

Evoluzione dell'approccio al mesotelioma: dalla multidisciplinarietà alla interdisciplinarietà

Brescia, 3 dicembre 2021

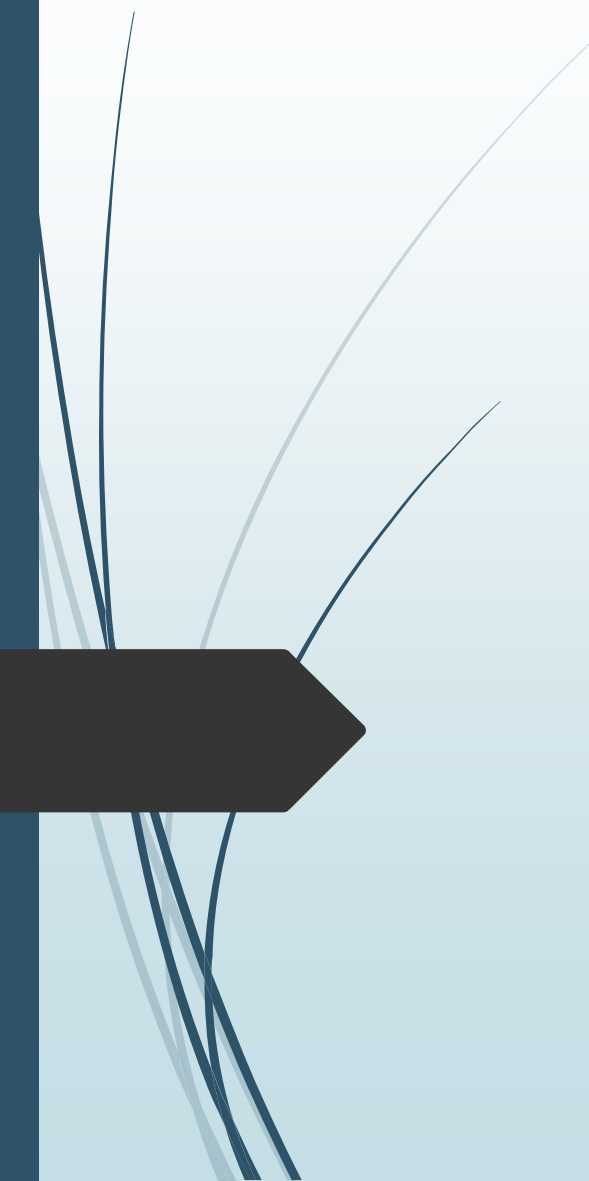
RASSEGNA CASISTICA AUTOPTICA DEI MESOTELIOMI NEL SETTORATO MEDICO-LEGALE BRESCIANO: EVOLUZIONE E CONSIDERAZIONI

Adelaide Conti, Francesca Maghin, Andrea Verzeletti

Medicina Legale – Università degli Studi di Brescia



RUOLO DEL MEDICO LEGALE



Il medico legale è chiamato a **confermare la diagnosi** di mesotelioma maligno quale causa del decesso e a stabilire, tramite una attenta valutazione anamnestica e l'integrazione dei dati laboratoristici (tra cui la ricerca di fibre e corpuscoli di asbesto con l'analisi microscopica), il **nesso di causa** tra l'eventuale esposizione lavorativa ad amianto e l'insorgenza di questa neoplasia.

CASISTICA

Il principale **obiettivo** dell'attività di ricerca finora svolta e delle sue prospettive future consiste nel chiarire il ruolo dell'amianto nella eziopatogenesi di tale patologia.

Si è proceduto alla analisi delle consulenze medico-legali relative a **80 soggetti** deceduti, affetti da mesotelioma maligno, e sottoposti ad autopsia giudiziaria presso l'Istituto di Medicina Legale di Brescia, nel periodo compreso tra il 2001 ed il 2019.

Sono stati considerati tutti i possibili **fattori** correlati allo sviluppo del mesotelioma maligno, ripercorrendo l'iter valutativo che ha permesso di correlare la malattia ad una specifica esposizione ad amianto.

CASISTICA

Per ogni caso sono stati considerati i seguenti dati:

- dati demografici (sesso ed età al momento del decesso)
- abitudine al fumo di sigaretta
- tipo istologico del mesotelioma
- causa del decesso
- mesi di sopravvivenza dalla diagnosi clinica di mesotelioma
- giudizio relativo alla probabilità di esposizione professionale ad amianto sulla base delle relazioni della medicina del lavoro ed alla relativa classificazione ReNaM (a partire dal 2003)
- presenza di placche pleuriche o asbestosi
- tipo di esposizione ad amianto (professionale, familiare, ambientale, extra-lavorativa secondo la classificazione ReNaM)

CASISTICA

In caso di **esposizione lavorativa ad amianto** sono stati valutati: tipo di mansione svolta, sede lavorativa, anni di esposizione per ogni sede lavorativa, anni totali di esposizione lavorativa, latenza lavorativa (tempo intercorso tra esposizione e comparsa dei sintomi clinici).

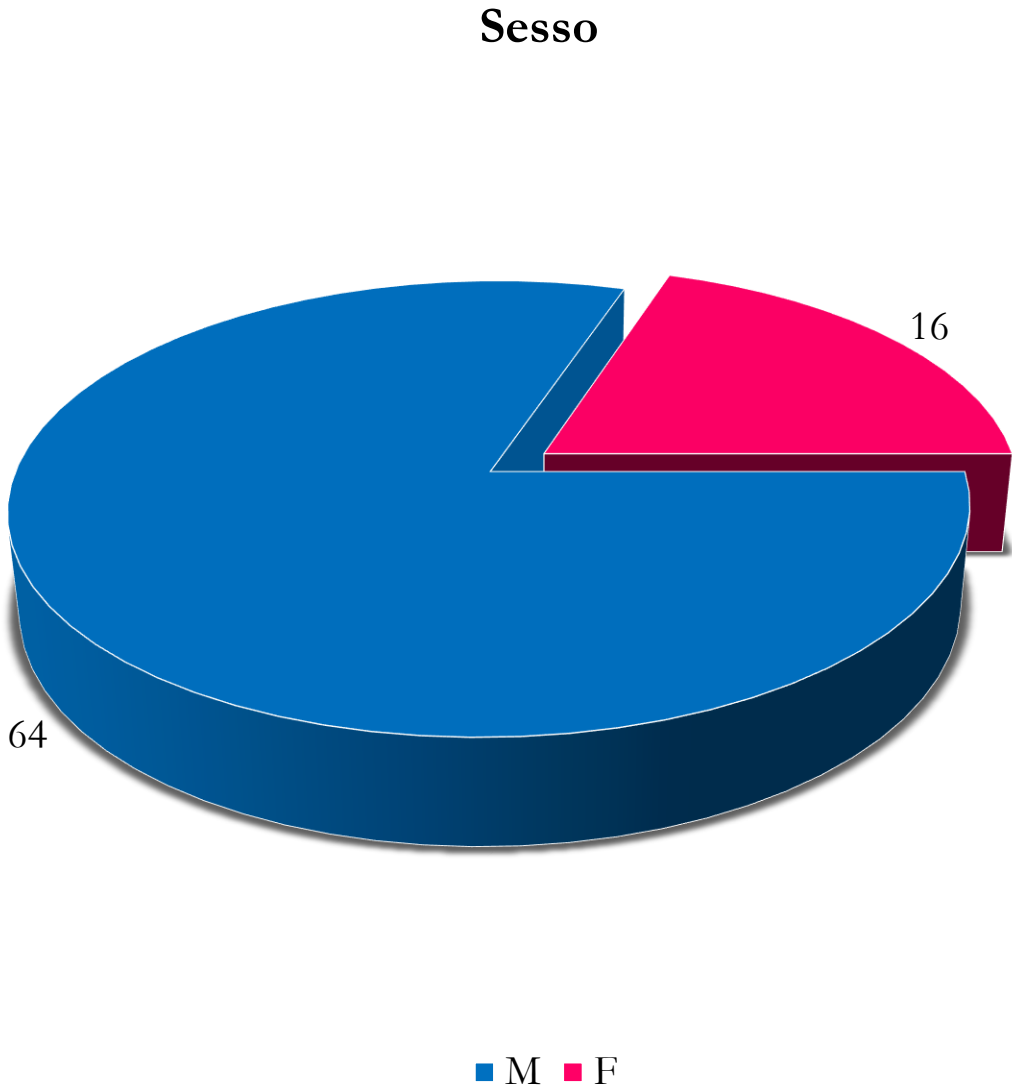
Inoltre, sono stati analizzati i risultati relativi alle **indagini effettuate dall'ARPA di Milano** (dal 2011) per la determinazione del carico polmonare delle fibre e dei corpuscoli dell'asbesto tramite SEM, nonché l'analisi qualitativa e morfologica delle fibre, in 28 degli 80 casi presi in esame, allo scopo di confermare il sospetto di esposizione lavorativa all'amianto.

RISULTATI: caratteristiche socio-demografiche ed abitudini di vita

	TOT		Sesso			
	(n.)	(%)	Maschi		Femmine	
	(n.)	(%)	(n.)	(%)	(n.)	(%)
Sesso	80	100%	64	80%	16	20%
Abitudine al fumo						
Fumatore	6	7,5%	6	9,4%	0	0%
ex fumatore	30	37,5%	29	45,3%	1	6,3%
mai fumato	23	28,7%	17	26,6%	6	37,5%
dato non disponibile	21	26,3%	12	18,7%	9	56,2%
Età del deceduto						
41-50	3	3,7%	2	3,1%	1	6,3%
51-60	11	13,8%	7	10,9%	4	25,0%
61-70	35	43,7%	31	48,4%	4	25,0%
71-80	23	28,8%	20	31,3%	3	18,7%
81-90	8	10,0%	4	6,3%	4	25,0%
media (\pm ds*)	68,5 (\pm 9,5)		68,4 (\pm 9,0)		69,1 (\pm 11,9)	

RISULTATI: caratteristiche socio-demografiche ed abitudini di vita

→	Sesso
	Abitudini
	da
	Età del c



ne
(%)
20%
0%
6,3%
37,5%
56,2%
6,3%
25,0%
25,0%
18,7%
25,0%
,9)

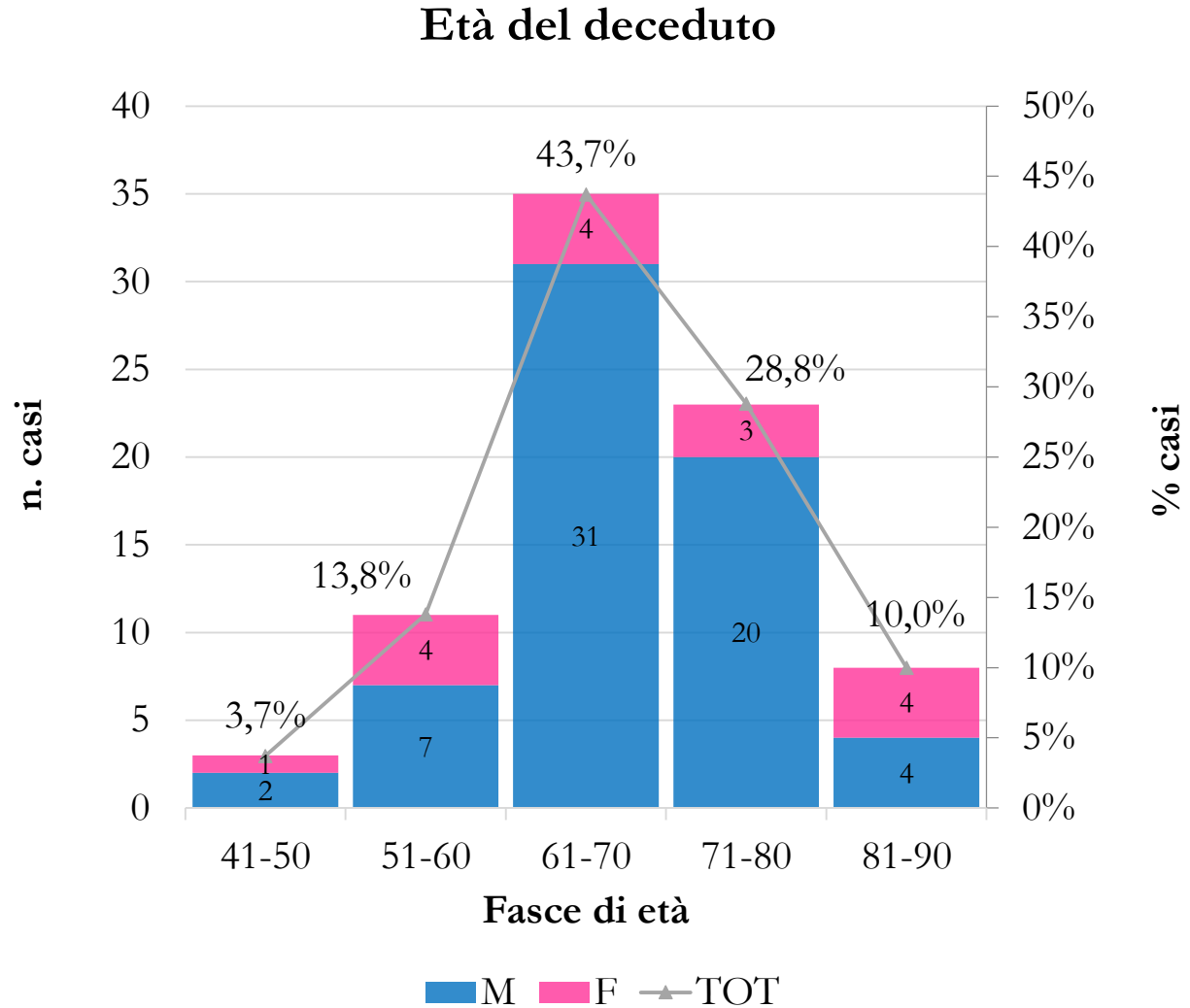
RISULTATI: caratteristiche socio-demografiche ed abitudini di vita

	TOT		Sesso			
	(n.)	(%)	Maschi		Femmine	
	(n.)	(%)	(n.)	(%)	(n.)	(%)
Sesso	80	100%	64	80%	16	20%
Abitudine al fumo						
Fumatore	6	7,5%	6	9,4%	0	0%
ex fumatore	30	37,5%	29	45,3%	1	6,3%
mai fumato	23	28,7%	17	26,6%	6	37,5%
dato non disponibile	21	26,3%	12	18,7%	9	56,2%
Età del deceduto						
41-50	3	3,7%	2	3,1%	1	6,3%
51-60	11	13,8%	7	10,9%	4	25,0%
61-70	35	43,7%	31	48,4%	4	25,0%
71-80	23	28,8%	20	31,3%	3	18,7%
81-90	8	10,0%	4	6,3%	4	25,0%
media (\pm ds*)	68,5 (\pm 9,5)		68,4 (\pm 9,0)		69,1 (\pm 11,9)	

RISULTATI: caratteristiche socio-demografiche ed abitudini di vita

	TOT		Sesso			
	(n.)	(%)	Maschi		Femmine	
Sesso	80	100%	64	80%	16	20%
Abitudine al fumo						
Fumatore	6	7,5%	6	9,4%	0	0%
ex fumatore	30	37,5%	29	45,3%	1	6,3%
mai fumato	23	28,7%	17	26,6%	6	37,5%
dato non disponibile	21	26,3%	12	18,7%	9	56,2%
Età del deceduto						
41-50	3	3,7%	2	3,1%	1	6,3%
51-60	11	13,8%	7	10,9%	4	25,0%
61-70	35	43,7%	31	48,4%	4	25,0%
71-80	23	28,8%	20	31,3%	3	18,7%
81-90	8	10,0%	4	6,3%	4	25,0%
media (\pm ds)	68,5 (\pm9,5)		68,4 (\pm 9,0)		69,1 (\pm 11,9)	

RISULTATI: caratteristiche socio-demografiche ed abitudini di vita

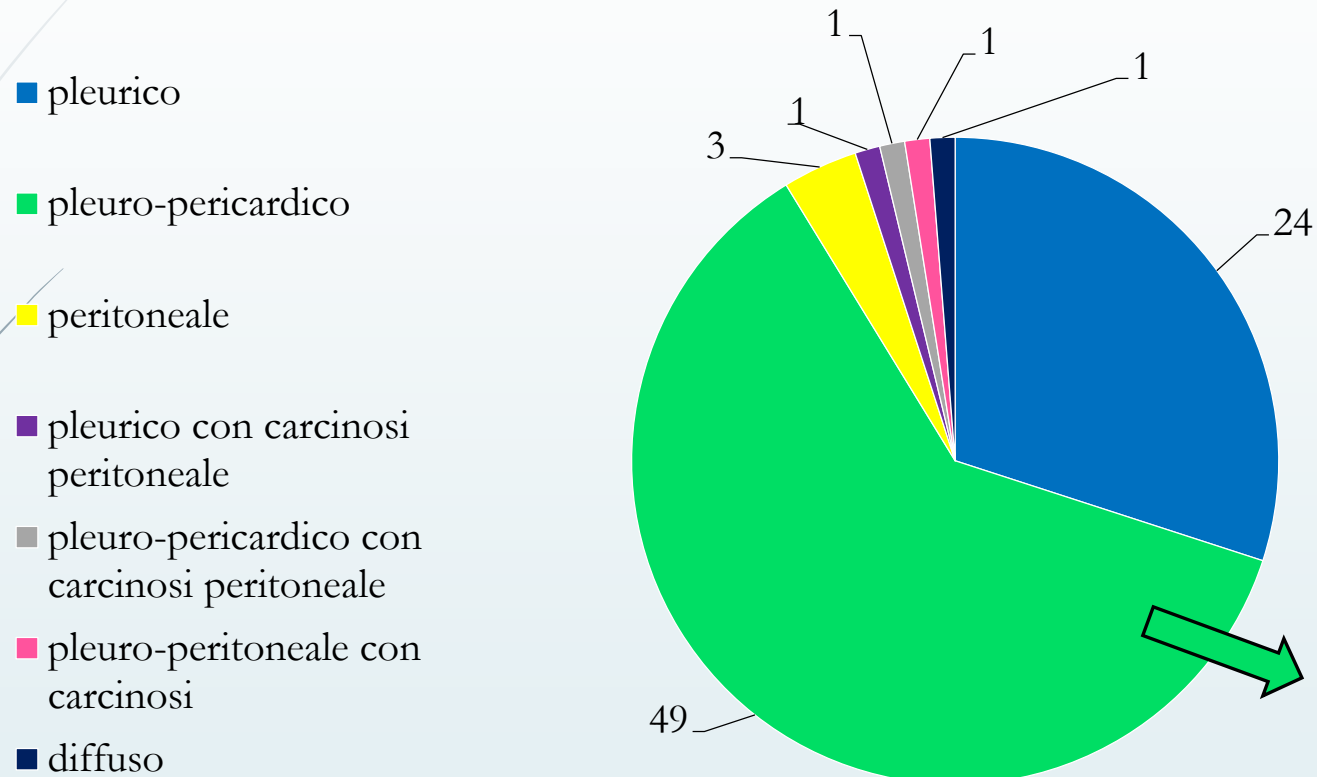


Sesso
Abitudine da
Età del c

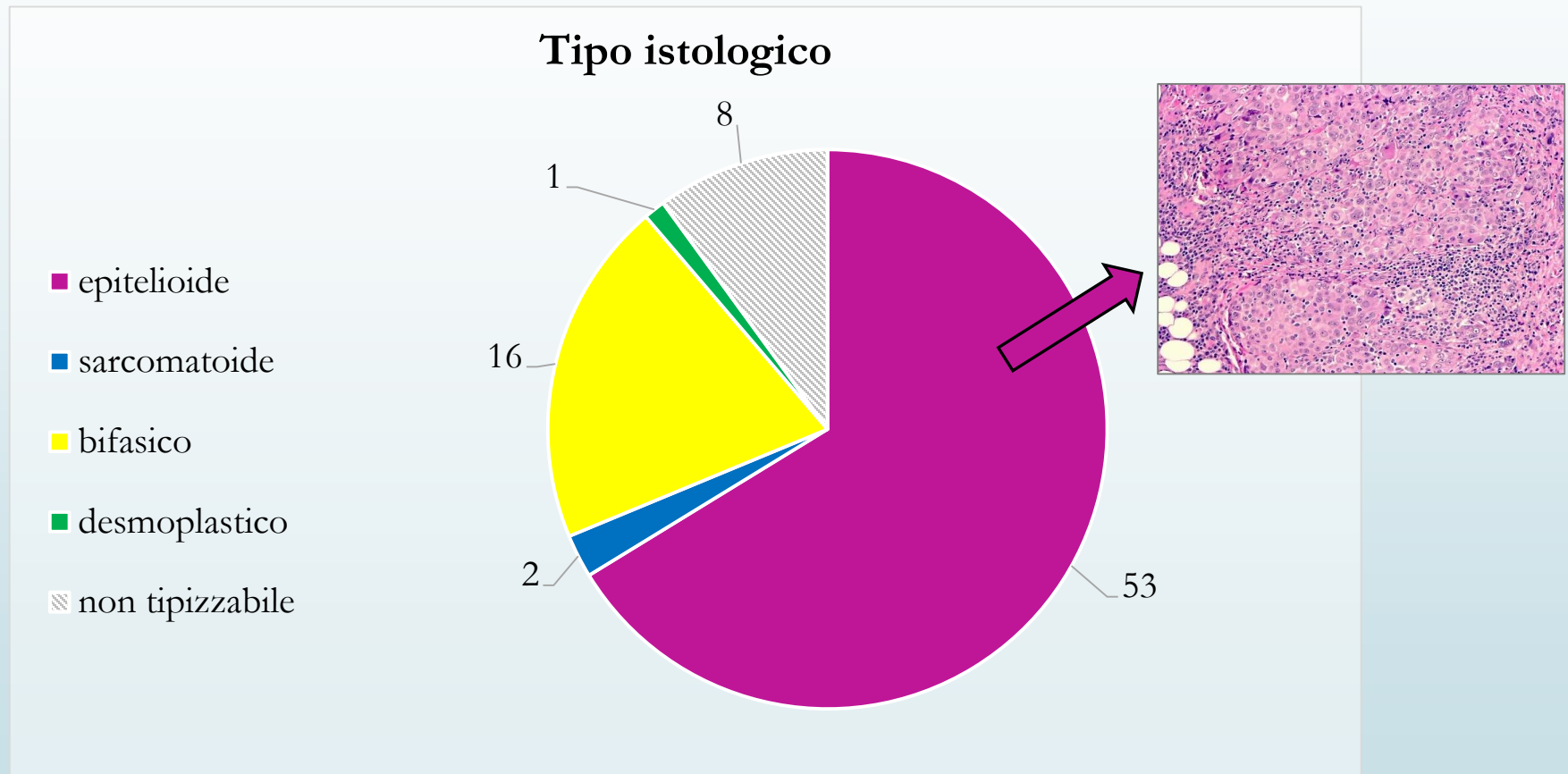
ne	(%)
	20%
	0%
	6,3%
	37,5%
	56,2%
	6,3%
	25,0%
	25,0%
	18,7%
	25,0%
	,9)

RISULTATI: caratteristiche della malattia

Localizzazione del mesotelioma

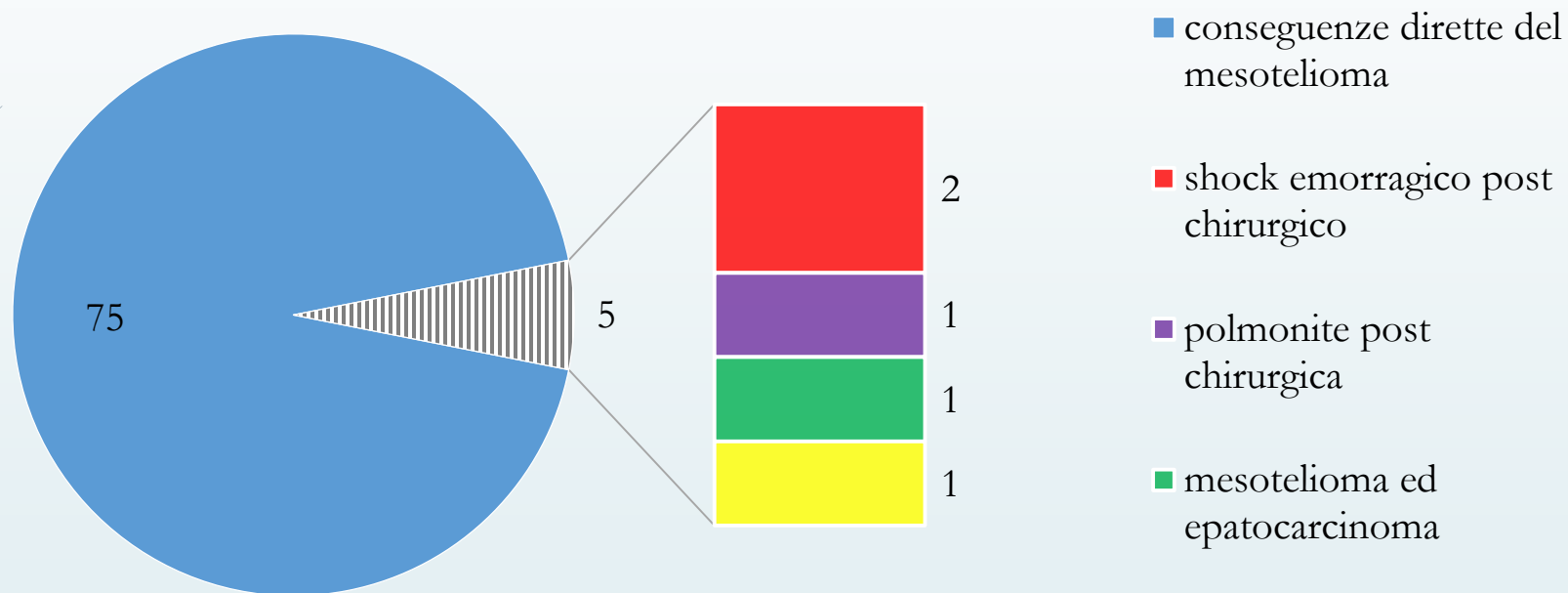


RISULTATI: caratteristiche della malattia



RISULTATI: caratteristiche della malattia

Causa del decesso

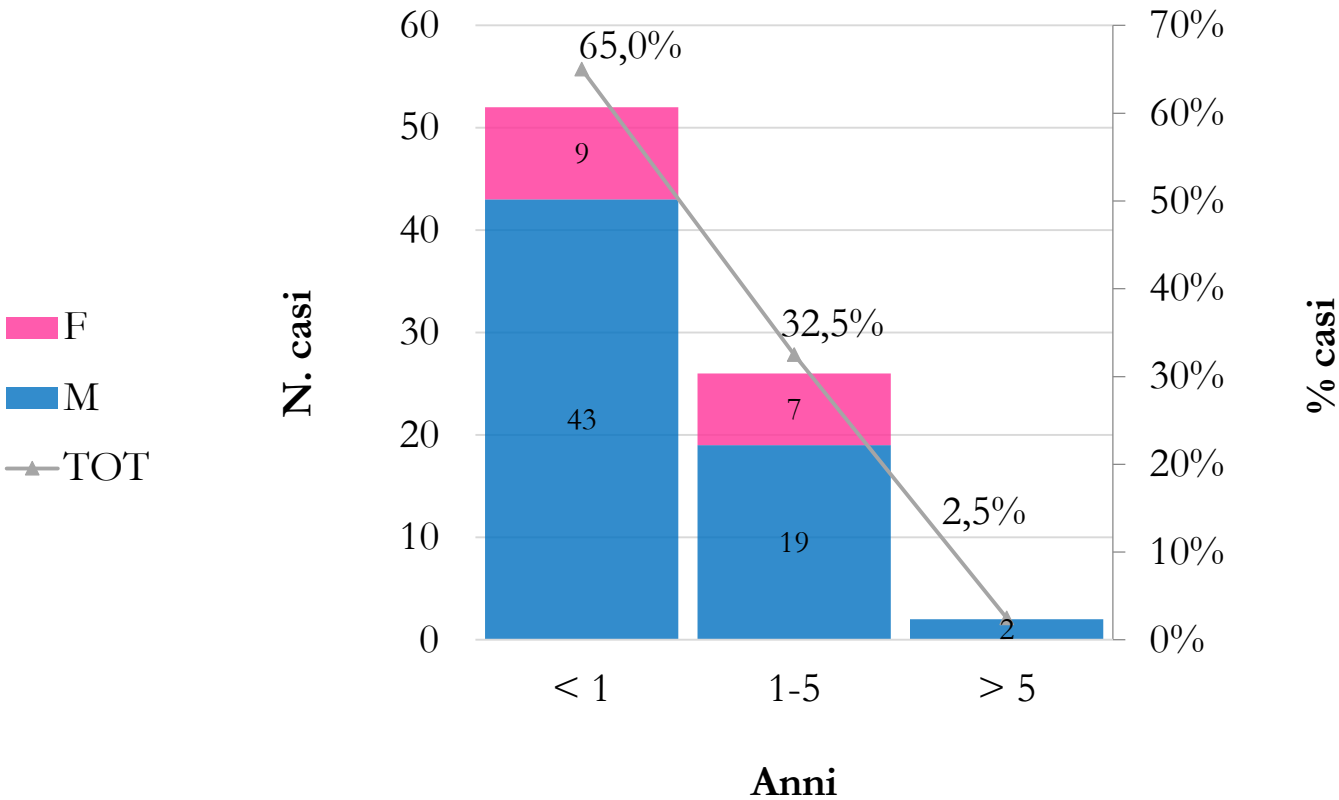


RISULTATI: sopravvivenza

Gruppi di sopravvivenza	Casi tot.		Maschi		Femmine		Media di sopravvivenza (mesi)	Deviazione standard (mesi)
	n.	%	n.	%	n.	%		
< 1 anno	52	65,0	43	67,2	9	67,3	5,7	± 3,4
1 – 5 anni	26	32,5	19	29,7	7	43,7	22,2	± 9,3
> 5 anni	2	2,5	2	3,1	0	0	71,0	± 4,2
Totale	80	100	64	100	16	100	12,7	± 13,5

RISULTATI: sopravvivenza

Anni di sopravvivenza dalla diagnosi



Gruppo sopravvivenza
< 1
1 – 5
> 5

Variazione standard (mesi)
± 3,4
± 9,3
± 4,2
: 13,5

RISULTATI: elementi considerati per l'attribuzione eziologica

➤ Storia clinico-anamnestica

- Placche pleuriche?



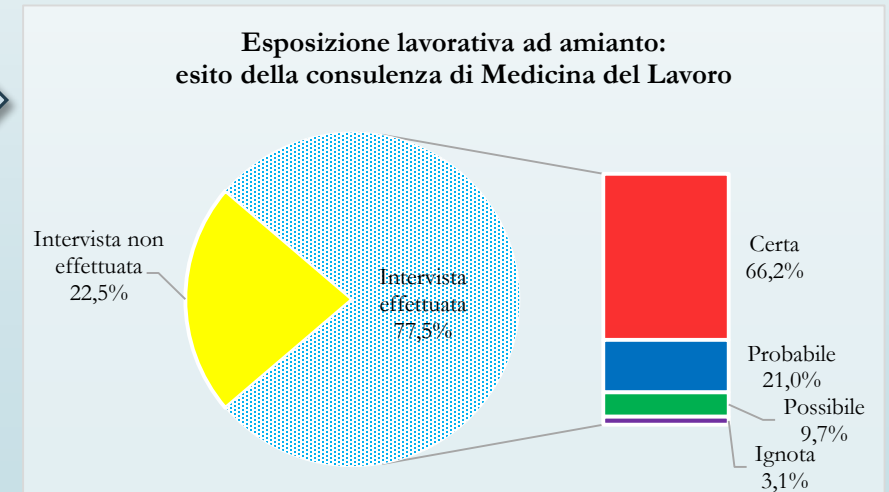
40% dei casi

- Asbestosi?



nessun caso

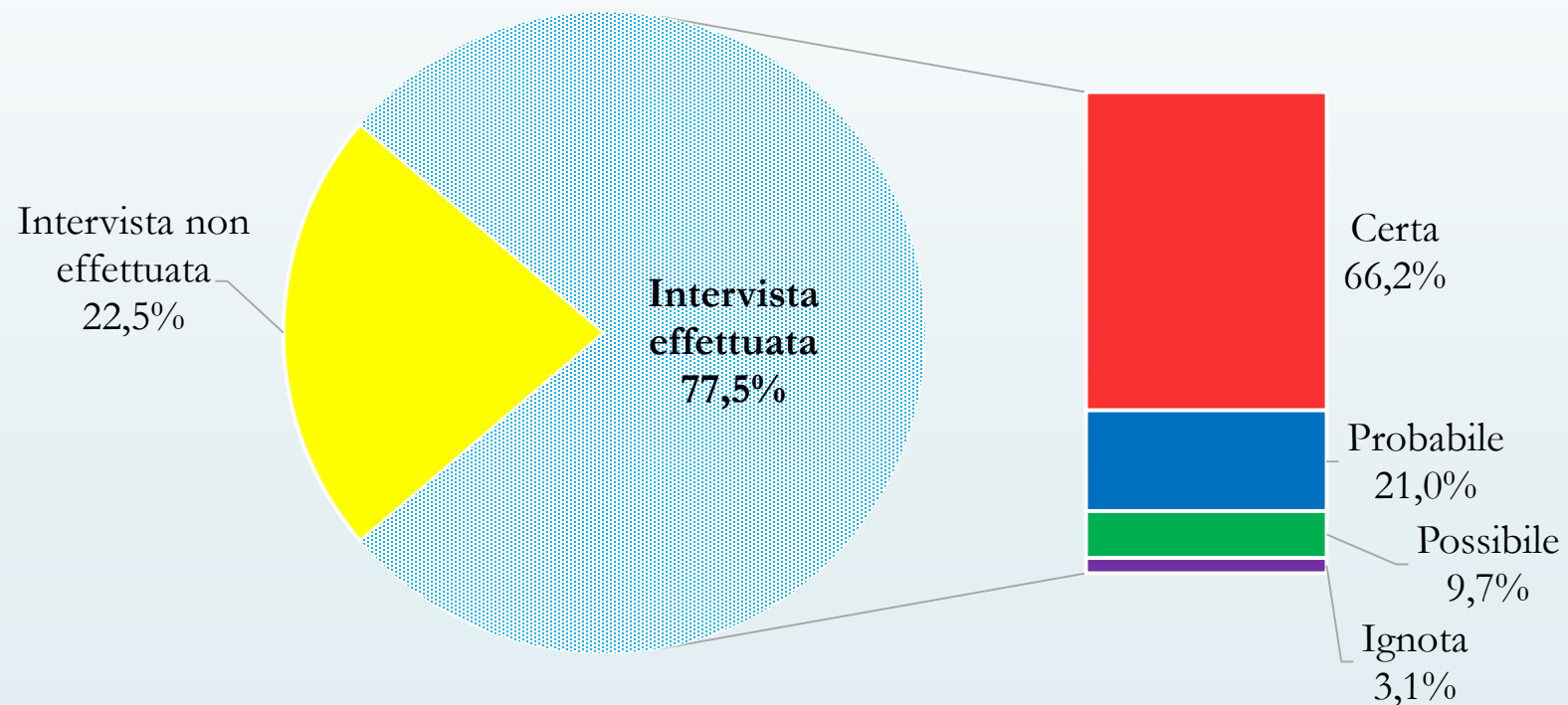
- Consulenza di
Medicina del Lavoro
(questionario ReNaM)



➤ Analisi quali-quantitativa delle fibre e dei corpuscoli di asbesto

RISULTATI: consulenza di Medicina del Lavoro

Esposizione lavorativa ad amianto: esito della consulenza di Medicina del Lavoro



RISULTATI: valutazione quali-quantitativa di asbesto nel polmone

N	fibre/g*	corp/g*	% Anfib.	Prevalenza Anfiboli	% Ca-Anfib.	di cui % tremolite	% Serpentino (crisotilo)	Giudizio di esposizione professionale
08	250.000.000							1
14	2.300.000	7.000						1
16	7.600.000	110.000	97		3	3		1
17	670.000	8.000	100					1
18	1.600.000	26.000	67		8	8	25	1
19	600.000	200	86		14	14		2
20	600.000	30.000	100					1
21	4.100.000	40.000	87					1
22	2.400.000	6.000	82		18	18		1
23	5.700.000	34.000	93		3	3	3	1
24	3.900.000	4.200	58		11	11	3	1
25	1.700.000	5.400	100					1
26	3.500.000	8.600	11		85	85	4	1
27	560.000	2.700	60		40			1
28	860.000	7.800	56		44			1
29	7.600.000	6.700	97		3			1
30	1.800.000	1.400						1
32	4.000.000	3.400	87	crocidolite			13	1
33	520.000	150	83	crocidolite, amosite	17	17		2
34	540.000	8.200						1
35	2.400.000	11.000	95		5			1
36	660.000	680	100	crocidolite				2
98	720.000	660	100	crocidolite e amosite				2
101	2.500.000	9.300	98	crocidolite	2			1
103	4.000.000	3.400	87	crocidolite			13	1
106	390.000	820	29		71			2
108	960.000	3.300	88	crocidolite			12	1
109	11.000.000	5.400	10	crocidolite	90	90		1

* g = si riferisce a "grammi di tessuto polmonare secco".

Indicatore biologico:

- oltre 1 milione di fibre di anfibolo per grammo di tessuto polmonare secco, della lunghezza $> 1 \mu m$
- più di 1.000 corpuscoli dell'asbesto per grammo di tessuto polmonare secco

Giudizio:

- Esposizione professionale certa:**
almeno un indicatore biologico positivo
- Esposizione professionale non escludibile/dubbia:**
due indicatori biologici negativi



23 casi su 28
esposizione professionale certa,
di cui 6 con un solo indicatore
biologico positivo

Attribuzione eziologica finale Medico Legale

Tipo di esposizione	No consulenza Med. Lav. No fibre/corp.	Si consulenza Med. Lav. No fibre/corp.	No consulenza Med. Lav. Si fibre/corp.	Si consulenza Med. Lav. Si Fibre/corp.
Professionale	7	40	8	20
Non professionale	1	1	-	-
Non dimostrabile	2	1	-	-

N. casi	Giudizio consulenza Med. Lav.	N. casi	Giudizio fibre/corpuscoli
8	assente	7	Certa
		1	Dubbia
10	probabile/possibile	9	Certa
		1	Dubbia
10	certa	7	Certa
		3	Dubbia

RISULTATI: tipologia di esposizione

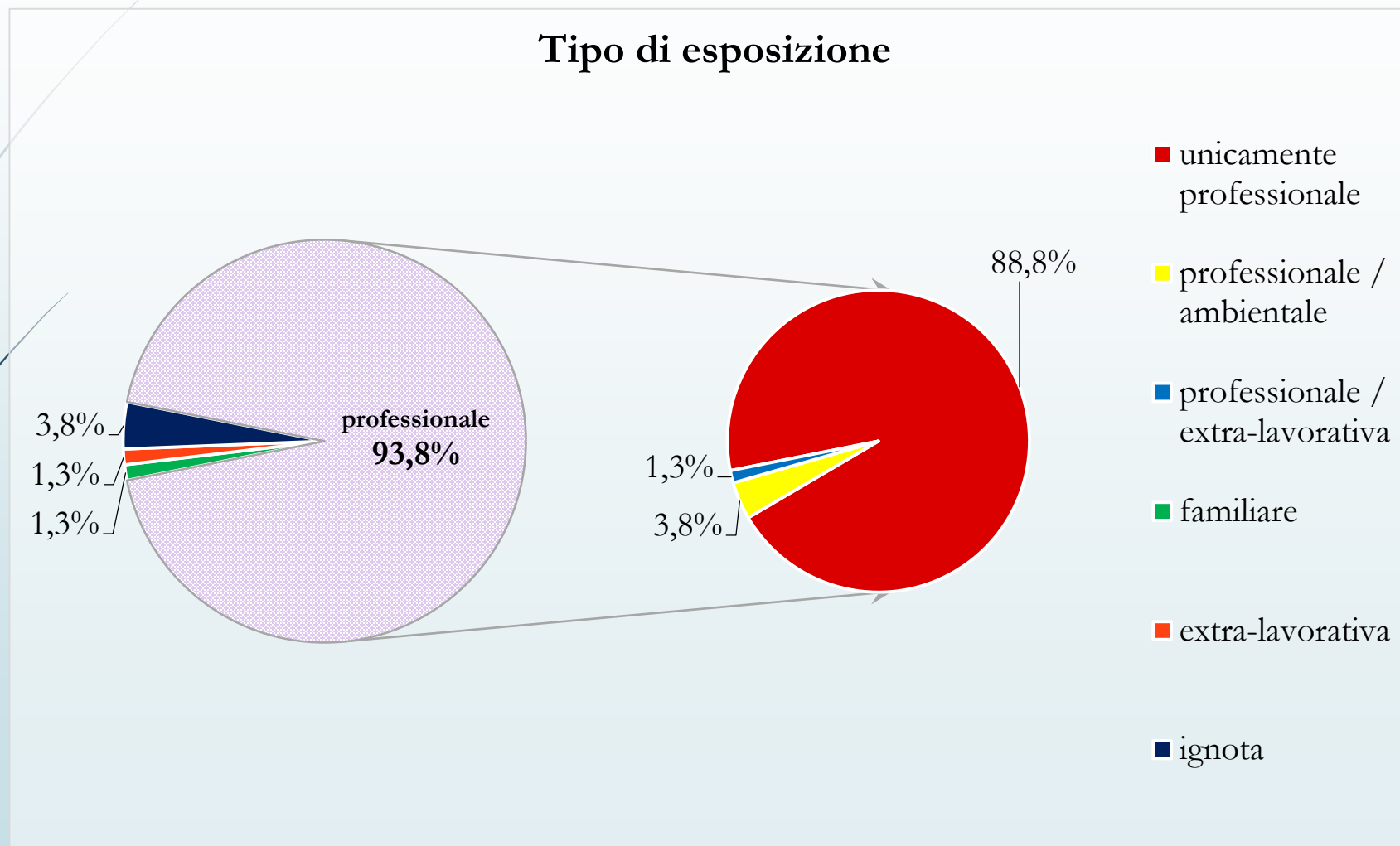
N. mansioni Esposizione	Nessuna [#]		1 mansione		2 mansioni		3 mansioni		Totale*	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Professionale	0	0	44	55	21	26,3	6	7,5	71	88,8
Profess./ambientale	0	0	2	2,5	1	1,2	0	0	3	3,7
Profess./extra-profess	0	0	1	1,2	0	0	0	0	1	1,2
Familiare	1	1,2	0	0	0	0	0	0	1	1,2
Extra-lavorativa	1	1,2	0	0	0	0	0	0	1	1,2
Totale*	2	2,5	47	58,7	22	27,5	6	7,5		

[#]Nessuna = soggetti con anamnesi negativa per esposizione professionale ad amianto

* Vanno considerati anche 3 casi (3,8%) in cui non è stato possibile dimostrare una esposizione ad amianto.

RISULTATI: tipologia di esposizione

Tipo di esposizione



RISULTATI: tipologia di esposizione professionale

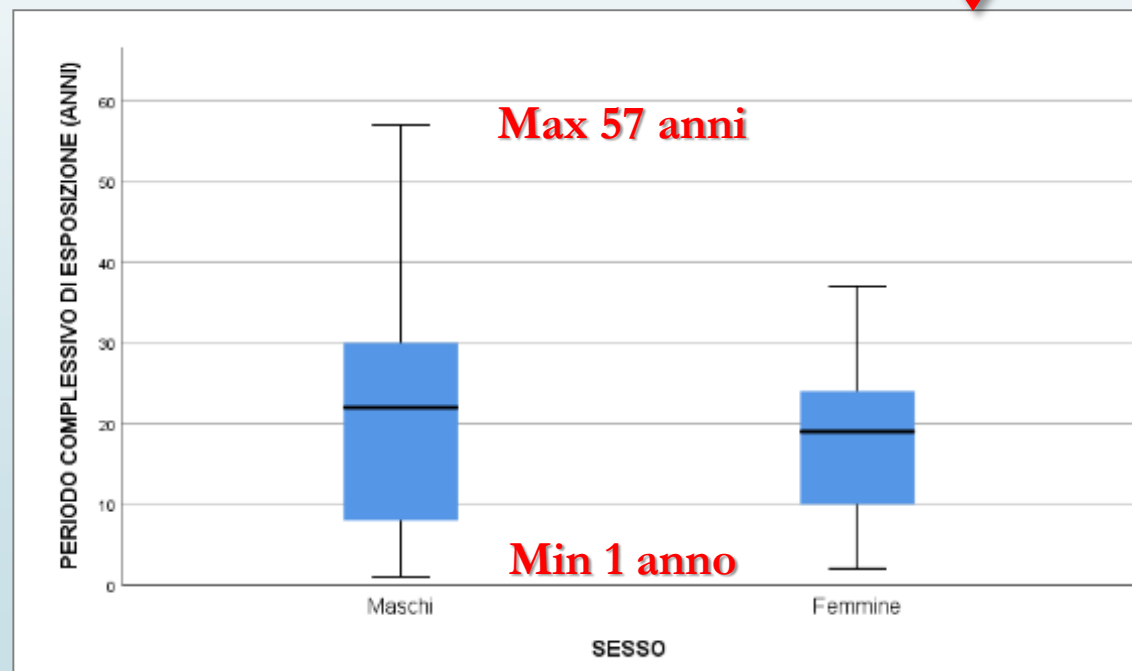
I casi con almeno una esposizione professionale (75 casi) hanno svolto la loro mansione principalmente in Lombardia (88,1% di tutte le professioni considerate) con una netta prevalenza nella provincia di Brescia (89,7%) e Bergamo (11,3%).

Le mansioni, data la loro ampia varietà, sono state suddivise in sette gruppi, nel dettaglio:

- [1] operaio generico: 33 soggetti;
- [2] elettricista, idraulico, meccanico, manutentore, muratore: 33 soggetti;
- [3] addetto e/o manutentore ai forni fusori: 7 soggetti;
- [4] imbianchino, verniciatore: 4 soggetti;
- [5] impiegato, direttore, ispettore: 4 soggetti;
- [6] addetto al trasporto: 1 soggetto;
- [7] operatore cinematografico: 1 soggetto.

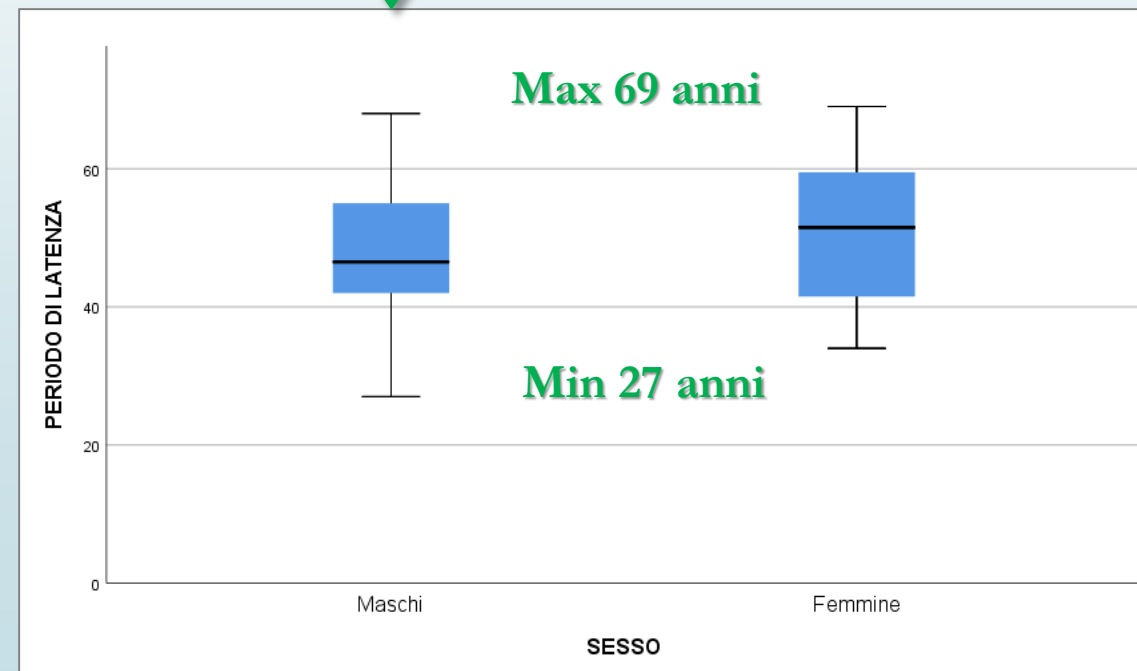
RISULTATI: periodo di esposizione e di latenza

		TOT	Maschi	Femmine
N. casi		74	62	12
Periodo complessivo di esposizione (anni)	Media	20,9	21,4	18,2
	\pm ds	13,6	14,0	11,4
Periodo di latenza (anni)	Media	47,9	47,2	50,8
	\pm ds	10,3	10,1	11,4



RISULTATI: periodo di esposizione e di latenza

		TOT	Maschi	Femmine
N. casi		74	62	12
Periodo complessivo di esposizione (anni)	Media	20,9	21,4	18,2
	\pm ds	13,6	14,0	11,4
Periodo di latenza (anni)	Media	47,9	47,2	50,8
	\pm ds	10,3	10,1	11,4



CONCLUDENDO

- I soggetti colpiti da mesotelioma maligno sono prevalentemente di sesso maschile ed esposti professionalmente ad amianto.
- Il fumo non incide significativamente sul rischio di sviluppare una qualsiasi forma di mesotelioma maligno né sul periodo di sopravvivenza dalla diagnosi.
- Nella maggior parte dei casi il mesotelioma maligno è tipo epitelioide, a localizzazione pleuro-pericardica o pleurica, ed il decesso avviene per cachessia neoplastica o insufficienza cardio-respiratoria.
- L'età al momento del decesso è correlata al lungo periodo di latenza della malattia.
- A causa della prognosi invariabilmente infausta, l'aspettativa di vita è risultata inferiore ad un anno in circa i 2/3 dei casi e tra 1 e 5 anni in 1/3 dei casi, con una media di circa 12 mesi.

CONCLUDENDO

La recente introduzione dell'analisi qualitativa e quantitativa delle fibre e dei corpuscoli di asbesto, effettuata tramite microscopia, risulta importante per due motivi:

1. Permette al medico legale di aggiungere un elemento utile al fine di definire l'attribuzione eziologica del mesotelioma maligno ad una specifica esposizione.
2. Questo nuovo approccio potrebbe fornire in futuro ulteriori dati utili per studiare l'effettiva pericolosità dei principali tipi di amianto, la capacità del singolo di detossificare l'organismo dall'azione cancerogena delle fibre tramite la formazione dei “corpuscoli dell'asbesto” e la predisposizione genetica al mesotelioma maligno.

CONCLUDENDO

Nei casi professionalmente esposti ad amianto l'insorgenza del mesotelioma e la sua storia clinica non sono influenzate dal numero di anni di esposizione.

- Questo dimostra che è più importante la “**dose iniziale**” di amianto cui è sottoposto il lavoratore, rispetto alle “dosi successive”, nell'indurre e/o accelerare la storia clinica del mesotelioma maligno.

Si ipotizza che i casi non professionalmente esposti o privi di una esposizione documentata potrebbero essere stati esposti a **dosi molto basse di amianto**.

- Lo studio di questi casi, seppur rari, potrebbe permettere di far luce sui fattori ambientali e/o genetici che inducono lo sviluppo di mesotelioma maligno in condizioni di ridotta o assente esposizione ad amianto.

PROSPETTIVE FUTURE

Allo scopo di attribuire una diversa pericolosità alle varie specie di amianto e di valutare il processo di detossificazione delle fibre, verrà effettuata l'**analisi quali-quantitativa delle fibre e dei corpuscoli di asbesto** su frammenti di polmoni in formalina dei restanti 52 casi tramite SEM-EDS e, per la ricerca specifica delle fibre di crisotilo, tramite TEM.

Allo scopo di identificare ed approfondire il ruolo di alcuni fattori genetici nella predisposizione individuale allo sviluppo del mesotelioma maligno in seguito ad esposizione ad amianto, in termini di interazione gene-ambiente:

1. Verranno ricercati alcuni **polimorfismi di geni coinvolti nella regolazione del metabolismo e dell'immagazzinamento del ferro** (trasportatore del ferro DMT, eferstina, transferrina, ferritina e metalloproteasi 2) tramite estrazione del DNA su campioni di cuore, per evidenziare le varianti somatiche ed escludere le mutazioni dovute alla trasformazione neoplastica.
2. Verrà valutata l'**espressione dell'oncosoppressore BAP1** su frammenti di mesotelioma, di polmone indenne e su organi-controllo tramite immunoistochimica.



**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE**