

supplemento 1
numero

1

anno 40
gennaio
febbraio
2016

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

e&p

ATTI DEL CONVEGNO NAZIONALE PROMOSSO DALLA FONDAZIONE VITTIME DELL'AMIANTO "BEPI FERRO"

AULA MAGNA, PALAZZO BO, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
4 DICEMBRE 2014

IDENTIFICAZIONE DEI LAVORATORI CON PRECEDENTE ESPOSIZIONE AD AMIANTO, DIAGNOSI PRECOCE DEI TUMORI POLMONARI E SORVEGLIANZA SANITARIA

IDENTIFICATION OF WORKERS PREVIOUSLY EXPOSED TO ASBESTOS, EARLY DIAGNOSIS
OF LUNG CANCER AND HEALTH MONITORING

EDIZIONI
inferenze



FONDAZIONE
VITTIME
DELL'AMIANTO
"BEPI FERRO"
onlus



EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista fondata da **Giulio A. Maccacaro**

Anno 40 (1) 2016

Epidemiologia & Prevenzione
è indicizzata in **Medline,**
Science Citation Index Expanded,
Journal Citation Reports/Science Edition

Pubblicazione bimestrale Registrazione
del Tribunale di Milano

n. 239/1977 Spedizione in AP - 45% - art. 2 comma 20b legge
662/96 - Milano.

Iscrizione al Registro degli Operatori
di Comunicazione (ROC) n. 11747.

Una copia: 13,50 euro.

Abbonamento annuo: informazioni e condizioni sul sito
www.epiprev.it

Gestione abbonamenti: ufficio abbonamenti
tel. 02 48702283, fax 02 48706089.

I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Inferenze scarl per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art.13 Legge 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati, o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: Inferenze scarl, responsabile dati, via Ricciarelli 29, 20148 Milano.

Iva assolta dall'editore ai sensi dell'art. 74 lettera C del DPR 26/10/1972 n.633 e successive modificazioni e integrazioni nonché ai sensi del DM 29/12/1989. Non si rilasciano quindi fatture (art. 1 c. 5 DM 29/12/1989).

Testata associata

A.N.E.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA

Stampa

Arti grafiche Ancora srl - Milano

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE



via Ricciarelli 29, 20148 Milano
segreteria@inferenze.it

Direttore scientifico
Eugenio Paci

Vicedirettore scientifico
Francesco Forastiere

Past director
Benedetto Terracini

Direttrice responsabile
Maria Luisa Clementi

Segreteria scientifica
Liliana Cori

Redazione
Marco Crespi, Cinzia Tromba, Maria Cristina Porro

Segreteria di redazione
via Giusti 4, 21053 Castellanza (VA)
e-mail: epiprev@inferenze.it

Impaginazione
Stefano Montagnana

Comitato di direzione
Fabio Barbone, Annibale Biggeri, Dolores Catelan, Dario Consonni, Emanuele Crocetti, Marina Davoli, Paolo Giorgi Rossi, Chiara Marinacci, Andrea Ranzi, Lorenzo Richiardi, Antonia Stazi, Giuseppe Traversa.

Comitato editoriale
Elias Allara, Fabrizio Faggiano, Manuele Falcone, Gianluigi Ferrante, Barbara Pacelli, Roberta Pirastu, Patrizia Schifano, Carlo Senore, Maria Serinelli (AIE); Franco Berrino, Annibale Biggeri, Pietro Comba, Gemma Gatta, Luigi Mara, Alberto Martinelli, Enzo Merler, Franco Merletti, Salvatore Panico, Silvano Piffer (Coop. *Epidemiologia & Prevenzione Giulio A. Maccacaro*); Fabio Barbone, Pier Alberto Bertazzi, Fabrizio Bianchi, Piero Borgia, Silvia Candela, Franco Carnevale, Ugo Fedeli, Stefano Ferretti, Alba Finarelli, Livia Giordano, Roberto Grilli, David Kriebel, Andrea Micheli, Roberta Pirastu, Renato Pizzuti, Walter Ricciardi, Roberto Romizi, Stefania Salmaso, Rodolfo Saracci, Salvatore Scondotto, Paolo Vineis, Marco Zappa (*membri invitati dalla Direzione Scientifica, non in rappresentanza della proprietà*).

Modalità di abbonamento
Pagamento con carta di credito (American Express, Carta Si, VISA, Eurocard, Master Card) telefonando allo 02-48702283 dal lunedì al venerdì dalle 9 alle 13 oppure utilizzando il servizio PayPal sul sito web della rivista www.epiprev.it
Versamento su conto corrente postale n. 55195440 intestato a Inferenze scarl, via Ricciarelli n. 29, 20148 Milano (segnalare la causale del versamento).
Accredito tramite c/c bancario presso: UNIPOL BANCA P.za Wagner n. 8, 20145 Milano, IBAN: IT53P 03127 01600 00000003681 intestato all'impresa editoriale Inferenze scarl, via Ricciarelli n. 29, 20148 Milano.

Si ringrazia la Fondazione IRCCS Istituto nazionale dei tumori di Milano che ospita la Cooperativa.

© Inferenze scarl, Milano



SUPPLEMENTO AMIANTO

IDENTIFICAZIONE DEI LAVORATORI CON PRECEDENTE ESPOSIZIONE AD AMIANTO, DIAGNOSI PRECOCE DEI TUMORI POLMONARI E SORVEGLIANZA SANITARIA

IDENTIFICATION OF WORKERS PREVIOUSLY EXPOSED
TO ASBESTOS, EARLY DIAGNOSIS OF LUNG CANCER
AND HEALTH MONITORING

Comitato scientifico: Enzo Merler, Eugenio Paci
Guest editors: Dario Consonni, Paolo Giorgi Rossi



FONDAZIONE
VITTIME
DELL'AMIANTO
"BEPI FERRO"
onlus

Indice/Contents

EDITORIALE

- 3** Identificazione, diagnosi precoce e sorveglianza degli ex-esposti ad amianto. A che punto siamo?
Identification, early diagnosis, and monitoring of workers exposed to asbestos. Where are we?
E. Merler, E. Paci, D. Consonni, P. Giorgi Rossi

INIZIATIVE PER LA PREVENZIONE

- 7** Iniziative promosse dal Ministero della salute dal 2011 al 2013
Initiatives promoted by the Italian Health Ministry from 2011 to 2013
R. Balduzzi
- 12** Il Piano Nazionale Amianto in Italia
The National Asbestos Plan in Italy
M. Alessi
- 15** Aggiornamento dei Criteri di Helsinki 2014: l'amianto continua a essere una sfida per la prevenzione e l'attribuzione delle patologie
Helsinki Criteria update 2014: asbestos continues to be a challenge for disease prevention and attribution
H. Vainio, P. Oksa, T. Tuomi, T. Vehmas, H. Wolff

RISCHIO DI MESOTELIOMA E TUMORE DEL POLMONE NEGLI EX-ESPOSTI AD AMIANTO

- 20** Rischio di tumore del polmone negli ex-esposti ad amianto
Risk of lung cancer in individuals with previous exposure to asbestos
F. Barone-Adesi, D. Mirabelli, C. Magnani
- 26** Elevato rischio di mesotelioma pleurico e tumore del polmone tra i lavoratori esposti ad amianto titolati a richiedere un pensionamento anticipato
Increased risk of mesothelioma and lung cancer among workers exposed to asbestos who could require an anticipated retirement
E. Merler, P. Girardi, C. Panato, V. Bressan

DIAGNOSI PRECOCE DEL TUMORE DEL POLMONE: STATO DELL'ARTE

- 35** Quando ricerca e raccomandazioni cliniche sono in (momentanea) contraddizione: la valutazione dello screening del tumore polmonare per soggetti ad alto rischio in Europa e negli Stati Uniti
When research and clinical recommendations are (temporarily) in contradiction: the evaluation of lung cancer screening for high-risk subjects in Europe and in the USA
E. Paci
- 42** Screening per il tumore polmonare in soggetti ad alto rischio: diagnosi precoce con TC spirale associata a stratificazione del rischio con miRNA circolanti
Lung cancer screening in high-risk subjects: early detection with LDCT and risk stratification using miRNA-based blood test
S. Sestini, M. Boeri, A. Marchianò, M. Silva, G. Calareso, C. Galeone, G. Sozzi, U. Pastorino

- 51** HRCT e LDCT in esposti ad amianto: una revisione della letteratura alla luce della dichiarazione di Helsinki
HRCT and LDCT in workers exposed to asbestos: a review of the literature in view of the Helsinki Criteria
G. Picozzi, F. Falaschi, A. Lopes Pegna

- 56** Biomarcatori nella diagnosi precoce del tumore polmonare: stato delle conoscenze e prospettive future
Molecular biomarkers and early diagnosis of lung cancer: state of knowledge and future perspectives
FM. Carozzi, S. Bisanzì

PROGETTI FINANZIATI: WORK IN PROGRESS

- 64** Valutazione della variazione temporale del rischio di mesotelioma e di tumore del polmone nelle coorti di esposti ad amianto per lavoro in Italia
Time trend in mesothelioma and lung cancer risk in asbestos workers in Italy
C. Magnani, L. Ancona, A. Baldassarre, V. Bressan, T. Cena, E. Chellini, F. Cuccaro, D. Ferrante, P. Legittimo, F. Luberto, A. Marinaccio, S. Mattioli, S. Menegozzo, E. Merler, L. Miligi, D. Mirabelli, M. Musti, E. Oddone, V. Pavone, P. Perticaroli, A. Pettinari, R. Pirastu, A. Ranucci, E. Romeo, O. Sala, C. Scarnato, S. Silvestri, Gruppo di lavoro per il progetto Coorti Amianto.
- 68** Proposta di un protocollo nazionale di sorveglianza sanitaria degli ex-esposti ad amianto: uno studio in corso
Proposal of an Italian national protocol of health surveillance for former asbestos workers: an ongoing project
L. Marchiori, G. Marangi, N. Ballarin, F. Valentini, M. D'Anna, P. Barbina, A. Franchi, G. Mastrangelo

TAVOLA ROTONDA

SORVEGLIANZA SANITARIA DEGLI EX-ESPOSTI: PROSPETTIVA O RASSEGNAZIONE?

- 74** Creazione di un archivio per l'incrocio di informazioni raccolte da molteplici fonti: un lavoro essenziale per il riconoscimento dei diritti dei lavoratori
V. Patussi, A. Muran, D. Calligaro, L. Finotto
- 76** Da una ricerca quantitativa a un protocollo di intervento psicoterapeutico per i malati di mesotelioma e i loro familiari
A. Granieri
- 77** La sorveglianza sanitaria degli ex-esposti all'amianto
F. Aurora
- 79** Il progetto Storie invisibili
S. Tagliapietra
- 79** Screening del tumore del polmone per gli ex-esposti ad amianto? Solo se utile e di qualità
M. Zappa

Identificazione, diagnosi precoce e sorveglianza degli ex-esposti ad amianto. A che punto siamo?

Identification, early diagnosis, and monitoring of workers exposed to asbestos. Where are we?

Comitato scientifico: Enzo Merler,¹ Eugenio Paci²

¹ Registro regionale veneto dei casi di mesotelioma, Servizio prevenzione igiene e sicurezza nei luoghi di lavoro (SPISAL), Azienda ULSS 16, Padova

² Epidemiologo, già afferente all'Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO), Firenze

Guest editors: Dario Consonni,³ Paolo Giorgi Rossi^{4,5}

³ Unità di epidemiologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

⁴ Servizio interaziendale di epidemiologia, Azienda unità sanitaria locale, Reggio Emilia

⁵ Arcispedale S. Maria Nuova, IRCCS, Reggio Emilia

In Italia il bando dell'estrazione, produzione e commercializzazione di amianto e prodotti a base di amianto decretato nel 1992 ha interrotto le esposizioni lavorative più intense. La distanza temporale dal termine delle esposizioni lavorative per i soggetti esposti in passato è ormai dell'ordine di più di vent'anni. Da allora, la legislazione di protezione dei lavoratori sta garantendo a chi lavora oggi nei settori della decoibentazione e alla rimozione di materiali contenenti amianto un'adeguata informazione e formazione e dovrebbe garantire loro di operare in condizioni protette. Ciononostante, i casi di mesotelioma in Italia hanno continuato ad aumentare almeno fino a tutta la prima decade del nuovo millennio; infatti, sono ben più di ventimila i casi insorti nei vent'anni successivi al bando (21.463 casi registrati dal Registro nazionale dei mesoteliomi – ReNaM – nel periodo 1993-2012).¹

L'INIZIATIVA DELLA FONDAZIONE "BEPÌ FERRO"

Il nostro Paese ha avuto modo in più occasioni di riflettere sugli effetti sulla salute della pregressa esposizione ad amianto; in particolare, nel 2012 a Venezia ha avuto luogo la «Seconda Conferenza nazionale governativa sull'amianto e le patologie correlate» (la prima si era svolta a Roma nel 1999), dalla quale è scaturita la stesura del Piano Nazionale Amianto (PNA).

Nel momento cruciale di passaggio dalla fase di elaborazione del Piano alla fase della sua attuazione, si è tenuto a Espoo (Finlandia), nel febbraio 2014, un convegno internazionale sulla sorveglianza delle malattie correlate all'amianto («International Conference on Monitoring and Surveillance of Asbestos-Related Diseases») nel corso del quale sono stati anticipati i risultati del lavoro di un gruppo di esperti che ha aggiornato gli *Helsinki Criteria* per la diagnosi e attribuzione delle malattie amianto-correlate del 1997 (*Asbestos, Asbestosis and Cancer. Helsinki Criteria for Diagnosis and Attribution*).

Le raccomandazioni sono state, in seguito, pubblicate sotto forma di volume² e riassunte in un articolo scientifico.³ L'uscita del nuovo *Consensus Document* di Helsinki ha sollecitato la Fondazione vittime dell'amianto "Bepi Ferro" a organizzare a Padova, nell'Aula Magna del Palazzo Bo' lo scorso dicembre 2014, un Convegno dal titolo «Dopo la seconda Conferenza governativa sull'amianto: identificazione, diagnosi precoce dei tumori polmonari e sorveglianza sanitaria degli ex-esposti». L'obiettivo del convegno era di favorire una riflessione sull'intreccio, oggi e in prospettiva, tra sorveglianza sanitaria degli ex-esposti ad amianto e la possibilità d'identificazione precoce del tumore del polmone attraverso programmi di screening. Si tratta del terzo Convegno organizzato dalla Fondazione.^{4,5}

IL SUPPLEMENTO DI EPIDEMIOLOGIA&PREVENZIONE

Questo supplemento di *Epidemiologia&Prevenzione* raccoglie gran parte dei contributi presentati al Convegno. Tutti i manoscritti sono stati sottoposti a una *peer-review*, coordinata da due *guest editor* indicati dalla rivista *Epidemiologia&Prevenzione*.

Il volume contiene un'analisi dei nuovi Criteri di Helsinki per diagnosi e attribuzione delle malattie da amianto e del PNA italiano (contenuto, stato di avanzamento, progetti finanziati); la stima del rischio di mesotelioma e di tumore polmonare negli esposti ad amianto a causa del lavoro; lo screening del tumore del polmone: stato dell'arte, biomarcatori e microRNA, l'impiego della tomografia computerizzata (TC) a bassa dose (*Low-Dose Computed Tomography*, LDCT) nella sorveglianza; l'avanzamento di alcuni progetti finanziati. Infine, i partecipanti alla Tavola Rotonda, che ha concluso il Convegno, illustrano, sotto forma di brevi interventi scritti, le attività in svolgimento e le aspettative di alcune associazioni di ex-esposti.

GLI HELSINKI CRITERIA 2014

Il Documento di Helsinki viene qui presentato da parte di Harri Vainio e collaboratori. In diverse parti il testo presenta modifiche e novità rispetto al precedente, ma sicuramente una questione molto importante per la sorveglianza degli esposti è la proposta di combinare i dati già raccolti nei trial in corso e accompagnare lo screening per il tumore del polmone, quando coinvolga lavoratori esposti ad amianto, a «una raccolta standardizzata di dati», in modo che divenga possibile valutare se «estendere la valutazione di efficacia [per ridurre la mortalità per tumore del polmone] a soggetti a un rischio ugualmente elevato [secondo i criteri di ammissione nel National Lung Screening Trial, NLST] determinato dall'esposizione ad amianto, con o senza abitudine al fumo». Il gruppo di ricercatori che firma il Documento di Helsinki del 2014, infatti, ritiene che i soggetti che sono stati esposti ad amianto e soddisfano i criteri d'inclusione del trial randomizzato NLST⁶ dovrebbero essere oggetto dei programmi di screening del tumore del polmone. Questa raccomandazione è motivata da una revisione sistematica dei trial sullo screening del tumore del polmone e da una revisione sistematica degli studi che hanno utilizzato LDCT in esposti ad amianto: gli studi sugli esposti ad amianto sono, abbastanza sorprendentemente, di numerosità modesta e sono tutti stati svolti senza gruppo di controllo. E' indicato che dovrebbe essere valutata la possibilità di combinare i dati già raccolti per verificare se i risultati degli studi randomizzati siano estendibili ai soggetti esposti ad amianto; occorre contribuire a identificare, per il tumore del polmone, i livelli di rischio derivanti dalla combinazione amianto/fumo; va riconsiderata criticamente la pratica, tipicamente medicolegale, tuttora presente nella legislazione di diversi Paesi (Tabella a p. 38 degli *Helsinki Criteria*),² di sottoporre periodicamente a radiografia standard del torace gli ex-esposti ad amianto, dato che non risulta efficace per ridurre la mortalità per tumore del polmone; non va svolta un'attività di contatto con gli ex-esposti che non derivi da una predisposizione di programmi e azioni frutto di una riflessione ag-

giornata a livello nazionale, che si interroghi sull'efficacia, contempli la raccolta di informazioni essenziali e sia in grado di renderle disponibili. Si chiede che ogni iniziativa di screening rivolta a esposti ad amianto che utilizzi LDCT segua protocolli standardizzati, sia organizzata su base nazionale o regionale, così che un singolo centro abbia in carico l'intero processo, in modo da contribuire a un'appropriata identificazione/definizione dei soggetti a elevato rischio nella combinazione amianto/fumo. Infine, la collaborazione internazionale deve essere considerata una priorità.

ULTERIORI CONTRIBUTI

Successivamente alla stesura dei testi che compongono il Supplemento, sui temi di interesse sono stati pubblicati contributi che meritano attenzione, ma per il momento non ne modificano le conclusioni per la nostra realtà.⁷⁻⁹ Riteniamo utile, comunque, riportarne qui i punti più rilevanti.

■ I risultati del trial americano NLST rimangono, al momento, gli unici che dimostrano l'efficacia dello screening per il tumore del polmone attraverso LDCT. I nuovi risultati finora pubblicati si riferiscono a due trial che non disponevano di potenza statistica in grado di valutare differenze nella mortalità, che, per altro, non sono emerse.

■ Del trial danese DLCST sono pubblicati i risultati a 5 anni di un gruppo di circa 2.000 soggetti di controllo non sottoposti a screening, e di 2.000 sottoposti a 5 LDCT annuali, di entrambi i generi, di età 50-70 anni e abitudine al fumo di almeno 20 pacchetti-anno, criteri che ammettevano soggetti a minor rischio rispetto a quelli del trial statunitense. Una riduzione della mortalità emerge solamente restringendo il confronto, nel gruppo sottoposto a LDCT rispetto al gruppo di controllo, ai soggetti che presentavano una più elevata abitudine al fumo ed erano affetti da broncopneumopatia cronica. Effettuare LDCT ha fatto sì che si rilevasse un numero nettamente maggiore di tumori polmonari a uno stadio meno avanzato (stadio I e II).⁷

■ Sono stati aggiornati i dati di efficacia del trial italiano DANTE che si caratterizza per un'elevata *compliance*: dif-



Convegno organizzato dalla Fondazione vittime dell'amianto "Bepi Ferro" presso l'Aula magna di Palazzo Bo, Università degli Studi di Padova, 4 dicembre 2014.

ferenze nella mortalità tra i due gruppi esaminati (entrambi di circa 1.100 soggetti di genere maschile, di età 60-74 anni, con abitudine al fumo di almeno 20 pacchetti-anno, cessazione non oltre i 10 anni; il gruppo di controllo con radiografia standard (RX) solo all'arruolamento, il gruppo in studio sottoposto a 5 successive LDCT) non sono emerse, ma lo studio contribuisce a riflessioni su aspetti dello screening (per esempio, frequenza di falsi positivi, di interventi chirurgici, mortalità conseguente a interventi).⁸ Un editoriale aiuta a valutarne i risultati.⁹

■ A livello europeo i risultati più attesi sono quelli, previsti nel 2016, dell'ampio trial olandese-belga NELSON in svolgimento su circa 15.000 soggetti sottoposti a LDCT rispetto a un braccio di controllo senza screening.

■ Anche lo studio italiano ITALUNG, realizzato in Italia in Regione Toscana, basato su circa 3.000 soggetti in totale, presenterà i risultati a più di 7 anni di follow-up nel 2016.

■ In rapporto agli esposti ad amianto è interessante notare che la Canadian Partnership against Cancer (CPAC) ha proposto un algoritmo per definire i criteri di inclusione dei soggetti a maggior rischio nel programma di screening, che considera, oltre a età e fumo di tabacco, l'esposizione ad amianto. L'algoritmo assume che il rischio di tumore del polmone raddoppi nei soggetti che sono stati esposti ad amianto a una dose cumulativa di 25 fibre-anno e propone di includere nel programma nazionale di screening con LDCT, verso il quale il Canada si sta orientando, «soggetti esposti ad amianto con una stima di rischio doppio o più del doppio di tumore del polmone, a qualunque età tra 55 e 74 anni, se hanno avuto una storia di fumo di 15 o più pacchetti di sigarette per anno»; «soggetti esposti ad amianto che non siano stati fumatori per tutta la vita con partecipazione a ogni età tra 55 e 74 anni, se hanno accumulato un livello di esposizione ad amianto che sia risultato in un rischio relativo di tumore del polmone uguale o maggiore di 10 [nel confronto tra non fumatori e fumatori]». ¹⁰

ESPERIENZE ITALIANE

Altre due esperienze italiane sono emerse in parallelo o dopo il Convegno e meritano di essere riportate.

IN BASILICATA. Gli atti del Convegno sulla sorveglianza degli ex-esposti organizzato da Medicina Democratica (Matera, 17-18 ottobre 2014) riportano che a tutti gli ex-esposti che hanno partecipato a una sorveglianza sanitaria organizzata sulla base di una delibera regionale (DGR 527/2006, Regione Basilicata) è stato offerto di sottoporsi, secondo quanto previsto dal protocollo, a LDCT almeno biennale. Sono effettivamente stati sottoposti a TC tutti i soggetti che hanno accettato di aderire al programma di sorveglianza, reclutati attraverso elenchi INAIL, organizzazioni sindacali, libri matricola e altro, senza introdurre restrizioni, quindi indipendentemente dall'età, dalla pregressa abitudine al fumo e da

una valutazione della gravità della pregressa esposizione ad amianto.¹¹ I criteri di inclusione applicati non hanno, cioè, tenuto in considerazione che l'efficacia di un programma di screening dipende dall'includere soggetti a elevato rischio.

IN TOSCANA. Il programma di sorveglianza degli ex-esposti che la Regione Toscana si appresta ad avviare (Linee di indirizzo per la sorveglianza sanitaria per gli ex-esposti ad amianto, 14 ottobre 2013), per come presentato al Convegno Nazionale presso il CNR di Pisa nelle giornate del 21 e 22 settembre 2015 (L'amianto e le patologie amianto-correlate: diagnosi, terapia e sorveglianza sanitaria degli ex-esposti) potrebbe presentare un diverso aspetto.

Le nuove raccomandazioni di Helsinki rimarcano che la radiografia standard del torace rappresenta una metodica meno sensibile e specifica rispetto alla LDCT nella diagnosi delle diverse patologie polmonari amianto-correlate (mesotelioma, asbestosi parenchimale, placche pleuriche). L'effettuazione, anche ripetuta nel tempo, di una RX del torace non ha dimostrato di essere efficace nel ridurre la mortalità generale e per tumore del polmone. Una volta che risulti che un esposto ad amianto, oltre ad appartenere alla fascia di età a rischio, abbia avuto una "importante" esposizione ad amianto (per tipo di amianto, durata e intensità) e una "importante" esposizione a fumo, a questo soggetto non può essere indicato di effettuare una RX del torace per valutare il solo rischio di patologie non neoplastiche, ma va, invece, proposta una LDCT, perché più sensibile e specifica: si tratta, infatti, di un soggetto a elevato rischio di tumore del polmone.

Peraltro, questa pratica è assunta in Francia fin dal 2011 dall'autorità sanitaria nazionale.¹²

LE DIMENSIONI DEL FENOMENO

In Italia solo una minoranza delle persone che hanno subito un'esposizione lavorativa ad amianto è stata oggetto di identificazione ed è entrata in qualche programma di sorveglianza sanitaria o epidemiologica.

La domanda di un contatto con le strutture sanitarie, quando presente, spesso non è stata esaudita o non è stata incanalata in un percorso organizzato, programmato e monitorato nel tempo, come testimoniano gli interventi alla Tavola Rotonda.

Bisogna anche tenere in considerazione il numero dei lavoratori esposti e come la dimensione del fenomeno si interfaccia con aspetti collaterali, ma influenti, sulla sorveglianza sanitaria legati al potenziale riconoscimento di malattia professionale o ad altri aspetti previdenziali.

La legge di dismissione dell'amianto ha portato all'emersione di circa 600.000 persone che riportano di essere state esposte sul lavoro per almeno 10 anni e hanno avanzato domanda all'Istituto Nazionale per la Previdenza Sociale (INPS) per accedere al prepensionamento (in realtà le domande non rappresentano che una parte dei soggetti espo-

sti, vedi E. Merler et al. in questo supplemento, pp. 26-34). La domanda doveva essere valutata dall'Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL) e accolta se da questi fosse stata ritenuta presente un'esposizione almeno decennale al valore medio giornaliero di 100 fibre/litro.

Tuttavia, il beneficio previdenziale andava sempre assegnato quando il richiedente fosse riconosciuto dall'INAIL affetto da una malattia da amianto, tra le quali sono incluse le placche pleuriche, benché la loro presenza non comporti, secondo l'Istituto assicuratore, una percentuale di danno tale da comportare un indennizzo o una rendita.

Tra gli addetti di diversi settori produttivi e per numerose situazioni lavorative dove si è usato amianto è comune riscontrare, trascorsa un'adeguata latenza, una percentuale di soggetti affetti da placche pleuriche superiore al 20%.

Inoltre, per i dipendenti di aziende ancora attive o solvibili, un interesse anche solo alla rilevazione di malattie da amianto deriva dalla possibilità di ottenere in sede civilistica dal datore di lavoro il risarcimento del danno, che consiste nella differenza tra quanto versato dall'INAIL a titolo di indennizzo e quanto avrebbe dovuto essere soddisfatto secondo i criteri di valutazione di un risarcimento integrale. Anche in questo caso si ha interesse anche alla sola diagnosi radiologica di placche pleuriche.

In conclusione, è necessario tenere presente che la domanda di esposti di sottoporsi a radiografie del torace o TC del torace può essere motivata dall'obiettivo – legittimo ma non necessariamente convergente con i criteri d'inclusione in programmi di screening del tumore del polmone – di ottenere il riconoscimento di malattia professionale per acce-

dere direttamente al beneficio previdenziale (pressione in esaurimento, dato che l'uscita anticipata dal lavoro o maggiorazioni pensionistiche non sono più ottenibili) o di risarcimento del danno biologico differenziale.

MAGGIORE QUALITÀ, INTEGRAZIONE E CONTINUITÀ

Quello che emerge dai testi del Supplemento è che, quando presente, lo svolgimento di attività di sorveglianza sugli esposti ad amianto avviene attraverso esperienze tra loro isolate, raramente di estensione e programmazione regionale, solo alcune delle quali sono state in grado, finora, di valutare il proprio impatto.

Vi è, quindi, ampio spazio per recepire il suggerimento del Documento di Helsinki di attività di più elevata qualità e integrazione, come peraltro raccomandato nella Terza Conferenza di Consenso sul Mesotelioma Maligno della Pleura svoltasi a Bari nel gennaio 2015.¹³

Vi sono altri aspetti rispetto ai quali l'azione di sanità pubblica è tuttora carente. E' dal 1994 che è stato incluso (tardivamente, ma finalmente) in Italia il riconoscimento assicurativo di un tumore del polmone se insorto in un esposto ad amianto. Tra i Paesi europei che sono in grado di fornire questa informazione, l'Italia si caratterizza come il Paese con il più basso numero di riconoscimenti per tumore polmonare in esposti ad amianto.¹⁴ Tale dato indica che non sono svolte in Italia attività che, per dimensione e continuità, favoriscano l'identificazione dei casi di tumore del polmone che insorgono negli ex-esposti, e quindi alla loro "denuncia" e riconoscimento assicurativo, neppure dove sono stati raccolti dati nominativi e dove gli incroci con i dati sanitari sono evidentemente possibili e programmabili.

BIBLIOGRAFIA

1. Marinaccio A, Binazzi A, Bonafede M et al. *Il registro nazionale dei mesoteliomi. (ReNaM). Quinto Rapporto*. INAIL, in press
2. Oksa P, Wolff H, Vehmas T, Pallasaho P, Frilander H (eds). *Asbestos, Asbestosis and Cancer. Helsinki Criteria for Diagnosis and Attribution 2014*. Finnish Institute of Occupational Health, Tampere, 2014. Disponibile all'indirizzo: http://www.ttl.fi/en/publications/Electronic_publications/Documents/Asbestos_web.pdf
3. Wolff H, Vehmas T, Oksa P, Rantanen J, Vainio H. Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations. *Scand J Work Environ Health* 2015;41(1):5-15.
4. Moro G, Tosato R (eds). *Malattie da amianto. Danni alla persona ed esperienze giurisprudenziali*. Roma, Ediesse, 2012.
5. Merler E, Tosato R (eds). *Amianto e responsabilità sociale. Il «Fondo per il risarcimento delle vittime dell'amianto»: opportunità, necessità, prospettive*. Roma, Ediesse, 2010.
6. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM et al. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.
7. Wille MM, Dirksen A, Ashraf H et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with focus on high-risk profiling. *Am J Respir Crit Care Med* 2015. Epub ahead of print.
8. Infante M, Cavuto S, Lutman FR et al. Long-term follow-up results of the DANTE Trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(10):1166-75.
9. Tanner NT, Silvestri GA. Screening for lung cancer using low-dose computed tomography. Are we headed for DANTE's Paradise or Inferno? *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(10):1100-1.
10. Fitzgerald NR, Flanagan WM, Evans WK, Miller AB; Canadian Partnership against Cancer (CPAC) Cancer Risk Management (CRM) Lung Cancer Working. Eligibility for low-dose computerized tomography screening among asbestos-exposed individuals. *Scand J Work Environ Health* 2015;41(4): 407-12.
11. Lobo F. Dati consuntivi della sorveglianza sanitaria, l'importanza dello studio epidemiologico. Patologie asbesto correlate, Prevenzione e ricerca. *Medicina democratica Movimento di lotta per la salute* 2015; Suppl. 216-8:40-61.
12. Descatha A, Ollivier S, Despreaux T. Re: Fitzgerald et al. "Eligibility for low-dose computerized tomography screening among asbestos-exposed individuals". *Scand J Work Environ Health* 2015;41(4):417-8.
13. 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(5):325-32.
14. Eurogip. *Rapport d'enquête. Les maladies professionnelles liées à l'amiante en Europe. Reconnaissance - Chiffres - Dispositifs spécifiques*. Volume EUROGIP-24/F. Paris 2006. Disponibile all'indirizzo: <http://www.eurogip.fr/images/publications/EUROGIP-24-F-MPamiant.e.pdf>

Iniziative promosse dal Ministero della salute dal 2011 al 2013

Initiatives promoted by the Italian Health Ministry from 2011 to 2013

Renato Balduzzi

Ministro della salute, novembre 2011-aprile 2013

«Leggendo gli atti della Commissione,¹ e in particolare la relazione intermedia sui lavori approvata all'inizio di questo mese, ho notato un ampio spazio di attenzione dato al problema dell'amianto. Essendo l'oggetto dell'inchiesta il fenomeno degli infortuni sui luoghi di lavoro e trovandoci in un Paese che ha vietato da ventitré anni l'estrazione, la lavorazione, l'utilizzo e il commercio dell'amianto e dei prodotti che lo contengono, potrebbe sorgere legittimamente il dubbio che questa attenzione della Commissione d'inchiesta sia soprattutto retrospettiva, rivolta alla ricostruzione storica di un fenomeno del passato, finalizzata a illuminare fatti che hanno occupato un capitolo chiuso della storia industriale italiana. Sono, però, gli stessi lavori che la Commissione ha finora condotto a rimuovere questo dubbio e a riconoscere evidente attualità al problema dell'amianto, anche nella prospettiva qui propria del lavoro e non solo in quella più generale della tutela sanitaria e ambientale. E' anzitutto quella continuità tra l'esposizione professionale e non professionale che fa scattare il campanello d'allarme circa la non riducibilità del problema ai confini della tutela della salute sui luoghi di lavoro, circa la sua espansività e complessità, che qui è già emersa con particolare chiarezza, per esempio, rispetto a una questione apparentemente tecnica quale quella del corretto dimensionamento delle tutele previdenziali, che ha il nodo principale proprio nell'individuazione della platea dei beneficiari, strettamente correlata alla stima attendibile dei costi e alla graduazione interna delle tutele a seconda del tipo di esposizione.

Partirei dai fatti che motivano la mia convocazione qui, oggi, e che si legano all'esercizio da parte mia delle funzioni di Ministro della salute tra il novembre 2011 e l'aprile 2013, periodo nel quale la questione

amianto ha ripreso spazio nel dibattito pubblico e nell'azione delle istituzioni. La II Conferenza governativa sull'amianto (Venezia, novembre 2012) e il Piano nazionale da essa scaturito costituiscono i portati di questa rinnovata attenzione e su di essi sono chiamato a riferire.

Alla fine del 2011 stava giungendo alle battute finali il processo di primo grado ai vertici dell'Eternit (ovvero del maggiore gruppo industriale italiano ed europeo produttore di amianto al momento del bando del 1992), avviato dalla procura della Repubblica di Torino per i reati di cui agli articoli 434 (disastro) e 437 (rimozione od omissione dolosa di cautele contro infortuni sul lavoro) del codice penale. Le parti civili costituite nel processo (oltre 6.300 tra migliaia di persone fisiche e le maggiori istituzioni e organizzazioni rappresentative delle collettività interessate dai fatti contestati) erano state raggiunte da alcune proposte di risarcimento da parte dei due imputati. Mentre le vittime e i loro familiari, riunite nelle associazioni di rappresentanza (la principale è stata qui audita), erano orientate a proseguire la battaglia processuale per arrivare alla piena dichiarazione di colpevolezza degli imputati e alle relative conseguenze sul piano della responsabilità civile, all'interno della città simbolo ed epicentro della tragedia affioravano aperture all'accettazione del risarcimento offerto. La frattura morale che stava per crearsi tra cittadini e istituzioni e, più in generale, all'interno della comunità locale – siamo nei giorni a cavallo tra il 2011 e il 2012 – era forte. La questione giunse all'attenzione del Ministero della salute e del Ministro e veniva avviato un rapporto continuativo, di dialogo e consultazione. Nell'approfondimento che ne è derivato, il Ministro e il Ministero si formarono una rinnovata

La Commissione d'inchiesta sugli infortuni sul lavoro è stata occasione di rinnovata consapevolezza sulle dimensioni del problema amianto e sulla sua attualità

consapevolezza sulle dimensioni del problema amianto e sulla sua attualità. Merito anche del menzionato processo stesso e della mole di documentazione che in esso è stata raccolta e, soprattutto, organizzata e offerta a una lettura organica e a una visione d'insieme. Dalla legge n.257 del 1992, dalla prima conferenza governativa del 1999, dal programma nazionale di bonifica e ripristino ambientale del 2001 (decreto del Ministero dell'ambiente n.468 di quell'anno) dalla successiva implementazione della lista dei Siti di interesse nazionale (DM n.308 del 2006) non è che sia successo nulla, sia chiaro.

Ma le caratteristiche del problema sembrano fatte apposta per promuovere una discontinuità negli interventi e una sottovalutazione dei danni:

- lunga latenza delle malattie asbesto-correlate (dai 20 ai 40 anni e oltre);
- forte localizzazione delle emergenze sanitarie (presso i luoghi che ospitavano cave e impianti produttivi, con conseguente tendenza a considerare locale il problema nella sua interezza);
- ampia disseminazione sul territorio nazionale di singoli casi ed episodi (spesso con "punti di emersione" giudiziari) di malattie professionali insorte nei lavoratori esposti a determinati utilizzi industriali dell'amianto (edilizia, tessiture, cantieristica, aeronautica eccetera);
- presenza estremamente diffusa dell'amianto negli ambienti di vita (siamo il Paese che è stato il secondo produttore mondiale di questo materiale, il primo in area CEE, nel quale se ne sono consumate 3,7 milioni di tonnellate);
- presenza generalmente nascosta dell'amianto nei luoghi di vita (in particolare nell'edilizia, ma l'uso del materiale è stato per molto tempo diffuso in manufatti ove era controintuitivo pensarne una presenza, come i giocattoli per esempio);
- volatilità delle fibre e terribile resistenza nel tempo delle stesse, che per dimensioni sono, purtroppo, facilmente inalabili fino a raggiungere le parti interne dell'apparato respiratorio;
- esito infausto delle malattie asbesto-correlate e, in particolare, dei mesoteliomi, i quali versano in un paradosso nel quale alla loro tracciabilità, alla sicurezza elevata con la quale se ne accerta l'eziologia da esposizione ad amianto, si contrappone la relativa rarità nel panorama delle patologie neoplastiche, con tutto ciò che ne deriva in termini di sviluppo di trattamenti terapeutici efficaci.

La II Conferenza governativa sull'amianto (Venezia, 2012) e il Piano Nazionale da essa scaturito sono i portati di questa rinnovata attenzione alla questione amianto

Un quadro complesso e al contempo sfuggente, dunque, che il processo Eternit ha illuminato e pone all'attenzione delle istituzioni, le quali, anche per le contingenze che prima evocavo, sono state spinte a un rinnovato impegno. Di qui nasce la scelta di riprendere i fili che nel tempo il sistema sanitario aveva tirato in questa materia, legandoli a quelli concernenti la tutela ambientale e previdenziale. Il primo risultato dell'iniziativa del Ministero della salute è lo studio sullo "Stato dell'arte e prospettive in materia di contrasto alle patologie asbesto-correlate", che a metà 2012 è stato riportato sul Quaderno n. 15 del Ministero stesso.² Si tratta di un documento estremamente interessante, perché già orientato a coordinare la risposta sanitaria in senso stretto (ricerca clinica e percorsi diagnostico-terapeutici) con quella sanitaria in senso ampio (profili epidemiologici e interventi di prevenzione) e con quelle ambientale (censimento, bonifica e smaltimento dell'amianto), assistenziale e previdenziale (criticità del quadro normativo e proposte di semplificazione). Lo studio costituì la base sulla quale venne organizzata la seconda Conferenza governativa sull'amianto e le patologie amianto-correlate, che si svolse a Venezia tra il 22 e il 24 novembre 2012, i cui atti sono stati pubblicati. La Conferenza organizzò i lavori su tre aree tematiche, che corrispondono a tre aree di manifestazione e comprensione del problema amianto e di intervento per affrontarlo: ● ricerca clinica e di base; ● sanità pubblica e ricerca epidemiologica; ● bonifiche e metodi di inertizzazione. Ai lavori presero parte i maggiori ricercatori delle discipline rilevanti (significativamente per la prima volta non solo medicine e delle scienze ambientali, ma anche delle scienze sociali, giuridiche e sociologiche in particolare, il cui contributo è essenziale per una risposta unitaria al problema), le associazioni delle vittime e altre organizzazioni del terzo settore, le istituzioni locali e nazionali, la stampa e i media. Direi che il 2012 è l'anno in cui la base conoscitiva sull'amianto nel nostro Paese si consolida al punto tale da poterla considerare più che sufficiente per fondarvi politiche e interventi efficaci rispetto al problema.

Al quaderno n.15 del Ministero della salute² e agli atti della Conferenza di Venezia, aggiungerei anche il quaderno n. 9 dell'Istituto superiore di sanità,³ che sempre quell'anno fu pubblicato in tema di *Problematiche scientifico-sanitarie correlate all'amianto* e che non si limita, nonostante la specificazione del titolo (*L'attività dell'Istituto superiore di sanità negli anni 1980-2012*), a relazionare sulle azioni dell'ente in

questione, ma costituisce uno strumento retrospettivo (per esempio con la sua analitica bibliografia) molto valido oltre questa prospettiva. E mi permetto di aggiungere a questi strumenti di conoscenza anche le sentenze Eternit, di merito (Tribunale di Torino, 13.02.2013; Corte d'Appello di Torino 03.06.2013) e di legittimità (Cassazione, 19.11.2014), le quali – al di là delle responsabilità accertate o della punibilità dei fatti: vi tornerò alla fine – illuminano una verità storica che non è solo giudiziaria rispetto alla vicenda della produzione di amianto in Italia e in Europa.

Su questa base conoscitiva – sentenze escluse, in tal caso – si innesta il principale strumento che il nostro Paese si è dato per coordinare gli interventi sul problema: il Piano Nazionale Amianto. Anche qui, fare memoria dei fatti è importante. I contenuti essenziali del Piano (quelli sanitari in particolare) furono elaborati già all'esito della Conferenza di Venezia. Nelle settimane successive essi vennero implementati e perfezionati. Il 21 marzo 2013 il governo allora in carica, del quale facevo parte, prese positivamente atto del Piano. Che vuol dire? Lo adottò? Sì. Essendo, tuttavia, necessaria la collaborazione (davvero importante e, per diversi profili, decisiva) delle Regioni, tale presa d'atto non poteva ritenersi completare l'iter di adozione dell'atto, in quanto per essa veniva – ed è – richiesta l'approvazione in Conferenza Stato-Regioni. Non si tratta di un cavillo del nostro sistema regionale-autonomistico. Il piano reca *Linee d'intervento per un'azione coordinata delle amministrazioni statali e territoriali*: non è immaginabile che il sistema delle autonomie non ne prenda atto e si impegni a realizzarlo. Altra cosa è l'accettabilità di uno stallo che perdura rispetto a tale presa d'atto e d'impegno, ma l'aver previsto questo passaggio, oltre che doveroso sotto il profilo giuridico-istituzionale, è altresì opportuno sotto quello politico-istituzionale. Il Piano – dicevo – è l'atto che dovrebbe orientare e coordinare l'azione pubblica in questa materia. E' diviso in tre macroaree, ciascuna delle quali "compilata" dal Ministero competente a sovrintenderne e, in parte, dirigerne l'attuazione: ● tutela della salute; ● tutela ambientale; ● sicurezza del lavoro e tutela previdenziale.

Quest'ultima parte è quella che contiene il maggior numero di impegni generali o interlocutori. Non è un problema legato alla volontà dell'amministrazione di riferimento, ovviamente, né alla maggiore o minore attenzione che un'amministrazione ha rispetto a un'altra, ma è una criticità interna al sistema: mentre sul piano sanitario e ambientale nodi difficili sono stati sciolti e rispetto ad altri si è individuato un percorso, su quello previdenziale l'impressione è che alcune decisioni non siano ancora state assunte – e non stupisce, al proposito, che negli atti parlamentari i disegni di legge che vertono sulla materia abbiano tutti, principalmente, un taglio assistenziale

e previdenziale, perché è in questo settore e a livello parlamentare che alcune decisioni devono essere assunte, per la tensione esistente tra domanda di giustizia e ristoro delle vittime, da un lato, e le esigenze della finanza pubblica, dall'altro.

Citavo all'inizio il problema della continuità difficilmente assoggettabile a cesure che esiste tra categorie di esposti alle fibre d'amianto per ragioni professionali ed extra-professionali, ovvero tra:

- ex-lavoratori esposti (lavoratori dell'industria estrattiva e manifatturiera o della cantieristica, della meccanica e dell'edilizia, ovvero in settori non più attivi per il bando del 1992);
- familiari dei lavoratori ex-esposti (sono note a tutti, ormai, le cause di esposizione diretta dei familiari, a iniziare dal contatto con gli indumenti dei lavoratori; anche qui, una categoria che ad oggi è a numero chiuso);
- residenti nelle località ove sorgevano cave o impianti di trasformazione dell'amianto (per i quali il rischio di esposizione e di contrazione di patologie asbesto-correlate è statisticamente notevolmente più elevato, nonché soltanto in parte esaurito e, in alcuni casi, ancora attuale, essendo la presenza di amianto direttamente connessa alla lavorazione locale ancora non eradicata);
- lavoratori attualmente e in futuro esposti (ovvero i lavoratori nel settore delle bonifiche e dello smaltimento: tornerò subito su di un dato temporale recentemente attestato nel dibattito scientifico di settore sul periodo necessario alla realizzazione delle bonifiche);
- familiari di questi lavoratori attualmente esposti (qui si spera che le norme e le tecniche di protezione siano tali da neutralizzare il rischio);
- popolazione generale esposta all'amianto, per la diffusione che esso ha negli ambienti di vita a seguito non della presenza di impianti industriali di lavorazione e trasformazione, ma degli utilizzi negli edifici pubblici e privati o, in generale, nell'ambiente ove accidentalmente esso è stato disperso.

Che l'ordinamento non abbia trovato una soluzione alla domanda (emersa anche in questa sede) di socializzazione del rischio con riferimento ad alcune delle categorie sopra indicate è certificato dal Piano nazionale, parte III, obiettivo n.3 ("Indennizzo/risarcimento delle malattie asbesto-correlate in soggetti non tutelati da INAIL in particolare per le malattie conseguenti a esposizione ambientale"), il cui terzo capoverso recita: "Nel merito poi, in primo luogo, *va verificata la fattibilità* di un intervento normativo di ampliamento dell'attuale platea anche a vittime di patologie non correlate a esposizione lavorativa all'amianto, *a condizione di individuare con certezza*, unitamente al Ministero della salute che dispone delle informazioni relative alle 'malattie comuni', *la platea dei beneficiari definendone, in modo dettagliato e puntuale, presupposti e condizioni*, a iniziare da quanti hanno contratto pa-

tologie in ambito familiare, *che consentano di quantificare con precisione gli oneri finanziari necessari a tal fine*" (corsivi dell'autore). L'obiettivo è interlocutorio, ma non per questo va sottovalutato, perché focalizza e imposta con esattezza il problema.

Al riguardo possono farsi due ordini di considerazioni.

Il primo riguarda i dati presenti nel Piano nazionale della prevenzione (PNP) relativi alle malattie professionali asbesto-correlate. Era tra gli obiettivi del Piano amianto includere interventi di prevenzione su esposti ed ex-esposti tra quelli del PNP ed è stato fatto. Ora, il PNP considera il problema, ma per gli interventi rinvia all'attuazione del Piano Nazionale Amianto (il quale attende il via della Conferenza Stato-Regioni): l'ironia sarebbe facile, ma anche fuori luogo, in quanto si tratta appunto di sciogliere alcuni nodi. In questa sede, mi interessava citare soltanto il dato sulle malattie professionali (p. 51 del PNP): quelle asbesto-correlate – malattie tecnicamente rare, lo ricordo – originano un tasso di mortalità uguale a quello di tutti gli infortuni sul lavoro, inclusi gli incidenti stradali connessi. Detto altrimenti, provocano la metà dei decessi per cause di lavoro. L'epidemiologia ci mostra che il picco di questa tremenda curva statistica sarà raggiunto attorno al 2020. Stiamo parlando soltanto di un'onda lunga del passato industriale di questo Paese? Questo eccesso statistico è chiaramente legato a questo fattore storico. Ma non è tutto.

Perché – secondo ordine di considerazioni – le operazioni di bonifica, vista la quantità enorme di amianto ancora presente nel Paese, dureranno molto e quindi molti saranno i lavoratori (e i cittadini direttamente interessati) esposti al rischio. Certamente l'attenzione per la prevenzione del contatto con le fibre è oggi incommensurabilmente superiore, ma la vastità delle operazioni e la loro capillarità, unite tra loro e con prassi di scarso rispetto delle norme base sulla sicurezza nei micro-cantieri che spesso danno corpo alla bonifica, sono tali da mantenere alta la soglia d'allerta (qui si pone il problema dei controlli sulla sicurezza dei lavoratori delle bonifiche: il Piano nazionale si propone di elevare dal 15% al 20% la quota di cantieri assoggettati a visita da parte di ASL e ispettorati del lavoro). La recente *III Consensus conference* sul mesotelioma (tenutasi a Bari il 29 e 30 gennaio scorsi) ha fornito alcuni dati che non vanno ignorati: gli studi ivi presentati hanno stimato che la bonifica dei 32 milioni di materiali complessivamente contenenti amianto ancora presenti nel nostro Paese richiederanno 85 anni di bonifiche per poter essere rimossi. E il dato

*Allo stato
dei fatti, la grande
maggioranza delle vittime
delle lavorazioni industriali
dell'amianto non ha ottenuto
per via giurisdizionale
adeguata tutela*

potrebbe crescere quantitativamente o modificarsi nelle stime temporali, perché la mappatura dei siti contenenti amianto non è completa: la sua piena realizzazione è tra gli obiettivi della parte ambientale del Piano Nazionale Amianto, perché in alcune Regioni il censimento non è mai partito davvero, sicché il numero che normalmente circola di 34.000 siti è una cifra in sicuro difetto. L'ultimo aggiornamento della mappatura dei siti con presenza di amianto è del novembre 2014. A questa data, l'unica regione che risulta non censita è la Calabria.

I dati mostrano alcune sproporzioni tra i censimenti regionali che sembrano da ricondursi più alle modalità del censimento che alla situazione reale. Per esempio, il 50% dei siti risulta presente nelle regioni Marche e Abruzzo. Si tratta di anomalie che segnalano la necessità di definire standard più omogenei nella rilevazione della presenza di amianto nei luoghi di vita e di lavoro. Una mappatura attendibile è il presupposto per qualunque operazione di bonifica.

Sempre a proposito di dati, ricordo che negli atti della Conferenza di Venezia (p. 95), tra le azioni strategiche per il miglioramento della tutela della salute e sicurezza dei lavoratori esposti ad amianto nei luoghi di lavoro, era menzionata l'implementazione all'interno del Sistema informativo nazionale per la prevenzione nei luoghi di lavoro (SINP) dei dati sulla presenza di amianto in detti luoghi. L'auspicio è che, una volta finalmente attivato, il SINP possa aiutare i decisori nazionali e locali.

Per completezza, segnalo all'attenzione della Commissione l'opportunità di cominciare ad approfondire le conseguenze che la scelta (effettuata dall'AC 2613-A in tema di superamento del bicameralismo paritario e revisione del Titolo V della Costituzione) di ricondurre alla competenza esclusiva statale la tutela e sicurezza del lavoro – e non le sole disposizioni generali, come in una precedente stesura – può comportare, in un settore nel quale le competenze regionali sono state esercitate anche a livello di potestà legislativa e non soltanto programmatica o amministrativa.

Riassumendo: quello legato all'amianto è un problema di inquinamento ambientale, con conseguenze sanitarie ed effetti sociali difficili e gravi, che può e deve essere affrontato. Esattamente questo intendevo quando, introducendo il quaderno n.15 del Ministero della salute² che prima citavo, parlavo di emergenza nazionale con riferimento alle malattie asbesto-correlate.

Tutto questo, certamente, ha un impatto sul problema delle tutele assistenziali e previdenziali come impostato dal Piano nazionale amianto, perché la “definizione puntuale e circostanziata dei beneficiari” e la “quantificazione precisa dei costi” sono obiettivi che, nella loro completezza, non sembrano potersi raggiungere una volta per tutte. Se questi obiettivi vengono, dunque, posti come presupposto della decisione sulle tutele da riconoscere ai danneggiati, è difficile far avanzare il processo: su questo punto, forse, il Piano Nazionale Amianto potrebbe essere suscettibile di un approfondimento interpretativo.

Credo che vada ricordata, al proposito, un'altra circostanza: allo stato dei fatti, la grande maggioranza delle vittime delle lavorazioni industriali dell'amianto non ha ottenuto per via giurisdizionale adeguata tutela. Mi riferisco all'esito del processo Eternit, per come esso è stato concluso dalla sentenza della Corte di Cassazione del 19 novembre 2014, della quale abbiamo potuto leggere alcune settimane fa le motivazioni depositate. Le migliaia di persone che avevano trovato ristoro nei risarcimenti diretti da parte dei responsabili dei fatti di disastro, accertati nei giudizi di merito, attualmente risultano privati di questa tutela. Certamente una cospicua parte di costoro hanno già avuto accesso o possono accedere al Fondo nazionale, ma l'insufficienza strutturale di questo strumento è manifesta ed è stata, peraltro, già trattata in questa sede.

E' notizia recente quella dell'avvio di un nuovo processo Eternit (c.d. Eternit 2) per fatti di lesioni e omicidio (non contestati nel procedimento ormai concluso), e l'esito, anche in termini di soddisfazione delle domande civili, è indeterminato. Tuttavia, è inimmaginabile che il sistema non si interroghi su come rimediare ai vuoti di protezione che, per sua natura, la tutela giudiziaria dei diritti, rispetto a quella legislativa, presenta (almeno in termini di accessibilità e perequazione).

In queste condizioni, sollecitare la “socializzazione” del problema a totale scapito della valutazione di eventuali e puntuali responsabilità individuali – come è emerso anche

in alcune audizioni in questa sede – credo sia un approccio non condivisibile: sarebbe come voler dire che, nella storia industriale del nostro Paese, fatti collettivi come quello dell'Eternit non possano trovare giustizia nella ricerca delle responsabilità individuali, ma vadano *in ogni caso* posti a carico della collettività. A ventitré anni dal bando dell'amianto e a ventinove dal fallimento del più grande gruppo industriale che lo produceva in Italia, qualora esistano soluzioni, anche parziali, per distribuire con maggior giustizia i costi, esse vanno percorse.

E' un problema che si è posto anche in altri ordinamenti – meno equi del nostro per diversi aspetti o, almeno, con un'idea di giustizia sociale – i quali hanno trovato soluzioni per un riequilibrio tra profitto ed externalità negative in capo all'industria dell'amianto (che, ricordo, è ancora florida in alcune parti del globo). Per esempio, negli Stati Uniti la maggiore *corporation* del settore (la Johns & Melville) al momento del fallimento (avviato nel 1982 e concluso nel 1988) fu indotta a creare un *trust fund* dotato di 2,5 miliardi di dollari cui hanno finora avuto accesso alcune centinaia di migliaia di vittime. Per il passato può essere operazione ardua redistribuire i costi di questa vicenda, ma, poiché il problema dell'amianto è considerato da codesta Commissione anche per trarne orientamenti futuri, questo potrebbe essere un elemento di utile riflessione.

Termino con un auspicio. La combinazione che tra il 2011 e il 2013 ha riportato in primo piano, nel dibattito pubblico e istituzionale del nostro Paese, la questione amianto è stata in parte contingente. La speranza è che l'Italia, e in particolare le istituzioni repubblicane, abbiano tratto insegnamento da tutto questo e che l'attenzione e l'impegno sul tema non cali. Credo che il vostro lavoro possa essere un fatto positivo anche in questa direzione».

Testo dell'audizione presso la Commissione d'inchiesta¹ del Senato avvenuta il 24 marzo 2015

BIBLIOGRAFIA

1. Commissione di inchiesta sugli infortuni sul lavoro. Seduta n. 14, martedì 24 marzo 2015. Documenti dell'inchiesta disponibili all'indirizzo: <http://www.senato.it/4489?seduta=32343>
2. Stato dell'arte e prospettive in materia di contrasto alle patologie asbesto-correlate. *Quaderni del Ministero della salute* 2012;15. ISSM 2038-5293. Disponibile all'indirizzo: <http://www.quadernidellasalute.it/download/download/15-maggio-giugno-2012-quaderno.pdf>
3. Donelli G, Marsili D, Comba P. Le problematiche scientifico-sanitarie correlate all'amianto: l'attività dell'Istituto Superiore di Sanità negli anni 1980-2012. I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità 2012; Quaderno n. 9.

Il Piano Nazionale Amianto in Italia

The National Asbestos Plan in Italy

Mariano Alessi

Direzione generale prevenzione, Ministero della salute, Roma

Corrispondenza: m.alessi@sanita.it

INTRODUZIONE

Il termine generico e commerciale «amianto» indica sei minerali naturali a morfologia fibrosa appartenenti alla classe mineralogica dei silicati che hanno avuto una rilevante importanza tecnologica e commerciale. La normativa italiana (art. n. 247, D.lgs. n. 81 del 2008) considera e disciplina come amianto esclusivamente i silicati fibrosi appartenenti a due gruppi mineralogici principali, quello degli anfiboli e quello del serpentino. Le già sottili fibre di amianto, quando disturbate meccanicamente, tendono a suddividersi longitudinalmente, generando fibre ancora più sottili (fibrille) che possono essere inalate penetrando nell'apparato respiratorio e innescare, così, processi fibrotici (asbestosi) o neoplastici (mesotelioma, carcinoma polmonare). Oltre all'esposizione occupazionale, il rischio di mesotelioma è ormai certamente legato a un'esposizione ad amianto di tipo ambientale, sia essa di origine antropica (per esempio residenza nei pressi d'industrie o di siti inquinati) o di origine naturale (in aree dove sono presenti affioramenti naturali di minerali asbestiformi di amianto e non). Complessivamente, in Italia è possibile dimensionare il fenomeno dei decessi per malattie amianto-correlate intorno ai 3.000 casi l'anno. Si tratta non solo di lavoratori, ma anche di persone che hanno abitato in siti contaminati (realità tristi come Casale Monferrato, Biancavilla e altre ancora). Recentemente sono state segnalate possibili importazioni illegali di materiali contenenti amianto, già sporadicamente nel passato sottoposti a controlli delle autorità centrali e territoriali per alcuni prodotti di consumo e per i quali si continua a indagare anche per individuare nuove possibili categorie di rischio espositivo.

Particolare attenzione è prestata alle iniziative dello European Centre for Environment and Health dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), che hanno fatto seguito alla quinta Conferenza ministeriale su ambiente e salute, tenutasi a Parma nel 2010, e all'adozione della Dichiarazione di Parma su ambiente e salute, all'interno della quale gli

Stati membri della Regione europea dell'OMS si sono impegnati a sviluppare entro il 2015 i programmi nazionali per l'eliminazione delle malattie legate all'amianto (ARDS), in collaborazione con l'OMS e con l'Organizzazione internazionale del lavoro (OIL).

Per quanto attraversi tutte le competenze delle amministrazioni dello Stato (sanità, ambiente e lavoro) e continui a essere regolamentato mediante l'aggiornamento delle normative sociali (come quelle della sicurezza del lavoro: D.lgs. n. 81 del 2008) e di prodotto (come REACH/CLP per i prodotti chimici), è chiaro che la gestione dell'impatto dell'amianto necessita di un piano nazionale d'intervento più mirato.

IL PIANO NAZIONALE AMIANTO

Recentemente, sono stati pubblicati molti documenti sia italiani sia internazionali in merito alle problematiche dell'esposizione, della valutazione del rischio e delle patologie amianto-correlate. Nella seconda Conferenza governativa sull'amianto (Venezia, 22-24 novembre 2012) si sono confrontate tutte le componenti coinvolte, insieme a giuristi, scienziati, esperti epidemiologi e clinici, afferenti a Università o al Servizio sanitario nazionale, per giungere a una proposta di Piano nazionale comprensivo delle linee di azione per le diverse problematiche legate all'amianto (Piano Nazionale Amianto, PNA). Le conoscenze sugli effetti e sui meccanismi di azione delle fibre di amianto risultano ben conosciuti, ma restano ancora da approfondire aspetti rilevanti per la sanità pubblica e per la valutazione del rischio individuale, quali:

- la possibile riduzione del rischio di patologia neoplastica, in particolare di mesotelioma, dopo la cessazione dell'esposizione lavorativa, con il trascorrere del tempo;
- l'entità del rischio di mesotelioma connesso all'esposizione non professionale e ambientale;
- la potenza cancerogena dei diversi tipi di fibre, in particolare per il mesotelioma;

- il rischio associato alle fibre non normate (ultracorte o ultrasottili), ai materiali fibrosi sostitutivi dell'amianto, ai nanotubi e ad altre eventuali fibre naturali asbestiformi;
- i possibili modificatori individuali del rischio di malattia;
- le metodologie più efficaci per la sorveglianza sanitaria ed epidemiologica;
- la formulazione e la trasmissione di messaggi di prevenzione idonei e corretti ai soggetti e alle popolazioni che possono trovarsi in condizioni di rischio.

Purtroppo, le possibilità terapeutiche e di diagnosi precoce delle patologie neoplastiche da amianto sono oggi insoddisfacenti, in Italia come negli altri Paesi. Uno screening oncologico rivolto a soggetti asintomatici è oggi proponibile eventualmente come progetto di ricerca soltanto per il cancro del polmone. Per i mesoteliomi, la ricerca va ancora indirizzata verso il riconoscimento di adeguati test diagnostici da poter considerare come indicatori della presenza di malattia in fase asintomatica. Relativamente alla terapia, esistono limitate possibilità di intervento terapeutico per il tumore polmonare, mentre sono estremamente insoddisfacenti per il mesotelioma. Peraltro, vi è speranza che un impulso alla ricerca scientifica sul mesotelioma maligno e una più efficiente organizzazione in rete dei centri specializzati nella diagnosi e nella cura di questa patologia possano portare a sviluppi significativi anche per questo tumore.

Il PNA include la descrizione degli obiettivi e delle principali linee di attività che guideranno l'azione di tutti i soggetti coinvolti nella gestione della materia nei prossimi anni.

La gestione del Piano richiama a un coordinamento poli-

tico, a livello governativo, e tecnico con la presenza di rappresentanti dei Ministeri interessati (Ministero della salute, Ministero dello sviluppo economico, Ministero del lavoro, Ministero dell'ambiente), degli istituti tecnici centrali delle diverse amministrazioni coinvolte, di rappresentanti delle Regioni e delle Province autonome, delle organizzazioni sindacali e delle associazioni delle vittime ed esposti ad amianto. Gli obiettivi e le azioni afferiscono a tre macroaree tematiche (tutela della salute, tutela dell'ambiente, aspetti di sicurezza del lavoro e previdenziali) che vanno considerate come elementi di un *unicum* costituito dal Piano stesso, e per tale ragione devono essere messe in correlazione e gestite in modo coordinato.

INTERVENTI DEL MINISTERO DELLA SALUTE A SOSTEGNO DEL PNA

Il Ministero della salute ha previsto una serie d'interventi a sostegno delle iniziative enunciate nell'ambito della macroarea salute, che trovano concretezza nelle seguenti azioni:

- utilizzo del **Fondo sanitario pubblico** destinato alle Regioni, **per aspetti di assistenza e non di ricerca**, per la realizzazione degli obiettivi, di carattere prioritario e di rilievo nazionale (linea progettuale dedicata alla «sorveglianza epidemiologica e presa in carico delle patologie amianto-correlate», con risorse vincolate pari a 10 milioni di euro);
- programma di **ricerca sanitaria** attraverso fondi dedicati di ricerca corrente e di ricerca finalizzata (ripartizione dei finanziamenti iscritti annualmente nel bilancio del Ministero della salute alla tabella C). Per la programmazione del

TITOLO	ENTE ATTUATORE	IMPORTO (EURO)	OBIETTIVI
Assistenza delle persone esposte ad amianto attraverso la creazione di sportelli informativi e la sorveglianza epidemiologica	Regione Lazio	400.000	Definizione e attivazione di un programma regionale di assistenza delle persone esposte ad amianto e di sorveglianza epidemiologica.
Sperimentazione e validazione di un protocollo di sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex-esposti ad amianto, ai sensi dell'art. n. 258 D.lgs. 81/08	Regione Veneto	350.000	Definire una proposta di protocollo di sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex-esposti ad amianto secondo principi di efficacia, appropriatezza, risparmio e utilità sociale.
Metodi innovativi per l'identificazione delle aree territoriali e dei settori di attività economica con elevato rischio di esposizione ad amianto in Italia e per la sorveglianza epidemiologica del rischio di mesotelioma maligno	Regione Piemonte	300.000	Generare stime di rischio attribuibile e di rischio relativo per modalità e circostanze di esposizione, descrivere i profili di rischio professionale ed extra-professionale attraverso tali stime, identificare eventuali priorità di intervento relativo al rischio amianto non precedentemente riconosciuto.
Piano di informatizzazione e sviluppo integrato delle attività dei centri operativi regionali del registro nazionale dei mesoteliomi per la prevenzione delle malattie asbesto-correlate	INAIL	390.000	Rendere più uniformi, tempestive ed efficaci le attività dei centri operativi regionali (COR) del Registro nazionale dei mesoteliomi attraverso la digitalizzazione degli archivi, la definizione del repertorio dei criteri di classificazione delle esposizioni, l'istituzione di <i>panel</i> di revisione diagnostica e anamnestica e l'informatizzazione della trasmissione dei dati al registro nazionale. Integrare i dati disponibili di incidenza con quelli di mortalità identificando le aree a maggior rischio e l'impatto sanitario complessivo delle malattie amianto-correlate. Fornire ai COR gli elementi per l'estensione delle attività di sorveglianza e caratterizzazione dei rischi per le neoplasie di polmone, laringe e ovaio indotte da inalazione di fibre aerodisperse di amianto.

Tabella 1. Progetti CCM 2012: macroarea progettuale.

Table 1. Project of the Italian Centre for Disease Control and Prevention in 2012: project macroarea.

2013, sono state approvate 18 linee progettuali, per un totale di 12.650.000 euro, da cui verranno estratte le risorse specifiche;

■ con i fondi della ricerca corrente 2012 il Ministero della salute ha finanziato con 1.000.000 di euro il **Progetto Amianto (2013-2014)** coordinato dall'Istituto superiore di sanità, che si propone alcuni importanti obiettivi tra i quali:

- valutare l'esposizione e l'impatto sanitario in siti d'interesse (Unità operativa dell'Istituto superiore di sanità);
- effettuare studi sull'evoluzione del rischio di patologia da amianto tra gli esposti e sui modificatori del rischio di mesotelioma (Unità operativa dell'Università del Piemonte Orientale);
- effettuare l'analisi dei biomarcatori predittivi di risposta alla chemioterapia con tecniche di espressione genica e proteica ad alta risoluzione per una migliore definizione della strategia terapeutica in pazienti affetti da mesotelioma pleurico (Unità operativa dell'Università di Torino);
- caratterizzare funzionalmente le cellule staminali derivanti da mesoteliomi pleurici per l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici (Unità operativa dell'Istituto tumori Regina Elena).

Altro fronte di azione è rappresentato dall'attivazione di **progetti biennali (2012-2014)** attraverso il Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM) insediato presso la Direzione generale prevenzione del Ministero della salute, per un totale di 1.440.000 euro.

L'iniziale favorevole riscontro dell'elaborazione del PNA è testimoniato dalle dichiarazioni ufficiali rese nelle sedi di indirizzo politico: «Il Consiglio dei Ministri nella riunione tenutasi il 21 marzo 2013 ha preso positivamente atto dell'elaborazione, da parte del Ministro della salute, del Ministro dell'ambiente e della tutela del territorio e del mare e del Ministro del lavoro e delle politiche sociali, del Piano Nazionale Amianto quale linea di intervento per un'azione coordinata delle amministrazioni statali e territoriali richiesta come unanime conclusione scaturita dalla seconda Conferenza governativa sull'amianto (Venezia, 22-24 novembre 2012)».

REALIZZARE IL PIANO CON RISORSE LIMITATE

Purtroppo, attualmente si registra una battuta di arresto per le obiezioni avanzate nel merito dei finanziamenti spettanti a ciascuna area di intervento, in particolare quella ambientale e del lavoro, e sono in corso specifiche valutazioni per l'individuazione di precisi capitoli di bilancio, nonché per eventuali ulteriori interventi di natura legiferativa in merito agli stanziamenti necessari.

Presso il Ministero della salute è, tuttavia, stato istituito un Tavolo tecnico per raccogliere il contributo delle varie amministrazioni per l'implementazione armonizzata delle azioni correnti, senza impatto di nuovi oneri finanziari.

Per quanto riguarda le iniziative di intervento favorite attraverso i progetti CCM del Ministero della salute prece-

dentemente elencati, sono attesi i primi esiti nel prossimo anno. Il monitoraggio delle varie fasi registrate nei rapporti intermedi mostrano alcune difficoltà realizzative e ritardi legati anche all'intervento dei comitati etici per la gestione e la condivisione di dati considerati sensibili.

Per quanto riguarda in generale il destino del PNA, recentemente sono state individuate risorse specifiche per alcuni interventi mirati e si è in attesa di ulteriori novità positive. L'Art. 13, comma 9, D.lgs. n. 91 del 24.06.2014, convertito in legge n. 116 del 11.08.2014, così recita: «La dotazione finanziaria aggiuntiva, destinata al fondo per lo sviluppo e la coesione per il finanziamento di interventi di messa in sicurezza del territorio e della bonifica di siti inquinati, riguarda anche la bonifica dei beni contenenti amianto».

OCCORRE UNA CABINA DI REGIA NAZIONALE

L'enorme sforzo tecnico e giuridico perseguito in campo nazionale e mondiale ha dimostrato che la definitiva uscita dalle problematiche legate all'amianto non può essere raggiunta con la sola volontà impositiva espressa dalla legge, ma da interventi operativi che ne sostengano la reale implementazione mediante il convincimento culturale, la capillare azione di informazione/formazione, la predisposizione operativamente fruibile di soluzioni tecniche, organizzative e di favore sociale ben codificate per tutte le aree di interesse, gestite da attori specificamente deputati e ben rappresentati. In sede nazionale, è da più parti ormai richiesto un riferimento unitario autorevole, che guidi con certezza le strategie senza contraddizioni. Una possibile soluzione è la costituzione di una Cabina di regia nazionale, proposta in sede istituzionale, che in modo pragmatico e responsabile individui priorità e risorse necessarie per favorire le soluzioni, anche attraverso l'esercizio del controllo, secondo regole rispondenti di giustizia e proporzionalità.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Fazzo L, De Santis M, Mibelli G et al. Pleural mesothelioma mortality and asbestos exposure mapping in Italy. *Am J Ind Med* 2012;55(1):11-24.
2. Marinaccio A, Binazzi A, Branchi C et al. *Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi, Quarto Rapporto (1993-2008)*. Roma, Inail, Settore Ricerca, Dipartimento di medicina del lavoro, 2012.
3. DM 08.04.2008. *Gruppo di studio per la verifica dello stato di attuazione, della rispondenza delle norme relative alla cessazione dell'impiego dell'amianto e per l'implementazione di azioni atte al loro completamento. Rapporto finale*. Roma, Ministero della salute, 23.02.2012.
4. Stato dell'arte e prospettive in materia di contrasto alle patologie asbesto-correlate. *Quaderni del Ministero della salute* 2012;15. ISSN 2038-5293. Disponibile all'indirizzo: <http://www.quadernidellasalute.it/download/download/15-maggio-giugno-2012-quaderno.pdf>
5. IARC (International Agency for Research on Cancer). *Arsenic, metals, fibres, and dusts*. Volume 100C, A Review on human carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2012; vol 100C. Lyon, IARC, 2012. Disponibile all'indirizzo: monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf

Helsinki Criteria update 2014: asbestos continues to be a challenge for disease prevention and attribution

Aggiornamento dei Criteri di Helsinki 2014: l'amianto continua a essere una sfida per la prevenzione e l'attribuzione delle patologie

Harri Vainio,^{1,2} Panu Oksa,¹ Timo Tuomi,¹ Tapio Vehmas,^{1,3} Henrik Wolff¹

¹ Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki

² College of Public Health, Kuwait University, Kuwait

³ Clinicum, Helsinki University, Helsinki

Corresponding author: Harri Vainio, harri.vainio@ttl.fi / harri.vainio@hsc.edu.kw



VERSIONE ITALIANA
DISPONIBILE ON-LINE
WWW.EPIPREV.IT

INTRODUCTION

Asbestos is in many ways an ideal construction material: tough, light, durable, fire-resistant, and very cheap. Asbestos, once known as the “magic mineral”, has been widely used as a constituent in buildings and building materials, machines, transport vehicles, and consumer products. Asbestos has a known historic use going back at least 4,500 years. Asbestos is the collective term for naturally occurring silicate minerals with a crystalline structure and a fibrous character. Total bans on asbestos use have introduced in over 50 Countries, including those in European Union, Japan, Australia, and South-Africa. In spite of bans, the total global use of asbestos lies still at the level of about two million metric tons a year.

Asbestos is highly toxic when inhaled. The contemporary new use of asbestos involves almost exclusively chrysotile (“white”) asbestos. However, all the asbestos types, both amphiboles (e.g., crocidolite, amosite) and chrysotile are fibrogenic and carcinogenic to humans. Several factors determine how asbestos exposure affects the exposed individual. The dose is important – how much asbestos fibers an individual has inhaled – and so is the duration, how long the individual worked in the exposing job.

Inhalation of asbestos fibers may cause several serious illnesses, malignant and non-malignant. Currently, about 125 million people in the world are estimated to be exposed to asbestos at work. According to the most recent WHO estimates, more than 107,000 people die each year from asbestos-related lung cancer, mesothelioma, and asbestosis resulting from exposure at work. Approximately half of the deaths from occupational cancer are estimated to be caused by asbestos in Finland.^{1,2}

The asbestos epidemic is far from being over. While the use

of asbestos has been banned in many industrialized Countries, and production has been stopped in some Countries, the global production and use of asbestos remains at a high level of over two million metric tons a year. Asbestos is still widely used in many newly industrialized, rapidly developing Countries.³ Exposure to asbestos fibers may also still occur in Countries that have banned the new use of asbestos in, e.g., demolition and asbestos removal activities. The need to create and develop diagnostic procedures for asbestos diseases and to strengthen the knowledge of the attribution of asbestos exposure has been strong for decades now. The Helsinki process, started in 1997, is an important and successful approach to do this in international collaboration.⁴ The report of this process summarizes the updates the state-of-the-art-criteria for diagnosis and attribution of asbestos-related diseases. In addition to mesothelioma and lung cancer, asbestos also causes cancers of the larynx and ovaries.^{5,6} The updates have been published as a Consensus report entitled *Asbestos, Asbestosis and Cancer, Helsinki Criteria Update 2014*.⁷

HELSINKI CRITERIA DOCUMENTS

The “Asbestos, asbestosis, and cancer” expert meeting was convened in Helsinki in 1997^{4,8} and consisted of 19 participants from 8 Countries. This meeting had the goal to «discuss disorders in association with asbestos and to agree upon state-of-the-art criteria for diagnosis and attribution with respect to asbestos». In addition, questions concerning the surveillance of asbestos-exposed workers were discussed. The resulting consensus report was titled *Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki Criteria for diagnosis and attribution* (in the current report a shorter name «Helsinki Criteria» or just «Criteria» will be used). A follow-up Expert Meeting

on new advances in radiology and screening of asbestos-related diseases was organized in 2000 in Helsinki.^{9,10} Since 1997, a considerable amount of new knowledge regarding diagnosing and screening of asbestos diseases has accumulated. The Finnish Institute of Occupational Health, therefore, decided to integrate this new data to the Helsinki Criteria. The updating of the Helsinki Criteria was done with the help of 35 international experts over a period of two years, with a final meeting in Espoo, Finland, on 10-13 February 2014.

The Consensus Report *Asbestos, Asbestosis and Cancer: Helsinki Criteria for Diagnosis and Attribution 2014: recommendation (2014)* summarizes the updates. The Helsinki Criteria with the new updates are recommended to be used in programmes and practices for detection, diagnosis and attribution of asbestos-related diseases.

Only a part of the original 1997 Helsinki Criteria recommendations has been affected by the updates. In order to put the updates in perspective, it is helpful to know the original criteria. It is not possible to reiterate here the rather detailed original criteria in its entirety. However, some of the more general considerations are mentioned below.

■ «In general, reliable work histories provide the most practical and useful measure of occupational asbestos exposure».

■ «Using structured questionnaires and checklists, trained interviewers can identify persons who have a work history compatible with significant asbestos exposure».

■ «A cumulative fiber dose expressed as fiber-years per cubic centimetre is an important parameter of asbestos exposure».

■ «Analysis of lung tissue for asbestos fibers and asbestos bodies can provide data to supplement the occupational history».

These passages emphasize the importance of work histories in evaluating asbestos exposure. Almost all of the estimated two million tons mined each year is now chrysotile (“white” asbestos) with very little extraction of crocidolite (“blue”), amosite (“brown”), and other types. The evaluation of chrysotile exposure by measuring asbestos fibers and bodies is problematic because of the faster clearance of chrysotile fibers and is therefore not recommended. A multidisciplinary approach is usually needed in diagnosing asbestos-related diseases (ARDs). The detection of diffuse lung fibrosis, pleural thickening or lung cancer do not provide sufficient information about the aetiology of the condition. In diagnosing an ARD we need, as is the case of any occupational disease:

1. knowledge of a disease with prior information on causation to asbestos;
2. knowledge of occupational exposure at work;
3. reliable differential diagnostics.

Hence, the requirement of multidisciplinary typically in-

cluding radiologists, pathologists, occupational physicians, and pulmonologists.

The updates of the Helsinki Criteria¹¹ are described in an abbreviated form in following chapters. The overall view of the 2014 updates is in table 1.

SCREENING FOR ASBESTOS-RELATED LUNG CANCER

The following study designs allow for the simultaneous enrollment of asbestos-exposed workers into a screening programme:

A. offer screening to high-risk workers with asbestos exposure with or without smoking history, if the lung cancer risk is similar to the risk in the NLST study, and compare their outcomes with screened individuals at high risk based only on smoking history;¹²

B. settings that will demand evidence from randomized control trial (RCT) of asbestos exposed workers: conduct national or international pooled RCTs;

C. in settings where LDCT screening is available for asbestos exposed workers: follow standardized protocols for asbestos exposed workers who meet entry criteria based on asbestos exposure with or without tobacco exposure history (as defined in **A** and monitor process and disease outcomes in comparison with respective RCT data for adults at risk for lung cancer based on smoking history alone.

In each of the examples above, the benefits, harms, and economic issues of LCDT screening should be studied. We recommend the following groups for LDCT screening:

■ workers with any asbestos exposure and a smoking history equal to the entry criteria of the NLST study;¹²

■ workers with asbestos exposure with or without a smoking history which alone or together would yield an estimated risk level of lung cancer equal to that in the entry criteria of the NLST study.¹²

Much work remains to be done related to risk estimation for lung cancer screening eligibility, especially the interplay between age, smoking history, other exposures to tobacco smoke, other risk factors such as occupational history or genetic predisposition. Evidence may also be gained through modelling of existing materials, especially the NLST material.

FOLLOW-UP OF ASBESTOS EXPOSED WORKERS AND DIAGNOSIS OF NON-MALIGNANT ASBESTOS DISEASES

We still recommend that asbestos exposed workers should be offered a medico-legal surveillance according to national regulations or compensation rules. When possible, these activities should be organized as national programmes and used for research.

A general follow-up schema of asbestos-exposed workers should be stratified according to the intensity, latency, and duration of exposure. Reliable work histories provide the

ITEM	HELSINKI CRITERIA (1997)	UPDATE (2014)
GENERAL CONSIDERATIONS	<ul style="list-style-type: none"> Guidelines for identifying asbestos exposed persons with structured interview and fibers from tissue and BAL specimen given. Guidelines for the diagnostics of asbestosis, pleural disorders, mesothelioma and lung cancer given. 	Update concentrates on: <ul style="list-style-type: none"> screening screening for asbestos-related lung cancer; follow-up of asbestos exposed workers and diagnosis of non-malignant asbestos diseases; new asbestos related disease entities; pathology and biomarkers
ASBESTOS-RELATED NON-MALIGNANT DISEASES	<ul style="list-style-type: none"> Roggli-Pratt modification of the CAP NIOSH classification of asbestosis recommended. Radiology: small opacities with ILO grade 1/0 in radiographs regarded as early stage asbestosis, HRCT in selected cases. Development of standardized reporting of HRCT scans recommended. 	<ul style="list-style-type: none"> New histology classification of asbestosis¹⁴ is adapted Criteria for the use of CT imaging in the diagnostics of asbestos-related diseases presented. Recommendation to use the international ICOERD CT classification in international studies. Retroperitoneal fibrosis described as a new entity due to asbestos exposure (under certain conditions).
ASBESTOS-RELATED MALIGNANT DISEASES		
Lung cancer	<ul style="list-style-type: none"> 4 types of lung cancer associated with asbestos exposure defined Cumulative exposure of 25 fiber-years increases the lung cancer risk 2-fold Risk estimates also related to tissue fiber levels and asbestos bodies in BAL fluid. 	<ul style="list-style-type: none"> The current classification (WHO 1999) includes 2 additional types of lung cancer (sarcomatoid and adenosquamous). These are included as types of lung malignancies that may occur as a consequence of asbestos exposure.
Mesothelioma	<ul style="list-style-type: none"> Histopathological diagnosis discussed 	<ul style="list-style-type: none"> Additional recommendations for histopathological diagnosis given for epithelioid and sarcomatoid mesotheliomas, separate recommendations for peritoneal mesotheliomas.
Other malignancies	<ul style="list-style-type: none"> Discussed as research needs 	<ul style="list-style-type: none"> Laryngeal and ovarian cancers viewed as asbestos-caused diseases Guidelines for attribution given
SURVEILLANCE AND SCREENING	<ul style="list-style-type: none"> Possibilities for primary and secondary prevention (screening) discussed. Scientific studies on screening recommended. Descritti requisiti tecnici per HRCT (Conferenza di Helsinki del 2000). Technical requirements for HRCT described Several research topics suggested. 	<ul style="list-style-type: none"> Medico-legal surveillance (incl. spirometry) recommended according to the national regulation stratified according to the intensity, latency, and duration of exposure. Vaccination against influenza and pneumococcus recommended for asbestosis patients. LDCT screening recommended for asbestos exposed-workers with sufficiently high risk for lung cancer (see text for details). The importance of obtaining standardized data in an international setting is stressed.

Table 1. Comparison between Helsinki Criteria of 1997 and its update 2014.

most practical and useful measure of occupational asbestos exposure. High priority should be given to the high risk groups, including retired workers.

We propose that the follow-up of highly asbestos-exposed workers should be continued for up to 30 years after the cessation of exposure.

We still recommend the use of spirometry together with questionnaires on past or current exposure, and current symptoms as a reference check-up for all asbestos-exposed workers.

For clinical and medico-legal purposes, regular follow-up with spirometry is useful with intervals of 3-5 years, dependent on past exposure level, time since cessation of exposure, and age. Measurements of diffusion capacity might be used at baseline and in patients with documented asbestosis, but not for repeated screening purposes.

We recommend influenza and pneumococcal vaccination to patients with asbestosis.

THE USE OF CT IN DIAGNOSIS OF ASBESTOS-RELATED DISEASES

CT imaging may be useful when:

- a borderline finding of lung fibrosis (ILO 0/1-1/0) is detected;
- there is a discrepancy between lung function finding of restriction and radiographs interpreted as normal;
- widespread pleural changes severely hamper the radiographic visibility of lung parenchyma.

CT imaging should be done by using state-of-the-art multislice scanner technology and high resolution reconstruction algorithms. Exposure to ionizing radiation should be kept as low as possible. For international comparison of studies, we recommend the use of the ICOERD classification.¹³ Fibrosis sufficient for asbestosis with the ICOERD system could represent the sum grade of ≥2-3 bilateral irregular opacities in lower zones or bilateral honeycombing (sum grade ≥2).

NEW ASBESTOS-RELATED DISEASE ENTITIES

Asbestos-related cancers

In the report, the evidence for the attributability to asbestos exposure of laryngeal cancer, ovarian cancer, colorectal cancer, and stomach cancer was evaluated. The legal standard of «more likely than not», equivalent to a relative risk (RR) of 2, has been used in many Countries as a threshold for attribution of causation of disease in individuals by hazardous exposures and was used as a threshold in the 1997 Helsinki Criteria. The Consensus report 2014 recommends that the threshold RR used for individual attribution should be no greater than 2 and can be set at lower levels. To provide flexible guidance for setting threshold levels for individual causation, the consensus report determined the relationship between RR for each reviewed new cancer entity and RR for lung cancer, using data from cohort studies that evaluated RRs for both. The results of the evaluation and, in case the malignancy should be viewed as an asbestos related disease, the RR of lung cancer, at which the malignancy in question would reach an RR of 2, are indicated below.

Laryngeal cancer. The Working Group concluded that laryngeal cancer should be viewed as a disease that can be caused by asbestos.

The relative risk (RR) based on cohort studies for laryngeal cancer was estimated to reach 2 under conditions where the RR for lung cancer in an exposed population was 2.8.

Ovarian cancer. The Working Group concluded that ovarian cancer should be viewed as a disease caused by asbestos. The estimated RR for ovarian cancer would reach 2 under conditions where the RR for lung cancer in an exposed population was about 1.7.

Colorectal cancer. The Working Group considered that colorectal cancer cannot currently be viewed with certainty as a disease caused by asbestos.

Stomach cancer. The Working Group considered that stomach cancer cannot currently be viewed with certainty as a disease caused by asbestos.

Non-malignant asbestos related diseases

In the report, the attributability to asbestos exposure for two non-malignant entities was evaluated.

Ventilatory impairment and Chronic airway obstruction. Restrictive or mixed obstructive/restrictive patterns of ventilatory impairment associated with reduction of FEV1 below the lower limit of normal can be considered asbestos-caused if there has been asbestos exposure and radiographic pleural or parenchymal findings consistent with asbestos exposure are present. Ventilatory impairment of this type in the absence of asbestos-related radiographic changes cannot be viewed as asbestos-caused. Purely obstructive ventilatory impairment associated with reduction of FEV1 below the lower limit of normal cannot be viewed as caused by asbestos.

Retroperitoneal fibrosis. Retroperitoneal fibrosis (RPF) occurring in an individual with asbestos-related pleural and/or parenchymal radiographic findings should be viewed as caused by asbestos. RPF occurring in an individual with evidence of asbestos exposure but without asbestos-related radiologic findings can be viewed as caused by asbestos if other risk factors are not identified. All RPF patients are to be evaluated for a history of asbestos exposure along with other risk factors.

PATHOLOGY AND BIOMARKERS

Lung cancer types attributed to asbestos exposure

The Helsinki Criteria from 1997 mentions four major types of lung cancer that are associated with asbestos exposure (squamous cell, adeno-, large cell, and small cell carcinoma); the current classification from 2004 lists two additional types: sarcomatoid and adenosquamous carcinoma. Any of the six major histological categories mentioned above may be considered to occur as a consequence of asbestos exposure.

Asbestosis: histological criteria

In the original Helsinki Criteria from 1997, the Roggli-Pratt modification of the CAP NIOSH classification for asbestosis was used. A new classification has appeared in 2010. In the new classification, bronchial fibrosis is designated «asbestos airways disease». The updated Helsinki Criteria concerning the attributability of fibrotic conditions of the lungs to asbestos are applicable to both asbestosis as defined by the new classification and «asbestos airways disease». The report also provides guidance to pathologists for the use of asbestos fiber analysis in the differential diagnosis between asbestosis and other types of pulmonary fibrosis.

Biomarkers for the histopathological diagnosis of malignant mesothelioma

The Consensus Report of 2014 provides a detailed recommendation for the use of biomarkers in the histopathological diagnosis of mesothelioma. The Consensus report also notes that clinical correlation with the gross distribution of the tumour is critical for diagnosis of malignant mesothelioma, and that none of the immunohistochemical markers is entirely specific for that diagnosis. The report further notes that there are no generally accepted immunohistochemical markers for distinction between benign and malignant mesothelial proliferations.

Biomarkers for screening and early diagnosis of mesothelioma

Some of biomarkers reviewed in the report may be useful in the treatment of malignancies as a follow-up tool and might help in early clinical diagnosis. A major unresolved question

is whether early detection will improve treatment outcome. At this point, no specific recommendations can be made regarding these biomarkers for screening or other purposes.

Markers for attribution to asbestos exposure in lung cancer

The Consensus report notes that the observed asbestos-related molecular alterations in lung cancer are consistent with the ability of asbestos fibers to induce DNA damage and chromosomal abnormalities. It was also noted that in one report a combination of three chromosomal abnormalities (2p16, 9p33.1, and 19p13) gave a clear dose response between pulmonary fiber count and either allelic imbalance or copy number alteration or both in at least two of the regions, with a very high specificity when the three regions

were combined. Additional international multicentre studies with standardized methodology for molecular assays and exposure assessment are considered necessary before these biomarkers can be applied to support causal attribution in individual cases.

CONCLUSION

If we have learnt anything from the past, it is that the impact of hazardous asbestos exposures continually exceed predictions. As mentioned in the beginning of the text, most of the original criteria remain unchanged, there is a constant accumulation of new asbestos associated research, and it seems evident that regular update of the criteria are needed in future.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

REFERENCES

1. Santonen T, Oksa P (eds). *Memorandum from the Occupational Cancer Working Group*. Helsinki, Finnish Institute of Occupational Health, 2013. Available at: http://www.ttl.fi/en/publications/Electronic_publications/Documents/Memorandum_Cancer_2013.pdf
2. Finnish Institute of Occupational Health. *Prevention and Management of Asbestos-Related Diseases in Finland*. Helsinki 2014. Available at: http://www.ttl.fi/en/publications/Electronic_publications/Documents/Asbestos.pdf
3. Kameda T, Takahashi K, Kim R et al. Asbestos: use, bans and disease burden in Europe. *Bull World Health Organ* 2014;92(11):790-7. Available at: <http://www.who.int/bulletin/volumes/92/11/13-132118.pdf>
4. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Consensus Report. *Scand J Work Environ Health* 1997;23(4): 311-6.
5. IARC (International Agency for Research on Cancer). *Arsenic, metals, fibres, and dusts*. Volume 100C, A Review on human carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2012; vol 100C. Lyon, IARC, 2012. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf>
6. FIOH (Finnish Institute of Occupational Health) and IARC (International Agency for Research on Cancer). *The Helsinki Declaration on Management and Elimination of Asbestos-Related Diseases*. 2014. Available at: http://www.ttl.fi/en/international/conferences/helsinki_asbestos_2014/Documents/20%20March%202014%20Final%20Signed%20Declaration%20for%20website.pdf
7. Wolff H, Vehmas T, Oksa P, Rantanen J, Vainio H. Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations. *Scand J Work Environ Health* 2015;41(1):5-15.
8. Tossavainen A, Huuskonen MS, Rantanen J, Lehtinen S (eds). Asbestos, asbestosis, and cancer. Proceedings of the International Expert Group Meeting, Helsinki FIOH. *People and Work*, Research Reports No. 14, 1997.
9. Tossavainen A. International expert meeting on new advances in the radiology and screening of asbestos-related diseases. *Scand J Work Environ Health* 2000;26(5):449-54.
10. Tossavainen A, Lehtinen S, Huuskonen MS, Rantanen J (eds). New advances in radiology and screening of asbestos-related diseases. Proceedings of the International Expert Meeting, FIOH, Helsinki 2000. *People and Work*, Research Reports No. 36, 2000.
11. Oksa P, Wolff H, Vehmas T, Pallasaho P, Frilander H. *Asbestos, Asbestosis and Cancer. Helsinki Criteria for Diagnosis and Attribution 2014*. Helsinki, Finnish institute of Occupational Health, 2014. Available at: http://www.ttl.fi/en/publications/Electronic_publications/Documents/Asbestos_web.pdf
12. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.
13. Suganuma N, Kusaka Y, Hering KG et al. Reliability of the proposed international classification of high-resolution computed tomography for occupational and environmental respiratory diseases. *J Occup Health* 2009;51(3):210-22. Available at: <http://dx.doi.org/10.1539/joh.L8030>
14. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R et al. Pathology of asbestosis. An update of the diagnostic criteria. Report of the asbestosis committee of the College of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(3):462-80.

Rischio di tumore del polmone negli ex-esposti ad amianto

Risk of lung cancer in individuals with previous exposure to asbestos

Francesco Barone-Adesi,¹ Dario Mirabelli,² Corrado Magnani³

¹ Dipartimento di scienze del farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara

² Unità di epidemiologia dei tumori, Centro per la prevenzione oncologica in Piemonte e Università di Torino

³ Dipartimento di medicina traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

Corrispondenza: Francesco Barone-Adesi, francesco.baroneadesi@uniupo.it

RIASSUNTO

I tumori polmonari amianto-correlati costituiscono un importante e in parte misconosciuto problema di sanità pubblica. La presente rassegna valuta le conoscenze epidemiologiche su alcuni aspetti di interesse nell'associazione tra amianto e tumore polmonare. Stime accurate dell'esatto numero di tumori polmonari dovuti all'amianto sono difficili da produrre, ma è verosimile che tale numero sia molto maggiore di quello dei mesoteliomi che insorgono nella popolazione. Studi epidemiologici recenti supportano l'opinione che esista un'esposizione lineare e senza soglia tra l'esposizione cumulativa ad amianto e il rischio di sviluppare una neoplasia polmonare.

Recentemente, le differenze di rischio associate ai diversi tipi di amianto sono state notevolmente ridimensionate. Come diretta conseguenza di ciò, appare ancora più evidente la necessità di promuovere il bando di tutti i tipi di amianto nei Paesi che ancora lo utilizzano. Il rischio di sviluppare un tumore polmonare associato all'esposizione ad amianto cambia nel corso del tempo, raggiungendo il valore massimo 10-15 anni dopo l'esposizione, per iniziare poi a ridursi. Ciò sottolinea l'importanza di cessare l'esposizione ad amianto il prima possibile, anche nel caso di individui che hanno subito un'esposizione di lunga durata.

La cessazione dell'abitudine al fumo è la più importante forma di prevenzione del tumore polmonare per gli individui che hanno avuto una precedente esposizione ad amianto. I risultati di studi recenti confermano che la cessazione del fumo è associata a una marcata riduzione del rischio tumorale negli ex-esposti ad amianto, in maniera simile a quanto osservato nella popolazione generale. Questo sottolinea l'importanza di promuovere interventi di cessazione del fumo mirati ai gruppi di ex-esposti ad amianto.

Parole chiave: amianto, tumore del polmone, fumo, esposti

ABSTRACT

Asbestos-related lung cancer is an important and partly unrecognized public health problem. The present review summarizes the knowledge regarding some specific aspects of the association between asbestos and lung cancer. It is difficult to estimate the exact number of lung cancers in a population that are attributable to asbestos exposure. However, this

number is likely to greatly exceed the number of mesotheliomas. Epidemiological studies suggest that there is a linear relationship between cumulative exposure to asbestos and risk of lung cancer.

Observed differences between different types of asbestos are lower than previously believed. This highlights the necessity of banning all types of asbestos worldwide. Risk of lung cancer changes with passing time from asbestos exposure, with the strongest effect observed 10-15 years after the exposure. This highlights the importance of quitting asbestos exposure as soon as possible, even for individuals with a long-term past exposure.

Quitting smoking is the most important preventive action to be taken by individuals with a past exposure to asbestos. Results of recent studies show that smoking cessation is associated with a substantial reduction of lung cancer risk among individuals exposed to asbestos. This highlights the importance of promoting smoking cessation programmes specifically targeted to individuals with a past exposure to asbestos.

Keywords: asbestos, lung cancer, smoking, exposed

COSA SI SAPEVA GIÀ

- L'amianto è un cancerogeno occupazionale e ambientale riconosciuto, oggetto soprattutto in passato di un'ampissima gamma di impieghi tecnologici.
- I tumori polmonari amianto-correlati costituiscono un importante e in parte misconosciuto problema di sanità pubblica.

COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

- Recentemente, le differenze di rischio associate ai diversi tipi di amianto sono state notevolmente ridimensionate.
- Il rischio di sviluppare un tumore polmonare associato all'esposizione ad amianto cambia nel corso del tempo, raggiungendo il valore massimo 10-15 anni dopo l'esposizione, per iniziare poi a ridursi.
- I risultati di studi recenti confermano che la cessazione del fumo è associata a una marcata riduzione del rischio tumorale negli ex-esposti ad amianto, in maniera simile a quanto osservato nella popolazione generale.

INTRODUZIONE

L'amianto è un cancerogeno occupazionale e ambientale riconosciuto, oggetto soprattutto in passato di un'ampissima gamma di impieghi tecnologici.¹ La produzione di cemento-amianto ha costituito in Italia il principale uso della fibra di amianto in termini quantitativi e ha determinato il maggior numero di lavoratori esposti. Attualmente l'uso dell'amianto è vietato in Italia dalla legge n. 257 del 13.04.1992, ma permane un interesse di sanità pubblica e scientifico per la stima del rischio associato con le esposizioni avvenute nel passato. E' noto da decenni che l'esposizione ad amianto può provocare diverse patologie, sia neoplastiche sia non neoplastiche.¹ La presente rassegna si concentrerà sull'associazione tra amianto e tumore polmonare. In particolare, verranno trattati quattro temi rilevanti in ambito di sanità pubblica:

1. la stima della proporzione di tumori polmonari causati dall'esposizione ad amianto;
2. la relazione tra esposizione cumulativa ad amianto e rischio di tumore polmonare;
3. l'andamento del rischio di tumore polmonare con il trascorrere del tempo dall'esposizione ad amianto;
4. l'effetto sinergico di fumo e amianto nella genesi del tumore polmonare e l'effetto della cessazione del fumo negli ex-esposti ad amianto.

La stima della proporzione di tumori polmonari causati dall'esposizione ad amianto

La stima del numero di tumori polmonari dovuti all'amianto è stata oggetto di numerosi studi in passato.²⁻⁵ Infatti, mentre si può ragionevolmente assumere che tutti i mesoteliomi che si sviluppano in una popolazione siano dovuti all'esposizione ad amianto, nel caso del tumore del pol-

mone la situazione è più complessa. L'esistenza di numerosi fattori di rischio per il tumore polmonare (primo tra tutti, il fumo di sigaretta), il fatto che la forza dell'associazione tra amianto e tumore del polmone sia di media entità (il rischio relativo è in genere attorno a 2) e l'incertezza che accompagna le stime di esposti ad amianto nella popolazione generale rendono difficile una stima univoca della proporzione di tumori polmonari direttamente dovuti all'esposizione ad amianto.⁶

Da un punto di vista metodologico, è possibile dividere gli studi che producono stime del numero di tumori polmonari dovuti all'esposizione ad amianto in due gruppi. Il primo utilizza dati da studi caso-controllo di popolazione per stimare il rischio attribuibile di popolazione.^{2,7,8} Il secondo gruppo di studi produce un'approssimazione del numero di tumori polmonari attribuibili all'amianto basandosi sul numero di mesoteliomi che si sviluppano nella popolazione e applicando un rapporto fisso tra tumori polmonari in eccesso e mesoteliomi pleurici.^{3,9,10} Quest'ultimo approccio è, però, problematico, perché si basa sull'assunzione che il rapporto polmone-pleura sia costante nel tempo e nelle diverse popolazioni. E', invece, plausibile attendersi che tale rapporto cambi in funzione di diversi fattori caratteristici della popolazione studiata, come per esempio la prevalenza di fumatori, l'intensità e la durata di esposizione ad amianto, il tipo di amianto usato e l'età dei soggetti all'inizio dell'esposizione.¹¹ Persino all'interno di una singola coorte di lavoratori questo rapporto cambia sostanzialmente nel corso del tempo. Elaborazioni basate sui dati della coorte Eternit di Casale Monferrato illustrano questo fenomeno (figure 1 e 2).

L'eccesso di tumori polmonari causati dall'esposizione ad

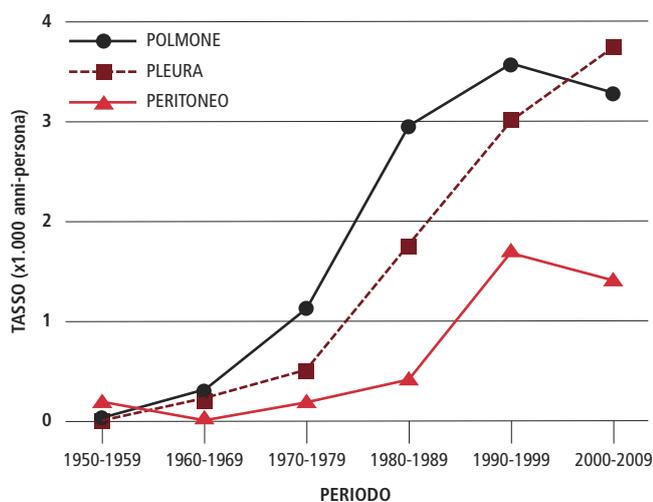


Figura 1. Tassi in eccesso per diversi tipi di tumore nella coorte Eternit, per periodo di follow-up. Uomini.

Figure 1. Excess rate for different types of cancer in the Eternit Cohort, stratified by period of follow-up. Men.

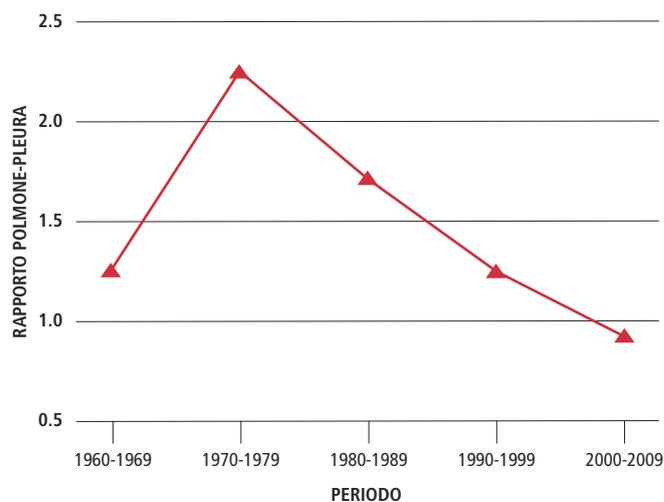


Figura 2. Rapporto dei tumori polmonari in eccesso sui tumori della pleura nella coorte Eternit, per periodo di follow-up. Uomini.

Figure 2. Ratio between excess lung cancer and pleural cancer in the Eternit cohort, stratified by period of follow-up. Men.

amianto è stato più precoce e meno duraturo dell'aumento dei tumori della pleura. Questo si traduce in un brusco aumento del rapporto polmone-pleura nel corso degli anni Sessanta, periodo in cui ha raggiunto un valore superiore a 2, seguito poi da una graduale diminuzione del rapporto nel corso dei decenni successivi, fino a diventare inferiore all'unità a partire dall'anno 2000. Appare, dunque, evidente che è ingiustificato assumere un rapporto polmone-pleura costante nella popolazione e che i risultati di studi basati su questo approccio sono difficilmente interpretabili.

Per cercare di stimare la proporzione di tumori del polmone dovuti all'amianto, l'unico modo scientificamente valido rimane, dunque, quello di utilizzare i risultati di studi caso controllo di popolazione. In Italia sono stati condotti 5 studi caso-controllo di popolazione che permettono di produrre stime di rischio di tumore polmonare attribuibile all'amianto.^{7,12-15} Il rischio attribuibile di popolazione stimato in questi studi varia dal 3% al 20%.

La forte eterogeneità di tali stime potrebbe in parte essere reale. Il rischio attribuibile è, infatti, considerato una statistica specifica per luogo e tempo, funzione di due parametri, la forza dell'associazione tra esposizione e malattia (che si assume essere costante nelle diverse popolazioni) e la prevalenza dell'esposizione nella popolazione studiata (che, invece, può variare sostanzialmente da una popolazione all'altra). Con l'eccezione dello studio EAGLE, gli studi sopraccitati sono stati condotti in aree di piccole dimensioni (a livello municipale o provinciale) nelle quali ci si attendeva un'alta prevalenza di esposizione ad amianto a causa delle attività industriali presenti sul territorio.^{7,12-15} E' difficile, quindi, estrapolare direttamente questi risultati alla popolazione generale italiana, verosimilmente caratterizzata da profili di esposizione molto differenti. Al contrario, lo studio EAGLE ha utilizzato come popolazione sorgente gli abitanti di una vasta area (216 Comuni delle Province di Milano, Monza, Brescia, Pavia e Varese) nel periodo 2002-2005.⁷ Gli autori dello studio hanno stimato per gli uomini un rischio attribuibile all'amianto del 18% (IC95% 13-23), un risultato simile a quanto riportato in grandi studi condotti nel Regno Unito e in Francia.^{7,16,17} Un rischio attribuibile del 18% si traduce in termini assoluti in circa 800 casi di tumore del polmone all'anno dovuti all'esposizione all'amianto in Lombardia, un numero sostanzialmente maggiore del numero medio annuo di mesoteliomi registrati tra gli uomini nella regione nello stesso periodo (circa 200 casi). Questi numeri mostrano anche una drammatica discrepanza tra il numero predetto di tumori polmonari dovuti all'amianto e il numero di casi che viene denunciato all'INAIL. In Lombardia, dal 1999 al 2004 circa 70 casi di tumore del polmone all'anno sono stati denunciati all'INAIL, perché di possibile origine professionale; solo la metà di questi è stata alla fine indennizzata.⁷

Effetto dell'esposizione cumulativa ad amianto e rischio di tumore del polmone

La maggior parte degli studiosi è concorde nel ritenere che esista una relazione lineare tra la quantità totale di fibre di amianto respirate durante la vita (la cosiddetta dose cumulativa) e il rischio di tumore del polmone.⁶ Si assume, inoltre, che si tratti di una relazione senza soglia, ovvero dove anche una piccola esposizione sia associata a un aumento del rischio.⁶ Tali assunzioni si basano sui risultati di modelli matematici derivati dalla teoria della cancerogenesi multistadiale.¹⁸ In estrema sintesi, questa teoria assume che lo sviluppo di un tumore sia un processo multistadio, nel quale una cellula somatica e la sua progenie acquisiscono una serie di mutazioni genetiche ed epigenetiche che si traducono nell'acquisizione di caratteristiche proprie della cellula tumorale. Quando la cellula ha subito tutte le mutazioni necessarie, la trasformazione è completata e una cellula neoplastica vera e propria inizia a replicarsi all'interno dell'organismo, fino a dare luogo a un tumore clinicamente osservabile.¹⁹ Basandosi su questa teoria, a partire dagli anni Cinquanta modelli matematici relativamente semplici sono stati sviluppati per descrivere gli andamenti di tumore nelle popolazioni.¹⁸ Tradizionalmente si è assunto che l'amianto agisca principalmente nelle ultime fasi di sviluppo del tumore del polmone, quella che storicamente veniva chiamata «fase di promozione». Tale assunzione ha portato i ricercatori a derivare la seguente formula per descrivere l'associazione tra amianto e tumore del polmone:

$$RR = 1 + L * C$$

dove C rappresenta l'esposizione cumulativa e L è una costante specifica del tipo di lavorazione.²⁰

I risultati degli studi epidemiologici disponibili concordano con le predizioni basate sui modelli matematici. Una recente metanalisi ha confermato una relazione lineare tra esposizione cumulativa ad amianto e rischio di tumore polmonare.²¹ Inoltre, lo studio ha mostrato l'esistenza di aumentato rischio per tumore polmonare anche per livelli di esposizione relativamente bassi (dell'ordine di 4 fibre-anno/ml, equivalente all'esposizione cumulativa di una persona esposta a 0,15 fibre/ml per 27 anni), supportando l'assunzione che, perlomeno ai livelli di esposizione riscontrati in ambito lavorativo, non vi sia una soglia al di sotto della quale l'amianto non eserciti un effetto cancerogeno.

Infine, la metanalisi ha confermato che gli anfibioli hanno un potenziale cancerogeno più alto di quello del crisotilo, ma in una misura sostanzialmente inferiore a quanto veniva tradizionalmente ritenuto. Un'esposizione cumulativa a 40 fibre-anno/ml di anfibioli era associata a un aumento del 23% del rischio di tumore, mentre nel caso del crisotilo questo era del 6%, quattro volte più piccolo. Tale risultato rap-

presenta un importante cambiamento rispetto alle stime proposte in passato. Un'importante revisione sistematica pubblicata nel 2000 aveva stimato che il potenziale degli amfiboli di causare tumore polmonare fosse 50 volte superiore a quello del crisotilo.⁶ Da allora, però, successive revisioni della letteratura hanno continuamente ridimensionato questo valore fino ad arrivare alla stima proposta da Van Der Bij e colleghi.²¹⁻²³ Ciò ha importanti conseguenze nell'ambito della salute pubblica. Infatti, considerata la grande quantità di crisotilo utilizzata in passato in Europa e Stati Uniti rispetto alla crocidolite, un fattore di 4 suggerisce che gran parte dei tumori polmonari dovuti ad amianto attualmente osservati nei Paesi occidentali sia stata causata principalmente dall'esposizione a crisotilo.

Effetto del tempo trascorso dall'esposizione ad amianto e rischio di tumore del polmone

Il fatto che l'amianto permanga per molto tempo all'interno dell'organismo anche dopo la cessazione dell'esposizione esterna lo rende differente rispetto alla maggior parte degli altri cancerogeni, per i quali la cessazione dell'esposizione esterna corrisponde all'interruzione dell'esposizione a livello dell'organo bersaglio. Viene, quindi, spontaneo chiedersi se nel caso dell'amianto la cessazione dell'esposizione esterna si traduca in una riduzione del rischio di sviluppare un tumore polmonare, così come accade, per esempio, nel caso dell'abitudine al fumo di tabacco.²⁴

Perché una riduzione del rischio sia possibile, sono necessarie due condizioni:

- l'amianto, seppur lentamente, deve essere eliminato dal tessuto polmonare (altrimenti la dose interna rimarrebbe costante nel tempo anche dopo la cessazione dell'esposizione esterna);

- la scomparsa delle fibre di amianto dal tessuto polmonare deve tradursi in una riduzione del rischio relativo di tumore. Per quanto riguarda la prima condizione, diversi studi autotici condotti su ex-esposti ad amianto hanno mostrato una lenta eliminazione delle fibre nel corso del tempo. Le fibre di crocidolite (la varietà di amianto più persistente) vengono eliminate con un tasso dell'8% annuo.²⁵ Le fibre di crisotilo sono associate a tassi di eliminazione sostanzialmente più alti. Questi risultati sono anche in accordo con quelli di studi epidemiologici che utilizzano i tassi di mortalità per mesotelioma per stimare indirettamente il tasso di eliminazione delle fibre.^{26,27} Attualmente ci sono pochi dubbi sul fatto che l'amianto venga lentamente eliminato dal tessuto polmonare.

Per quanto riguarda la seconda condizione, è plausibile che una cessazione dell'esposizione ad amianto si traduca in una graduale riduzione del rischio relativo di tumore polmonare, fino al punto che i tassi degli ex-esposti diventino paragonabili a quelli degli individui che non sono mai stati

esposti. In generale, infatti, i modelli matematici di cancerogenesi predicono che la cessazione dell'esposizione a un composto che agisce sulle ultime fasi della cancerogenesi si traduce in una brusca riduzione del rischio relativo.¹⁸ Nel caso dell'amianto, è plausibile attendersi che tale riduzione sia più lenta di quanto predetto dai modelli matematici. Come già menzionato, infatti, la cessazione dell'esposizione esterna ad amianto non si traduce in un'immediata interruzione dell'esposizione a livello dell'organo bersaglio; quello che invece avviene è una lenta riduzione della dose interna, governata dai tassi di eliminazione delle fibre. I risultati di alcuni studi epidemiologici concordano con tale interpretazione.

Vari autori hanno riportato che il rischio relativo di tumore polmonare inizia a diminuire molti anni dopo l'esposizione ad amianto.²⁸⁻³⁰ Occorre, però, aggiungere che questi studi valutano l'andamento del rischio relativo a partire dalla prima o dall'ultima esposizione ad amianto. Tale approccio può avere problemi metodologici in caso di esposizioni prolungate nel tempo, che sono la norma nell'ambito delle esposizioni occupazionali.³¹ Recentemente, nuovi metodi statistici sono stati sviluppati per cercare di superare questo problema. Partendo da esposizioni prolungate nel tempo, i metodi per l'analisi della relazione esposizione-tempo-risposta permettono di valutare come il rischio associato con ogni singola esposizione cambi nel corso del tempo.^{32,33} Ciò consente di stimare correttamente la cosiddetta curva di latenza, caratteristica di ogni cancerogeno. È interessante notare che l'unico studio che finora ha utilizzato questo approccio per studiare gli effetti dell'amianto sul tumore polmonare ha prodotto risultati in accordo con quelli attesi dal punto di vista teorico. Utilizzando i dati di uno studio caso-controllo tedesco di grandi dimensioni, Hauptmann e colleghi hanno mostrato che il rischio relativo di sviluppare un tumore polmonare in seguito a ogni singola esposizione ad amianto aumenta nel corso dei primi 15 anni e poi si riduce gradualmente, fino a diventare simile a quello della popolazione generale nel corso dei successivi 20-30 anni.³⁴

Interazione tra fumo e amianto nella genesi del tumore polmonare ed effetto del tempo trascorso dalla cessazione dell'abitudine al fumo negli ex-esposti ad amianto

L'esistenza di un effetto moltiplicativo tra fumo e amianto nella genesi del tumore polmonare è conosciuto da decenni.³⁵ Studi più recenti hanno sostanzialmente confermato questa osservazione, suggerendo che l'effetto sia in realtà leggermente submoltiplicativo, con un *multiplicative index* di 0,91 (dove un valore di 1 indicherebbe un effetto esattamente moltiplicativo tra fumo e amianto).³⁶ Ciò ha conseguenze rilevanti da un punto di vista di sanità pubblica. Assumendo che il rischio di sviluppare un tumore del polmone

prima dei 75 anni di età sia del 18% per un tipico fumatore in Italia e usando i risultati degli studi di Van Der Bij e Ngamwong per stimare gli effetti dell'amianto e gli effetti sinergici di fumo e amianto, è possibile stimare che un'esposizione di 150 fibre-anno/ml a crocidolite in un fumatore si traduca approssimativamente in un rischio assoluto attorno al 30%.^{21,36,37} La cessazione dell'abitudine al fumo sembra, quindi, il più importante intervento preventivo da promuovere tra gli ex-esposti ad amianto.

Nonostante ciò, i benefici della cessazione del fumo tra ex-esposti ad amianto sono stati finora poco studiati in maniera formale. Mentre esistono molti studi epidemiologici sugli effetti della cessazione del fumo nella popolazione generale, ben pochi studi di questo tipo sono stati condotti specificamente su individui con una pregressa esposizione ad amianto. Ciò non deve di per sé stupire. Nella maggior parte delle coorti occupazionali che sono state utilizzate per valutare gli effetti dell'amianto, le informazioni sull'abitudine al fumo dei soggetti mancavano completamente, rendendo, quindi, impossibile questo tipo di valutazione. A conoscenza degli Autori, esistono in letteratura solo tre studi che hanno esplicitamente studiato l'andamento del rischio relativo di tumore polmonare in ex-esposti ad amianto con il trascorrere del tempo dalla cessazione dell'abitudine al fumo.³⁸⁻⁴⁰ I risultati di questi studi sono tra loro molto simili e vengono riportati in figura 3. Similarmente a quanto accade nella popolazione generale, tra gli ex-esposti ad

amianto si può osservare una riduzione del rischio relativo di tumore polmonare già 5-7 anni dopo la cessazione del fumo (figura 3). Dopo circa 30 anni, il rischio di tumore polmonare ritorna a essere paragonabile a quello dei non fumatori (figura 3). Appare, perciò, evidente che la promozione della cessazione del fumo deve rappresentare una priorità nell'ambito della sorveglianza sanitaria degli esposti ad amianto.

CONCLUSIONI

I tumori polmonari amianto-correlati costituiscono un importante e in parte misconosciuto problema di sanità pubblica. Stime accurate dell'esatto numero di tumori polmonari dovuti all'amianto sono difficili da produrre, ma appare chiaro che tale numero è molto maggiore di quello dei mesoteliomi che insorgono nella popolazione. Studi epidemiologici recenti supportano l'opinione, largamente condivisa nella comunità scientifica, che esista un'esposizione lineare e senza soglia tra l'esposizione cumulativa ad amianto e il rischio di sviluppare una neoplasia polmonare. Recentemente, le differenze di rischio associate ai diversi tipi di amianto sono state notevolmente ridimensionate. Come diretta conseguenza di ciò, appare ancora più evidente la necessità di promuovere il bando di tutti i tipi di amianto nei Paesi che ancora lo utilizzano. Il rischio di sviluppare un tumore polmonare associato all'esposizione ad amianto cambia nel corso del tempo, raggiungendo il valore massimo 10-15 anni dopo l'esposizione, per poi iniziare a ridursi. Ciò sottolinea l'importanza di cessare l'esposizione ad amianto il prima possibile, anche nel caso di individui che hanno subito un'esposizione di lunga durata. Oltre all'immediata interruzione dell'esposizione ad amianto, la cessazione dell'abitudine al fumo è la più importante forma di prevenzione del tumore polmonare per i soggetti esposti. I risultati di studi recenti confermano che la cessazione del fumo è associata a una marcata riduzione del rischio tumorale negli ex-esposti ad amianto, in maniera simile a quanto osservato nella popolazione generale. Questo sottolinea l'importanza di promuovere interventi di cessazione del fumo mirati ai gruppi di ex-esposti ad amianto.

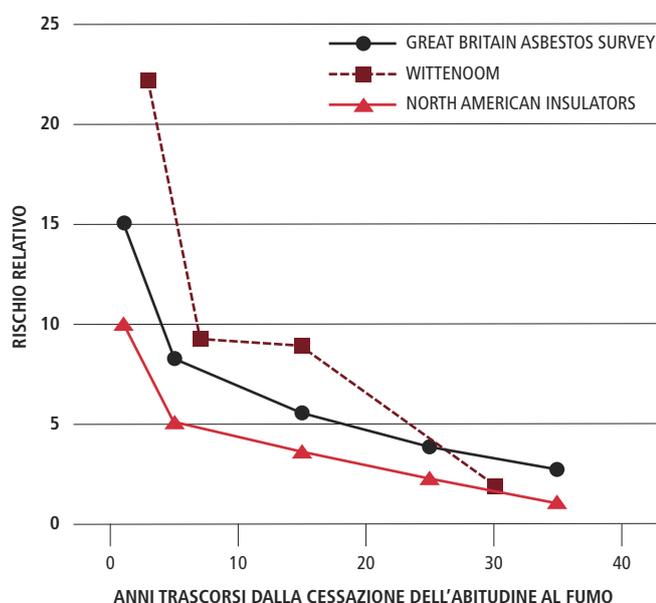


Figura 3. Andamento del rischio relativo di tumore polmonare in ex-esposti ad amianto, per tempo trascorso dalla cessazione dell'abitudine al fumo. Risultati di tre studi epidemiologici.³⁸⁻⁴⁰

Figure 3. Trends of relative risk of lung cancer in individuals with past exposure to asbestos, stratified by elapsed since smoking cessation. Results from three different epidemiological studies.³⁸⁻⁴⁰

Conflitti di interesse dichiarati: gli autori hanno svolto attività di consulenza tecnica per la Procura della Repubblica in processi riguardanti esposizioni professionali ad amianto.

BIBLIOGRAFIA

- IARC (International Agency for Research on Cancer). *Arsenic, metals, fibres, and dusts*. Volume 100C, A Review on human carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2012; vol 100C; pp. 11-465. Lyon, IARC, 2012. Disponibile all'indirizzo: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf>
- De Matteis S, Consonni D, Bertazzi PA. Exposure to occupational carcinogens and lung cancer risk. Evolution of epidemiological estimates of attributable fraction. *Acta Biomed* 2008;79 Suppl 1:34-42.
- McCormack V, Peto J, Byrnes G, Straif K, Boffetta P. Estimating the asbestos-related lung cancer burden from mesothelioma mortality. *Br J Cancer* 2012;106(3):575-84.
- Brown T, Darnton A, Fortunato L, Rushton L; British Occupational Cancer Burden Study Group. Occupational cancer in Britain. Respiratory cancer sites: larynx, lung and mesothelioma. *Br J Cancer* 2012;107 Suppl 1:556-70.
- Moon EK, Son M, Jin YW, Park S, Lee WJ. Variations of lung cancer risk from asbestos exposure: impact on estimation of population attributable fraction. *Ind Health* 2013;51(1):128-33.
- Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000; 44(8): 565-601.
- De Matteis S, Consonni D, Lubin JH et al. Impact of occupational carcinogens on lung cancer risk in a general population. *Int J Epidemiol* 2012;41(3):711-21.
- Barone-Adesi F, Richiardi L, Merletti F. Population attributable risk for occupational cancer in Italy. *Int J Occup Environ Health* 2005;11(1):23-31.
- Darnton AJ, McElvenny DM, Hodgson JT. Estimating the number of asbestos-related lung cancer deaths in Great Britain from 1980 to 2000. *Annals Occup Hyg* 2006;50(1):29-38.
- 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):173-5.
- Albin M, Magnani C, Krstev S, Rapiti E, Shefer I. Asbestos and cancer: An overview of current trends in Europe. *Environ Health Perspect* 1999; 107 Suppl 2:289-98.
- Bovenzi M, Stanta G, Antiga G, Peruzzo P, Cavallieri F. Occupational exposure and lung cancer risk in a coastal area of northeastern Italy. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65(1):35-41.
- Fano V, Michelozzi P, Ancona C, Capon A, Forastiere F, Perucci CA. Occupational and environmental exposures and lung cancer in an industrialised area in Italy. *Occup Environ Med* 2004;61(9):757-63.
- Pastorino U, Berrino F, Gervasio A, Pesenti V, Riboli E, Crosignani P. Proportion of lung cancers due to occupational exposure. *Int J Cancer* 1984; 33(2):231-7.
- Ronco G, Ciccone G, Mirabelli D, Troia B, Vineis P. Occupation and lung cancer in two industrialized areas of northern Italy. *Int J Cancer* 1988; 41(3):354-8.
- Boffetta P, Autier P, Boniol M et al. An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. *J Occup Environ Med* 2010;52(4): 399-406.
- Rushton L, Bagga S, Bevan R et al. Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer* 2010;102(9):1428-37.
- Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods in cancer research. Vol 2 – The design and analysis of cohort studies*. IARC, Lyon, 1987. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/stat/sp82/>
- Weinberg RA. *The biology of Cancer*. Garland Science, Taylor and Francis Group 2007.
- Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). *Effects sur la santé des principaux types d'exposition à l'amianté*. Paris, Les éditions Inserm, 1997.
- van der Bij S, Koffijberg H, Lenters V et al. Lung cancer risk at low cumulative asbestos exposure: meta-regression of the exposure-response relationship. *Cancer Causes Control* 2013;24(1):1-12.
- Berman DW, Crump KS. Update of potency factors for asbestos-related lung cancer and mesothelioma. *Crit Rev Toxicol* 2008;38 Suppl 1:1-47.
- Lenters V, Vermeulen R, Dogger S et al. A meta-analysis of asbestos and lung cancer: is better quality exposure assessment associated with steeper slopes of the exposure-response relationships? *Environ Health Perspect* 2011;119(11):1547-55.
- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328(7455): 1519.
- Berry G, Pooley F, Gibbs A, Harris JM, McDonald JC. Lung fiber burden in the Nottingham gas mask cohort. *Inhal Toxicol* 2009;21(2):168-72.
- Barone-Adesi F, Ferrante D, Bertolotti M et al. Long-term mortality from pleural and peritoneal cancer after exposure to asbestos: Possible role of asbestos clearance. *Int J Cancer* 2008;123(4):912-6.
- Reid A, de Klerk NH, Magnani C et al. Mesothelioma risk after 40 years since first exposure to asbestos: a pooled analysis. *Thorax* 2014;69(9): 843-50.
- Hillerdal G, Henderson DW. Asbestos, asbestosis, pleural plaques and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 1997;23(2):93-103.
- Magnani C, Ferrante D, Barone-Adesi F et al. Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study of Italian asbestos cement workers. *Occup Environ Med* 2008;65(3):164-70.
- Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada. *Cancer* 1980;46(12):2736-40.
- Langholz B, Thomas D, Xiang A, Stram D. Latency analysis in epidemiologic studies of occupational exposures: application to the Colorado Plateau uranium miners cohort. *Am J Ind Med* 1999;35(3):246-56.
- Gasparrini A. Modeling exposure-lag-response associations with distributed lag non-linear models. *Stat Med* 2014;33(5):881-99.
- Hauptmann M, Wellmann J, Lubin JH, Rosenberg PS, Kreienbrock L. Analysis of exposure-time-response relationships using a spline weight function. *Biometrics* 2000;56(4):1105-8.
- Hauptmann M, Pohlmann H, Lubin JH et al. The exposure-time-response relationship between occupational asbestos exposure and lung cancer in two German case-control studies. *Am J Ind Med* 2002;41(2):89-97.
- Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci* 1979;330:473-90.
- Ngamwong Y, Tangamornsuksan W, Lohitnavy O et al. Additive Synergism between Asbestos and Smoking in Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(8):e0135798.
- Crispo A, Brennan P, Jockel KH et al. The cumulative risk of lung cancer among current, ex- and never-smokers in European men. *Br J Cancer* 2004;91(7):1280-6.
- Frost G, Darnton A, Harding AH. The effect of smoking on the risk of lung cancer mortality for asbestos workers in Great Britain (1971-2005). *Ann Occup Hyg* 2011;55(3):239-47.
- Markowitz SB, Levin SM, Miller A, Morabia A. Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer. New findings from the North American insulator cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(1):90-6.
- Reid A, de Klerk NH, Ambrosini GL, Berry G, Musk AW. The risk of lung cancer with increasing time since ceasing exposure to asbestos and quitting smoking. *Occup Environ Med* 2006;63(8):509-12.

Elevato rischio di mesotelioma pleurico e tumore del polmone tra i lavoratori esposti ad amianto titolati a richiedere un pensionamento anticipato

Increased risk of mesothelioma and lung cancer among workers exposed to asbestos who could require an anticipated retirement

Enzo Merler,¹ Paolo Girardi,^{1,2} Chiara Panato,¹ Vittoria Bressan¹

¹ Registro regionale veneto dei casi di mesotelioma, Servizio prevenzione igiene e sicurezza nei luoghi di lavoro (SPISAL), Azienda ULSS 16, Padova

² Sistema epidemiologico regionale, Regione Veneto, Padova

Corrispondenza: Enzo Merler, enzo.merler@sanita.padova.it

RIASSUNTO

OBIETTIVI: valutare l'associazione tra mesotelioma maligno pleurico (MMP) e tumore del polmone (TP) in ex-esposti ad amianto che avevano la possibilità di richiedere il prepensionamento, grazie alla legge n.257 del 1992 che ha bandito l'amianto, nel quadro dei programmi per la loro sorveglianza epidemiologica in corso in Regione Veneto.

SETTING E PARTECIPANTI: in una coorte di lavoratori esposti all'amianto e vivi nel 1992, composta da addetti di un insieme di aziende, seguiti dal 1992 al 2012, sono stati identificati i casi di mesotelioma utilizzando il Registro regionale veneto dei casi di mesotelioma, e i casi di tumore del polmone attraverso il Registro tumori del Veneto, le schede di dimissione ospedaliera e le schede di morte. Il rischio di tumore connesso con l'esposizione all'amianto è stato calcolato attraverso regressione di Poisson a effetti misti.

RISULTATI: sia il rischio di mesotelioma pleurico sia quello per il tumore del polmone risultano aumentare all'incremento della durata del lavoro. Il rischio di mesotelioma raggiunge valori estremamente marcati con le durate lavorative più lunghe, mentre triplica in queste stesse condizioni il rischio per il tumore del polmone. Le domande di prepensionamento sono molto inferiori a quelle potenziali e il rischio non è risultato circoscritto a chi ha avanzato domanda.

CONCLUSIONE: l'insieme dei soggetti che sono stati esposti ad amianto dovrebbe essere oggetto di sorveglianza epidemiologica e di approfondimenti che portino a identificare i soggetti a maggior rischio di tumore del polmone sulla base dell'intensità dell'esposizione ad amianto e dell'abitudine al fumo, attualmente non note, con l'obiettivo di sviluppare, per quanto possibile, attività di contrasto del rischio accumulato e di diagnosi precoce.

Parole chiave: amianto, esposizione lavorativa, mesotelioma, tumore del polmone, studio di coorte

ABSTRACT

OBJECTIVES: to assess the association among malignant pleural mesothelioma (MPM) and lung cancer (LC) among workers who have been exposed to asbestos and have or not have required an anticipated leave from work, a possibility offered by the 1992 law banning asbestos in Italy, in the framework of the health surveillance programmes on going in the Veneto Region (Northern Italy).

SETTING AND PARTICIPANTS: a cohort of asbestos workers derived from the rosters of selected factories and alive in 1992, followed from 1992 to 2012. MPM cases have been identified through the Regional Mesothelioma Registry, while LC cases through a link with the Regional Cancer Registry, hospital discharges, and death certificates. Risks related to asbestos exposure were calculated by mixed effects Poisson regression model.

RESULTS: the risk of MPM and LC increases at any additional duration of work, up to very high values for long term durations of work for MPM, and up to a three fold increase for LC. Early retirements have been requested by a fraction only in the position of submitting it.

CONCLUSION: subjects who have been exposed to asbestos should be the target of a post-occupational surveillance, and further work is suggested to identify subjects at high risk of LC because of smoking habits and more heavy exposure to asbestos, in order to develop programmes for primary and secondary cancer prevention.

Keywords: asbestos, occupational exposure, mesothelioma, lung cancer, cohort study

COSA SI SAPEVA GIÀ

- Gli studi epidemiologici hanno indicato una relazione di proporzionalità tra esposizione cumulativa ad amianto e rischio di mesotelioma nell'uomo.
- Indicano una relazione lineare tra esposizione ad amianto e tumore del polmone con rischio aumentato anche per basse dosi.
- I lavoratori esposti ad amianto con le caratteristiche indicate dalla legge n.257/1992 potevano presentare una richiesta di pensionamento anticipato.

COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

- Solo una parte dei lavoratori ha presentato richiesta di uscita anticipata dal lavoro.
- All'aumentare della durata del lavoro, nei soggetti in studio aumenta costantemente l'incidenza di mesotelioma.
- In questi soggetti, l'incidenza di tumore del polmone è superiore alla popolazione generale del Veneto e, a partire da durate del lavoro superiori a 10 anni, vi è un significativo e crescente aumento del rischio.

INTRODUZIONE

Fino al 1992, in Italia l'amianto è stato utilizzato in una vasta gamma di applicazioni e produzioni, comportando spesso un'esposizione di forte intensità tra gli addetti. L'esposizione a fibre di amianto è causa certa di tumori nell'uomo, cioè di tumori respiratori (mesotelioma, tumore del polmone e della laringe) e tumori ovarici.¹

L'associazione tra esposizione ad amianto e mesotelioma maligno pleurico (MMP) è talmente forte da determinare nella popolazione generale maschile una frazione attribuibile intorno al 90%, vicina al 100% tra i lavoratori.²⁻⁶ L'aumento del rischio è proporzionale alla dose cumulativa; anche esposizioni di breve durata e intensità possono essere associate all'insorgenza di un mesotelioma.^{5,7,8}

Una recente rassegna sistematica degli studi⁹ mostra che la relazione dose-risposta tra amianto e tumore del polmone (TP) è sostanzialmente lineare e rimarca che studi caso-controllo più recenti e di qualità più elevata evidenziano un rischio significativamente aumentato anche per esposizione a basse dosi di amianto, stimate come fibre ml/anno.^{10,11} Il più recente studio caso-controllo, effettuato in Lombardia, riporta *odds ratio* statisticamente maggiori dell'unità anche per basse esposizioni ad amianto.¹²

Inoltre, la contemporanea esposizione ad amianto e fumo aumenta il rischio di TP in maniera pressoché moltiplicativa.¹ In Italia, solo nel 1994 l'elenco delle malattie professionali ammesse al risarcimento è stato ampliato includendo mesotelioma (di ogni localizzazione) e tumore del polmone (di ogni tipo istologico), quando dovuti all'amianto. La legge che ha bandito in Italia l'amianto stabiliva che i soggetti al lavoro prima del 1992 potessero beneficiare di un pensionamento anticipato di cinque anni, su richiesta motivata presentata dal lavoratore all'Istituto nazionale di previdenza sociale (INPS), se l'Istituto nazionale di assicurazione (INAIL) avesse certificato otto ore di esposizione al giorno per più di 100 fibre/litro di amianto per non meno di dieci anni.

Le domande della prima tornata della legge (in seguito ampliata nei termini di ammissione ed estesa ad altre categorie, per esempio ai dipendenti delle Ferrovie dello Stato) sono state circa 240.000; di queste, circa 14.000 sono relative a lavoratori residenti in Veneto.

L'attività sistematica di rilevazione e approfondimento di ogni nuovo caso di mesotelioma maligno (MM) insorto in Veneto dal 1987 ad oggi ha stimolato un recupero dei libri matricola o dei dati nominativi degli esposti di aziende nelle quali si sono osservate insorgenze plurime di MM. Questi dati, integrati e validati, per esempio con i dati nominativi dei dipendenti memorizzati dall'INPS per le stesse aziende, ci hanno suggerito di utilizzare le fonti informatizzate esistenti in Regione per valutare:

■ se i lavoratori di età inferiore a 65 anni e ancora al

lavoro al 1992 in alcune aziende, quindi nelle stesse condizioni di coloro che potevano avanzare domanda di prepensionamento, stiano esprimendo un aumentato rischio di tumori respiratori (MMP e TP);

■ i fattori che possono aver influenzato la presentazione di una richiesta di prepensionamento;

■ se l'ammissione al prepensionamento abbia discriminato nel tempo lavoratori a rischio più elevato.

MATERIALI E METODI

Popolazione in studio

Lo studio è stato condotto partendo da una ricostruzione nominativa dei dipendenti iscritti nei libri matricola di aziende insediate in Veneto, selezionate in base a 2 fattori: il primo consiste nell'aver accertato l'uso di amianto o di materiali a base di amianto che hanno determinato un'esposizione ritenuta presente per tutti i lavoratori; il secondo nell'aver osservato che tra i dipendenti di queste ditte risultavano insorti casi di MMP. I dati raccolti hanno permesso di disporre della data di inizio e fine del lavoro per la quasi totalità dei dipendenti.

Si tratta di aziende che hanno svolto lavorazioni eterogenee: costruzione navale (con largo utilizzo di materiali in amianto, comprensivo di coibentazione a spruzzo); produzione di amianto-cemento; attività di coibentazione con amianto di strutture industriali; costruzione e riparazione di vagoni e carrozze ferroviarie (con coibentazione a spruzzo o coibentazione delle scocche); produzione di caldaie (con coibentazione in amianto di parti interne); produzione di detersivi (con larga presenza di coibentazioni in amianto delle strutture); produzione di sterilizzatrici coibentate con amianto. Solamente per un'azienda, addetta alla gestione di acqua e gas a livello municipale, gli addetti inclusi nello studio sono quelli coinvolti nella specifica attività di posa in opera e manutenzione di condotte in cemento-amianto per la distribuzione di acqua. In tutte queste attività produttive, il tipo commerciale di amianto utilizzato includeva fibre anfiboliche (amosite o crocidolite o entrambe) (tabella 1).

Al fine di valutare il rischio associato con MMP e TP in esposti ad amianto fino ad anni recenti, sono stati definiti i seguenti criteri di inclusione:

1. soggetti di età inferiore a 65 anni al 01.03.1992, quindi potenzialmente non pensionati;
2. viventi al 01.03.1992;
3. rimasti residenti in Veneto dal 1992 al termine dell'osservazione, secondo l'anagrafe sanitaria regionale.

I primi due criteri sono gli stessi che permettevano di avanzare domanda di prepensionamento per esposizione ad amianto.

Come conseguenza del bando, si assume che l'esposizione ad amianto sia terminata al 01.03.1992, o prima di tale

DITTA	ATTIVITÀ INDUSTRIALE	PROV.	TIPO DI FIBRA DI AMIANTO	FINE ESPOSIZIONE	SOGGETTI	CASI DI MMP	CASI DI TP
				ANNO	n.	n.	n.
1	Posa e manutenzione di condotte di cemento-amianto	PD	Mescola di fibre	1992	41	1	1
2	Commercio di prodotti in cemento-amianto	PD	Mescola di fibre	1992	18	1	2
3	Manifattura di prodotti in cemento-amianto	PD	Mescola di fibre	1992	193	–	14
4	Riparazione di carrozze ferroviarie	TV	Crocidolite	1992	728	8	32
5	Commercio di prodotti in cemento-amianto	PD	Mescola di fibre	1992	16	–	4
6*	Cantiere di costruzioni navali	VE	Mescola di fibre	1984	3.509	27	135
7	Costruzione di turbine a vapore	BL	Mescola di fibre	1992	337	3	–
8	Produzione e applicazione di isolanti	TV	Mescola di fibre	1992	142	5	6
9	Costruzione di turbine a vapore	VE	Mescola di fibre	1992	263	5	12
10*	Movimentazione di merci al porto	VE	Mescola di fibre	1990	1.318	23	100
11	Produzione di detersivi	VE	Mescola di fibre	1992	246	3	2
12	Riparazione di carrozze ferroviarie	PD	Crocidolite	1992	870	12	47
13	Messa in opera di impianti industriali	VI	Mescola di fibre	1992	790	2	19
14	Manifattura di strumentazione elettromedicale	PD	Mescola di fibre	1992	78	–	2
15*	Costruzione e riparazione di carrozze ferroviarie	PD	Crocidolite	1986	1.106	31	51
16	Manifattura di prodotti in cemento-amianto	RO	Mescola di fibre	1992	95	1	5
Tot.					9.750	122	432

MMP: mesotelioma maligno pleurico / *malignant pleural mesothelioma* / TP: tumore del polmone / *lung cancer*

* Le ditte classificate come "Grandi ditte" riportano un numero di lavoratori >1.000 / *Factories classified as "Grandi ditte" reported a number of exposed workers >1,000.*

Tabella 1. Soggetti inclusi nello studio suddivisi per ditta e tumori amianto-correali registrati durante il follow-up (1992-2012).

Table 1. Subjects under study, by factory and asbestos-related cancers occurred during the follow-up period (1992-2012).

data, in relazione alle specifiche conoscenze sull'utilizzo dell'amianto, come mostrato in tabella 1.

I nominativi dei lavoratori che hanno presentato una richiesta di prepensionamento sono stati forniti dalla sede regionale INAIL assieme alla ricostruzione della storia lavorativa e al giudizio dell'Istituto sull'esposizione (durata e intensità). Dalle analisi sui prepensionamenti sono stati esclusi i dipendenti di un'azienda, Officina grandi riparazioni delle Ferrovie dello Stato (762 lavoratori), perché non ammessi ad avanzare domanda. Il periodo di osservazione è tra il 01.03.1992 e il 31.10.2012.

L'accertamento dello stato in vita è stato ottenuto attraverso *linkage* con l'anagrafe sanitaria regionale e informazione dalle anagrafi comunali. L'acquisizione e la codifica delle cause di morte per tumore del polmone e mesotelioma è avvenuta con l'utilizzo di due distinte fonti di dati: dal 01.03.1992 al 31.12.2010 utilizzando le informazioni raccolte dal Registro tumori regionale; mentre dal 01.01.2011 al 31.10.2012 è stato effettuato un *linkage* con le schede di dimissione ospedaliera (SDO) e le schede di morte ISTAT.

I nuovi casi di MMP sono stati identificati attraverso il Registro veneto dei casi di mesotelioma, che include solamente casi su base istologica o citologica (certezza diagnostica 1 e 2 delle linee guida ReNaM) ed esclude i decessi per tumore primitivo pleurico o peritoneale privi di diagnosi su base istologica o citologica (certezza diagnostica 3 delle linee guida ReNaM).¹³ I nuovi casi di TP sono stati identificati attraverso almeno una delle seguenti fonti:

- incidenza per TP secondo il Registro tumori del Veneto;

- almeno una SDO codificata con codice ICD-9 per 162 o ICD-10 per C34;

- scheda di morte Istat codificata con gli stessi codici.

Lo studio è stato approvato dal Comitato etico (Comitato etico per la sperimentazione clinica della Provincia di Padova, Prot. 36972).

Metodi statistici

Il confronto tra sottogruppi è stato eseguito utilizzando il test non parametrico Kruskal-Wallis per variabili continue e il test del chi-quadrato per variabili categoriali.

Sono stati calcolati i rapporti standardizzati di incidenza (RSI) e i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) secondo la distribuzione di Poisson, utilizzando la standardizzazione indiretta basata sui tassi d'incidenza della popolazione veneta per classe d'età e anno di calendario, e stratificando per durata lavorativa (*cut-off* per 10 anni di lavoro esposto), presentazione ed eventuale accettazione della domanda di prepensionamento.

La ricostruzione della storia lavorativa e sanitaria di ciascun soggetto ha consentito di utilizzare come denominatore delle stime di incidenza la durata in cui ciascun soggetto della coorte è stato a rischio di sviluppare le patologie in studio, calcolando anni-persona a partire dal 01.03.1992 fino alla fine del follow-up (31.10.2012), oppure al decesso o all'emigrazione, se avvenute prima.

Il *dataset* è composto dall'unione di più coorti lavorative composte dai dipendenti di diverse ditte: per valutare l'associazione tra MMP e TP e durata del lavoro con esposizione si è, quindi, scelto di stimare una regressione di Pois-

son a effetti misti. Sono stati calcolati gli *incidence rate ratios* (IRR) grezzi e i relativi IC95% per MMP e per TP in funzione della durata lavorativa. Quest'ultima è stata valutata sia in forma continua (durata in anni), sia suddividendola in categorie (<1 anno; 1-5 anni; 5-10 anni; 10-19 anni; 20-29 anni; ≥30 anni); in questo secondo caso, gli IRR sono stati calcolati rispetto alla categoria di riferimento (<1 anno). Come variabile di *off-set* è stato inserito il logaritmo degli anni-persona dal 01.03.1992 al 31.10.2012 calcolati per ogni lavoratore.

Il modello di Poisson a effetti misti consente di tener conto del differente andamento temporale dell'esposizione avvenuta nelle diverse ditte. Rispetto al classico modello di Poisson, è stata inserita un'intercetta casuale relativa al tipo di azienda e una pendenza casuale relativa alla durata lavorativa in ciascuna ditta. Occorre sottolineare che in questo modello sono stati inclusi solo i lavoratori appartenenti a ditte con numerosità maggiore di 200 unità, considerando che per valori inferiori non era possibile ottenere stime consistenti degli effetti casuali. Il calcolo del rischio relativo è, quindi, stato valutato per un sottoinsieme di lavoratori (n. 9.167).

Una successiva valutazione dei rischi è stata effettuata aggustando entrambi i modelli stimati (MMP e TP) per variabili temporali potenzialmente confondenti (tempo dalla fine del lavoro esposto, periodo al lavoro, classi di età al 2001) e successivamente categorizzate con lo scopo di minimizzare fenomeni di collinearità e identificabilità del modello.

I confondenti temporali sono stati definiti in categorie:

- tempo dalla cessazione dell'esposizione (<10 anni; 10-20 anni; 20-30 anni; ≥30 anni);
- periodo di lavoro (<1960; 1960-1970; 1970-1980; >1980);
- età al 2001 (<60 anni; 60-70 anni; >70 anni).

Per «periodo di lavoro» s'intende il momento centrale della durata del lavoro in azienda del soggetto calcolato come la media tra l'anno d'inizio e l'anno di fine del lavoro.

Infine, nel modello agguistato è stata inserita una variabile dicotomica che indica se il lavoratore ha presentato o meno la domanda di prepensionamento, al fine di valutare se chi ha sottomesso la richiesta all'INAIL risultasse a maggior rischio di MMP e TP.

E' stata stimata la propensione a presentare la domanda di pensionamento anticipato per mezzo di IRR calcolati stimando un modello di Poisson, stratificando l'*outcome* (domanda di prepensionamento) per durata del lavoro (10 anni), appartenenza a grandi ditte, tempo dalla fine del lavoro esposto, data di cessazione del lavoro esposto e classi di età. In quest'ultimo modello è stata inserita un'intercetta casuale relativa alla ditta di appartenenza.

Infine, utilizzando i tassi di incidenza della popolazione del

Veneto al 2001, è stata stimata la frazione attribuibile (FA) di casi di TP nella coorte come:

$$FA = (O_{TP} - E_{TP}) / E_{TP}$$

dove O ed E sono, rispettivamente, il numero osservato e il numero atteso di casi di TP.

Le analisi sono state effettuate utilizzando Stata 12.0 (Stata corporation, Texas, TX, USA).

RISULTATI

Nello studio sono inclusi 9.750 soggetti. In via preliminare sono stati esclusi dall'analisi 247 soggetti di genere femminile (numerosità troppo limitata per gli obiettivi dello studio) e 162 soggetti perché privi delle informazioni necessarie per calcolare la durata del lavoro. Durante il follow-up si sono osservati 1.937 decessi, di cui 99 (5,1%) con causa di decesso non nota. Solo 46 lavoratori sono stati persi durante il follow-up, in quanto trasferiti fuori Veneto. In totale, lo studio ha permesso di seguire i lavoratori per circa 20 anni e mezzo (mediana del follow-up pari a 20,6 anni) per un totale di 173.610 anni-persona.

Solo un quarto del totale (il 27,7%, n. 2.702) risulta aver presentato domanda di prepensionamento. Le domande sono maggiormente influenzate da una più giovane età e, quindi, da coloro che hanno iniziato il lavoro più tardivamente. Tra coloro che hanno avanzato domanda si osserva un numero minore di decessi totali e casi incidenti di TP (3,0% vs. 5,0%), ma non di MMP (tabella 2).

Nei soggetti in studio, il RSI per MMP è 12,62 (IC95% 10,57-15,07), basato su 122 nuovi casi.

E' presente una netta relazione dose-risposta tra durata del lavoro a rischio e incidenza di MMP, anche agguistando per fattori di confondimento, analizzati sia come variabile continua sia categoriale: a ogni ulteriore anno di durata del lavoro corrisponde un incremento del 6% del rischio di MMP (p < 0,001). Una durata di lavoro di più di 30 anni aumenta il rischio di MMP di circa 15 volte rispetto a chi ha lavorato meno di un anno (OR: 14,80; IC95% 4,79-45,71) (tabella 3). Il rischio aumenta se si considerano gli IRR agguistati per variabili temporali confondenti (≥30 anni; OR: 26,62; IC95% 5,25-134,87) (tabella 4).

Nel periodo considerato, tra i soggetti in studio si è verificato un numero molto più marcato di TP rispetto ai MMP (rapporto TP/MMP pari a 3,37, basato su 432 nuovi casi incidenti o decessi per TP). Un numero consistente di TP (n. 51; 11,8%) è stato rilevato nei soggetti che hanno avuto meno di un anno di lavoro nelle aziende che espongono ad amianto. Il RSI per TP è significativamente maggiore rispetto all'atteso calcolato sulla popolazione generale del Veneto (RSI 1,44; IC95% 1,31-1,58). E' osservata un'associazione statisticamente significativa tra aumento della durata di lavoro e rischio di TP stimata attraverso una

	DOMANDE DI PREPENSIONAMENTO				P-VALUE
	SÌ (n. 2.702)		NO (n. 7.048)		
Età al 1992	media	(ds)	media	(ds)	<0,001
	44,7	(6,7)	49,4	(9,7)	
Decessi 1992-2012	n.	(%)	n.	(%)	<0,001
	303	(11,2)	1.634	(23,2)	
Durata del lavoro					
<1 anno	47	(1,7)	1.311	(18,6)	<0,001
[1-5) anni	143	(5,3)	1.761	(25,0)	
[5-10) anni	738	(27,3)	1.376	(19,5)	
[10-20) anni	1.227	(45,1)	1.444	(20,5)	
[20-30) anni	448	(16,6)	959	(13,6)	
≥30 anni	99	(3,7)	197	(2,8)	
Periodo al lavoro					
<1960	15	(0,6)	750	(10,6)	<0,001
[1960-1970)	92	(3,4)	1.177	(16,7)	
[1970-1980)	468	(17,3)	2.944	(41,8)	
≥1980	2.127	(78,7)	2.177	(30,9)	
Tempo dall'inizio del lavoro					
[0-15) anni	425	(15,7)	992	(14,1)	<0,001
[15-30) anni	2.075	(76,7)	4.472	(63,5)	
≥30 anni	202	(7,5)	1.584	(22,5)	
Tempo dalla fine del lavoro					
[0-10) anni	2.517	(93,1)	3.578	(50,8)	<0,001
[10-20) anni	119	(4,4)	1.656	(23,5)	
[20-30) anni	51	(1,9)	1.026	(14,6)	
≥30 anni	15	(0,6)	788	(11,2)	
Mesotelioma pleurico	32	(1,2)	90	(1,3)	0,713
Tumore del polmone	81	(3,0)	351	(5,0)	<0,001

Tabella 2. Principali caratteristiche dei soggetti in studio e differenze tra lavoratori che hanno presentato o meno domanda di prepensionamento.

Table 2. Main characteristics of the population under study and differences between workers who applied or not for an early retirement.

regressione di Poisson a effetti misti. Se la durata del lavoro è trattata come categorica, gli IRR grezzi risultano statisticamente significativi solo per la durata di lavoro a rischio maggiore di 30 anni (IRR: 2,50; IC95% 1,41-4,42) (tabella 3). Nell'analisi aggiustata (tabella 4) gli IRR mostrano un aumento statisticamente significativo del rischio a partire da 10 anni di esposizione, raggiungendo il valore di 2,95 (IC95% 1,33-6,56) in chi ha avuto più di 30 anni di durata del lavoro con esposizione. Il rischio di TP non è risultato influenzato dalla domanda di prepensionamento. E' stata svolta un'ulteriore analisi attraverso regressione di Poisson inserendo come confondente il tempo dall'ultima esposizione (risultati non presentati): i rischi calcolati non si modificano rispetto a quanto presentato in tabella 4, a testimoniare che la collinearità tra le variabili temporali non modifica i rischi stimati.

Applicando i tassi della popolazione del Veneto per età e sesso relativi all'anno 2001, il numero atteso di TP è pari a 304 casi, con un eccesso nella coorte di 128 casi. La frazione di casi in eccesso attribuibile all'esposizione lavorativa è, quindi, pari al 29,6%.

DURATA DEL LAVORO	MMP			TP		
	Casi	IRR	(IC95%)	Casi	IRR	(IC95%)
<1 anno	4	1,00	–	40	1,00	–
[1-5) anni	13	2,24	(0,73-6,90)	62	1,05	(0,71-1,58)
[5-10) anni	18	2,93	(0,86-10,01)	62	0,78	(0,52-1,17)
[10-20) anni	34	3,57	(1,19-10,71)	124	1,07	(0,73-1,57)
[20-30) anni	30	6,64	(2,17-20,31)	82	1,24	(0,78-1,97)
≥30 anni	15	14,80	(4,79-45,71)	27	2,50	(1,41-4,42)
Durata del lavoro incremento per ogni anno	–	1,06	(1,04-1,09)	–	1,03	(1,01-1,04)

IRR: rapporti fra i tassi di incidenza / incidence rate ratios

MMP: mesotelioma maligno pleurico / malignant pleural mesothelioma

TP: tumore del polmone / lung cancer

Tabella 3. IRR grezzi relativi a MMP e TP.

Table 3. Crude IRRs on MMP and TP.

DURATA DEL LAVORO	MMP			TP		
	Casi	IRR	(IC95%)	Casi	IRR	(IC95%)
<1 anno	4	1,00	–	40	1,00	–
[1-5) anni	13	2,68	(0,83-8,68)	62	1,18	(0,79-1,76)
[5-10) anni	18	5,09	(1,62-15,99)	62	1,38	(0,88-2,18)
[10-20) anni	34	9,13	(2,71-30,70)	124	1,94	(1,18-3,19)
[20-30) anni	30	16,67	(4,29-64,72)	82	2,26	(1,25-4,08)
≥30 anni	15	26,62	(5,25-134,87)	27	2,95	(1,33-6,56)
Durata del lavoro incremento per ogni anno	–	1,09	(1,05-1,14)	–	1,04	(1,02-1,07)
Domanda di prepensionamento	–	1,02	(0,61-1,71)	–	0,93	(0,69-1,26)

IRR: rapporti fra i tassi di incidenza / incidence rate ratios

MMP: mesotelioma maligno pleurico / malignant pleural mesothelioma

TP: tumore del polmone / lung cancer

Tabella 4. IRR aggiustati* relativi a MMP e TP.

Table 4. Adjusted* IRRs on MMP and TP.

* Aggiustamento per classe di età, tempo dall'ultima esposizione, età alla prima esposizione, periodo di esposizione / Adjusted by age classes, time since last exposure, age at first exposure, exposure period.

I RSI calcolati per chi è stato al lavoro per più di 10 anni nelle aziende in studio rispetto a chi lo è stato per meno di 10 anni sono pari a 17,37 vs. 8,37 per MMP e 1,59 vs. 1,30 per TP, differenze entrambe statisticamente significative. Nel sottogruppo che ha avanzato domanda di prepensionamento i RSI risultano più elevati, ma non statisticamente diversi, sia per quanto riguarda i MMP sia per quanto riguarda i TP (tabella 5). Essere stati ammessi al prepensionamento non discrimina rispetto al rischio di MMP (RSI 17,48 per domanda accettata vs. RSI 12,56 per domanda non accettata), risultato che si inverte per il TP: è calcolato un RSI pari a 1,88 per i lavoratori che hanno visto rifiutata la richiesta rispetto a un RSI di 1,24 in chi ha avuto la domanda accettata.

La richiesta di prepensionamento è stata presentata con maggior frequenza dai lavoratori che hanno lavorato nelle situazioni di rischio per almeno dieci anni (IRR: 1,64; IC95% 1,40-1,91) ed erano dipendenti delle ditte di più

MESOTELIOMA		SI	NO
Domanda di prepensionamento		15,57 (10,65-21,98)	11,83 (9,51-14,53)
Accettazione domanda	Sì	17,48 (10,96-26,47)	–
	No	12,56 (6,02-23,10)	–
Almeno dieci anni di lavoro		17,37 (13,99-21,57)	8,37 (6,14-11,42)
TUMORE DEL POLMONE			
Domanda di prepensionamento		1,48 (1,18-1,83)	1,43 (1,29-1,59)
Accettazione domanda	Sì	1,24 (0,90-1,67)	–
	No	1,88 (1,32-2,58)	–
Almeno dieci anni di lavoro		1,59 (1,40-1,80)	1,30 (1,13-1,50)

RSI: rapporti standardizzati di incidenza / *standardised incidence ratios*
 MMP: mesotelioma maligno pleurico / *malignant pleural mesothelioma*
 TP: tumore del polmone / *lung cancer*

Tabella 5. RSI e IC95% relativi a MMP e TP per meno/almeno 10 anni di lavoro e richiesta ed eventuale accettazione della domanda di prepensionamento.

Table 5. SIR and 95%CI related to MMP and TP for no less/at least 10 years of work and submission and acceptance of a request for early retirement.

* Standardizzazione indiretta sui tassi della popolazione della Regione Veneto, per classe di età e anno di calendario / *Indirect standardization based on the incidence rates of the population of the Veneto Region, by age classes and calendar year.*

ampie dimensioni (IRR: 1,55; IC95% 1,37-1,76). La propensione a presentare domanda di prepensionamento è maggiore per i soggetti che hanno cominciato a lavorare in queste aziende a un'età inferiore a 25 anni e che avevano cominciato negli anni Sessanta (figura 1). Ha mostrato una scarsa propensione ad avanzare la domanda di prepensionamento chi aveva smesso di lavorare da più di 15 anni al 1992, quindi prima del 1977.

DISCUSSIONE

Obiettivo dello studio era stimare il rischio per alcuni tumori respiratori (mesotelioma maligno pleurico e tumore del polmone) in lavoratori esposti ad amianto e in vita al momento del bando.

Rilevare un rischio aumentato rispetto a quello della popolazione generale suggerisce la necessità di approfondire i

determinanti della relazione causale e di valutare le possibili azioni di contrasto al rischio accumulato.

Non vi sono evidenze di un impatto positivo di una diagnosi precoce del mesotelioma sulla mortalità. Tale diagnosi è stata ricercata attraverso *biomarker*, senza però dimostrarne l'efficacia.

Diverse sono, invece, le possibilità attuali di contrasto sui tumori polmonari: riguardano la possibilità di intervenire sullo stile di vita, in primo luogo suggerendo la cessazione dell'abitudine al fumo, se presente, e di ricercare una diagnosi precoce della neoplasia attraverso l'esecuzione periodica di tomografia computerizzata a basso dosaggio (*Low-Dose Computed Tomography* – LDCT), per la quale, tuttavia, non è ancora adeguata la valutazione costi-benefici. La precondizione di un effettivo programma di sorveglianza sanitaria per gli esposti ad amianto è l'identificazione più precisa

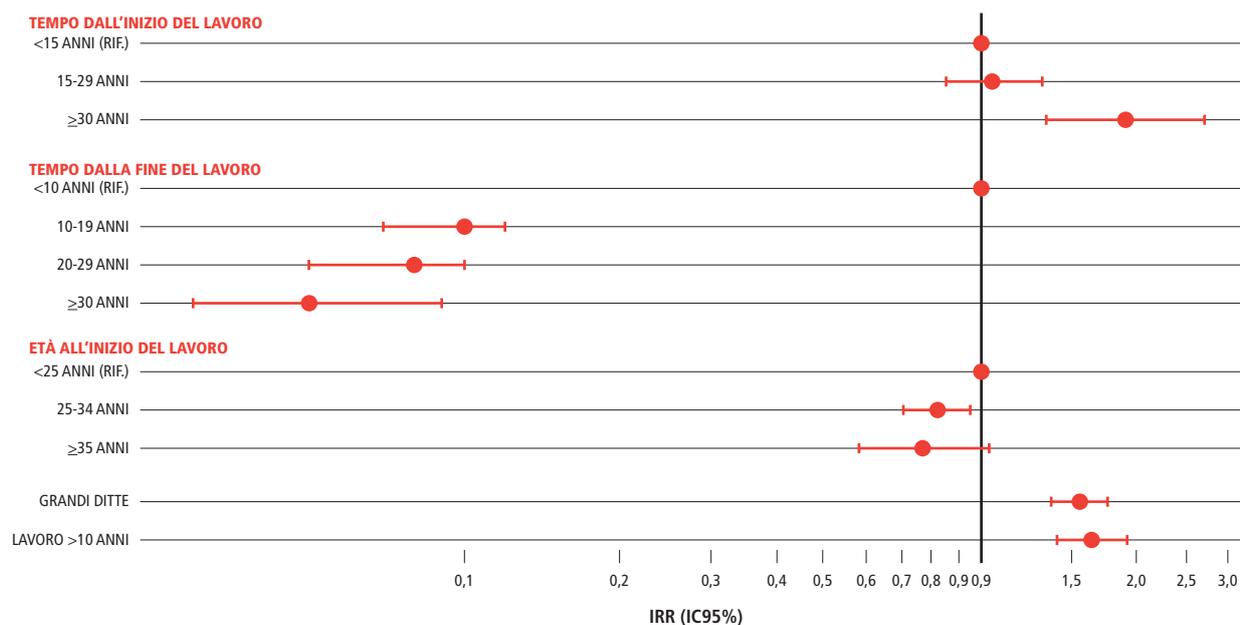


Figura 1. Fattori che influenzano la propensione alla domanda di prepensionamento valutata tramite rapporti fra i tassi di incidenza (IRR) calcolati attraverso regressione di Poisson.
Figure 1. Factors influencing the propensity to submit a request for an early retirement: incidence rate ratios (IRR) calculated by Poisson regression model.

possibile dei soggetti effettivamente esposti e ad alto rischio. I nuovi criteri di Helsinki hanno raccomandato che la sorveglianza sanitaria sia rivolta alle persone ancora esposte o che hanno cessato l'esposizione ad amianto «in relazione alla durata e all'intensità dell'esposizione» e che venga data «priorità ai lavoratori con elevata esposizione cumulativa ad amianto», prolungando la sorveglianza fino ad almeno 30 anni dopo la cessazione dell'esposizione, con controlli medici almeno triennali.¹⁴

Nessun test di screening è disponibile per il MMP, mentre programmi di screening per il TP rivolti ai soggetti di età superiore a 50 anni e a più elevato rischio per esposizione ad amianto e al fumo potrebbero portare a una riduzione della mortalità, come già emerso dallo studio National Lung Screening Trial (NLST).¹⁵⁻¹⁷

I dati che abbiamo potuto analizzare contengono alcuni limiti e i risultati vanno giudicati criticamente.

Il rischio di tumori respiratori è stato qui calcolato sull'insieme degli addetti di genere maschile di alcune aziende avendo a disposizione solamente la data d'inizio e fine del lavoro a rischio e l'informazione sull'aver avanzato domanda di pensionamento anticipato e/o esserne stati ammessi, su giudizio dell'INAIL dell'esistenza di un'esposizione media giornaliera di 100 fibre/litro per non meno di 10 anni.

I lavoratori di questa coorte rappresentano una frazione di chi è stato professionalmente esposto ad amianto in Veneto, poiché lo studio ha riguardato solo una parte dei soggetti identificati come ex-esposti ed è stato limitato ai soggetti di età inferiore a 65 anni al 1992, limite di età per presentare richiesta di pensionamento anticipato.

Questa restrizione può aver comportato l'esclusione di soggetti che potrebbero aver avuto caratteristiche diverse di esposizione ad amianto rispetto alla coorte considerata, per esempio per durata o periodo di lavoro: si può ritenere che soggetti di età superiore a 65 anni al 1992 possano aver sperimentato esposizioni lavorative più consistenti, perché avvenute quando il controllo delle condizioni di lavoro era particolarmente carente. Questa "censura a sinistra" della coorte potrebbe aver comportato una sottostima del rischio. Tuttavia, non era obiettivo di questo lavoro stimare il rischio di tumori respiratori legati all'amianto, quanto piuttosto valutarne l'intensità in soggetti con attesa di vita potenzialmente ampia successivamente alla data di bando dell'amianto.

L'esclusione di soggetti che si sono trasferiti fuori dal Veneto e di quelli con informazioni incomplete per calcolare la durata del lavoro, oltre a essere limitata numericamente, non dovrebbe aver comportato misclassificazioni differenziali sul calcolo del rischio.

La mancanza di dati sulle caratteristiche dell'esposizione all'amianto non ha permesso stime dell'esposizione.¹⁸⁻¹⁹ E' documentato che diverse attività e/o mansioni portano a intensità di esposizione molto diverse.²⁰

Questo studio ha utilizzato criteri diversi nel definire un nuovo caso di MMP e di TP. I casi di MMP sono stati accettati in presenza di una conferma anatomo-patologica. Invece, un caso di TP poteva essere considerato tale anche solo attraverso la codifica per patologia di un ricovero ospedaliero o sulla base della causa di morte, senza verifiche della certezza diagnostica. Complessivamente l'82% dei casi di TP identificati sono stati confermati dal Registro tumori regionale o dal certificato di morte. Il restante 18% è stato definito attraverso SDO ospedaliera, in grande maggioranza a seguito di ricoveri plurimi con uguale diagnosi; anche se originata a scopi amministrativi, la definizione di malattia basata su codici di dimissione ospedaliera è ampiamente usata in Italia per valutazioni epidemiologiche.²¹

I risultati dello studio indicano che il rischio di MMP misurato come IRR è superiore all'unità in tutte le categorie di esposizione e aumenta linearmente a ogni successiva classe di durata del lavoro, raggiungendo valori marcatamente elevati per durata di lavoro maggiore di 20 anni. Il numero assoluto di casi di MMP è relativamente modesto tra i soggetti con breve periodo di lavoro, ma il rischio aumentato indica che il *cut-off* per l'ammissione al prepensionamento va valutato criticamente.^{5,22}

L'importante numerosità di TP insorti nei soggetti con meno di un anno di lavoro a rischio indica che nella popolazione in studio sono rilevanti i fattori di rischio diversi dall'amianto, certamente legati anche all'abitudine al fumo di tabacco.

Nell'aggiornamento dei criteri di Helsinki viene rimarcato che «per attribuire un tumore del polmone all'amianto è necessario che sia trascorso un tempo minimo di dieci anni dalla prima esposizione»: è, quindi, sui TP con questa caratteristica di latenza che va considerata la possibile relazione causale con l'amianto.¹⁴

L'assenza di informazioni sull'abitudine al fumo nei soggetti in studio limita le valutazioni sui rischi di tumore polmonare, dato che è ben nota la presenza di un effetto sinergico tra fumo ed esposizione all'amianto per il rischio TP.²³⁻²⁴ Tuttavia, in mancanza di indicazioni su una distribuzione differenziale dell'abitudine al fumo al variare della durata lavorativa, si può ipotizzare che l'eventuale effetto sul rischio per TP risulti minore rispetto all'esposizione occupazionale ad amianto.

Si sono potuti considerare la consistenza e, per quanto possibile, i fattori che possono aver influenzato la presentazione di una richiesta di prepensionamento per esposizione ad amianto, limitatamente alla prima tornata, per la quale la valutazione INAIL risultava disponibile. E' emerso che solo una frazione dei potenziali aventi diritto ha richiesto un prepensionamento e che, di conseguenza, un programma d'identificazione degli ex-esposti, se può avvantaggiarsi di una validazione dei dati INPS e INAIL sul

curriculum lavorativo, non può limitarsi all'utilizzo di questa fonte. In aggiunta, emerge che i lavoratori con richiesta di pensionamento anticipato esprimono un rischio di MMP e TP non diverso rispetto a coloro che non l'hanno presentata. I soggetti che non hanno richiesto un prepensionamento sono risultati più anziani, con ingresso al lavoro a rischio più lontano nel tempo e appartenenti a ditte di più modesta dimensione di occupati. Questo studio suggerisce che il *cut-off* su durata e intensità di esposizione per il beneficio del prepensionamento non è risultato idoneo a discriminare adeguatamente i soggetti a più alto rischio di tumori delle vie respiratorie.

CONCLUSIONE

I lavoratori che in Veneto, per effetto del bando di usi e consumi dell'amianto, hanno cessato di lavorare in attività che espongono a questo materiale possono essere identificati attraverso varie fonti e facilmente seguiti prospetticamente attraverso le banche dati amministrative e sanitarie disponibili, identificando l'insorgenza o il decesso per neoplasie amianto-correlate. Questa attività va programmata periodicamente in modo da favorire l'identificazione dei tumori polmonari di origine professionale e la loro tutela assicurativa, integrando quella già presente per i soggetti che si ammalano per mesotelioma.

I soggetti in studio sono costituiti da una selezione dei dipendenti di aziende che in Veneto hanno utilizzato amianto e ne hanno esposto i propri lavoratori: in totale, al 2012 risultano identificati e viventi in Veneto circa 19.800 soggetti, dei quali 8.400 con meno di 65 anni al 1992.

E' emerso che, nel gruppo in studio, il rischio di MMP e TP è superiore a quello della popolazione regionale e aumenta per entrambe le neoplasie all'aumentare della durata lavorativa nelle condizioni di rischio.

Le ricadute di questo risultato possono essere di rilievo per quanto riguarda i tumori polmonari. I programmi di sorveglianza sanitaria dovrebbero differenziarsi in relazione all'intensità del rischio, quindi basarsi su informazioni qualitative e quantitative sulla pregressa esposizione ad amianto e sull'abitudine al fumo. Una proposta operativa per ottenere l'informazione è richiedere ai soggetti identificati come ex-esposti risposte a un questionario postale.

Sono attesi a breve i risultati di diversi trial sullo screening per i tumori polmonari con LDCT, che si è dimostrata capace di ridurre la mortalità per tumore del polmone in soggetti ad alto rischio perché fumatori ed ex-fumatori, ma servono ulteriori valutazioni sui vantaggi, gli effetti dannosi e gli aspetti economici.

Sia la presentazione della domanda di prepensionamento sia l'eventuale accoglimento di un beneficio previdenziale non sono risultate discriminanti adeguate per le persone a maggior rischio di tumori respiratori legati all'esposizione ad amianto.

Conflitti di interesse dichiarati: Enzo Merler ha svolto attività come consulente tecnico del Pubblico Ministero e della Procura in procedimenti penali per tumori ritenuti associati a esposizione ad amianto.

Finanziamenti: studio finanziato dal Ministero della salute, concessione PMS/45/07, nel quadro del Programma «Sistema di sorveglianza epidemiologica nazionale per la prevenzione di casi di tumori di origine occupazionale».

Ringraziamenti: lo studio non sarebbe stato possibile senza l'effettuazione del *linkage* svolto da Carmen Stocco del Registro tumori del Veneto. Si ringraziano Francesco Gioffrè (SPISAL AULSS 16), Maria Nicoletta Ballarin (SPISAL AULSS 12) e Tomaso Tidei (SPISAL AULSS 8) per l'aiuto nel recupero di libri matricola aziendali.

BIBLIOGRAFIA

1. IARC (International Agency for Research on Cancer). *Arsenic, metals, fibres, and dusts*. Volume 100C, A Review on human carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2012; vol 100C. Lyon, IARC, 2012. Disponibile all'indirizzo: monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf
2. 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.
3. Robinson BM. Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. *Ann Cardiothorac Surg* 2012;1(4):491-6.
4. Price B, Ware A. Time trend of mesothelioma incidence in the United States and projection of future cases: an update based on SEER data for 1973 through 2005. *Crit Rev Toxicol* 2009;39(7):576-88.
5. Lacourt A, Gramond C, Rolland P et al. Occupational and non-occupational attributable risk of asbestos exposure for malignant pleural mesothelioma. *Thorax* 2014;69(6):532-9.
6. Brown T, Darnton A, Fortunato L, Rushton L; British Occupation Burden Study Group. Occupational cancer in Britain. Respiratory cancer sites: larynx, lung and mesothelioma. *Br J Cancer* 2012;107 Suppl 1:556-70.
7. 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* 2012;104(3):191-202.
8. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000;44(8):565-601.
9. Nielsen LS, Baelum J, Rasmussen J et al. Occupational asbestos exposure and lung cancer – a systematic review of the literature. *Arch Environ Occup Health* 2014;69(4):191-206.
10. Lenters V, Vermeulen R, Dogger S et al. A meta-analysis of asbestos and lung cancer: is better quality exposure assessment associated with steeper slopes of the exposure-response relationships? *Environ Health Perspect* 2011;119(11):1547-55.
11. Lenters V, Burdorf A, Vermeulen R, Stayner L, Heederik D. Quality of evidence must guide risk assessment of asbestos. *Ann Occup Hyg* 2012;56(8):879-87.
12. De Matteis S, Consonni D, Lubin JH et al. Impact of occupational carcinogens on lung cancer risk in a general population. *Int J Epidemiol* 2012;41(3):711-21.
13. Nesti M, Adamoli S, Ammirabile F et al (ed). Linee Guida per la rileva-

- zione e la definizione dei casi di mesotelioma maligno e la trasmissione delle informazioni all'ISPESL da parte dei Centri Operativi Regionali. ISPESL, Seconda Edizione. Roma, Istituto Poligrafico dello Stato, 2003. Disponibile all'indirizzo: <http://docplayer.it/2697734-Ispesl-dipartimento-di-medicina-del-lavoro-laboratorio-di-epidemiologia-e-statistica-sanitaria-occupazionale.html>
14. Wolff H, Vehmas T, Oksa P, Rantanen J, Vainio H. Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations. *Scand J Work Environ Health* 2015;41(1):5-15.
 15. Ollier M, Chamoux A, Naughton G, Pereira B, Dutheil F. Chest CT scan screening for lung cancer in asbestos occupational exposure: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2014;145(6):1339-46.
 16. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.
 17. FIOH (Finnish Institute of Occupational Health) and IARC (International Agency for Research on Cancer). *The Helsinki Declaration on Management and Elimination of Asbestos-Related Diseases*. 2014. Disponibile all'indirizzo: http://www.ttl.fi/en/international/conferences/helsinki_asbestos_2014/Documents/20%20March%202014%20Final%20Signed%20Declaration%20for%20website.pdf
 18. Burdorf A, Swuste P. An expert system for the evaluation of historical asbestos exposure as diagnostic criterion in asbestos-related diseases. *Ann Occup Hyg* 1999;43(1):57-66.
 19. Offermans NS, Vermeulen R, Burdorf A et al. Comparison of expert and job-exposure matrix-based retrospective exposure assessment of occupational carcinogens in The Netherlands Cohort Study. *Occup Environ Med* 2012;69(10):745-51.
 20. Behrens T, Taeger D. Exposure assessment in epidemiological studies: what has to be considered when comparing job-exposure matrices? *Occup Environ Med* 2012;69(11):850.
 21. Stura A, Gangemi M, Mirabelli D. Uso delle schede di dimissione ospedaliera per la stima dell'incidenza dei mesoteliomi maligni. *Epidemiol Prev* 2007;31(2-3):127-31.
 22. Hillerdal G. Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med* 1999;56(8):505-13.
 23. Wraith D, Mengersen K. Assessing the combined effect of asbestos exposure and smoking on lung cancer: a Bayesian approach. *Stat Med* 2007;26(5):1150-69.
 24. Markowitz SB, Levin SM, Miller A, Morabia A. Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer. New findings from the North American insulator cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(1):90-6.



Convegno organizzato dalla Fondazione vittime dell'amianto "Bepi Ferro" presso l'Aula magna di Palazzo Bo, Università degli Studi di Padova, 4 dicembre 2014.

Quando ricerca e raccomandazioni cliniche sono in (momentanea) contraddizione: la valutazione dello screening del tumore polmonare per soggetti ad alto rischio in Europa e negli Stati Uniti

When research and clinical recommendations are (temporarily) in contradiction: the evaluation of lung cancer screening for high-risk subjects in Europe and in the USA

Eugenio Paci

Epidemiologo, già afferente all'Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO), Firenze

Corrispondenza: paci.eugenio@gmail.com

RIASSUNTO

Il tumore del polmone è la prima causa di morte per malattia neoplastica in Italia. Negli ultimi decenni, i tassi di incidenza sono diminuiti, ma, a causa dell'invecchiamento della popolazione, il numero di decessi per questa patologia è costante nel tempo. I tassi di sopravvivenza a 5 anni sono nel frattempo rimasti bassi, con un massimo osservato del 17%.

Nel 2011 sono stati pubblicati i risultati dello studio americano National Lung Screening Trial (NLST) randomizzato, controllato (TC *vs.* RX toracica), che mostrano una riduzione di mortalità per causa del 20%, in un totale di circa 53.000 soggetti. In Europa sono stati avviati 7 studi randomizzati il cui follow-up è ancora in corso: lo studio Nelson, con circa 16.000 arruolati, è il più grande e i primi risultati sono attesi prossimamente.

Negli Stati Uniti, la US Service Preventive Task Force, agenzia governativa di valutazione, ha raccomandato l'offerta di screening a soggetti a rischio, e lo screening per il tumore del polmone è stato adottato all'interno del sistema Medicare. In base a questi protocolli, lo screening dovrebbe essere offerto a soggetti ad alto rischio fino a 74 oppure 80 anni di età.

In Europa, le raccomandazioni che scoraggiano lo screening per il tumore del polmone non sono state modificate in nessuno degli Stati membri. L'implementazione è condizionata da una valutazione di tecnologia e soprattutto dalla valutazione delle migliori strategie di selezione per i soggetti ad alto rischio, inclusi gli esposti ad amianto, attraverso studi prospettici di valutazione.

Parole chiave: screening del tumore del polmone, TC, raccomandazioni, amianto

ABSTRACT

Lung cancer is the first cancer mortality cause in Italy. In last decades, incidence rates have been falling down, but the annual number of deaths is stable because of population ageing. Survival rates for population-based lung cancer cases were at maximum 17% in the last decades.

In 2011, the National Lung Screening Trial (NLST) has published the results of the evaluation of efficacy of low-dose CT scan screening compared with chest X-ray showing a 20% cause-specific mortality reduction, based on the randomization, screening, and follow-up of about 53,000 subjects in USA. In Europe, 7 randomized studies are ongoing: the Nelson study, with about 16,000 people enrolled, is the largest one and its results are expected to be published soon.

The US Preventive Service Task Force recommended screening for lung cancer. CT Scan screening will be made available within Medicare to high-risk subjects until 74 years or 80 years of age.

In Europe, recommendations continue to discourage screening for lung cancer in all member Countries. The implementation of organised screening in Europe is conditioned by a health technology assessment aimed to the identification of the risk profile, performance of screening (false positive rates), and overdiagnosis harm. All the potential harms of screening must be balanced with expected benefits and evaluated in a formal cost-benefits analysis. Better strategies aimed to selective lung cancer screening of high risk subjects, including asbestos workers, must be evaluated in prospective studies.

Keywords: lung cancer screening, CT Scan, recommendations, asbestos

COSA SI SAPEVA GIÀ

- Negli Stati Uniti, a seguito della pubblicazione dei risultati dello studio randomizzato americano NLST, che ha mostrato una riduzione della mortalità per tumore del polmone in soggetti ad alto rischio, le raccomandazioni a favore della pratica di screening per il tumore del polmone sono state aggiornate.
- Ad oggi, in Europa tutte le raccomandazioni europee e nazionali scoraggiano lo screening per il tumore del polmone, in attesa dei risultati degli studi randomizzati europei.
- Ogni progetto di screening per tumore del polmone deve accompagnarsi a un'attività efficace di politiche di prevenzione primaria.

COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

- La pubblicazione dei risultati degli studi europei, attesa per il 2015-2016, potrà offrire contributi importanti per la valutazione di efficacia, del bilancio danni-benefici e dei costi.
- Studi prospettici per soggetti ad alto rischio, come gli ex-esposti ad amianto, possono essere intrapresi con modalità di ricerca, inclusa un'adeguata informazione delle conoscenze sul rapporto benefici-danno.
- Questi studi possono contribuire, anche attraverso la valutazione di strategie di screening integrate con biomarcatori, a migliorare il rapporto danni-benefici e sperimentare modalità efficienti di organizzazione dei programmi di screening per soggetti ad alto rischio.

INTRODUZIONE

Il tumore del polmone è tuttora quello con la maggiore mortalità nella popolazione italiana, nonostante per i maschi negli ultimi decenni si sia assistito a una progressiva diminuzione dei tassi di incidenza standardizzati per età (-5,2%/anno). L'andamento della mortalità permane, invece, in crescita nelle donne (+2,7%/anno), per le quali è la seconda causa tumorale di morte dopo il tumore della mammella. L'aumento del numero di soggetti anziani, quindi a maggiore rischio di ammalarsi, conseguenza dell'invecchiamento della popolazione, ha come effetto la stabilità del numero dei soggetti che muoiono di questa patologia ogni anno.

In termini assoluti, nei maschi si sono osservati nel 2001 25.800 decessi, che nel 2010 sono scesi a 25.457. Nelle donne, 6.168 decessi nel 2001, a fronte di 8.277 nel 2010. In totale, quasi 34.000 decessi che si verificano ogni anno in Italia. La probabilità di sopravvivenza a cinque anni per chi si ammala di tumore del polmone è bassa, avendo raggiunto al massimo il 17%, come riportato dai registri italiani di popolazione.^{1,2} Un valore sconfortante basso, nonostante i costi crescenti che si sono avuti per il trattamento della malattia (chirurgia, radioterapia, chemioterapia, nuovi farmaci personalizzati).

Il presente lavoro si propone di fare il punto sulla possibilità oggi di introdurre una politica di screening selettivo per il tumore del polmone integrata con una strategia di riduzione del fumo. Un approccio che, come dimostrato con analisi di modelli previsionali per l'Italia, potrebbe modificare rapidamente questo scenario.³

LA VALUTAZIONE DI EFFICACIA DELLO SCREENING PER IL TUMORE DEL POLMONE

E' circa dal 1960 che si cerca una strada efficace per la diagnosi precoce del tumore del polmone. Una prima stagione si è protratta fino alla fine degli anni Ottanta, quando lo screening con RX torace è stato definitivamente accantonato come strumento inefficace e nessuna linea guida internazionale ne ha più raccomandato l'uso.⁴ Dagli anni Novanta sono stati avviati studi prima solo su soggetti ad alto rischio cui veniva proposto lo screening (i cosiddetti studi *one arm*), poi come trial randomizzati (RCT), utilizzando la tomografia assiale computerizzata a bassa dose (LDCT), una tecnologia che ha avuto progressivi e importanti miglioramenti negli ultimi decenni.^{5,6}

In base ai risultati degli studi *one arm*, è stato finanziato e definito dal National Cancer Institute degli Stati Uniti, dopo uno studio pilota durato 4 anni,⁷ il più numeroso (e costoso) studio di valutazione di efficacia mai realizzato per la valutazione di un test di screening, il National Lung Screening Trial (NLST). Circa 53.000 soggetti arruolati e randomizzati a un braccio di studio, invitati per 3 anni a sottoporsi annualmente a TC a bassa dose vs. un gruppo di

controllo a cui era proposto lo screening annuale con RX torace.⁸ Negli stessi anni, in Europa sono stati avviati 7 studi randomizzati controllati (RCT).⁹⁻¹⁴ Mentre lo studio olandese Nelson ha pianificato e raggiunto una numerosità campionaria di circa 16.000 soggetti, considerato al limite della potenza statistica necessaria, tutti gli altri studi sono di dimensioni assai inferiori. Complessivamente, gli studi europei porteranno un contributo conoscitivo basato su circa 36.000 soggetti.

In tabella 1 sono presentate le principali caratteristiche degli studi RCT realizzati o in corso per la valutazione della TC a bassa dose. Le variabili essenziali nella valutazione del rischio di tumore del polmone sono il numero di pacchetti di sigarette/anno fumati dal soggetto, il tempo dalla cessazione per gli ex-fumatori, il sesso e l'età. La presenza di altri possibili fattori di rischio cancerogeno è, in queste popolazioni, occasionale e secondaria, ma l'esposizione ad amianto (comunque definita) riguarda, nello studio NLST, circa il 10% dei soggetti.

Nel 2011 sono stati pubblicati i risultati di efficacia nel ridurre la mortalità per causa e totale dello studio NLST.¹⁵ E' stata riportata una riduzione del 20% dei morti per causa (da 309 x100.000 nel gruppo di controllo a 247 x100.000, a 6,4 anni dalla randomizzazione) e una riduzione di circa il 6% nella mortalità totale tra i due gruppi. La scelta di sottoporre a RX torace il gruppo di controllo è stata discussa per la potenziale riduzione dell'impatto dello screening con TC e per aver reso più complessa la stima della possibile sovradiagnosi.

I responsabili dei trial randomizzati europei avevano raggiunto una posizione comune in una conferenza di consenso tenutasi a Pisa nel 2011, subito dopo la pubblicazione dei risultati dello studio NLST. Il *position statement* chiedeva che in Europa si aspettasse la pubblicazione dei dati degli studi europei prima di prendere qualsiasi decisione.¹⁶ Gli studi europei Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST), Detection and Screening of Early Lung Cancer with Novel Imaging Technology (DANTE) e Multicentric Italian Lung Detection (MILD) hanno anticipato la pubblicazione dei primi risultati di efficacia, che non mostrano una riduzione di mortalità specifica per causa,¹⁷⁻¹⁹ anche se hanno durata del follow-up e potenza statistica minori. Nella metanalisi pubblicata nel 2012, Peter Bach et al.²⁰ discutono i risultati negativi degli studi europei e il contributo del DLCST e dello studio DANTE alla dimostrazione di efficacia. Il numero di mesi di follow-up degli studi e la dimensione campionaria, a prescindere dalle diversità di disegno, sono tali da non raggiungere un livello di informazione sufficiente a modificare il risultato dello studio NLST (tabella 2).

Nel 2015, lo studio DANTE ha pubblicato un aggiornamento del follow-up, confermando il risultato negativo.²¹ Per il 2015-2016 sono attesi i primi risultati degli studi Nel-

STUDIO	PAESE	ANNO DI AVVIO	INTERVENTO NEI CONTROLLI	SOGGETTI	FASCIA D'ETÀ	ANNI-PERSONA DI FUMO/ ANNI COME EX-FUMATORI
LSS ⁷	Stati Uniti	2000	RX	3.318	55-74	30/10
NLST ⁸	Stati Uniti	2002	RX	53.456	55-74	30/15
NELSON	Paesi Bassi-Belgio	2003	Nessun test	15.464	50-75	15/10
ITALUNG ⁹	Italia	2004	Nessun test	3.206	55-69	20/10
DLCST ¹¹	Danimarca	2004	Nessun test	4.104	50-70	20/10
DANTE ¹³	Italia	2001	Nessun test	2.472	60-74	20/10
LUSI ¹⁴	Germania	2007	Nessun test	3.551	50-69	ND
MILD ¹²	Italia	2005	Nessun test	3.581	49+	20/10
UKLS ³⁸	Regno unito	2011	Nessun test	4.000	50-75	ND punteggio per rischio di tumore del polmone

NCN: noduli non calcifici / non calcific nodules ND: non disponibile / not available

Tabella 1. Studi randomizzati per la valutazione di efficacia della TC a bassa dose per lo screening del tumore del polmone: caratteristiche principali e numero di soggetti.

Table 1. Randomised controlled study for the evaluation of low-dose CT scan screening: main characteristics and number of subjects.

STUDIO	GRUPPO DI CONTROLLO	NCN AL BASELINE (%)	TASSO DI INDIVIDUAZ. DEL TUMORE AL BASELINE (%)	MESI DI FOLLOW-UP (MEDIA)	DECESSI PER TUMORE DEL POLMONE ALLA PUBBLICAZIONE (LDCT)	RR (IC95%) O ANNO PREVISTO DI PUBBLICAZIONE DEI DATI DI MORTALITÀ
LSS ⁷	CRX	19	1,8	NAD	NAD	NAD
NLST ⁸	CRX	27	1	94	356	0,80 (0,73-0,93)
ITALUNG ⁹	Nessun test	30	1,5	NAD	NAD	Exp 2015
NELSON ¹⁰	Nessun test	21	0,9	NAD	NAD	Exp 2015
DLCST ¹¹	Nessun test	9	0,8	58	15	0,97 (0,71-1,32)
DANTE ¹³	Nessun test	18	3,7	34	20	1,15 (0,83-1,61)
DANTE ²¹				102	59	0,99 (0,69-1,43)
LUSI ¹⁴	Nessun test	26.6	1,1	NAD	NAD	NAD
MILD ¹²	Nessun test	14 (annuale)	0,50 (annuale)	52	6 (annuale)	1,52 (0,63-3,65) (controllo vs. annuale+biennale)
		15 (biennale)	0,92 (biennale)		12 (biennale)	

NCN: noduli non calcifici / non calcific nodules NAD: non ancora disponibile / not yet available Exp: atteso / expected

Tabella 2. Studi randomizzati per la valutazione di efficacia della TC a bassa dose per lo screening del tumore del polmone: stato dell'evidenza.

Table 2. Randomised controlled study for the evaluation of low-dose CT scan screening: state of evidence.

son e ITALUNG, che completeranno il quadro della prima generazione dei trial europei. E' evidente l'importanza che potrà avere, in particolare, il risultato dello studio Nelson sia per le sue dimensioni, sia per i lavori recentemente pubblicati su *Lancet Oncology*, che includono importanti risultati sui tumori di intervallo e altri aspetti della *performance* dello screening. Lo studio Nelson ha utilizzato un approccio volumetrico nello studio dei noduli non calcifici (NCN), che ha suscitato molto interesse e che, se i risultati di mortalità fossero positivi, potrebbe avere ulteriore sviluppo.²²⁻²⁴ Sono stati pubblicati i dati di *performance* dei 4 passaggi di screening dello studio ITALUNG, ormai del tutto completati,²⁵ e nel 2016 verranno presentati i primi dati di mortalità con un follow-up medio di più di 7 anni,

in linea con quelli presentati nello studio NLST. I risultati dello studio tedesco Lung Cancer Screening Intervention (LUSI) sono attesi nei prossimi anni, come quelli dello studio inglese UK Lung Cancer Screening (UKLS), che è attualmente in fase di follow-up.

LE LINEE GUIDA NEGLI STATI UNITI E IN EUROPA

La pubblicazione nel 2011 dei risultati dello studio NLST ha avuto un forte impatto sull'opinione pubblica e ha fortemente accelerato l'adozione dello screening per il tumore del polmone negli Stati Uniti. Si sono attivate molte società scientifiche e gruppi di interesse per dare raccomandazioni relativamente allo screening. Tra le più influenti, le raccomandazione del National Comprehensive Cancer Network

(NCCN)²⁶ che ha accolto, come avviene anche in altre raccomandazioni, la possibilità di estensione dell'offerta di screening a una popolazione più ampia (per esempio, gli esposti ad amianto) rispetto a quella coinvolta nell'NLST. Anche le linee guida dell'American Cancer Society²⁷ vanno nella stessa direzione, seppure ritengano ancora limitate le conoscenze scientifiche per la selezione di soggetti a rischio e sottolineino la necessità che lo screening venga realizzato in centri con esperienza.

La US Preventive Service Task Force (USPTF), l'agenzia americana che dà raccomandazioni per le pratiche di diagnosi precoce al Governo americano, nel 2014 ha condotto una propria metanalisi, nel cui disegno ha escluso lo studio MILD, giudicato non comparabile agli altri. Ha incluso, oltre ad NLST, lo studio DANTE e il DLCST, con una modifica (non statisticamente significativa) del risultato finale di riduzione della mortalità dal 20% al 19%.²⁸

La definizione della popolazione target prevista dalla USPSTF è più ampia (fino a 80 anni) di quella arruolata nell'NLST (55-74 anni).

Nella valutazione di rischio è considerata anche l'esposizione ad altri fattori di rischio, tra questi l'esposizione ad amianto (non qualificata). Nel novembre 2014, dopo un dibattito piuttosto vivace,²⁹ l'US Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS), che offre copertura assicurativa pubblica universale ai soggetti oltre i 65 anni, ha deciso di proporre lo screening per il tumore del polmone nella fascia di età fino a 74 anni, chiedendo che i soggetti aderiscano a un programma organizzato di screening che includa un counselling anti-fumo e una visita medica di *shared decision-making* su rischi e benefici. Questa decisione prevede forme di registrazione di popolazione dei test eseguiti e dei casi di tumore del polmone ed è considerata un cambiamento significativo rispetto all'atteggiamento abituale americano nei confronti dello screening in oncologia, come testimoniato dalla presa di posizione di Peter Bach, che ritiene che per la prima volta negli Stati Uniti vi siano le basi per uno screening controllato.³⁰

In Europa non vi è stata alcuna modifica delle raccomandazioni, a partire dal recente Codice europeo sulla prevenzione del cancro, in attesa dei risultati degli studi in corso negli Stati membri. Il Ministero della salute italiano ha commissionato nel 2014 all'Osservatorio nazionale screening³¹ un documento tecnico di sintesi che scoraggia lo screening al di fuori di progetti condotti da centri con esperienza di ricerca in diagnostica polmonare e con adeguati protocolli di ricerca scientifica. Il documento fa esplicito riferimento alla necessità di valutare gli studi europei e considera possibile l'avvio di progetti di ricerca su specifici aspetti.

Recentemente, in campo occupazionale è stato pubblicato un autorevole *Consensus Report*³² di un gruppo di lavoro internazionale che ha aggiornato il precedente documento di

Helsinki del 2007, precisando, nella sezione «Sorveglianza e screening», l'opportunità dello screening con TC a bassa dose in determinate condizioni di rischio. Al momento nessuno studio italiano è stato finanziato per valutare il problema del costo-beneficio e della sua prevenzione primaria (cessazione del fumo) e secondaria (screening) del tumore del polmone in soggetti ex-esposti ad amianto, con adeguata numerosità e con strumenti validati di definizione del rischio. Studi locali sono stati condotti su un numero limitato di soggetti e con risultati considerati negativi o inconclusivi in riferimento alla *performance* diagnostica.

QUESTIONI APERTE ED ESIGENZE DI RICERCA

La *performance* dello screening per il tumore del polmone è stata studiata sia negli studi RCT sia in studi *one arm*. La maggior parte degli RCT e anche altri studi in corso hanno realizzato una banca di campioni biologici (usualmente sputo e sangue) dei soggetti arruolati, un investimento ormai inderogabile nella progettazione di studi come quelli che valutano test di screening a elevata complessità tecnologica. È importante rilevare che i *biomarker* sono considerati sia come potenziali ausili diagnostici sia come indicatori prognostici da utilizzare in maniera integrata con l'utilizzo della TC come test di screening. Gli studi MILD e ITALUNG hanno pubblicato risultati sull'utilizzo di *biomarker* valutati nell'ambito dei rispettivi bracci attivi.^{33,34}

Profilo di rischio

La definizione del profilo di rischio dei soggetti a cui consigliare di sottoporsi a screening per tumore del polmone è stata valutata in Inghilterra, dove è stato validato il modello di rischio del Liverpool Lung Project (LLP), comparato anche con altri modelli di rischio. Complessivamente, gli studi mostrano una limitata capacità di discriminazione.^{35,36} In Italia è stato valutato un modello basato sui dati dello studio Continuous observation of smoking subjects (COSMOS).³⁷ Lo studio UKLS utilizza il profilo individuale di rischio (LLP) per l'arruolamento dei soggetti a rischio³⁸ con l'obiettivo di selezionare soggetti con rischio di tumore del polmone a 5 anni superiore al 5% (classe di età 55-74). Lo studio prevede l'esecuzione di una sola TC al gruppo in studio con successivo follow-up del gruppo in studio e del gruppo di controllo. È stata costituita una biobanca per la valutazione di *biomarker*, la cui analisi e valutazione non è, però, inclusa nello studio randomizzato in corso. Nell'ambito dello studio NLST sono stati prodotti importanti lavori scientifici di valutazione del rapporto tra i risultati del trial randomizzato e il profilo di rischio dei soggetti arruolati nello studio. Suddividendo per quintile di rischio i soggetti del gruppo di intervento, la maggior parte dei decessi risparmiati dallo screening sono attribuiti ai quintili più alti, e solo una ridotta percentuale delle morti per tu-

more del polmone sono state prevenute nel gruppo appartenente ai quintili di rischio inferiori.³⁹ In un successivo articolo, Martin Tammemagi⁴⁰ ha approfondito la valutazione utilizzando modelli basati sia sui dati NLST sia sullo studio Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian randomized trial (PLCO) (braccio con RX torace), confermando la bassa rilevanza dello screening per soggetti che non abbiano mai fumato e l'evidenza di un rischio in riduzione in rapporto al tempo dalla cessazione del fumo. Su questa base, gli autori hanno dato un sostegno metodologico, con una valutazione di modelli statistici, alla decisione della USPTF di raccomandare lo screening fino a 80 anni.

L'uso di un approccio selettivo per profilo di rischio e personalizzato su specifici gruppi di rischio è uno dei principali obiettivi di questa fase di ricerca. Per i soggetti esposti ad amianto, il profilo di rischio non è stato al momento studiato con questi modelli, se non in forma qualitativa, cioè senza riferimenti a lunghezza di esposizione e altri parametri, come il tipo di fibra.⁴¹

Richiami per accertamenti e misure di performance

La proporzione di soggetti che sono richiamati per accertamenti a seguito di un test di screening in cui sia identificato un NCN è alta: 28% e 21% al *baseline*, rispettivamente, nello studio NLST e Nelson, e con valori ridotti di circa il 50% allo screening ripetuto. La proporzione cumulativa di richiami e di falsi positivi è rilevante, perché la verifica del sospetto radiologico ha come conseguenza nuove indagini, tra le quali l'esecuzione di procedure invasive.

In una ricerca sistematica sono stati rivisti gli studi randomizzati e osservazionali per valutare i fattori che possono influenzare il tasso di richiamo, i tassi di identificazione allo screening e i valori predittivi positivi (VPP). Il tasso di richiamo risultava influenzato dal *cut-off* scelto per gli NCN senza una corrispondenza nei valori osservati tra tasso di identificazione e VPP. Diversi studi hanno utilizzato la doppia lettura con risultati contrastanti. L'uso di un approccio volumetrico aumenta significativamente il VPP come risultato di un'importante riduzione dei richiami e senza cambiamenti importanti nel tasso di identificazione dei tumori.^{22,25,42}

Senza addentrarsi negli aspetti tecnici della definizione di NCN e dimensioni, è importante sottolineare che comunque l'area della valutazione e della definizione diagnostica è un settore che richiede ulteriore ricerca per ridurre i possibili effetti collaterali negativi e i costi. Le letture degli esami di TC rappresentano un notevole carico di lavoro e sono una componente importante del costo dello screening. Nello studio ITALUNG, come in altri RCT, tutti i test sono stati sottoposti a doppia lettura e la preparazione dei radiologi lettori è un elemento determinante per la riuscita della attività di screening. Secondo le linee guida americane di Medicare, lo screening polmonare deve essere eseguito da

centri specializzati in diagnostica polmonare e in presenza di *équipe* di studio multidisciplinare. In questi termini, tutta la fase di lettura e di valutazione diagnostica è una priorità della ricerca, della formazione degli operatori e di innovazioni nella gestione informatica delle immagini. Innovazioni potranno, inoltre, venire dall'utilizzo di sistemi CAD di ausilio nella lettura.

Sovradiagnosi e sovratrattamento

Gli studi sullo screening per tumore del polmone che si avvaleva dell'RX torace non solo non hanno avvalorato benefici in termini di riduzione di mortalità, ma sono esempio, ormai classico, di evidenza di sovradiagnosi e di conseguente sovratrattamento del gruppo in studio rispetto al gruppo di controllo.⁴³

Oggi la cresciuta consapevolezza del rischio di sovradiagnosi correlata allo screening, specialmente in presenza di una tecnologia sensibile quale la TC a bassa dose rispetto all'RX torace, fa considerare questo problema come centrale nella valutazione del bilancio dei benefici-danni.

La valutazione della sovradiagnosi è a tutt'oggi soprattutto una questione epidemiologica, legata alla stima dell'eccesso di diagnosi di cancro successiva allo screening, poiché tali diagnosi non sono compensate nel tempo da una riduzione nel numero dei casi di tumore identificati dopo l'interruzione dello screening stesso. Si tratta, quindi, di casi di tumore del polmone che non sarebbero progrediti a una fase clinica in assenza di screening nel corso della vita del soggetto. Le lesioni identificate sono in larga parte a bassa capacità di progressione e/o a lenta crescita, e solo la misura dell'eccesso di casi dopo un periodo adeguato di follow-up consente una misura della sovradiagnosi.

La capacità di identificare quali siano le lesioni sovradiagnosticate all'atto della diagnosi è al momento impossibile e oggetto solo di ricerca mirata a differenziare, con indicatori prognostici, la probabilità di progressione. I dati dello studio NLST sono i più importanti ad oggi per la quantificazione della sovradiagnosi. Nell'articolo relativo allo studio NLST,⁴⁴ la stima di eccesso nel numero dei casi nel gruppo sottoposto a screening a 6,4 anni dall'inizio dello studio (dopo tre screening annuali) è l'11% confrontando il gruppo di intervento con quello di controllo (RX torace), se si considerano tutti i tumori del polmone; è del 19% se si utilizzano come denominatori i soli casi identificati allo screening. Questa stima non elimina, però, l'effetto residuo di anticipazione legato al *lead time*, cioè all'anticipazione diagnostica che è possibile misurare solo se, interrotto lo screening, si continua il follow-up per un lungo periodo di tempo. A questo fine, la stima di sovradiagnosi è ottenuta utilizzando modelli statistici e va riportata alla durata di vita (*lifetime*), con una stima al 9% per tutti i carcinomi polmonari non microcistici.

La valutazione dello studio NLST è basata sul confronto con l'RX torace. Utilizzando i dati di uno studio gemello, il PLCO, quindi un gruppo di controllo senza screening, la stima di sovradiagnosi si modifica al 12%. Gli studi europei che si confrontano con lo *usual care* potranno fornire ulteriori informazioni per la quantificazione di questo importante fenomeno. Comunque, il dato è ben diverso da quello che si era osservato negli studi storici.

Valutazione costi-benefici e gestione di un programma organizzato

La conoscenza del bilancio benefici-danni conseguenti alla pratica dello screening per il tumore del polmone è evidentemente una preconditione per una valutazione costo-benefici. Come analizzato e discusso nel recente lavoro sul rapporto costi-benefici dell'NLST, ogni analisi simile è fortemente dipendente dal luogo e condizionata da molte assunzioni.⁴⁵ Nel caso specifico, è evidente che tutti gli aspetti che abbiamo discusso, soprattutto il tasso di richiami e di biopsie e la proporzione di soggetti a basso rischio hanno un'influenza sul fronte sia dei possibili benefici sia dei danni e dei costi. Una dimostrazione della necessità di un'attenta selezione dei soggetti a rischio e basata su modelli era stata pubblicata su dati italiani e trova conferma nelle attuali valutazioni basate su dati empirici.⁴⁶

Non è, quindi, ipotizzabile che si possano trasferire i risultati di costo-efficacia americani nelle realtà europee, che sono notevolmente diverse. Per l'Italia, modelli di popolazione basati sulle stime NLST mostrano in che modo l'avvio di un programma di screening integrato a una politica attiva e pianificata di riduzione del fumo potrebbe portare ad anticipare di qualche anno l'impatto sulla mortalità e potrebbe contribuire a modificare la prognosi del tumore del polmone.³ E' comunque opinione comune dei ricercatori europei che un'esauriente valutazione di tecnologia (*health technology assessment* – HTA) sarà possibile solo dopo la pubblicazione dei risultati degli studi randomizzati in corso in Europa e di un'analisi *pooled* dei dati disponibili.

CONCLUSIONE

La presa di posizione del *Consensus report* internazionale³² relativamente allo screening per il tumore del polmone negli ex-esposti ad amianto e ad alto rischio mette in evidenza la situazione di incertezza che si è venuta a creare nella valutazione di efficacia e, di conseguenza, nelle decisioni da prendere in ambito europeo relativamente a questa pratica. Nel 2011 sono stati pubblicati i risultati dello studio NLST, sulla base di uno studio di elevata potenza statistica e qua-

lità: da allora si è attivato con notevole velocità un processo di implementazione delle nuove linee guida negli Stati Uniti. Questo processo si è realizzato in concomitanza con l'attivazione della riforma sanitaria statunitense. Con la rapida implementazione da parte di Medicare, il processo di avvio del programma di screening ha mostrato elementi di novità rispetto al tradizionale approccio di pratica spontanea tipico di quella realtà sanitaria.

Ad oggi, in Europa ci troviamo di fronte a raccomandazioni che scoraggiano lo screening e che possono determinare difficoltà a fronte della richiesta di sorveglianza dei soggetti a rischio elevato. Le posizioni espresse dal Ministero della salute e contenute nel documento di raccomandazioni alle Regioni, realizzato dall'Osservatorio nazionale screening,³¹ rappresentano una guida all'azione per la sanità pubblica in questa fase di transizione.

I punti essenziali sono:

- la necessità di valutare gli studi europei sia come singoli sia in analisi *pooled* per gli effetti di riduzione della mortalità e per gli effetti avversi, e intraprendere quando possibile un processo di HTA;
- favorire le iniziative di ricerca, seguendo indicazioni raccolte dall'esperienza dello studio inglese e di studi italiani sia randomizzati sia *one arm* (ITALUNG, MILD e COSMOS) sulla potenzialità di utilizzo delle banche biologiche, per la migliore identificazione dei gruppi a rischio e la gestione della diagnostica per immagini e della fase di accertamento diagnostico;
- realizzare progetti di valutazione, coordinati a livello nazionale, per gruppi di soggetti a rischio elevato sia per esposizione a fattori di rischio individuali (fumo) sia per esposizione a cancerogeni come l'amianto, che abbiano come obiettivo la valutazione di protocolli di arruolamento in base a modelli di rischio individuale e la sorveglianza in questi soggetti, avendo come riferimento l'esperienza dei trial randomizzati e degli studi *one arm*. Al momento, non è ipotizzabile che vi sia uno screening per mesotelioma maligno. Lo screening in questa fase e in assenza di un formale processo di HTA dovrà essere condotto con le caratteristiche di un progetto di ricerca, inclusa, in particolare, la necessità di un consenso informato e di un'adeguata comunicazione dei rischi e dei benefici ad oggi conosciuti (falsi positivi, sovradiagnosi e sovratrattamento) e l'offerta di adeguati interventi a tutti i soggetti fumatori per facilitare la cessazione del fumo.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

BIBLIOGRAFIA E NOTE

- Vedi dati dell'Associazione italiana registri tumori, disponibili all'indirizzo: www.registri-tumori.it (ultima consultazione: giugno 2015).
- Vedi dati Eurostat, disponibili all'indirizzo: ec.europa.eu (ultima consultazione: giugno 2015).
- Carreras G, Gorini G, Paci E. Can a national lung cancer screening program in combination with smoking cessation policies cause an early decrease in tobacco deaths in Italy? *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5(6):874-82.
- Park YS. Lung cancer screening: subsequent evidences of national lung screening trial. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014;77(2):55-9.
- Manser R, Lethaby A, Irving LB et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD001991.
- Henschke CI, Boffetta P, Yankelevitz DF, Altorki N. Computed tomography screening: the international early lung cancer action program experience. *Thorac Surg Clin* 2015;25(2):129-43.
- Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2005;47(1):9-15.
- National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Berg CD et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* 2011;258(1):243-53.
- Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009;64(1):34-40.
- van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer* 2007;120(4):868-74.
- Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial – overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol* 2009;4(5):608-14.
- Pastorino U, Rossi M, Rosato V et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21(3):308-15.
- Infante M, Lutman FR, Cavuto S et al. Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer* 2008;59(3):355-63.
- Becker N, Motsch E, Gross ML et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138(9):1475-86.
- National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.
- Field JK, van Klaveren R, Pedersen JH et al. European randomized lung cancer screening trials: Post NLST. *J Surg Oncol* 2013;108(5):280-6.
- Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012;67(4):296-301.
- Infante M, Cavuto S, Lutman FR et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(5):445-53.
- Pastorino U, Rossi M, Rosato V et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21(3):308-15.
- Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* 2012;307(22):2418-29. Erratum in: *JAMA* 2012;308(13):1324; *JAMA* 2013;309(21):2212.
- Infante M, Cavuto S, Lutman FR et al. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(10):1166-75.
- Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1332-41.
- Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1342-50.
- Mulshine JL, Henschke CI. Lung cancer screening: achieving more by intervening less. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1284-5.
- Lopes Pegna A, Picozzi G, Falaschi F et al. Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. *J Thorac Oncol* 2013;8(7):866-75.
- Wood DE, Kazerooni E, Baum SL et al. Lung cancer screening, version 1.201: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13(1):23-34.
- Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2013: a review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2013; 63(2): 88-105.
- Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160(5):330-8.
- Span P. n Medicare and Assessing the Value of Lung Cancer Screening. *The New York Times*, 08.05.2015. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nytimes.com/2015/05/12/health/on-medicare-and-assessing-the-value-of-lung-cancer-screening.html>?
- Bach P. Lung Cancer Awareness Month Brings a Long-Awaited Nod to Lung Cancer Screening. NCCs, 24.11.2014. Disponibile all'indirizzo: <http://www.canceradvocacy.org/blog/guest-post-by-peter-bach>
- Ministero della salute – ONS. Raccomandazioni. Disponibile all'indirizzo: <http://www.osservatorionazionale.screening.it>
- Wolff H, Vehmas T, Oksa P, Rantanen J, Vainio H. Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations. *Scand J Work Environ Health* 2015;41(1):5-15.
- Sozzi G, Boeri M, Rossi M et al. Clinical utility of a plasma-based miRNA signature classifier within computed tomography lung cancer screening: a correlative MILD trial study. *J Clin Oncol* 2014;32(8):768-73. Erratum in: *J Clin Oncol* 2014;32(14):1520.
- Carozzi FM, Bisanzì S, Falini P et al. Molecular profile in body fluids in subjects enrolled in a randomised trial for lung cancer screening: Perspectives of integrated strategies for early diagnosis. *Lung Cancer* 2010;68(2): 216-21.
- Raji OY, Duffy SW, Agbaje OF et al. Predictive accuracy of the Liverpool Lung Project risk model for stratifying patients for computed tomography screening for lung cancer: a case-control and cohort validation study. *Ann Intern Med* 2012;157(4):242-50.
- D'Amelio AM Jr, Cassidy A, Asomaning K et al. Comparison of discriminatory power and accuracy of three lung cancer risk models. *Br J Cancer* 2010; 103(3):423-9.
- Maisonneuve P, Bagnardi V, Bellomi M et al. Lung cancer risk prediction to select smokers for screening CT – a model based on the Italian COSMOS trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(11):1778-89.
- McRonal FE, Yadegarfar G, Baldwin DR et al. The UK Lung Screen (UKLS): demographic profile of first 88,897 approaches provides recommendations for population screening. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014;7(3):362-71.
- Gierada DS, Pinsky P, Nath H, Chiles C, Duan F, Aberle DR. Projected outcomes using different nodule sizes to define a positive CT lung cancer screening examination. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(11). pii: dju284.
- Tammemägi MC, Church TR, Hocking WG et al. Evaluation of the lung cancer risks at which to screen ever- and never-smokers: screening rules applied to the PLCO and NLST cohorts. *PLoS Med* 2014;11(12):e1001764.
- Ollier M, Chamoux A, Naughton G, Pereira B, Dutheil F. Chest CT scan screening for lung cancer in asbestos occupational exposure: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2014;145(6):1339-46.
- Seigneurin A, Field JK, Gachet A, Duffy SW. A systematic review of the characteristics associated with recall rates, detection rates and positive predictive values of computed tomography screening for lung cancer. *Ann Oncol* 2014;25(4):781-91.
- Marcus PM, Bergstralh EJ, Zweig MH, Harris A, Offord KP, Fontana RS. Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(11):748-56.
- Patz EF Jr, Pinsky P, Gatsonis C et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med* 2014;174(2):269-74. Erratum in: *JAMA Intern Med* 2014;174(5):828.
- Black WC, Gareen IF, Soneji SS et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2014;371(19):1793-802.
- Mascalchi M, Belli G, Zappa M et al. Risk-benefit analysis of X-ray exposure associated with lung cancer screening in the Italung-CT trial. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187(2):421-9.

Screening per il tumore polmonare in soggetti ad alto rischio: diagnosi precoce con TC spirale associata a stratificazione del rischio con miRNA circolanti

Lung cancer screening in high-risk subjects: early detection with LDCT and risk stratification using miRNA-based blood test

Stefano Sestini,¹ Mattia Boeri,² Alfonso Marchianò,³ Mario Silva,⁴ Giuseppina Calareso,⁵ Carlotta Galeone,⁵ Gabriella Sozzi,² Ugo Pastorino¹

¹ Struttura complessa di chirurgia toracica, Fondazione IRCCS Istituto nazionale dei tumori, Milano

² Struttura complessa di genomica tumorale, Dipartimento di oncologia sperimentale, Fondazione IRCCS Istituto nazionale dei tumori, Milano

³ Dipartimento di diagnostica per immagini e radioterapia, Fondazione IRCCS Istituto nazionale dei tumori, Milano

⁴ Dipartimento di scienze cliniche, Unità operativa di radiologia, Università di Parma

⁵ Dipartimento di statistica e metodi quantitativi, divisione di biostatistica, epidemiologia e salute pubblica, Unità di ricerca sanitaria e farmacoepidemiologia, Università degli Studi di Milano-Bicocca

Corrispondenza: Ugo Pastorino, ugo.pastorino@istitutotumori.mi.it

RIASSUNTO

Il tumore del polmone rimane a tutt'oggi una patologia con un elevato tasso di mortalità a fronte degli sviluppi delle metodiche diagnostiche e terapeutiche avvenute negli ultimi vent'anni. L'analisi delle esperienze provenienti dai primi studi di screening – in cui veniva utilizzata la radiografia del torace (RX torace) associata o meno all'esame citologico su espettorato – non ha permesso di rilevare la riduzione della mortalità specifica per tumore polmonare. I successivi studi di screening che hanno introdotto l'utilizzo della TC del torace a bassa dose (LDCT) hanno permesso di rilevare un elevato numero di tumori polmonari in stadio iniziale, quindi potenzialmente curabili; ciò, tuttavia, non ha permesso di dimostrare una diminuzione della mortalità per tumore polmonare. Con i risultati dello studio statunitense National Lung Screening Trial (NLST) pubblicati nel 2011 è stata evidenziata per la prima volta una riduzione di mortalità specifica per tumore del polmone del 20% grazie all'utilizzo della LDCT in confronto alla RX torace. È stata anche descritta una percentuale di falsi positivi del 96,4%, con una sovradiagnosi che può arrivare fino al 78,9% per i tumori polmonari bronchioloalveolari. In considerazione dell'elevata sensibilità della LDCT, capace di identificare un nodulo polmonare non calcifico in un soggetto su due, emerge la necessità di avvalersi di strumenti per poter identificare con maggiore accuratezza i noduli sospetti. Fino a qualche tempo fa, l'eventuale utilizzo dei marcatori tumorali polmonari non era percorribile, in considerazione della scarsa specificità dell'organo. Lo studio e lo sviluppo si è, quindi, spinto verso marcatori specifici per organo e tessuti, come i microRNA (miRNA), sequenze di RNA non codificante, ma coinvolto in molti processi oncogenici ed espressione di un'attività del microambiente.

L'utilizzo di biomarcatori come i miRNA circolanti implementati in uno screening LDCT ha messo in luce una riduzione di 5 volte la percentuale di falsi positivi, che passa da 19,4% a 3,7%, con una sensibilità dell'87%, una specificità dell'81% e un valore predittivo negativo del 99%. La necessità di utilizzare le risorse a disposizione in maniera adeguata e commisurata alla malattia che si vuole curare spingerà sempre più l'implementazione di screening LDCT con biomarcatori, stabili e facilmente riproducibili, come i miRNA circolanti, ottimizzando i rapporti costi-beneficio e ovviando a problematiche quali i falsi positivi, procedure invasive inutili, chirurgia per lesioni benigne. Lo sviluppo di biomarcatori specifici sembra offrire nuovi promettenti prospettive.

Parole chiave: tumore del polmone, screening LDCT, diagnosi precoce, biomarcatori, miRNA

ABSTRACT

Lung cancer still remains a high mortality disease in the face of developments in diagnostic and therapeutic methods that occurred in the last 20 years. The analysis of the experiences from the first studies – in which chest X-ray (CXR) was adopted, associated or not with sputum cytology – has failed to show a reduction in lung cancer specific mortality. Subsequent screening studies that have introduced the use of low-dose computed tomography (LDCT) have revealed a large number of early-stage lung cancers, thus potentially curable; however, this has not allowed us to demonstrate a decrease in lung cancer-specific mortality. With the results of the American study National Lung Screening Trial (NLST), published in 2011, for the first time a lung cancer-specific mortality reduction by 20% thanks to the use of LDCT compared to RXT, was highlighted. However, a false positive rate of 96.4% was also described with an overdiagnosis that can be up to 78.9% for bronchioalveolar lung cancer. Due to the high sensitivity of LDCT, able to identify a non-calcified pulmonary nodule in one subject on two, it becomes necessary to avail instruments to more accurately identify suspicious nodules. Until some time ago, the possible use of lung tumour markers was not viable in view of the poor organ specificity. The study and development was, then, pushed to organ- and tissue-specific markers such as microRNA (miRNA), non-coding RNA sequences involved in many processes and expression of oncogenic activity of the microenvironment.

The use of biomarkers such as circulating miRNA implemented in LDCT screening has highlighted a reduction of 5 times for the rate of false positives, going from 19.4% to 3.7%, with a sensitivity of 87%, a specificity of 81%, and a negative predictive value of 99%. The need to appropriately use the available resources commensurate with the disease to treat will push more and more towards the implementation of LDCT biomarkers based screenings, stable and easily reproducible, as circulating miRNAs, obviating to problems such as false positives, unnecessary procedures of invasive surgery for benign lesions, and optimizing the cost-benefit ratios. The development of new specific biomarkers appears to offer new promising prospects.

Keywords: lung cancer, LDCT screening, early diagnosis, biomarkers, miRNA

INTRODUZIONE

Il tumore del polmone è la causa più comune di morte per cancro in tutto il mondo, responsabile di quasi una morte su cinque per cancro (19,4% del totale, 1,59 milioni di morti). A causa dell'elevata aggressività della malattia, la mortalità risulta simile all'incidenza (1,8 milioni di casi).^{1,2} Nonostante la notevole riduzione della prevalenza dei fumatori attivi e la mortalità per cancro al polmone negli uomini, conseguenti all'introduzione di una regolamentazione del fumo nei Paesi sviluppati, milioni di ex-fumatori rimangono ad alto rischio di ammalarsi di tumore del polmone per molti anni.

I miglioramenti nella gestione clinica del cancro del polmone sono stati modesti nel corso degli ultimi 20 anni, con un tasso complessivo di sopravvivenza a 5 anni poco superiore al 10% in Europa e del 16% negli Stati Uniti. Il fallimento del trattamento è dovuto principalmente alla presenza della malattia metastatica al momento della diagnosi, che si verifica nel 70% di tutti i pazienti, mentre in quelli sottoposti a resezione in stadio IA il tasso di sopravvivenza a 5 anni è superiore al 70%.^{3,4}

La diagnosi del tumore del polmone in fase precoce offre la reale possibilità di ridurre la mortalità con le nuove possibilità di cura. I risultati dello studio americano National Lung Screening Trial (NLST) hanno messo in evidenza le prospettive favorevoli per l'identificazione del cancro del polmone attraverso l'utilizzo della TC torace a basso dosaggio (LDCT) nello screening, nonostante il profilo costi-benefici dello screening per il tumore polmonare, ad oggi, sia ancora oggetto di dibattito nella comunità scientifica.⁵ In particolare, gli elevati tassi di falsi positivi della LDCT portano alla ripetizione delle indagini con TC, comportando una reiterata esposizione a radiazioni, con il rischio di sottoporre il soggetto a procedure invasive di follow-up diagnostici con morbilità associata, così come un aumento di tempi e costi. Inoltre, lo screening con utilizzo della LDCT ha mostrato un effetto limitato sui tumori polmonari più aggressivi, ottenendo una riduzione complessiva della mortalità di solo il 20%. Siamo di fronte a un'ondata imminente di noduli polmonari provenienti da una combinazione di risultati incidentali e a una proliferazione di programmi di screening LDCT rivolti a soggetti ad alto rischio. La gestione di una tale quantità di noduli polmonari indeterminati (IPN) risulta impegnativa, data l'elevata frequenza di rilevamento (da circa il 20% al 60% dei soggetti ad alto rischio), e molto spesso più dannosa che utile, considerando che la grande maggioranza di questi noduli polmonari risultano benigni (fino al 96%). L'utilizzo di biomarcatori selettivi inserito in un percorso di screening eseguito presso centri dedicati, con una specifica esperienza, potrebbe essere una strategia vincente per migliorare l'iter diagnostico, diminuendo così gli accertamenti diagnostici invasivi e i rischi che ne conseguono. In particolare, i biomarcatori ematici potrebbero influenzare significativamente le presta-

zioni dello screening LDCT permettendo di ottenere una riduzione del numero di soggetti necessari da seguire e, di conseguenza, una diminuzione dei falsi positivi e della sovradiagnosi che le indagini LDCT molto spesso generano.

INDAGINI STRUMENTALI NELLO SCREENING DEL TUMORE DEL POLMONE

Con l'avvento dell'era industriale, la diffusione dell'abitudine al fumo condizionò un aumento significativo del tumore polmonare. Dovette passare un lungo periodo di tempo per poter osservare e convalidare la connessione tra fumo e cancro ai polmoni. Una volta riconosciuto, vennero avviati diversi programmi per la diagnosi precoce. Il National Cancer Institute sponsorizzò diversi studi clinici randomizzati per testare la radiografia del torace (RX torace) all'interno di screening per il cancro del polmone: lo studio della Johns Hopkins,⁶ lo studio del Memorial Sloan-Kettering,⁷ il Mayo Lung Project⁸ e, più tardi, anche lo studio Prostate, Lung, Colorectal e Ovarian Cancer Screening (PLCO), che arruolò 154.901 soggetti.⁹ In tutti questi studi, basati sulla RX torace, non venne trovata alcuna differenza significativa nella mortalità specifica per tumore polmonare. Inoltre, venne messa in luce una maggiore evidenza di tumori in fase iniziale.¹⁰ Dato che questi risultati furono considerati deludenti e grazie all'avvento delle nuove tecnologie di imaging, vennero lanciate in tutto il mondo nuove sperimentazioni cliniche che si avvalsero dell'utilizzo della tomografia computerizzata (TC) e, in particolare, della TC spirale a bassa dose di radiazioni (LDCT) (tabella 1). La LDCT è una tecnologia molto sensibile che analizza il corpo in un percorso a spirale, permettendo di ottenere un numero maggiore di immagini in un tempo più breve. Grazie a questa metodica, si ha, inoltre, la possibilità di creare immagini 3D molto dettagliate, in grado di rilevare anche le più piccole anomalie.

Studi di screening con TC torace spirale a bassa dose (LDCT)

I primi studi di screening iniziarono negli anni Novanta in Giappone, dove due gruppi di lavoro mostrarono in che modo la LDCT poteva essere in grado di diagnosticare meglio il cancro al polmone rispetto alla RX torace all'interno di una popolazione di 1.369 e 3.967 individui ad alto rischio, rispettivamente.^{11,12}

■ Nel 1992, negli Stati Uniti, Henschke et al. promossero l'Early Lung Cancer Action Project (ELCAP), pensato per valutare contemporaneamente in 1.000 individui ad alto rischio sia la LDCT sia la RX torace, nell'indagine basale e anche nelle ripetizioni annuali dello screening.¹³ All'indagine basale, la LDCT identificò noduli non calcifici sospetti in 233 casi, mentre la RX torace in 68 casi; vennero identificati, rispettivamente, 27 tumori polmonari con la LDCT contro i 7 della RX torace. L'ELCAP si trasformò successivamente in International-ELCAP (I-ELCAP).¹⁴ Tra il 1993

e il 2005, furono arruolati 31.567 partecipanti. I tumori polmonari in stadio I rappresentarono l'85% e il tasso stimato di sopravvivenza a 10 anni, indipendentemente dal trattamento, fu dell'88%. Gli autori conclusero che l'80% dei decessi per cancro ai polmoni erano prevenibili attraverso lo screening e che l'utilizzo della LDCT nello screening sarebbe potuto essere molto conveniente.

■ Tra l'agosto 2002 e il 2004, 53.454 soggetti ad alto rischio vennero arruolati in 33 diversi centri medici statunitensi appartenenti all'NLST.⁵ L'NLST è stato il più grande studio progettato e dimensionato per rispondere al quesito se in un trial clinico randomizzato uno screening con la LDCT confrontato con uno screening con la RX torace possa ridurre la mortalità specifica per tumore del polmone. I soggetti vennero randomizzati e sottoposti alla LDCT oppure alla RX torace ogni anno per tre anni. Vennero identificati 645 casi di tumori polmonari per 100.000 anni-persona nel braccio LDCT e 572 nel braccio RX torace. I decessi per tumore polmonare furono 247 per 100.000 anni-persona nella LDCT rispetto ai 309 con RX torace, con una conseguente riduzione del 20% di mortalità grazie alla LDCT; venne anche osservata una diminuzione del 6,7% in tutte le cause di mortalità nel braccio LDCT.

In Europa, altri studi randomizzati minori procedevano in parallelo:

- il trial clinico olandese-belga (NELSON), il più grande, con oltre 15.000 soggetti;¹⁵
- lo studio danese Danish Lung Cancer Screening Trial

(DLCST), lanciato nel 2004 e che arruolò 4.104 soggetti;¹⁶

■ il progetto Multicentric Italian Lung Detection (MILD), che ha arruolato 4.099 partecipanti;¹⁷

■ il progetto tedesco Lung Tumour Screening and Intervention Trial (LUSI), con 4.052 partecipanti randomizzati in LDCT rispetto a osservazione;¹⁸

■ i progetti italiani ITALUNG, con 3.206 partecipanti, e Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays (DANTE), con 2.472 soggetti;^{19,20}

■ il progetto Depiscan francese, in cui 621 partecipanti sono stati randomizzati tra LDCT e RX torace.²¹

In tutti questi studi, anche se la LDCT era in grado di rilevare i tumori nelle fasi più iniziali, non è stata osservata alcuna riduzione della mortalità specifica per tumore del polmone mediante l'utilizzo della LDCT. Diversi altri studi osservazionali a braccio singolo sono stati eseguiti in tutto il mondo, ma non è stato osservato alcun beneficio significativo della mortalità per tumore del polmone.²²⁻²⁵

Ciò che è chiaramente emerso attraverso tutti questi studi di screening con LDCT è stato l'aumento significativo di tumori polmonari in fase iniziale (e quindi reseccabili) sia rispetto a studi con RX torace sia all'esperienza clinica. Un'altra osservazione che emerge è l'elevata percentuale di identificazione di noduli non calcifici che arrivano fino al 50% nelle indagini TC. Una tale quantità di risultati falsi positivi ha spinto a prendere in considerazione in indagini successive i temi della morbidità e del rapporto costi-benefici dello screening con LDCT.

	RANDOMIZZAZIONE E PARTECIPANTI	TUMORI DEL POLMONE AL BASELINE	STADIO I	MORTI PER TUMORE DEL POLMONE
	n.	n.	%	n.
LSS (USA, 2000)	CT: 1.660 CXR: 1.658	30 7	48 40	– –
NLST (USA, 2002)	CT: 26.722 CXR: 26.732	270 136	63 48	356 443
NELSON (Paesi Bassi-Belgio, 2003)	CT: 7.557 Controllo: 8.265	70 –	64 –	– –
DLCST (Danimarca, 2004)	CT: 2.052 Controllo: 2.052	17 –	53 –	– –
MILD (Italia, 2005)	CT annuale: 1.190 CT biennale: 1.186 Controllo: 1.723	11 6 –	62 70 –	12 6 7
LUSI (Germania, 2007)	CT: 2.029 Controllo: 2.023	22 –	82 –	– –
ITALUNG (Italia, 2004)	CT: 1.613 Controllo: 1.593	20 –	48 –	– –
DANTE (Italia, 2001)	CT: 1.276 Controllo: 1.196	47 –	66 –	20 20
Depiscan (Francia, 2002)	CT: 330 CXR: 291	8 1	37 100	– –

CT: tomografia computerizzata / computed tomography
CXR: RX torace / Chest x-ray

Tabella 1. Tomografia computerizzata a bassa dose (LDCT) in trial clinici randomizzati.

Table 1. Low-dose computed tomography (LDCT) in randomized clinical trials.

I principali problemi clinici in studi di screening LDCT

Nel tentativo di chiarire la reale efficacia dello screening del cancro del polmone, nel lavoro di Bach et al. è stato applicato un modello di previsione di cancro del polmone a 3 studi prospettici di screening a braccio singolo LDCT: il principale risultato consisteva nel confronto tra i nuovi casi di tumore del polmone osservati e quelli predetti, così come il confronto tra le resezioni polmonari, i casi avanzati e le morti per tumore del polmone sempre tra i casi osservati e quelli predetti.²⁶ Per l'analisi, sono stati raggruppati 3.246 partecipanti: sono stati diagnosticati 144 tumori al polmone rispetto ai 44,5 predetti; gli interventi per il tumore al polmone sono stati quasi 10 volte più del previsto. Il cancro del polmone avanzato non è diminuito (42 soggetti osservati confrontati con 33,4 attesi), così come la mortalità per cancro al polmone (38 osservata *vs.* 38,8 attesa). Gli autori hanno concluso che, indipendentemente dall'aumento del tasso di diagnosi e di trattamento di cancro al polmone nel corso di screening, non è stata osservata né una riduzione dei casi di tumore polmonare in stadio avanzato né una riduzione di mortalità specifica per tumore del polmone. Inoltre, essi hanno sottolineato che, sebbene un'eccellente sopravvivenza dei pazienti con tumore del polmone in stadio precoce sia mandatoria per uno screening LDCT, per essere considerato utile, l'utilizzo della LDCT dovrebbe essere in grado di intercettare le forme più aggressive tumorali, che sono quelle con un impatto maggiore sulla mortalità.

Recentemente, è stata fornita un'ampia panoramica di tutti gli screening randomizzati europei del tumore del polmone che utilizzano la LDCT (EUCT), che includono più di 37.000 persone e la cui analisi dei dati è prevista per i prossimi anni.²⁷

I risultati mostrati dall'NLST hanno sollevato un dibattito nella comunità scientifica su come contestualizzare l'esperienza in uno screening nazionale per cancro del polmone e sui potenziali rischi e benefici.²⁸ Per quanto riguarda la sovradiagnosi nell'ambito del trial NLST, un recente studio condotto da Patz e collaboratori ha dimostrato che il 18% dei pazienti con cancro del polmone rilevato con LDCT, il 22% dei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (*non small cell lung cancer*, NSCLC) e fino al 78,9% dei pazienti con diagnosi di carcinoma bronchioalveolare erano frutto di una sovradiagnosi, che ha portato a ulteriori esami con una notevole percentuale di comorbidità (1,4% nel braccio LDCT e 1,6% nel braccio di RX torace), quali emotorace, collasso polmonare e conseguenze psicosociali.²⁹

In ultima analisi, il rapporto costo-efficacia dello screening LDCT è ancora oggi oggetto di dibattito, con valori che vanno da 4.000 dollari per anno di vita guadagnato a più di 250.000 dollari per la qualità di anni-vita aggiustati guadagnati.³⁰ Finora non ci sono abbastanza conoscenze per

dimostrare che lo screening LDCT abbia un rapporto costo-efficacia favorevole. Mentre l'NLST ha dimostrato una riduzione significativa della mortalità per tumore del polmone utilizzando la LDCT, diverse valutazioni dovrebbero essere considerate nell'elaborazione di linee guida per lo screening di massa, con particolare attenzione alla cessazione del fumo, che dovrebbe diventare parte integrante dello screening. In prima istanza, il semplice utilizzo di strumenti predittivi basati sulle caratteristiche dei noduli o dei pazienti può ridurre il tasso di falsi positivi;³¹ inoltre, un nuovo test non invasivo, che si avvale dell'utilizzo di biomarcatori riproducibili, potrebbe aiutare ulteriormente a identificare le forme tumorali più aggressive avviando, così, al problema della sovradiagnosi.

Studio MILD e progetto DANTE

Tra i vari studi europei che non hanno dimostrato una riduzione della mortalità mediante l'utilizzo della LDCT ve ne sono due italiani, lo studio MILD e il progetto DANTE.

■ Allo studio MILD ha fatto seguito l'analisi dei dati che ha permesso, come si vedrà meglio nei paragrafi successivi, l'identificazione di nuovi biomarcatori capaci di stratificare il rischio di tumore del polmone. Nello studio MILD, svoltosi tra il 2005 e il 2011 presso l'Istituto nazionale dei tumori di Milano, è stato proposto un doppio braccio di randomizzazione: i volontari iscritti, soggetti ad alto rischio con un storia di fumo (>20 pack-year) sono stati inizialmente randomizzati in due bracci: attivo *vs.* controllo; nel secondo, i soggetti venivano sottoposti a un programma di prevenzione primaria (incentivando la cessazione del fumo) associata a valutazione della funzionalità respiratoria e alla raccolta di campioni di sangue.¹⁷

Nel braccio attivo i volontari venivano sottoposti allo stesso programma con l'aggiunta di una LDCT; questi soggetti venivano, quindi, ulteriormente randomizzati a sottoporsi a LDCT con cadenza annuale *vs.* biennale. Dei 4.099 soggetti arruolati, 1.723 furono associati al braccio di controllo, 1.190 a una LDCT annuale e 1.186 a una LDCT biennale.

I tassi di mortalità per tumore polmone, *endpoint* primario dello studio, nei bracci di controllo, nel braccio LDCT annuale e nel braccio LDCT biennale sono stati, rispettivamente, 108,5/100.000, 216 e 108,8 in assenza di una differenza statisticamente significativa ($p = 0,21$) e con un *Hazard ratio* (HR) di 1,52 (IC95% 0,63-3,65) quando i due bracci di sorveglianza attiva LDCT sono stati uniti e confrontati con il gruppo di controllo.

Dopo aggiustamento per età e fumo, l'HR è risultato 1,64 (IC95% 0,67-4,01). I casi di tumore del polmone osservati nel braccio LDCT annuale sono stati più alti nei confronti del braccio LDCT biennale, senza evidenza di maggior riscontro di stadi più elevati nel braccio biennale, con ulte-

riore conferma del rischio di sovradiagnosi. Lo studio MILD è stato fondamentale nell'identificare e sviluppare una nuova generazione di biomarcatori ematici specifici per il polmone.

■ Nello studio DANTE, svoltosi presso l'Istituto Clinico Humanitas di Rozzano (Milano) tra il 2001 e il 2006, vennero arruolati 2.811 volontari ad alto rischio di cui iniziarono gli accertamenti dopo che furono randomizzati: 1.264 soggetti nel braccio LDCT e 1.186 nel braccio di controllo.

Al *baseline*, tutti venivano sottoposti a una RX torace + ricerca di cellule tumorali maligne (CTM) su espettorato; nel braccio attivo i soggetti eseguivano, nello stesso giorno della RX torace, una LDCT che veniva ripetuta con cadenza annuale per un totale di 5 anni.³² Tutti avevano effettuato un colloquio medico e un esame obiettivo.

La mortalità per tumore del polmone è risultata di 543 casi per 100.000 anni-persona (IC95% 413-700) nel braccio LDCT *vs.* 544 (IC95% 410-709) nel braccio di controllo (HR: 0,993; IC95% 0,688-1,433).

Lo studio ha messo in evidenza la percentuale di tumori polmonari più alta tra tutti gli screening (da considerare anche che la popolazione in oggetto era rappresentata solamente da uomini con un'età maggiore o uguale a 60 anni). E' stata riportata anche in questo studio una sovradiagnosi con riscontro di oltre il 30% di eccesso di tumori nel braccio LDCT *vs.* osservazione senza riscontrare modifiche sul tasso di mortalità tra i due bracci.

BIOMARCATORI NEL TUMORE POLMONARE

Diversi studi hanno considerato biomarcatori ematici per la diagnosi precoce del cancro del polmone. La maggior parte di loro, tuttavia, si occupa di studi di scoperta e validazione su serie cliniche retrospettive e solo pochi di loro hanno raggiunto uno screening prospettico. Un biomarcatore dovrebbe essere in grado di distinguere una forma di malattia aggressiva da quella indolente e avere, così, un impatto sulla mortalità per portare a un cambiamento nei trattamenti. Finora nessun biomarcatore diagnostico si è dimostrato utile nella rilevazione del cancro del polmone. Accanto a questioni tecniche legate alla difficoltà di standardizzazione di protocollo e alla mancanza di convalida su larga scala negli studi clinici, genetici e biologici, l'eterogeneità del tumore polmonare ha probabilmente limitato l'individuazione di marcatori specifici per tumore. Un modo innovativo per identificare nuovi e più affidabili biomarcatori è di mettersi alla ricerca di candidati, cercando non solo nel tumore stesso, ma anche nell'interazione, nel microambiente che si crea tra il tumore e l'ospite, con l'obiettivo di individuare cambiamenti precoci relativi alla reattività biologica dell'ospite. A questo proposito, i marcatori epigenetici, soprattutto microRNA circolanti

(miRNA), potrebbero essere candidati ideali, in quanto agiscono come messaggeri extracellulari di segnali biologici derivanti dalla comunicazione tra il tumore e il suo microambiente circostante.

miRNA circolanti

I miRNA sono brevi sequenze di RNA non codificante che regolano l'espressione genica legandosi a sequenze specifiche dell'RNA messaggero (mRNA), degradandolo o inibendone la traduzione. Un singolo miRNA può regolare centinaia di geni a valle che giocano un ruolo chiave nel corretto sviluppo e mantenimento degli organi. La loro deregolazione è stata osservata nei tumori come conseguenza di aberrazioni cromosomiche,³³ mutazioni,³⁴ polimorfismi³⁵ o cambiamenti epigenetici.³⁶ A seconda della loro espressione e di quella dei loro geni bersaglio, essi possono avere ruoli diversi in base ai tessuti: i miRNA possono, infatti, agire come oncogeni o soppressori tumorali regolando diverse funzioni biologiche, quali la proliferazione cellulare,³⁷ la differenziazione,³⁸ la migrazione,³⁹ l'apoptosi⁴⁰ e la regolazione del ciclo cellulare.⁴¹ Sono, inoltre, rilasciati in circolo inglobati in microvescicole ed esosomi o complessati a proteine. Questi miRNA circolanti sono fondamentali per la comunicazione cellula-cellula e, attraverso l'*uptake* endocitico o tramite recettori *scavenger*, sono in grado di mediare l'espressione genica dei target nelle cellule destinarie.⁴²⁻⁴⁶ E' stato anche dimostrato che miRNA contenuti in esosomi derivati dal sangue di pazienti con tumore al seno erano in grado di indurre cellule epiteliali normali a formare tumori.⁴⁷ Inoltre, grazie alla loro stabilità e facilità di misurazione, sono risultati ottimi biomarcatori per la diagnosi e la prognosi del cancro in diversi fluidi corporei, quali siero, plasma, urine e saliva.⁴⁸⁻⁵¹

Piattaforme per il rilevamento dei miRNA circolanti

Poiché i miRNA sono altamente stabili in campioni di plasma/siero,⁵² possono essere quantificati con metodi standard come la PCR quantitativa (qPCR), la tecnologia di ibridazione (*microarray*) o sequenziamento di nuova generazione (NGS).⁵³ Recentemente, Mestdagh e collaboratori hanno eseguito uno studio di controllo qualità (miRQC) su queste 3 tecnologie, analizzando 196 miRNA in campioni di tessuti e siero e valutando 7 parametri per determinare le prestazioni di 12 piattaforme disponibili in commercio.⁵⁴ Le piattaforme basate su NGS e *microarray* hanno dato risultati migliori per quanto riguarda la titolazione e avevano una più alta riproducibilità e specificità, mentre le piattaforme di qPCR erano più accurate e sensibili, quindi più idonee per le analisi di campioni con basse concentrazioni di miRNA, come i fluidi corporei.

Utilizzando queste tre tecniche, negli ultimi 5 anni sono stati pubblicati numerosi lavori che propongono test molecolari basati sui miRNA circolanti per la diagnosi e la prognosi del

SFIDE FUTURE PER ULTERIORI PROGRESSI NELLA POPOLAZIONE ARRUOLATA NELLO SCREENING

La sfida per il prossimo decennio consisterà nel portare i biomarcatori nella pratica clinica in modo che siano efficienti e pratici. A questo proposito, è di fondamentale importanza lo sviluppo di marcatori molecolari in grado di individuare i tumori in una fase di malattia pre-clinica e identificare la diversa aggressività dei tumori polmonari, inclusi quelli che si manifestano metastatici o anche le piccole lesioni con potenziale aggressivo. I profili dei miRNA circolanti che riflettono le condizioni fisiologiche o patologiche hanno il potenziale per superare la limitazione dei singoli biomarcatori ematici finora in uso clinico e possono avere un forte impatto sulla diagnosi precoce del cancro. Inoltre, anticipando la diagnosi clinica di uno o due anni, potrebbe cambiare significativamente il carico tumorale e migliorare l'efficacia delle terapie sistemiche.

STUDIO bioMILD

Nel 2013, presso la Fondazione IRCCS Istituto nazionale dei tumori di Milano è stato lanciato il progetto bioMILD, uno studio di screening prospettico basato sull'implementazione della LDCT con MSC. In 3 anni saranno arruolati 4.000 forti fumatori asintomatici di età superiore ai 50 anni senza storia oncologica negli ultimi 5 anni. I volontari vengono sottoposti a una LDCT e a un prelievo di sangue su cui sono effettuate indagini per identificare il profilo miRNA. Dall'elaborazione dei dati, utilizzando il classificatore MSC al soggetto viene attribuito un rischio di ammalarsi di tumore del polmone (L-mir: rischio basso; I-mir: rischio intermedio; H-mir: rischio elevato). L'integrazione di questa informazione con il risultato della LDCT dà indicazioni sulle indagini successive.

Sulla base dei risultati dello studio MILD, i noduli non calcifici identificati dalla LDCT sono classificati come negativi (<113 mm³), indeterminati (113-260 mm³) o positivi (>260 mm³). La LDCT viene valutata in modo indipendente da due radiologi esperti di patologia polmonare che si avvalgono dell'utilizzo di un software dedicato (*computer-aided diagnostic, CAD*) per l'identificazione e il calcolo volumetrico dei noduli non calcifici. L'algoritmo di screening è deciso in base alla combinazione dei risultati della LDCT con l'MSC (tabella 2). Poiché il valore predittivo negativo di MSC e LDCT insieme è stato del 99%,⁵⁷ se entrambi i test sono negativi i soggetti non ripetono ulteriori esami per i 3 anni successivi. La strategia diagnostica è stabilita in base alle dimensioni (ma anche tenendo conto di forma e posizione) del nodulo sospetto e il livello di rischio è dettato dal risultato del test MSC. La ripetizione della LDCT a 3 mesi o un anno è valutata in base alla presenza di un nodulo polmonare che, a seconda delle dimensioni, richiede una valutazione a breve o più lungo periodo. Nei casi di forte sospetto radiologico, prima della ripetizione

a tre mesi viene consigliata una terapia antibiotica empirica, indipendentemente dal risultato dell'MSC. Se il nodulo non si riduce, si procede con indagini più approfondite (TC *total body*, FDG-PET, agobiopsia polmonare).

Se i campioni di plasma risultano emolizzati o di scarsa qualità (15% previsto), i volontari sono invitati a ripetere il test MSC dopo 3 mesi.⁶²

Nei casi in cui la LDCT risulti negativa per noduli sospetti, il percorso successivo viene determinato dai miRNA che condizionano un controllo a lungo termine, dopo 3 anni nel caso si tratti di L-mir piuttosto che a 1 anno nel caso di I-mir. Il riscontro di H-mir, invece, necessita di essere riconfermato con un successivo prelievo eseguito dopo 3 mesi; qualora ciò avvenga, il soggetto è tenuto sotto stretto controllo radiologico mediante l'esecuzione sequenziale di indagini strumentali (RM torace, LDCT, FDG-PET) a tempi definiti, volti a identificare quanto prima la possibile insorgenza di una lesione morfologicamente identificabile. Come discusso nel lavoro di Boeri et al.,⁵⁵ i volontari che nel precedente screening MILD svilupparono il tumore al polmone, rivedendo retrospettivamente i campioni prelevati, avevano un profilo miRNA ad alto rischio fino a due anni precedenti all'insorgenza della malattia strumentale.

Forti della convinzione che, come in ogni screening, dovrebbe essere promossa un'abolizione dei fattori di rischio, durante il colloquio medico che si svolge all'appuntamento del *baseline*, a ogni partecipante con una storia di fumo attiva vengono proposti comportamenti di prevenzione primaria, partendo da poche e semplici informazioni e consigli per smettere di fumare, il cosiddetto *minimal advice*,

RISULTATI AL BASELINE	MSC BASSO (80%)	MSC INTERMEDIO (16%)	MSC ALTO (4%)	TEMPO DI RECALL
LDCT negativa (80%)	LDCT+MSC (65%)			3 anni
		LDCT+MSC (13%)		1 anno
			LDCT+MSC (3%)	3 mesi
LDCT indeterminata (16%)	LDCT+MSC (13%)			1 anno
		LDCT+MSC (3%)		1 anno
			LDCT+MSC (<1%)	3 mesi
LDCT positiva (4%)	LDCT+MSC (3%)	LDCT+MSC (<1%)	LDCT o PET +MSC (<1%)	3 mesi

MSC: classificatori della signature dei miRNA / *miRNA signature classifiers*
 LDCT: Tomografia computerizzata a bassa dose / *Low-dose computed tomography*

Tabella 2. Disegno dello studio dello screening bioMILD. Percentuale di valori attesi in base ai risultati dello screening MILD.

Table 2. bioMILD screening trial study design. Expected percentage according to MILD trial results.

segnalandogli le possibilità terapeutiche e fornendogli concretamente indirizzi di riferimento territoriali per la cessazione del fumo. Viene, inoltre, eseguita una spirometria semplice con la valutazione dello stato funzionale respiratorio (misurazione della capacità vitale forzata – FVC, della capacità di espirazione forzata nel primo secondo – FEV1, del calcolo dell'indice di Tiffeneau) che permette l'identificazione di condizioni patologiche in taluni casi misconosciute. Viene, infine, eseguita una titolazione dell'esposizione al fumo mediante la misurazione del CO espirato, utilizzato come stimolo nel percorso di cessazione tabagica.

I dati ottenuti dall'analisi dello studio valuteranno la *performance* dei miRNA come test di prima linea all'interno di uno screening per il tumore polmonare.

CONCLUSIONI

L'implementazione di nuovi biomarcatori per il tumore del polmone, come i miRNA, ha portato a un'elevata sensibilità, specificità e valore predittivo negativo nella diagnosi di questa malattia quando utilizzati all'interno di un programma di screening LDCT. Oltre a poter predire la comparsa di una lesione tumorale fino a due anni prima dalla sua evidenza radiologica, l'MSC si è rivelato un fattore indipendente nella mortalità specifica per tumore del polmone; si è osservata una mortalità più alta nei pazienti con

profilo H-mir e più bassa nei pazienti con profilo L-mir. Lo studio italiano bioMILD rappresenta il primo tentativo di inserire in modo prospettico l'uso di questi biomarcatori circolanti, i miRNA plasmatici, nell'algoritmo diagnostico di partecipanti volontari forti fumatori sottoposti a screening con LDCT. L'utilizzo di queste piccole molecole, come messaggeri dell'interazione ospite-microambiente, circolanti, stabili, specifici per organo e tessuti, sembra l'approccio più informativo, precoce e sensibile. Ciò permetterà di fornire ai pazienti e alle loro famiglie una speranza che non è mai esistita prima nel campo del tumore del polmone. Come sulla base dello studio NLST, la United States Preventive Services Task Force (USPSTF), l'organismo sanitario degli Stati Uniti finanziato dalla Agency for Healthcare Research and Quality, e molte società professionali hanno raccomandato lo screening annuale LDCT per gli individui ad alto rischio, così, anche in Europa, in attesa dei risultati dei grandi trial randomizzati prospettici tuttora in corso, l'implementazione di modelli statistici dedicati all'identificazione di una popolazione a rischio e di biomarcatori selettivi probabilmente miglioreranno la diagnosi precoce, la sopravvivenza globale e il tasso di cura nel cancro del polmone.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide*. IARC CancerBase No. 11. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2013.
2. De Angelis R, Sant M, Coleman MP et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15(1):23-34.
3. Crino L, Weder W, van Meerbeeck J, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;21 Suppl 5:v103-15.
4. Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt WE et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi89-98.
5. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.
6. Tockman MS. Survival and Mortality from Lung Cancer in a Screened Population: The Johns Hopkins Study. *Chest* 1986;89(4) Suppl:324S-325S.
7. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WA, Martini N. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984;86(1):44-53.
8. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130(4):561-5.
9. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011;306(17):1865-73.
10. Midthun DE, Jett JR. Screening for lung cancer: the US studies. *J Surg Oncol* 2013;108(5):275-9.
11. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996;201(3):798-802.
12. Sone S, Takashima S, Li F et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998;351(9111):1242-5.
13. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354(9173):99-105.
14. International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355(17):1763-71.
15. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361(23):2221-9.
16. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012;67(4):296-301.
17. Pastorino U, Rossi M, Rosato V et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21(3):308-15.
18. Becker N, Motsch E, Gross ML et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138(9):1475-86.
19. Lopes Pegna A, Picozzi G, Falaschi F et al. Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. *J Thorac Oncol* 2013;8(7):866-75.
20. Infante M, Cavuto S, Lutman FR et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(5):445-53.
21. Blanchon T, Bréchet JM, Grenier PA et al. Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). *Lung Cancer* 2007;58(1):50-8.
22. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005;235(1):259-65.
23. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M et al. Screening for lung cancer with

- low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* 2002;20(4):911-20.
24. Pastorino U, Bellomi M, Landoni C et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 2003;362(9384):593-7.
 25. Diederich S, Wormanns D, Semik M et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology* 2002;222(3):773-81.
 26. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 2007;297(9):953-61.
 27. Field JK, van Klaveren R, Pedersen JH et al. European randomized lung cancer screening trials: Post NLST. *J Surg Oncol* 2013;108(5):280-6.
 28. Field JK, Smith RA, Aberle DR et al. International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 report. *J Thorac Oncol* 2012;7(1):10-9.
 29. Patz EF Jr, Pinsky P, Gatsonis C et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med* 2014;174(2):269-74.
 30. McMahon PM, Kong CY, Bouzan C et al. Cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer in the United States. *J Thorac Oncol* 2011;6(11):1841-8.
 31. Pastorino U, Sverzellati N. Lung cancer: CT screening for lung cancer – do we have an answer? *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(12):672-3.
 32. Infante M, Cavuto S, Lutman FR et al. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(10):1166-75.
 33. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(9):2999-3004.
 34. Raveche ES, Salerno E, Scaglione BJ et al. Abnormal microRNA-16 locus with synteny to human 13q14 linked to CLL in NZB mice. *Blood* 2007;109(12):5079-86.
 35. Hu Z, Chen J, Tian T et al. Genetic variants of miRNA sequences and non-small cell lung cancer survival. *J Clin Invest* 2008;118(7):2600-8.
 36. Iorio MV, Croce CM. Causes and consequences of microRNA dysregulation. *Cancer J* 2012;18(3):215-22.
 37. Johansson J, Berg T, Kurzejamska E et al. MiR-155-mediated loss of C/EBPbeta shifts the TGF-beta response from growth inhibition to epithelial-mesenchymal transition, invasion and metastasis in breast cancer. *Oncogene* 2013;32(50):5614-24.
 38. Wellner U, Schubert J, Burk UC et al. The EMT-activator ZEB1 promotes tumorigenicity by repressing stemness-inhibiting microRNAs. *Nat Cell Biol* 2009;11(12):1487-95.
 39. Ma L, Reinhardt F, Pan E et al. Therapeutic silencing of miR-10b inhibits metastasis in a mouse mammary tumor model. *Nat Biotechnol* 2010;28(4):341-7.
 40. Medina PP, Nolde M, Slack FJ. OncomiR addiction in an in vivo model of microRNA-21-induced pre-B-cell lymphoma. *Nature* 2010;467(7311):86-90.
 41. Hoffman Y, Bublik DR, Pilpel Y, Oren M. miR-661 downregulates both Mdm2 and Mdm4 to activate p53. *Cell Death Differ* 2014;21(2):302-9.
 42. Redis RS, Calin S, Yang Y, You MJ, Calin GA. Cell-to-cell miRNA transfer: from body homeostasis to therapy. *Pharmacol Ther* 2012;136(2):169-74.
 43. Kosaka N, Iguchi H, Yoshioka Y, Takeshita F, Matsuki Y, Ochiya T. Secretory mechanisms and intercellular transfer of microRNAs in living cells. *J Biol Chem* 2010;285(23):17442-52.
 44. Yang M, Chen J, Su F et al. Microvesicles secreted by macrophages shuttle invasion-potentiating microRNAs into breast cancer cells. *Mol Cancer* 2011;10:117.
 45. Sozzi G, Pastorino U, Croce CM. MicroRNAs and lung cancer: from markers to targets. *Cell Cycle* 2011;10(13):2045-6.
 46. Fortunato O, Boeri M, Moro M et al. Mir-660 is downregulated in lung cancer patients and its replacement inhibits lung tumorigenesis by targeting MDM2-p53 interaction. *Cell Death Dis* 2014;5:e1564.
 47. Melo SA, Sugimoto H, O'Connell JT et al. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis. *Cancer Cell* 2014;26(5):707-21.
 48. Boeri M, Pastorino U, Sozzi G. Role of microRNAs in lung cancer: microRNA signatures in cancer prognosis. *Cancer J* 2012;18(3):268-74.
 49. Cortez MA, Bueso-Ramos C, Ferdin J, Lopez-Berestein G, Sood AK, Calin GA. MicroRNAs in body fluids – the mix of hormones and biomarkers. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8(8):467-77.
 50. Schwarzenbach H, Nishida N, Calin GA, Pantel K. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(3):145-56.
 51. Turchinovich A, Weiz L, Langheinz A, Burwinkel B. Characterization of extracellular circulating microRNA. *Nucleic Acids Res* 2011;39(16):7223-33.
 52. Chen X, Ba Y, Ma L et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008;18(10):997-1006.
 53. Uso M, Jantus-Lewintre E, Sirera R, Bremnes RM, Camps C. miRNA detection methods and clinical implications in lung cancer. *Future Oncol* 2014;10(14):2279-92.
 54. Mestdagh P, Hartmann N, Baeriswyl L et al. Evaluation of quantitative miRNA expression platforms in the microRNA quality control (miRQC) study. *Nat Methods* 2014;11(8):809-15.
 55. Boeri M, Verri C, Conte D et al. MicroRNA signatures in tissues and plasma predict development and prognosis of computed tomography detected lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(9):3713-8.
 56. Bianchi F, Nicassio F, Marzi M et al. A serum circulating miRNA diagnostic test to identify asymptomatic high-risk individuals with early stage lung cancer. *EMBO Mol Med* 2011;3(8):495-503.
 57. Sozzi G, Boeri M, Rossi M et al. Clinical utility of a plasma-based miRNA signature classifier within computed tomography lung cancer screening: a correlative MILD trial study. *J Clin Oncol* 2014;32(8):768-73.
 58. Veronesi G, Bellomi M, Mulshine JL et al. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: a non-invasive diagnostic protocol for baseline lung nodules. *Lung Cancer* 2008;61(3):340-9.
 59. Montani F, Marzi MJ, Dezi F et al. miR-Test: a blood test for lung cancer early detection. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(6):djv063.
 60. Sozzi G, Boeri M, Rossi M et al. Clinical utility of a plasma-based miRNA signature classifier within computed tomography lung cancer screening: a correlative MILD trial study. *J Clin Oncol* 2014;32(8):768-73.
 61. Veronesi G, Maisonneuve P, Spaggiari L et al. Diagnostic performance of low-dose computed tomography screening for lung cancer over five years. *J Thorac Oncol* 2014;9(7):935-9.
 62. Fortunato O, Boeri M, Verri C et al. Assessment of circulating microRNAs in plasma of lung cancer patients. *Molecules* 2014;19(3):3038-54.

HRCT e LDCT in esposti ad amianto: una revisione della letteratura alla luce della dichiarazione di Helsinki

HRCT and LDCT in workers exposed to asbestos: a review of the literature in view of the Helsinki Criteria

Giulia Picozzi,¹ Fabio Falaschi,² Andrea Lopes Pegna³

¹ SC prevenzione secondaria screening, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO), Firenze

² UO radiodiagnostica 2, Azienda ospedaliero-universitaria Pisana, Pisa

³ SOD pneumologia, Azienda ospedaliero-universitaria Careggi, Firenze

Corrispondenza: Giulia Picozzi, giuliapicozzi@hotmail.com

RIASSUNTO

Nell'inquadramento con tomografia computerizzata (TC) della patologia amianto-correlata deve essere considerata sia la patologia maligna sia quella non maligna.

Nella recente pubblicazione dei criteri di Helsinki vengono incoraggiate attività di ricerca nei confronti dello screening della neoplasia polmonare con TC a bassa dose in esposti ad amianto e stimolate iniziative di raccolta dei dati e standardizzazione dei protocolli di studio.

Alla luce della dichiarazione di Helsinki, si propone una revisione della letteratura che si concentra sulle diverse tecniche di imaging mediante TC e sui relativi campi di applicazione nella patologia amianto-correlata.

Parole chiave: asbesto, revisione, tumore polmonare, TC a bassa dose, screening

ABSTRACT

In approaching the asbestos-related diseases with CT, both the malignant diseases and the non-malignant disease are to be considered.

In the recent publication of the Helsinki Criteria research activities are encouraged in the field of lung cancer screening with low-dose CT (LDCT) in exposed workers and initiatives of data pooling and study protocols standardization are stimulated.

Herein, we propose a review of the literature in the light of the Helsinki statement focused on the different techniques of imaging with CT and on the different fields of application in the asbestos-related disease.

Keywords: asbestos, review, lung cancer, Low-dose CT, screening

INTRODUZIONE

L'efficacia dello screening della neoplasia polmonare con tomografia computerizzata a bassa dose (*low-dose computed tomography*, LDCT) in forti fumatori in termini di riduzione di mortalità specifica per causa è stata supportata dai dati recentemente pubblicati nell'ambito dello studio statunitense National Lung Screening Trial (NLST), trial multicentrico randomizzato controllato.¹

Attualmente, negli Stati Uniti Medicare copre la spesa per lo screening della neoplasia polmonare nei forti fumatori.² Uno studio osservazionale di ampie dimensioni è stato condotto in precedenza, sempre negli Stati Uniti, dalla fine degli anni Novanta, dimostrando la superiorità della LDCT come strumento di screening rispetto all'RX torace e la possibilità di diagnosticare neoplasie polmonari in stadio precoce, quando curabili.^{3,4} I risultati di alcuni studi europei randomizzati controllati di ampie dimensioni sono ancora attesi.^{5,6}

Gli studi sopraccitati hanno confermato il possibile impiego della LDCT come strumento di screening della neoplasia polmonare in soggetti a rischio, sebbene in Europa sia ancora in corso un acceso dibattito circa una possibile estensione di tali programmi di screening con LDCT su larga scala. L'utilizzo della LDCT come strumento di screening con-

sente un controllo della dose, senza compromettere l'elevata risoluzione spaziale e la capacità di identificazione delle lesioni focali polmonari.

Nella recente pubblicazione dei Criteri di Helsinki su amianto, asbestosi e neoplasie, la questione dello screening della neoplasia polmonare in lavoratori esposti ad amianto rimane aperta e si incoraggiano attività di ricerca, dando enfasi alla standardizzazione dei criteri di inclusione e dei protocolli e al *pooling* dei dati.⁷

Attraverso una revisione della letteratura si intende fare chiarezza sulle diverse tecniche diagnostiche mediante TC e sui relativi campi di applicazione nella patologia amianto-correlata.

Con il termine tomografia computerizzata a bassa dose (*low-dose computed tomography*, LDCT) si intende un'acquisizione mediante TC spirale volumetrica dell'intero volume polmonare senza soluzione di continuità.

Con tomografia computerizzata ad alta risoluzione (*high-resolution computer tomography*, HRCT) si fa riferimento a una tecnica di acquisizione sequenziale in cui si effettua il campionamento di uno strato di 1 millimetro di spessore ogni centimetro, l'acquisizione avviene cioè a diversi livelli, separati da intervalli, con inevitabile perdita di informazioni sull'intero volume polmonare.

MATERIALI E METODI

Il presente lavoro riporta i risultati di un'analisi dell'impiego della HRCT e della LDCT nella patologia amianto-correlata che emergono dalla letteratura, alla luce delle raccomandazioni di Helsinki.

La ricerca è stata effettuata su PubMed.

Di seguito, la composizione delle 3 stringhe utilizzate per la ricerca:

- «asbestos» AND «low dose CT»
- «LDCT» AND «asbestos»
- «HRCT» AND «asbestos» AND «low dose».

Dai risultati emersi da tale ricerca sono stati esaminati, in particolare, gli articoli che comprendessero entrambe le tecniche TC di studio nella patologia amianto-correlata.

Inoltre, sono stati compresi nell'analisi alcuni articoli non direttamente emersi dai risultati della ricerca, ma individuati attraverso citazioni bibliografiche contenute in quelli reperiti.

Sono stati analizzati gli studi di screening della neoplasia polmonare in esposti pubblicati in letteratura e gli studi che valutano il possibile impiego della LDCT nella patologia interstiziale amianto-correlata.

RISULTATI

HRCT e LDCT nella dichiarazione di Helsinki

L'area 1 del documento⁷ contiene i suggerimenti per l'utilizzo della LDCT per lo screening del tumore polmonare in soggetti esposti esplicitando la necessità che vi sia una standardizzazione dei metodi e un *pooling* il più possibile esteso dei risultati.

Vengono definiti i criteri per sottoporre gli esposti a screening con LDCT, cioè:

- lavoratori con qualsivoglia storia di esposizione, ma con storia di fumo equivalente ai soggetti arruolati nell'NLST;
- lavoratori esposti, senza o con storia di fumo, ma con rischio complessivo equivalente a quello dei soggetti arruolati nell'NLST.

Si suggerisce, infine, di concentrare l'eventuale attività di screening degli esposti su un'unica unità a livello regionale o nazionale, in modo da ottimizzare le procedure e uniformare l'analisi dei risultati.

Nell'area 2 del documento si affronta l'impiego della TC nella sorveglianza degli esposti. Il ricorso alla TC è giustificato da problematiche medico-legali piuttosto che da un'evidenza scientifica di beneficio per l'esposto ed è molto variabile fra le varie nazioni e i diversi centri.

Vengono specificati i casi in cui deve essere richiesta la TC:

- casi *borderline* RX (ILO 0/1- 1/0),
- discrepanza RX/PFR,
- estesa pleuropatia che nasconde i campi polmonari.

La TC deve essere, peraltro, acquisita con algoritmi ad alta

risoluzione (HRCT) contenendo il più possibile la dose, e catalogata, almeno per il confronto internazionale, in maniera comparabile con i criteri della International Labour Organization (ILO), cioè secondo la classificazione ICOERD,⁸ basata su una complessa classificazione delle alterazioni TC e su immagini standard di riferimento. L'ulteriore raccomandazione è che per la diagnosi di asbestosi sia necessario un grado ICOERD $\geq 2-3$ per le opacità irregolari basali bilaterali oppure l'*honeycombing* bilaterale (≥ 2).

HRCT e LDCT nelle interstiziopatie amianto-correlate

Nell'inquadramento con TC della patologia amianto-correlata, bisogna considerare se si voglia escludere la patologia maligna – in tal caso, devono essere utilizzate scansioni volumetriche, senza *gap*, che esplorano l'intero ambito polmonare – oppure se si voglia indagare la patologia non maligna – nel qual caso, devono essere impiegate scansioni a strato sottile con algoritmi ad alta risoluzione (HRCT volumetrica).

Nello studio delle patologie interstiziali, tra le quali l'asbestosi, la tecnica TC impiegata negli anni passati, denominata TC ad alta risoluzione, prevede acquisizioni con tecnica sequenziale, dose piena (kV 100-140, mAs 200-250), spessore di strato di 1 mm.⁹ Le sezioni vengono acquisite a livelli diversi del torace, con scansioni intervallate tra loro (di solito 10 mm), con il paziente in apnea inspiratoria in posizione prona. Ciò assicura una dose radiante bassa, dell'ordine di 2-3 mSv, mentre per la LDCT la dose è tipicamente inferiore ai 2mSv. Questa tecnica è ormai di uso limitato e ha come limite principale il fatto che non esplora l'intero volume polmonare, ma campiona 1 mm ogni 10 mm, per cui è idonea per la patologia diffusa (enfisema, patologia interstiziale), ma non lo è per la patologia focale e, in particolare, per i noduli polmonari di dimensioni subcentimetriche.

Per lo stesso motivo, le informazioni della HRCT sono subottimali per quanto concerne aree focali a vetro smerigliato, vasi sanguigni, bronchiectasie.

In un lavoro pubblicato su soggetti esposti,¹⁰ Remy-Jardin ha confrontato lo studio delle alterazioni interstiziali nei soggetti esaminati con tecnica HRCT a paziente prono e successivamente con tecnica spirale a bassa dose (LDCT) e paziente in posizione supina.

Nella conclusione del lavoro si afferma che la LDCT è una metodica accurata per la diagnosi della patologia amianto-correlata, in quanto consente la definizione di alterazioni dell'interstizio polmonare con un'accuratezza simile a quella della tecnica HRCT sequenziale e permette il contemporaneo rilievo di lesioni pleuriche e di nodularità parenchimali, come nel caso dell'impiego della HRCT volumetrica.

Un risultato negativo alla LDCT è sufficiente a escludere una patologia pleuropolmonare amianto-correlata.

LDCT in studi di screening del tumore polmonare in ex-esposti

Negli studi di screening della neoplasia polmonare con LDCT in forti fumatori la tecnica di studio si è modificata nel tempo, seguendo il progressivo cambiamento delle apparecchiature e degli algoritmi di ricostruzione delle immagini.^{1,3,4} Si è passati dall'impiego di apparecchiature a singola corona di detettori a TC multistrato, che possiedono fino a 64 corone di detettori, e da acquisizioni con strati di spessore di 1 cm fino a spessori di strato di 0,75 mm.

Nel tempo e nei diversi studi di screening in forti fumatori sono stati modificati anche i criteri di definizione di positività dei test e i protocolli di follow-up. In alcuni studi sono stati introdotti *cut-off* dimensionali per selezionare i noduli da inviare al follow-up, diversificando i protocolli impiegati negli esami di *baseline* da quelli dei successivi round.^{1,3,4,11,12}

Alcuni studi hanno impiegato sistemi di ausilio alla diagnosi (CAD) per la misura delle dimensioni dei noduli e di un loro eventuale incremento, indicativo di crescita in esami TC successivi.¹³ Tra il 2002 e il 2009 sono stati pubblicati i risultati di alcuni studi di screening del tumore polmonare con LDCT su soggetti esposti ed ex-esposti.¹⁴⁻¹⁹ In questi studi (tabella 1) i protocolli di acquisizione e ricostruzione delle immagini sono diversi tra loro, come anche i parametri tecnici impiegati (spessore di strato, ricostruzione, eccetera). In uno studio¹⁴ veniva eseguita sia la scansione con tecnica spirale a bassa dose con strati di spessore di 1 cm sia l'acquisizione con tecnica HRCT a dose piena esponendo il soggetto a due acquisizioni in diversa posizione: supina per la definizione di alterazioni parenchimali focali utilizzando la prima tecnica, in posizione prona per la ricerca di alterazioni interstiziali nel caso della seconda.

Uno di questi studi¹⁵ prevedeva LDCT (40-60 mA, 120

Kv) e ricostruzione delle immagini a strato sottile (1-1,25 mm) per lo studio sia dei noduli polmonari sia delle alterazioni interstiziali e pleuriche. Le immagini da una singola acquisizione spirale venivano successivamente ricostruite con algoritmo per tessuti molli per l'analisi delle alterazioni pleuriche e con algoritmo a elevata frequenza spaziale per la ricerca di eventuali nodularità parenchimali.

In un altro studio¹⁶ venivano acquisiti esami con 120 Kv e 10-20 mAs, collimazione di 0,75 mm in un'unica acquisizione spirale a bassa dose e successiva ricostruzione con spessore di strato e algoritmi di ricostruzione diversi per differenti finalità: ricostruzione di 1 mm ogni 10 mm con algoritmi di ricostruzione per l'analisi di alterazioni interstiziali, ricostruzioni di 1 mm per la ricerca di noduli polmonari, una terza ricostruzione di spessore 5 mm con algoritmo per lo studio dei tessuti molli, mediastino e pleura. In altri studi^{17,18} lo spessore di strato impiegato era quello utilizzato nello studio ELCAP, cioè 1 cm, in altro di 5 mm. Uno studio¹⁹ riporta valori di esposizione dosimetrica elevati, 125mA.

In alcuni studi il protocollo prevede scansioni addizionali a strato sottile in caso di presenza di noduli polmonari, sia al *baseline* sia al follow-up, in linea con quanto raccomandato nello studio ELCAP.^{16,18}

Negli studi sopra descritti, i criteri per la definizione di positività dei test non sono omogenei. La maggior parte segue i criteri emersi dallo studio ELCAP o I-ELCAP^{3,4} o una modificazione di questi^{13,14,16,17} per la definizione di positività del test per noduli non calcifici; in altri è compresa anche la presenza di alterazioni pleuriche tra i criteri di positività del test.¹⁴⁻¹⁷ In questi studi, peraltro, le definizioni di interessamento pleurico e il relativo *work-up* sono diversi tra loro e non sempre esplicitati nel protocollo di studio.

	STUDIO					
	DAS 2007 ¹⁶	FASOLA 2007 ¹⁸	MASTRANGELO 2008 ¹⁷	TIITOLA 2002 ¹⁹	ROBERTS 2009 ¹⁵	VIERIKKO 2007 ¹⁴
n. soggetti	187	1.045	1.119	602	516	633
LDCT	187	1.045	1.119	602	516	180
Spessore di strato LDCT	0,75 mm	5 mm	10 mm	10 mm	1-1,25 mm	10 mm
Ricostruzione	1 mm	5 mm	5 mm	10 mm	1-1,25 mm	10 mm
Parametri LDCT	120 Kv	120 Kv	140 Kv	140 Kv	120 Kv	110-120 Kv
	10-20 mAs	40 mA	40 mA	125 mA	40-60 mA	36-110 mA
HRCT	187*					633 proni
Spessore di strato HRCT	1 mm*					1-1,25 mm
Intervallo – gap	1 cm*					3 cm
Parametri HRCT	120 Kv*					130-140 Kv
	10-20 mAs					110-111 mA

* Immagini ricostruite dal protocollo nativo LDCT / Images reconstructed from LDCT native protocol

Tabella 1. Studi di screening del tumore polmonare con TC su soggetti esposti ed ex-esposti ad amianto riportati in letteratura e relativi protocolli di acquisizione e ricostruzione delle immagini.

Table 1. Studies on lung cancer screening with CT investigating exposed and former exposed to asbestos reported in literature and their acquisition protocol and images reconstruction.

Questi diversi fattori rendono difficile il confronto dei risultati degli studi, sebbene in una recente metanalisi²⁰ è stato dimostrato che la prevalenza dei tumori polmonari diagnosticati negli studi di screening in esposti è equivalente a quella riportata dagli studi di screening in forti fumatori.

LDCT in soggetti a rischio

Negli studi di screening del tumore polmonare con LDCT ad oggi pubblicati su forti fumatori^{1,3,4,12} i criteri di arruolamento dei soggetti sono variabili e si basano sostanzialmente sull'età anagrafica e sulla storia di fumo.

In alcuni studi sono arruolati soggetti anche in base all'occupazione professionale (amianto, berillio, uranio o radon) o all'esposizione al fumo passivo.

In particolare, nella casistica dello studio I-ELCAP⁴ i soggetti con esposizione professionale arruolati sono circa il 5%, mentre nello studio NLST²¹ una percentuale del 4,6% e 4,8% dei soggetti del braccio attivo e braccio di controllo, rispettivamente, sono lavoratori specificamente esposti ad amianto.

Sicuramente i dati che emergeranno da questi sottogruppi di soggetti saranno interessanti, anche in relazione alla presenza del gruppo di controllo con caratteristiche analoghe.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Negli studi di screening in esposti riportati in letteratura¹⁴⁻¹⁹ viene impiegata la tecnica LDCT, ma i protocolli di acquisizione delle immagini variano ampiamente tra loro; in particolare, lo spessore dello strato di acquisizione riportato è compreso tra 5 mm e 1 cm.^{15,16}

E' noto che lo spessore di strato inferiore ai 3 mm consente un'analisi accurata delle alterazioni parenchimali focali²² e la maggior parte degli studi di screening recentemente condotti su fumatori americani ed europei adottano protocolli di studio con acquisizioni a strato sottile (NELSON, NLST, ITALUNG eccetera).

L'insufficienza della tecnica HRCT nell'escludere un eventuale coinvolgimento pleurico è nota in letteratura²³ ed è giustificata dalla modalità sequenziale di acquisizione, in cui alcune lesioni sfuggono alla diagnosi a causa della presenza di un intervallo spaziale tra due acquisizioni successive. Per gli stessi motivi, la tecnica HRCT non è impiegabile per uno studio della patologia polmonare focale come i noduli polmonari.

Nella dichiarazione di Helsinki⁷ si fa espresso riferimento alla standardizzazione dei protocolli TC. Attualmente, per la classificazione delle alterazioni parenchimali interstiziali con TC lo standard di riferimento è la classificazione ICOERD⁸ che si riferisce a immagini acquisite con tecnica HRCT, dato che al momento non esiste una classificazione di tali alterazioni attraverso scansioni spirali sottili a bassa dose.

Nell'ottica di un approccio integrato alla patologia amianto-

correlata e nell'ipotesi di uno studio di screening della neoplasia polmonare in esposti, si impone l'impiego combinato delle due acquisizioni: LDCT a strato sottile per la ricerca e valutazione di eventuali lesioni focali (noduli polmonari), HRCT, in genere effettuata in posizione prona, per l'analisi delle alterazioni interstiziali.

Il ricorso alla LDCT a strato sottile per la detezione delle nodularità parenchimali e del successivo studio HRCT in posizione prona comporta, tuttavia, un incremento della dose oltre all'allungamento dei tempi di esame.

L'ideale sarebbe ottenere una standardizzazione dei criteri di interstiziopatia con tecnica a bassa dose, strato sottile, in posizione supina, in modo da contenere la dose e ridurre la durata dell'esame. In questo modo, i soggetti sarebbero esposti a un unico test con LDCT in grado di fornire allo stesso tempo informazioni standardizzate sia su eventuali nodularità parenchimali sia su alterazioni interstiziali, oltre a informazioni sui tessuti molli e mediastino, come in genere accade nei soggetti forti fumatori sottoposti a LDCT in studi di screening dove la patologia interstiziale eventualmente concomitante o altri reperti occasionali (mediastinici, addominali, muscolo-scheletrici eccetera) vengono comunque rilevati e segnalati.

Nel suo lavoro, Remy-Jardyn¹⁰ ha dimostrato che la LDCT è una metodica accurata per la diagnosi della patologia amianto-correlata con un'accuratezza simile a quella della tecnica HRCT. La LDCT permette, inoltre, il contemporaneo rilievo di lesioni pleuriche e di nodularità parenchimali.

Nello studio sono stati riportati due casi in cui la tecnica HRCT evidenziava un *pattern* interstiziale di tipo ad alveare come espressione di interstiziopatia, mentre venivano classificati come aree a vetro smerigliato alla LDCT. Questa discordanza tra le due tecniche, secondo l'autrice, è da riferire all'effetto di volume parziale correlato allo spessore di strato impiegato nello studio con LDCT, pari a 5 mm. Le acquisizioni più recentemente impiegate nei protocolli LDCT, come nel trial NLST, prevedono strati di spessore di 1 mm, con collimazione <2,5 mm e intervallo di ricostruzione tra 1 e 2,5 mm, minimizzando l'effetto di volume parziale.

Nello stesso studio non è stata osservata differenza nella classificazione delle alterazioni parenchimali tra le acquisizioni in posizione prona rispetto a quelle in posizione supina. Gli autori ipotizzano che questo sia da porre in relazione con l'elevato grado di inspirazione ottenuto dai soggetti durante la scansione in posizione supina e la breve durata dell'esame, fattori che limitano il formarsi di aree di aumentata densità nelle porzioni declivi degli emitoraci per fenomeni di stasi gravitazionale che potrebbero mascherare o mimare segni di interstiziopatia.

Nel documento di consenso di Helsinki⁷ la TC con tecnica

HRCT viene indagata nell'area 2, quella che riguarda il follow-up dei lavoratori esposti, le cui raccomandazioni variano tra i diversi Paesi. In questa sezione vengono esaminate le indicazioni all'esame TC a integrazione della sorveglianza radiografica periodica, che, seppure con scarse evidenze scientifiche di un beneficio per la salute degli esposti, viene comunemente praticata a intervalli di circa 3-5 anni.

Una caratteristica distintiva dei programmi di screening con LDCT nei soggetti a rischio rispetto ai protocolli di sorveglianza è il regime che lo stesso screening impone, cioè un esame di base e controlli successivi a un intervallo costante e prestabilito, in genere di un anno, se il test è negativo.

La finalità dell'intervallo annuale²⁴ è di permettere di cogliere eventuali modifiche intercorrenti tra gli esami successivi, come l'insorgenza di nuove nodularità o la crescita di alcune nodularità preesistenti, fattori che rappresentano elementi di sospetto.

L'intervallo di tempo tra le TC di round successivi, così

come l'intervallo di tempo tra due esami TC di follow-up nei casi positivi, sono stabiliti in base ai tempi di crescita dei più frequenti tumori polmonari riscontrati nei soggetti a rischio, in genere forme periferiche con istotipo di adenocarcinomi.^{25,26} Le forme centrali e gli istotipi a piccole cellule (SCLC) rappresentano forme di tumori polmonari con tempi di crescita molto rapidi che eludono l'intervallo previsto dai round di screening e non rappresentano l'oggetto dei programmi di screening, seppure siano tuttora oggetto di studio e vengano correntemente registrati nei programmi. Questi ultimi, in genere, si presentano come neoplasie di intervallo.

Sebbene ancora non sia stabilito il corretto intervallo di studio e che attività di ricerca sia attiva in questo ambito, i principali studi di screening in soggetti a rischio raccomandano un intervallo di screening annuale.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.
- Centers for Medicare & Medicaid Services. *Proposed Decision Memo for Screening for Lung Cancer with Low Dose Computed Tomography (LDCT) (CAG-00439N)*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-proposed-decision-memo.aspx?NCAId=274&bc=AiAAAAAAGAAAA==&>
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354(9173):99-105.
- International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355(17):1763-71.
- Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging* 2011;11 Spec No, A:579-84.
- McRonal FE, Yadegarfar G, Baldwin DR et al. The UK Lung Screen (UKLS): demographic profile of first 88,897 approaches provides recommendations for population screening. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014;7(3):362-71.
- Wolff H, Vehmas T, Oksa P, Rantanen J, Vainio H. Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations. *Scand J Work Environ Health* 2015;41(1):5-15.
- Suganuma N, Kusara Y, Hering KG et al. Reliability of the proposed international classification of high-resolution computed tomography for occupational and environmental respiratory disease. *J Occup Health* 2009;51(3):210-22.
- Copley SJ, Wells AU, Sivakumaran P et al. Asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of thin-section CT features. *Radiology* 2003;229(3):731-6.
- Remy-Jardin M, Sobaszek A, Duhamel A, Mastora I, Zanetti C, Remy J. Asbestos-related pleuropulmonary diseases: evaluation with low-dose four-detector row spiral CT. *Radiology* 2004;233(1):182-90.
- Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology* 2004;231(1):164-8.
- Lopes Pegna A, Picozzi G, Masalchi M et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009;64(1):34-40.
- van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361(23):2221-9.
- Vierikko T, Jarvenpaa R, Autti T et al. Chest CT screening of asbestos-exposed workers: lung lesions and incidental findings. *Eur Respir J* 2007;29(1):78-84.
- Roberts HC, Patsios DS, Narinder SP et al. Screening for malignant pleural mesothelioma and lung cancer in individuals with a history of asbestos exposure. *J Thorac Oncol* 2009;4(5):620-8.
- Das M, Mühlenbruch G, Mahnken AH et al. Asbestos Surveillance Program Aachen (ASPA): initial results from baseline screening for lung cancer in asbestos-exposed high-risk individuals using low-dose multidetector-row CT. *Eur Radiol* 2007;17(5):1193-9.
- Mastrangelo G, Ballarin MN, Bellini E et al. Feasibility of a screening programme for lung cancer in former asbestos workers. *Occup Med (Lond)* 2008;58(3):175-80.
- Fasola G, Belvedere O, Aita M et al. Low-dose computed tomography screening for lung cancer and pleural mesothelioma in an asbestos-exposed population: baseline results of a prospective, nonrandomized feasibility trial – an Alpe-adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group Study (ATOM 002). *Oncologist* 2007;12(10):1215-24.
- Tiitola M, Kivisaari L, Huuskonen MS et al. Computed tomography screening for lung cancer in asbestos-exposed workers. *Lung Cancer* 2002;35(1):17-22.
- Ollier M, Chamoux A, Naughton G, Pereira B, Dutheil F. Chest CT scan screening for lung cancer in asbestos occupational exposure: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2014;145(6):1339-46.
- National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM et al. Baseline characteristics of participants in the randomized national lung screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(23):1771-9.
- Paranjpe DV, Bergin CJ. Spiral CT of the lungs: optimal technique and resolution compared with conventional CT. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162(3):561-7.
- Genevois PA, De Vuyst P, Dedeire S, Cosaert J, Vande Weyer R, Struyven J. Conventional and high-resolution CT in asymptomatic asbestos-exposed workers. *Acta Radiol* 1994;35(3):226-9.
- Yankelevitz DF, Henschke CI. Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? *AJR Am J Roentgenol* 1997;168(2):325-8.
- Yankelevitz DF, Gupta R, Zhao B, Henschke CI. Small pulmonary nodules: evaluation with repeat CT – preliminary experience. *Radiology* 1999;212(2):561-6.
- Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ, Zhao B, Henschke CI. Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. *Radiology* 2000;217(1):251-6.

Biomarcatori nella diagnosi precoce del tumore polmonare: stato delle conoscenze e prospettive future

Molecular biomarkers and early diagnosis of lung cancer: state of knowledge and future perspectives

Francesca Maria Carozzi, Simonetta Bisanzi

SS Laboratorio HPV e oncologia molecolare, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO), Firenze

Corrispondenza: Francesca Maria Carozzi, f.carozzi@ispo.toscana.it

RIASSUNTO

Il tumore polmonare è la principale causa di morte per cancro in tutto il mondo e sarebbe fondamentale poter disporre di strumenti efficaci per diagnosticare la malattia nelle fasi iniziali, identificare i soggetti a più alto rischio di sviluppo di malattia e impostare terapie personalizzate.

L'efficacia dello screening del tumore polmonare con TAC a bassa dose (LDCT) in forti fumatori è stata dimostrata, in termini di riduzione di mortalità specifica per causa, dai dati recentemente pubblicati dello studio National Lung Screening Trial (NLST). In Europa, l'introduzione della LDCT come screening in soggetti a rischio è oggetto di dibattito in attesa dei risultati degli studi randomizzati europei previsti nel 2015-2016. Uno dei problemi principali è l'alto tasso di richiami per accertamenti in presenza di un nodulo non calcifico, e quindi un aspetto cruciale è riuscire a individuare con maggiore accuratezza i noduli maligni.

Lo sviluppo di biomarcatori specifici sembra offrire promettenti prospettive. I recenti progressi in genetica e genomica hanno consentito studi finalizzati all'individuazione di marcatori per la diagnosi, la valutazione del rischio di sviluppare il cancro, la caratterizzazione molecolare degli stadi della malattia e la personalizzazione della terapia. I soggetti arruolati all'interno di trial che valutano la LCDT come test per la diagnosi precoce rappresentano la popolazione ideale in cui studiare un approccio combinato di screening biostrumentale (test molecolari e LDCT).

Il presente lavoro riporta lo stato delle conoscenze sul possibile utilizzo di biomarcatori nella diagnosi precoce del tumore polmonare e le analisi molecolari condotte all'interno del progetto ITALUNG, un trial randomizzato controllato per valutare l'effetto sulla mortalità specifica per tumore della LDCT che ha previsto una raccolta di materiali biologici dai soggetti arruolati.

Parole chiave: biomarcatori, screening, tumore del polmone, ITALUNG, LDCT

ABSTRACT

Lung cancer is the leading cause of cancer death worldwide and it would be essential to have effective tools to diagnose the disease in its early stages, to identify individuals at highest risk of developing the disease, and to set personalised therapies.

The effectiveness of screening for lung cancer with low-dose CT (LDCT) in heavy smokers was demonstrated, in terms of reduction of cause-specific mortality, in recently published data by the study National Lung

Screening Trial (NLST). In Europe, the introduction of LDCT as screening in individuals at risk is the object of a debate until the results of European randomized trials, expected in 2015-2016, are published. One problem is the high rate of calls for investigations when there is a non-calcified nodule, and it is therefore essential to be able to more accurately identify malignant nodules.

The development of specific biomarkers appears to offer promising prospects. Recent advances in genetics and genomics have led to a series of studies aimed at the identification of molecular markers for the diagnosis, the assessment of the risk of developing lung cancer, the molecular characterisation of the different stages of the disease and the personalisation of therapy. Subjects enrolled in trials evaluating LCDT as a test for early detection of lung cancer represent the ideal population in which to study a combined bioinstrumental approach of screening (molecular test and LDCT).

This paper reports on the state of knowledge on the possible use of biomarkers in the early detection of lung cancer and molecular analysis conducted within the project ITALUNG, a randomized controlled trial to assess the effect on tumour-specific mortality of LDCT, which provided a collection of biological materials from the subjects enrolled.

Keywords: biomarkers, screening, lung cancer, ITALUNG, LDCT

COSA SI SAPEVA GIÀ

- La riduzione di mortalità per tumore polmonare mediante screening con LDCT osservata nello studio NLST incoraggia studi per individuare le migliori strategie di gestione dei noduli individuati con LDCT.
- L'identificazione e la caratterizzazione di biomarcatori associati allo sviluppo del tumore polmonare potrebbe fornire nuove strategie integrate di diagnosi precoce.

COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

- Biobanche di campioni raccolti in trial che valutano la LDCT come test per la diagnosi precoce del tumore polmonare rappresentano un'opportunità per l'individuazione di biomarcatori per un approccio combinato di screening (biostrumentale).
- Questo approccio potrebbe ottimizzare la selezione dei soggetti da sottoporre a screening con LDCT e individuare i soggetti con noduli a maggior rischio di patologia da inviare ad approfondimento.

INTRODUZIONE

Il tumore del polmone è il primo tumore per mortalità nella popolazione italiana, rappresentando la prima causa di morte per tumore nei maschi e la terza causa nelle donne, dopo mammella e colon retto (fonte: Airtum 2014). Per quanto concerne l'incidenza, il tumore polmonare rappresenta negli uomini di oltre 50 anni il secondo tumore, con un trend di incidenza in diminuzione nell'ultimo decennio (fonte: Airtum 2014), mentre nelle donne è la quarta neoplasia fra i 50 e i 69 anni e la terza al di sopra dei 70 anni, con un trend in crescita di incidenza (+2,7%/anno dal 1996 al 2014) (fonte: Airtum 2014), legato all'aumento dell'esposizione ai fattori di rischio correlati (fumo). Al contempo, la sopravvivenza a cinque anni per questo tipo di tumore non è migliorata molto negli ultimi anni (14% per gli uomini e 18% per le donne). La sopravvivenza è fortemente influenzata dalla prevenzione secondaria e dalla terapia. Attraverso una diagnosi precoce, si ha una maggiore probabilità di essere efficacemente curati, con un beneficio in termini di riduzione di mortalità specifica.

L'investimento di risorse per individuare le migliori strategie di diagnosi precoce, unitamente alla continua lotta contro il tabagismo, rappresenta la principale possibilità per modificare l'andamento di questa malattia.

Dopo la pubblicazione dei risultati del trial randomizzato National Lung Screening Trial (NLST), che hanno mostrato una riduzione della mortalità specifica per causa del 20%, la tomografia computerizzata a bassa dose (LDCT) viene considerata una delle strategie di screening più promettenti per la diagnosi precoce del cancro del polmone.¹ In Europa, sono stati avviati diversi studi randomizzati controllati (RCT) e, in attesa dei risultati previsti per il 2015-2016, non vi è stata alcuna modifica delle raccomandazioni, che attualmente scoraggiano lo screening. Anche lo studio ITALUNG, realizzato nella Regione Toscana, ha programmato per la fine del 2015 la pubblicazione dei primi dati di efficacia.

Certamente molti aspetti rimangono ancora aperti e vi è la necessità di ulteriori ricerche, in particolare riguardo alla modalità di definizione degli individui ad alto rischio per lo sviluppo di cancro a cui proporre un programma di screening con LDCT e alle modalità di gestione dei noduli non calcifici (NCN) identificati da LDCT.^{2,3}

Un meeting di esperti sul tema «Amianto, asbestosi e tumore» si è tenuto a Helsinki nel 1997; nel 2000, con l'obiettivo di «discutere delle patologie associate all'amianto e indicare i metodi più adeguati per la loro diagnosi e l'attribuzione nei confronti dell'amianto», lo stesso team ha rivisto le proposte di sorveglianza, considerando per la prima volta anche l'opportunità di valutare nei soggetti esposti il possibile uso dello screening per tumore del polmone con TAC. Secondo le più recenti stime dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), più di 107.000 persone

muoiono ogni anno di tumore polmonare, mesotelioma e asbestosi causati da esposizioni lavorative.⁴ Sebbene l'uso dell'amianto sia stato vietato in diversi Paesi industrializzati, molti lavoratori continuano a essere esposti durante le attività di riparazione e di rimozione dell'amianto.

L'alto tasso di richiami per accertamenti in presenza di un nodulo non calcifico, nonché la spesa sanitaria associata alla loro gestione rappresentano un aspetto critico del percorso di screening con LDCT. Il successo a lungo termine dello screening per la diagnosi precoce del cancro del polmone dipenderà dalla capacità di identificare i soggetti ad alto rischio al fine di massimizzare il rapporto costo-beneficio dell'intervento, associato a un approccio di follow-up adatto al paziente.

In questo contesto, un approccio combinato di screening che veda l'integrazione di LDCT con la ricerca di un *panel* di biomarcatori in fluidi biologici facilmente accessibili rappresenta un settore di ricerca di sicuro interesse e in grande sviluppo. Il presente lavoro riporta lo stato delle conoscenze sul possibile utilizzo di biomarcatori nella diagnosi precoce del tumore polmonare e le analisi molecolari condotte all'interno del progetto ITALUNG, un trial randomizzato controllato per valutare l'effetto sulla mortalità specifica per tumore della LDCT per lo screening del cancro del polmone, che ha previsto una raccolta di materiali biologici dai soggetti arruolati. Nell'ipotesi di un modello integrato biostrumentale, i biomarcatori possono essere così classificati rispetto al loro ruolo nel processo diagnostico del tumore del polmone (figura 1):

- biomarcatori di rischio, utilizzati, oltre alla storia lavorativa, al fumo e all'età, per selezionare i soggetti a maggior rischio di sviluppare la neoplasia da sottoporre allo screening con LDCT;

- biomarcatori di screening, come test di prima linea per la selezione dei soggetti da sottoporre a screening con LDCT;

- biomarcatori di supporto all'inquadramento diagnostico, nella gestione dei noduli individuati dalla LDCT, per individuare tra i soggetti con noduli quelli a maggior rischio di patologia da inviare ad approfondimento;

- biomarcatori prognostici, per la caratterizzazione biologica della neoplasia a scopo prognostico o terapeutico;

- biomarcatori per l'attribuzione dell'esposizione all'amianto, a sostegno di un'attribuzione causale nei singoli casi.

Nel presente lavoro non sarà analizzato il ruolo prognostico dei biomarcatori.

I biomarcatori per la diagnosi precoce del tumore polmonare: screening e inquadramento diagnostico

I recenti progressi della genetica e della genomica hanno consentito una serie di studi finalizzati all'individuazione di marcatori molecolari per la diagnosi, la valutazione del rischio di sviluppare il cancro ai polmoni, la caratterizzazione molecolare dei differenti stadi della malattia e la personalizzazione della terapia. L'obiettivo di un programma di

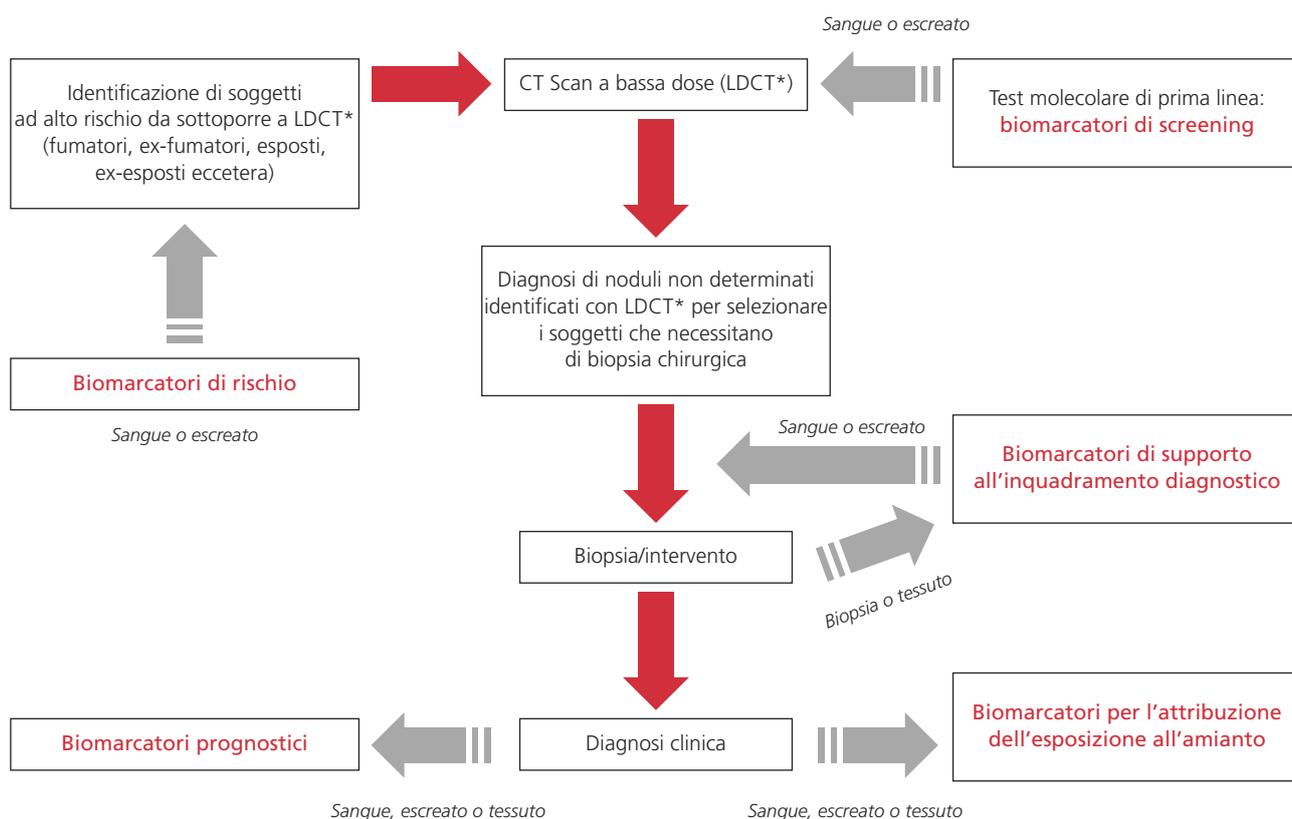


Figura 1. Biomarcatori e tumore polmonare.
Figure 1. Biomarkers and lung cancer.

* LDCT: TAC a bassa dose / Low-dose computed tomography

screening oncologico è di individuare i tumori in una fase sufficientemente precoce, affinché il successivo trattamento abbia successo in termini di riduzione della mortalità. Una sostanza presente o secreta dal tessuto tumorale, ma non da tessuti non tumorali, e determinabile in un fluido biologico facilmente accessibile (sangue, escreato eccetera) rappresenta il biomarcatore ideale per l'individuazione del tumore in modo specifico e non invasivo.

L'uso di biomarcatori nella diagnosi precoce del tumore polmonare è ancora in fase sperimentale, anche se diversi studi, incluso ITALUNG, suggeriscono la potenzialità del loro uso in modo integrato allo screening con LDCT.⁵⁻⁷

Come riportato in figura 1, l'integrazione delle due strategie potrebbe avvenire in diverse fasi del processo: nella selezione dei soggetti a maggior rischio di sviluppare neoplasia da sottoporre a screening, nella gestione dei noduli individuati dal LDCT o per la caratterizzazione biologica della neoplasia a scopo prognostico o terapeutico.

La ricerca delle alterazioni molecolari per la diagnosi precoce è stata proposta in diverse tipologie di materiale, come campioni di tessuto all'interno delle vie respiratorie, ma gli studi più interessanti sono quelli effettuati su campioni biologici specifici e facilmente accessibili (come espettorato, saliva, cellule epiteliali nasali o delle vie aeree bronchiali) e biofluidi

periferici (come prelievi ematici, siero, plasma o urina).⁸ Negli ultimi dieci anni, vi è stata una forte crescita a livello nazionale e internazionale nel numero di progetti di ricerca per l'identificazione di nuovi biomarcatori associati allo sviluppo del tumore polmonare; in Pubmed, alla chiave di ricerca «*biomarkers and lung cancer*» è possibile recuperare nel solo ultimo anno quasi 1.000 pubblicazioni, ma affinando la ricerca ai soli studi riferibili a «diagnosi precoce» o «screening» il numero degli articoli si riduce a circa 200. Nella maggior parte dei casi si tratta di studi sperimentali con risultati molto promettenti, ma, nonostante la notevole produzione scientifica e i risultati incoraggianti, nessuno dei test proposti ha ancora completato il processo di validazione sufficiente per l'uso clinico; infatti, solo pochi sono convalidati o testati in ambienti di screening.^{9,10}

La metilazione, la perdita di eterozigosi, i livelli di DNA plasmatico circolante e i microRNA sono emersi negli ultimi anni come potenziali biomarcatori e promettenti strumenti nella gestione clinica dei soggetti con tumore polmonare.¹¹ L'analisi della metilazione, in particolare, sembra avere una grande potenzialità.¹² L'ipermetilazione è una delle principali modifiche epigenetiche che reprimono la trascrizione genica attraverso la regione promotrice di un gene oncosoppressore. L'ipermetilazione del DNA è presente in tutti i tipi di tumore

e può essere un'indicazione molto precoce di trasformazione neoplastica, poiché è stato osservato anche in fasi precoci della carcinogenesi, ma al contempo non è un meccanismo epigenetico specifico del cancro e può essere presente anche in tessuti non neoplastici. Gli studi sulla metilazione nella carcinogenesi polmonare hanno coinvolti molti geni p16, APC, RARb, NeuroD, RASSF1 e MGMT, ma alla fine nessuno di questi è stato inserito in uno studio di validazione clinica. In un recente studio, trentotto potenziali geni oncosoppressori sono stati selezionati e analizzati per la metilazione del DNA. Sulla base della sensibilità e specificità, sei geni (HOXA9, TBX5, PITX2, CALCA, RASSF1A e DLEC1) sono stati selezionati per il saggio MMSP (multiplex methylation specific PCR); la sensibilità del test è 99%. HOXA9 e TBX5 erano i 2 geni più sensibili: 87% e 84%, rispettivamente. RASSF1A e DLEC1 hanno mostrato la più alta specificità: 99%.¹³

Diversi studi indicano un ruolo dei miRNA nel tessuto polmonare e nel plasma come predittori molecolari di sviluppo del cancro del polmone e della sua aggressività e potrebbero avere importanti implicazioni cliniche per la gestione del cancro del polmone.¹⁴ Il valore diagnostico del profilo di microRNA nel plasma (*microRNA signature classifier* – MSC) è stato in particolare valutato retrospettivamente nei campioni raccolti all'interno di un importante trial italiano di Sozzi e coll, e i risultati pubblicati recentemente indicano che il profilo di 24 miRNA ha una sensibilità e specificità per cancro dell'87% e dell'81%, rispettivamente, e riduce il tasso di falsi positivi identificati dalla LDCT, migliorando così l'efficacia dello screening del cancro del polmone, avendo, inoltre, un significato prognostico.¹⁵

Un altro gruppo italiano ha identificato un gruppo di 34 miRNA sierici, pubblicando recentemente lo studio di convalida in oltre 1.000 soggetti arruolati all'interno di uno studio (COSMOS) per lo screening del cancro polmonare.^{6,16} L'accuratezza per cancro, la sensibilità e la specificità del miR-Test sono risultati, rispettivamente, il 74,9%, il 77,8% e il 74,8%. Montani e coll. concludono che il miR-Test da loro individuato potrebbe rappresentare uno strumento utile per lo screening del cancro del polmone in individui ad alto rischio.⁶

Il classificatore MSC basato sui miRNA plasmatici individuato dal gruppo di Sozzi ha una sovrapposizione di cinque miRNA con il miR-Test (38,5%) individuato dal gruppo di Montani.^{6,15} Ciò suggerisce che un'analisi prospettica dei due test nelle stesse coorti di individui potrebbe rivelare se, insieme, possono portare a una maggiore accuratezza diagnostica o quale delle due *signature* potrebbe avere le migliori *performance* in una stessa popolazione.

Un altro interessante campo di ricerca sono i biomarcatori proteici circolanti.¹⁷ Uno studio pubblicato di recente all'interno dell'NLST descrive una piattaforma proteomica che

ha permesso l'individuazione di un'ampia e variegata collezione di biomarcatori candidati per il cancro del polmone. Un sottogruppo di questi marcatori, identificati indirettamente nel tessuto appena asportato in linee cellulari e mezzo condizionato, ha confermato elevati profili di espressione associati al cancro nel sangue dei pazienti con malattia in stadio precoce, proponendo così un modello *multi-marker* per distinguere i casi di cancro del polmone dai fumatori ad alto rischio.¹⁸ Sono necessari ulteriori studi per meglio caratterizzare le *performance* cliniche di questo modello e per valutare un maggior numero di biomarcatori candidati rivelati in questo studio.

Bigbee e coll, in uno studio del 2012, hanno individuato un pannello di 10 biomarcatori sierici in grado di discriminare nello screening con TAC i casi di cancro al polmone con una sensibilità del 73,3% e una specificità del 93,3% (accuratezza bilanciata 83,3%).¹⁹

L'instabilità genomica, il DNA plasmatico circolante e le mutazioni di oncogeni e oncosoppressori sono stati studiati recentemente nello studio ITALUNG e sono riportati nel paragrafo successivo.⁵

Biomarcatori di rischio per tumore del polmone

Il cancro del polmone ha un'importante componente ereditaria e individuare i geni coinvolti nella carcinogenesi può consentire l'identificazione di gruppi ad alto rischio.²⁰ Recenti studi epidemiologici hanno dimostrato come specifici polimorfismi nei geni del metabolismo e della riparazione del DNA possono modulare le risposte individuali ad agenti potenzialmente dannosi e influire sul rischio di sviluppare un tumore.²⁰ Numerosi geni, infatti, sono implicati nella risposta di un individuo all'esposizione a un agente esogeno e molti di essi presentano polimorfismi in grado di alterarne l'attività. Per polimorfismo genetico si intende una variazione nella sequenza nucleotidica di un gene presente almeno nell'1% della popolazione. Recentemente, diversi studi di associazione *genome-wide* (GWAS) hanno individuato alcuni loci di suscettibilità associati allo sviluppo di cancro del polmone.

All'interno dello studio ITALUNG sono stati studiati polimorfismi (rs80341919, rs16969968, rs1051730 al locus 15q25; rs402710 e rs2736100 al locus 5p15; rs3131379 al locus 6p21; rs663048 a 22q12) a carico di geni che codificano per proteine associate con l'attività di metabolizzare le sostanze cancerogene del fumo di tabacco o altri cancerogeni e di sopprimere le mutazioni da loro indotte. Recentemente, sono stati identificati due geni (BAP1 e SDHB) legati alla trasmissione familiare della maggior predisposizione alla carcinogenesi da amianto. La conformazione genica rende un soggetto più sensibile anche se esposto a basse concentrazioni di fibre di amianto protratte nel tempo. Ad oggi, l'impatto di variazioni genetiche sul rischio di tumore al polmone legato all'amianto non è ancora ben conosciuto.^{21,22}

Biomarcatori per l'attribuzione dell'esposizione all'amianto nel tumore polmonare

Oltre al fumo di tabacco, l'esposizione ad amianto è un fattore di rischio noto al quale è attribuibile una frazione significativa (5-7%) dei tumori del polmone.²³ Sei tipi di tumore del polmone (carcinoma squamoso, adenocarcinoma, carcinoma a grandi cellule, carcinoma a piccole cellule, carcinoma sarcomatoide e carcinoma adenosquamoso) possono insorgere come conseguenza di tale esposizione.⁴

L'identificazione di tumori polmonari associati a una precedente esposizione all'amianto è problematica. Biomarcatori che indichino l'associazione di un tumore al polmone (non mesotelioma) con esposizione all'amianto possono essere utilizzati a sostegno di un'attribuzione causale nei singoli casi. Lo squilibrio allelico sui cromosomi 2, 9 e 19 (2p16, 9p33.1 e 19p13) ha mostrato una chiara relazione dose-risposta tra il carico polmonare di fibre e lo squilibrio allelico, l'alterazione del numero di copie o entrambe in almeno due regioni, con una specificità molto elevata quando le tre regioni sono combinate.^{4,23}

Queste alterazioni molecolari associate all'amianto, osservate nel tumore del polmone, sono coerenti con la capacità delle fibre di amianto di indurre danni al DNA e anomalie cromosomiche. Questi studi dimostrano che è possibile identificare a livello molecolare tumori polmonari legati all'amianto.

Lo studio ITALUNG: banca biologica e biomarcatori

ITALUNG è un trial clinico randomizzato controllato (RCT) condotto in Italia per valutare l'efficacia della LDCT come test di screening per il carcinoma del polmone. Dettagli del disegno dello studio sono stati pubblicati.²⁴ Lo studio è iniziato nel 2004 in 3 città della Toscana (Firenze, Pisa e Pistoia); i soggetti arruolati nel braccio attivo hanno completato i quattro test LDCT annuali (e le relative ulteriori indagini: LDCT follow-up, FDG-PET, aspirazione con ago sottile o altro), secondo un protocollo simile a quello dello studio internazionale Early lung cancer action project (ELCAP).^{25,26}

I soggetti arruolati nel braccio attivo sono stati, quindi, invitati a donare campioni biologici per la banca biologica di ITALUNG. In totale, 1.356 soggetti (adesione: 84%) hanno dato il loro consenso informato per la donazione del materiale. Per ogni soggetto è stato raccolto un campione di escreato non indotto, raccolto per tre mattine consecutive, e un prelievo di sangue. Prelievo ematico ed escreato sono stati raccolti per tutti i soggetti al momento del test di screening all'arruolamento (*baseline*), mentre ai test di screening successivi i campioni sono stati raccolti solo se il risultato della LDCT risultava positivo. I campioni sono stati processati e conservati secondo un protocollo standardizzato per tutti e tre i centri di screening che partecipavano al progetto di ricerca e conservati nella Biobanca ITALUNG centralizzata presso l'Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica

(ISPO) di Firenze. La banca biologica di ITALUNG è entrata a fare parte della rete Biobanking and BioMolecular resources Research (BBMRI), infrastruttura di ricerca a cui partecipano biobanche di tutta Europa (<http://www.bbMRI-lpc.org/>). La rete BBMRI include biobanche, centri di risorse biologiche, collezioni organizzate in reti tematiche e reti regionali con un'architettura di matrice.

Sui campioni raccolti è stato effettuato inizialmente uno studio pilota, finanziato dalla Lega italiana per la lotta contro i tumori (LILT), il cui obiettivo principale era valutare i biomarcatori sia come test di screening per selezionare pazienti ad alto rischio da inviare a TAC spirale sia come *assessment* di soggetti con TAC positiva per noduli, quindi da inviare ad approfondimenti o a follow-up ravvicinati (figura 1). L'obiettivo generale del progetto è stato di determinare se i cambiamenti genetici specifici che si verificano nella carcinogenesi del polmone sono rilevabili nell'escreato e/o nel sangue di soggetti che hanno un aumentato rischio di sviluppare cancro polmonare o se possano discriminare tra gli NCN individuati dalla LDCT le lesioni che progrediscono a carcinoma da quelle che non progrediranno. Lo studio pilota ha analizzato in campioni di 94 soggetti sottoposti a LDCT, di cui 22 con diagnosi di tumore polmonare *screen-detected*, un pannello di 15 alterazioni molecolari coinvolte nel processo di carcinogenesi.⁵ In particolare, i campioni di escreato e sangue sono stati analizzati per individuare instabilità genomica, mutazioni in Kras e P53 e il livello di DNA libero circolante (figura 2).

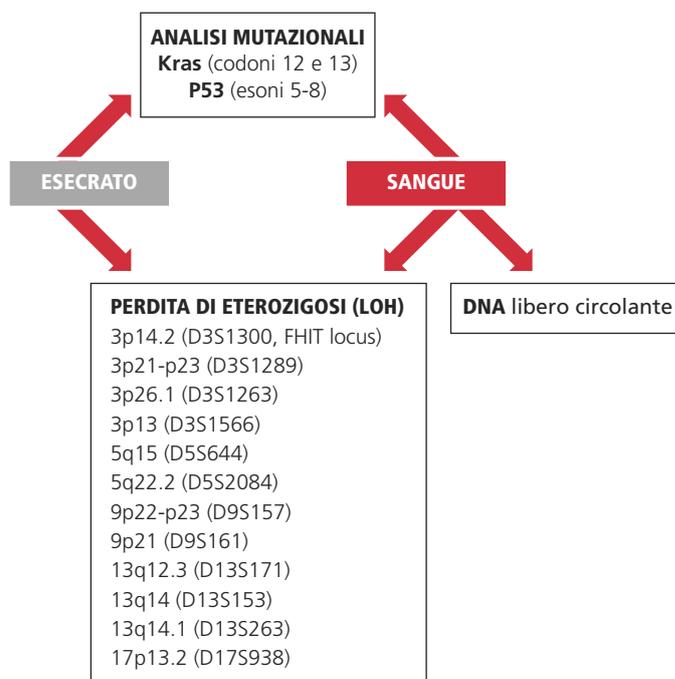


Figura 2. Biomarcatori analizzati nello studio ITALUNG.

Figure 2. ITALUNG biomarkers panel.

L'instabilità genetica, cioè la perdita di eterozigosi (LOH) e l'instabilità dei microsatelliti (MSI), è un evento molecolare frequente, che si verifica in una fase iniziale del processo di carcinogenesi polmonare.²⁷⁻³⁰ La presenza di LOH/MSI nei carcinomi polmonari non a piccole cellule (NSCLC) è stata individuata in diverse regioni cromosomiche: in ITALUNG sono stati analizzati 12 marcatori di microsatelliti in cinque diversi cromosomi, loci di oncogeni e oncosoppressori: 3p14.2 (D3S1300, FHIT locus), 3p21-p23 (D3S1289), 3p26.1 (D3S1263), 3p13 (D3S1566), 5q15 (D5S644), 5q22.2 (D5S2084), 9p22-p23 (D9S157), 9p21 (D9S161), 13q12.3 (D13S171), 13q14 (D13S153), 13q14.1 (D13S263) e 17p13.2 (D17S938). All'analisi di LOH è associata anche la ricerca di mutazioni di KRAS e P53 sull'escreato e sul plasma e la determinazione del DNA libero circolante nel plasma (figura 2).

La possibilità di dosare con metodiche di PCR *real time* la frazione di DNA libero circolante è nota da molto tempo. Questi piccoli frammenti di DNA vengono rilasciati in circolo dalle cellule nucleate in necrosi, apoptosi e/o per secrezione attiva. Questi frammenti genomici possono essere rilevabili anche in soggetti sani in particolari condizioni fisiologiche, ma in pazienti con cancro una frazione proviene da cellule tumorali. Diversi studi hanno dimostrato che nei pazienti con cancro i livelli di concentrazione di DNA nel plasma è più alto del livello rilevabile in soggetti sani, anche se un suo aumento non è specifico per la presenza di tumore polmonare, in quanto alti livelli di DNA libero circolante possono essere associati ad altre malattie o condizioni fisiologiche particolari.^{28,31-33} Sozzi e coll. hanno pubblicato uno studio caso-controllo che dimostra che la quantità di DNA circolante libero può essere misurata in pazienti affetti da cancro del polmone in *real-time polymerase chain reaction* quantitativa (RT-PCR); lo studio non aveva mostrato nessun miglioramento nella precisione di screening per il cancro al polmone da LDCT nei forti fumatori misurando il DNA plasmatico circolante, ma i livelli più elevati di DNA plasmatico circolante al momento dell'intervento era un fattore di rischio di aggressività del tumore del polmone con una diminuita sopravvivenza a 5 anni.⁷ Il progetto *biomarker* di ITALUNG, a differenza di tutti gli studi precedenti, ha effettuato un'analisi combinata di diversi marcatori afferenti a meccanismi molecolari diversi, ma associati ciascuno singolarmente in precedenti studi al loro possibile utilizzo per la diagnosi precoce del tumore polmonare. Infatti, considerata l'elevata eterogeneità delle alterazioni molecolari associata ai tumori polmonari, è plausibile che nessun biomarcatore sia rilevabile in tutti i casi.

I risultati dello studio pilota hanno mostrato che la perdita di eterozigosi in uno o più dei 12 loci analizzati è elevata percentualmente nei casi al *baseline*, e così la frequenza percentuale di valori di DNA plasmatico superiori ai 5 ng/ml (rispettivamente il 89,5% e il 73,7%).⁵ Da tali risultati è

emerso che questi due marcatori, dosabili su campioni biologici facilmente accessibili, come escreato e sangue, potrebbero rappresentare il test per selezionare tra i soggetti forti fumatori quelli a maggior rischio di neoplasia e, quindi, da sottoporre a screening con LDCT. Rimane da valutare se aggiungere al pannello anche le mutazioni di KRAS, in quanto, pur avendo una sensibilità di per sé bassa (54%), l'evento mutazionale è molto specifico e associato agli altri due marcatori consente l'individuazione del 99% dei cancri.

Questi risultati hanno aperto la strada a uno studio di conferma sui dati prospettici dello studio ITALUNG e su una casistica più ampia, in quanto era importante valutare se questo *panel* di biomarcatori poteva rappresentare un test di primo livello per selezionare i soggetti a maggior rischio di tumore polmonare da sottoporre a LDCT e se il *panel* permetteva di individuare tra i soggetti con NCN individuati al LDCT quelli da inviare ad approfondimenti perché considerati ad alta probabilità di sviluppare un cancro.

Il Ministero della salute ha finanziato lo studio che prevede di includere, per la validazione del *panel* di biomarcatori, un campione più ampio di soggetti classificati in base ai risultati delle 4 TAC annuali già effettuate durante lo studio ITALUNG. In base al risultato della TAC di screening nel trial ITALUNG, sono stati identificati i seguenti 5 gruppi:

1. soggetti negativi per NCN in tutti i passaggi di LDCT di screening;
 2. soggetti negativi per NCN all'arruolamento che sono positivi per NCN a uno dei passaggi di screening successivi;
 3. soggetti positivi per NCN, ma non cancri: positivi per NCN al *baseline* e agli esami LDCT successivi;
 4. soggetti con carcinoma polmonare identificato all'interno del progetto ITALUNG al *baseline*;
 5. soggetti con carcinoma polmonare identificato all'interno del progetto ITALUNG ai successivi passaggi di screening.
- Le analisi sono in corso e i risultati ci consentiranno di valutare la *performance* del *panel* ITALUNG in un contesto di screening combinato biostrumentale per la diagnosi precoce del tumore polmonare.

DISCUSSIONE

I soggetti arruolati all'interno dei trial per la valutazione della LDCT per lo screening per il tumore del polmone rappresentano la popolazione ideale in cui valutare se marcatori molecolari potrebbero essere utili per un approccio integrato di screening. Anche nel Piano Nazionale Amianto si afferma che una biobanca di materiali biologici costituisce la base per le attività di ricerca e individuazione di nuovi marcatori.³⁴ La consapevolezza che le banche biologiche sono risorse fondamentali per l'avanzamento delle conoscenze scientifiche in campo biomedico è sottolineata dal fatto che, in molti contesti, l'avvio di grandi collezioni biologiche non è più dovuto all'iniziativa di singoli ricerca-



Convegno organizzato dalla Fondazione vittime dell'amianto "Bepi Ferro" presso l'Aula magna di Palazzo Bo, Università degli Studi di Padova, 4 dicembre 2014.

tori, ma programmata centralmente e regolata in base alle autorizzazioni dei comitati etici. Un aspetto importante è che il materiale biologico deve essere raccolto con modalità semplici, di modo che ci sia una forte accettabilità da parte dei soggetti a cui viene richiesto di partecipare.

Al contempo, le modalità di stoccaggio e bioconservazione dei campioni biologici devono prevedere protocolli dettagliati e condivisi tra i centri partecipanti, così da garantire la qualità e l'uniformità dei campioni raccolti e consentire la disponibilità di tutte le frazioni cellulate e acellulate per poter analizzare il più ampio spettro possibile di modificazioni e profili molecolari.

Considerando la forte eterogeneità del cancro e l'accumulo progressivo di alterazioni genetiche e molecolari che avviene durante il processo di carcinogenesi, è possibile che si possano raggiungere maggiori risultati valutando un pannello di alterazioni molecolari più che un singolo biomarcatore. Rimane, però, da capire se il pannello può essere omogeneo, cioè comprendere più alterazioni riferite a uno stesso processo, o se il pannello deve ricomprendere alterazioni molecolari diverse, cioè deve essere eterogeneo.

Lo sviluppo di un test molecolare in grado di rilevare la pre-

senza di tumore polmonare su sangue o escreato potrebbe essere l'elemento centrale per il successo di un programma di screening di popolazione. La semplicità della procedura di raccolta di campioni ematici o di escreato dovrebbe facilitare la partecipazione della popolazione a un programma di screening biostrumentale, integrato con LDCT. I recenti risultati dello studio NLST hanno dimostrato che lo screening annuale dei fumatori ad alto rischio con LDCT può ridurre la mortalità per tumore polmonare; tuttavia, per contenere i costi e la morbilità associati a questa procedura sarebbe importante poter disporre di biomarcatori molecolari in grado da un lato di identificare quali fumatori, ex-fumatori o gruppi di esposti potrebbero beneficiare maggiormente di uno screening annuale con LDCT, dall'altro in grado di distinguere tra i noduli non calcifici individuati dalla LDCT quali siano le lesioni benigne e quali maligne.

Come riportato in figura 1, l'analisi di biomarcatori di rischio per tumore polmonare potrebbe essere inserita in un possibile modello per selezionare i soggetti ad alto rischio da sottoporre a screening, oltre all'analisi della storia lavorativa, del fumo e dell'età.

Per avere utilità clinica, i biomarcatori dovranno dimostrare di poter modificare il processo decisionale clinico (per esempio, avere un elevato valore predittivo negativo in un programma di screening). La traslazione finale nella pratica di routine clinica o di screening, tuttavia, richiederà la possibilità di utilizzare piattaforme analitiche facilmente applicabili in uno screening di popolazione che comporta l'analisi di un elevato numero di soggetti.

La validazione di un biomarcatore per la diagnosi precoce è un processo complesso in cui è necessario procedere attraverso diverse fasi.⁹ I dati che si stanno raccogliendo dai lavori prodotti attraverso le biobanche degli studi dello screening

sembrano indicare una possibilità futura di integrazione dei biomarcatori all'interno del processo di screening.

Come riportato nelle Raccomandazioni di Helsinki del 2014 su amianto, asbestosi e cancro, «sono necessari studi multicentrici internazionali supplementari che utilizzino una metodologia standardizzata nei saggi molecolari e nella valutazione dell'esposizione, prima che questi biomarcatori possano essere utilizzati a sostegno di un'attribuzione causale nei singoli casi».⁴

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.
- Vansteenkiste J, Dooms C, Mascaux C, Nackaerts K. Screening and early detection of lung cancer. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 10:x320-7.
- Naidich DP, Bankier AA, Macmahon H et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2012;266(1):304-17.
- Wolff H, Vehmas T, Oksa P, Rantanen J, Vainio H. Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis attribution 2014: recommendations. *Scand J Work Environ Health* 2015;41(1):5-15. Traduzione italiana a cura di Enzo Merler e Mauro Nordio.
- Carozzi FM, Bisanzi S, Falini P et al. Molecular profile in body fluids in subjects enrolled in a randomised trial for lung cancer screening: Perspectives of integrated strategies for early diagnosis. *Lung Cancer* 2010;68(2):216-21.
- Montani F, Marzi MJ, Dezi F et al. miR-Test: a blood test for lung cancer early detection. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(6):djv063.
- Sozzi G, Roz L, Conte D et al. Plasma DNA quantification in lung cancer computed tomography screening: five-year results of a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(1):69-74.
- Hasan N, Kumar R, Kavuru MS. Lung cancer screening beyond low-dose computed tomography: the role of novel biomarkers. *Lung* 2014;192(5):639-48.
- Pepe MS, Etzioni R, Feng Z et al. Phases of biomarker development for early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(14):1054-61.
- Sozzi G, Boeri M. Potential biomarkers for lung cancer screening. *Trans Lung Cancer Res* 2014;3(3):139-48.
- Liloglou T, Bediaga NG, Brown BR, Field JK, Davies MP. Epigenetic biomarkers in lung cancer. *Cancer Lett* 2014;342(2):200-12.
- Kim Y, Kim DH. CpG island hypermethylation as a biomarker for the early detection of lung cancer. *Methods Mol Biol* 2015;1238:141-71.
- Nawaz I, Qiu X, Wu H et al. Development of a multiplex methylation specific PCR suitable for (early) detection of non-small cell lung cancer. *Epigenetics* 2014;9(8):1138-48.
- Boeri M, Verri C, Conte D et al. MicroRNA signatures in tissues and plasma predict development and prognosis of computed tomography detected lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(9):3713-8.
- Sozzi G, Boeri M, Rossi M et al. Clinical utility of a plasma-based miRNA signature classifier within computed tomography lung cancer screening: a correlative MILD trial study. *J Clin Oncol* 2014;32(8):768-73.
- Bianchi F, Nicassio F, Marzi M et al. A serum circulating miRNA diagnostic test to identify asymptomatic high-risk individuals with early stage lung cancer. *EMBO Mol Med* 2011;3(8):495-503.
- Hirales Casillas CE, Flores Fernández JM, Padilla Camberos E, Herrera López EJ, Leal Pacheco G, Martínez Velázquez M. Current status of circulating protein biomarkers to aid the early detection of lung cancer. *Future Oncol* 2014;10(8):1501-13.
- Birse CE, Lagier RJ, FitzHugh W et al. Blood-based lung cancer biomarkers identified through proteomic discovery in cancer tissues, cell lines and conditioned medium. *Clin Proteomics* 2015;12(1):18.
- Bigbee WL, Gopalakrishnan V, Weissfeld JL et al. A multiplexed serum biomarker immunoassay panel discriminates clinical lung cancer patients from high-risk individuals found to be cancer-free by CT screening. *J Thorac Oncol* 2012;7(4):698-708.
- Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005;93(7):825-33.
- Wei S, Wang LE, McHugh MK et al. Genome-wide gene-environment interaction analysis for asbestos exposure in lung cancer susceptibility. *Carcinogenesis* 2012;33(8):1531-7.
- Kukkonen MK1, Hämäläinen S, Kaleva S et al. Genetic susceptibility to asbestos-related fibrotic pleuropulmonary changes. *Eur Respir J* 2011;38(3):672-8.
- Nymarkka P, Aavikko M, Mäkilä J et al. Accumulation of genomic alterations in 2p16, 9q33.1 and 19p13 in lung tumours of asbestos-exposed patients. *Mol Oncol* 2013;7(1):29-40.
- Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascali M et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009;64(1):34-40.
- Henschke CI. *International Early Lung Cancer Action Program: Enrollment and Screening Protocol*. New York 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ielcap.org/sites/default/files/ielcap.pdf>
- Field JK, van Klaveren R, Pedersen JH et al. European randomized lung cancer screening trials: Post NLST. *J Surg Oncol* 2013;108(5):280-6.
- Czarnecka KH, Migdalska-Sk M, Antczak A et al. Allelic imbalance in 1p, 7q, 9p, 11p, 12q and 16q regions in non-small cell lung carcinoma and its clinical association: a pilot study. *Mol Biol Rep* 2013;40(12):6671-84.
- Xia S, Huang CC, Le M et al. Genomic variations in plasma cell free DNA differentiate early stage lung cancers from normal controls. *Lung Cancer* 2015;90(1):78-84.
- Liloglou T, Maloney P, Xinarianos G, Fear S, Field JK. Sensitivity and limitations of high throughput fluorescent microsatellite analysis for the detection of allelic imbalance: application in lung tumors. *Int J Oncol* 2000;16(1):5-14.
- Field JK, Liloglou T, Xinarianos G et al. Genetic alterations in bronchial lavage as a potential marker for individuals with a high risk of developing lung cancer. *Cancer Res* 1999;59(11):2690-5.
- Sozzi G, Conte D, Leon M et al. Quantification of free circulating DNA as a diagnostic marker in lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(21):3902-8.
- Lebofsky R, Decraene C, Bernard V et al. Circulating tumor DNA as a non-invasive substitute to metastasis biopsy for tumor genotyping and personalized medicine in a prospective trial across all tumor types. *Mol Oncol* 2015;9(4):783-90.
- Patel KM, Tsui DW. The translational potential of circulating tumour DNA in oncology. *Clin Biochem* 2015;48(15):957-61.
- Ministero della salute. *Piano Nazionale Amianto. Linee di intervento per un'azione coordinata delle amministrazioni statali e territoriali*. Roma, marzo 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1945_allegato.pdf

Valutazione della variazione temporale del rischio di mesotelioma e di tumore del polmone nelle coorti di esposti ad amianto per lavoro in Italia

Time trend in mesothelioma and lung cancer risk in asbestos workers in Italy

Corrado Magnani,¹ Laura Ancona,² Antonio Baldassarre,³ Vittoria Bressan,⁴ Tiziana Cena,¹ Elisabetta Chellini,⁵ Francesco Cuccaro,⁶ Daniela Ferrante,¹ Patrizia Legittimo,⁷ Ferdinando Luberto,⁸ Alessandro Marinaccio,⁹ Stefano Mattioli,⁷ Simona Menegozzo,¹⁰ Enzo Merler,⁴ Lucia Miligi,⁵ Dario Mirabelli,¹¹ Marina Musti,³ Enrico Oddone,¹² Venere Pavone,¹³ Patrizia Perticaroli,¹⁴ Aldo Pettinari,¹⁴ Roberta Pirastu,¹⁵ Alessandra Ranucci,¹ Elisa Romeo,² Orietta Sala,¹⁶ Corrado Scarnato,¹³ Stefano Silvestri,¹⁷
Gruppo di lavoro per il progetto Coorti Amianto* (vedi elenco a p. 67)

¹ Dipartimento di medicina traslazionale, Università del Piemonte Orientale e CPO Piemonte, Novara

² Dipartimento di epidemiologia, Regione Lazio, Roma

³ Sezione di medicina del lavoro, Università degli Studi di Bari

⁴ Registro regionale veneto dei casi di mesotelioma, SPISAL AULSS 16, Padova

⁵ SS epidemiologia ambientale occupazionale, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO), Firenze

⁶ ASL di Barletta-Andria-Trani

⁷ Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche, Settore di medicina del lavoro, "Alma Mater Studiorum" Università di Bologna

⁸ Servizio interaziendale di epidemiologia, AUSL Reggio Emilia e Arcispedale Santa Maria Nuova – IRCCS Reggio Emilia

⁹ Laboratorio di epidemiologia occupazionale e ambientale, Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale, INAIL, Roma

¹⁰ Istituto nazionale tumori IRCCS Fondazione Pascale, Napoli

¹¹ AOU Città della Salute e CPO Piemonte, Torino

¹² Dipartimento di sanità pubblica, medicina sperimentale e forense, Università degli Studi di Pavia

¹³ Dipartimento di sanità pubblica, Area PSAL, Azienda USL Bologna

¹⁴ Dipartimento di prevenzione, SPSAL, Area Vasta 2, ASL Marche, Senigallia (AN)

¹⁵ Dipartimento di biologia e biotecnologie "Charles Darwin", Università Sapienza, Roma

¹⁶ ARPA Emilia-Romagna, Sezione provinciale di Reggio Emilia

¹⁷ Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO), Firenze

Corrispondenza: Corrado Magnani, corrado.magnani@cpo.it

RIASSUNTO

Questo progetto intende valutare, tra gli esposti ad amianto per motivi occupazionali, l'andamento temporale del rischio di mesotelioma e altre neoplasie dopo latenza molto lunga e dopo la cessazione dell'esposizione. È stato costituito un pool di coorti di lavoratori esposti ad amianto in Italia ed è stato aggiornato il follow-up di mortalità. Il pool dei dati incluso nello studio comprende 51.988 soggetti, di cui 6.058 donne: il 54,2% è vivo al follow-up, il 42,6% deceduto, il 2,8% non rintracciato. La causa di morte è nota per il 94,3% del campione: complessivamente 2.548 decessi per tumore del polmone, 748 per tumore della pleura, 173 per tumore del peritoneo e 434 per asbestosi. È in corso la stima di un indice di esposizione confrontabile per le diverse aziende. Le analisi statistiche dei dati sono in corso. Lo studio consentirà, oltre alla valutazione della variazione temporale del rischio di mesotelioma, anche la valutazione del rischio per patologie più rare e tra le donne.

Parole chiave: amianto, mesotelioma, latenza, studi di coorte

ABSTRACT

This study aims at investigating, in asbestos exposed workers, the time trend of their risk of mesothelioma and of other neoplasm after very long latency and after the cessation of asbestos exposure. We pooled a large number of Italian cohorts of asbestos workers and updated mortality fol-

low-up. The pool of data for statistical analyses includes 51,988 workers, of which 6,058 women: 54.2% was alive at follow-up, 42.6% was dead, and 2.8% was lost. Cause of death is known for 94.3%: 2,548 deaths from lung cancer, 748 from pleural cancer, 173 from peritoneal cancer, and 434 from asbestosis. An exposure index is being developed to compare the different cohorts. Data analysis is in progress. This study will have the size for analysing not only time trends in mesothelioma, but also the occurrence of rarer diseases and cancer specific mortality in women.

Keywords: asbestos, mesothelioma, latency, cohort studies

COSA SI SAPEVA GIÀ

- L'effetto cancerogeno delle fibre di amianto nelle diverse forme mineralogiche è documentato in modo certo dalla ricerca scientifica.
- Esistono dati sufficienti per l'associazione con i tumori del polmone, delle sierose, della laringe, dell'ovaio.

COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

- Lo studio, attualmente in corso, consentirà di valutare la variazione dell'effetto cancerogeno dell'amianto sulla pleura successivo a latenza molto lunga e alla cessazione dell'esposizione.
- Consentirà di valutare l'effetto cancerogeno dell'amianto su altri tessuti e organi.

INTRODUZIONE

L'effetto cancerogeno delle fibre di amianto nelle diverse forme mineralogiche è documentato in modo certo dalla ricerca scientifica.¹⁻³ Permangono alcuni quesiti relativi all'effetto cancerogeno su alcuni tessuti e organi e alla variazione dell'effetto cancerogeno successivamente alla cessazione dell'esposizione.

La Monografia 100C della IARC¹ ha valutato come limitata l'evidenza scientifica dell'associazione per i tumori di faringe, stomaco e colon retto, mentre ha ritenuto certa l'associazione causale con il mesotelioma, i tumori del polmone, della laringe e dell'ovaio.

La possibile diminuzione del rischio di tumori da amianto, e in particolare del mesotelioma maligno (MM) e del tumore polmonare dopo la cessazione dell'esposizione e dopo latenze superiori a 40 anni, è oggetto di dibattito scientifico.^{2,4} Il possibile meccanismo biologico alla base della variazione del rischio è duplice:

1. alcuni degli effetti biologici dell'esposizione ad amianto possono ridursi col tempo, in particolare gli effetti infiammatori che sono associati al carico polmonare di fibre;^{1,3}

2. a livello polmonare avviene un'eliminazione (*clearance*) delle fibre di amianto inalate, osservata in diversi studi, particolarmente efficace per il crisotilo, ma riguardante anche gli anfibioli.^{3,5}

Nel polmone, le azioni di biotrasformazione delle fibre di anfibioli includono anche la formazione di corpi dell'amianto. E' essenziale estendere, verificare, e – si auspica – rinforzare le osservazioni epidemiologiche sulla riduzione del rischio di neoplasia dopo la cessazione dell'esposizione, ancora limitate a pochi studi di coorte. La cessazione dell'uso di amianto e il controllo dell'esposizione residua imposte dalla Legge n.257 del 1992 hanno determinato una situazione simile a un esperimento naturale che, opportunamente investigata, consente di misurare su ampia scala l'andamento del rischio di patologia da amianto tra gli ex-esposti.

Durante la seconda Conferenza nazionale sull'Amianto (www.salute.gov.it) si è suggerito di approfondire alcune problematiche riguardanti il rischio sanitario da amianto, tra le quali l'associazione con alcuni organi bersaglio e la variazione del rischio nel tempo. Il progetto Amianto dell'Istituto superiore di sanità, condotto nel periodo 2013-2015 ha incluso il progetto di un'indagine di coorte multicentrica sui soggetti esposti ad amianto in Italia, che, oltre ad affrontare i temi citati, ha anche consentito ad aggiornare la valutazione del rischio di patologie amianto-correlate in diversi settori lavorativi e in diverse regioni.

Lo studio qui presentato include coorti di lavoratori esposti ad amianto in Italia che sono già state oggetto di studio epidemiologico, in modo da poter disporre di dati già validati e disponibili nel breve tempo fruibile dal progetto. Lo studio ha le dimensioni necessarie per valutare separatamente il ri-

schio per le donne, spesso troppo poche per poter effettuare analisi statistiche nei singoli studi. Il responsabile del progetto si è curato di contattare formalmente i ricercatori e le istituzioni che, in Italia, risultavano disporre di informazioni di interesse, a partire dagli studi pubblicati, incluse anche presentazioni a convegni e altre fonti. Sono stati condivisi il programma di lavoro, i criteri di inclusione nello studio e le procedure per la raccolta di informazioni sulle caratteristiche dell'esposizione ad amianto nella singola attività produttiva. Alcune delle coorti incluse sono state oggetto di studi pubblicati su riviste scientifiche.⁶⁻²¹

Questa presentazione illustra il disegno e lo stato di avanzamento dello studio, le cui analisi statistiche sono ancora in corso.

METODI

Le regioni interessate sono: Piemonte, Lombardia, Emilia-Romagna, Marche, Veneto, Trentino-Alto Adige, Toscana, Lazio, Campania, Puglia e Sicilia.

I settori produttivi principali sono: ● produzione di manufatti in cemento-amianto; ● costruzione e manutenzione di rotabili ferroviari; ● cantieristica navale.

Sono state raccolte le informazioni disponibili al fine di stimare i livelli medi di esposizione per ciascuna azienda e per periodo. Le informazioni raccolte hanno riguardato:

- periodo dell'uso di amianto; ● varietà mineralogiche;
- frazione di esposti, suddivisi in «attivi» e «passivi», sul totale degli addetti; ● frequenza delle lavorazioni a rischio;
- dati ambientali (ove disponibili) e dati di letteratura raccolti nei medesimi settori produttivi; ● stime di esposizione per periodo temporale elaborate in ambito giudiziario in procedimenti penali passati in giudicato.

Le stime di esposizione sono state calcolate in modo da fornire una stima dell'esposizione ponderata nel periodo, espressa in classi. Mediante algoritmo dedicato, viene calcolato un indice aziendale di rischio, confrontabile tra le diverse aziende e per diversi periodi di calendario, corredato da un indice che esprime il grado di incertezza sulla stima dell'esposizione pregressa.

Il follow-up di mortalità delle singole coorti è stato aggiornato dai ricercatori delle coorti in studio al 31.12.2010 o a data successiva, quando disponibile. Lo stato in vita e la causa di morte sono stati raccolti con i consueti metodi (verifiche nelle anagrafi assistite, richiesta nominativa ai comuni di residenza e ai comuni e ASL di decesso; incrocio con *database* di mortalità regionale, secondo la disponibilità dei dati nelle diverse aree). I ricercatori hanno anche provveduto alla codifica della causa di morte secondo i codici ICD in vigore nell'anno del decesso e i relativi criteri di codifica. L'incidenza di mesotelioma verrà ora rilevata in collaborazione con il Registro nazionale dei mesoteliomi (ReNaM).

I tassi di mortalità di riferimento sono stati aggiornati al

	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	n.	%	n.	%	n.	%
STATO IN VITA						
Vivi	25.323	55,1	2.974	49,1	28.297	54,4
Deceduti*	19.499	42,5	2.648	43,7	22.147*	42,6
Emigrati all'estero	191	0,4	33	0,5	224	0,4
Persi al follow-up	917	2,0	403	6,7	1.320	2,5
SETTORE						
Cemento-amianto	10.519	22,9	2.346	38,7	12.865	24,7
Riparazione e costruzione FS	23.226	50,6	715	11,8	24.941	46,0
Cantieri navali	5.010	10,9	19	0,3	5.029	9,7
Vetreteria	2.985	6,5	1.090	18,0	4.075	7,8
Isolamenti termici	165	0,4	–	–	165	0,3
Arredi navali	1.226	2,7	20	0,3	1.246	2,4
Lavoratori portuali	1.949	4,2	1	0,02	1.950	3,8
Manti asfaltati	343	0,8	72	1,2	415	0,8
Forni industriali	208	0,5	15	0,2	223	0,4
Minatori crocidolite	299	0,6	1	0,3	300	0,6
Esposizione domestica ad amianto	–	–	1.779	29,4	1.779	3,4
Totale	45.930	100,0	6.058	100,0	51.988	100,0

* Con causa nota: 93,3% / Known cause: 93.3%

Tabella 1. Studio multicentrico delle coorti di esposti per lavoro ad amianto: aggiornamento del follow-up e distribuzione per settore lavorativo.

Table 1. Italian pooled cohort study of asbestos exposed workers: follow-up results and distribution by occupational sector.

2012, in collaborazione con l'Istituto superiore di sanità. L'analisi *pooled*, che è in corso, fornirà informazioni sulla variazione del rischio di MM (mortalità e incidenza) e del rischio di morte per altre neoplasie, anche dopo latenza molto lunga (oltre 40 anni) e dopo la cessazione.

RISULTATI

La tabella 1 presenta i dati in studio, suddivisi per stato in vita e settore produttivo, separatamente per maschi e femmine. A partire da un numero iniziale di 55.540 soggetti, è stato definito l'insieme delle coorti incluse nello studio, composto da 51.988 soggetti, dei quali 12.865 hanno lavorato nella produzione di cemento-amianto. La coorte complessiva include 6.058 donne. Il 54,2% dei soggetti risulta vivo al follow-up, il 42,6% risulta deceduto, 0,4% sono emigrati all'estero e, al momento attuale, il restante 2,8% non è stato rintracciato al follow-up. La causa di morte è nota per il 93,3% dei deceduti: complessivamente risultano 2.548 decessi per tumore del polmone, 748 per tumore primitivo della pleura, 173 per tumore del peritoneo e 471 per asbestosi. Le analisi dei dati sono in corso e i primi risultati saranno disponibili alla fine del 2015.

DISCUSSIONE

Il progetto ha trovato una larga adesione. E' stato già raggiunto un buon risultato per quanto riguarda il follow-up di mortalità e l'accertamento delle cause di morte. Ciascun centro ha condotto il follow-up di mortalità utilizzando i metodi tradizionali (richieste nominative ai Comuni e alle ASL), poiché non è stato ottenuto l'auspicato

e richiesto contributo informativo da ISTAT e INPS, malgrado la ricerca fosse stata promossa all'interno delle conclusioni della seconda Conferenza governativa sull'amianto e le patologie correlate, avvenuta nel 2012, e fosse tra i temi di lavoro indicati dal Piano Nazionale Amianto approvato dal Consiglio dei ministri il 21.03.2013.²²

Oltre all'obiettivo principale di valutazione dell'andamento del rischio nel tempo, si prevede che lo studio possa consentire ulteriori risultati, quali fornire un quadro coerente del rischio di patologie da esposizione occupazionale ad amianto in Italia, valutare il rischio per quelle neoplasie ancora in discussione e calcolare il rischio per le donne. Alcune di queste coorti corrispondono a insediamenti produttivi in aree ad alto rischio ambientale per esposizione ad amianto (per esempio, Casale Monferrato): in tali aree, i risultati forniti da questo studio potranno essere interpretati anche al fine di stimare separatamente tra i residenti gli effetti attribuibili all'esposizione lavorativa e ambientale, secondo modalità simili a quelle sperimentate nei primi studi per l'area di Casale Monferrato.²³

Conflitti di interesse dichiarati: il coordinatore dello studio (CM) e altri autori (SMa, DF, SS, FL, EO, EM, DM, LM, SMe) hanno fornito consulenze in procedimenti per danni da amianto. Non sono stati riferiti altri conflitti di interesse.

Finanziamento: lo studio è stato condotto grazie al finanziamento ricevuto nell'ambito del Progetto Amianto dell'Istituto superiore di sanità.

Ringraziamenti: si ringraziano Marco De Sanctis e Susanna Conti dell'Istituto superiore di sanità per la collaborazione alla preparazione dei tassi di mortalità.

BIBLIOGRAFIA

1. IARC (International Agency for Research on Cancer). *Arsenic, metals, fibres, and dusts*. Volume 100C, A Review on human carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2012; vol 100C; pp. 11-465. Lyon, IARC, 2012. Disponibile all'indirizzo: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf>
2. 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(1):329-39.
3. 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(3):191-202.
4. Reid A, de Klerk NH, Magnani C et al. Mesothelioma risk after 40 years since first exposure to asbestos: a pooled analysis. *Thorax* 2014;69(9):843-50.
5. Berry G, Pooley F, Gibbs A, Harris JM, McDonald JC. Lung fiber burden in the Nottingham gas mask cohort. *Inhal Toxicol* 2009;21(2):168-72.
6. Coviello V, Carbonara M, Bisceglia L et al. Mortalità di una coorte di lavoratori del cemento-amianto a Bari. *Epidemiol Prev* 2002;26(2):65-70.
7. Fedi A, Blagini B, Melosi A et al. Assessment of asbestos exposure, mortality study, and health intervention in workers formerly exposed to asbestos in a small factory making drying machines for textile finishing and the paper mill industry in Pistoia, Italy. *Med Lav* 2005;96(3):243-9.
8. Ferrante D, Bertolotti M, Todesco A, Mirabelli D, Terracini B, Magnani C. Cancer mortality and incidence of mesothelioma in a cohort of wives of asbestos workers in Casale Monferrato, Italy. *Environ Health Perspect* 2007;115(10):1401-5.
9. Gasparrini A, Pizzo AM, Gorini G, et al. Prediction of mesothelioma and lung cancer in a cohort of asbestos exposed workers. *Eur J Epidemiol* 2008;23(8):541-6.
10. Luberto F, Amendola P, Belli S et al. Studio di mortalità degli addetti alla produzione di manufatti in cemento-amianto in Emilia-Romagna. *Epidemiol Prev* 2004;28(4-5):239-46.
11. Magnani C, Ferrante D, Barone Adesi F et al. Cancer risk after cessation of asbestos exposure. A cohort study of Italian asbestos cement workers. *Occup Environ Med* 2008;65(3):164-70.
12. Menegozzo S, Comba P, Ferrante D et al. Mortality study in an asbestos cement factory in Naples, Italy. *Ann Ist Super Sanita* 2011;47(3):296-304.
13. Merler E, Roberti S, Gioffrè F. The standard of the scientific communication and deaths attributable to exposure to asbestos in the cohort quoted by the Professor E. Gaffuri. *Med Lav* 2004;95(5):412.
14. Oddone E, Ferrante D, Cena T, Tunedi S, Amendola P, Magnani C. Asbestos cement factory in Broni (Pavia, Italy): a mortality study. *Med Lav* 2014;105(1):15-29.
15. Pavone VL, Scarnato C, Marinilli P et al. Mortality in a cohort of railway rolling stock construction and repair workers in Bologna. *Med Lav* 2012;103(2):112-22.
16. Pettinari A, Mengucci R, Belli S, Comba P. Mortality of workers employed at an asbestos cement manufacturing plant in Senigallia. *Med Lav* 1994;85(3):223-30.
17. Raffaelli I, Festa G, Seniori Costantini A, Leva G, Gorini G. Mortality in a cohort of asbestos cement workers in Carrara, Italy. *Med Lav* 2007;98(2):156-63.
18. Sarto F, Zambon P, Mastrangelo G et al. Studio epidemiologico prospettico storico sulla mortalità per tumori di una coorte di soggetti esposti a cemento amianto. *Epidemiol Prev* 1982;17-18:58-9.
19. Seniori Costantini A, Innocenti A, Ciapini C, Silvestri S, Merler E. Mortality in employees of a railway rolling stock factory. *Med Lav* 2000;91(1):32-45.
20. Simonato L, Tessari R, Canova C. Controversy unsupported by data. *Med Lav* 2004;95(5):412-3.
21. Tessari R, Canova C, Simonato L. Epidemiological investigation on the health status of employees in two factories manufacturing and repairing railway rolling stock: a historical perspective study of mortality. *Med Lav* 2004;95(5):381-91.
23. Ministero della salute. *Piano Nazionale Amianto. Linee di intervento per un'azione coordinata delle amministrazioni statali e territoriali*. Roma, marzo 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1945_allegato.pdf
23. Magnani C, Terracini B, Ivaldi C, Botta M, Mancini A, Andron A. Pleural malignant mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos in Casale Monferrato, Italy. *Occup Environ Med* 1995;52(6):362-7.

***OLTRE AGLI AUTORI DELL'ARTICOLO, IL GRUPPO DI LAVORO COMPRENDE:**

Registro regionale veneto dei casi di mesotelioma, SPISAL AULSS 16, Padova: Maria Nicoletta Ballarin, Paolo Girardi, Francesco Gioffrè, Chiara Panato; **Dipartimento di scienze del farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara:** Francesco Barone-Adesi; **AOU Città della Salute e CPO Piemonte, Torino:** Carol Brentisci, Manuela Gangemi, Antonella Stura; **SS epidemiologia ambientale occupazionale, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO), Firenze:** Barbara Cortini, Giuseppe Gorini, Simona Verdi; **Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche, Settore di medicina del lavoro, Alma Mater Studiorum Università di Bologna:** Stefania Curti, Francesco Marinelli; **Servizio interaziendale di epidemiologia, AUSL Reggio Emilia e Arcispedale Santa Maria Nuova – IRCCS Reggio Emilia:** Lucia Mangone, Francesca Roncaglia, Cinzia Storchi, Massimo Vicentini; **Dipartimento di sanità pubblica, Area PSAL, Azienda USL Bologna:** Pasqualina Marinilli; **Dipartimento di medicina traslazionale, Università del Piemonte Orientale e CPO Piemonte, Novara:** Sara Tunesi; **Registro tumori Puglia, IRCCS Giovanni XXIII Oncologico, Bari:** Anna Maria Nannavecchia; **Azienda regionale sanitaria (ARes) Puglia, Bari:** Lucia Bisceglia.

Proposta di un protocollo nazionale di sorveglianza sanitaria degli ex-esposti ad amianto: uno studio in corso

Proposal of an Italian national protocol of health surveillance for former asbestos workers: an ongoing project

Luciano Marchiori,¹ Gianluca Marangi,¹ Nicoletta Ballarin,² Flavio Valentini,³ Mauro D'Anna,⁴ Paolo Barbina,⁵ Alberto Franchi,⁶ Giuseppe Mastrangelo⁷

¹ Servizio prevenzione, igiene e sicurezza degli ambienti di lavoro, Unità locale socio sanitaria 20 Verona

² Servizio prevenzione, igiene e sicurezza degli ambienti di lavoro, Unità locale socio sanitaria 12 Mestre (VE)

³ Servizio prevenzione, igiene e sicurezza degli ambienti di lavoro, Unità locale socio sanitaria 13 Dolo (VE)

⁴ Unità operativa ospedaliera di medicina del lavoro, Azienda ospedaliera "Istituti ospitalieri" di Cremona

⁵ Centro regionale unico amianto, Azienda per l'assistenza sanitaria 2 Bassa Friulana-Isonza

⁶ Unità operativa prevenzione e sicurezza degli ambienti di lavoro, Azienda unità sanitaria locale di Bologna

⁷ Dipartimento di scienze cardiologiche, toraciche e vascolari, Università degli Studi di Padova

Corrispondenza: Gianluca Marangi, gianluca_marangi@yahoo.it

RIASSUNTO

OBIETTIVI: definire una proposta di protocollo di sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex-esposti ad amianto secondo principi di efficacia, appropriatezza, risparmio e utilità sociale.

DISEGNO: sono stati raccolti e analizzati i dati di 1.071 lavoratori ex-esposti ad amianto di diverse regioni italiane, per i quali è stata effettuata la stima retrospettiva di esposizione ad amianto. È stato, poi, effettuato uno studio di coorte in 1.588 lavoratori ex-esposti ad amianto visitati dal 2000 in poi durante gli esami di sorveglianza sanitaria in Veneto e seguiti per la mortalità per cancro al polmone fino al dicembre 2010. È stata eseguita una ricerca bibliografica sui metodi di follow-up dei lavoratori dell'amianto (indagini radiologiche, spirometria e questionari) e sulla diagnosi delle patologie non neoplastiche (asbestosi e placche pleuriche) e maligne (tumore polmonare) amianto-correlate. È stato realizzato un processo per concordare un risultato tra i diversi partecipanti (consenso).

SETTING E PARTECIPANTI: 19 Regioni italiane (Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Calabria, Liguria, Abruzzo, Lombardia, Valle d'Aosta, Sardegna, Provincia autonoma di Trento, Provincia autonoma di Bolzano, Umbria, Puglia, Piemonte, Friuli Venezia Giulia, Sicilia, Campania, Basilicata, Marche), Dipartimento di medicina del lavoro dell'Istituto nazionale per l'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali (INAIL), e Dipartimento di scienze cardiologiche toraciche dell'Università degli Studi di Padova.

PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME: analisi delle attuali esperienze regionali di sorveglianza; stima retrospettiva dell'esposizione ad amianto; raccolta e analisi dei dati di una coorte di ex-esposti; ricerca bibliografica; *report* finale con stesura del documento di consenso.

RISULTATI: i risultati ottenuti in ciascuna delle suddette aree di ricerca, insieme con i risultati pertinenti della letteratura, sono stati presentati e discussi tra i partecipanti. Le diverse fasi di espressione e di valutazione delle opinioni dei partecipanti sono state condotte secondo un metodo iterativo di investigazione (metodo Delphi), che permette una progressiva convergenza di diversi punti di vista in un risultato unico e condiviso.

CONCLUSIONE: è stato raggiunto un accordo in merito alla proposta di un protocollo nazionale di sorveglianza sanitaria per i lavoratori ex-esposti ad amianto.

Parole chiave: lavoratori dell'amianto, sorveglianza sanitaria, malattie amianto-correlate

ABSTRACT

OBJECTIVES: to define an Italian national protocol of post-occupational health surveillance for asbestos workers according to effectiveness, appropriateness, saving, and social utility.

DESIGN: data for 1,071 former asbestos workers from several Italian Regions were collected and analysed. For these workers, a retrospective estimate of asbestos exposure was carried out. A cohort study of 1,588 asbestos workers recruited from 2000 onward during statutory health examinations in Veneto and followed-up for lung cancer mortality until December 2010 was executed. A literature search on methods of follow-up of asbestos workers (imaging, spirometry, and questionnaires) and diagnosis of non-malignant (asbestosis and pleural plaques) and malignant (lung cancer) asbestos disease was done. A consensus, i.e., a process of agreeing on one result among the participants, was made.

SETTING AND PARTICIPANTS: 19 Italian Regions (North: Veneto, Emilia-Romagna, Lombardia, Piemonte, Valle d'Aosta, Autonomous Province of Trento, Autonomous Province of Bolzano, Friuli Venezia Giulia, Liguria; Centre: Toscana, Umbria; South and Islands: Calabria, Abruzzo, Puglia, Campania, Basilicata, Marche, Sicilia, Sardegna), Department of Occupational Medicine at Italian National Institute for Compensation of Work-Related Diseases and Accidents (INAIL), and Department of Cardiac, Thoracic, and Vascular Sciences at University of Padova.

MAIN OUTCOME MEASURES: analysis of current regional experiences on health surveillance; retrospective estimate of asbestos exposure; data collection and analysis of a cohort of asbestos workers; search of the relevant literature; final report with the consensus document.

RESULTS: the results obtained in each of the above areas of research, along with the relevant findings of the literature, were presented and discussed among the participants. The several phases of expression and evaluation of the participants' opinions were conducted according to an iterative method of investigation (Delphi method), which allows a progressive converging of different views into one shared result.

CONCLUSION: based on all the above, a consensus has been reached on a proposal for an Italian national protocol of health surveillance for asbestos workers.

Keywords: asbestos workers, post-occupational health surveillance, asbestos related diseases

COSA SI SAPEVA GIÀ

- Programmi di screening per la diagnosi precoce del cancro polmonare con tomografia computerizzata a bassa dose sono raccomandati per i lavoratori ex-esposti ad amianto.

COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

- Lo screening del cancro polmonare con tomografia computerizzata a bassa dose potrebbe essere consigliato solo ai lavoratori con asbestosi.

INTRODUZIONE

Le Regioni italiane hanno sviluppato in questi anni differenti esperienze di sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex-esposti ad amianto. La seconda Conferenza governativa sull'amianto, tenutasi a Venezia il 22-24 novembre 2012, ha previsto che «le Regioni, in accordo con le aziende del settore, le associazioni e le organizzazioni sindacali, e in coordinamento tra di loro e con il Ministero della salute, definiranno preliminarmente, anche sulla base di esperienze già in atto, modalità specifiche per la sorveglianza dei lavoratori con cessata esposizione, sulla base di interventi e procedure di provata efficacia, superando, nel più breve tempo possibile, la variabilità interregionale dell'approccio a tali situazioni oggi esistente». E', quindi, necessario condividere un protocollo di assistenza sanitaria da offrire ai lavoratori ex-esposti ad amianto in maniera omogenea sul territorio nazionale, superando disomogeneità e disparità nell'offerta dei servizi sanitari.

Nell'ambito del programma di attività del Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM) del Ministero della salute per l'anno 2012, approvato con DM del 05.05.2011, è stato individuato un ambito operativo inerente all'area «Sostegno alle Regioni per l'implementazione del Piano nazionale della prevenzione e di Guadagnare salute». In tale ambito, è stato approvato dai Comitati del CCM un progetto denominato «Sperimentazione e validazione di un protocollo di sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex-esposti ed esposti ad amianto, ai sensi dell'articolo n.259 del D.lgs. 81/08», della durata di 24 mesi, che ha l'obiettivo di definire una proposta di protocollo di sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex-esposti ad amianto secondo principi di efficacia, appropriatezza, risparmio e utilità sociale.¹

DISEGNO

Le azioni previste dal progetto per il raggiungimento dell'obiettivo sono state:

- analisi delle esperienze regionali e valutazione dei risultati ottenuti in materia di tutela dei lavoratori ex-esposti ad amianto;
- definizione, secondo parametri di evidenza e convenienza economica e sociale, di un protocollo per la sorveglianza sanitaria e la prevenzione secondaria dei lavoratori ex-esposti ad amianto, partendo dai risultati delle esperienze condotte in varie regioni negli ultimi anni;²

- definizione dei flussi informativi utili alla predisposizione degli archivi regionali degli ex-esposti ad amianto e delle modalità di *linkage* con le anagrafi regionali degli assistiti e delle diagnosi di dimissione ospedaliera;

- sperimentazione degli strumenti e dei protocolli definiti in alcuni centri di riferimento;

- verifica finale di risultati della sperimentazione e validazione dei protocolli di sorveglianza secondo criteri di efficacia e valutazione del rapporto costi/benefici.

Nell'ambito di queste azioni sono state individuate le seguenti 5 aree di ricerca:

1. raccolta e analisi dei dati di 1.071 lavoratori ex-esposti ad amianto di diverse regioni italiane;
2. stima retrospettiva dell'esposizione ad amianto;
3. studio di coorte in 1.588 lavoratori ex-esposti ad amianto visitati dal 2000 in poi durante gli esami di sorveglianza sanitaria in Veneto e seguiti per la mortalità per cancro al polmone fino al dicembre 2010;
4. ricerca bibliografica sui metodi di follow-up dei lavoratori dell'amianto (indagini radiologiche, spirometria e questionari) e sulla diagnosi delle patologie benigne (asbestosi e placche pleuriche) e maligne (tumore polmonare) amianto correlate;
5. consenso, cioè processo per concordare un risultato tra i diversi partecipanti.

PARTECIPANTI AL PROGETTO

Sono state coinvolte nel progetto 19 Regioni italiane (Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Calabria, Liguria, Abruzzo, Lombardia, Valle d'Aosta, Sardegna, Provincia Autonoma di Trento, Provincia Autonoma di Bolzano, Umbria, Puglia, Piemonte, Friuli Venezia Giulia, Sicilia, Campania, Basilicata, Marche), oltre al Dipartimento di medicina del lavoro dell'Istituto nazionale italiano per l'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro (INAIL), e al Dipartimento di scienze cardiologiche, toraciche e vascolari dell'Università degli Studi di Padova.

METODI, RISULTATI E DISCUSSIONE

Lo studio è ancora in corso. I metodi e i risultati preliminari disponibili vengono descritti e discussi di seguito, separatamente per ciascuna delle attività descritte sopra.

Raccolta e analisi dei dati di 1.071 lavoratori ex-esposti ad amianto di diverse regioni italiane

Le diverse Regioni partecipanti al progetto hanno trasmesso informazioni in merito a nuovi atti o delibere, dati epidemiologici, azioni intraprese e protocolli sanitari in essere. Quanto emerso dall'analisi di tali esperienze viene riassunto di seguito. E' in atto un programma di sorveglianza sanitaria in 14 Regioni, che ha permesso in questi anni di assistere circa 25.000 soggetti ex-esposti ad amianto. In alcune Regioni sono state visitate specifiche coorti di ex-dipendenti di aziende ad alto

rischio; nella maggior parte delle altre la sorveglianza sanitaria è di tipo passivo, su richiesta. Il servizio offerto consiste nella visita medica con anamnesi e spirometria (in alcuni casi, anche la capacità di diffusione – *Diffusion Lung CO*, DLCO). Molte Regioni distinguono i soggetti a seconda dell'esposizione (alta e bassa) con parametri e metodiche differenti. Non tutti effettuano accertamenti radiologici: spesso vi è l'indicazione di effettuare una radiografia (RX) del torace, più raramente la tomografia assiale computerizzata (TAC). La periodicità è solitamente triennale, in alcuni casi biennale, annuale o quinquennale. Raramente viene coinvolto il medico di medicina generale. L'approfondimento diagnostico viene effettuato su indicazione clinica sul singolo soggetto.

Alcuni centri di medicina del lavoro (servizi ospedalieri oppure servizi dei dipartimenti di prevenzione ULSS) situati in quattro Regioni (Veneto, Lombardia, Friuli Venezia Giulia ed Emilia Romagna) hanno raccolto, sulla base di una griglia appositamente predisposta, una serie di informazioni relative a soggetti ex-esposti visitati tra il 2013 e il 2014. In totale, sono stati analizzati i dati di 1.071 ex-esposti (95% maschi). La media (e la deviazione standard) era 65,5 anni (9,1) per l'età alla visita; 1969 (9,5) per l'anno di prima esposizione ad amianto; 162,6 ff-anni/ml (139,7) per l'esposizione cumulativa ad amianto (questa variabile era stata raccolta solamente per il 44% dei soggetti visitati).

I fumatori erano 169 (15,8%); i soggetti con quadro radiologico di asbestosi e di placche pleuriche erano, rispettivamente, 35 (3,3%) e 303 (28,3%). Infine, 672 lavoratori (62,8%) presentavano un'alterazione dell'indice di Tiffeneau alla spirometria.

Dall'analisi di questi dati sono emerse alcune criticità, in particolare:

- non tutti i centri applicavano il medesimo protocollo;
- non tutti i centri effettuavano la stima dell'esposizione cumulativa;
- non c'era uniformità di refertazione e classificazione degli accertamenti radiologici né criteri diagnostici condivisi.

Le placche pleuriche e l'asbestosi si correlavano in maniera statisticamente significativa solo con l'anno di inizio dell'esposizione, non con altri surrogati di esposizione (durata totale ed esposizione cumulativa). In particolare, il 99% dei casi di asbestosi si presentava in soggetti con anno di inizio dell'esposizione anteriore al 1975. Infine, solo per 18 (4%) dei 402 lavoratori sottoposti a TAC l'esame era stato condotto con la tecnica a basso dosaggio.

Stima retrospettiva dell'esposizione ad amianto

Per aiutare a prendere le opportune decisioni in merito alla sorveglianza sanitaria, è importante individuare per ciascun soggetto il livello di esposizione attraverso l'anamnesi lavorativa. Tuttavia, per interpretare correttamente l'anamnesi professionale individuale si dovrebbe disporre di dati ana-

litici sulla concentrazione di fibre nell'aria dell'ambiente di lavoro di ogni ditta negli ultimi 60 anni, ma, purtroppo, tali dati non esistono.

Un'esigenza avvertita da medici del lavoro, avvocati e giudici è di sviluppare linee guida per la valutazione retrospettiva dell'esposizione storica. In Veneto, l'esposizione storica ad amianto è stata retrospettivamente stimata utilizzando un questionario,³ che ha lo scopo di guidare gli intervistatori nella raccolta delle informazioni rilevanti sull'ambiente di lavoro, sulle attività svolte nell'azienda e sull'esposizione a fibre minerali. La stima dell'esposizione professionale è una procedura *stepwise*: all'inizio si considerano i materiali in uso, il loro contenuto di fibre e la loro friabilità; poi si tiene conto delle mansioni svolte, specificate in termini di sollecitazione meccanica applicata ai materiali tramite gli strumenti direttamente adoperati dal lavoratore. Infine, si prendono in considerazione i fattori che modulano l'esposizione, come la velocità di emissione delle particelle, la superficie della sorgente, la presenza di sistemi di aspirazione locali e/o di altre sorgenti nello stesso ambiente di lavoro, le dimensioni e caratteristiche fisiche dei locali eccetera. Per ciascuno di questi determinanti di esposizione si riporta una valutazione ordinale, basata su scale definite in apposite tabelle. L'integrazione dei differenti *score* conduce alla stima semiquantitativa della concentrazione, ovvero dell'intensità di esposizione (*i*) che, assieme alla stima quantitativa della percentuale del tempo di lavoro passato a quella di concentrazione (*f*) e al calcolo degli anni di durata di esposizione (*d*), consente la stima dell'esposizione cumulativa ad amianto ($i \times f \times d$). Se un soggetto ha cambiato mansione o fabbrica vengono calcolati tanti prodotti ($i \times f \times d$) quanti sono necessari per tener conto della vita professionale del soggetto; in tal caso l'esposizione cumulativa è la somma dei prodotti ($i \times f \times d$).^{4,6}

Siccome il tempo occorrente per l'intervista con il questionario era spesso superiore a un'ora e c'era il sospetto che l'informazione raccolta fosse ridondante, i dati sono stati sottoposti all'analisi statistica per trovare un modello più "parsimonioso" per consentire l'identificazione dell'intensità di esposizione con un numero inferiore di determinanti. Nell'analisi statistica è stata usata la regressione logistica ordinale, in cui la variabile dipendente era il logaritmo dell'intensità attribuito all'intervista, le variabili indipendenti erano gli *score* dei 17 determinanti di esposizione. Un programma di selezione automatica (*backward selection*) ha identificato le 7 variabili influenti,;

1. aspetti generali dell'esposizione;
2. friabilità;
3. procedure di pulizia dell'ambiente di lavoro;
4. polverosità percepita;
5. quantità e velocità di rilascio di polveri;
6. grado di confinamento del materiale;
7. confinamento dell'ambiente di lavoro.

L'utilizzo del questionario, sia completo con 17 determinanti sia ridotto, rimane comunque un metodo complicato, soggettivo e fortemente legato da un lato alla conoscenza che l'intervistatore ha delle mansioni e delle attività del lavoratore, dall'altro ai ricordi dell'ex-esposto in merito a informazioni passate, di molte decadi addietro.

Per questo motivo, sono stati analizzati i dati relativi all'intensità di esposizione stimata in uno specifico centro (ULSS 12 di Venezia-Mestre) dal 2000 al 2011 su 1.460 soggetti professionalmente esposti all'amianto dal 1959 al 2010 presso diverse realtà produttive.

La figura 1 mostra che dopo il 1986 l'intensità di esposizione si è drasticamente ridotta attestandosi a valori attorno al valore soglia (TLV) del periodo (0,2 oppure 0,1 ff/ml). Un andamento simile è stato riportato nell'industria manifatturiera in Germania, dove i dati non erano stime, ma misure ambientali reali.⁷ Possibili spiegazioni di questo calo sono l'iniziale dismissione dell'uso di amianto da parte del settore produttivo e le attività di prevenzione messe in atto in quegli anni, anticipatrici di una normativa che di lì a poco avrebbe vietato l'uso e il commercio dei materiali contenenti amianto in Italia. Solamente ai fini di un ragionamento logico alla ricerca di un surrogato di esposizione, il 1986 potrebbe, quindi, essere preso indicativamente come anno di ultima esposizione ad amianto, anche se in maniera approssimativa, date le differenze locoregionali e di comparto presenti in Italia.

Pertanto, in base a quanto sopra descritto, si potrebbero definire tre classi di esposizione, a seconda dell'anno di inizio e dell'anno di fine dell'esposizione:

- alta esposizione: inizio del lavoro anteriore al 1975;
- media esposizione: inizio del lavoro tra 1975 e 1985;
- bassa esposizione: inizio del lavoro dal 1986.

Studio di coorte in 1.588 lavoratori ex-esposti ad amianto visitati in Veneto

Il trial nazionale sullo screening del tumore del polmone degli Stati Uniti (NLST) ha dimostrato che lo screening con tomografia computerizzata a basso dosaggio (LDCT) riduce sia la mortalità per tumore del polmone sia la mortalità complessiva tra fumatori attuali ed ex-fumatori.⁸

Come conseguenza, all'interno del documento di consenso di Helsinki viene consigliato di sottoporre a screening con LDCT

- lavoratori con qualsiasi esposizione all'amianto e storia di fumo uguale ai criteri di ammissione allo studio NLST;
- lavoratori con un'esposizione all'amianto, con o senza storia di fumo, che da sola o insieme al fumo possa produrre una stima del livello di rischio di tumore del polmone uguale a quella dei criteri di ammissione allo studio NLST.⁹

In Italia, il Piano nazionale di prevenzione 2014-2018 non ha ammesso tale screening. In Veneto è stato intrapreso uno studio per accertare se il rischio di cancro del polmone nei la-

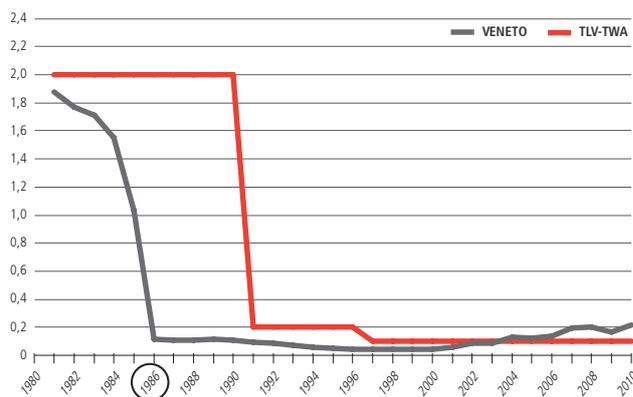


Figura 1. Stime di intensità di esposizione ad amianto (ff/ml, asse y) in 1.460 lavoratori visitati in una ULSS del Veneto: andamento per anno (asse x) dal 1980 al 2010; valori di *threshold limit value* (TLV-TWA) per l'amianto dell'American Conference of Governmental Industrial Hygienist.

Figure 1. Estimates of asbestos exposure intensity (ff/ml, y-axis) in 1,460 workers examined in Veneto Health District: trend for years (x-axis) from 1980 to 2010; *threshold limit values* (TLV-TWA) for asbestos of the American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

voratori con pregressa esposizione ad amianto fosse più elevato rispetto a quello della popolazione generale, se variasse con la presenza di placche pleuriche o asbestosi, se soddisfacesse i requisiti per l'accesso allo screening con LDCT dello studio NLST. E' stata reclutata una coorte costituita da 1.588 lavoratori ex-esposti ad amianto che dal 2000 al 2010 avevano eseguito una tomografia computerizzata a bassa dose presso i 22 Servizi di prevenzione, igiene e sicurezza degli ambienti di lavoro (SPISAL) del Veneto nell'ambito del progetto regionale di sorveglianza sanitaria. Questi soggetti sono stati seguiti per la mortalità fino al decesso o fino al 31.12.2010: sono stati trovati 20 decessi per cancro polmonare. E' stato calcolato il rapporto standardizzato di mortalità (SMR) con l'intervallo di confidenza al 95% (IC95%), usando come riferimento la mortalità della popolazione regionale del Veneto resa uguale per età, sesso e periodo di calendario. La regressione di Poisson è stata usata per aggiustare il *rate ratio* (RR) di cancro polmonare per i fattori di confondimento. L'SMR era circa 1,00 nei lavoratori con o senza placche pleuriche e 4,62 (IC95% 0,61-18,1) in quelli con asbestosi. Rispetto ai lavoratori senza placche pleuriche né asbestosi (gruppo di riferimento), l'RR era 0,93 (0,35-2,45) nei lavoratori con placche e 4,70 (0,99-22,5) in quelli con asbestosi. Tutti i soggetti erano vivi nel 2000 e la mancanza di associazione tra amianto e cancro polmonare potrebbe essere dovuta a bias di sopravvivenza.¹⁰ I lavoratori più esposti e/o più suscettibili agli effetti dell'asbesto potevano essere già deceduti per cancro polmonare, come mostrano i pochi studi che riportano osservazioni sul rischio di cancro al polmone in base al tempo trascorso dalla fine dell'esposizione. In un'analisi combinata di due studi caso-controllo con informazioni storiche sull'esposizione lavorativa ad amianto, il rischio di cancro al polmone

umentava subito dopo tale esposizione, con effetto massimo nel periodo da 10 a 15 anni dopo l'esposizione, poi gradualmente diminuiva. L'odds ratio (OR) diventava circa la metà dopo oltre 20 anni dalla cessazione dell'esposizione.¹¹ Uno studio italiano di lavoratori dell'industria tessile di amianto, fortemente esposti a vari tipi di amianto, tra cui crocidolite, ha mostrato SMR più bassi dopo 15-25 anni dalla cessazione del rapporto di lavoro.¹² In una coorte di 3.434 lavoratori italiani del cemento-amianto, l'RRR per il cancro del polmone (analisi di regressione di Poisson) mostrava una riduzione dopo 15 anni dalla cessazione dell'esposizione.¹³ In una coorte di 189.896 lavoratori edili (in cui il cancro del polmone era stata identificata attraverso *record-linkage* con registro tumori e l'esposizione era stata stimata dall'incidenza di mesotelioma maligno nel gruppo di lavoro), i lavoratori con forte esposizione ad amianto mostravano, a 20 anni dalla conclusione dell'esposizione, un rischio di cancro al polmone simile a quello di persone con bassa o nessuna esposizione.¹⁴

Ricerca bibliografica

La letteratura è stata analizzata e discussa dai partecipanti del gruppo di lavoro in diversi incontri. Un'attenzione particolare è stata dedicata alle raccomandazioni adottate dalla Conferenza internazionale sul monitoraggio e la sorveglianza delle malattie amianto-correlate (10-13 febbraio 2014, Espoo, Finlandia).⁹

Questo gruppo internazionale di esperti ha raccomandato lo screening con LDCT per i lavoratori dell'amianto, ma in Italia il Piano nazionale della prevenzione 2010-2012 del Ministero della salute, (Dipartimento di sanità pubblica e dell'innovazione, Direzione generale della prevenzione) ha concluso diversamente: «Allo stato attuale delle conoscenze, lo screening per il tumore del polmone con TAC a bassa dose deve essere scoraggiato al di fuori di progetti dimostrativi che siano avviati da centri di eccellenza in diagnostica polmonare e con protocolli di ricerca adeguati. [...] Le iniziative proposte nell'ambito del sistema sanitario nazionale sono tutte di ricerca, sia come studi randomizzati, sia come progetti dimostrativi/osservazionali, e prevedono quindi l'approvazione da parte dei comitati etici e il consenso informato dei soggetti inclusi».

Sulla base dei nostri dati (studio di coorte di 1.588 lavoratori dell'amianto), lo screening LDCT potrebbe essere consigliato solo ai lavoratori con asbestosi, perché essa produce un livello di rischio di cancro al polmone (RR pari circa a 5) probabilmente vicino ai criteri di inclusione dell'NLST.

Ci sono comunque alcune difficoltà:

- rianalizzando i dati NLST, Pinsky ha mostrato che lo screening LDCT non produceva miglioramenti significativi sia della mortalità per cancro polmonare sia della mortalità per tutte le cause nei pazienti con più di 65 anni di età, che costituiscono la stragrande maggioranza (22 su 32 casi di asbestosi, 69%) dei nostri pazienti con asbestosi;¹⁵

- l'indagine diagnostica LDCT considera i noduli non calcificati (NCN) quando sono in numero compreso tra 1 e 6; il risultato viene classificato come negativo quando non vi sono noduli e anche quando sono in numero maggiore a 6 (in quest'ultimo caso si parla di malattia polmonare diffusa),¹⁶ pertanto i protocolli attualmente utilizzati dovrebbero essere adattati per consentire lo screening del cancro del polmone per i soggetti con asbestosi;

- solo per 18 (4%) dei 402 lavoratori sottoposti a TAC l'esame era stato condotto con la tecnica a basso dosaggio; queste attrezzature sono praticamente scomparse e sostituite da *detector multislice* che comportano un'inaccettabile esposizione a radiazioni ionizzanti (minimo 5 mSv a esame) di soggetti sani.

Per la diagnosi di asbestosi e di ispessimento pleurico, secondo il documento di consenso di Helsinki l'uso di LDCT può essere utile quando:

- il referto della RX toracica è incerto (*profusion*: codici ILO 0/1 oppure 1/0);

- si osserva una riduzione dei volumi spirometrici con RX toracica normale;

- vi sono alterazioni pleuriche diffuse che ostacolano gravemente la visibilità radiologica del parenchima polmonare.⁷ I rilievi radiografici devono essere interpretati sulla base della classificazione ILO delle radiografie per pneumoconiosi, sottoposta a revisione, ed eventualmente riletti da un lettore esperto, preferenzialmente un B-Reader. La prescrizione di accertamento radiologico deve tener conto dell'entità della pregressa esposizione ad amianto, del tempo trascorso dall'ultima esposizione (30 anni dall'ultima esposizione), della presenza di altri accertamenti radiologici del torace negli ultimi 3 anni. Secondo il documento di consenso di Helsinki, un ragionevole intervallo periodico è ogni 3-5 anni.⁷

Le prove di funzionalità respiratoria includono la spirometria (curve volume-tempo) e le curve flusso-volume, mentre il volume residuo non viene abitualmente determinato. Un recente studio ha descritto un algoritmo per la diagnosi di insufficienza polmonare restrittiva in base a capacità vitale forzata (FVC) e volume espiratorio massimo al secondo (FEV1): FVC <70% del predetto e FEV1/FVC >70%. Il risultato aveva una specificità del 96%, una sensibilità del 71% e una percentuale di casi restrittivi classificati correttamente pari al 91%. In questi casi di insufficienza restrittiva è utile la diffusione del CO per rilevare eventuali danni diffusivi a carico della membrana alveolo-capillare, dovuta per esempio ad asbestosi.¹⁷

L'anamnesi fisiologica, familiare, patologica prossima e remota è indispensabile per raccogliere informazioni su altri possibili fattori di rischio, occupazionali e non, e valutare lo stato di salute dell'ex-esposto. La somministrazione di un questionario respiratorio standardizzato (MRC o CECA) e un esame clinico con particolare riguardo all'apparato respiratorio è ritenuta indispensabile.

Il counselling può essere utile al soggetto per: • sostenerlo nel cambiamento di stili di vita dannosi (fumo) qualora sia necessario e richiesto; • fornire informazioni sulle patologie legate all'esposizione ad amianto e sull'opportunità di sospendere l'esposizione a polveri o irritanti delle vie respiratorie; • dare indicazioni sulle pratiche medico-legali; • informare sulla necessità di tornare, in caso di comparsa di sintomi respiratori, comunicando la pregressa esposizione, per reinquadrare la situazione e procedere agli eventuali accertamenti del caso; • consigliare eventuali vaccinazioni per patologie polmonari; • sensibilizzarlo su altre concomitanti patologie respiratorie; • inviarlo a richiesta a un corso di disassuefazione dal fumo.

Consenso: processo per concordare un risultato tra i diversi partecipanti

I risultati ottenuti in ciascuna delle sopraccitate fasi di ricerca, assieme a quelli più importanti della letteratura, sono stati presentati e discussi tra i partecipanti. Successivamente, sono stati organizzati due incontri faccia a faccia condotti secondo il paradigma conoscitivo del metodo Delphi: si utilizza un gruppo di esperti che rispondono a domande, solitamente formulate come ipotesi, su cui gli altri membri del gruppo esprimono il proprio giudizio. Il metodo riconosce il valore dell'opinione, dell'esperienza e dell'intuizione di esperti e permette di usare la limitata informazione disponibile in questi valori quando manca un pieno sapere scientifico. Ciascun round di domande è seguito dal *feedback* sul precedente round di risposte fornite dagli esperti. Si crede che durante questo processo la serie di risposte divergenti diminuisca e il gruppo converga in direzione della risposta corretta.

CONCLUSIONI

Sulla base di quanto sopra riportato, è stato raggiunto un consenso su una proposta di protocollo nazionale italiano di sorveglianza sanitaria per i lavoratori dell'amianto.

Questi i punti principali della proposta:

- le Regioni e le Province autonome metteranno a disposizione un'offerta di assistenza sanitaria rivolta agli ex-esposti dimessi e a coloro che sono tuttora in servizio presso aziende diverse da quelle dove sono stati precedentemente esposti;
- l'assistenza sanitaria viene prevista su domanda; in alcuni specifici casi sarà possibile utilizzare la modalità della convocazione attiva;
- la sorveglianza sanitaria degli ex-esposti ad amianto non può essere utilizzata ai fini di una prevenzione secondaria delle patologie neoplastiche amianto-correlate, poiché allo stato attuale non sono disponibili accertamenti sanitari in grado di modificare la storia naturale di tali malattie.

Il protocollo sanitario prevede:

1. visita medica con anamnesi lavorativa, fisiologica, familiare, patologica prossima e remota ed esame clinico con particolare riguardo al torace e all'addome;
2. spirometria di base;
3. RX toracica in base a quanto emerge dalla stima dell'esposizione, al tempo trascorso dall'ultima esposizione, alla presenza o meno di accertamenti radiologici negli ultimi 3 anni;
4. counselling su fumo, altri rischi occupazionali, informazioni su patologie legate all'amianto, indicazioni sulle pratiche medico-legali, eventuali vaccinazioni per patologie polmonari.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Innocenti A, Ciapini C (eds). L'importanza della "best evidence" nelle indagini epidemiologiche per l'impostazione di possibili programmi di sorveglianza sanitaria per ex-esposti ad amianto. In: *Atti 63° congresso SIMLII*. Sorrento (NA), 8-11 novembre 2000.
2. Gruppo di studio problemi e prevenzione amianto (Ministero della salute). *Gruppo di studio per la verifica dello stato di attuazione, della rispondenza delle norme relative alla cessazione dell'impiego dell'amianto e per l'implementazione di azioni atte al loro completamento. Rapporto finale*. Rel. 2.3 del 20.01.2012. Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1907_allegato.pdf
3. Magnani C, Agudo A, Gonzalez CA et al. Multicentric study on malignant pleural mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos. *Br J Cancer* 2000;83(1):104-11.
4. Mastrangelo G, Ballarin MN, Bellini E et al. Feasibility of a screening programme for lung cancer in former asbestos workers. *Occup Med* 2008;58(3):175-80.
5. Mastrangelo G, Ballarin MN, Bellini E et al. Asbestos exposure and benign asbestos diseases in 772 formerly exposed workers: dose-response relationships. *Am J Ind Med* 2009;52(8):596-602.
6. Mastrangelo G, Marangi G, Ballarin MN et al. Post-occupational health surveillance of asbestos workers. *Med Lav* 2013;104(5):351-8.
7. *DatAmiant 2.02*. Ultimo aggiornamento: 05.06.2012. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iascin.it/download/datamiant.html>
8. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.
9. Wolff H, Vehmas T, Oksa P, Rantanen J, Vainio H. Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations. *Scand J Work Environ Health* 2015;41(1):5-15.
10. Mastrangelo G, Marangi G, Ballarin MN et al. Lung cancer risk in past asbestos workers few decades after exposure cessation and prospects for screening. *Med Lav*, submitted 2015.
11. Hauptmann M, Pohlmann H, Lubin JH et al. The exposure-time-response relationship between occupational asbestos exposure and lung cancer in two German case-control studies. *Am J Ind Med* 2002;41(2):89-97.
12. Pira E, Pelucchi C, Buffoni L et al. Cancer mortality in a cohort of asbestos textile workers. *Br J Cancer* 2005;92(3):580-6.
13. Magnani C, Ferrante D, Barone-Adesi F et al. Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study of Italian asbestos cement workers. *Occup Environ Med* 2008;65(3):164-70.
14. Järholm B, Aström E. The risk of lung cancer after cessation of asbestos exposure in construction workers using pleural malignant mesothelioma as a marker of exposure. *J Occup Environ Med* 2014;56(12):1297-301.
15. Pinsky PF, Gierada DS, Nath PH, Kazerooni E, Amorosa J. National lung screening trial: variability in nodule detection rates in chest CT studies. *Radiology* 2013;268(3):865-73.
16. King TE Jr (ed). *New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis*. San Francisco, American Thoracic Society, 2000.
17. Mehrparvar AH, Sakhvidi MJ, Mostaghaci M, Davari MH, Hashemi SH, Zare Z. Spirometry values for detecting a restrictive pattern in occupational health settings. *Tanaffos* 2014;13(2):27-34.

TAVOLA ROTONDA

Sorveglianza sanitaria degli ex-esposti: prospettiva o rassegnazione?

CREAZIONE DI UN ARCHIVIO PER L'INCROCIO DI INFORMAZIONI RACCOLTE DA MOLTEPLICI FONTI: UN LAVORO ESSENZIALE PER IL RICONOSCIMENTO DEI DIRITTI DEI LAVORATORI

Valentino Patussi,¹ Anna Muran,¹
Donatella Calligaro,¹ Luigi Finotto²

¹ Dipartimento di prevenzione, Struttura complessa prevenzione e sicurezza negli ambienti di lavoro, Azienda per l'assistenza sanitaria 1 Triestina, Trieste

² Dipartimento di prevenzione, Struttura complessa prevenzione e sicurezza negli ambienti di lavoro, Azienda per l'assistenza sanitaria 2 Bassa Friulana-Isontina, Gorizia

Le Province di Trieste e Gorizia rappresentano due delle aree a maggior incidenza di neoplasie professionali in Italia, conseguenza del massiccio impiego di amianto dagli anni Cinquanta sino agli anni Ottanta nei settori della cantieristica e motoristica navale, della siderurgia, dell'industria petrolchimica e dell'edilizia, oltre che della sua manipolazione in ambito portuale. Per fornire una dimensione della drammaticità del problema, basti ricordare che solo negli ultimi vent'anni, riferendosi alle sole situazioni di cui le istituzioni sono venute a conoscenza, oltre 1.200 persone sono andate incontro a un mesotelioma e il trend della patologia, a differenza di altre aree geografiche nazionali, è ancora in costante crescita. Questo senza tener conto dei carcinomi del polmone attribuibili a un'esposizione ad amianto, che negli ultimi anni vedono un'incidenza sempre maggiore, dovuta anche alla maggior at-

tenzione posta nella ricerca della correlazione tra malattia ed esposizione.

Le Strutture complesse prevenzione e sicurezza negli ambienti di lavoro (SCPSAL) delle Aziende per l'assistenza sanitaria (AAS) operanti nelle due Province, nello svolgimento dell'attività istruttoria di competenza, in collaborazione con la Magistratura, hanno l'obiettivo di ricostruire il contesto in cui i lavoratori andati incontro a malattia operavano, gli elementi che caratterizzavano la singola mansione, la catena delle responsabilità inerenti alla loro sicurezza, oltre che gli aspetti legati alla storia clinica della patologia. Quest'attività si concretizza di fatto nell'acquisizione di molteplici informazioni (documenti, testimonianze eccetera) che compongono il quadro relativo sia al singolo lavoratore, sia all'azienda in cui questi è stato esposto al minerale. Molte delle informazioni necessarie a quest'attività sono in parte già raccolte su supporto informatico in sistemi di rilevazione istituzionali: si pensi ai dati INPS relativi ai periodi lavorativi, ai dati INAIL relativi alle malattie professionali, oltre alle richieste mirate a riconoscimenti contributivi/pensionistici ex Legge 257/1992 (CONTARP), ai dati del Registro regionale esposti ad amianto (ex Legge regionale 22/2001), del Registro tumori del Friuli Venezia Giulia, istituito nel 1998 (DGR n. 1.633). Molte altre, invece, sono raccolte su base cartacea: archivi degli Enti porto, delle Autorità portuali, delle Dogane, dell'Archivio di Stato, delle Camere di commercio, documenti raccolti in fase di sopralluogo, come documenti di consegna, fatture, disegni tecnici, notifiche eccetera, oltre a documenti messi a disposizione da parte delle Direzioni territoriali del la-

voro, sommarie informazioni rese da persone informate sui fatti, cartelle cliniche, referti eccetera. A questa documentazione si associa, inoltre, quanto conservato negli archivi storici delle SCPSAL, comprendenti anche i risultati dei campionamenti effettuati nei luoghi di lavoro negli anni Ottanta. Attualmente, presso l'archivio della SCPSAL della AAS 1 Triestina sono presenti più di 8.000 fascicoli, per un totale di circa 25.000 documenti relativi a 172 ditte e più di 6.000 lavoratori. Altrettanto significativo il numero dei fascicoli custoditi presso l'archivio SCPSAL della AAS 2 Bassa Friulana-Isontina: 2.768 fascicoli relativi ad altrettanti lavoratori occupati in 250 aziende della Provincia di Gorizia.

L'obiettivo del progetto realizzato dalle AAS 1 e 2, sulla base di uno specifico finanziamento della Regione Friuli Venezia Giulia (ex Legge regionale 22/2001), è stato di riunire in un *database* relazionale questa enorme massa di informazioni, tra loro diverse per forma e provenienza, ma essenziali a un sistema di indagine che deve ricostruire il quadro più attendibile dell'effettiva esposizione cui sono andati incontro i lavoratori. Attraverso questo sistema di ricerca/archiviazione è possibile garantire un più rapido riconoscimento dei giusti diritti dei lavoratori che vanno incontro a malattia, oltre che delle loro famiglie, ottimizzando allo stesso tempo l'attività delle SCPSAL attraverso la collaborazione delle istituzioni, compreso l'importantissimo contributo della Magistratura, e dei portatori di interesse presenti nel territorio.

L'archivio informatico realizzato è un archivio giudiziario, attivato sotto l'egida del Procuratore generale della Regione Friuli Venezia Giulia, dott. Beniamino Deidda, e

dei Procuratori della Repubblica presso i Tribunali di Gorizia (dott.ssa Caterina Ajello) e di Trieste (dott. Michele Dalla Costa), titolari delle funzioni nel periodo di realizzazione del progetto (2008-2012) e, se pur rigorosamente vincolato a questa sua natura, costituisce una fonte di informazione essenziale, cui il soggetto avente diritto può attingere, nel rispetto della normativa vigente, su specifica disposizione della Procura della Repubblica.

La struttura dell'archivio è stata sviluppata sotto la regia e collaborazione del professor Benedetto Terracini, e ha visto partecipi quasi tutte le principali istituzioni operanti nell'area giuliano-isontina.

La realizzazione è stata possibile soltanto grazie alla costante collaborazione tra le Procure della Repubblica e le SCPSAL del territorio, nell'ambito dell'attività istituzionale delle stesse, al servizio della collettività. Il software realizzato permette di collegare tutti i *database* e i documenti digitalizzati partendo dalla ricerca sulla singola azienda (stante il lungo periodo temporale analizzato, si sono anche create aziende virtuali master, che raccolgono tutte le denominazioni/ragioni sociali che un'azienda ha assunto negli anni) o sul singolo lavoratore: è possibile, così, conoscere i lavoratori che hanno operato nell'azienda, quelli che sono andati incontro a malattia professionale, collegare al lavoratore stesso la documentazione relativa all'utilizzo di amianto (che può andare dal progetto di

una nave alla bolla di consegna di un fornitore, dalla distinta di pesata dei sacchi di amianto alle dichiarazioni dei lavoratori eccetera).

L'aver raccolto in un unico archivio relazionale informazioni derivanti da fonti diverse rappresenta, secondo noi, un elemento essenziale alla conoscenza, alla conservazione nel tempo della storia di un'area.

L'esperienza fatta, a nostro giudizio, rappresenta un approccio alla problematica che può essere ripetuto in altre aree critiche, essendo uno strumento flessibile, in grado di adattarsi perfettamente alle diverse situazioni ed esigenze presenti sul territorio nazionale.

Gli archivi attuali contengono 143 gigabyte di dati, riferiti a 288.444 lavoratori occupati nel periodo 1974-1994 in 16.902 aziende: rispettivamente, 191.301 lavoratori e 9.368 aziende per la Provincia di Trieste e 97.143 lavoratori e 7.534 aziende per la Provincia di Gorizia. I dati ricavati da listati su base informatica sono archiviati in formato mdb (Microsoft Access), mentre le immagini digitalizzate (per esempio, progetti, bolle di consegna, fotografie) sono archiviate in formato pdf (Portable Document Format). Si può accedere ai dati selezionando il singolo lavoratore (per codice fiscale, cognome, nome, data oppure luogo di nascita), l'azienda (per ragione sociale, indirizzo e partita IVA) o i diversi documenti (posizione nell'archivio, tipologia e data). Selezionato il lavo-

ratore, si possono recuperare i periodi in cui ha operato presso le diverse aziende, l'elenco dei suoi compagni di lavoro e quanti di questi sono andati incontro a malattie amianto-correlate, quanti hanno ricevuto benefici previdenziali ex Legge 257/92 o sono iscritti al registro regionale degli esposti ad amianto. Si possono, inoltre, visualizzare tutti i documenti relativi al lavoratore e alla sua esposizione. A questo punto, è possibile selezionare la singola ditta in cui ha operato e ricavare dati statistici complessivi sulla stessa (totale anni/persona/rischio, totale malattie professionali occorse eccetera). Ovviamente, il percorso può essere attivato, partendo dalla singola azienda, per ricavare l'elenco dei lavoratori e dei malati ed estrarre i citati dati statistici di base, oltre ai documenti associati.

L'accesso all'archivio dei documenti permette di selezionare gli stessi in funzione dell'organizzazione degli archivi, anche se appare più utile consultarlo attraverso l'accesso per azienda o per lavoratore.

Questo programma gestionale, cui hanno accesso esclusivamente i medici con qualifica di Ufficiale di Polizia giudiziaria delle SCPSAL dei Dipartimenti di prevenzione, si è dimostrato essenziale per l'attività istruttoria, coordinata dalle Procure della Repubblica, attività che ha contribuito al riconoscimento dei diritti dei lavoratori affetti da malattie amianto-correlate nell'area giuliano-isontina.



Convegno organizzato dalla Fondazione vittime dell'amianto "Bepi Ferro" presso l'Aula magna di Palazzo Bo, Università degli Studi di Padova, 4 dicembre 2014.

DA UNA RICERCA QUANTITATIVA A UN PROTOCOLLO DI INTERVENTO PSICOTERAPEUTICO PER I MALATI DI MESOTELIOMA E I LORO FAMILIARI

Antonella Granieri

Dipartimento di psicologia,
Università degli Studi di Torino
Professore associato confermato
di psicologia clinica
e Direttore della Scuola di specializzazione
in psicologia clinica

Vivere in un sito contaminato può contribuire a dare l'avvio a stili di pensiero legati all'esposizione stessa. Come emerge in letteratura, le esperienze traumatiche conducono a stili di pensiero improntati a una sorta di menomazione nell'espressione e nella tolleranza degli affetti. Gli abitanti di un sito inquinato, dunque, si caratterizzano per l'essere soggetti Alessitimici, vale a dire con difficoltà significative nell'identificare e verbalizzare gli stati emotivi o, in altre parole, incapaci di usare gli affetti come segnali. Questo dato è in sintonia con la valutazione clinica della presenza di dimensioni di personalità che caratterizzano il disturbo post-traumatico da stress.

Tale specificità intrapsichica connota in modo significativo la domanda di salute portata avanti dalle popolazioni dei siti contaminati: la comunicazione non può passare attraverso gli affetti ed è, dunque, incentrata sui sintomi e sulla conseguente richiesta di farmaci, visite specialistiche o esami diagnostici.

Per quanto riguarda il caso specifico di Casale Monferrato, i cittadini hanno mostrato negli anni di essere una comunità resiliente,¹ ma si trattava di una resilienza presente a livello comportamentale, non supportata dalla capacità psichica di significare l'evento traumatico. L'impatto a livello psicologico del vivere in un'area esposta ad amianto non era, infatti, affrontato nella sua connotazione traumatica.

Il sistema sanitario, dal canto suo, non è attrezzato per affrontare situazioni di tale gravità, con richieste reiterate nella direzione di un controllo specialistico del pro-

prio stato di salute. Ciò porta con sé la necessità di lavorare con la popolazione interessata a farlo per sostenere la possibilità di pensare e comunicare su una realtà esistenziale così difficile da affrontare. Il sistema sanitario possiede protocolli standardizzati per le situazioni di salute connotate da una sorta di regolarità, ma non è attrezzato per situazioni come Casale, l'ILVA e la Terra dei fuochi che, a un certo punto, pongono in essere richieste di accertamenti, verifiche, allerta nel livello di attenzione della popolazione ed esigenza di risposte. In tali contesti, le strutture sanitarie si muovono ancora su vecchie logiche, ricorrendo a un funzionamento in emergenza, e non sono preparate per la prevenzione e per produrre attenzione agli stili di vita.

In questo senso, a livello di organizzazione sanitaria e progettazione di nuovi protocolli di intervento sono necessarie da un lato azioni di cura multidisciplinare, dall'altro un'informazione che tenga conto delle caratteristiche della popolazione per come delineate sino a questo punto.

Lavorare a livello psicologico sulla comunità cambia la domanda stessa di salute della popolazione e può anche cambiare l'offerta di salute di Regioni, Comuni e ASL.

Emerge, dunque, la necessità di un modello di intervento integrato che permetta di:

- favorire la presa di responsabilità rispetto alle proprie condizioni di salute e accrescere l'aderenza al trattamento;
- accogliere e curare in maniera multidimensionale il disagio psichico di pazienti e *caregivers*;
- sviluppare strategie attive declinate a partire dalle caratteristiche dell'ambiente da cui il soggetto proviene e in cui si trova immerso.

Questi i presupposti che hanno mosso il progetto di ricerca nato nel 2006 a Casale Monferrato su richiesta dell'allora Direttore generale delle ASL 20-21-22.

Il progetto è stato finanziato in prima battuta dalle ASL 20-21-22 di Casale Monferrato, quindi dalla ASL AL e dall'Assessorato alla sanità della Regione Piemonte e, infine, dal Centro sanitario amianto.

Fase 1: periodo 2006-2008

Indagine conoscitiva degli effetti psicologicamente riscontrabili a livello clinico sulla comunità casalese colpita dal mesotelioma

■ Finalità:

- promozione e tutela della salute psicologica;
- individuazione di fattori di diagnosi, prognosi e cura per individui e famiglie toccate dal mesotelioma.

■ Strumenti:

MMPI-2; MMPI-RF; WHOQOL

■ Campione:

- gruppo 1: pazienti affetti da mesotelioma pleurico;
- gruppo 2: familiari;
- gruppo 3: gruppo di controllo.

Nei pazienti è emersa la tendenza a negare i propri problemi, ansia e pessimismo. I familiari erano, invece, caratterizzati dal vedere le persone intorno a sé come poco affidabili e poco propense a fornire aiuto e sostegno, cosa che produceva una domanda reiterata sia nei confronti delle persone vicine sia nei confronti delle istituzioni. Sia i pazienti sia i familiari erano caratterizzati dalla sensazione di non avere energie e risorse per fronteggiare le circostanze della quotidianità.

Dai sentimenti naturali e comprensibili correlati alla malattia si viene a creare un vero e proprio stile di pensiero con le seguenti caratteristiche:

- assenza di speranza;
- isolamento;
- introversione;
- difficoltà ad assumersi responsabilità e a prendere decisioni.

Fase 2: periodo 2010-2011

Progetto d'intervento psicologico nella comunità casalese colpita da mesotelioma

Sulla base dei risultati ottenuti nella prima fase di *assessment* è stato possibile realizzare un intervento clinico volto a promuovere l'elaborazione, la simbolizzazione e la significazione delle emozioni legate alla prognosi nefasta.

- **Gruppo corporeo:** il modello di intervento psico-corporeo integrato propo-

sto permette di accogliere e curare in maniera multidimensionale, e di conseguenza più efficace, il disagio psichico che il singolo soggetto e la comunità si trovano a dover affrontare.

■ **Gruppo multifamiliare:** obiettivo è offrire alla popolazione uno spazio di espressione per elaborare la propria condizione di rischio e “mentalizzare” il proprio disagio in modo da:

- non percepire se stessi come del tutto impotenti e soli davanti alla malattia e alla morte;
- migliorare la gestione della malattia da parte dei *caregivers* e rinforzare la capacità della coppia di pianificare strategie per affrontare il fine vita;
- valorizzare la qualità di vita residua, vale a dire promuovere il recupero degli aspetti residui di vita e salute di un corpo-mente percepito da se stesso e dal contesto come malato e morente.

Fase 3: periodo 2013-2015

Modello operativo per la presa in carico globale del paziente affetto da mesotelioma

La mancanza di programmazione nell'affrontare un'esposizione continuativa a uno stimolo patogeno sottopone le strutture sanitarie a un supplemento lavorativo che crea condizioni di emergenza e, quindi, incide profondamente sui processi clinici. Laddove la malattia, fisica e/o psichica, è il risultato di un evento traumatico collettivo e ripetuto nel tempo, è necessario ripensare il modello di cura:

1. *assessment* psicologico di pazienti e familiari;
2. sportelli amianto;
3. nuovo modello di cura integrato.

Il percorso rivolto a individui e famiglie toccati da tali realtà patologiche dovrebbe proporsi di:

- individuare fattori di diagnosi, prognosi e cura psicologica;
- realizzare e sperimentare un nuovo protocollo di cura psico-oncologico integrato;
- produrre nuove culture politiche per realizzare servizi più efficaci nel rispetto dei budget previsti.

Un lavoro di questo tipo richiede tempo sia

per malati e familiari sia per le figure professionali coinvolte. Particolarmente delicato è il passaggio dalla diagnosi definitiva, che dovrebbe assolutamente essere comunicata congiuntamente dallo specialista in oncologia e dallo specialista in psicologia clinica, al raggiungimento di uno spazio terzo e squisitamente psicologico: il gruppo terapeutico multifamiliare, dove possono germogliare nuovi semi di pensiero.

Ribadisco che è centrale l'accompagnamento che serve a paziente e familiari per stabilizzare la propria partecipazione al gruppo. Se, e solo se, essi sentiranno solidali nel progetto gli oncologi, così come l'intero staff del reparto – in primis gli infermieri, che sono poi coloro che seguiranno i pazienti nella gestione delle diverse fasi concrete della malattia – crescerà la fiducia interna in uno spazio somatopsichico in grado di accoglierli e sostenerli nella fase terminale propria o dei propri affetti.

Nota

1. Per resilienza si intende una qualità propria dei soggetti in grado di produrre risposte inedite a partire da circostanze avverse e traumatiche.

Per approfondimenti sul tema, si rimanda alle note bibliografiche presenti sul sito www.epiprev.it

LA SORVEGLIANZA SANITARIA DEGLI EX-ESPOSTI ALL'AMIANTO

Fulvio Aurora

Segreteria nazionale Associazione italiana esposti amianto (AIEA)

Premessa

L'Associazione italiana esposti amianto (AIEA) è stata fondata nel 1989 a Casale Monferrato per iniziativa di Medicina democratica-Movimento di lotta per la salute (MD) presso cui ha sede. Si è occupata, fin dall'inizio, di tutti i temi relativi all'amianto, in termini di mobilitazione, lotta e legislazione. La sorveglianza sanitaria degli ex-esposti all'amianto è un atto dovuto, non solo perché richiesto dalla legge. I lavoratori che per anni sono stati esposti all'amianto hanno diritto a una considerazione sociale e sanitaria particolare: non erano stati messi al corrente dei

rischi cui erano sottoposti e, anche se avevano vagamente sentito parlare della nocività dell'amianto, erano portati a sottovalutare il problema o addirittura a non crederci. La legge stabiliva che i lavoratori dovevano essere informati («resi edotti»)¹ dei rischi cui erano sottoposti (Art. 4 DPR 303/1956). Questo non è avvenuto nel 99% dei casi per una precisa scelta del datore di lavoro che non poteva spiegare che l'agente con cui i lavoratori venivano a contatto fosse nocivo. Avrebbe dovuto toglierli da quella condizione o impedire loro di essere esposti, in contrasto con la sua necessità di produzione, soprattutto di profitto.

Vi è, quindi, una responsabilità individuale che, in non molti casi, viene accertata a livello giudiziario, ma ve ne è anche una collettiva, che il complesso dei datori di lavoro, organizzati o meno, dovrebbero assumersi per bonificare i siti contaminati e per risarcire i lavoratori ex-esposti colpiti da malattie amianto-correlate.²

Il Piano Nazionale Amianto

Nel cosiddetto processo Eternit, lo scontro derivato dalla sentenza della Corte di Cassazione del 19.11.2014 che ha «annullato senza rinvio per prescrizione» la precedente sentenza della Corte d'Appello di Torino nei confronti di Stephan Schimideiny non ha scosso a sufficienza il Governo e le Regioni, che di fatto non sono ancora riuscite a rendere operativo il Piano Nazionale Amianto, elaborato a seguito della Conferenza di Venezia nel novembre del 2012.

Il Registro degli esposti. Il problema dell'amianto va affrontato in tutte le sue dimensioni, per questo si è accennato alla necessità di attuazione del Piano Nazionale Amianto che prevede tre fondamentali capitoli: sanitario, ambientale e risarcitorio, legati, forse, da un riferimento alla giustizia, per quanto, a nostro avviso, insufficiente.

Il capitolo sanitario riguarda principalmente l'adozione di misure atte a realizzare la sorveglianza sanitaria degli esposti e degli ex-esposti. Diverse leggi lo hanno stabilito, si potrebbe ancora fare riferimento al DPR

303/1956 e, soprattutto, successivamente al D.lgs. 277/91, nonché naturalmente alla legge fondamentale sull'amianto, la n. 257, che nel 1992 ha stabilito la messa al bando dell'amianto. Su di essa, come associazione, avevamo lavorato non solo in termini di mobilitazione, ma anche con una proposta di legge che ha concorso alla costruzione del testo finale e che conteneva anche norme riferite al controllo della salute degli ex-esposti (cfr. PdL 5016/1990 Bianca Guidetti Serra e altri).³

E' indubbio che quando si parla di sorveglianza sanitaria si devono individuare i soggetti beneficiari. E', pertanto, indispensabile parlare del Registro degli esposti (e degli ex-esposti), la cui istituzione è fondamentale. Gli attuali esposti all'amianto sono coloro che principalmente operano nei lavori di decoibentazione e bonifica che sono ovviamente noti, ma ai quali forse non si dà la dovuta attenzione, visto che sta cominciando a emergere la presenza di malattie amianto-correlate tra questi lavoratori. Ciò significa che le misure di prevenzione adottate non sono sufficienti. E ancora più problematiche e sottovalutate sono le attenzioni dovute ai lavoratori impiegati nelle manutenzioni e nelle ristrutturazioni che, a causa dell'enorme diffusione dell'amianto, vengono in qualche modo a contatto con la fibra.

Quindi si tratta di costruire gli elenchi degli ex-esposti. I primi da includere, se risultano essere stati esposti, sono quelli che si presentano spontaneamente ai Dipartimenti di prevenzione della AUSL o al Distretto. Deve essere prevista una campagna su base comunale prevalentemente finalizzata al censimento dei manufatti in amianto, che comprenda l'informazione sui danni e i rischi da amianto e inviti gli ex-esposti a iscriversi al Registro. Al secondo posto si dovrebbero mettere gli elenchi dei lavoratori dei luoghi di lavoro conosciuti dalle AUSL, anche nel caso in cui l'azienda abbia cambiato nome, sia chiusa o non esista più. Da qui, diventa indispensabile acquisire gli elenchi dei lavoratori che hanno fatto richiesta di riconoscimento dei benefici previdenziali, indicazione presente nel Piano nazionale e,

in genere, nei documenti che si occupano del problema, ma mai messi a disposizione. Sarebbe necessario che il Ministero del lavoro intervenisse urgentemente in tal senso.

Il counselling. Gli elenchi di ex-esposti che vengono predisposti hanno lo scopo di sottoporre – da subito – gli iscritti a sorveglianza sanitaria ed epidemiologica. Non è compito di un'associazione di ex-esposti entrare nel merito tecnico della metodologia di sorveglianza sanitaria, anche se, per esperienza, è in qualche modo inevitabile. In Regione Lombardia, per esempio, la delibera che ha stabilito le misure di sorveglianza è derivata da un gruppo di lavoro tecnico cui hanno partecipato anche esponenti dell'AIEA. Ciò che dobbiamo dire, basandoci su quell'esperienza, ma anche su quelle che abbiamo conosciuto in altre Regioni, riguarda il primo e più importante approccio con il lavoratore ex-esposto. Si impone come premessa di sottolineare che il personale del servizio di prevenzione va rafforzato, escludendolo da qualsiasi misura di ridimensionamento a causa della *spending review* o di altro, e non di meno che la sorveglianza sanitaria, in tutte le sue forme, deve essere gratuita.

Alla persona che si presenta dovrebbe essere dedicato un tempo sufficiente (almeno un'ora) per permettergli di raccontare la propria storia lavorativa, le modalità di esposizione all'amianto ed eventualmente ad altre sostanze tossiche e cancerogene, nel contesto dell'organizzazione del lavoro in cui era inserito. E da lì occorre dargli indicazioni "di vita" essenziali, il cosiddetto counselling, che si propone di correggere i comportamenti scorretti che potrebbero incrementare o precedere lo sviluppo di malattie amianto-correlate e non solo. Per esempio, smettere di fumare, alimentarsi in modo corretto e svolgere attività fisica sono abitudini che prevengono diverse patologie croniche e pure alcuni tumori e certamente possono portare benefici anche agli ex-esposti all'amianto. Non può mancare, ogni qualvolta sia opportuno, il rinvio del lavoratore al servizio di psicologia (o a uno psicologo) se si constata che la persona si trova

in grave disagio per il timore di essere colpito da una malattia amianto-correlata.

Poi c'è la classificazione degli ex-esposti che va fatta in relazione alla durata e all'intensità dell'esposizione pregressa, secondo la quale vanno definite le modalità e i contenuti della sorveglianza sanitaria. La Conferenza di Helsinki del 2014, il convegno di Padova del 4 dicembre 2014 e l'analisi delle normative e delle esperienze delle Regioni costituiscono la base su cui la Regione Veneto, per incarico del Ministero della salute, dovrà fornire indicazioni per definire le linee guida della sorveglianza sanitaria alle quali tutte le Regioni, pur in relazione alle loro peculiarità, dovranno attenersi. E la sottolineatura da parte delle associazioni è proprio questa: che la sorveglianza sanitaria venga praticata in tutto il territorio nazionale, eliminando le disparità regionali e territoriali. Tutti i lavoratori ex-esposti hanno il medesimo diritto.

Vi sono, poi, alcune situazioni territoriali nelle quali vi è un'alta incidenza di persone colpite da mesotelioma per cause extra-lavorative: sono da prendere in considerazione per realizzare un'apposita informazione e adottare provvedimenti di sostegno psicologico.

La sorveglianza sanitaria comprende anche la diagnosi precoce?

Vi è una discussione aperta a partire dall'esperienza della Basilicata, nella quale anche l'AIEA è coinvolta, che vede l'esecuzione, all'interno della sorveglianza sanitaria, della TAC spirale a basso dosaggio rivolta agli ex-esposti delle grandi aziende in cui l'amianto veniva largamente utilizzato e dove è stato riscontrato negli ex-esposti un numero consistente di colpiti da tumore del polmone. Diversi di questi, riscontrato il tumore in fase iniziale, hanno potuto essere efficacemente curati. La discussione proposta nel documento di Helsinki a partire dallo studio americano che ha dato come risultato una riduzione della mortalità fra gli ex-esposti richiede ulteriori studi e sperimentazione. Viene sottolineata, nel medesimo documento, l'importanza di un lavoro comune fra i diversi Centri sia a livello nazionale sia internazionale.

L'AIEA il 17-18 ottobre 2014 ha promosso un convegno nel quale, durante la prima giornata, sono state presentate relazioni sulla sorveglianza sanitaria degli ex-esposti svolta in Basilicata, nonché sulle terapie cui sono stati sottoposti coloro che hanno contratto gravi patologie correlate all'amianto. Nella seconda giornata si è entrati nel merito dei diritti previdenziali e risarcitori degli ex-esposti. L'intenzione è di presentare, entro il 2015, gli atti del convegno in un incontro pubblico al fine di discutere, in particolare, sulla questione sanitaria.

Nota

1. Articolo 4 DPR 303/1956. *Obblighi dei datori di lavoro, dei dirigenti e dei preposti.* «I datori di lavoro, i dirigenti e i preposti che esercitano, dirigono o sovrintendono alle attività indicate nell'articolo 1 devono, nell'ambito delle rispettive attribuzioni e competenze: a) attuare le misure di igiene previste nel presente decreto; b) **rendere edotti i lavoratori dei rischi specifici cui sono esposti e portare a loro conoscenza i modi per prevenire i danni derivanti dai rischi predetti**; c) fornire ai lavoratori i necessari mezzi di protezione; d) disporre ed esigere che i singoli lavoratori osservino le norme di igiene e usino i mezzi di protezione messi loro a disposizione».
2. Vedi Renato Balduzzi (CSM). Audizione 24.03.2015 in Commissione d'inchiesta sugli infortuni sul lavoro al Senato, in relazione al problema dell'amianto e alle iniziative da lui promosse nelle vesti di Ministro tra il 2011 e il 2013, in questo volume alle pagine 7-11.
3. Articolo 8, punto 2, ddl Bianca Guidetti Serra. «Le unità sanitarie locali verificano, in relazione al censimento, la presenza dell'amianto e l'esposizione dei lavoratori, predisponendo opportune indagini epidemiologiche e medico-cliniche; esse, inoltre, intervengono per la dismissione e la bonifica delle zone interessate, vigilando sull'attuazione di tutte le misure necessarie alla protezione dei lavoratori impegnati nelle attività suddette; inoltre, si costituisce presso ogni sede locale il registro degli esposti, comprendente i dati essenziali anagrafici, di storia lavorativa e anamnesi medico-clinica delle persone che sono venute a contatto, anche per breve tempo, con amianto o altre fibre artificiali con le medesime caratteristiche».

IL PROGETTO STORIE INVISIBILI

Sergio Tagliapietra

Ex-dipendente, ora in pensione, dei cantieri navali Fincantieri, Venezia, socio della Fondazione vittime dell'amianto "Bepi Ferro", Padova

Il progetto **Storie invisibili** è nato nel 2010 con il patrocinio della Camera del lavoro di Mestre-Venezia e la partecipazione di alcuni collaboratori volontari del Patronato INCA CGIL, a seguito delle

sollecitazioni di centinaia di lavoratori esposti provenienti da aziende in cui l'esposizione ad amianto ha provocato gravissimi danni alla salute, se non una vera e propria strage, ancora in corso (aziende come i cantieri navali Fincantieri di Venezia e non solo).

Il progetto è stato attuato dal 2010 dopo aver constatato che, a fronte dell'invio presso lo SPISAL di Venezia e Province limitrofe di almeno 700 domande per l'attivazione della sorveglianza sanitaria da parte del Patronato INCA CGIL, il piano di sorveglianza sanitaria aveva in concreto riguardato solo un'esigua minoranza di lavoratori; la testimonianza dei compagni della ex-Firema di Padova, azienda addetta alla costruzione e riparazione ferroviaria, ha confermato che si tratta di una situazione comune anche ad altre Province.

Il progetto ha sempre privilegiato il rapporto con le istituzioni sanitarie, auspicato il loro intervento, e non ha mai inteso sostituirsi all'indispensabile ruolo degli organismi preposti alla sorveglianza sanitaria. I promotori del progetto non hanno interpellato attivamente alcun ex-esposto, ma sono stati destinatari delle istanze che provenivano da questi lavoratori, a cui hanno prestato assistenza per l'acquisizione del beneficio dell'esenzione dal ticket per gli eventuali esami strumentali prescritti dai medici di base e l'esame dei referti (costituiti in genere da TAC spirale) da parte della consulenza medica dell'INCA.

In tal modo i lavoratori risultati affetti da malattie professionali hanno potuto:

- avviare le cure necessarie a seguito del riscontro delle malattie amianto-correlate;
- ottenere dall'INAIL il riconoscimento della malattia professionale e, sussistendone i presupposti, della rendita prevista dalla legge;
- ottenere i benefici contributivi previsti dall'Art. 13 comma 7 della legge del 1992;
- avviare eventuali azioni risarcitorie nei confronti dei datori di lavoro.

Gli operatori del progetto, attraverso il Patronato INCA di Venezia, hanno sottoposto ai medici 403 esiti di TAC spirale, dei quali solo 62 erano stati disposti su prescrizione dello SPISAL di Venezia.

I referti hanno consentito di diagnosticare:

- 90 casi di lavoratori affetti da placche pleuriche;
- 26 casi di lavoratori affetti da carcinomi polmonari;
- 13 casi di lavoratori affetti da mesotelioma.

Per quanto i dati esposti rappresentino un ambito non ristretto, nessuno dei promotori dell'iniziativa ha mai preteso di trarre da questa esperienza alcuna valutazione di carattere scientifico generale o epidemiologico. Gli operatori del progetto ritengono, peraltro, che l'esperienza condotta e gli esiti del dibattito anche odierno rivelino la necessità indifferibile che la Regione Veneto dia attuazione effettiva a un piano di sorveglianza sanitaria sistematico e organico a favore degli ex-esposti e per la cura delle malattie amianto-correlate; adotti a tal fine e senza indugio le raccomandazioni provenienti dal *Consensus* di Helsinki del 2014, dotandosi delle risorse necessarie e di modalità organizzative che riguardino la valutazione delle condizioni di salute della generalità degli ex-esposti.

SCREENING DEL TUMORE DEL POLMONE PER GLI EX-ESPOSTI AD AMIANTO? SOLO SE UTILE E DI QUALITÀ

Marco Zappa

UOC epidemiologia clinica, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO), Firenze

Nella mia esperienza di responsabile dell'Osservatorio nazionale screening (ONS) mi sono confrontato direttamente con alcune delle tematiche trattate in questo convegno da alcuni anni. Innanzitutto, due premesse.

- L'ONS ha il compito (su incarico del Ministero della salute) di valutare e sostenere i programmi di screening oncologici che attualmente vengono raccomandati a livello nazionale, cioè quelli per il tumore coloretale, cervicale e mammografico. Alcuni anni fa il Dipartimento della prevenzione del Ministero alla salute incaricò

l'ONS di produrre documenti di indirizzo per i decisori regionali su argomenti di particolare interesse. Gli argomenti su cui l'ONS produsse linee di indirizzo furono, per l'appunto, lo screening per il tumore al polmone mediante TAC spirale, oltre a quello della prostata mediante PSA e dell'HPV per la cervice uterina.

■ Per programma di screening si intende il coinvolgimento attivo di una popolazione definita da un certo livello di rischio (in genere in base all'età). Questa popolazione viene invitata a eseguire un test di screening che distingue la popolazione in due gruppi: quella negativa al test e quella positiva, che dovrà essere sottoposta a esami di approfondimento al fine dell'individuazione precoce di un tumore. La finalità della diagnosi precoce è la riduzione della mortalità specifica. Uno screening si dice efficace se, attraverso trial clinici randomizzati, vi sono prove di un'effettiva riduzione di mortalità.

Prima di poter fare un programma, dato che ci rivolgiamo a una popolazione sana e la invitiamo attivamente, dobbiamo pesare attentamente gli effetti positivi che, con qualche probabilità, si verificheranno sia gli effetti negativi che al contempo si determineranno. Quando si parla di screening si usa la metafora della bilancia: ci sono elementi positivi (nel caso del tumore del polmone: morti potenziali evitate, interventi meno aggressivi, rassicurazione eccetera) ed elementi negativi (ansia indotta, falsi positivi, sovradiagnosi e interventi inutili). Si decide che uno screening è proponibile se la somma degli effetti positivi attesi supera quella degli effetti negativi. Questa pesatura viene effettuata a livello di popolazione, non del singolo individuo, che avrà o benefici o effetti negativi. Facendo un programma di screening – ma la stessa considerazione vale per ogni programma sanitario – si determinano vantaggi per qualcuno e svantaggi per altri. Per proporre uno screening, bisogna che a livello di popolazione la somma degli effetti positivi sia maggiore di quella degli effetti negativi.

Il dibattito di oggi si è incentrato sulla possibilità di condurre lo screening per il tu-

more al polmone all'interno del setting delle visite di sorveglianza per gli ex-esposti ad amianto.

Questa dimensione lo rende un po' diverso dai programmi tradizionali di screening. Innanzitutto, perché non c'è un unico scopo nella sorveglianza, essendo molte le patologie che si vanno a ricercare nelle attività di sorveglianza. Inoltre, c'è la complessità di aspetti di giustizia sociale legati al riconoscimento di malattia professionale, insiti in questa attività e giustamente da considerare.

Pur essendoci questa diversità di contesti, alcune considerazioni di fondo rimangono. Nel documento che come ONS producemmo alcuni anni fa sullo screening polmonare (<http://www.osservatorionazionale.screening.it/node/61>) non consigliamo ai decisori regionali di attivare lo screening polmonare. La posizione era dovuta al fatto che a quei tempi (ma ancora oggi) nessuna nazione europea consigliava tale screening. Le ragioni di questa posizione erano (e sono) che i vantaggi avessero ancora margini di incertezza e che gli effetti collaterali negativi non fossero adeguatamente quantificati, per cui era utile che i vari studi europei che erano in corso si concludessero e confermassero o meno i risultati dello studio statunitense (il National Lung Screening Trial, NLST). Fra gli effetti collaterali negativi, quello da valutare con maggiore attenzione è sicuramente la sovradiagnosi. Molte volte essa viene scambiata con il problema dei falsi positivi (anch'essi effetto negativo di uno screening, ma di minore importanza). Si parla di sovradiagnosi quando si diagnostica un tumore, che non è un falso tumore, non è una falsa immagine, è un tumore istologicamente confermato, ma che, nonostante ciò, non sarebbe mai comparso nella vita di quella persona se non avesse fatto lo screening. Il che determina, nel caso del tumore del polmone (similmente a quanto avviene nel tumore della prostata), che quella persona sarà trattata chirurgicamente e subirà i trattamenti e le conseguenze pesanti del trattamento per una lesione che senza lo screening non sarebbe mai comparsa. Dunque, pur convinti di avere fatto un beneficio, determi-

niamo un rilevante danno alla persona sovradiagnosticata.

Però è necessario tener conto di questo bilancio anche quando ci si sposta nella sorveglianza attiva. Nella sorveglianza attiva, come ho detto prima, il setting è diverso, però il problema del bilancio fra effetti positivi e negativi determinati da un'attività di diagnosi precoce va comunque attentamente considerato.

Su due elementi volevo porre l'attenzione. Il primo elemento è l'informazione/comunicazione. Bisogna essere molto onesti su questo: se noi proponiamo una TAC spirale a un ex-esposto ad amianto, dobbiamo comunicargli: «Potremmo trovarti un tumore e, diagnosticandolo precocemente, salvarti la vita. Potremmo anche, in una misura che non è indifferente [potrebbe essere un tumore su cinque] trovarti un tumore che non sarebbe mai comparso. Non sappiamo se il tumore che individuiamo con lo screening si sarebbe manifestato, però, a quel punto, ti opereremo, avrai un intervento chirurgico, avrai una limitazione funzionale». Questo è il primo elemento. Il secondo elemento riguarda ciò che è stato illustrato dal dottor Paci (vd. pp. 35-41): lo screening per il tumore del polmone è uno screening molto complesso, che ha un alto livello tecnologico, e ha elementi sostanziali di incertezza. Ci sono tassi di richiamo molto ampi, c'è una grande quantità di persone che viene avviata a essere sorvegliata nel tempo, con tutta l'ansia che questo determina. C'è la necessità di fare biopsie in modo appropriato e così via, insomma, è un processo complicato. Essendo molto complicata, ha anche altri effetti collaterali negativi, oltre alla sorveglianza.

Se vogliamo pensare che, per quella persona, il bilancio tra effetti positivi e negativi sia probabilisticamente positivo, bisogna garantirle la migliore qualità possibile. La questione della qualità dell'intervento non è marginale, è uno degli aspetti su cui si gioca questo bilancio. Facciamo progetti dimostrativi ed esperienze a scopo di ricerca su questo campo. Però dobbiamo assolutamente garantire la qualità di quello che proponiamo.



**EPIDEMIOLOGIA
& PREVENZIONE**

ABBONAMENTI 2016 A CIASCUNO IL SUO

	E&P on-line + Suppl on-line	E&P on-line + E&P di carta + Suppl on-line	E&P on-line + E&P di carta + supplementi di carta
PRIVATI ITALIA			
1 anno	72 euro	80 euro	95 euro
2 anni	135 euro	150 euro	180 euro
3 anni	190 euro	210 euro	250 euro
ENTI ITALIA AD ACCESSO UNICO ENTI ITALIA AD ACCESSO MULTIPLO: ABBONAMENTI DA CONCORDARE CON L'EDITORE			
1 anno	148 euro	155 euro	170 euro
2 anni	275 euro	290 euro	320 euro
3 anni	390 euro	410 euro	450 euro
ENTI ESTERO			
1 anno	165 euro	180 euro	210 euro
2 anni	310 euro	335 euro	395 euro
3 anni	425 euro	475 euro	555 euro
PRIVATI ESTERO			
1 anno	85 euro	100 euro	130 euro
2 anni	160 euro	190 euro	245 euro
3 anni	225 euro	265 euro	350 euro

PROMOZIONI 2016

- **Per giovani epidemiologi:** abbonamento on line a 45 euro per gli under 30.
- **Per generosi epidemiologi già abbonati a E&P:** regala un abbonamento a E&P per il 2016. Costa solo 50 euro per l'edizione on line e 60 euro per avere anche il cartaceo. Ovviamente, l'abbonamento sarà accompagnato da un biglietto che svelerà l'identità del donatore per fare una gran bella figura e nello stesso tempo aiutare E&P.
- **Per epidemiologi "contagiosi":** se ti piace E&P e fai sottoscrivere due nuovi abbonamenti a chi non conosce la rivista o non è più abbonato da almeno due anni, il tuo abbonamento o il tuo rinnovo è gratuito.

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE Modalità di abbonamento per il 2016

data Abbonamento annuo a partire dal primo numero raggiungibile:

Tipo di abbonamento euro

Modalità di pagamento:

Versamento: a mezzo conto corrente postale n. 55195440 intestato a Inferenze scarl, via Ricciarelli 29, 20148 Milano (allegare la ricevuta di versamento alla richiesta di abbonamento)

PayPal: sul sito www.epiprev.it

Bonifico bancario: UNIPOL BANCA, Pza Wagner 8, 20145 Milano IBAN IT 53 P 03127 01600 0000 0000 3681 intestato a Inferenze scarl, via Ricciarelli 29, 20148 Milano (allegare la contabile alla richiesta di abbonamento)

Carta di credito: American Express Carta Si Master Card Eurocard VISA

cognome e nome

azienda

indirizzo

cap località prov.

tel. fax. e-mail

numero _ _ _ _ _ scadenza _ _ / _ _ / _ _ firma

cod. CV2 _ _ _ (ultime tre cifre stampate sul retro della carta, per una garanzia di sicurezza in più)

Compilare e inviare a Inferenze - via Ricciarelli 29, 20148 Milano; e-mail abbonamenti@inferenze.it o per fax allo 02 48706089



FONDAZIONE VITTIME DELL'AMIANTO "BEPI FERRO"

Costituita nel 2008 per dare voce ai lavoratori esposti all'amianto che negli ultimi decenni sono stati definiti "lavoratori invisibili", perché di amianto si parla malvolentieri, e perché la maggioranza di loro è in pensione, o si avvia alla pensione, e ha quindi poca voce nella società.

Eppure la vicenda dell'amianto rappresenta, simbolicamente, l'esemplificazione di ciò che noi non vogliamo e detestiamo: l'indifferenza al valore della salute nel lavoro e l'accettazione rassegnata che il prezzo da pagare non siano solo la fatica e i sacrifici, ma anche la stessa integrità fisica di chi lavora.

Senza fini di lucro, la Fondazione si propone di perseguire esclusivamente finalità di solidarietà sociale e di svolgere la propria attività nel settore della ricerca, dell'assistenza sociale e della beneficenza. In particolare la Fondazione persegue i seguenti scopi:

1. attuare iniziative volte al sostegno della ricerca scientifica e medica e più in generale alla sovvenzione di ogni opportunità di studio, diagnosi e cura delle patologie determinate da esposizione professionale ad amianto, nonché allo sviluppo dello studio, della prevenzione e della cura di dette patologie;
2. incrementare l'istruzione e l'attività di coloro che desiderano dedicarsi o già si dedicano ad attività di prevenzione delle malattie professionali e degli infortuni sul lavoro, con prestazioni a favore di Istituti o Enti aventi scopi analoghi, ogni iniziativa intesa ad approfondire e diffondere la conoscenza della prevenzione delle malattie professionali e degli infortuni sul lavoro, nell'ambito dell'attività sociale.
3. favorire l'inserimento sociale delle persone affette da tali patologie, nonché l'inserimento sociale e le opportunità scolastiche dei figli di persone decedute, anche attraverso la promozione di borse di studio e di ogni altra iniziativa utile.

La Fondazione opera per il raggiungimento di tali scopi prioritariamente nell'ambito della Provincia di Padova e, secondariamente, nel territorio regionale del Veneto.

Direttrice Rosanna Tosato
Via Longhin 117 Padova
tel. 049 8944211 fax 049 8944213
fondazione.vittimeamianto@cgilpadova.it

