

Progetto Ex Esposti Amianto Regione Veneto

**Le patologie
amianto-correlate**

Le patologie amianto-correlate

La produzione e commercializzazione di prodotti o materiali contenenti amianto è cessata in Italia nei primi anni '90, tuttavia, a causa del lungo **periodo di latenza**, nuovi casi di malattie associate all'amianto continueranno a prodursi a causa dell'esposizione avvenuta nel periodo nel corso del quale il consumo di amianto era massimo e le cautele non sempre erano adeguate a evitarne la inalazione.

Si prevede che gli effetti a lungo termine delle esposizioni ad amianto degli anni '60-'70 raggiungeranno il massimo nei prossimi 5-10 anni.

Le patologie amianto-correlate

L'inalazione delle polveri di asbesto può favorire l'insorgere di diverse patologie a carico dell'apparato respiratorio, in generale caratterizzate da un lungo periodo di latenza, ossia da un lungo intervallo di tempo tra l'inizio dell'esposizione e la comparsa della malattia.

Le forme morbose più rilevanti sono le seguenti:

- **Pleuropatie benigne**
- **Asbestosi**
- **Mesotelioma pleurico**
- **Tumore polmonare**



Le patologie amianto-correlate

Tutte queste patologie sono considerate **dose-dipendenti**.

L'asbestosi e il tumore polmonare insorgono per esposizioni elevate, invece le placche pleuriche e il mesotelioma possono comparire anche a seguito di basse esposizioni.

La **latenza** tra l'inizio della esposizione e la comparsa della asbestosi varia da 10 a 20-30 anni, lo stesso dicasi per le placche pleuriche fibrotiche mentre più lunga può essere quella delle placche calcifiche. Il mesotelioma è più frequente tra gli ex esposti ad anfiboli e ha una latenza tra inizio esposizione e comparsa di circa 30-40 anni.

Pleuropatie benigne

Comprendono:

- Placche pleuriche Fibrose
- Placche pleuriche Calcifiche
- Pleuriti benigne



Foto in toracosopia

Placche pleuriche asbestosiche

Le affezioni non maligne della pleura rappresentano la più frequente e spesso l'unica alterazione radiologica riscontrabile nei soggetti con esposizione ad asbesto, anche quelli con esposizione prolungata ma moderata.

Rappresentano un reperto radiografico privo di conseguenze funzionali negative. Costituiscono, però, una prova dell'esposizione all'amianto (esposizione spesso misconosciuta).

Le placche pleuriche calcifiche sono di comparsa più tardiva di quelle fibrose, e sono più spesso associate ai casi di asbestosi parenchimale.

Pleuriti benigne

Nei soggetti esposti è abbastanza frequente la comparsa di pleuriti essudative ad esito benigno, spesso con versamento ematico che vedono coinvolti i due foglietti pleurici.

La sintomatologia di solito è alquanto modesta tanto che la maggioranza di esse vengono diagnosticate casualmente dopo la guarigione.

Gli esiti evolutivi sono verso l'obliterazione del seno costo frenico, l'ispessimento pleurico diffuso o la placca pleurica.

Una pleurite in atto deve essere attentamente vagliata per escludere che si possa trattare di un sintomo di un mesotelioma o cancro polmonare.

Asbestosi

È una malattia respiratoria cronica legata alle proprietà delle fibre di asbesto di provocare una **fibrosi** irreversibile del tessuto polmonare, con progressiva perdita della capacità funzionale. Le fibre penetrano con l'aria fino ad arrivare agli alveoli polmonari.

Molti studi hanno dimostrato che la pericolosità delle fibre di asbesto è legata al diametro molto piccolo e a una lunghezza superiore ai cinque millesimi di millimetro. Una parte dell'asbesto che viene respirato non riesce ad essere espulsa e resta negli alveoli dove provoca un'irritazione (*alveolite*): sembra che questo sia il primo passo per l'instaurarsi di lesioni cicatriziali e quindi di una fibrosi.

La quantità di asbesto che resta intrappolata nei polmoni è legata alla quantità totale di asbesto inalato, e dunque all'intensità e alla durata dell'esposizione: l'asbestosi è pertanto una malattia in cui esiste una stretta correlazione fra dose di asbesto inalata e risposta dell'organismo, quindi tipica di una esposizione professionale.

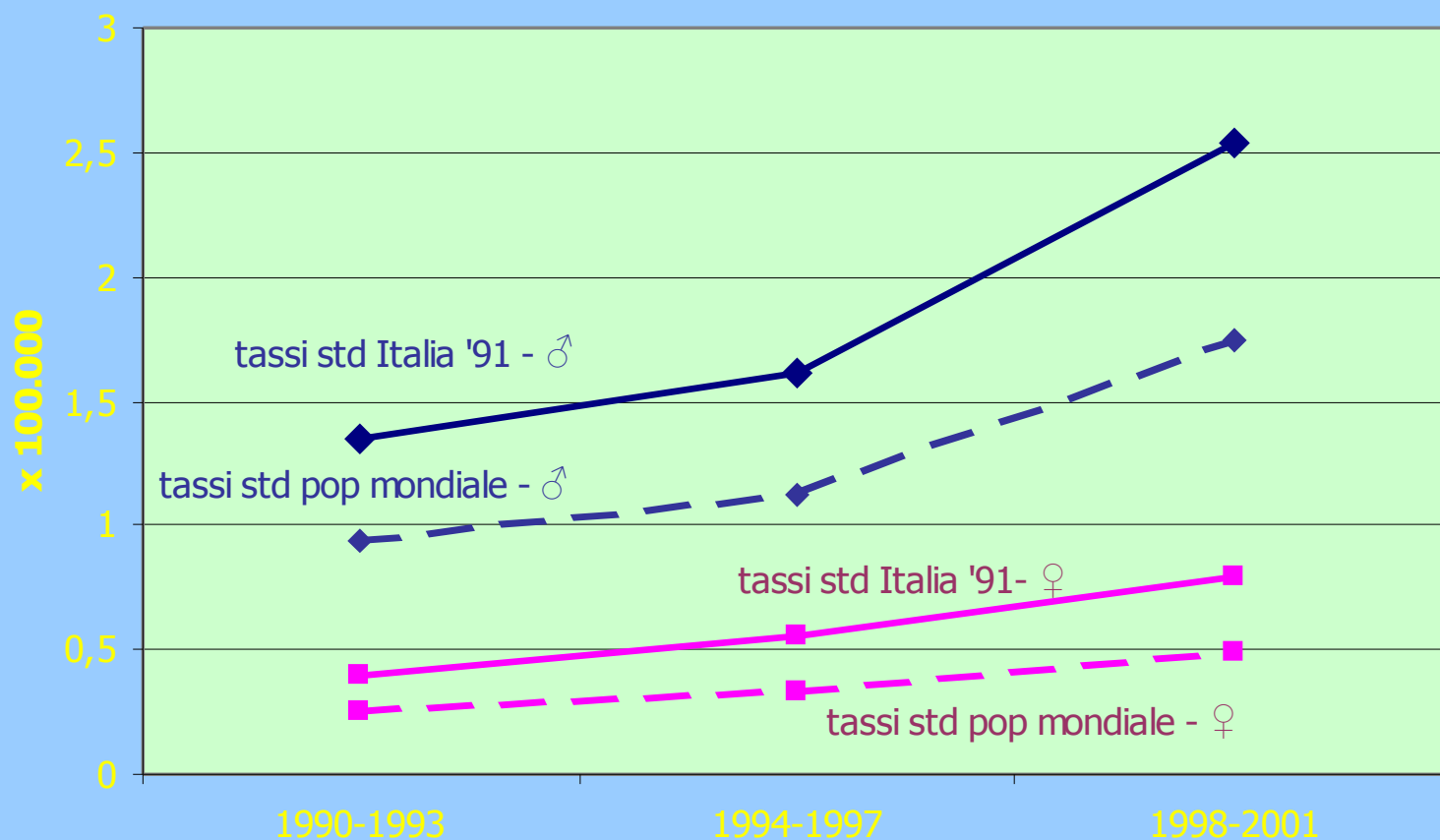
Mesotelioma pleurico

Colpisce la pleura polmonare. È una cosiddetta lesione “patognomonica”, cioè tipica dell’esposizione ad amianto.

Il mesotelioma costituisce, quindi, una delle poche forme tumorali di cui si ha una sostanziale certezza eziopatogenetica: la causa di insorgenza di questo tumore, dalla prognosi quasi sempre infausta, è attribuibile pressoché interamente all’esposizione alle fibre di amianto .

Sono conosciute altre cause di mesotelioma: esposizione ad erionite (una fibra minerale presente in natura in Cappadocia) e trattamenti terapeutici con inoculazione di sostanze radianti direttamente nella pleura.

INCIDENZA DEL MESOTELIOMA NEL VENETO



Tumore polmonare

Il **carcinoma del polmone** è la prima causa di morte per tumore negli uomini e la terza nelle donne.

Colpisce 118 persone ogni 100.000, con un'incidenza di 180.000 nuovi casi all'anno in Europa, e 35.000 in Italia.

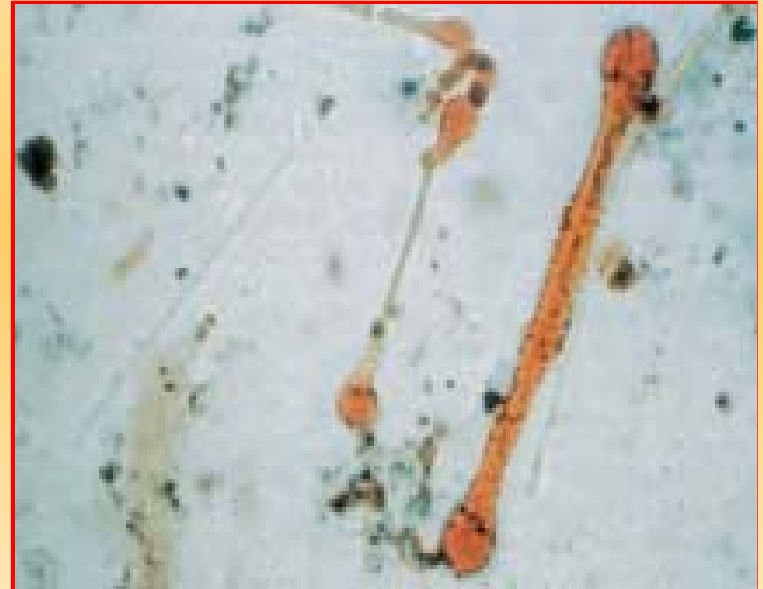
Rispetto agli altri tumori, nei quali la prognosi negli anni è in vario modo migliorata, nel tumore polmonare non è sostanzialmente cambiato nulla negli ultimi 30 anni:

la sopravvivenza a 5 anni era intorno al 10% negli anni '70; è sempre del 10% oggi. La mortalità per cancro polmonare è raddoppiata dal 1960 al 1980 ed è triplicata nel 1999 assestandosi sul rapporto 95 casi per 100.000 individui.

Tumore polmonare

Il cancro del polmone è la patologia tumorale amianto-correlata di gran lunga più frequente.

In termini di incidenza, il problema dei tumori dell'apparato respiratorio è più rilevante di quello dei mesoteliomi.



TIPI ISTOLOGICI CANCRO POLMONE

- Carcinoma squamocellulare (30%)
- Carcinoma a piccole cellule (15-20%)
- Adenocarcinoma (40%)
- Carcinoma a grandi cellule (10-15%)

Cause cancro polmone: il fumo di sigaretta

- 85-90% dei tumori del polmone
- RR 8-15 volte (20-30 volte in forti fumatori)
- > con durata e con età di inizio
- Modo di fumare
- Tipo sigaretta incide solo su istotipo
- Fumo passivo > rischio del 25%
- Cessazione fumo: rischio < dopo 20 anni

Cause cancro polmone: agenti cancerogeni occupazionali

- Arsenico e composti
- Asbesto
- Berillio
- Cadmio
- Cromo
- Diossina
- Idrocarburi aromatici
- Nickel e composti
- Plutonio – 239
- Radon – 222
- Silice cristallina
- Talco
- Radiazioni X e Gamma
- Polveri di carbone

Interazione fumo-amianto nell'eziologia del cancro polmonare

Fumo ed **amianto** possono individualmente causare il tumore polmonare. La IARC stima che il fumo sia la causa del 90% di tutti i tumori polmonari. Una percentuale del 2-5% di tutti i carcinomi broncogeni può essere attribuita all'esposizione ad amianto.

Degli effetti della **azione combinata** di questi due fattori, uno di tipo occupazionale e l'altro relativo ad abitudini personali, si sono occupati numerosi autori a partire dal 1964.



Interazione fumo-amianto nell'eziologia del cancro polmonare

Non è noto con quale meccanismo agisca l'amianto separatamente e con quale meccanismo l'amianto interagisca con il fumo.

In una rassegna sull'argomento viene evidenziato che l'eccesso di tumore del polmone che deriva dall'azione combinata di fumo e amianto è più elevata della somma dei due rischi separati.

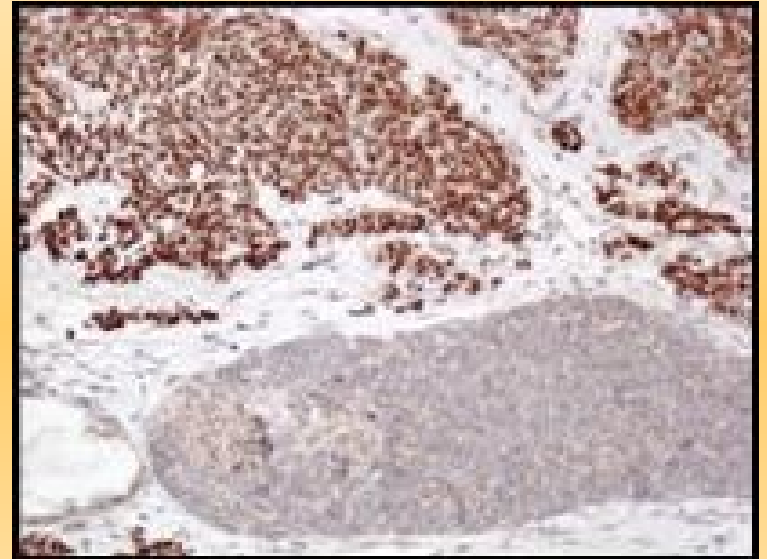
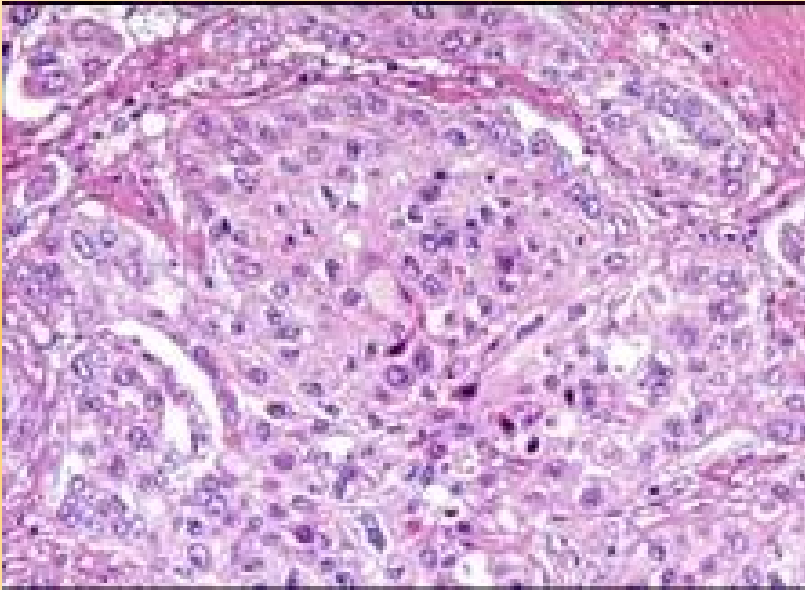


Cancro polmone

Eziologia occupazionale

- Definizione accurata e precisa della diagnosi del carcinoma polmonare
- Identificazione di altra patologia polmonare associata al cancro
- Analisi del contenuto di fibre minerali nel tessuto

Definizione accurata e precisa della diagnosi del carcinoma polmonare

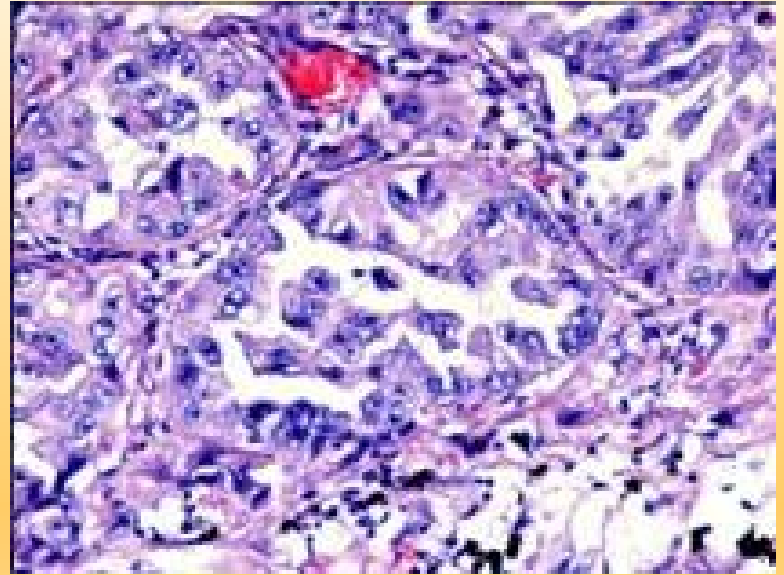


Non esistono istotipi specifici correlabili a definiti agenti cancerogeni

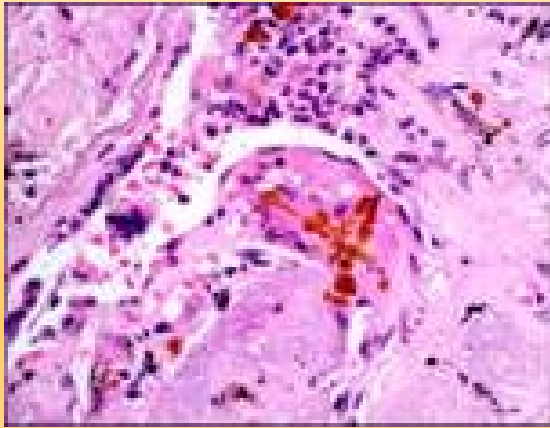
Cancro polmonare e asbesto

- Storia di esposizione ad amianto
- Fumatore
- No fibrosi polmonare alla TAC o autopsia
- Carcinoma polmonare
- Enfisema

➔ *Carcinoma asbesto associato??*

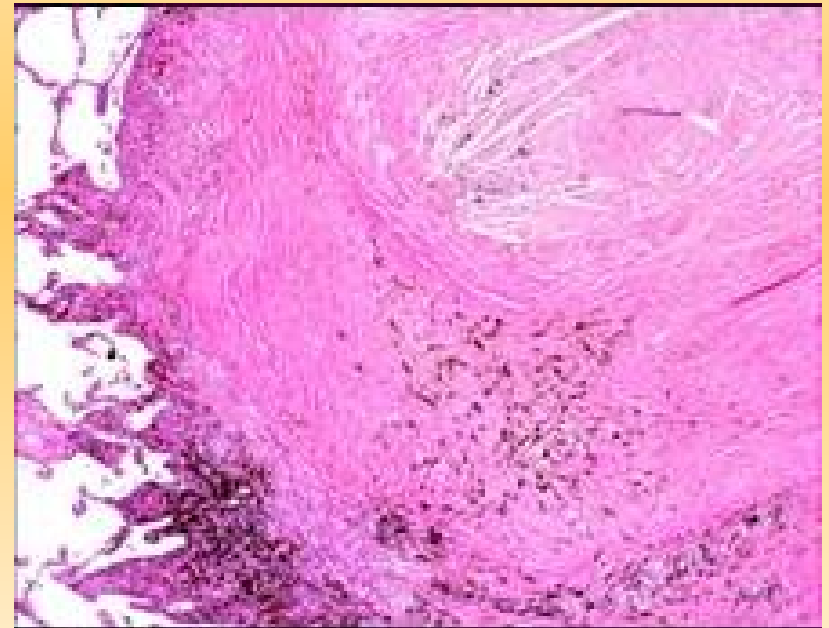
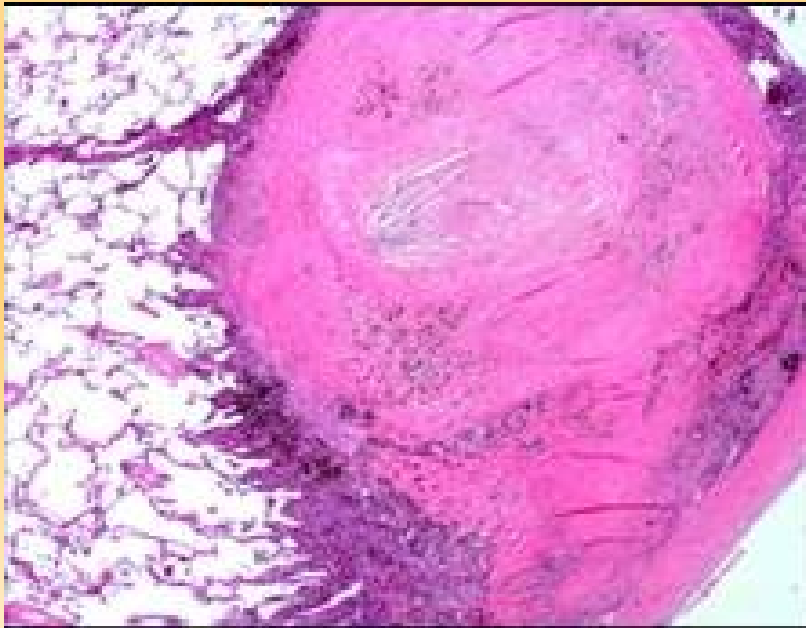


Cancro polmonare e asbesto



- Ipotesi: cancro polmone indotto dalle fibre di asbesto e non dalla fibrosi/asbestosi. Rapporto lineare dose-risposta tra esposizione e cancro

Silicosi e cancro polmone



CVM/PVC e cancro polmone

- Non vi sono dati epidemiologici che dimostrino > di cancro in esposti al CVM
- > di rischio cancro polmone (4 volte) in esposti al PVC (Mastrangelo et Al): autoclavisti ed insaccatori

Lo screening

Il termine **screening** indica un protocollo di indagini diagnostiche utilizzate per identificare una malattia in una popolazione standard, con un rischio medio di malattia, che si reputa sufficientemente elevato da giustificare la spesa per cercarla.

Lo *scopo* dello screening è quello di identificare le malattie presenti in una fase precoce, permettendo così di giungere ad interventi terapeutici tempestivi ed alla gestione standardizzata della terapia in modo da ridurre la mortalità.

Anche se lo screening può portare a diagnosi precoci, non tutti i test di screening si sono rivelati di beneficio per la persona che viene investigata; l'eccesso di diagnosi rispetto al reale, le diagnosi errate, e la creazione di una falsa sensazione di sicurezza sono potenzialmente degli effetti avversi dello screening.

La cinetica cellulare

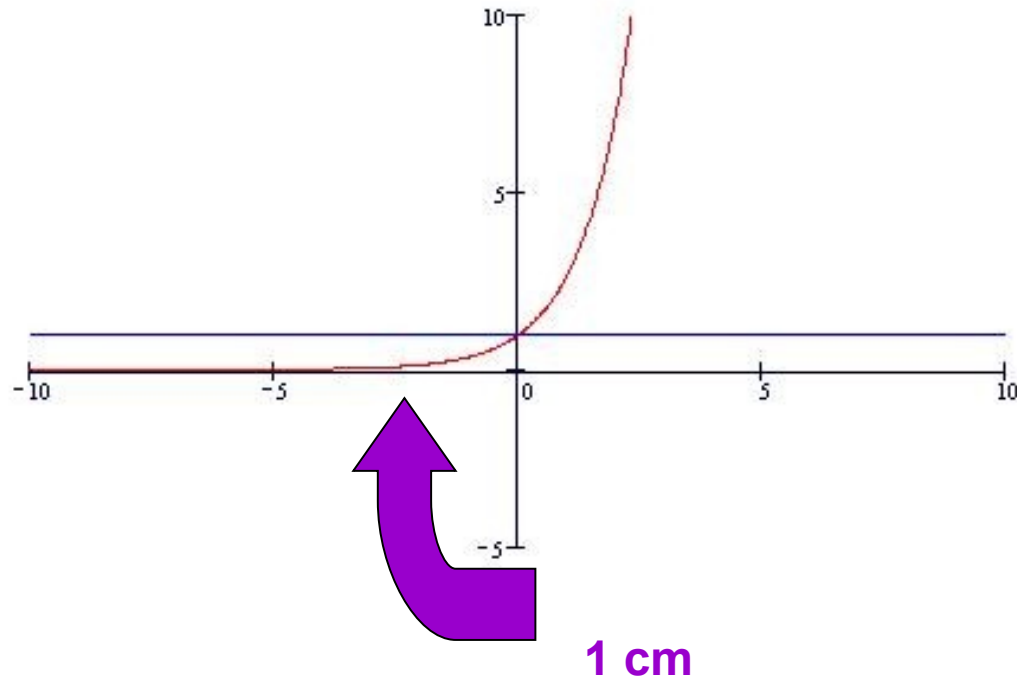
La **storia naturale** del tumore polmonare ci dice che questo impiega circa 10 anni a percorrere i suoi diversi step (metaplasia squamosa, displasia lieve, moderata, severa, carcinoma in situ, cancro microinvasivo, cancro invasivo).

Schema di Collins:

Il tumore origina da una unica cellula di circa **10 μm** di diametro
→ Dopo 30 replicazioni dovrebbe raggiungere 1 cm, e
dopo 40 replicazioni 10 cm

Considerati i tempi di raddoppiamento delle dimensioni dei vari tipi istologici la fase silente del tumore polmonare (2/3 della sua storia naturale) dura da 8 a 25 anni

La cinetica cellulare



La **dimensione critica** di un tumore è di circa 1 centimetro cubico: raggiunta tale dimensione il tumore inizia a crescere molto velocemente e a dare luogo ai primi sintomi, e diventa rilevabile con visite mediche e analisi (marker tumorali presenti nel sangue)

La cinetica cellulare

L'iniziale **crescita neoplastica** di tipo esponenziale è seguita da una fase di "plateau" in cui il numero delle cellule che muoiono è equivalente al tasso di formazione di cellule figlie.

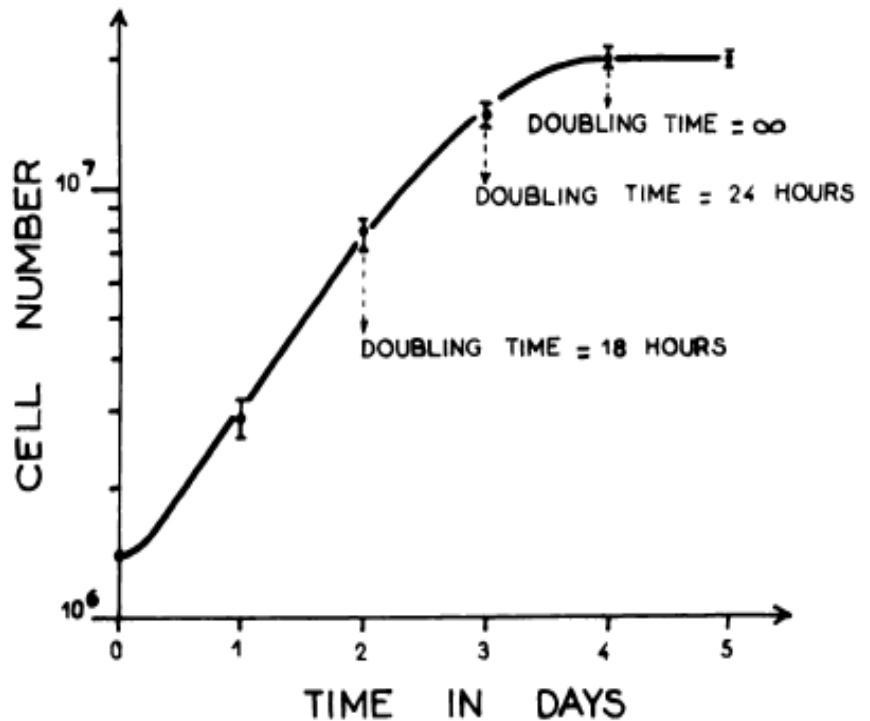


CHART 3. Growth curve of the NCTC clone 2472 *in vitro*.

Mayo Lung Project (MLP)

- Studio clinico randomizzato controllato
- 9211 maschi fumatori
- Periodo: 1971-1983
- 1. Braccio studio: radiografia del torace e citologia dell'espettorato ogni 4 mesi per 6 anni
- 2. Braccio controllo: stessi controlli ogni anno
- Nessun beneficio sulla mortalità per cancro al termine dello studio



Estensione dello studio fino al 1996.

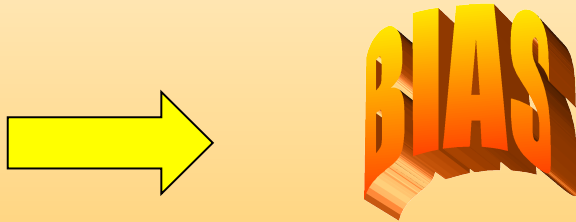
- Nessuna riduzione della mortalità per cancro
- Una analoga mortalità con una migliore sopravvivenza indica che nel braccio dello studio sono state identificate lesioni di limitato significato clinico

Limiti dello screening con TC

1. Elevata frequenza di riscontro di noduli: più del 50% dei soggetti presenterà almeno un nodulo non calcificato
1. Ciò comporta la necessità di ripetuti follow-up con TC (costi)
1. Costo e morbidità associati alla biopsia o alla resezione di noduli benigni
1. Piccolo, ma difficile da quantificare rischio di cancro associato a ripetute indagini TC

Jett JR. Limitations of screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. Clin Cancer Res. 2005

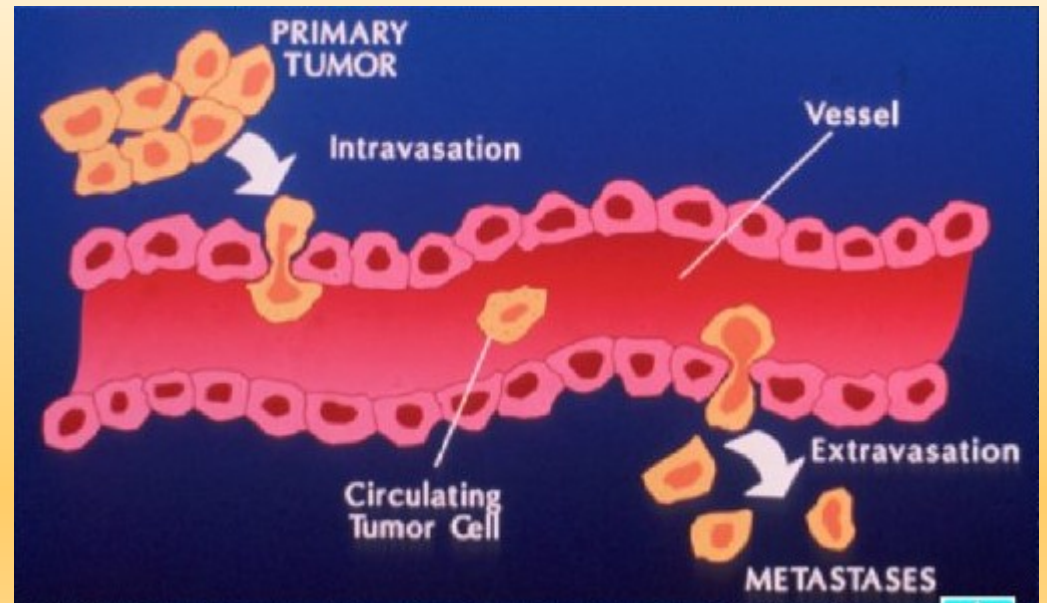
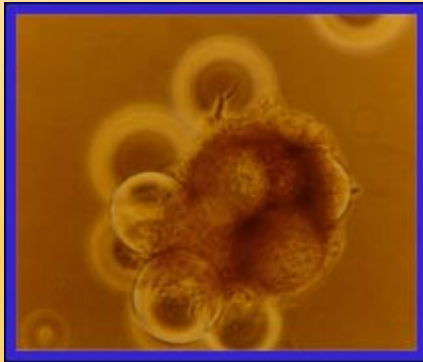
I tumori accertati con screening hanno prognosi migliore ?



1. Diagnosi più precoce = più lunga storia naturale a valle della diagnosi (LEAD-TIME BIAS)
2. Identificazione di casi a più lenta crescita (LENGTH BIASED SAMPLING)
3. OVERDIAGNOSIS = identificazione di neoplasie non destinate ad essere letali
4. Esclusione dagli studi di individui con significative comorbidità (in grado di influenzare la sopravvivenza)



- ▶ Tumori visibili su una radiografia del torace ($> 1\text{ cm}$) contengono cellule frutto di circa 30 duplicazioni.
- ▶ Quindi un tumore visibile sulla radiografia del torace è presente da circa 7 anni
- ▶ La TC consente di riconoscere tumori $\leq 5\text{ mm}$, ma questo fa risparmiare solo 3 duplicazioni, o 10% della vita del tumore
- ▶ È vero che un tumore di grandi dimensioni si comporta peggio di un piccolo tumore, ma non sappiamo se la prognosi di un singolo individuo peggiori lasciando crescere il tumore per un breve periodo di tempo
- ▶ La precoce diffusione di un tumore, non la sua dimensione, è il fattore che condiziona il potere curativo di un intervento chirurgico



...da modelli animali, si è calcolato che un tumore di 1 cm libera > 1 milione di cellule/24 h nella circolazione venosa