

Il mesotelioma

La ricerca attiva delle malattie lavoro- correlate

Il ruolo della UOOML nell'emersione, diagnosi e gestione dei tumori lavoro-correlati

Prof. Giuseppe De Palma

Dip. Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità
Pubblica, Sezione Sanità Pubblica e Scienze Umane

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BRESCIA

UOC Medicina del Lavoro, Igiene, Tossicologia e Prevenzione

Occupazionale ASST Spedali Civili BS

G. De Palma, Brescia, 17 Novembre 2017

Mission della UOOML

(DGR X/6359 del 20/3/17)

- Diagnostica clinica e strumentale
- Valutazione del rischio ambienti di lavoro
- Tossicologia e igiene ambientale
- Ergonomia
- Epidemiologia
- Promozione della salute
- Ricerca e formazione

Partecipazione attiva al conseguimento obiettivi del PRP

.... nella ricerca attiva di malattie professionali, strutturata attraverso l'utilizzo degli strumenti per la *tracciatura della conoscenza* dei casi segnalati dagli operatori medici / sanitari (gestionali del Sistema Informativo Regionale della Prevenzione – area Person@: Ma.P.I. – Malattie Professionali e Infortuni e SMP - Segnalazione di Malattia Professionale);

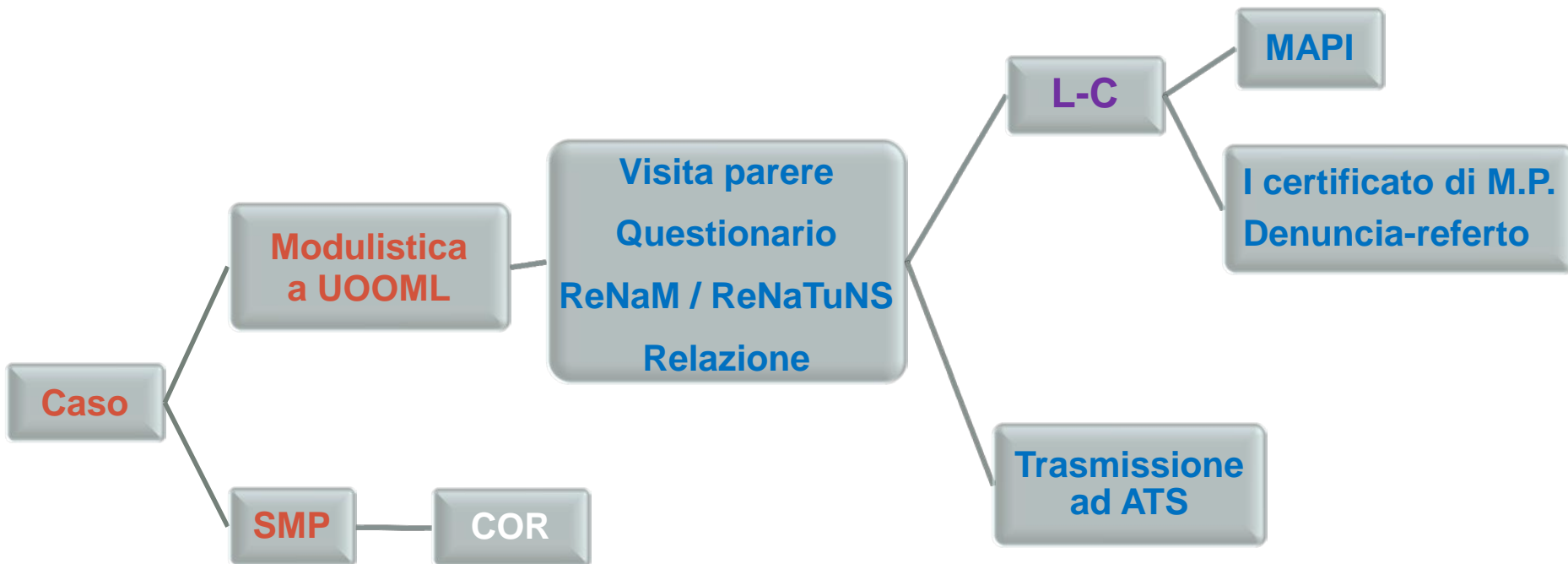
Layout della presentazione

1. La ricerca attiva dei tumori lavoro-correlati
2. La diagnosi dei tumori lavoro-correlati
3. I rapporti con il DIPS ATS, in particolare con lo SPSAL
4. La sorveglianza sanitaria degli ex-esposti ad amianto
5. L'attività di ricerca nel settore

1. La ricerca attiva dei tumori L-C

- Partecipazione al Laboratorio Regionale di Approfondimento sui Tumori Professionali (LApT);
- Piano predisposto con il supporto della DS dell'ASST Spedali Civili di Brescia (Modulistica in Intranet, Formazione DM)
- Funzionalità SMP
- Alimentazione del db Ma.P.I.

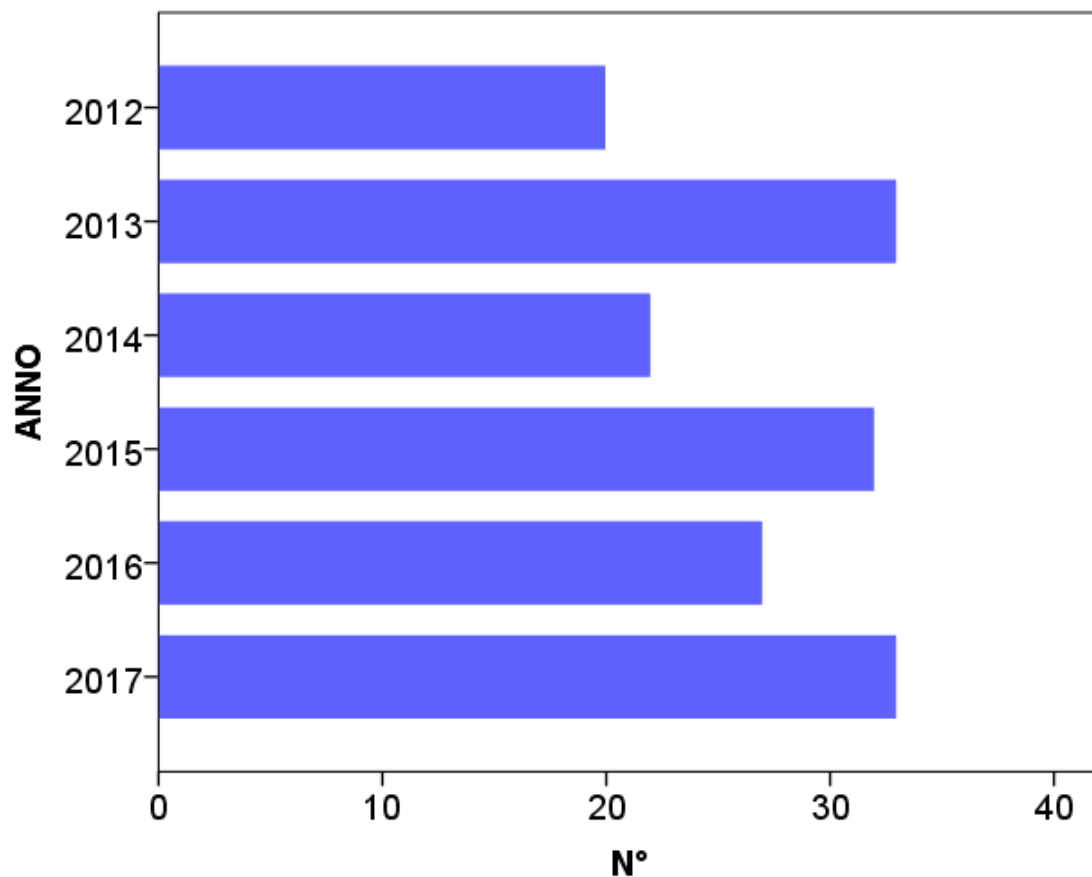
Procedura per Mesotelioma e T. Naso-Sinusali



Attività a cura dei DM UO

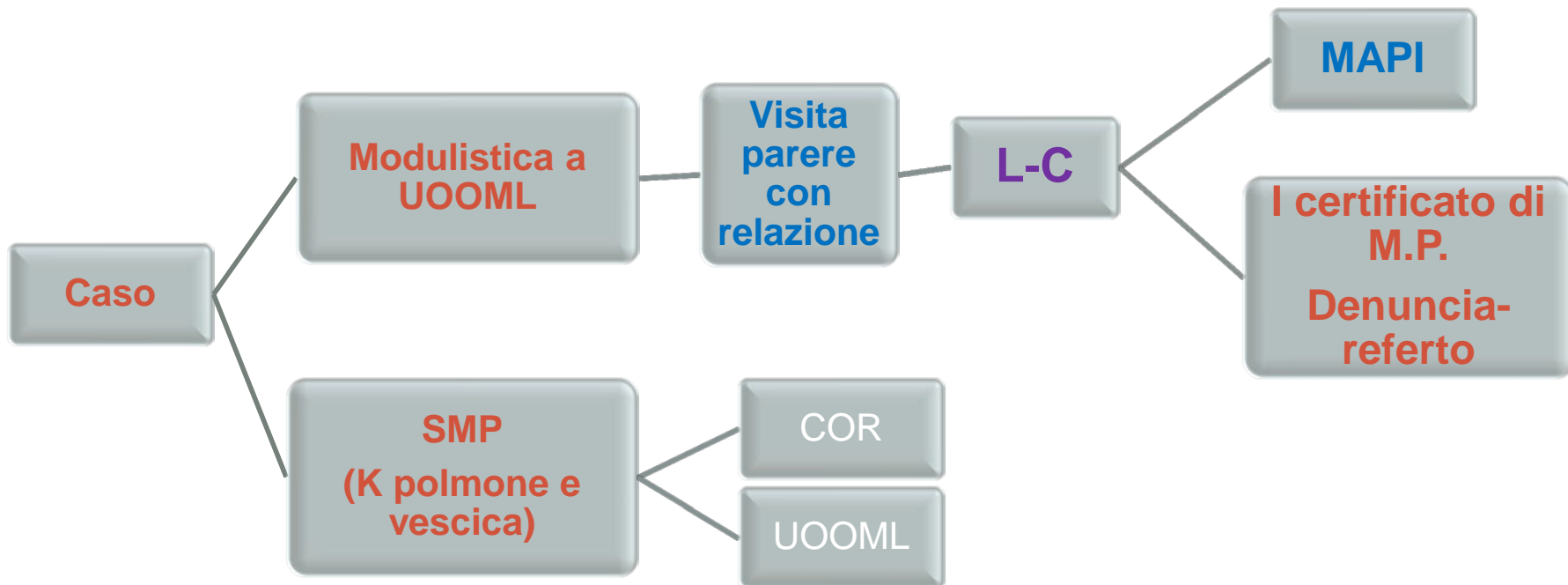
Attività a carico dei DM UOOML

Andamento diagnosi mesotelioma



167 casi dal
01/01/'12 al
14/11/17:

Procedura per K Polmone, Vescica, Rino-Faringe e Laringe

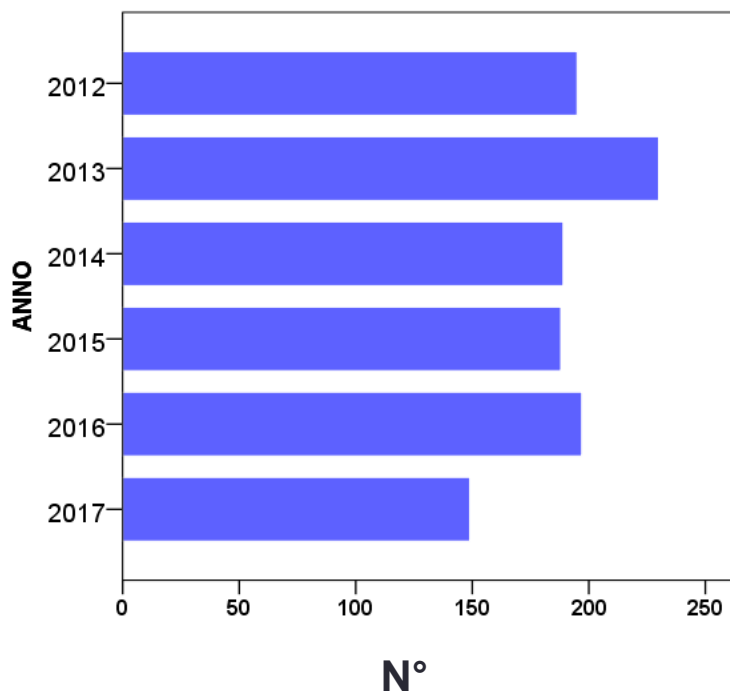


Attività a cura dei DM UO

Attività a carico dei DM UOOML

Ricerca attiva dei T. a bassa frazione eziologica

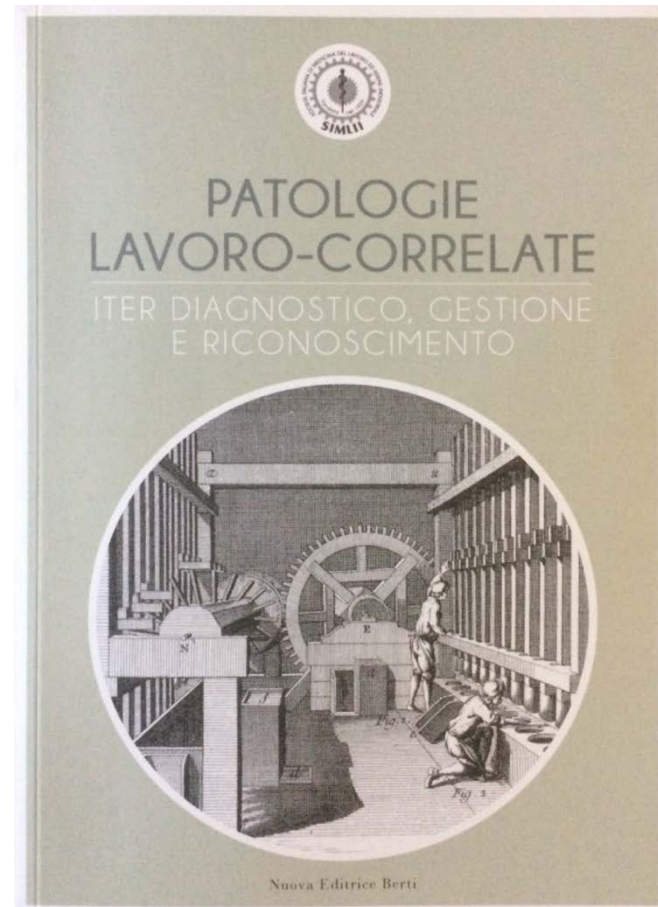
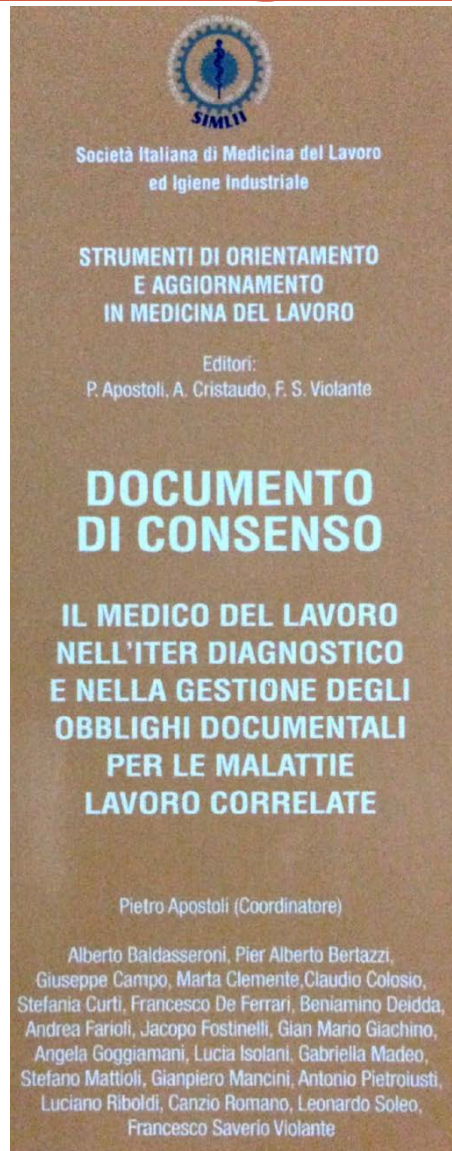
Visite-parere c/o altre UO ASST



937 casi
dal 01/01/'12
al 14/11/17:

SMP: 65 K POLMONE E
2 K VESCICALI da
febbraio 2016 ad oggi

2. La diagnosi dei tumori L-C



MESOTELIOMA MALIGNO

LA DIFFICOLTA' DIAGNOSTICA. Perché?

- **Patologia rara e poco familiare.**
- **Diagnosi difficile.**
- **Limiti soggettivi di interpretazione al microscopio**
 - **Elevata varietà degli aspetti microscopici**
 - **Mancanza di specificità degli aspetti microscopici**

Infatti il mesotelioma è un tumore camaleonte, un grande mimicker. Si traveste da tumore di altra natura per sede ed origine, simulando per lo più il tumore polmonare (cosiddetto adenocarcinoma, nelle forme epitelioidi e miste) o il sarcoma (nelle forme sarcomatoidi).



“sono però le tecniche immunoistochimiche quelle attualmente imprescindibili nella diagnosi istopatologia routinaria del MPM, anche se finora non esiste un unico marcatore tissutale assolutamente specifico e sensibile per MPM (...)”.

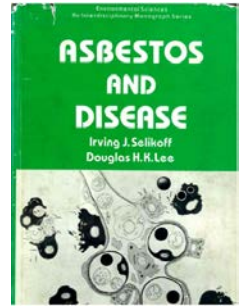
Stato dell'arte e prospettive
in materia di contrasto
alle patologie asbesto-correlate



Ministero della Salute

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, podoplanina/D2-40 e WT-1) e 2 marcatori epiteliali (CEA monoclonale, CD15, Ber-EP4, MOC31, B72.3, BG8 e TTF1) e ogni marcatore dovrebbe essere possibilmente dotato di specificità e sensibilità maggiori dell'80% per la rispettiva lesione.

Selikoff IJ, Lee DHK. Asbestos and Disease. Accademy Press 1978
Cap. 10. Characteristics and Etiology of Mesothelioma
Dose-Response Relationships (Second criterion), pag. 162



The situation with asbestos-induced mesothelioma is complicated by three or four peculiarities: (a) While most carcinogenic processes involve a long delay between the initial causative exposure and the appearance of the tumor, the lapse time is particularly long with mesothelioma caused by asbestos. (b) The trigger dose may be small, in some cases extraordinarily so. (c) High levels of exposure may bring about a rapid development of pulmonary fibrosis and the death of the patient before he completed the lapse period necessary to the appearance of mesothelioma (“competitive risk”). (d) To a certain extent, also, the asbestos-associated carcinoma to be discussed in a later chapter (Chapter 12) constitutes a risk in those who are heavy cigarette smokers.

The dose–response situation will be discussed in terms of the above features.

Dati COR 2000-2016 [N=4.844]

Esposizione ad amianto	M	F	Totale	%
Occupazionale certa	1962	441	2403	50
Occupazionale probabile	117	34	151	3
Occupazionale possibile	291	144	435	9
Familiare	17	69	86	2
Ambientale	71	84	155	3
Extra-lavorativa	29	74	103	2

Fattori genetici: BAP1

Tumor	N total	N cases	Ref.	%	Age at diagnosis			US statistics	
					(95%CI)*	N age known	Range (years)	Mean (s.d.) (years)	Incidence per 100,000 p.yr
Malignant mesothelioma	76	22	6,10,14,16,19	28.95 (19.96-39.96)	22	37-85	55.2 (15.5)	0.1-1	74
Uveal melanoma	76	21	6,7,10,12,16,19	27.63 (18.84-38.37)	20	18-72	52.8 (12.8)	0.6	56
Cutaneous melanoma	76	11	10,12,16,19	14.47 (7.79-24.84)	10	21-57	41.7 (10.0)	21.9	61
Lung cancer	76	5	12,16,19	6.58 (2.45-15.34)	4	46-57	52.0 (5.35)	64.5	70
Breast cancer	43	4	6,12,19	9.30 (3.68-21.16)	3	37-75	51.7 (20.4)	124.3	61
Ovarian cancer	43	2	6,16	4.65 (1.28-15.45)	2	59-69	64.0 (7.1)	12.7	63
Renal carcinoma	76	2	6,12	2.63 (0.72-9.09)	2	46-57	51.5 (7.8)	15.1	64
Non-melanoma skin c.	76	2	6	2.63 (0.72-9.09)	0	-	-	-	-
Meningioma	76	1	16		1		59	3	-
Cholangiocarcinoma	76	1	12		1		47	<1	8 th decade
Leiomyosarcoma	76	1	6		1		33	<1	5 th decade
Neuroendocrine tumors	76	1	16		1		52	4.4 to 6.5	-
Pancreatic cancer	76	1	6		1		72	12.3	71
Parangioma	76	1	19		1		42	0.2 to 0.8	3 rd to 5 th decade
Malignant Fibrous Histiocytoma	76	1	19		1		45	3	6 th to 7 th decade
Cancer non specified	76	1	16						
Patients with at least 1 malignancy	76	53	6,7,10,12,14,16,	69.74 (57.99-79.48)	47	18-85	51.7 (14.1)	477	66
Patients with 2 or more malignancies	76	13**	19	17.11 (10.28-27.10)				8% of all cancer survivors	
MBAITs	35	19	10,12	54.29 (38.19-70.78)					

Abbreviations: N: number; 95% CI: 95% confidence interval; s.d.: standard deviation; p.yr: person year; - data not available.

Criteria of inclusion: Published data of individuals tested genetically and found to carry *BAP1* germline mutations.

Nat Rev Cancer. 2013 March ; 13(3): 153–159.

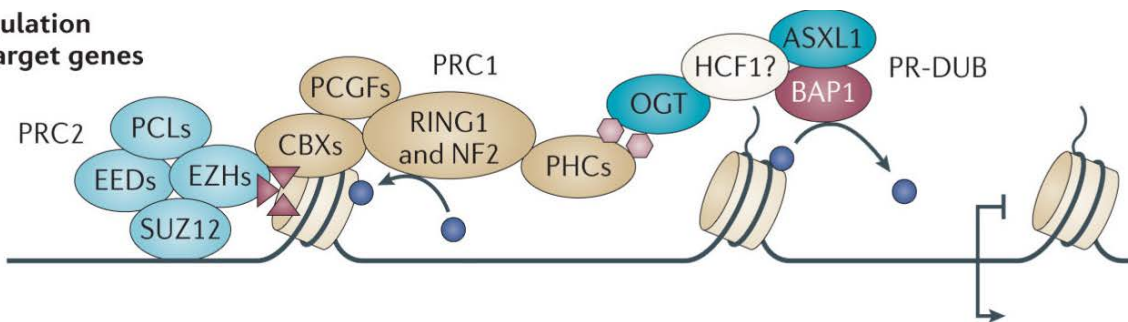
* The confidence intervals were calculated using the Wilson method, without correction for continuity.

** 13 persons among the 53 with malignancies had 2 or more malignant tumors; that is 24.53%, 95%CI: (14.94%-37.57%), compared with 8% in US.

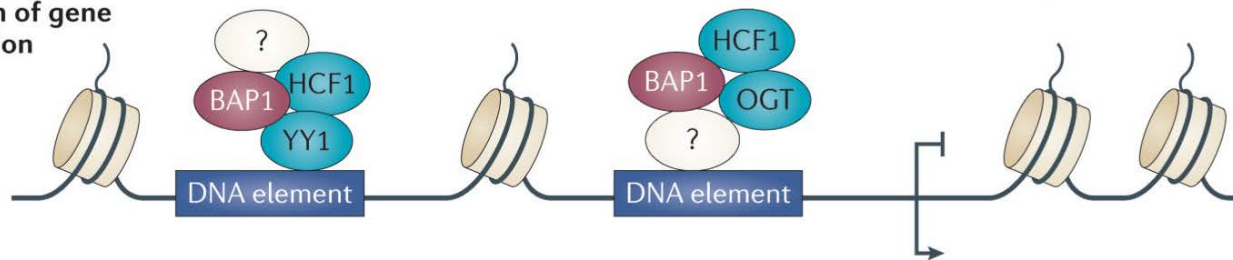


BAP1 is a deubiquitylase that is found associated with multi-protein complexes that regulate key cellular pathways, including the cell cycle, cellular differentiation, cell death, gluconeogenesis and the DNA damage response (DDR). Recent findings indicate that germline *BAP1* mutations cause a novel cancer syndrome, characterized, at least in the affected families studied so far, by the onset at an early age of benign melanocytic skin tumours with mutated *BAP1*, and later in life by a high incidence of mesothelioma, uveal melanoma, cutaneous melanoma and possibly additional cancers.

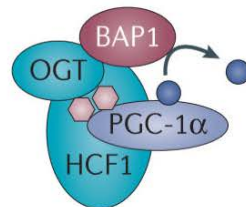
b Epigenetic regulation of polycomb target genes



Regulation of gene transcription

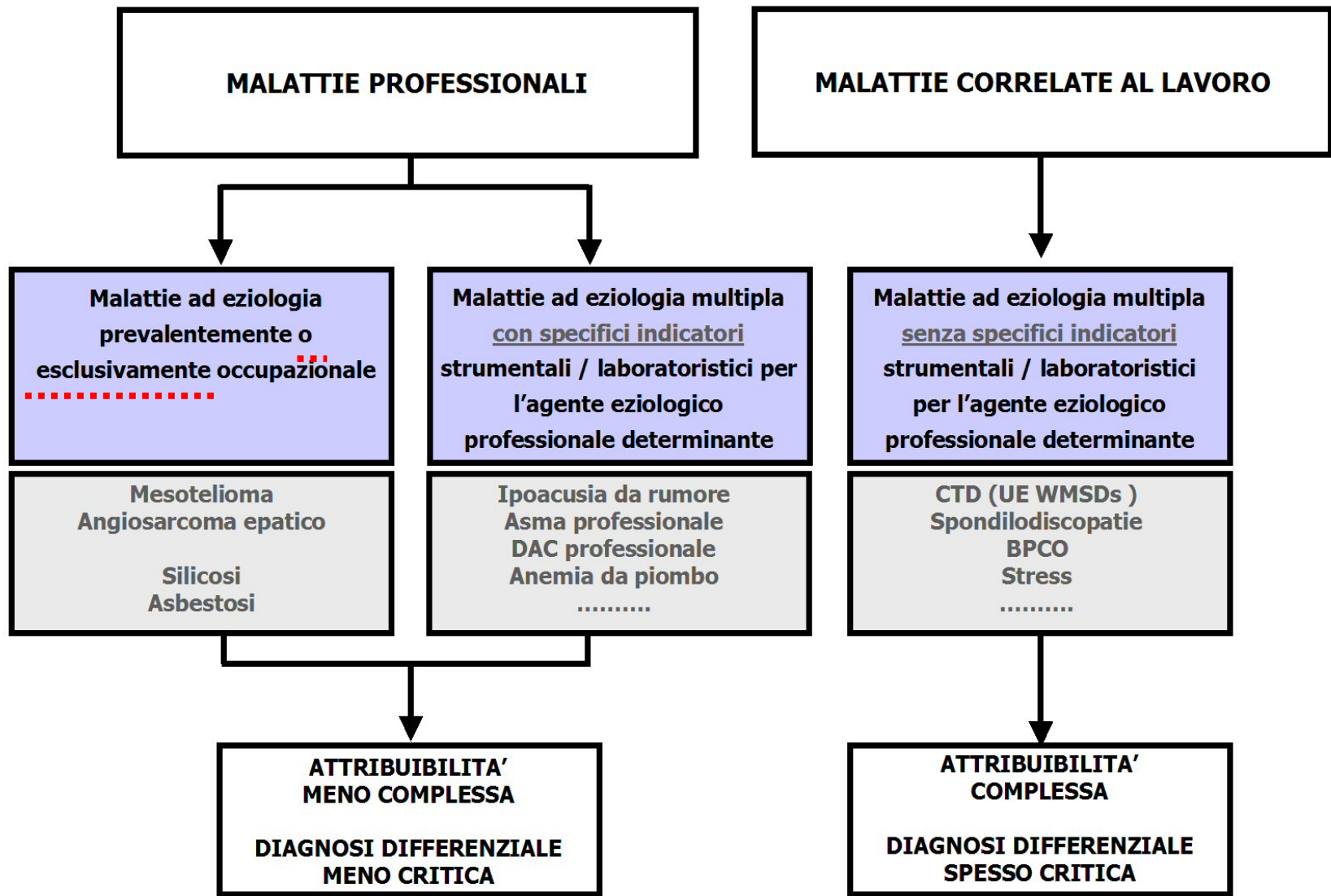


Deubiquitination of target substrates



- Ubiquitin (i.e. H2AK119ub)
- ◊ O-GlcNac
- ▲ Methyl group (i.e. H3K27m3)

Nat Rev Cancer. 2013 March ; 13(3): 153–159.



L'iter diagnostico in Medicina del Lavoro

Step 1: <u>FASE CLINICA</u> (comune a tutte le discipline medico-chirurgiche)	raccolta dei sintomi	PROFILO DEL CASO IN ESAME
	ricerca dei segni	
	accertamenti complementari	
Step 2: <u>FASE DELLA PATOLOGIA SPECIALE</u> (comune a tutte le discipline medico-chirurgiche)	confronto del caso in esame con i quadri definiti nella specifica disciplina	DEFINIZIONE NOSOLOGICA
	diagnosi differenziale	
Step 3: <u>FASE DELLA VALIDAZIONE</u> (non necessaria in tutte le discipline medico-chirurgiche ma irrinunciabile in Medicina del Lavoro)	analisi del caso in rapporto a rischio/esposizione con Valutazione della compatibilità plausibile tra l'effetto riscontrato (la malattia) e i parametri qualitativi e quantitativi del presunto agente causale professionale	DEFINIZIONE DEL NESSO DI CAUSALITA'

Diagnosis of Occupational Disease

The key criteria for diagnosing an occupational disease in any individual are:

- a) **The clinical features must fit in with what is known about the health effects following exposure to the specified agent.** The symptoms and signs should fit, and this may be supported in some cases by suitable diagnostic tests.
- b) **There must be indication of sufficient occupational exposure.** Evidence on exposure may be obtained through taking the occupational history, results of occupational hygiene measurements taken at the workplace, biological monitoring results, and/or records of incidents of over-exposure.
- c) **The time interval between exposure and effect must be consistent with what is known about the natural history and progress of the disease.** Exposure must precede health effects. However, in some conditions such as occupational asthma, a past history of childhood asthma and/or asthmatic attacks occurring before occupational exposure, does not automatically rule out the possibility of a workplace agent causing subsequent asthmatic attacks.
- d) **The differential diagnosis must be considered.** There are non-occupational conditions that have similar clinical features as occupational diseases, and a physician will have to take this into account before diagnosing or excluding an occupational disease.

As an additional aid to diagnosing occupational diseases, this document has retained the following concepts for exposure:

- i. **Minimum intensity of exposure** – This is the minimum level of exposure that is required to cause disease. Lower exposures are unlikely to lead to occupational disease. This concept is applicable especially for toxic agents. For agents that are carcinogenic or allergenic, it is not usually possible to define a minimum threshold dose. Direct acting carcinogens in molecular amounts are in theory capable of affecting cellular DNA and initiating carcinogenesis. However, for some carcinogens, it may be possible to identify a threshold of initiation of adverse health effects. Allergens may require substantial exposure to cause sensitization. But once an individual is sensitized, minute amounts can be capable of eliciting an allergic response.
- ii. **Minimum duration of exposure**
This is the shortest exposure period for which disease can occur. Periods of exposure less than this are unlikely to cause disease.
- iii. **Maximum latent period**
This refers to the length of time from cessation of exposure, beyond which it is unlikely that any disease can be attributed to the exposure. For example, acute myocardial ischemia occurring a year after an acute exposure to carbon monoxide is not attributable to that exposure.
- iv. **Minimum induction period**
This is the shortest period from beginning of exposure to beginning of disease below which the exposure would have been unlikely to have caused the disease. For example, lung cancer developing within a year after first exposure to asbestos is unlikely to be attributed to that exposure.

Where possible, guidance values for these descriptors of exposure have been provided for many of the specific agents. Additional pointers to the possibility of occupational disease include worsening of symptoms at work, improvement of health away from the workplace, and clusters of similar cases from the same work area. In some instances, occupational factors may be synergistic with non-occupational factors.

Metodologia operativa

- E' ritenuta di fondamentale importanza la disponibilità di elementi documentali oggettivi su attività lavorative e mansioni svolte, pericoli e rischi presenti nei luoghi di lavoro. Viene dunque sempre richiesto all'utente di portare con sé a visita: libretto di lavoro e/o estratto previdenziale INPS; giudizi di idoneità rilasciati dal medico competente e, se disponibile, copia della cartella sanitaria e di rischio.
- Previa acquisizione di specifico consenso informato scritto da parte del paziente, viene sempre fatta richiesta all'azienda presso la quale la patologia potrebbe essere stata contratta di: attestazione aziendale sulle attività lavorative svolte; copia del documento di valutazione dei rischi, con particolare riferimento alla/e mansione/i svolte; risultati delle indagini ergonomiche e di monitoraggio ambientale e/o biologico; copia della cartella sanitaria individuale e di rischio o dei risultati della sorveglianza sanitaria, anche in forma di relazione redatta dal medico competente.
- Nel caso di lavoratori correntemente in attività nell'azienda presso la quale si ritiene che la patologia possa essere stata contratta, è contemplata la possibilità di una richiesta di sopralluogo aziendale allo scopo di prendere visione diretta dell'ambiente di lavoro e delle attività svolte dal lavoratore sottoposto ad accertamento.

3. I rapporti con lo SPSAL

- Flussi informativi: Ma.P.I.; Registri; Denunce
- Informazioni su esposizioni professionali;
- Collaborazione a indagini di comparto:
 - **Metalli duri**: Convegno AIB 2014; Relazione congiunta PMP 2015; convegni nazionali;
 - **Asfaltatura (Bre.Be.Mi)**: Relazione conclusiva 2015; Convegno ATS Brescia 2016; partecipazione alle LI regionali; convegni nazionali ed internazionali; pubblicazione scientifica
 - **Saldatura su acciaio inox**: indagini ambientali e monitoraggio biologico
- Sorveglianza sanitaria ex esposti ad amianto

4. La Sorveglianza Sanitaria degli ex- esposti ad amianto

Quadro normativo

- D.G.R. VIII/1526 del 22/12/'05: Piano Regionale Amianto Lombardia (PRAL)
- Decreto Direzione Generale Sanità n. 4972 del 16/05/2007: *Istituzione del Registro dei lavoratori esposti ed ex esposti all'amianto e adozione del protocollo operativo per la loro sorveglianza sanitaria, presso le ASL, previsti dalla D.G.R. VIII/1526 del 22/12/'05.*

Iscrizione nel Registro - ATS

- **Classe A – alta esposizione:**
 - per esposizione Professionale – Alta - Continua lunga o breve;
 - per esposizione Professionale – Media - Continua lunga o breve.
- **Classe B – bassa esposizione:**
 - per esposizioni previste in tutti gli altri casi.

Sorveglianza sanitaria - UOOML

L'accesso agli accertamenti sanitari è su base volontaria, con invio a cura del MMG, apponendo sul campo esenzioni il codice **E90** e giustificando la richiesta con l'indicazione: **ex esposto ad amianto**

- **Classe A – alta esposizione:** sorveglianza medica che comprende come standard:
 - raccolta anamnestica sia lavorativa che patologica mirata,
 - esame obiettivo con particolare riguardo al torace,
 - Rx torace (OAD – OAS secondo BIT '80),
 - PFR con studio della diffusione alveolo-capillare dei gas.
- **Classe B – bassa esposizione:** *counselling*

Attività svolta in questo ambito

- Attivazione della SS nel 2015, finora 12 accessi;
- Partecipazione alla stesura di un Core Protocol aggiornato, nell'ambito del LApTp (Helsinki Criteria for Diagnosis and Attribution 2014)

Utilità della SS (non screening!) per gli ex esposti ad amianto

- L'obiettivo è la **diagnosi precoce** del KP, in particolare nei soggetti ad alto rischio;
- Lo studio $N_{ational}L_{ung}S_{creening}T_{rial}$ ha dimostrato l'efficacia della diagnosi precoce con LDCT nel ridurre la mortalità per t.p. nei fumatori o ex fumatori (da meno di 15 aa) di almeno 30 py, età 55-74 aa.
- Secondo il $N_{ational}C_{omprehensive}C_{ancer}N_{etwork}$ un rischio analogo ci sarebbe per soggetti di almeno 50 aa, con storia di fumo di almeno 20 py ed almeno un altro fattore di rischio per t.p. [radon, cancerogeni professionali, altro K, familiarità per KP precoce (<60 aa), COPD o fibrosi p.], che conferirebbe un rischio del 5% di sviluppare t.p. nei prossimi 5 aa.



Research

- Aims
- Lung Cancer Risk Model
- Curelung
- Molecular Epidemiology
- Epigenetic Biomarkers
- Liverpool Lung Project
- My Lung Risk
- LCAOS
- Publications

LLP Lung Cancer Risk Model

The LLP Lung Cancer Risk Model provides an estimate of the probability that an individual, with a specified combination of risk factors, will develop lung cancer within a 5-year period.

All risk factors are gathered by questionnaire

The LLP risk model was generated using data from 579 lung cancer cases and 1157 age- and sex-matched population-based controls

[\(Cassidy et al., British Journal of Cancer 2008, 98\(2\):270-6\).](#)

It has been validated using data from two large, independent international studies.

[\(Raji et al., Annals of Internal Medicine 2012, 157\(4\):242-50\).](#)

Risk prediction models for lung cancer are useful for selecting people at highest risk for screening trials.

The LLP risk model has been used to select individuals for the [UKLS](#) lung cancer screening trial.

[\(Field et al., Health Technol Assess 2016, 20\(40\):1-146; Field et al., Thorax 2016, 71\(2\):161-70\)](#)

Designed & Developed By: AN Computing



Algoritmi per la stima del rischio individuale



Memorial Sloan Kettering
Cancer Center.

[Prediction Tools](#) ▶ [Lung Cancer Screening Decision Tool](#)

▶ LUNG CANCER INFORMATION | ▶ MAKING AN APPOINTMENT

mskcc.org
PREDICTION TOOLS

TEXT SIZE

Lung Cancer Screening Decision Tool : Disclaimer

The prediction tools, also known as prognostic nomograms, located on the MSKCC Web site are for general health information only. The prediction tools are not to be used as a substitute for medical advice, diagnosis, or treatment of any health condition or problem.

Users of the prediction tools should not rely on information provided by the prediction tools for their own health problems. Questions should be addressed to your own physician or other healthcare provider.

MSKCC makes no warranties, nor express or implied representations whatsoever, regarding the accuracy, completeness, timeliness, comparative or controversial nature, or usefulness of any information contained or referenced in the prediction tools. MSKCC does not assume any risk whatsoever for your use of the prediction tools or the information contained herein. Health related information changes frequently and therefore information contained in the prediction tools may be outdated, incomplete or incorrect.

Use of the prediction tools does not create an express or implied physician-patient relationship. MSKCC does not endorse or claim validity for the prediction tools found on the MSKCC Web site. The activities and products of MSKCC and its developers and agents (collectively MSKCC) are not endorsed by our past, present, or future employers. MSKCC does not record specific prediction tool user information and does not contact users of the prediction tools.

You are hereby advised to consult with a physician or other professional healthcare provider prior to making any decisions, or undertaking any actions or not undertaking any actions related to any healthcare problem or issue you might have at any time, now or in the future. In using the prediction tools, you agree that neither MSKCC nor any other party is or will be liable or otherwise responsible for any decision made or any action taken or any action not taken due to your use of any information presented in the prediction tools.

I [accept](#) all of the above terms by clicking here or by further use of this service.

I [do not accept](#) all of the above terms.

Do not show me this page again



Chest CT Scan Screening for Lung Cancer in Asbestos Occupational Exposure

A Systematic Review and Meta-analysis

Marie Ollier, MD; Alain Chamoux, MD, PhD; Geraldine Naughton, PhD;
Bruno Pereira, PhD; and Frédéric Dutheil, MD, PhD

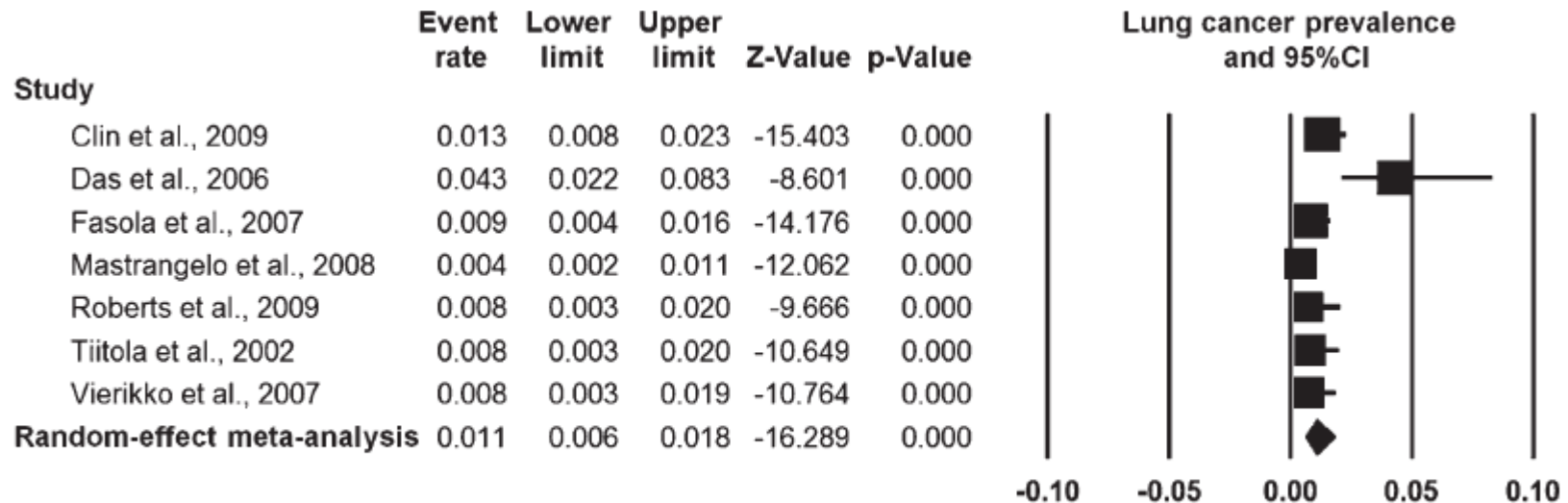
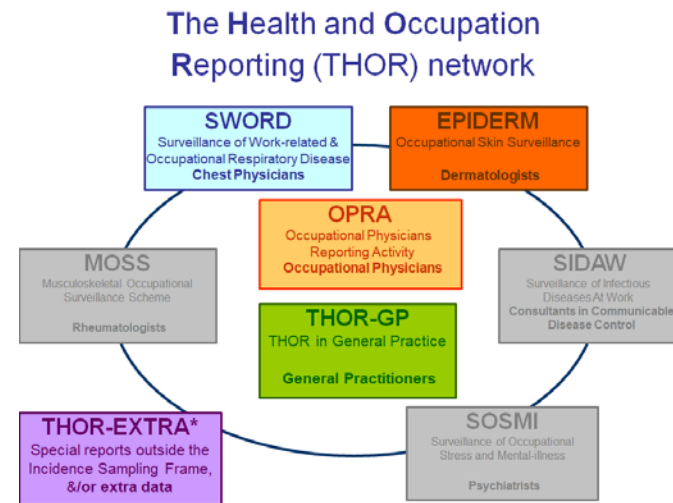
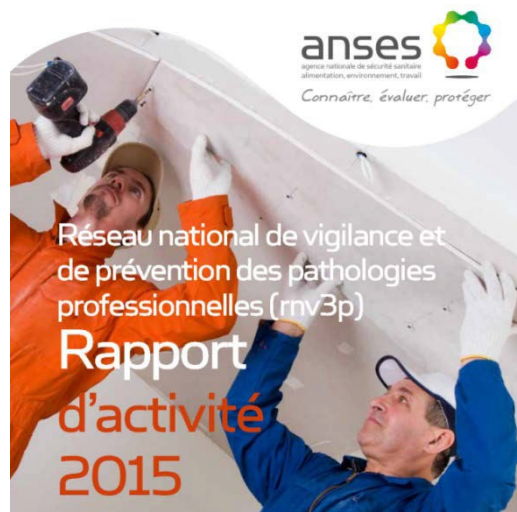


FIGURE 2. Lung cancer prevalence and CIs of the seven studies.

5. Attività di ricerca nel settore

- Partecipazione al **Progetto Naz.le MA_{lattie} R_{ischi} E_{mergenti} sul L_{avoro}**, per la creazione di una rete nazionale di ambulatori specialistici di Medicina del Lavoro per il monitoraggio di patologie lavoro-correlate tradizionali o emergenti.



Grazie per l'attenzione!