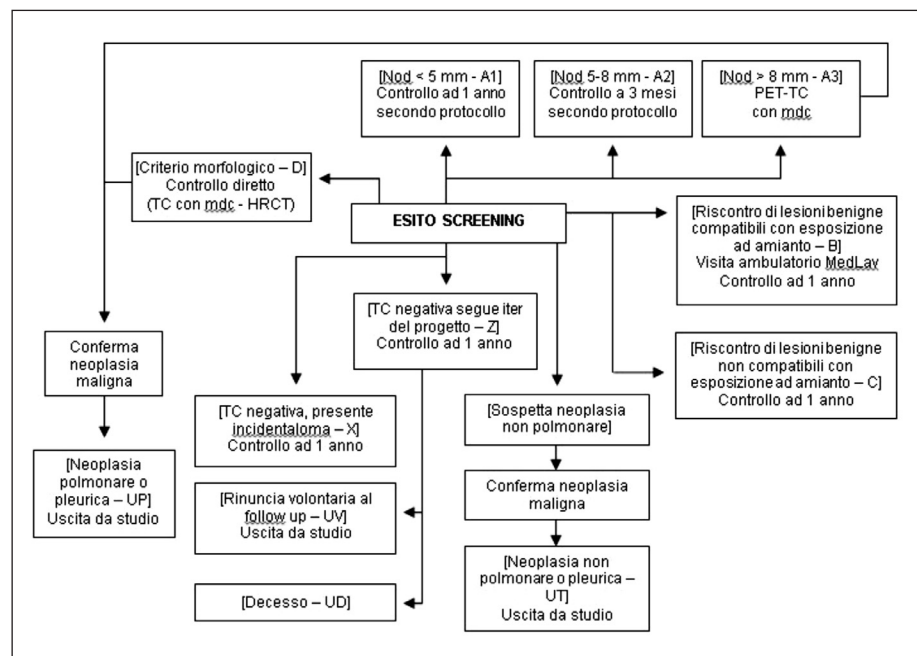
A tutti i soggetti partecipanti è stato assicurato, ove necessario, un adeguato percorso diagnostico terapeutico con la messa in opera di gruppi di lavoro interdisciplinari (radiologo, pneumologo, oncologo, chirurgo toracico, istopatologo).

**Risultati**

Dal marzo 2007 al maggio 2010 sono stati sorvegliati 149 soggetti. Le caratteristiche del campione sono: età

- età >= 45 anni e <= 76 anni <data nascita 1930-1961>
- soggetti asintomatici con particolare attenzione a dolore, dispnea, tosse, emottisi, astenia
- anamnesi negativa per pregressa patologia tumorale
- latenza dall'inizio dell'esposizione >= 10 anni
- durata esposizione >= 1 anno
- possibilità di essere sottoposti ad intervento chirurgico.

**Figura 1. Criteri di reclutamento**



**Figura 2. Algoritmo diagnostico delle lesioni polmonari riscontrate alla LDTC**



media 57 anni (range 46-75), 105 (70,5%) di sesso maschile e 44 (29,5%) di sesso femminile; 93 soggetti (62,4%) sono risultati fumatori, con una media di 19,3 sig/die (range 2-60). La durata media dell'esposizione ad amianto è risultata pari a 148,4 mesi (25°-75° percentile 132,0-192,0). Nella figura 3 sono illustrati i risultati della LDCT basale.

149 soggetti sono stati sottoposti a LDCT. 91 (61,1%) sono risultati negativi e sono stati inseriti nel protocollo di controllo annuale, a 45 soggetti (30,2%) sono state diagnosticate lesioni benigne (36 placche pleuriche benigne bilaterali, 9 placche pleuriche benigne monolaterali) e sono anch'essi stati inseriti nel protocollo di controllo annuale. In 13 casi (8,7%) sono stati rilevati noduli sospetti, in 2 soli casi (1,3%) è stato necessario procedere immediatamente all'esecuzione di PET-TC, i restanti 11 casi (7,4%) sono stati inseriti nel protocollo di controllo a 3 e 12 mesi.

Non sono stati individuate neoplasie polmonari o mesoteliomi pleurici maligni. Nessun caso è stato ad oggi sottoposto a manovre diagnostico-terapeutiche invasive. Le caratteristiche dei 13 soggetti affetti da noduli polmonari sono illustrati nella tabella I.

I 2 casi che hanno richiesto l'immediata esecuzione di PET-TC sono risultati essere forti fumatori: un caso con esposizione ad amianto sopra la media ed uno sotto la media. In 3 casi (23,1%) sono state rilevate lesioni pleuriche benigne associate. Dato lo scarso numero di lesioni nodulari riscontrato e l'omogeneità dei partecipanti allo studio, non è stato possibile al momento procedere a valutazioni di associazione tra le lesioni nodulari diagnosticate e l'età, l'abitudine al fumo e la durata dell'esposizione ad amianto. I ricontrolli a breve termine (3 mesi) dei soggetti

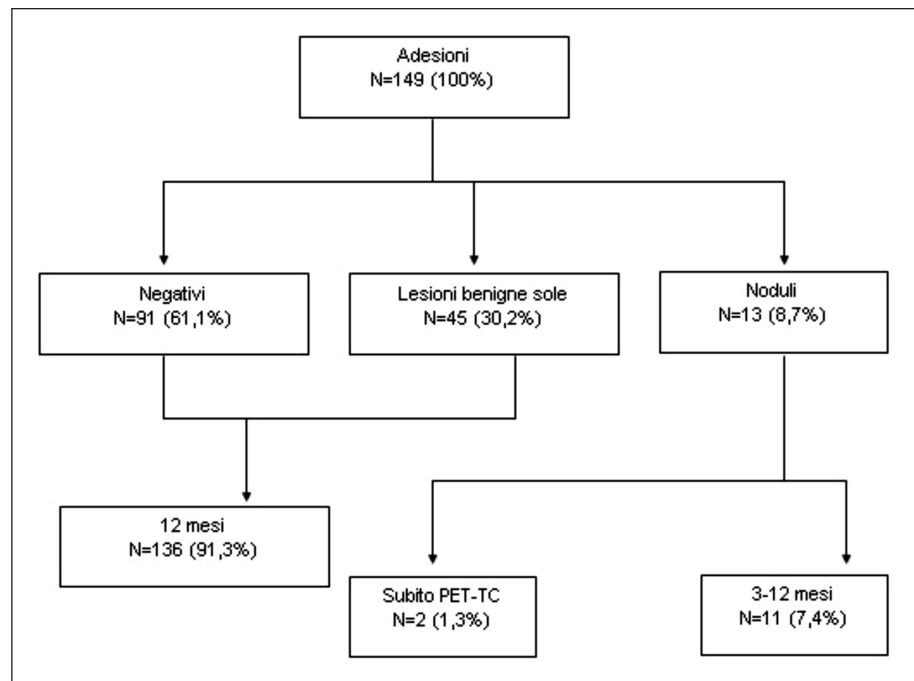


Figura 3. Risultati della TC basale

ti con noduli polmonari compresi tra 5-8 mm hanno consentito di escludere una crescita o una variazione morfologica significativa dei noduli monitorati con un reinserimento nel gruppo con periodicità di controllo a 12 mesi. In un caso è stato diagnosticato incidentalmente un tumore renale, ed è stato successivamente, previa attivazione del Medico Curante, sottoposto ad intervento chirurgico. Le LDCT sono state ripetute secondo protocollo al primo e secondo anno dopo l'esecuzione della LDCT basale. I risultati osservati sono riportati in figura 4 e tabella II.

Al secondo controllo sono stati confermati i noduli di dimensioni inferiori a 5 mm rilevati alla prima LDCT, ed i noduli precedentemente classificati in classi dimensionali maggiori sono stati riclassificati nella classe dimensionale < 5 mm. Al terzo controllo è stata rilevata la comparsa di nuovi noduli in tre pazienti, con caratteristiche dimensionali riportate in tabella II. In nessun caso è stato necessario procedere a protocolli diagnostici di secondo livello.

Tabella I. Noduli riscontrati - caratteristiche

N	Dimensione (mm)	Età	Mesi esposizione	Fumo	Patologie asbesto-correlate concomitanti
1	< 5	60	92	No	Fibrosi
2	< 5	67	96	15 sig/die per 40 anni	Ispessimenti pleurici
3	< 5	57	192	No	Noduli iperdensi sclero-calcifici
4	Tra 5 e 8	66	36	60 sig/die per 35 anni	Piccole formazioni nodulari
5	Tra 5 e 8	61	36	No	Nodulo parenchimale
6	Tra 5 e 8	58	192	20 sig/die per 32 anni	Formazioni nodulari
7	Tra 5 e 8	52	120	No	Nodulo a margini regolari
8	Tra 5 e 8	59	36	20 sig/die per 12 anni	Nodulo a margini regolari
9	Tra 5 e 8	62	120	No	Placche pleuriche, noduli
10	Tra 5 e 8	63	192	10 sig/die	Nodo a margini regolari, enfisema
11	Tra 5 e 8	55	156	20 sig/die per 10 anni	Strie fibrotiche, noduli
12	>8	72	126	23 sig/die per 52 anni	Placche pleuriche, nodulo
13	>8	67	180	15 sig/die per 20 anni	Nodulo a margini regolari, fibrosi



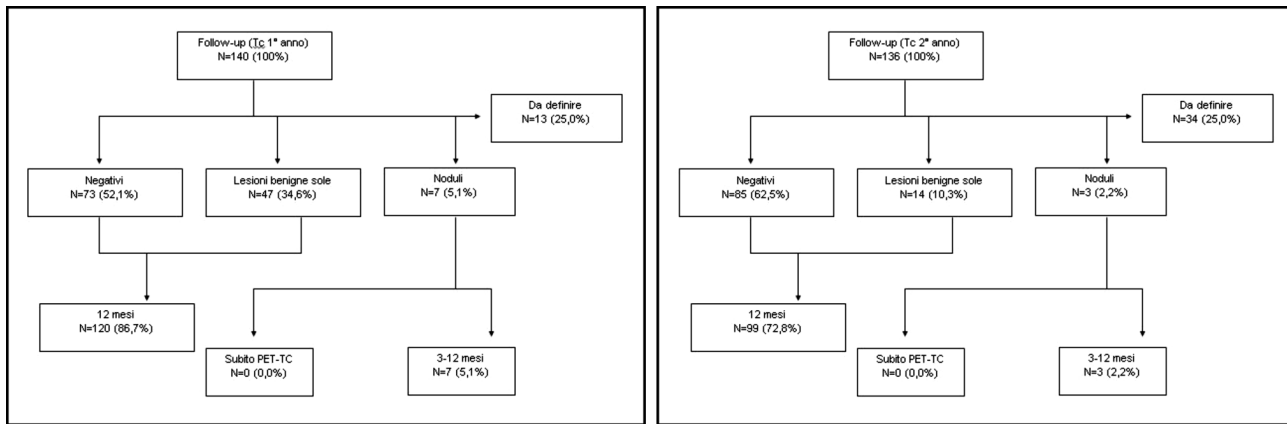


Figura 4. Risultati del follow-up al primo e secondo anno

Tabella II. Noduli riscontrati - caratteristiche

Follow-up TC primo anno					
N	Dimensione (mm)	Età	Mesi esposizione	Fumo	Patologie asbesto-correlate concomitanti
1	< 5	58	156	No	Noduli iperdensi sclero-calcifici
2	< 5	68	180	15 sig/die per 20 anni	Nodulo a margini regolari, fibrosi
3	< 5	53	120	No	Nodulo a margini regolari
4	< 5	68	96	15 sig/die per 40 anni	Ispessimenti pleurici
5	< 5	61	92	No	Fibrosi
6	< 5	56	156	20 sig/die per 10 anni	Strie fibrotiche, noduli
7	< 5	67	36	60 sig/die per 35 anni	Piccole formazioni nodulari
Follow-up TC secondo anno					
N	Dimensione (mm)	Età	Mesi esposizione	Fumo	Patologie asbesto-correlate concomitanti
1	< 5	62	180	20 sig/die per 35 anni	Multiple piccole formazioni nodulari
2	Tra 5 e 8	69	192	40 sig/die per 20 anni	Addensamento sospetto esito flogistico
3	Tra 5 e 8	61	192	No	Nodulo in sede mantellare

**Discussione**

Studi osservazionali recenti hanno dimostrato una buona sensibilità ed accuratezza diagnostica della LDTC nella diagnosi precoce del tumore del polmone in soggetti fumatori (11). Sono tuttora disponibili pochi dati relativi a soggetti esposti a cancerogeni professionali o con esposizioni multiple (es. fumo di sigaretta-amianto).

La percentuale dei noduli individuati nel nostro studio è stata pari all'8,7% alla LDTC basale, al 5,1% alla LDTC di follow-up effettuata dopo un anno e al 2,2% alla LDTC di follow-up effettuata dopo due anni. Tali dati sono parziali e riflettono lo stato di non conclusione del follow-up. Mentre il dato basale deve essere considerato un dato di prevalenza, gli altri corrispondono a dati misti di prevalenza/incidenza di lesioni nodulari nella popolazione in studio. In soli 2 casi del campione nel suo complesso è stato necessario procedere ad indagini più approfondite con la metodica PET-TC, che ha escluso la necessità di procedere a manovre diagnostiche chirurgiche invasive (FNAB, VATS...). Non sono state individuate lesioni maligne polmonari. Questo dato appare di sicuro rilievo, considerato

il rischio elevato del nostro campione (62,4% fumatori con una media di 19,3 sig/die, durata media dell'esposizione ad amianto pari a 12,3 anni).

Il nostro campione ha evidenziato un numero elevato di lesioni benigne compatibili con l'esposizione all'amianto, in analogia ad altri studi simili (12).

- la letteratura indica la necessità di una valutazione costo/beneficio dell'uso della LDTC per: l'alta prevalenza dei noduli benigni rilevati alla TC e riportati come risultati falsi positivi;
- la ritardata diagnosi derivante dalla necessità di eseguire follow-up ad intervalli prestabiliti;
- la possibilità di indurre inappropriate aspettative di risarcimento ed eccessive preoccupazioni sullo stato di salute nei singoli e nelle collettività;
- il mancato abbandono di comportamenti a rischio (es. fumo) motivato dal fatto di essere inseriti in un programma di sorveglianza sanitaria;
- la esposizione a rischio radiologico.

Per quanto riguarda il rischio di eccessiva medicalizzazione è stato introdotto nel presente lavoro un valore dimensionale di cut-off e una analisi morfologica delle lesioni riscontrate. È stata inoltre introdotta la possibilità di

accedere direttamente ad un esame diagnostico di secondo livello (TC con mdc o PET-TC) a seconda delle caratteristiche dei noduli. Con tale metodologia di approccio la percentuale di falsi positivi che ha richiesto l'esecuzione di manovre chirurgiche invasive in presenza di condizioni benigne è stata pertanto, ad oggi, nulla.

Il rischio di "sovradiagnosi" (overdiagnosis), ipotizzata da diversi Autori, potrebbe spiegare, almeno in parte, l'incremento della sopravvivenza dei pazienti arruolati in precedenti campagne di screening, senza una effettiva riduzione della mortalità. Nel nostro studio non è stata fortunatamente ancora registrata alcuna diagnosi di tumore del polmone e alcun decesso, pertanto non è possibile operare confronti con tale ipotesi.

Ad oggi 16 soggetti (11,7% del campione attuale) sono stati inseriti in un follow-up tuttora attivo in quanto portatori di noduli polmonari meritevoli di controllo nel tempo. Il ricontrollo, con l'assenza di un passaggio ad oggi da una classe dimensionale a quella successiva, indicherebbe una sostanziale stabilità di tali lesioni. Sarà comunque necessario valutare nei prossimi anni l'andamento e l'eventuale evoluzione di tali lesioni.

È bene ricordare che la sopravvivenza a 5 anni dei soggetti affetti da tumore del polmone in stadio I è del 60-80%, mentre si riduce al 25-50% per i casi in stadio II; il monitoraggio con LDTC, se confermato come strumento di diagnosi precoce, potrebbe offrire una possibilità di intervento terapeutico in grado di modificare la prognosi della malattia.

Il rischio di ingenerare nei soggetti inclusi eccessive preoccupazioni sullo stato di salute e sui risultati degli esami con possibilità di rinunciare alla prosecuzione del follow-up non è stato confermato: solo 9 soggetti (6,0% del campione) ad oggi non hanno voluto proseguire con i controlli. Gran parte del campione che ha terminato il terzo controllo ha richiesto la prosecuzione del follow-up.

Indipendentemente dai risultati sin qui presentati è bene sottolineare infine che dai contatti avuti direttamente con tutti i soggetti e dai colloqui organizzati durante la fase di arruolamento è emersa una piena consapevolezza sui rischi correlati alla pregressa esposizione ad amianto e conseguentemente non sono emerse problematiche riguardanti false aspettative, ansie o preoccupazioni sullo stato di salute non pienamente chiarite. Nel caso specifico gli aspetti che hanno richiesto maggiori chiarimenti hanno riguardato gli adempimenti medico-legali ed è risultato fondamentale il coinvolgimento del Medico Curante.

In sintesi i risultati del nostro studio consentono allo stato attuale di escludere alcune delle criticità presentate in letteratura. In particolare il rischio di eccessiva medicalizzazione, la sovradiagnosi e il rischio di ingenerare nei soggetti inclusi eccessive preoccupazioni sono eliminabili attraverso una idonea procedura di gestione delle procedure di diagnosi precoce. Gli stessi risultati non consentono peraltro al momento di procedere ad una valutazione ponderata dell'effettiva efficacia dell'uso della TC spirale nella diagnosi precoce del tumore del polmone negli ex-esposti ad amianto.

## Bibliografia

- 1) Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath CW Jr, Doll R. Mortality from smoking worldwide. *Br Med Bull* 1996; 52: 12-21.
- 2) Bellomi M, Bertolani M, Fava C, Lopes Pegna A, Mascalchi M, Masi A, Paci E, Scagliotti G, Zompatori M. Screening della neoplasia polmonare con TAC spirale. *Il Radiologo* 2003; 1-15.
- 3) Gustavsson P, Nyberg F, Pershagen G et al. Low-dose exposure to asbestos and lung cancer: Dose-response relations and interaction with smoking in a population-based case-referent study in Stockholm, Sweden. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 1016-1022.
- 4) Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, Prorok PC. Lung cancer mortality in the Mayo lung project: impact of the extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1308-1316.
- 5) Sone S, Takashima S, Li F et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351: 1242-45.
- 6) Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, De Fiori E, Arnaldi P, Picchio M, Pelosi G, Boyle P, Fazio F. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 2003; 362: 593-597.
- 7) Consensus Report. International expert meeting on new advance in the radiology and screening of asbestos-related diseases. *Scand J Work Environ Health* 2000; 26: 449-454.
- 8) Pira E et al. Linee Guida per la sorveglianza sanitaria degli esposti ad agenti cancerogeni e mutageni in ambiente di lavoro. Vol 2 Prima revisione, SIMLII, Pavia; 2007.
- 9) Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, McGinness G, McCauley DI, Smith JP et al. Early Lung Cancer Action Project: initial findings on repeat screening. *Cancer* 2001; 92: 153-159.
- 10) Bellomi M, Rampinelli C, Funicelli L, Veronesi G. Screening for lung cancer. *Cancer Imaging* 2006; 6: 9-12.
- 11) Bach PB, Kelley MJ, Tate RC et al. Screening for lung cancer: A review of the current literature. *Chest* 2003; 123 suppl 1: 72-82.
- 12) Fasola G, Belvedere O, Aita M et al. Low-Dose Computed Tomography screening for lung cancer and pleural mesothelioma in asbestos exposed population: baseline results of a prospective, nonrandomized feasibility trial-An Alpe Adriathoracic oncology multidisciplinary group study. *The Oncologist* 2007; 12: 1215-1224.

**Richiesta estratti:** Prof. Enrico Pira - Dipartimento di Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi di Torino, Via Zuretti 29, 10126 Torino, Italy - Tel: 011-6933500, Fax: 011-6963662, E-mail: melato.segreteria@unito.it

