

CONVEGNO

Il mesotelioma

La ricerca attiva delle malattie lavoro-correlate

***Il mesotelioma maligno in Tribunale,
in scienza e coscienza***

Pietro Gino Barbieri

Medico del lavoro

Brescia, 17 novembre 2017

Una premessa di ordine storico

Medicina del Lavoro

Med Lav 2005; 96, 1: 3-23

Mesotelioma: il ruolo delle fibre ultrafini e conseguenti riflessi in campo preventivo e medico legale

G. CHIAPPINO

Università degli Studi di Milano, Centro di Studi e Ricerca sugli Effetti Biologici delle Polveri Inalate

KEY WORDS

Mesothelioma aetiology; m. pathogenesis; ultrashort and ultrathin fibers

SUMMARY

«Mesothelioma: the aetiological role of ultrathin fibres and repercussions on prevention and medical legal evaluation». Background: Mesothelioma has until now been considered to be a manifestation, occurring in the pleura and/or peritoneum, of the carcinogenic action of the total burden of inhaled asbestos fibres, in the same way as lung cancer. Because of the pathogenic potential of very low exposure levels, the fact that the onset of the neoplasm always occurs in the parietal pleura, and the absence of any synergism with smoking, which is typical in the case of carcinoma, it was suspected that aetiological differences existed but the reasons for such differences still could not be explained. In the past experimental results indicated the oncogenicity of very thin fibres but mesothelioma in practice was not exclusively linked to this specific dimensional size class. Objectives: The paper proposes to take full advantage of the significant knowledge that must emerge from research carried out in recent years and use this knowledge to reconstruct the mosaic of the aetiological pathogenesis of mesothelioma. Due consideration will also be given to the consequent new approach required in the field of medical-legal evaluation of cases and in the field of prevention. Results: The most important knowledge that must today be taken as certain is the fact that mesothelioma is not caused, as is the case for asbestosis, by all the fibres that are inhaled but only by the ultrathin fraction of these fibres, having diameter of 0.2 µm and length of only a few µm. Only fibres of this class of size can cross the pulmonary-pleural barrier and are, therefore, the causal agent of mesothelioma and other benign pleural manifestations (plaques). Moreover the ultrathin fibres that translocate from the lung to the pleura are not distributed casually on the parietal and visceral surfaces but move over the surfaces, to concentrate around the lymphatic reabsorption stomata situated on the parietal pleura. Due to their shape, the fibres cannot easily be absorbed into the stoma via the lymphatic flow and so remain clustered for an indefinite period of time among the mesothelial cells that surround the stoma. The concentration of ultrathin fibres in punctiform areas of the parietal pleura and the extremely long biopersistence of the amphiboles now finally explain how very low exposures can cause mesothelioma in susceptible subjects and why the neoplasm always occurs on the parietal pleura. Conclusions: In medical-legal assessments of cases of mesothelioma the etiological importance of the ultrathin fraction of fibres means that any assumption of the disease being avoidable must be discarded, at least up to the second half of the 1980's because until then this class of fibres, which today must be considered as the true causal agent of the neoplasm, was not visible under the optical microscope, nor could such fibres be measured or eliminated from the atmosphere of working environments. The filter materials available both for fixed ven-

Pervenuto il 15-12-2004 - Accettato il 12-1-2005

Corrispondenza: Prof. Gerolamo Chiappino, Università degli Studi di Milano, Centro di Studi e Ricerca sugli Effetti Biologici delle Polveri Inalate, Dipartimento di Medicina del Lavoro, Via San Barnaba, 8 20122 Milano - e-mail: fibre@unimi.it

La tesi avanzata:

“.... il mesotelioma non è causato, come la asbestosi, da tutte le fibre inalate ma soltanto dalla quota ultrafine....”
“ mesotelioma prevedibile, non prevenibile”

Tra le sicurezze perentorie presentate:

- *“.... Nella valutazione medico-legale dei casi di mesotelioma la rilevanza eziologica della quota ultrafine di fibre porta ad escludere ogni ipotesi di evitabilità della malattia almeno fino alla seconda metà degli anni '80. ...”*
- *“Trascorso un primo periodo di significativa esposizione ... esposizioni ulteriori debbono essere considerate prive di rilevanza eziologica”*
- *“.. Rendere edotti i lavoratori e i controlli sanitari periodici costituivano misure del tutto prive di efficacia preventiva”*



ASL della provincia di Brescia



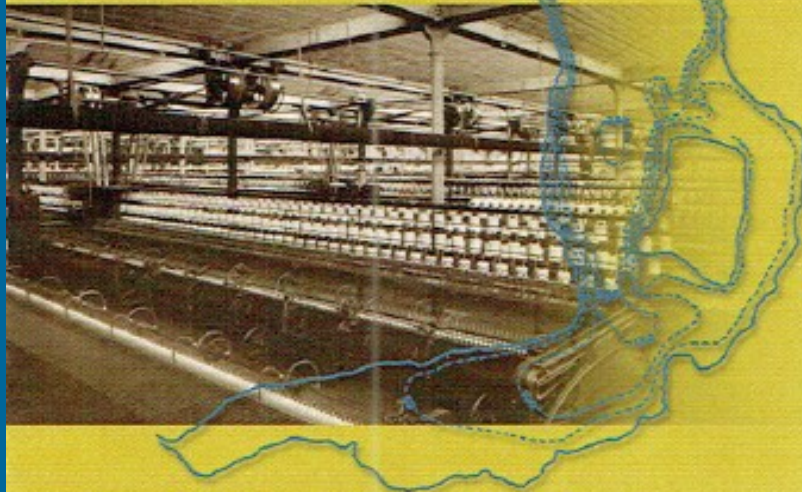
Regione Lombardia

Con il Patrocinio di: Regione Lombardia
Università degli Studi di Brescia

Convegno Nazionale

MESOTELIOMI MALIGNI NEL BASSO LAGO D'ISEO

Un'epidemia
da esposizione
ad amianto
nel settore tessile:
prevenzione, sorveglianza epidemiologica,
indennizzo, responsabilità



Lunedì 22 maggio 2006 Iseo (Brescia)
Auditorium dell'Istituto di istruzione superiore

Dalla epidemia di mesoteliomi del basso lago d'Iseo

un'occasione di riflessione sui determinanti del rischio e della prevenibilità del mesotelioma:

- ruolo delle dimensioni delle fibre nell'insorgenza del mesotelioma
- relazione dose-risposta nel mesotelioma
- ruolo delle esposizioni "successive"
- efficacia delle misure di prevenzione tecnica e protezione personale

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione Italiana di epidemiologia ANNO 31 (1) LUGLIO-AGOSTO 2007 SUPPLEMENTO 1

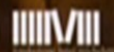
a cura di Pietro Gino Barbieri

Mesoteliomi maligni nel basso lago d'Iseo

Un'epidemia da esposizione ad amianto
nel settore tessile: prevenzione, sorveglianza,
indennizzo, responsabilità

Malignant mesotheliomas in the Lower Iseo lake area

An asbestos induced epidemics in textile workers:
prevention, surveillance, compensation, liability



SEMINARIO

**I determinanti
del rischio e della prevedibilità
del mesotelioma nel dibattito attuale**
*Determinants of risk and predictability of mesothelioma
in the current debate*

Introduzione

Introduction

Susanna Cantoni, Lella Della Torre, Paolo Ricci

p. 42

Fibre di amianto e patogenesi del mesotelioma

Asbestos fibers and mesothelioma pathogenesis

Franco Molit, Lorenzo Tomatis

p. 43

**L'incidenza del mesotelioma diminuisce parallelamente
alla diminuzione o all'interruzione dell'esposizione
ad amianto: una conferma della relazione dose-risposta,
non priva di implicazioni preventive**

*Mesothelioma incidence decreases parallel to asbestos
exposure decrement or interruption: a confirmation of a dose-
response relationship, with implications in public health*
Enzo Merler

p. 46

Amianto: una tragedia di lunga durata.

**Argomenti utili per una ricostruzione storica
dei fatti più rilevanti**

*Asbestos: a long lasting tragedy. Useful considerations
for a historical reconstruction of the most remarkable facts*
Francesco Carnevale

p. 53

**Tipologia di esposizione all'amianto e casistica
dell'Archivio Toscano Mesoteliomi Maligni:
prime indicazioni sull'efficacia delle misure
di prevenzione attuate dagli anni Settanta**

*Asbestos exposure circumstances and malignant mesothelioma
casuistry of the Tuscan Registry: preliminary indications on the
efficacy of dust control measures introduced during the Seventies*
Stefano Silvestri, Alessandra Benvenuti

p. 75

Dimensioni delle fibre di asbesto e idoneità dell'esposizione per l'induzione del mesotelioma

In patologia umana le fibre più cancerogeneticamente attive nei confronti del mesotelioma sono quelle più lunghe e sottili (Wagner e Pooley, 1986; *ATSDR, Asbestos Expert Panel Report* NYC 2002)

Esperienze più recenti consentono di confermare che le diverse fibre sono *“tutte associate con aumentato rischio di mesotelioma in relazione alla lunghezza”* (McDonald et al. 2001).

- *“le fibre di asbesto di tutte le lunghezze inducono risposte patologiche, e cautela si dovrebbe usare quando si tenta di escludere qualche popolazione di fibre inalate, in base alla loro lunghezza, dalla contribuzione al potenziale sviluppo di malattie asbesto-correlate”* (Dodson et al., 2003³⁹);

- e in particolare che *“Chiaramente, fibre del tipo e delle dimensioni note per essere associate con il maggiore rischio di mesotelioma migrano effettivamente, nei fatti, ai tessuti pleurici”* (Roggli e Sharma, 2004⁴⁰).

The Role of Asbestos Fiber Dimensions in the Prevention of Mesothelioma

LORENZO TOMATIS, MD, SUSANNA CANTONI, MD, FRANCESCO CARNEVALE, MD, ENZO MERLER, MD, FRANCO MOLLO, MD, PAOLO RICCI, MD, STEFANO SILVESTRI, OH, PAOLO VINEIS, MD, BENEDETTO TERRACINI, MD

A recent interpretation of the pathogenetic role of asbestos fiber size in the development of mesothelioma and in the possibility of mesothelioma prevention needs clarification. This point of view is based on a biased interpretation of the literature. Epidemiologic, experimental, and molecular evidence suggests that the arguments for the role of fiber size relative to dose, dose-response effect, and genetic susceptibility are scientifically unsound. Their proponent also states that means available in the past for the implementation of dust-control measures and/or personal protective equipment would not have contributed to reducing the frequency of mesothelioma among exposed subjects, an argument again based on invalid assumptions. *Key words:* asbestos; mesothelioma; prevention.

INT J OCCUP ENVIRON HEALTH 2007;13:64-69

An unsound hypothesis, positing a role for fiber size in the pathogenesis of mesothelioma and

Chiappino's published interpretations need to be corrected or clarified with respect to:

1. the role of fiber dimensions (length and diameter);
2. the alleged predictability, but not preventability, of mesotheliomas until the 1980s, and role of exposure dose and the dose-response effect;
3. the alleged role of genetic susceptibility in determining the risk of developing mesothelioma; and
4. the alleged uselessness of dust control measures and ineffectiveness of personal respiratory protection equipment for reducing exposures.

The Role of Fiber Dimensions

Chiappino states as a given fact that only "ultrashort" and "ultrathin" asbestos fibers are able to reach the parietal pleura and lead to the development of malignant pleural mesothelioma. His statement is based

Sulla tesi della "trigger dose" del prof. G. Chiappino

MORTE PER MESOTELIOMA: NESSO CAUSALE, COLPA, GARANTI, SINDACATO PARTE CIVILE

Cassazione penale sez. IV, 25 settembre 2014 (u.p. 12 giugno 2014), n. 39516 – Pres. Brusco – Est. Grasso – P.M. (Conf.) Stabile – Ric. Lania e altro

Presentiamo una nuova, fondamentale sentenza che ribadisce ancora una volta il ritorno della Corte Suprema alle posizioni a lungo assunte in tema di tumori professionali e inopinatamente messe in discussione dalla singolare Cass. 13 dicembre 2010, Cozzini e altri (sull'argomento v. Guariniello, *Il T.U. Sicurezza sul Lavoro commentato con la giurisprudenza*, VI edizione, Milano, 2014, 1225 ss.).

Al centro dell'attenzione questa volta si colloca uno stabilimento siderurgico in cui «almeno fino agli anni ottanta del secolo scorso era stato fatto largo uso di materiali in amianto, in particolare le cd. coperte utilizzate quali coibentanti, sia per proteggere i lavoratori e gli strumenti dalle alte temperature, sia per assicurare un lento raffreddamento dei pezzi lavorati, così da permetterne solidificazione a regola d'arte.» Per omicidio colposo in danno di un lavoratore furono condannati due dirigenti dello stabilimento (con riguardo ad altri casi il reato risultò prescritto).

A) Nel confermare la condanna, a proposito del nesso causale, la Sez. IV prende atto che «i lavoratori, almeno sino agli anni ottanta del secolo scorso, erano stati posti a contatto di cospicue concentrazioni di fibre», e che, in particolare, «un lavoratore venne posto a contatto intenso con le

dubbi interni (l'autocontraddittorietà o l'incapacità esplicativa) o esterni (l'esistenza di una ipotesi alternativa dotata di razionalità e plausibilità pratica).»

Ribadisce che «non assume rilievo decisivo l'individuazione dell'esatto momento d'insorgenza della patologia, dovendosi reputare prevedibile che la condotta doverosa avrebbe potuto incidere positivamente anche solo sul suo tempo di latenza», e che «ampiamente motivata appare la statuizione gravata nella parte in cui, giudicata inattendibile la teoria della cd. "trigger dose", assume che il mesotelioma è patologia dose-dipendente.»

Rileva come «da una conclusione scientificamente non contestabile dello studioso Irving Selikoff si era giunti ad elaborare l'inaccettabile tesi secondo la quale poiché l'insorgenza della patologia degenerativa era causata anche dalla sola iniziale esposizione (cd. "trigger dose" o "dose killer"), tutte le esposizioni successive, pur in presenza di concentrazioni anche elevatissima di fibre tossiche, dovevano reputarsi ininfluenti», e acutamente osserva che «trattasi di una vera e propria distorsione dell'intuizione del Selikoff, il quale aveva voluto solo mettere in guardia sulla pericolosità del contatto con le fibre d'amianto, potendo l'alterazione patologica essere stimolata anche solo da brevi contatti e in presenza di percentuali di dispersione nell'aria modeste», «non già che si fosse in presenza, vera e propria anomalia mai registrata nello studio delle affezioni oncologiche, di un processo cancerogeno indipendente dalla durata e intensità dell'esposizione.»

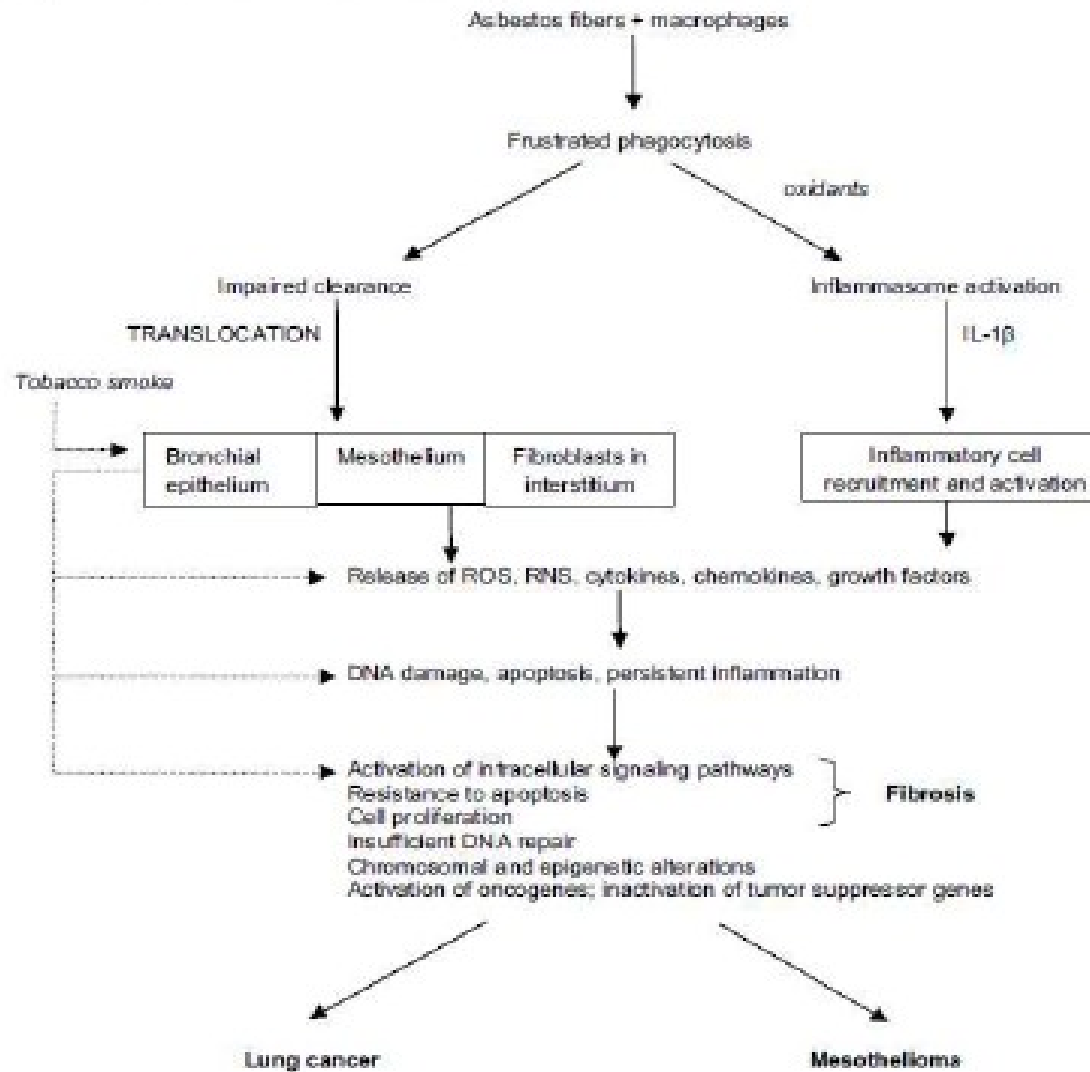
Nota ancora che «la molteplicità di alterazioni innestate dall'isolazione delle fibre tossiche e nocive del materiale

Il mesotelioma maligno in tribunale: argomenti scientifici oggetto di controversia tra specialisti ed esperti, consulenti tecnici e periti

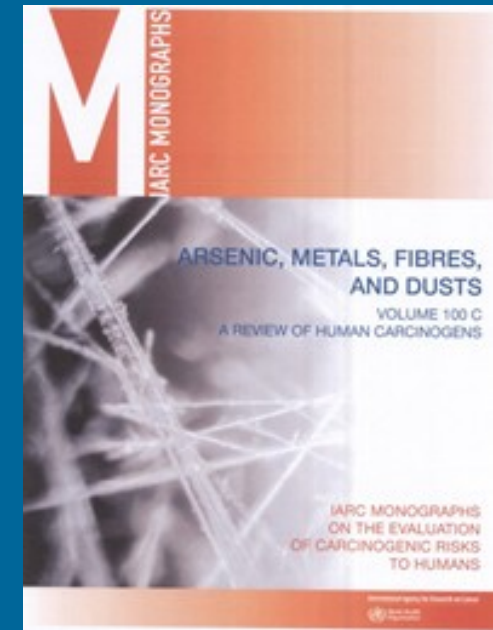
- **Modello multistadio della cancerogenesi**
- **Certezza diagnostica e causa di morte**
- **Latenza preclinica**
- **Determinanti del rischio:**
 - **relazione dose-risposta**
 - **dose cumulativa**
 - **latenza convenzionale ed “effetto acceleratore”**
 - **ruolo causale delle esposizioni “successive”**

Efficacia delle misure di prevenzione

Fig. 4.2 Proposed mechanism for the carcinogenicity of asbestos fibres



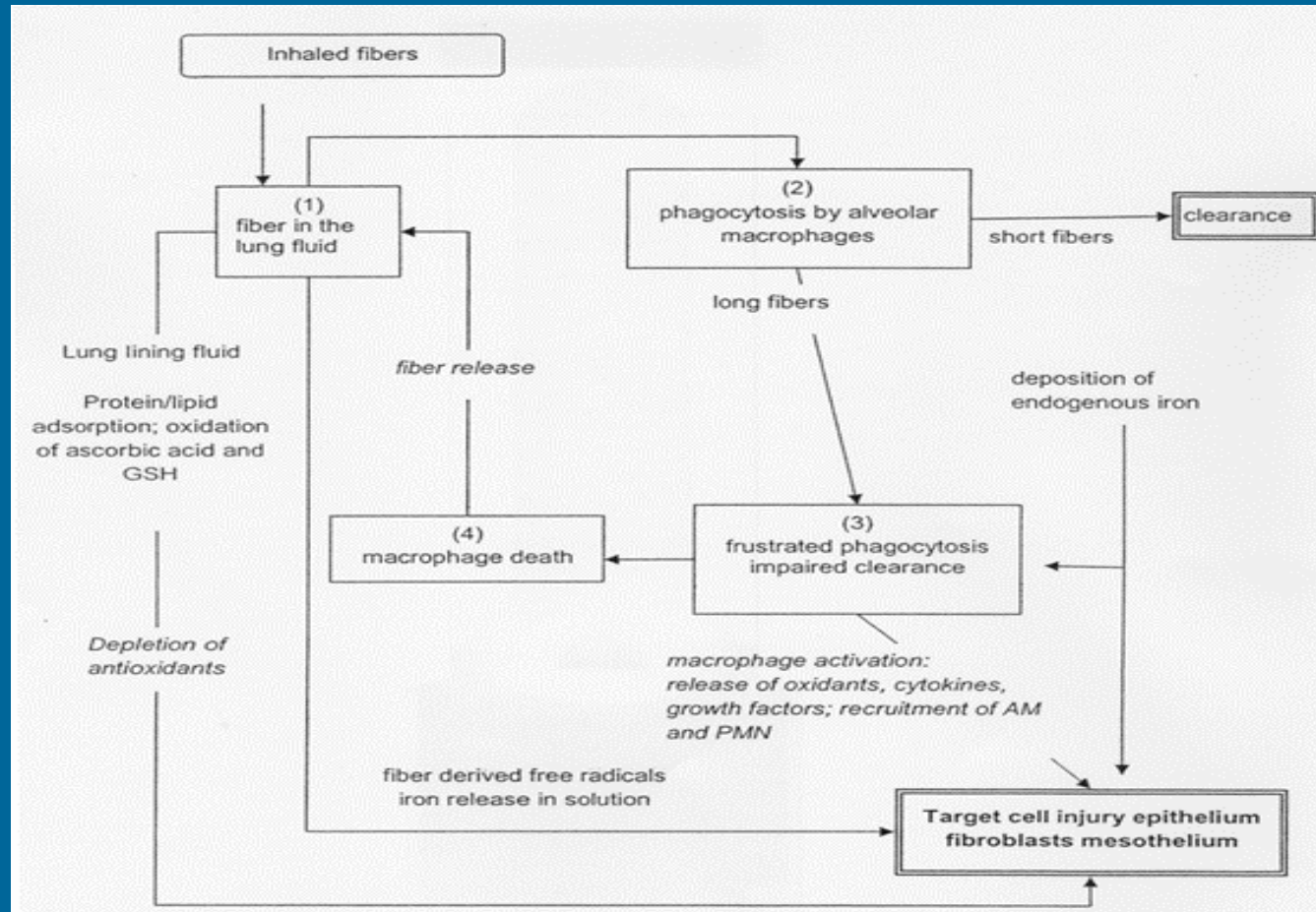
IL-1 β , Interleukin -1 β ; RNS, reactive nitrogen species; ROS, reactive oxygen species.
Adapted from Shukla et al. (2003), Kane (2006), Nymark et al. (2008)



4.3. Meccanismi di carcinogenesi delle fibre di asbesto

Meccanismi di azione dell'amianto

Figura 1. Proprietà fisico-chimiche coinvolte nell'attività biologica delle fibre di amianto



Fonte:
Committee
on Asbestos

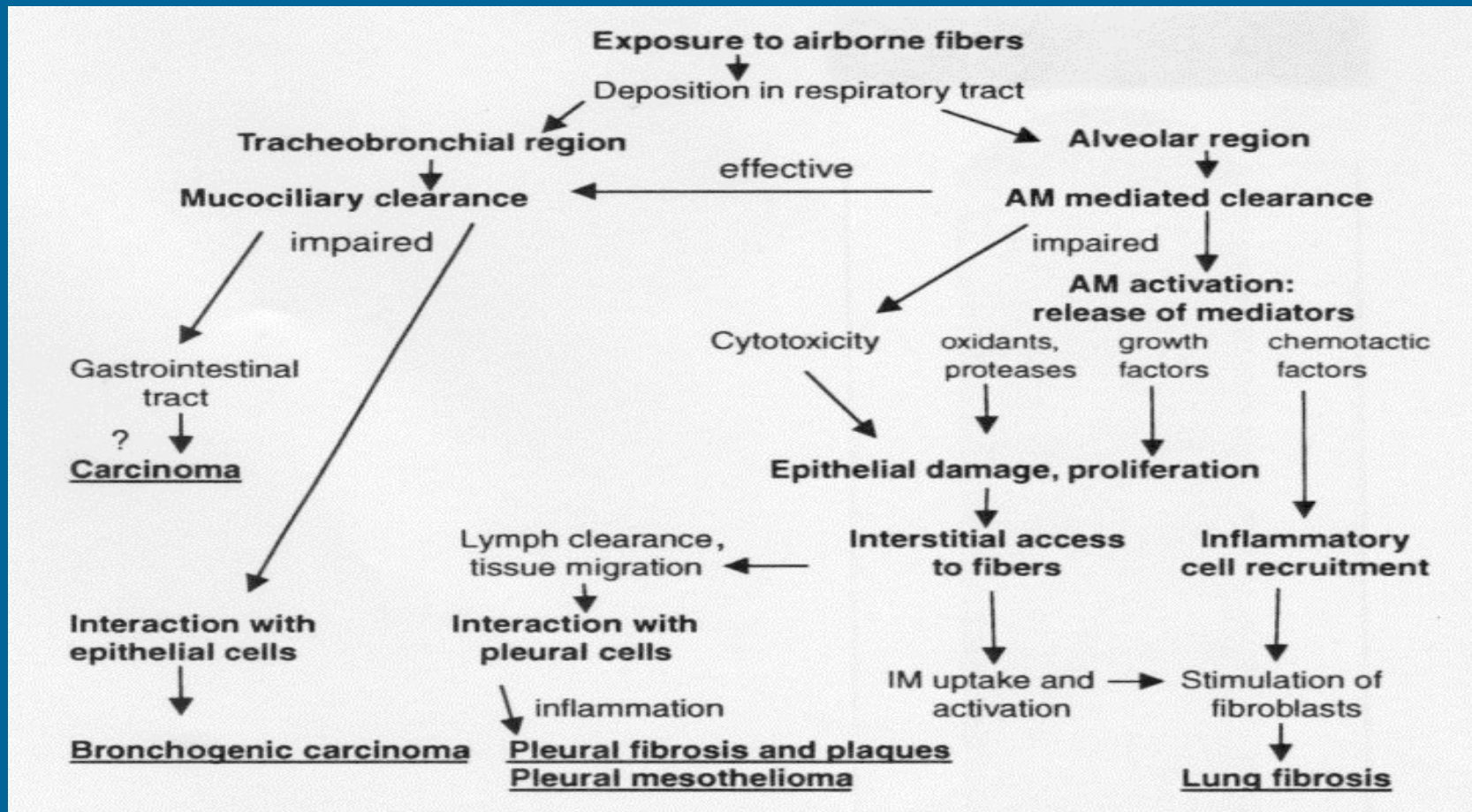
Asbestos
selected
cancer

The
National
Academic
Press
Washington
2006

Fonte: adattata da Fubini e Otero, 1999; Fubini e Fenolio, 2007.

Meccanismi di azione dell'amianto

Figura 2. Traslocazione delle fibre di asbesto inalate e patologie polmonari sulla salute



Legenda: AM: macrofago alveolare; IM: macrofago interstiziale.

Fonte: Oberdöster, 1996, 9.

Fonte: Committee on Asbestos Selected Cancer The National Academic Press Washington 2006

Meccanismi di azione dell'amianto

Meccanismi diretti

Mechanism	Experimental Endpoints	Referen
<i>Genotoxic</i>	Oxidized bases DNA breaks Aneuploidy	Chao et Review Review (1996)
	Mutations Deletions	Park an Review
<i>Nongenotoxic</i>		
Mitogenic	Target cell proliferation Binding to or activation of surface receptors Growth factor expression Activation of signaling pathways	BéruBé Boylan Liu et a Review et al.
	Cytotoxic	Broadd Levre Review
	Apoptosis	
	Necrosis	

SOURCE: Bernstein et al. (2005).

Questi multipli meccanismi diretti e indiretti sono stati ipotizzati come risultato di studi cellulari in vitro e di studi sperimentali acuti e sub-cronici; essi portano a concludere che l'amianto rappresenta in tutta probabilità un cancerogeno capace di agire nei diversi stadi del processo di cancerogenesi sia per quanto riguarda il tumore del polmone che per quanto riguarda il mesotelioma.

Senza sottovalutare il ruolo degli effetti diretti, da parte di numerosi ricercatori vi è stata recentemente molta attenzione a quello dell'*infiammazione persistente e cronica, anzi irreversibile*, determinata direttamente o indirettamente dai mediatori di infiammazione rilasciati dai macrofagi, danneggiati dalle fibre, e da altre cellule, quali leucociti polimorfonucleari e cellule epiteliali.

Meccanismi indiretti

Mechanisms	Referen
Cofactor with tobacco smoke	Review Nelson
Epigenetic gene silencing	Review
Persistent inflammation with secondary genotoxicity	Vallyat
Persistent inflammation with release of cytokines and growth factors	Review
Cofactor with SV40 virus	Review

SOURCE: Bernstein et al. (2005).

Sugli effetti genotossici rassegna di:

Yang H., Testa J.R., Carbone M.,
Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis and pathogenesis, in *Curr. Treat. Options Oncol.*, n. 9, pp. 147-157, 2008.

Origine clonale e natura multistadio del cancro

In alcuni dibattimenti si è sostenuto che, secondo più recenti concezioni della cancerogenesi, la teoria multistadiale risulterebbe superata o inadeguata.

Contrasta con questa concezione un consolidato corpo di conoscenze, aggiornato alla luce di nuovi studi e riflessioni conseguenti, tra cui:

- Stratton MR, 2011
- Luzzato L, Pandolfi PP, 2015
- Martincorena I, Campbell PJ, 2015

Autorevoli testi di respiro internazionale trattano la materia presentando analoghe concezioni e conclusioni, tra cui:

- Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th edition, 2012
- Weinberg, *"The biology of cancer"* 2014

In conclusione,

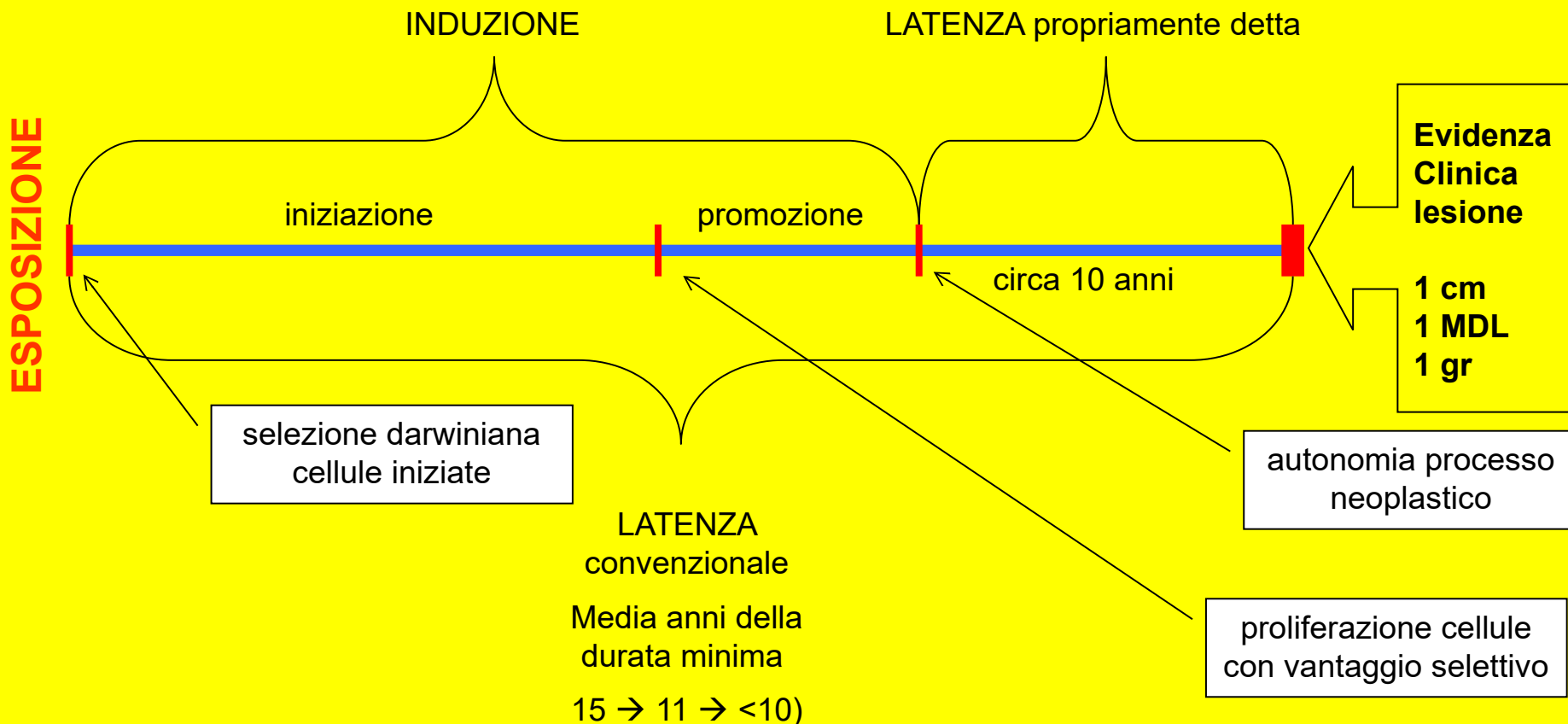
L'amianto è un cancerogeno "completo", ossia in grado di agire nel processo cancerogenetico multistadio:

- **nelle fasi iniziali (iniziazione) determinando danni irreversibili al patrimonio genetico cellulare (effetto genotossico)**
- **successivamente (promozione) determinando stimoli proliferativi cellulari che rendono le cellule iniziate capaci di crescita autonoma (proliferazione)**

Queste azioni sono favorite dalla bio-persistenza delle fibre nel polmone e dal loro progressivo accumulo con il mantenimento dell'esposizione

Evidenze modellistica sviluppo neoplastico

Collins 1956, Geddes 1979, Tannok 1983, Flora 1996, Robbins 1999, Bonadonna 2000



Lanpher 1992, Roggli 1994,
Churg 1995, Magnani 1996,
IARC 1998, Bianchi 2001

PG Barbieri

Sulla certezza diagnostica del mesotelioma maligno e sulla causa di morte

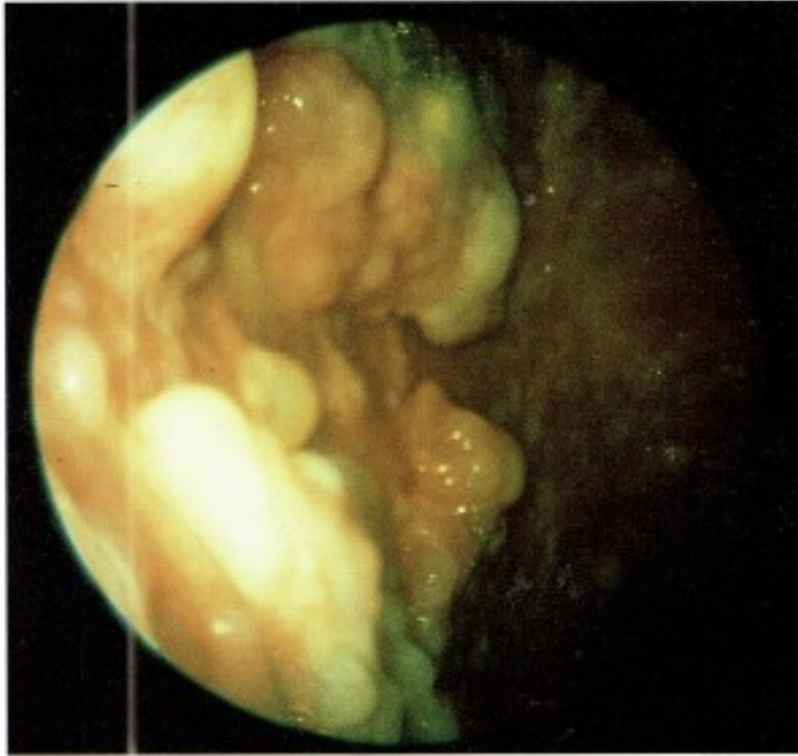
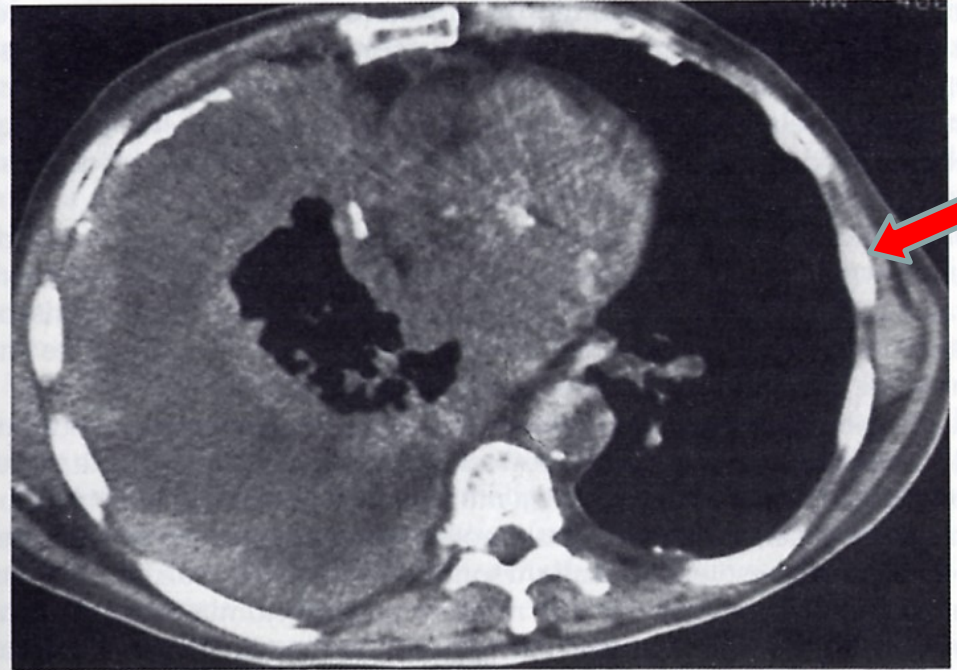


Fig. 3 – Mesotelioma epitelioide: nodulazioni e grossolane vegetazioni bianco-giallastre aggettano dalla pleura parietale destra.



mesotelioma con placche pleuriche bilaterali calcifiche

Grande enfasi dei consulenti tecnici della difesa sulla difficoltà della diagnosi

Importanti statuizioni derivano da consensus conferences

Cos'è una consensus conference

E' una metodologia per rispondere a quesiti relativi all'efficacia, ai rischi e alle applicazioni cliniche di interventi biomedici o di sanità pubblica, oggetto di specifiche controversie nella pratica clinica, orientandone anche la ricerca futura.

Si realizza attraverso la produzione di rapporti di valutazione della letteratura scientifica, discussi da una "Giuria" composta da professionisti sanitari e da altre figure professionali e sociali.

Il modello delle Consensus Conference (CC) è stato sviluppato negli USA da parte del National Institute of Health (NIH) negli anni '70, come metodo per affrontare problemi complessi concernenti gli interventi sanitari e per orientare la ricerca. La CC intende definire lo "stato dell'arte" rispetto ad uno specifico problema assistenziale, attraverso un processo esplicito in cui le informazioni scientifiche vengono valutate e discusse da una "Giuria", composta non solo da professionisti sanitari, ma anche da altre componenti professionali e sociali.

Consensus report

Scand J Work Environ Health 1997;23:311—6

Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution

The International Expert Meeting on Asbestos, Asbestosis, and Cancer was convened in Helsinki on 20—22 January 1997 to discuss disorders of the lung and pleura in association with asbestos and to agree upon state-of-the-art criteria for their diagnosis and attribution with respect to asbestos. The group decided to name this document *The Helsinki Criteria*.

The requirement for diagnostic criteria was perceived in part because of new developments in diagnostic methods, with better identification of asbestos-related disorders. Such developments enhance awareness of health hazards imposed by asbestos, lead to practical prevention and appropriate compensation, and also provide an opportunity to carry out international comparisons. They also provide possible models for the risk assessment of other mineral dusts.

The meeting was attended by 19 participants from 8 countries not producing asbestos. The chairmen were Professor Douglas W Henderson (Flinders Medical Centre, Australia) and Professor Jorma Rantanen (Finnish Institute of Occupational Health, Finland). The group was a multidisciplinary gathering of pathologists,

tos-induced lung cancers are estimated to occur annually in the population of approximately 800 million people.

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. Dust measurements can be used in the estimation of past fiber levels at typical workplaces and in the use of asbestos-containing materials. A cumulative fiber dose, as expressed in fiber-years per cubic centimeter, is an important parameter of asbestos exposure.

The clinical diagnosis of asbestos-related diseases is based on a detailed interview of the patient and occupational data on asbestos exposure and appropriate latency, signs and symptoms, radiological and lung physiology findings, and selected cytological, histological and other laboratory studies. Histopathological confirmation is required for suspected asbestos-related malignancies and for the resolution of differential diagnoses. A multidisciplinary approach is suggested for the evaluation of problem cases.

Mesothelioma

Malignant mesothelioma affecting any serosal membrane may be induced by asbestos inhalation. The histological, immunohistochemical and ultrastructural markers for the diagnosis of mesothelioma are well established. Expert opinion should be sought on atypical cases, or on those in which the diagnosis is uncertain because of discordant findings or in which the amount of material available is insufficient for definite diagnosis. Mesothelioma is frequently presented with pleural effusion, dyspnea, and chest pain.

With the exception of certain histological types of mesothelioma that are benign or of uncertain or borderline malignant potential (eg, multicystic mesothelioma, benign papillary mesothelioma), all types of malignant mesothelioma can be induced by asbestos, with the amphiboles showing greater carcinogenic potency than chrysotile.

A lung fiber count exceeding the background range for the laboratory in question *or* the presence of radiographic or pathological evidence of asbestos-related tissue injury (eg, asbestosis or pleural plaques) *or* histopathologic evidence of abnormal asbestos content (eg, asbestos bodies in histologic sections of lung) should be sufficient to relate a case of pleural mesothelioma to asbestos exposure on a probability basis. In the

absence of such markers, a history of significant occupational, domestic, or environmental exposure to asbestos will suffice for attribution. There is evidence that peritoneal mesotheliomas are associated with higher levels of asbestos exposure than pleural mesotheliomas are. In some circumstances, exposures such as those occurring among household members may approach occupational levels.

The question is unresolved of whether or not a case of mesothelioma for which the lung fiber count falls within the range recorded for unexposed urban dwellers is related to asbestos. More information is needed regarding the interpretation of fiber burdens in the pleura or samples of tumor tissue before these measures can be used for the purposes of attribution.

The following points need to be considered in the assessment of occupational etiology:

- The great majority of mesotheliomas are due to asbestos exposure.
- Mesothelioma can occur in cases with low asbestos exposure. However, very low background environmental exposures carry only an extremely low risk.
- About 80% of mesothelioma patients have had some occupational exposure to asbestos, and therefore a careful occupational and environmental history should be taken.
- An occupational history of brief or low-level exposure should be considered sufficient for mesothelioma to be designated as occupationally related.
- A minimum of 10 years from the first exposure is required to attribute the mesothelioma to asbestos exposure, though in most cases the latency interval is longer (eg, on the order of 30 to 40 years).
- Smoking has no influence on the risk of mesothelioma.

Mesothelioma

“With the exception of certain histological types of mesothelioma that are benign or of an uncertain malignant potential (eg, multicystic mesothelioma, benign papillary mesothelioma), all types of malignant mesothelioma can be induced by asbestos with the amphiboles showing greater carcinogenic potency than chrysotile.”

On requirements for and documentation of asbestos exposure to attribute causation:

- “A lung fibre count exceeding the background range for the laboratory in question.” This is different and lower from the threshold value for persons with a high probability of exposure to asbestos dust at work mentioned earlier in the ‘general considerations’ paragraph.

6

Scand J Work Environ Health 2015, vol 41, no 1

Consensus report Helsinki 2014

Elementi utili per l’attribuzione del nesso di causa tra esposizione ad amianto e mesotelioma:

- indicatori di dose interna
- indicatori di effetto
- storia di esposizione

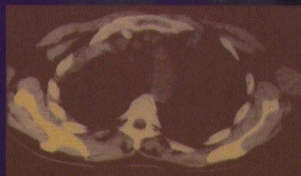
- “or the presence of radiographic or pathological evidence of asbestos related tissue injury (e.g. asbestosis or pleural plaques)
- “or histopathological evidence of abnormal asbestos content (e.g. asbestos bodies in histological sections of lung) should be sufficient to relate a case of mesothelioma to asbestos exposure on a probability basis.

In the absence of such markers a history of significant occupational, domestic or environmental exposure will suffice for attribution. There is evidence that peritoneal mesotheliomas are associated with higher levels of asbestos exposure than pleural mesotheliomas.”

Un autorevole punto di
riferimento
bibliografico anche per
la diagnosi clinica

Mesothelioma

Edited by
Bruce W.S. Robinson
A. Philippe Chahinian



MARTIN DUNITZ

Edizione 2002

PG Barbieri

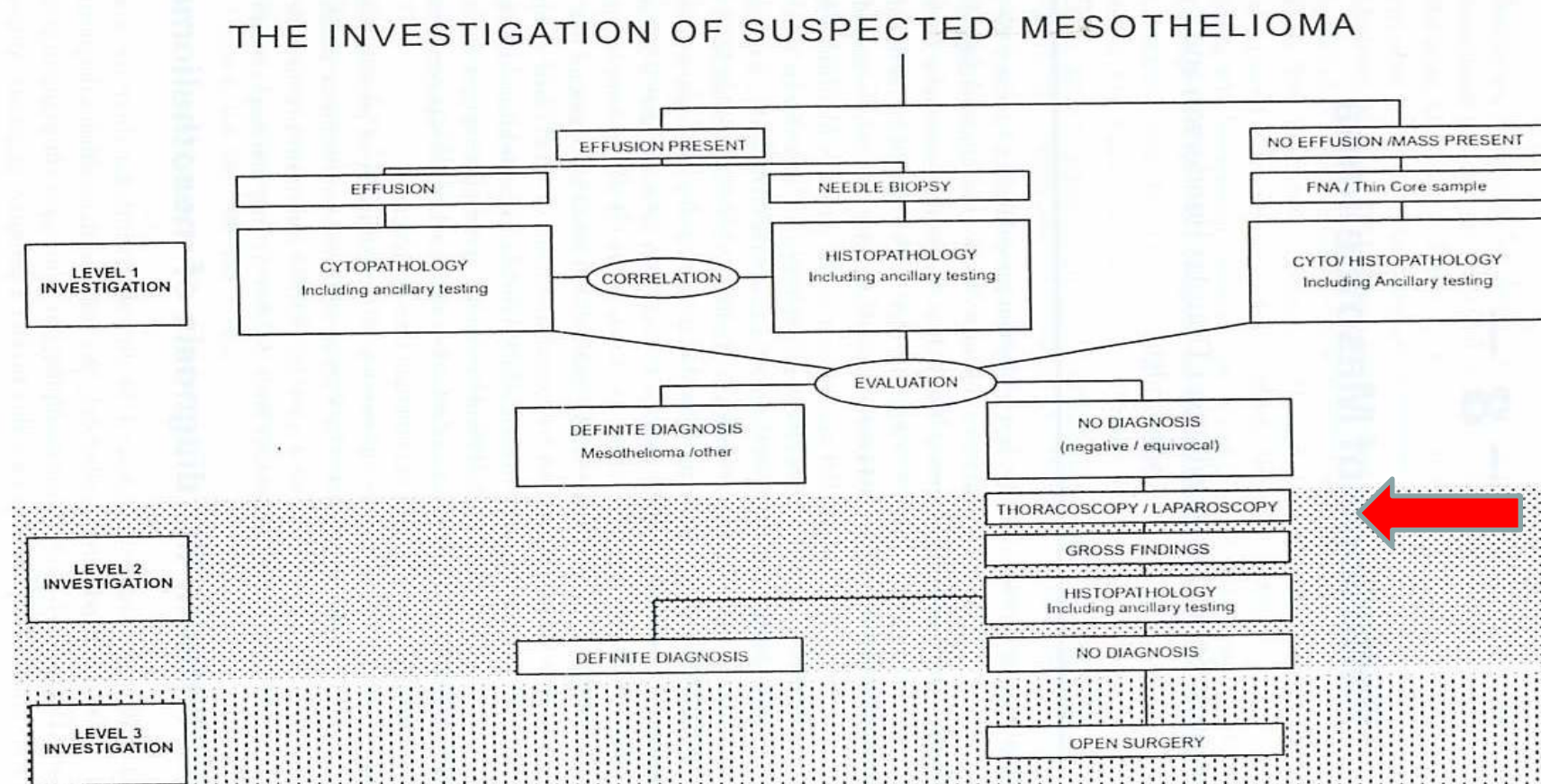


Figure 8.1. A diagnostic pathway. (After Henderson et al., Malignant mesothelioma, Hemisphere, 1992.)

Protocollo diagnostico largamente seguito nei principali ospedali italiani

Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma

2012 Update of the Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group

Aliya N. Husain, MD; Thomas Colby, MD; Nelson Ordonez, MD; Thomas Krausz, MD; Richard Attanoos, MB, BS; Mary Beth Beasley, MD; Alain C. Borczuk, MD; Kelly Butnor, MD; Philip T. Cagle, MD; Lucian R. Chirieac, MD; Andrew Churg, MD; Sanja Dacic, MD, PhD; Armando Fraire, MD; Francoise Galateau-Salle, MD; Allen Gibbs, MD; Allen Gown, MD; Samuel Hammar, MD; Leslie Litzky, MD; Alberto M. Marchevsky, MD; Andrew G. Nicholson, DM; Victor Roggli, MD; William D. Travis, MD; Mark Wick, MD

Accepted for publication June 13, 2012.

Published as an Early Online Release August 28, 2012.

From the Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois (Drs Husain and Krausz); the Department of Pathology, Mayo Clinic Arizona, Scottsdale (Dr Colby); the Department of Pathology, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas (Dr Ordonez); the Department of Cellular Pathology, University Hospital Llandough, Cardiff, United Kingdom (Mr Attanoos); the Department of Pathology, Mount Sinai Hospital, New York, New York (Dr Beasley); the Department of Pathology, Columbia University Medical Center, New York, New York (Dr Borczuk); the Department of Pathology, University of Vermont College of Medicine, Burlington (Dr Butnor); the Department of Pathology & Genomic Medicine, The Methodist Hospital, Houston, Texas (Dr Cagle); the Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts (Dr Chirieac); the Department of Pathology, University of British Columbia, Vancouver, Canada (Dr Churg); the Department of Pathology, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania (Dr Dacic); the Department of Pathology, University of Massachusetts, Worcester (Dr Fraire); Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Caen-Cedex, France (Dr Galateau-Salle); the Department of Histopathology, Llandough Hospital, Penarth, South Glamorgan, United Kingdom (Dr Gibbs); PhenoPath Laboratories, Seattle, Washington (Dr Gown); Diagnostic Specialties Laboratory, Bremerton, Washington (Dr Hammar); the Department of Pathology & Laboratory Medicine, University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia (Dr Litzky); the Department of Pathology, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California (Dr Marchevsky); the Department of Histopathology, Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom (Mr Nicholson); the Department of Pathology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina (Dr Roggli); the Department of Pathology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York (Dr Travis); and the Department of Pathology, University of Virginia Medical Center, Charlottesville (Dr Wick).

Dr Churg serves as a consultant to law firms in asbestos litigations. Dr Gibbs undertakes medicolegal work related to mesothelioma. Dr Roggli testifies as an expert witness in asbestos litigations. The other authors have no relevant financial interest in the products or companies described in this article.

Presented at the Pulmonary Pathology Society companion meeting in conjunction with the United States and Canadian Academy of Pathology annual meeting; March 17, 2012; Vancouver, British

• **Context.**—Malignant mesothelioma (MM) is an uncommon tumor that can be difficult to diagnose.

Objective.—To provide updated practical guidelines for the pathologic diagnosis of MM.

Data Sources.—Pathologists involved in the International Mesothelioma Interest Group and others with an interest in the field contributed to this update. Reference material includes peer-reviewed publications and textbooks.

Conclusions.—There was consensus opinion regarding (1) distinction of benign from malignant mesothelial proliferations (both epithelioid and spindle cell lesions), (2) cytologic diagnosis of MM, (3) key histologic features of pleural and peritoneal MM, (4) use of histochemical and immunohistochemical stains in the diagnosis and differential diagnosis of MM, (5) differentiation of epithelioid MM from various carcinomas (lung, breast, ovarian, and colonic adenocarcinomas, and squamous cell and renal cell carcinomas), (6) diagnosis of sarcomatoid mesothelioma, (7) use of molecular markers in the diagnosis of MM, (8) electron microscopy in the diagnosis of MM, and (9) some caveats and pitfalls in the diagnosis of MM. Immunohistochemical panels are integral to the diagnosis of MM, but the exact makeup of panels used is dependent on the differential diagnosis and on the antibodies available in a given laboratory. Immunohistochemical panels should contain both positive and negative markers. It is recommended that immunohistochemical markers have either sensitivity or specificity greater than 80% for the lesions in question. Interpretation of positivity generally should take into account the localization of the stain (eg, nuclear versus cytoplasmic) and the percentage of cells staining (>10% is suggested for cytoplasmic membranous markers). These guidelines are meant to be a practical reference for the pathologist.

(Arch Pathol Lab Med. 2013;137:647–667; doi: 10.5858/arpa.2012-0214-OA)

IMIG 2012 Consensus Statement

“The diagnosis of MM should always be based on the results obtained from adequate biopsy in the context of appropriate clinical, radiologic, and surgical findings.”

Malignant Mesothelioma Diagnosis

Qudsia Arif, MB, BS; Aliya N. Husain, MD

• *Context.*—Malignant mesothelioma is a relatively rare pleural tumor that may mimic benign mesothelial lesions and various other tumors including carcinomas and sarcomas. This makes the diagnosis challenging for the pathologist.

Objective.—To provide a brief but useful update on the immunohistochemical, cytogenetic, and molecular markers that are currently available for the diagnosis of malignant mesothelioma.

Data Sources.—Reference materials including peer-reviewed publications, text books, and consensus opinion reports among pathologists.

Conclusions.—It is important to correlate histologic findings on adequate biopsy samples with clinical and radiologic features. Useful diagnostic mesothelial markers include calretinin, WT-1, cytokeratin 5/6, and D2-40 (podoplanin). It is recommended that at least 2 mesothelial and 2 carcinoma markers with greater than 80% sensitivity and specificity be used for the diagnosis of mesothelioma

when all clinical, radiologic, and histologic features are concordant. p16 deletion is reported in up to 70% of primary epithelioid and 90% to 100% of sarcomatoid pleural mesotheliomas. Presence of this homozygous gene deletion is so far the best indicator of mesothelioma. To date, this deletion has not been reported in any benign mesothelial lesion. The impact of various histologic patterns on the clinical and prognostic aspects of mesothelioma is addressed. The pleomorphic pattern, when present in more than 10% of tumor, translates into a highly aggressive behavior and is associated with poor survival. Recent studies have shown that the high-grade subgroup of deciduoid mesothelioma with pleomorphic histologic pattern also has a more aggressive clinical course. Nuclear grade (combination of nuclear atypia and mitotic count) may also prove to be an independent prognostic factor.

(*Arch Pathol Lab Med.* 2015;139:978–980; doi: 10.5858/arpa.2013-0381-RA)

Aggiornamento sui marcatori immunoistochimici, citogenetici e molecolari (2015)
Richiamato il concetto della necessaria valutazione integrata
di tutti gli elementi diagnostici disponibili

Stato dell'arte e prospettive
in materia di contrasto
alle patologie asbesto-correlate



sarcomi e altre neoplasie a cellule fusate per il MPM sarcomatoide e neoplasie miste (quali il sinovial sarcoma) per il MPM bifasico.

Sono però le tecniche immunoistochimiche quelle attualmente imprescindibili nella diagnosi istopatologica routinaria del MPM, anche se finora non esiste un unico marcatore tissutale assolutamente specifico e sensibile per MPM. La composizione del pannello di anticorpi dipende dalle problematiche di diagnosi differenziale istomorfologica di ogni singolo caso. Quando occorre distinguere il MPM epitelioide da un adenocarcinoma, l'eventualità più frequente nella pratica quotidiana, in accordo con le raccomandazioni dell'*International Mesothelioma Panel* della II *Consensus Conference Italiana* il pannello anticorpale deve includere almeno 2 marcatori positivi per mesotelio (calretinina e, a scelta, uno tra citocheratina 5/6, podo-

Diagnosi del mesotelioma maligno: ruolo dell'istologia e dell'immunoistochimica (IHC)

Premesso che:

- nella gran parte dei casi di mesotelioma maligno nella diagnosi posta in vita è presente l'istologia e per la quasi totalità è presente l'IHC;
- la proposta dell'IMIG (*International Mesothelioma Interest Group, Husain AN et al. 2013*) indica che:
 “.... la maggior parte dei mesoteliomi maligni viene rapidamente identificata o fortemente sospettata con la colorazione routinaria con ematossilina-eosina”
- talvolta l'interpretazione della positività/negatività dei marcatori usati nel pannello non risulta agevole;
- l'importanza di aspetti clinici e patologici diversi dai risultati delle prove IHC emerge dalla *Consensus Conference* di Helsinki 2014

la diagnosi di mesotelioma scaturisce dalla valutazione integrata di tutti gli elementi clinici, istopatologici e strumentali a disposizione, non ignorando ipotesi diagnostiche alternative compatibili

On the diagnosis of malignant pleural mesothelioma: a necropsy-based study of 171 cases (1997-2016)

Barbieri PG, Mirabelli D, Magnani C, A. Brollo. Submitted to *Tumori Journal*

Scopo dello studio: valutare la concordanza tra diagnosi di mesotelioma maligno della pleura (MPM) posta in vita e tramite autopsia.

Soggetti considerati: 171 pazienti con diagnosi certa o sospetta di MPM (166 M, 5 F; 23,4% > 80 anni) con anamnesi lavorativa, o con famigliari, in cantiere navale di Monfalcone, sottoposti ad autopsia dal 1997 al 2016

Classificazione della certezza diagnostica in vita (LLGG ReNaM 2003): certa per 116 (67,8%), probabile per 20 (11,7%), possibile per 15 (8,7%), non mesotelioma per 20 (11,7%)

Risultati dalla autopsia:

- per 169 su 171 casi (98,8%) alla autopsia è posta la diagnosi di MPM
- alla autopsia la diagnosi di MPM è stata confermata
 - per 34 pazienti con sola diagnosi clinica e radiologica
 - per 52 pazienti con diagnosi clinica e radiologica integrata dalla citologia del liquido pleurico (18 casi)
 - per 83 pazienti con diagnosi anche istologica (test di immunoistochimica presenti in 89 esami istologici, 74,7%)
 - per 36 su 36 pazienti con diagnosi istologica senza test di immunoistochimica
 - per 20 pazienti con solo un sospetto diagnostico in vita, da sintomatologia e radiologia non suggestive per MPM

Conclusioni:

- nei casi con TC suggestiva e citologia (+ ICH) compatibile con MPM la biopsia pleurica dovrebbe essere giustificata
- il ricorso sistematico alla autopsia consente di diagnosticare MPM “sfuggiti” in vita ed aumenta la certezza diagnostica
- che una neoplasia della pleura diagnosticata come primitiva sia una metastasi di tumori di altri organi è circostanza irrilevante

Sopravvivenza e cause di morte nel mesotelioma maligno

I dati di sopravvivenza del mesotelioma pleurico, basati su studi di popolazione (non casistiche ospedaliere) sono coerenti e incontrovertibili, indicando tanto sopravvivenze mediane (10-11 mesi) quanto ampi range.

Scostamenti da questa mediana non autorizzano a porre in dubbio la diagnosi.

Quanto alla causa di morte, non si può non convenire sul fatto che:

- 1- le certificazioni di decesso, in pz con mesotelioma, redatte dal medico necroscopo risultano utili nella definizione della causa di morte, pur con ovvi limiti (causa con elevata probabilità);
- 2- l'autopsia è ritenuta la miglior prova possibile della reale causa di morte in un paziente affetto da mesotelioma (causa certa), anche in caso di eventuale assenza di dati di dettaglio sul periodo strettamente antecedente la morte;
- 3- la congruenza tra il certificato di decesso e il referto autoptico rappresenta un elemento rilevante per stabilire la causa di morte.

Pleural Mesothelioma: Epidemiological and Public Health issues. Report from the Second Italian Consensus Conference on Pleural Mesothelioma

CORRADO MAGNANI^{1*}, BICE FUBINI^{2*}, DARIO MIRABELLI^{3*}, PIER ALBERTO BERTAZZI^{4*},
CLAUDIO BIANCHI⁵, ELISABETTA CHELLINI⁶, VALERIO GENNARO⁷, ALESSANDRO MARINACCIO⁸,
MASSIMO MENEGOZZO⁹, ENZO MERLER¹⁰, FRANCO MERLETTI¹¹, MARINA MUSTI¹²,
ENRICO PIRA¹³, ANTONIO ROMANELLI¹⁴, BENEDETTO TERRACINI¹¹, AMERIGO ZONA¹⁵

¹Cancer Epidemiology, University of Eastern Piedmont and CPO-Piemonte, Novara, Italy

²Dipartimento di Chimica & Centro Interdipartimentale "G. Scansetti" per lo Studio degli Amianti e di altri Particolati Nocivi, Università di Torino, Torino, Italy

³Cancer Epidemiology, University of Turin and CPO-Piemonte, Italy

⁴Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, and Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

⁵Center for the Study of Environmental Cancer, Italian League against Cancer, Monfalcone, Italy.

⁶Unit of Environmental and Occupational Epidemiology. ISPO, Firenze, Italy

⁷COR Liguria del Registro Nazionale Mesoteliomi (RENAM), Dipartimento Epidemiologia e Prevenzione - Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italy

⁸INAIL area ricerca, Dipartimento Medicina del Lavoro, Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM), Roma, Italy

⁹Medicina del Lavoro della Seconda Università di Napoli, Napoli, Italy

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

¹¹Epidemiologia dei Tumori, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Italy

¹²Dipartimento Interdisciplinare di Medicina Università degli Studi di Bari, 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

Se il mesotelioma sia dose-dipendente

Risposta nella seconda conferenza di Consenso Italiana

trazione degli agenti di interesse. Il problema è portato generale, ma nel caso dell'amianto esistono

²La dose o “dose cumulativa” è una metrica ampiamente usata negli studi sugli effetti a lunga scadenza di esposizioni croniche ad agenti esogeni, in particolare quando vi siano basi biologiche per ritenere che gli effetti di interesse dipendano dall'accumulo di danni agli organi bersaglio. Le esposizioni in ambiente di lavoro, in particolare, sono caratterizzate da ampie variazioni nella concentrazione di inquinanti per reparto, mansione, e periodo storico (cambiamenti nei processi produttivi e nelle stesse materie prime). Inoltre i lavoratori cambiano mansione e reparto durante il loro periodo di lavoro. La dose cumulativa è l'integrale di tutte le diverse esposizioni che un lavoratore ha incontrato nella sua vita. In pratica, queste variazioni non sono mai conosciute in dettaglio, ma ad un lavoratore la cui carriera sia ricostruita in termini di successione di mansioni svolte è attribuibile l'esposizione media degli addetti a ciascuna mansione nel corrispondente periodo storico; il prodotto dell'esposizione media di ogni mansione per la relativa durata fornisce la dose cumulativa specifica di ogni particolare periodo di lavoro; la sommatoria delle dosi cumulative specifiche lungo l'intera carriera del lavoratore costituisce la sua dose cumulativa.

di tempo della cancerogenesi.

Queste considerazioni suggeriscono che alcune caratteristiche della relazione dose-risposta siano tuttora imperfettamente note, nonostante il notevole numero di studi disponibili ed i considerevoli sforzi profusi nella ricostruzione dell'esposizione e nell'analisi dei dati. Non vi sono, tuttavia, dubbi sull'interpretazione dell'evidenza disponibile nel senso dell'esistenza di una proporzionalità tra dose cumulativa e occorrenza di MM, sia pleurico che peritoneale. A questa conclusione sono pervenute anche rassegne [Boffetta e Stayner 2006], revisioni sistematiche e meta-analisi [Hodgson e Darnton 2000; Berman e Crump 2008].

RELAZIONE TEMPORALE TRA ESPOSIZIONE AD AMIANTO E MM

L'aumento dell'incidenza di MM dovuto ad un periodo di esposizione ad amianto è proporzionale

Unica voce dissonante: E. Pira

LETTERE IN REDAZIONE

A proposito del "Rapporto della Seconda Conferenza di Consenso Italiana sul Mesotelioma della Pleura"

Caro Direttore,

ho letto con molto interesse ed attenzione il Rapporto della Seconda Conferenza di Consenso Italiana sul Mesotelioma della Pleura, sia nella versione più abbreviata in inglese (Pleural mesothelioma: epidemiologic and public health issues) pubblicata dalla Rivista (Med Lav 2013; 104, 3: 91-102) sia nella versione italiana più estesa (Il mesotelioma maligno della pleura: quesiti epidemiologici e per la sanità pubblica) disponibile sul sito web sempre della Rivista (<http://www.mattioli1885.com/onlinejournals/index.php/lamedicinadelavoro/article/view/2887>), e ringrazio i colleghi che si sono presi la briga di discutere ed assemblare tanto materiale (120 voci bibliografiche nella versione inglese; 167 nella versione italiana).

La lettura dei due documenti mi ha suggerito tre osservazioni che vorrei proporre ai lettori della Rivista ed ai partecipanti alla Conferenza di consenso, con riferimento alla versione italiana del documento, più ricca di argomentazioni e di contenuto.

1. Che relazione c'è tra esposizione ad amianto ed insorgenza di mesotelioma della pleura (MM)?

Le conclusioni del documento, dopo avere premesso alcune considerazioni che "suggeriscono che alcune caratteristiche della relazione dose-risposta siano tuttora imperfettamente note" (p.9), sono espresse nel modo che segue: "Non vi sono, tuttavia, dubbi sull'interpretazione dell'evidenza disponibile nel senso dell'esistenza di una proporzionalità tra dose cumulativa e occorrenza di MM" (p.9). Mi permetto di dissentire su questa conclusione, ma non tanto su quello che penso essere il suo senso generale (e cioè che a maggiore esposizione corrisponda una occorrenza maggiore di MM), che condivido, bensì sul suo senso specifico: e cioè che sia proprio la esposizione cumulativa il misuratore della esposizione inequivocabilmente associato ad una maggiore occorrenza di MM.

Per altro, che l'esposizione cumulativa sia un oggetto "difficile" da misurare (e quindi occorra prudenza nel suo utilizzo) è anche testimoniato dal documento stesso (p.9)

quando si dice che "La stima dell'esposizione in termini di dose cumulativa è difficoltosa e può portare ad errori nella valutazione retrospettiva dell'esposizione, sia in studi di popolazione, sia in coorti di soggetti professionalmente esposti" (ed il documento prosegue specificando dove stanno le difficoltà); mentre che la conclusione proposta non sia del tutto condivisa già dai partecipanti alla Conferenza di consenso è esplicitamente documentato dalla presa di distanza (proprio sul tema della esposizione cumulativa) di uno dei partecipanti alla Conferenza stessa (p. 16).

Per discutere di questa tematica il Rapporto di consenso non si limita ad argomentare alle pagg. 8-9 (che terminano con la già citata conclusione) ma offre (p. 10) una ulteriore serie di spunti ed alcune formule: sono proprio queste formule che stanno alla base dei ragionamenti che farò e che mi portano a dissentire sulla conclusione riferita alla esposizione cumulativa. [Nota Bene: mi scuso con i lettori se la mia trattazione risulterà un po' ostica dal punto di vista matematico, ma purtroppo è necessaria perché altrimenti non si comprenderebbero i motivi e, soprattutto, le conseguenze del dissenso]

In termini generali (lasciamo stare i dettagli tecnici di calcolo) una esposizione (o dose) cumulativa è il prodotto tra un valore di esposizione (o dose) in un determinato periodo ed un tempo (e cioè la durata di tempo per cui quella esposizione si può considerare costante). Se le esposizioni cambiano con il passare del tempo, allora l'esposizione cumulativa complessiva sarà la sommatoria di tanti prodotti tra esposizioni e durate (Nota Bene: volendo essere più precisi matematicamente non si dovrebbe parlare di sommatoria di prodotti ma di integrale della esposizione nel tempo, una complicazione formale non necessaria per la discussione che segue). Quello che qui serve evidenziare è la struttura della formula della esposizione cumulativa, che contiene un termine riferito alla esposizione ed un termine riferito al tempo.

Guardiamo ora la struttura delle formule contenute nel Rapporto della Conferenza di consenso a proposito della relazione temporale tra esposizione e insorgenza di MM

va, incerta, contrapposta, in evoluzione, ...) al punto da sconsigliare la trattazione in un documento di consenso, sembra invece a chi scrive che in questo caso la letteratura sia sufficientemente ricca di materiale da permettere una sintesi non altrettanto problematica: registro invece che il Rapporto della Conferenza di consenso non affronta l'argomento, mentre credo sarebbe stato il luogo adatto per una discussione approfondita.

In definitiva, nel ringraziare nuovamente i colleghi che hanno preparato il Rapporto, mi sembra di poter dire che ci sono ancora diversi argomenti che presentano particolari problematicità a livello di conoscenza, e tra di essi (oltre a quelli già indicati nel Rapporto) segnalo come cruciale il ruolo del tempo nello sviluppo del MM, sia esso un tempo-durata (come nella esposizione cumulativa), sia esso un tempo-latenza, o sia esso (più in generale) il ruolo dei diversi momenti che intercorrono tra l'inizio della esposizione ad amianto e l'insorgenza della patologia. Il tempo, da solo, non causa MM: è ovvio che ci vuole una esposizione;

ma una volta che questa si è verificata (grande o piccola che sia) il tempo gioca un ruolo fondamentale perché rappresenta la *proxy* di un largo insieme di fenomeni che non sappiamo ancora descrivere (così come l'età di per sé non è la causa delle malattie, ma solo una *proxy* di fenomeni complessi di cui poco conosciamo).

Mi auguro che a queste domande (ne ho proposte tre, ma solo a titolo di esempio) si possa rispondere attraverso il dibattito scientifico (di cui fanno parte anche le Conferenze di consenso) e non solo tramite la contrapposizione che si sviluppa nelle aule giudiziarie.

C. Zocchetti

E-mail: carlo_zocchetti@regione.lombardia.it

Conflitto di interesse: lo scrivente è stato (ed è) consulente di parte della difesa e consulente tecnico di ufficio del giudice in procedimenti civili e penali, alcuni dei quali con a tema il ruolo della esposizione ad amianto ed i suoi effetti sulla salute delle persone.

Dissenso e critiche dell'ing. Zocchetti sul ruolo svolto dall'esposizione cumulativa rispetto alla latenza.

Auspicata ripresa del dibattito scientifico piuttosto della "contrapposizione che si sviluppa nelle aule giudiziarie"

va, incerta, contrapposta, in evoluzione, ...) al punto da sconsigliare la trattazione in un documento di consenso, sembra invece a chi scrive che in questo caso la letteratura sia sufficientemente ricca di materiale da permettere una sintesi non altrettanto problematica: registro invece che il Rapporto della Conferenza di consenso non affronta l'argomento, mentre credo sarebbe stato il luogo adatto per una discussione approfondita.

In definitiva, nel ringraziare nuovamente i colleghi che hanno preparato il Rapporto, mi sembra di poter dire che ci sono ancora diversi argomenti che presentano particolari problematicità a livello di conoscenza, e tra di essi (oltre a quelli già indicati nel Rapporto) segnalo come cruciale il ruolo del tempo nello sviluppo del MM, sia esso un tempo-durata (come nella esposizione cumulativa), sia esso un tempo-latenza, o sia esso (più in generale) il ruolo dei diversi momenti che intercorrono tra l'inizio della esposizione ad amianto e l'insorgenza della patologia. Il tempo, da solo, non causa MM: è ovvio che ci vuole una esposizione;

ma una volta che questa si è verificata (grande o piccola che sia) il tempo gioca un ruolo fondamentale perché rappresenta la *proxy* di un largo insieme di fenomeni che non sappiamo ancora descrivere (così come l'età di per sé non è la causa delle malattie, ma solo una *proxy* di fenomeni complessi di cui poco conosciamo).

Mi auguro che a queste domande (ne ho proposte tre, ma solo a titolo di esempio) si possa rispondere attraverso il dibattito scientifico (di cui fanno parte anche le Conferenze di consenso) e non solo tramite la contrapposizione che si sviluppa nelle aule giudiziarie.

C. Zocchetti

E-mail: carlo_zocchetti@regione.lombardia.it

Conflitto di interesse: lo scrivente è stato (ed è) consulente di parte della difesa e consulente tecnico di ufficio del giudice in procedimenti civili e penali, alcuni dei quali con a tema il ruolo della esposizione ad amianto ed i suoi effetti sulla salute delle persone.

Conferenza di Consenso su MPM: risposta degli autori

Ringraziamo il Dr. Zocchetti e la rivista per l'opportunità di allargare la discussione al di là dei componenti del gruppo di lavoro "Epidemiologia e Sanità Pubblica" della seconda Consensus Conference Italiana sul Mesotelioma Maligno della Pleura (MPM).

Il primo tema considerato nella lettera è la relazione quantitativa tra esposizione ad amianto e incidenza del MPM. A questo proposito Zocchetti ritiene che esista in generale una relazione tra esposizione e incidenza ma questa non sia funzione dell'esposizione cumulativa, e fonda la sua opinione sull'analisi delle equazioni riportate a pagina 10 del testo approvato dal gruppo di lavoro, pubblicato come materiali supplementari del rapporto (9). La conclusione da cui dissente Zocchetti: "Non vi sono, tuttavia, dubbi sull'interpretazione dell'evidenza disponibile nel senso dell'esistenza di una proporzionalità tra dose cumulativa e occorrenza di MM" derivava, prima che dall'applicazione del modello matematico sintetizzato in tali equazioni, dalla revisione della letteratura sulla relazione dose-risposta. Nel corso dei lavori preparatori avevamo rintracciato 13 studi i cui risultati fossero pubblicati su riviste peer-reviewed indicizzate in Medline, dove: (i) la mortalità o l'incidenza di MPM fosse riportata in termini di tasso, di rapporto stan-

dardizzato di mortalità o di odds ratio e (ii) l'andamento dei tassi o degli stimatori di rapporti fra tassi fosse analizzato in funzione di una stima quantitativa di esposizione. L'indicatore di esposizione utilizzato è sempre la dose cumulativa, tranne in un caso, in cui erano stati utilizzati separatamente intensità e durata. I risultati sono stati estratti e sintetizzati nella tabella 1 dei materiali supplementari. Avevamo inoltre rintracciato 7 studi caso-controllo autopatici in cui l'odds ratio di MPM è stato analizzato in funzione del carico polmonare di fibre, con risultati riportati nella tabella 2 dei materiali supplementari. Sono questi risultati, fortemente coerenti tra loro, a giustificare la conclusione sopra riportata. Ricordiamo come a simili conclusioni in favore di una relazione tra rischio di mesotelioma e dose cumulativa siano pervenuti diversi altri documenti di consenso, in particolare le recenti linee guida prodotte dalla European Respiratory Society e dalla European Society of Thoracic Surgeons (17) e quelle in corso di stampa dell'Asbestos Diseases Research Institute Australiano (11). La Consensus Conference italiana ha arricchito l'evidenza con la formalizzazione della rassegna sistematica.

Riteniamo corretta la citazione riportata del lavoro di Boffetta e Stayner (3), che a pag 644 scrivono, a proposito

1° tema: relazione dose-risposta

L'analisi di diversi modelli matematici non consente di mettere in discussione la relazione tra il rischio di MM e la dose cumulativa

Una possibile soluzione potrà essere l'impiego di modelli di accelerazione del tempo all'evento (accelerated failure time - AFT) nell'analisi della mortalità o dell'incidenza in studi di coorte. Nei modelli AFT il parametro di associazione tra esposizione ed evento (failure) non è il rapporto fra tassi (rate ratio, RR, calcolato a parità di tempo di osservazione), ma il rapporto tra tempi (time ratio, TR, calcolato a parità di proporzione di soggetti che sviluppano failure). L'adozione di modelli AFT ha incontrato finora e tuttora incontra ostacoli nella necessità di assumere da un lato l'esistenza di una relazione lineare tra covariate e tempo all'evento, dall'altro di scegliere una tra diverse possibili distribuzioni di probabilità del tempo all'evento (esponenziale, log-normale, Weibull, gamma, generalized gamma ed altre ancora). Ciononostante, in letteratura iniziano ad apparire lavori che utilizzano questo approccio per l'analisi della mortalità generale (5, 6). E' stato inoltre suggerito che l'analisi e la presentazione dei dati in termini di TR invece che di RR sia più importante - e comunicativamente efficace - in ambito di sanità pubblica (5). Resta tuttavia da esplorare la loro applicabilità all'analisi della mortalità non generale, ma causa-specifica, specialmente in quei casi in cui la mortalità causa-specifica dipendente dall'esposizione rappresenta una quota largamente minoritaria della mortalità generale. Berry (2) ha peraltro evidenziato come nel caso di patologie per cui l'andamento dell'incidenza nel tempo segue la distribuzione di Weibull non sono scindibili i due aspetti dell'aumento dell'incidenza cumulativa e dell'accelerazione della comparsa in conseguenza di esposizione.

C. Magnani¹
D. Mirabelli²
Bice Fubini³
P. A. Bertazzi⁴
Elisabetta Chellini⁵
A. Marinaccio⁶
M. Menegozzo⁷
E. Merler⁸
F. Merletti⁹
Marina Musti⁹
A. Romanelli¹⁰
B. Terracini¹¹
A. Zona¹¹

Conflitto di interessi: si rimanda alla dichiarazione presentata dagli autori dell'articolo pubblicato su La Medicina del Lavoro [Med Lav 2013;104:191-202].

BIBLIOGRAFIA

- Berry G: Models for mesothelioma incidence following exposure to fibers in terms of timing and duration of exposure and the biopersistence of fibers. *Inhal Toxicol* 1999; 11: 111-130
- Berry G: Relative risk and acceleration in lung cancer. *Statist Med* 2007; 26: 3511-3517
- Boffetta P, Stayner LT: Pleural and peritoneal neoplasms. In Schottenfeld D, Fraumeni JF (eds): *Cancer Epidemiology and Prevention*. Third edition. Oxford University Press, 2006: 659-673
- Consonni D: Manca qualcosa: cosa c'è di sbagliato nell'usare l'età alla diagnosi/decesso o la latenza nei casi. *Epidemiol Prev* 2013; 37: 85-88
- Cox C, Chu H, Munoz A: Survival attributable to an exposure. *Stat Med* 2009; 28: 3276-3293
- Cox C, Chu H, Schneider MF, Munoz A: Parametric survival analysis and taxonomy of hazard functions for the generalized gamma distribution. *Stat Med* 2007; 26: 4352-4374
- de Klerk NH, Armstrong BK, Musk AW, Hobbs MS: Cancer mortality in relation to measures of occupational exposure to crocidolite at Wittenoom Gorge in Western Australia *Br J Ind Med* 1989; 46: 529-536
- HEI Health Effects Institute - Asbestos Research. Asbestos in public and commercial buildings. Health Effects Institute - Asbestos Research. Cambridge (MA); 1991
- Magnani C, Fubini B, Mirabelli D, et al: Pleural mesothelioma: epidemiological and public health issues. Report from the Second Italian Consensus Conference on Pleural Mesothelioma. *Med Lav* 2013; 104: 191-202
- Newhouse ML, Berry G: Predictions of mortality from mesothelial tumours in asbestos factory workers. *Br J Ind Med* 1976; 33: 147-151
- Organising Committee. Clinical Practice Guidelines

2° tema: rilevanza delle esposizioni "iniziali" e "successive"

Tutte le esposizioni sono rilevanti con un contributo progressivamente decrescente avvicinandosi alla insorgenza clinica

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. MENEGOZZO⁸, D. MIRABELLI^{2,20}, E. MERLER¹⁰, F. MERLETTI^{2,9}, MARINA MUSTI¹¹, E. ODDONE¹², A. ROMANELLI^{14***}, B. TERRACINI^{9,20}, A. ZONA^{15***}, 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.inipr.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.

Confermate le statuizioni della II Conferenza 2011.

In aggiunta:

- Basilare la correttezza della diagnosi clinica complessiva
- Importanza dell'aspetto macroscopico del tumore
- I markers immunoistochimici contribuiscono alla conferma diagnostica
- Estendere le autopsie a scopo di valutazione
- L'esposizione cumulativa è stima dell'esposizione biologicamente rilevante
- Un aumento dell'esposizione causa un incremento dell'incidenza e necessariamente comporta un accelerazione della latenza (matematicamente determinato)

The relevance of distinct exposure periods

MM cases commonly exhibit complex exposure patterns. It was suggested that the dose-response relationship may be used to assess the proportional causal weight of any distinct exposure period (15, 20). The Working Group noticed that it is necessary, however, to adopt assumptions about several key factors which are not precisely known in most instances, including among others, the relative potency of the different varieties of asbestos, the exposure intensity, and the duration of the preclinical phases of MM.

Is cumulative exposure a valid risk index?

To quantitatively investigate cancer etiology it is important to assess occurrence in relation to long-term exposure patterns, which often consist of a complex temporal sequence of exposure circumstances which are difficult to analyse separately disentangling the relative relevance of duration, intensity, and cumulative exposure (13, 23, 25). Cumulative exposure is a useful summary exposure index, successfully employed in various fields in cancer research (including etiological research and risk assessment), as it offers a solution ~~to the difficulty of analytically dealing with complex exposure patterns~~ (24). It is acknowledged that cumulative exposure does not allow to distinguish which of its components, duration or intensity, may possibly play a more prominent role, neither it allows to establish whether the temporal sequence of exposures is important (6). As regards separate analyses by duration and intensity, six different studies were found in a literature search and overall, these papers offered evidence that duration and intensity are independent determinants of MM occurrence.

Does exposure affect latency?

Even if the analysis of latency among MM cases is intuitively appealing, under the expectation of a shorter latency for the most exposed, it is fallacious because its results do not depend on the relationship between exposure and disease, but on the time

boundaries of the observation (18): the observation time is fixed (by the observer), and the dynamic of the distribution of exposures in the population from which cases originate had been historically determined. In cohort studies, furthermore, latency can be determined only for a minority of at risk individuals, ~~due to the combined effect of administrative censoring and competing mortality~~ (12). An increase in exposure causing an increase in incidence in the target population necessarily entails the acceleration of failure time (i.e. latency time), as the relationship between increase in incidence and acceleration of failure time is mathematically determined (3); nevertheless and contrary to what intuition might suggest, the average latency is unaffected¹.

Genetic factors in MM

The proportion of blood related MM cases in Italy is between 1.3 and 2.5%, considering only population based surveys (1, 2). In the population living or working in Wittenoom, blood related MM cases represented 7%, and a twofold increase of MM risk for blood relatives of cases was estimated, after adjustment for asbestos exposure (7). The role of BAP1 germline mutations is limited to the cases occurring in familial aggregations corresponding to the BAP1 cancer syndrome, while it is negligible (at most 1.4%) for sporadic MM cases (4). GWAS studies suggest a possible role of common genetic variants but results are still preliminary and agreement of different studies is limited (5, 16).

Evaluation of methods for diagnosis and for classification of MM under an epidemiological perspective

International guidelines underline the importance for the diagnosis of MM of the gross appear-

¹ Note: C. Bianchi did not agree and expressed the following comment, sent during the revision of the report: "Claudio Bianchi believes that an inverse relationship exists between intensity of asbestos exposure and length of the latency period".

La revisione sistematica delle evidenze di letteratura negli ultimi 4 anni consente di arricchire le informazioni utili alla comprensione di aspetti precedentemente controversi

Durata e intensità dell'esposizione sono determinanti indipendenti nell'incidenza di MM

Un incremento dell'esposizione che determina un aumento dell'incidenza di MM necessariamente comporta un'accelerazione nel tempo dell'evento (latenza)

Mesotelioma maligno e dose cumulativa ad amianto

Il modello dose-risposta adottato nella III *Consensus Conference* Italiana (2015):

- non implica l'esistenza di soglie per durata e intensità (ambedue indipendentemente correlate al rischio), esposizione cumulativa, latenza convenzionale;
- non assegna a ogni esposizione un uguale contributo al rischio.



- **Ogni periodo di esposizione ad amianto contribuisce al rischio di mesotelioma, con eccezione degli anni precedenti la neoplasia (latenza preclinica), mediamente di circa 10 anni (in rapporto a diversi tipi istologici, più aggressivi – sarcomatoso – e meno aggressivi – epitelioidi)**

Stato dell'arte e prospettive
in materia di contrasto
alle patologie asbesto-correlate



Ministero della Salute

Il Conferenza Governativa Amianto 22-24 novembre 2012:

presentati contributi
scientifici anche in tema di

- relazione dose-risposta
- latenza
- ruolo dimensioni fibre
- diagnosi

schio di cancro polmonare negli ex-esposti. Sulla base dei dati epidemiologici e scientifici disponibili, non si può affermare che, a oggi, vi sia stato un esaurimento del potenziale cancerogeno dell'asbesto per il polmone, sia per le incomplete conoscenze sulla biologia della cancerogenesi polmonare da asbesto, sia per la possibile persistenza dell'esposizione ad asbesto, dopo il 1992, in diversi settori produttivi. Tuttavia è lecito supporre, soprattutto in relazione ai tempi di latenza della malattia, che il decremento dei tassi per tumore polmonare correlato ad amianto avvenga anteriormente rispetto a quanto stimato per il mesotelioma.

Mesotelioma

Il mesotelioma è un tumore delle sierose. Questo tumore insorge più frequentemente a livello pleurico – mesotelioma della pleura –, ma può manifestarsi in altre sedi in cui è presente tessuto mesoteliale: in particolare peritoneo, pericardio e tunica vaginale del testicolo.

Mesotelioma pleurico

I mesoteliomi pleurici sono per la maggior parte dei casi associati all'esposizione all'asbesto. Il periodo di latenza è particolarmente lungo (anche oltre i 40 anni) ed esposizioni relativamente brevi, di 1/2 anni o meno, possono essere associate all'insorgenza di mesoteliomi. Il rischio di questo tipo di tumore è massimo intorno ai 40 anni dopo

Sebbene alcune caratteristiche della relazione dose-risposta siano tuttora imperfettamente note, non vi sono, tuttavia, dubbi sull'esistenza di una proporzionalità tra dose cumulativa e occorrenza di mesotelioma. Tale relazione è stata supportata da rassegne della letteratura scientifica e da revisioni sistematiche e metanalisi. L'aumento dell'incidenza di mesotelioma dovuto a un periodo di esposizione ad asbesto è proporzionale all'ammontare di tale esposizione e a una potenza del tempo trascorso da quando l'esposizione è avvenuta. L'incidenza cresce con la terza/quarta potenza del tempo dalla prima esposizione. Il tempo trascorso dall'esposizione assegna dunque un peso maggiore alle esposizioni più remote, a parità di altre condizioni. A tale riguardo, Berry et al., in un recente studio di follow-up effettuato su una popolazione di soggetti esposti ad asbesto in una miniera dell'Australia Occidentale, hanno dimostrato come l'incidenza di mesoteliomi, pleurici e peritoneali, presentasse una correlazione positiva con il tempo trascorso dalla prima esposizione, raggiungendo un plateau dopo 40-50 anni e con l'entità dell'esposizione complessiva all'asbesto. L'incremento della dose aumenta il rischio di sviluppare la malattia, ma è oggetto di dibattito se influenzi la durata del periodo di induzione della stessa. Tuttavia, è importante ricordare che c'è accordo nella comunità scientifica sulla circostanza che non sia possibile fissare un livello soglia al di sotto del quale non vi sia rischio di mesotelioma.

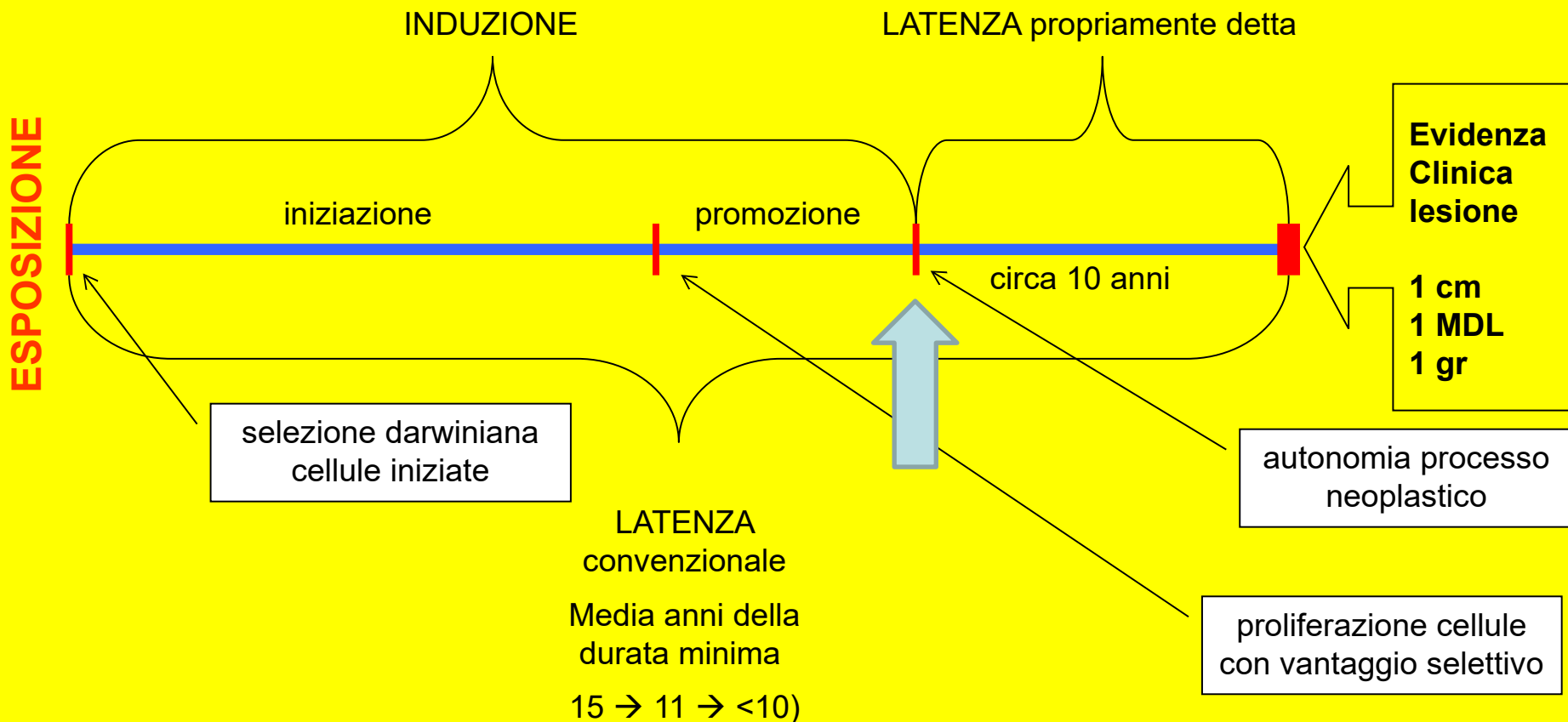
Relazione Dose-risposta

Esposizioni remote e recenti

No livello "soglia"

Evidenze modellistica sviluppo neoplastico

Collins 1956, Geddes 1979, Tannok 1983, Flora 1996, Robbins 1999, Bonadonna 2000



Lanpher 1992, Roggli 1994,
Churg 1995, Magnani 1996,
IARC 1998, Bianchi 2001

PG Barbieri

Evidenze modellistica sviluppo neoplastico

- Impossibile l'osservazione diretta sulla durata della fase di induzione (iniziazione + promozione) e di quella preclinica (latenza propriamente detta)
- Possibile la stima della fase preclinica, sulla base della velocità di sviluppo del tumore solido (durante la fase clinica), pari a circa 10 anni, range 5-15 (Friberg e Mattson 1977, Bach 1977, Collins 1956, Geddes 1979, Tannok 1983, Flora e Vannucci 1996, Robbins 1999, Bonadonna e Robustelli della Cuna 2000)



Lo sviluppo del tumore non può coincidere con l'inizio dell'esposizione (con la conseguenza che l'effetto cancerogeno di fibre inalate successivamente risulterebbe irrilevante) pena osservare mesoteliomi con masse neoplastiche incompatibili con la vita, con l'osservazione radiologica ed autoptica

Enzyme Pathology of Human Mesotheliomas^{1,2}

Olga Greengard,^{3,4,5} Jonathan F. Head,⁴ A. Philippe Chahinian,⁶ and Steven L. Goldberg⁷

ABSTRACT—In samples of 16 surgically resected mesotheliomas arising from the pleura of the human lung, 6 enzymes from different metabolic pathways, DNA, and mitotic frequency were quantified. The mesotheliomas, irrespective of cell type or grade, showed lower γ -glutamyl transpeptidase (GGT) concentration than 36 of the 38 pulmonary adenocarcinomas. The mean concentration of this enzyme in the 15 mesotheliomas was an eighth of that in the 56 carcinomas, whereas their DNA content was similar. The quantitative correlation of thymidine kinase (TK), uridine kinase (UK), and phosphoserine phosphatase to mitotic frequency was highly significant for mesotheliomas, as well as for carcinomas. As estimated from their TK [and its recently established quantitative correlation to volume doubling time (DT)], the DT of the 16 mesotheliomas ranged from 50 to over 700 days, with a somewhat longer median than the median for pulmonary carcinomas. Subject survival, though shortest for the 2 sarcomatous mesothelioma cases, varied over an overlapping range for mesotheliomas with epithelial or mixed cell type. The biopsy samples' TK and UK concentrations, however, showed a significant inverse correlation with months of survival after diagnosis. Survival time after the first appearance of symptoms decreased linearly (on log scales) with TK concentration ($P < .001$) over the 14 cases. The results of this first quantitative study of a spectrum of biochemical constituents of mesotheliomas identify GGT as an enzyme whose measurement guards against mistaking mesotheliomas and adenocarcinomas for one another and show that the TK concentrations of these mesothelioma samples bear a highly significant, inverse correlation to the postdiagnosis survival time of the individual subjects.—JNCI 1987; 78:617–622.

potential and clinical malignancy of individual mesotheliomas.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects and tissues.—The 16 subjects with mesothelioma of the pleura underwent thoracotomy and sub-total tumor resection at the Mount Sinai Medical Center in the course of the last 6 years. The diagnosis of mesothelioma was confirmed by light microscopy and histological examination; carcinoma was ruled out by staining (mucicarmine stain and periodic acid-Schiff reaction with and without diastase; hyaluronic acid reaction with colloidal iron with and without hyaluronidase pretreatment). In addition, a detailed history and follow-up information were available for all patients. All 16 mesotheliomas were malignant; they could be further classified as epithelial, sarcomatous, or mixed cell type.

For comparison, results are also presented on surgically resected samples from 81 pulmonary carcinomas and carcinoid tumors studied during the same period; some data on these have been reported previously (6).

The cell types of the carcinomas were classified according to the criteria of the World Health Organization system, with the presence of intracytoplasmic vacuoles of mucin being sufficient to classify a possibly large cell carcinoma as an adenocarcinoma. There were 49 adenocarcinomas, 20 squamous cell carcinomas, 3 mixed squamous cell adenocarcinomas, 5 large cell carcinomas,

**1987.
Studio enzimatico
su 16 casi di
mesotelioma
e stima della durata
della crescita
tumorale**

Studio interessante ma con rilevanti limitazioni metodologiche, su piccola casistica, mai replicato in anni successivi nondimeno.... il solo studio utilizzato con forza da consulenti tecnici della difesa per sostenere la latenza preclinica di oltre 25 anni (negando responsabilità a datori di lavoro "recenti")

Precisazioni in ordine al Quaderno del Ministero della Salute, n.15

“Stato dell’arte e prospettive in materia di contrasto alle patologie asbesto-correlate”

Ruolo della latenza

In definitiva è dimostrato come una popolazione con più elevata esposizione cumulativa ad amianto presenta un rischio maggiore di una popolazione con esposizione minore, raggiungendo prima dell'altra una determinata incidenza cumulativa di mesotelioma. La popolazione meno esposta raggiunge quel dato livello di incidenza della malattia in un tempo maggiore. L'aumento di dose quindi sottrae certamente anni di vita e anni di salute. Gli indicatori di tendenza centrale della latenza, come la media, sono di complessa e spesso fuorviante interpretazione. L'aumento dell'incidenza e l'accelerazione del tempo all'evento sono fenomeni inestricabilmente connessi. Il dibattito menzionato nel testo del Quaderno

di contrasto alle patologie asbesto-

Con Metodo

a cura di Dolores Catelan, Annibale Biggeri, Fabio Barbone

Manca qualcosa: cosa c'è di sbagliato nell'usare l'età alla diagnosi/decesso o la latenza nei casi

Something is missing: what's wrong with using age at diagnosis/death or latency among cases

Dario Consonni
UO di epidemiologia,
Dipartimento
di medicina preventiva,

INTRODUZIONE

In base ai libri di testo che fondano il paradigma (nell'accezione di Kuhn)¹ al quale si adegua una de-

schio, odds, incidenza, prevalenza.^{2,7,8} Tali misure sono il risultato della divisione tra un numeratore (il numero di casi di malattia) e un denominatore

Concettualmente errato usare la durata della latenza per derivarne stime sulla dose cumulativa

Il mesotelioma e la anticipazione degli eventi

C. ZOCCHETTI

ReSiSS – Ricerche e Studi in Sanità e Salute, Gallarate (VA)

KEY WORDS

Mesothelioma, accelerated failure time

PAROLE CHIAVE

Mesotelioma; accelerazione del tempo all'evento; anticipazione degli eventi

SUMMARY

«Mesothelioma and acceleration». **Introduction:** Taking a publication by Berry in 2007 (3) as a cue, this paper presents in didactic form the topic of acceleration of events as a consequence of a harmful exposure and extends the proposed approach to the case of the asbestos-mesothelioma relationship. **Methods:** Berry's approach was applied to lung cancer and mesothelioma data. **Results:** The effects of the acceleration of events are presented as a function of age at onset in exposed subjects, relative risk, scale factor, in addition to age and geographical variability of the relationship between age and mesothelioma rates. **Discussion:** The discussion regards the general characteristics of the method of acceleration, its meaning and interpretation, and the difficulties associated with its application in the context of diseases with low occurrence; the conditions, applicability constraints, and specific results in the case of mesothelioma; the epidemiologic meaning of acceleration and the difficulties of its extension to individual subjects.

RIASSUNTO

Introduzione: Prendendo spunto da una pubblicazione di Berry del 2007 (3) il lavoro presenta, in termini didattici, il tema della accelerazione/anticipazione degli eventi come effetto epidemiologico di una esposizione nociva, e ne estende la applicazione al caso della relazione tra esposizione ad amianto ed insorgenza di mesotelioma. **Metodi:** Viene utilizzato il metodo proposto da Berry e viene applicato sia ai dati relativi al tumore del polmone sia ai dati relativi al mesotelioma. **Risultati:** Vengono presentati in termini numerici gli effetti della anticipazione degli eventi in funzione della età dell'evento negli esposti, del rischio relativo, del fattore di scala, e della variabilità sia geografica che per età della relazione tra età e insorgenza di mesotelioma. **Discussione:** Vengono discussi gli aspetti generali del metodo della accelerazione degli eventi, il suo significato, e le difficoltà che lo caratterizzano soprattutto con riferimento ad una patologia che ha una bassa frequenza; le condizioni, i vincoli di applicabilità, ed i risultati specifici del metodo nel caso del mesotelioma; il significato epidemiologico della anticipazione e le problematiche della sua estensione al singolo soggetto.

Nuovamente sulla utilizzabilità degli studi epidemiologici per sostenere il modello matematico della anticipazione del tempo all'evento

... in assenza di un modello biologico sullo sviluppo de mesotelioma ...

..e nella impossibilità di estendere al singolo soggetto quanto osservato sul gruppo

Commento su: Zocchetti C. Il mesotelioma e la anticipazione degli eventi. *Med Lav* 2015; 106: 431-446

Il lavoro di Zocchetti (11) contribuisce alla comprensione della relazione tra modelli di rischio e modelli di accelerazione dell'evento, concetto basilare in epidemiologia e che merita una discussione approfondita (9). Interessante ci è stato il tentativo di stimare quantitativamente per il mesotelioma l'anticipazione riconducibile ad un'esposizione per la quale sia noto il rischio relativo, come aveva proposto Berwick per il carcinoma polmonare (2). L'interesse non si limita al dibattito scientifico (6), ma ha implicazioni pratiche, ad

dizionata all'assenza di mortalità competitiva) si ridurrebbe alquanto. Nell'esempio precedente, un'ulteriore esposizione che raddoppi il rischio relativo, rispetto a quello già comportato da altre esposizioni subite dallo stesso lavoratore, implicherebbe un'anticipazione compresa tra 8 e 9 anni, secondo le diverse assunzioni di Zocchetti (cfr. Tabella 3).

Ciò che consideriamo più importante è che il modello permette di stimare una quantità diversa da quella cui fa riferimento Zocchetti e, pertanto, richiede un'interpretazione

richiede che il terapeuta prenda in esame anche altri elementi: ad esempio quanto il paziente corrisponda o, al contrario, si discosti dai casi inclusi negli studi, se siano presenti controindicazioni specifiche al trattamento ed altri eventuali altri elementi critici che possiamo riassumere sotto la rubrica della "probabilità logica o credibilità razionale", e quali siano le scelte e preferenze del paziente. Ma la centralità del risultato sperimentale resta il cuore della medicina basata sulle evidenze, come contrapposta alla medicina basata sulle opinioni, e costituisce il paradigma dell'applicazione all'individuo del risultato 'medio' del gruppo cui quell'individuo appartiene (10). Ci sembra appropriato avere lo stesso atteggiamento anche in altri ambiti della medicina, come la sanità

CONFLITTO DI INTERESSI

Dichiarazione di potenziali conflitti di interesse: tutti gli autori sono stati o sono consulenti tecnici della pubblica accusa in procedimenti penali, o consulenti tecnici dei ricorrenti in procedimenti civili relativi a malattie da amianto

M. Bugiani¹, R. Calisti², C. Magnani^{3,6}
E. Merler⁴, D. Mirabelli^{5,6}

BIBLIOGRAFIA

1. Armitage P, Doll R: The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer* 1954;

Sulla sostenibilità
del modello di
stima
dell'accelerazione
del tempo
all'evento

Sulla applicabilità
al singolo caso
delle osservazioni
sul gruppo

Concetti prevalentemente assunti da molti magistrati giudicanti per negare l'evidenza del nesso di causa
Ovvero, l'exasperazione del concetto di "**dubbio**"

Sul ruolo delle esposizioni “successive”

First and subsequent asbestos exposures in relation to mesothelioma and lung cancer mortality

E Pira¹, C Pelucchi^{1,2}, PG Piolatto¹, E Negri², G Discalzi¹ and C La Vecchia^{2,3}

¹Dipartimento di Traumatologia, Ortopedia e Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Torino, via Zuretti 29, Torino 10126, Italy; ²Istituto di Ricerche Farmacologiche 'Mario Negri', via Eritrea 62, Milano 20157, Italy; ³Istituto di Statistica Medica e Biometria 'GA Maccacaro', Università degli Studi di Milano, via Venezian 1, Milano 20133, Italy

We analysed data from a cohort of 1966 subjects (889 men and 1077 women) employed by an Italian asbestos (mainly textile) company in the period 1946–1984, who were followed-up to 2004. A total of 62 025 person-years of observation were recorded. We computed standardised mortality ratios (SMR) for all causes and selected cancer sites using national death rates for each 5-year calendar period and age group. There were 68 deaths from mesothelioma (25 men and 43 women, 39 pleural and 29 peritoneal) vs 1.6 expected (SMR = 4159), and 109 from lung cancer vs 35.1 expected (SMR = 310). The SMRs of pleural/peritoneal cancer were 6661 for subjects exposed only before 30 years of age, 8019 for those first exposed before 30 and still employed at 30–39 years of age and 5786 for those first exposed before 30 and still employed at 40 or more years of age. The corresponding SMRs for lung cancer were 227, 446 and 562. The SMR of mesothelioma was strongly related to time since first exposure. The SMR of lung cancer, but not of mesothelioma, appeared to be related to subsequent exposures.

British Journal of Cancer (2007) **97**, 1300–1304. doi:10.1038/sj.bjc.6603998 www.bjancer.com

Published online 25 September 2007

© 2007 Cancer Research UK

Keywords: asbestos; cancer mortality; cohort studies; lung cancer; mesothelioma; occupational exposure

2007

Studio di coorte
su lavoratori in
produzione di
manufatti tessili
in amianto

Diversamente dal tumore polmonare,
SMR per il mesotelioma non correlato con esposizioni
“successive” ma solo con la latenza

Fibre di amianto e patogenesi del mesotelioma

Asbestos fibers and mesothelioma pathogenesis

Franco Mollo,¹ Lorenzo Tomatis²

¹ Università di Torino

² International Society of Doctors for the Environment (ISDE)

Corrispondenza: Lorenzo Tomatis, e-mail: ltomatis@hotmail.com

Premessa

La prevenzione primaria del cancro dovuto a fattori ambientali, e in particolare occupazionali, ha sempre incontrato grandi difficoltà nella sua attuazione a causa dei formidabili interessi economici collegati alla maggior parte degli agenti ambientali identificati come cancerogeni. E' bene chiarire subito che questo è vero anche per il tabacco e i suoi prodotti. Infatti, quella del tabacco è un'industria chimica che

hanno un ruolo causale nell'origine del mesotelioma.¹ Una prima risposta a quest'affermazione è stata data in altra sede,² ribattendo punto per punto ai suoi argomenti. Messi a confronto con la sicurezza con la quale viene sostenuta una posizione che contraddice vistosamente una diversa evidenza sostenuta da un buon numero di studi sull'uomo e sperimentali, sicurezza che poggia su argomenti talora sorprendentemente fragili, conseguenti forse a una lettura delibera-

L'amianto è considerato un cancerogeno completo, cioè dotato di azione iniziante e promovente e quindi capace di iniziare e promuovere le varie fasi che portano alla trasformazione maligna. La frequenza di mesoteliomi aumenta con l'aumentare dei livelli di esposizione,³ mentre sperimentalmente è stato dimostrato come l'apporto di fibre fresche è determinante nel causare e aumentare la frequenza della trasformazione maligna e questo perché la tossicità delle fibre, pur senza scomparire, tende a diminuire a causa del rivestimento che le fibre acquisiscono nel divenire corpuscolo.⁴⁻⁶ Poiché la promozione, per essere efficace, deve prolungarsi nel tempo, il contributo di esposizioni successive e ripetute è sostanziale.

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione Italiana di epidemiologia ANNO 31 (5) LUGLIO-AGOSTO 2007 SUPPLEMENTO 1

a cura di Pietro Gino Barbieri

Mesoteliomi maligni nel basso lago d'Iseo

Un'epidemia da esposizione ad amianto
nel settore tessile: prevenzione, sorveglianza,
indennizzo, responsabilità

Malignant mesotheliomas in the Lower Iseo lake area

An asbestos induced epidemics in textile workers:
prevention, surveillance, compensation, liability

inferenze

FONDAZIONE
Cogeme
ITALIA

ISM

IIIIII/VIII

Mesotelioma e valutazione del nesso di causalità: i principi espressi dalla comunità scientifica di **ampio** consenso

Esposizioni “remote” ed esposizioni “recenti”

- ciascun periodo di esposizione (con eccezione del periodo di latenza clinica o propriamente detta) aumenta la probabilità di sviluppare un mesotelioma, con un peso proporzionalmente maggiore per le esposizioni più lontane nel tempo, posto che le esposizioni più recenti hanno comunque una rilevanza;
- scorretto negare un ruolo alla durata: la cessazione della esposizione riduce il rischio di insorgenza del mesotelioma
- prolungare l'esposizione di 10 anni aumenta il rischio di circa il 50% (stime dal rapporto HEI, Asbestos research, Cambridge (MA) 1991: 6.15-6.16)

Biopersistenza e rilevanza delle esposizioni ad amianto successive nel tempo per l'induzione del mesotelioma

- La cessazione dell'esposizione comporta il decrescere del rischio di insorgenza dei tumori, mesotelioma incluso, che non cresce indefinitamente col tempo, grazie all'eliminazione delle fibre dal polmone e/o di interventi riparativi
- Ne consegue che anche esposizioni relativamente recenti rispetto alla diagnosi clinica siano rilevanti nella cancerogenesi del mesotelioma
- Il perdurare delle esposizioni ad amianto ricostituisce (reclutamento) il carico polmonare di fibre e protrae nel tempo gli effetti delle esposizioni

La Vecchia C. Boffetta P. *Role of stopping exposure and recent exposure to asbestos in the risk of mesothelioma*. Eur J Cancer Prev **2012**;21:227-230
[presentato il 28 sept 2011, accettato il 2 oct 2011, domenica]

Una review che dimostrerebbe l'assenza di un ruolo causale delle recenti esposizioni ad amianto (e quindi l'inutilità della loro cessazione)

A critique to a review on the relationship between asbestos exposure and the risk of mesothelioma

Benedetto Terracini^a, Dario Mirabelli^a, Corrado Magnani^b, Daniela Ferrante^b, Francesco Barone-Adesi^{a,d} and Marinella Bertolotti^{b,c},
^aDepartment of Cancer Epidemiology, University of Turin and CPO Piemonte, Turin, ^bDepartment of Cancer Epidemiology, University of Eastern Piedmont and CPO Piemonte, Novara, ^cSanti Antonio e Biagio e Cesare Arrigo Hospital,

Nella *Letter to the Editor* vengono criticate le conclusioni della review perché:

1. non effettuata una sistematica revisione delle pubblicazioni scientifiche
2. conclusioni non supportate dai risultati originali degli studi citati
3. non tenuto conto dell'associazione tra durata dell'esposizione e rischio
4. non riportati correttamente i risultati dello studio di Magnani (2008) e Rake (2009) sulla durata dell'esposizione
5. non considerato che mesotelioma pleurico e peritoneale mostrano diverse relazioni con le variabili tempo-correlate

50

Commentary

Comments on the Causation of Malignant Mesothelioma: Rebutting the False Concept That Recent Exposures to Asbestos Do Not Contribute to Causation of Mesothelioma

**Benedetto Terracini, Dario Mirabelli, Xaver Baur, and Philip Landrigan,
on behalf of the Collegium Ramazzini**

KEY WORDS: mesothelioma; compensation; latency period

Respinto come falso e scientificamente infondato il concetto che nelle esposizioni ad asbesto prolungate solo i primi periodi di esposizione contribuiscono nell'induzione del mesotelioma, essendo irrilevanti le esposizioni "successive"

Abuse of Epidemiology:

Automobile Manufacturers Manufacture a Defense to Asbestos Liability

DAVID S. EGILMAN, MD, MPH, MARION A. BILLINGS, MSC

Much of the "debate" about the relationship between asbestos exposure from automobile brake work and asbestos-induced cancer has been fueled by studies that have been funded by corporations with billions at stake in tort litigation. The authors explore how asbestos-lined brake manufacturers have corrupted medical literature to escape liability, analyzing studies funded by these companies to enable them to claim that work with asbestos brake linings never causes mesothelioma. They reveal how the companies have redefined scientific criteria for the determination of cause-effect relationships and manipulated scientific data to give the impression of an absence of effect. But the absence of evidence is not evidence of the absence of an effect. *Key words:* mesothelioma; asbestos; corruption; occupational health; brake mechanics.

INT J OCCUP ENVIRON HEALTH 2005;11:360-371

to reanalyze previously published hygiene and epidemiologic studies.⁴⁻⁷

Some manufacturers of asbestos-lined brakes—including GM, Ford, Daimler-Chrysler, and Bendix—have sponsored four notable examples of such research since the late 1990s. In 2001, Otto Wong, an epidemiologist working for a California-based health sciences company, fired the first salvo of their defense.⁶ Although Wong's paper is couched as a critique of regulation of exposures to asbestos-lined brakes and EPA risk assessments, Bendix (an automobile brake manufacturer) first presented it as an attempt to defend against a lawsuit by a worker who had been exposed to asbestos brake linings and had contracted mesothelioma.⁸ Three years later other manufacturers of asbestos-lined brakes (GM, Ford, and Chrysler) sponsored Goodman et al. to write a second brake-related lung cancer meta-analysis combined with a duplication of Wong's mesothelioma

Del rispetto degli ambiti professionali specialistici

- Medici del lavoro ed epidemiologi che contestano diagnosi poste da anatomo-patologi
- Anatomo-patologi che si esprimono sulla intensità e sulla rilevanza dell'esposizione ad amianto
- Medici-legali che contestano le diagnosi istologiche, le cause di morte da autopsia, le esposizioni a rischio

Del rispetto delle evidenze scientifiche sulla diagnosi eziologica e sulla entità della esposizione

- Corretta valutazione degli indicatori
 - di esposizione: placche pleuriche e asbestosi
 - di dose cumulativa: carico polmonare di corpuscoli e fibre

Conclusioni.

1. Inaccettabile invasione di campo in discipline che non competono.
2. Colpevole travisamento, manipolazione di risultati, selezione di pubblicazioni scientifiche per negare la reale evidenza
3. Grossolana scorrettezza nella equiparazione delle evidenze scientifiche acquisite nel corpus delle conoscenze da gruppi di esperti (es. *Consensus Document*) con posizioni di singoli autori
4. Scarsa deontologia nella esasperazione delle residue incertezze sui meccanismi e modelli di cancerogenicità nel mesotelioma per sostenere l'impossibilità di formulare un nesso di causa con l'esposizione ad amianto



La scienza dentro le aule giudiziarie, la coscienza (l'etica) fuori