

CONVEGNO

Analisi dell'amianto in liquidi biologici e tessuti biologici: un indispensabile contributo alla ricerca e alla sorveglianza epidemiologica delle patologie asbesto correlate

Indicatori biologici di dose ed aspetti medico-legali

Pietro Gino Barbieri

Medico del lavoro

Firenze, 19 febbraio 2016

Contesto

- Nel Tumore Polmonare (TP) asbesto-correlato il nesso di causa è di difficile valutazione sul piano scientifico e medico-legale
- Unanimemente riconosciuto un nesso di causa solo per esposizioni consistenti, indicativamente compatibili con asbestosi
(*Consensus Conference Helsinki 1997, 2014, ATS Documents 2004*)
- Insistenza nell'ammettere un nesso di causa solo in presenza di asbestosi (*Cagle PT, 2002, Gibs A et al. 2007*) malgrado ampie evidenze contrarie (*Egilman D et al, 1996, Finkelstein MM 1997, Consensus Conference Helsinki 1997, 2014, IARC 100C 2012*)
- Presenza del fumo voluttuario come fattore causale concomitante
- **Frequente negazione del nesso causale (in svariate sedi)**



Sull'intensità dell'esposizione necessaria (1)

- *Consensus Conference di Helsinki 1997 e 2014:*

Non indicato un limite (biologico) di esposizione per lo sviluppo del TP; stimato un raddoppio del rischio per esposizione cumulativa >25ff/cc/anni

NB: *“Cumulative exposure below 25 fiber-year are also associated with an increased risk of lung cancer, but to a less extent. ... At very low levels of asbestos exposure, the risk of lung cancer appears to be undetectably low”*

- *Hillerdal G, Henderson DW. 1997.* A bassi livelli di esposizione l'asbesto produce un modesto incremento di RR di TP anche in assenza di asbestosi
- *Henderson DW et al. 2004.* In futuro, un livello inferiore alle 25ff/cc/anni può essere accettabile per attribuire un TP all'amianto tra soggetti con un identificabile profilo di ipersuscettibilità genetica al TP
- *Gustavsson P, Albin M. 2006.* Il rischio di TP in range di bassa esposizione può essere più alto da quanto previsto da estrapolazioni su coorti ad elevata esposizione

Sull'intensità dell'esposizione necessaria (2)

- *Wang X. et al. 2013.* Non eccesso di SMR per TP con esposizione cumulativa < a 20 ff/cc/anni
- *Sjoukje van der Bij et al. 2013.* A bassi livelli di esposizione l'incremento del RR per il TP dovuto ad asbesto può essere maggiore di quanto atteso da precedenti meta-analisi
- *Markowitz SB 2015.* Il rischio di TP aumenta con l'esposizione cumulativa ad amianto, con incremento di rischio a bassi livelli di esposizione; non sono proponibili limiti di non rischio per il TP asbesto-correlato, che insorge anche in assenza di asbestosi
- *Collegium Ramazzini Statment 2015, critica al Consensus Helsinki 2014*
 - sopravvalutata l'utilità di AF e AB come indicatori di esposizione ad asbesto crisotilo
 - da respingere un limite di non effetto per l'insorgenza del TP asbesto-correlato
- *Wolff H et al. 2015.* Replica respingendo le critiche

Obiettivo: gold standard per stima intensità esposizione

Un'esperienza di stima dell'intensità dell'esposizione ad amianto per l'attribuzione del nesso di causa in casi di TP attraverso la valutazione di strumenti disponibili (tutti affetti da limiti):



- Monitoraggi ambientali (*concentrazioni fibre aerodisperse*)
- Stime semi-quantitative (*livello basso, medio-basso, medio ecc.*)
- Stime con algoritmi (*per durata, concentrazione, frequenza ecc.*)
- Stime basate su indicatori biologici di effetto: *asbestosi, placche pleuriche*
- Stime basate su indicatori biologici di dose cumulativa: *corpuscoli (AB) e fibre (AF) di asbesto nel polmone*

Carico polmonare di fibre di asbesto e indici di esposizione cumulativa in lavoratori del cemento-amianto

P.G. BARBIERI, ANNA SOMIGLIANA*, SANDRA LOMBARDI, R. GIRELLI, A. BENVENUTI**

Servizio Prevenzione e Sicurezza Ambienti di Lavoro, ASL Brescia

* U.O. Aria, Centro di Microscopia Elettronica, ARPA Lombardia, Dipartimento di Milano

** U.O. Epidemiologia Ambientale – Occupazionale. Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze

Tabella 2 - Distribuzione degli indici di esposizione cumulativa attribuiti ai 12 lavoratori per classi di concentrazioni polmonari di fibre di amianto (gr di tessuto secco)

Table 2 - Asbestos fibre concentration (per g/dry tissue) and cumulative exposure index assessed for the 12 workers

Concentrazione di fibre (milioni)	Indici di esposizione
1-10	8 - 8 - 10 - 10 -13
11-50	25 - 27 - 30
51-100	37 - 45
>100	33 - 51

r=0,91, p<0,0001

Soggetti e metodi

- Tra un gruppo di **151** lavoratori navalmeccanici con tumore polmonare (TP) notificati alla AG (1996-2015), selezionati i **47** casi sottoposti ad autopsia (2010-2015)
- Tutti i TP con diagnosi istologica in vita e conferma all'autopsia.
- Valutazione della presenza di placche pleuriche ed asbestosi (diagnosi istologica), posta senza considerare i valori delle analisi di AB e AF
- Determinazione delle concentrazioni di corpuscoli e fibre (lunghezza > 1 micron) di asbesto nel polmone, c/o Centro di Microscopia Elettronica di ARPA Milano, secondo
 - *De Vuyst P et al. Eur Respir J 1998*. Linee Guida per l'analisi di fibre minerali in campioni biologici
 - *Somigliana A et al. 2008*)
(rispettivamente in MO e SEM, per gr./tessuto polmonare secco)
- Valori di riferimento: "*Helsinki 1997*"; *Casali M et al. 2015*

Asbestosi polmonare: diagnosi istopatologica

Hammar SP. Pathologic Methods.

In Occupational and environmental respiratory disease, 1996

Pathologic grades of asbestosis

Grade 0: No fibrosis

Grade 1: Peribronchiolar fibrosis involving at least one respiratory bronchiole

Grade 2: Peribronchiolar fibrosis plus fibrosis of adjacent alveolar ducts of two or more layers of alveoli

Grade 3: Coalescence of fibrotic change of all lung tissue between at least two adjacent bronchioles

Grade 4: Diffuse fibrosis with honeycombing

Asbestosis

The criterion for the most basic histologic diagnosis of asbestosis is the identification of fibrosis in association with two or more asbestos bodies. Asbestosis has been graded on the degree of severity of fibrosis as grades 1 through 4 (box), with 4 being the most severe and representing end-stage pulmonary fibrosis with honeycombing (Fig. 8-10), and grade 1 fibrosis (Fig. 8-11) representing peribronchiolar fibrosis. As pointed out by Churg and colleagues,^{23,24} there are other dusts besides asbestos that can cause peribronchiolar fibrosis, and perhaps a better name for the scarring occurring in this location associated with a variety of mineral dusts is mixed-dust pneumoconiosis. As described by Wright et al.²⁵ it is not proven that grade 1 asbestosis

progresses to grade 4 asbestosis, although most studies strongly suggest that grade 1 asbestosis is the earliest lesion caused by asbestos.^{26,27} Grade 4 asbestosis is different from end-stage idiopathic pulmonary fibrosis only in that asbestos bodies are identified in areas of fibrosis in grade 4 asbestosis, whereas they are not present in cases of idiopathic pulmonary fibrosis. Even this criterion, however, is not absolute, since there are cases reported of asbestosis in which asbestos bodies are not observed in histologic sections of lung tissue, but an elevated concentration of asbestos fibers capable of causing asbestosis is identified in lung tissue^{28,29} (Fig. 8-12). Roggli³⁰ reported that the severity of asbestosis and asbestos exposure is best correlated with total number of asbestos fibers in the lung, and the combined asbestos body and asbestos fiber concentration in lung tissue, rather than asbestos body concentration. A convenient "rule" for the practicing pathologist is that the identification of one asbestos body on casual inspection (not using mechanical stage) of a 2 × 2 cm, hematoxylin and eosin-stained or iron-stained section is equivalent to an asbestos body concentration of approximately 1000 asbestos bodies per gram of wet lung tissue by digestion technique. The ratio of asbestos bodies to asbestos fibers in lung tissue is highly variable and, in this author's experience, ranges from 1:50 to greater than 1:100,000.

American Thoracic Society Documents

Diagnosis and Initial Management of Nonmalignant Diseases Related to Asbestos

THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY WAS ADOPTED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS ON DECEMBER 12, 2003

been coated with an iron-rich, proteinaceous concretion (Figures 1 and 2). Amphibole asbestos forms the majority of asbestos bodies and is more persistent in lung tissue than chrysotile (25). Asbestos bodies are larger than asbestos fibers and can be identified and quantified by light microscopy. An iron stain is helpful to identify fibrous bodies coated by iron (hence the general name “ferruginous bodies”). Ferruginous bodies generally form on fibers at least 10 μm in length, and more than 90% of all coated fibers have asbestos cores. Demonstration of an elevated body burden of asbestos confirms past exposure (19). Levels of at least one or two asbestos bodies per field of a tissue section on a slide under light microscopy are consistent with occupational exposure (19, 22, 24).

Transbronchial biopsy. Transbronchial lung biopsies are usu-

Pathology of Asbestosis—An Update of the Diagnostic Criteria

2010

Report of the Asbestosis Committee of the College of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society

Victor L. Roggli, MD; Allen R. Gibbs, MD; Richard Attanoos, MD; Andrew Churg, MD; Helmut Popper, MD; Philip Cagle, MD; Bryan Corrin, MD; Teri J. Franks, MD; Francoise Galateau-Salle, MD; Jeff Galvin, MD; Philip S. Hasleton, MD; Douglas W. Henderson, MD; Koichi Honma, MD

● Asbestosis is defined as diffuse pulmonary fibrosis caused by the inhalation of excessive amounts of asbestos fibers. Pathologically, both pulmonary fibrosis of a particular pattern and evidence of excess asbestos in the lungs must be present. Clinically, the disease usually progresses slowly, with a typical latent period of more than 20 years from first exposure to onset of symptoms.

Differential Diagnosis: Idiopathic Pulmonary Fibrosis.—The pulmonary fibrosis of asbestosis is interstitial and has a basal subpleural distribution, similar to that seen in idiopathic pulmonary fibrosis, which is the principal differential diagnosis. However, there are differences between the 2 diseases apart from the presence or absence of asbestos. First, the interstitial fibrosis of asbestosis is accompanied by very little inflammation, which, although not marked, is better developed in idiopathic pulmonary fibrosis. Second, in keeping with the slow tempo of the disease, the fibroblastic foci that characterize idiopathic pulmonary fibrosis are infrequent in asbestosis. Third, asbestosis is almost always accompanied by mild fibrosis of the visceral pleura, a feature that is rare in idiopathic pulmonary fibrosis.

Differential Diagnosis: Respiratory Bronchiolitis.—Asbestosis is believed to start in the region of the respiratory bronchiole and gradually extends outward to involve more and more of the lung acinus, until the separate foci of fibrosis link, resulting in the characteristically diffuse

pattern of the disease. These early stages of the disease are diagnostically problematic because similar centriacinar fibrosis is often seen in cigarette smokers and is characteristic of mixed-dust pneumoconiosis. Fibrosis limited to the walls of the bronchioles does not represent asbestosis.

Role of Asbestos Bodies.—Histologic evidence of asbestos inhalation is provided by the identification of asbestos bodies either lying freely in the air spaces or embedded in the interstitial fibrosis. Asbestos bodies are distinguished from other ferruginous bodies by their thin, transparent core. Two or more asbestos bodies per square centimeter of a 5- μ m-thick lung section, in combination with interstitial fibrosis of the appropriate pattern, are indicative of asbestosis. Fewer asbestos bodies do not necessarily exclude a diagnosis of asbestosis, but evidence of excess asbestos would then require quantitative studies performed on lung digests.

Role of Fiber Analysis.—Quantification of asbestos load may be performed on lung digests or bronchoalveolar lavage material, employing either light microscopy, scanning electron microscopy, or transmission electron microscopy. Whichever technique is employed, the results are only dependable if the laboratory is well practiced in the method chosen, frequently performs such analyses, and the results are compared with those obtained by the same laboratory applying the same technique to a control population.

(Arch Pathol Lab Med. 2010;134:462–480)

The observations and conclusions reported here repre-

Esempi di refertazione di asbestosi in autopsie

Diagnosi anatomo-patologica definitiva:

..... Placche ialine pleuriche bilaterali grado 1-2. Carcinoma adenosquamoso poco differenziato Danno alveolare diffuso bilaterale insorto su broncopolmonite in polmoni sede di asbestosi (fibrosi interstiziale con presenza istologica di corpi dell'asbesto).

“Adenocarcinoma del polmone dx (lobo superiore). ... Placche ialine della pleura (grado 2). Fibrosi polmonare lieve con documentabile presenza di corpi dell'asbesto nelle sezioni (asbestosi polmonare di grado lieve). ... Cachessia neoplastica. Broncopolmonite”.

3. *“Reperti microscopici.*

Polmoni: lieve fibrosi, presenza di corpi dell'asbesto, broncopolmonite, ...

(Analisi ARPA MI: AB=240.000 gr/tsp, AF=9.600.000 gr/tsp)

Indicatori biologici di esposizione ad amianto: proposta di valori limite di riferimento (1)

Consensus Report Helsinki 1997 e 2014

(Asbestos, asbestosis, and cancer: The Helsinki criteria for diagnosis and attribution)

“L’analisi delle concentrazioni nel tessuto polmonare dei corpuscoli e delle fibre di asbesto può fornire dati a supporto della storia occupazionale”

Sono suggeriti i seguenti valori di riferimento per identificare soggetti con elevata probabilità di esposizione professionale a polveri di asbesto:

- > 1.000.000 fibre di anfiboli (> 1 µm) per gr. di tessuto secco o
- > 1.000 corpuscoli di asbesto per gr. di tessuto secco

Sono suggeriti i seguenti valori di riferimento per stimare un raddoppio di rischio di TP:

- > 5.000.000 fibre di anfiboli (> 1 µm) per gr. di tessuto secco o
- > 15.000 corpuscoli di asbesto per gr. di tessuto secco

NB: asbestosi interpretata come surrogato di esposizione cumulativa

Indicatori biologici di esposizione ad amianto: proposta di valori limite di riferimento (2)

After Helsinki: a multidisciplinary review of the relationship between asbestos exposure and lung cancer, with emphasis on studies published during 1997-2004. (Henderson DW et al., 2004)

CONFERMATI I VALORI PROPOSTI NEL 1997

- come stima dell'esposizione cumulativa

SUGGERITO che

- l'esposizione cumulativa, su base probabilistica, dovrebbe essere considerato il maggior criterio per l'attribuzione causale del TP all'asbesto

RIBADITO che:

- il carico polmonare di fibre riflette prevalentemente la concentrazione di anfiboli ritenuti e non fornisce stime dell'esposizione cumulativa al solo crisotilo, a causa della sua bassa biopersistenza
- ogni laboratorio qualificato dovrebbe stabilire propri valori di riferimento



Asbestos Lung Burden in Necroscopic Samples from the General Population of Milan, Italy

Michelangelo Casali^{1†}, Michele Carugno^{2†}, Andrea Cattaneo³,
Dario Consonni⁴, Carolina Mensi⁴, Umberto Genovese¹, Domenico
Maria Cavallo³, Anna Somigliana⁵ and Angela Cecilia Pesatori^{2,4*}

1. Institute of Forensic Medicine, Università degli Studi di Milano, 20133 Milan, Italy

2. Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano, 20122 Milan, Italy

3. Department of Science and High Technology, Università degli Studi dell'Insubria, 22100 Como, Italy

4. Department of Preventive Medicine, Fondazione IRCCS Ca' Granda—Ospedale Maggiore Policlinico, 20122 Milan, Italy

5. Centre of Electron Microscopy, Lombardy Environmental Protection Agency (ARPA), 20124 Milan, Italy

*Author to whom correspondence should be addressed. Tel: +39-02-50320120; fax: +39-02-50320126; e-mail: angela.pesatori@unimi.it

†These authors contributed equally to this work.

Submitted 27 January 2015; revised version accepted 3 March 2015.

ABSTRACT

The present study analysed the asbestos lung burden in necroscopic samples from 55 subjects free from asbestos-related diseases, collected between 2009 and 2011 in Milan, Italy. Multiple lung samples were analysed by light microscopy (asbestos bodies, AB) and EDXA-scanning electron microscopy (asbestos fibres and other inorganic fibres). Asbestos fibres were detected in 35 (63.6%) subjects, with a higher frequency for amphiboles than for chrysotile. Commercial (CA) and non-commercial amphiboles (NCA) were found in roughly similar frequencies. The estimated median value was 0.11 million fibres per gram of dry lung tissue (mf g^{-1}) for all asbestos, 0.09 mf g^{-1} for amphiboles. In 44 (80.0%) subjects no chrysotile fibres were detected. A negative relationship between asbestos mass-weighted fibre count and year of birth (and a corresponding positive increase with age) was observed for amphiboles [-4.15% , 95% confidence interval (CI) = -5.89 to -2.37], talc (-2.12% , 95% CI = -3.94 to -0.28), and Ti-rich fibres (-3.10% , 95% CI = -5.54 to -0.60), but not for chrysotile (-2.84% , 95% CI = -7.69 to 2.27). Residential district, birthplace, and smoking habit did not affect the lung burden of asbestos or inorganic fibres. Females showed higher burden only for amphiboles (0.12 versus 0.03 mf g^{-1} in males, $P = 0.07$) and talc fibres (0.14 versus 0 mf g^{-1} in males, $P = 0.03$). Chrysotile fibres were shorter and thinner than amphibole fibres and NCA fibres were thicker than CA ones. The AB prevalence was 16.4% (nine subjects) with concentrations ranging from 10 to 110 AB g^{-1} dry, well below the 1000 AB g^{-1} threshold for establishing occupational exposure. No AB were found in subjects younger than 30 years. Our study demonstrated detectable levels of asbestos fibres in a sample taken from the general population. The significant increase with age confirmed that amphibole fibres are the most representative of cumulative exposure.

KEYWORDS: amphiboles; asbestos; fibre burden; fibre count; chrysotile

Carico polmonare di corpuscoli (CA) e di fibre (FA) di amianto in 55 soggetti non affetti da patologie a-c (residenti in MI, analisi Arpa).

AB in 9/55 soggetti (16.4%)

Concentrazioni:

Media = 35.5 g/tsp
range 10 - 110 g/tsp

AF in 35/55 soggetti (63.6%)

Concentrazioni di anfiboli:

Media = 90.000 ff g/tsp
range 40.000 – 1.200.000

Carico polmonare di corpuscoli di amianto

- L'osservazione di corpuscoli di amianto nel tessuto polmonare è indicativa di consistenti esposizioni (*Croch, 1994, Karjalainen 1996, Roogli 1983*)
- Concentrazioni di corpuscoli inferiori a 200 per gr. di tessuto secco polmonare possono essere rilevate presenti in soggetti della “popolazione generale” (*Dodson 1999*)
- Nel *Consensus Document* di Helsinki è riferito che valori superiori a 1.000 corpuscoli di amianto/gr. tessuto polmonare secco (o 100 corpi per gr di tessuto umido) identificano con elevata probabilità soggetti che sono stati esposti ad amianto sul lavoro (*Henderson 1997*)
- Elevate concentrazioni di corpuscoli di amianto sono state osservate in casi di mesotelioma e tumore polmonare analizzati in FVG (*Bianchi 1999, Bianchi 2001*)

Carico polmonare di fibre di amianto

Le concentrazioni di fibre di amianto rilevate al microscopio elettronico in campioni di tessuto polmonare sono il riflesso di numerose variabili tra cui:

1. Tipo di fibra ed entità dell'esposizione
2. Biopersistenza (> per anfiboli vs crisotilo)
3. Tempo trascorso tra fine esposizione ed analisi
4. Fattori individuali
5. Raccolta e preparazione del campione
6. Metodica di analisi e microscopio usato (TEM vs SEM)
7. Esperienza del laboratorio di analisi

Suggerita una concentrazione di 500.000 fibre di anfiboli/gr. tessuto secco polmonare per discriminare soggetti con mesotelioma da esposizione professionale rispetto alla popolazione generale (*Tuomi 1989, Tuomi 1991*)

Risultati

Tabella 1. Caratteristiche di 151 casi di tumore polmonare diagnosticati in lavoratori di un cantiere navale (1996-2015)

<i>variabili</i>		N°	% , media ±DS, range
Casi totali		151	100%
	maschi	151	97%
	femmine	0	3%
Periodo di diagnosi	1996-2000	16	10,6%
	2001-2005	28	18,5%
	2006-2010	55	36,4%
	2011-2015	52	34,4%
Stato in vita (dicembre 2015)	deceduti	131	86,7%
	viventi	20	13,3%
Autopsia	si	114	75,5%
	no	37	24,5%
Indicatori biologici di dose°	fibre asbesto	47	41,2%
	corpuscoli asbesto	38	33,3%
Patologie asbesto-correlate concomitanti*	placche pleuriche	135/151	89,4%
	asbestosi (istologiche)	46/114	40,3%
Livello esposizione	monitor. ambientale 1977 (ff/cc)	10	0-11,47
	basso >>>>>>> molto alto	??	??
Latenza convenzionale		148	49,7±11,2 30-72
Stima durata esposizione		148	19,8±10,4 2-39
Periodo di esposizione	prima del 1970	122	82,4%
	dopo il 1970	26	17,5%

° analisi effettuate nel Centro di Microscopia Elettronica ARPA Milano

* denominatore riferito al numero totale di casi in cui erano disponibili TC torace (placche pleuriche) e autopsie (asbestosi istologica)

segue risultati

Tabella 2. Analisi di fibre* e corpuscoli° di asbesto in lavoratori navalmeccanici deceduti con tumore polmonare (2010-2015)

indicatore	Fibre asbesto	Corpuscoli asb.
N° analisi	47	38
media	9.638.936	150.410
mediana	2.300.000	60.500
dev st.	14.800.014	219.877
min	140.000	1.500
max	54.000.000	930.000
EPA [^]	34 (72,3%)	38 (100%)
RR 2x [”]	39 (83%)	28 (73,6%)

* totali, in SEM (gr/tessuto secco polmonare)

° in MOCF (gr/tessuto secco polmonare)

[^] EPA: elevata probabilità di esposizione professionale ad asbesto

= AF anfiboli > 1 mil. o AB > 1.000

[”] RR 2x: concentrazioni cui è associato un eccesso di TP circa doppio

= esposizione cumulativa a 25 ff/cc/anni o

= concentrazione di AF > 5 mil. o AB > 15.000

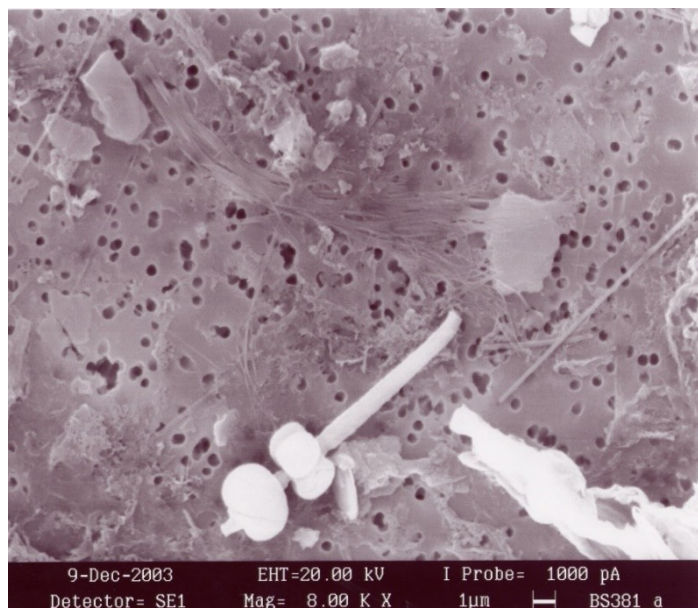


Foto A. Somigliana ARPA Milano

Tabella 3. Distribuzione delle analisi di fibre* e corpuscoli° di asbesto in presenza o assenza di asbestosi istologica (2010-2015)

indicatore	Fibre asbesto		Corpuscoli asbesto	
	asbestosi	non asbestosi	asbestosi	non asbestosi
N° analisi	14	33	12	26
media	25.942.857	2.722.121	339.916	62.946
mediana	26.000.000	1.200.000	180.000	37.000
dev st.	18.401.911	3.643.692	305.944	71.924
min	3.500.000	140.000	29.000	1.500
max	54.000.000	11.000.000	930.000	270.000

* In SEM, per gr/tessuto secco polmonare

° in MOCF, per gr/tessuto secco polmonare

segue risultati



Commento ai risultati

- Inaspettatamente alta la frequenza di asbestosi (di grado moderato) associate al TP, di cui circa il 90% misconosciute
- Buona correlazione tra concentrazioni di AF (anfibioli) e AB
- AF: valori medi di concentrazione di fibre totali da 2 (mediana) a 10 volte (media) il valore "limite" (ma con 27,6% di valori < al milione)
- AB: valori medi di concentrazione di corpuscoli da 5 (mediana) a 150 volte (media) il valore "limite", nessuno <
- Nei TP evidente correlazione tra presenza di asbestosi "istologica" e carico polmonare di AB e AF
- Il carico di AF decresce nei soggetti a più recente esposizione

III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of the Pleura. Epidemiology, Public Health and Occupational Medicine related issues

C. MAGNANI^{1,20*}, C. BIANCHI³, ELISABETTA CHELLINI⁴, D. CONSONNI⁵, BICE FUBINI^{2,20}, V. GENNARO⁶, A. MARINACCIO⁷, M. MENEGGOZZO⁸, D. MIRABELLI^{9,20}, E. MERLER¹⁰, F. MERLETTI^{2,9}, MARINA MUSTI¹¹, E. ODDONE¹², A. ROMANELLI^{1,6***}, B. TERRACINI^{9,20}, A. ZONA^{17***}, C. ZOCCHETTI¹⁶, M. ALESSI¹⁷, A. BALDASSARRE¹¹, IRMA DIANZANI^{18**}, MILENA MAULE⁹, CAROLINA MENSI^{4**}, S. SILVESTRI^{19*}

¹Cancer Epidemiology Unit, Dept. of Translational Medicine, University of Eastern Piedmont and CPO-Piemonte, Novara, Italy

²Dipartimento di Chimica, Università di Torino, Torino, Italy

³Center for the Study of Environmental Cancer, Italian League against Cancer, Monfalcone, Italy

⁴Unit of Environmental and Occupational Epidemiology, ISPO, Firenze, Italy

⁵Dipartimento di Medicina Preventiva Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

⁶COR Liguria del Registro Nazionale Mesoteliomi, Dipartimento Epidemiologia e Prevenzione - Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italy

⁷Italian National Workers' Compensation Authority (INAIL), Department of Occupational and Environmental Medicine, Epidemiology and Hygiene, Unit of Occupational and Environmental Epidemiology

⁸Medicina del Lavoro della Seconda Università di Napoli, Napoli, Italy

⁹Unit of Cancer Epidemiology, CPO-Piemonte and Department of Medical Sciences, Università di Torino; Torino, Italy

¹⁰Mesothelioma Register of the Veneto Region, Occupational Health Unit, Department of Prevention, Local Health Authority, Padua, Italy

¹¹Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Medicina del Lavoro "B. Ramazzini", Università degli Studi di Bari, Italy

¹²Department of Public Health, Experimental and Forensic Medicine, University of Pavia - Pavia, Italy

¹³Istituto di Medicina del Lavoro, Università di Torino, Italy

¹⁴Registro Mesoteliomi Regione Emilia-Romagna, AzUSL di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italy

¹⁵Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italy

¹⁶Struttura Sistemi di remunerazione e Epidemiologia, Direzione Generale Salute - Regione Lombardia, Milano, Italy

¹⁷Ministero della salute Direzione Generale della Prevenzione sanitaria - ROMA

¹⁸Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italy

¹⁹ISPO, Firenze, Italy

²⁰Centro Interdipartimentale "G. Scansetti" per lo Studio degli Amianti e di altri Particolati Nocivi, Università di Torino, Torino, Italy

KEY WORDS

Mesothelioma; pleura; asbestos

PAROLE CHIAVE

Mesotelioma; pleura; amianto

Pervenuto il 22.6.2015 - Accettato il 24.6.2015

Corrispondenza: Prof. Corrado Magnani, Cancer Epidemiology Unit, Dept. of Translational Medicine, University of Eastern Piedmont and CPO-Piemonte, Novara, Italy - E-mail: corrado.magnani@med.inipmn.it

* Group coordinator

** Contributed to the document but not component of the Consensus group

*** Could not participate in the group activity

Enrico Pira^{1,20} took part in the Consensus Conference activity but on April 8th asked not to sign the last version of the document, with no explanation.

Malgrado non riguardi il TP, nella III Conferenza, diversamente dalla II, si cita l'**autopsia**:

"Necroscopy should be practiced at a larger extent, in order to validate in vivo diagnoses"

"Autopsie dovrebbero essere effettuate, a scopo di validazione"

sollecitazione riduttiva:



-è contenuto il numero di autopsie strettamente necessarie per la conferma della diagnosi di in vita

-> utilità per valutare la presenza:

- di indicatori biologici di effetto
- di indicatori biologici di dose

Alcuni aspetti critici e riflessioni

- Presenza di elevate concentrazioni (10x) di AB e/o AF senza riscontro di asbestosi istologica, benchè “minima”, per 14 soggetti: accuratezza diagnostica?
- Analisi AF ripetute con discordanti risultati: campionamento?
- Plausibilità biologica di un “carico” polmonare di AB molto più elevato di AF rispetto ai “valori di riferimento”: solo clearance inferiore?
- Presenza di concentrazioni di anfiboli molto maggiori, spesso esclusive, vs crisotilo anche per esposti solo a quest’ultimo
- Analisi di AF dopo oltre 30 anni dalla cessata esposizione: fattore correttivo vs valori di riferimento?
- Ragionevole l’attribuzione di un’esposizione professionale “consistente” (compatibile con TP) in sola presenza di elevato carico di AB?

Conclusioni

- Autopsia strumento insostituibile per la stima dell'intensità dell'esposizione ad amianto in TP, permettendo diagnosi (istologica) di eventuale asbestosi e per determinare il carico residuo di AB e AF
- Gli indicatori di dose cumulativa (AF e AB) sono il gold standard; il ricorso a stime di intensità di esposizione semi-quantitative o da algoritmi ($< \text{vs} > 25 \text{ ff/cc/anni}$) risulta superfluo (oltrechè problematico).
- Autopsia anche come strumento di conferma diagnostica e causa morte
- Ingiustificabile il (persistente) scarso ricorso alla autopsia per le neoplasie asbesto-correlate; rilevante il ruolo dei Servizi PSAL nella loro implementazione a livello locale
- La presenza del fumo voluttuario non annulla, o riduce, il ruolo dell'esposizione ad amianto; se dimostrata rilevante lo rafforza

Ringrazio per lo sforzo di attenzione



Barcelona '62. foto di Xavier Miserach. Da «Photographv in Franco's Spain». Konemann editore