



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Spedali Civili

Analisi retrospettiva della relazione esposizione-dose in una casistica di mesoteliomi della provincia di Brescia

E. Sansone¹

M. Tiraboschi¹, M. Sarnico², C. Pezzotti²

¹Dip. Specialità Medico Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità pubblica,
Sez. Sanità Pubblica e Scienze Umane, Medicina del Lavoro, Università degli
Studi di Brescia

²UOC Servizio PSAL, Agenzia per la Tutela della Salute, Brescia

Mesotelioma ed esposizione ad amianto

- Il mesotelioma pleurico è associato con l'inalazione di tutti i tipi di fibre di amianto.
- La latenza tende ad aumentare con regolarità: è passata da 42 anni nel 1993 a 52 nel 2015. (*Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi. Sesto rapporto. 2018*).

Criteri di Helsinki 2014

Esposizione PROFESSIONALE supportata da:

- $> 1 \times 10^5$ **ff. di anfibolo** ($>5 \mu\text{m}$) / g. tessuto polmonare secco (gtps)
- 1×10^6 **ff. di anfibolo** ($>1 \mu\text{m}$) / gtps misurate in ME
- $> 1 \times 10^3$ **corpuscoli di amianto (CA)** per gtps ($> 1 \times 10^2$ CA / g. tess. polm. umido) o > 1 CA / mL di BAL misurati in MO

**IN LABORATORIO
QUALIFICATO**

Cinetica delle ff. inalate

- Le ff. di amianto ritenute nei polmoni sono il risultato di un processo dinamico, non ancora del tutto compreso, che include deposizione, accumulo, traslocazione, biotrasformazione e clearance.
- La dinamica della clearance polmonare dell'amianto è stata indagata negli anni da diversi studi.
- Alcuni studi hanno suggerito che la clearance del crisotilo sia molto più rapida rispetto alle fibre di anfibolo, tuttavia l'argomento è controverso e le evidenze sono tuttora discordanti.

Cinetica delle ff. inalate

- La geometria delle ff. sembrerebbe svolgere un ruolo nelle loro cinetiche di accumulo e di eliminazione
- In linea con le cinetiche di eliminazione descritte da Churg, la clearance del crisotilo coinvolgerebbe meccanismi di difesa aspecifica, efficaci nel breve periodo ¹
- Ff. di crisotilo aghiformi, capaci di penetrare a fondo nel parenchima polmonare, persistono a lungo nel parenchima polmonare ²

¹ Churg A. Deposition and clearance of chrysotile asbestos. Ann Occup Hyg. 1994 Aug; 38(4):625-33, 424-5.
doi: 10.1093/annhyg/38.4.625

² Feder I S, Tischoff I et al. The asbestos fibre burden in human lungs: new insights into the chrysotile debate. European Respiratory Journal 2017 49: 1602534; DOI: 10.1183/13993003.02534-2016

Cancerogenicità delle ff.

- Un'ampia revisione pubblicata nel 2000 ha concluso che crisotilo, amosite, e crocidolite contribuiscono al rischio specifico di mesotelioma, rispettivamente, nel rapporto 1:100:500³.
- Il dibattito è tuttora aperto anche per quanto riguarda caratteristiche dimensionali delle ff. e loro cancerogenicità.
- Gli studi suggeriscono un ruolo patogenetico per le ff. lunghe > 5 µm, mentre è dibattuto il ruolo delle fibre più corte.

³ Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. Ann Occup Hyg, 2000.

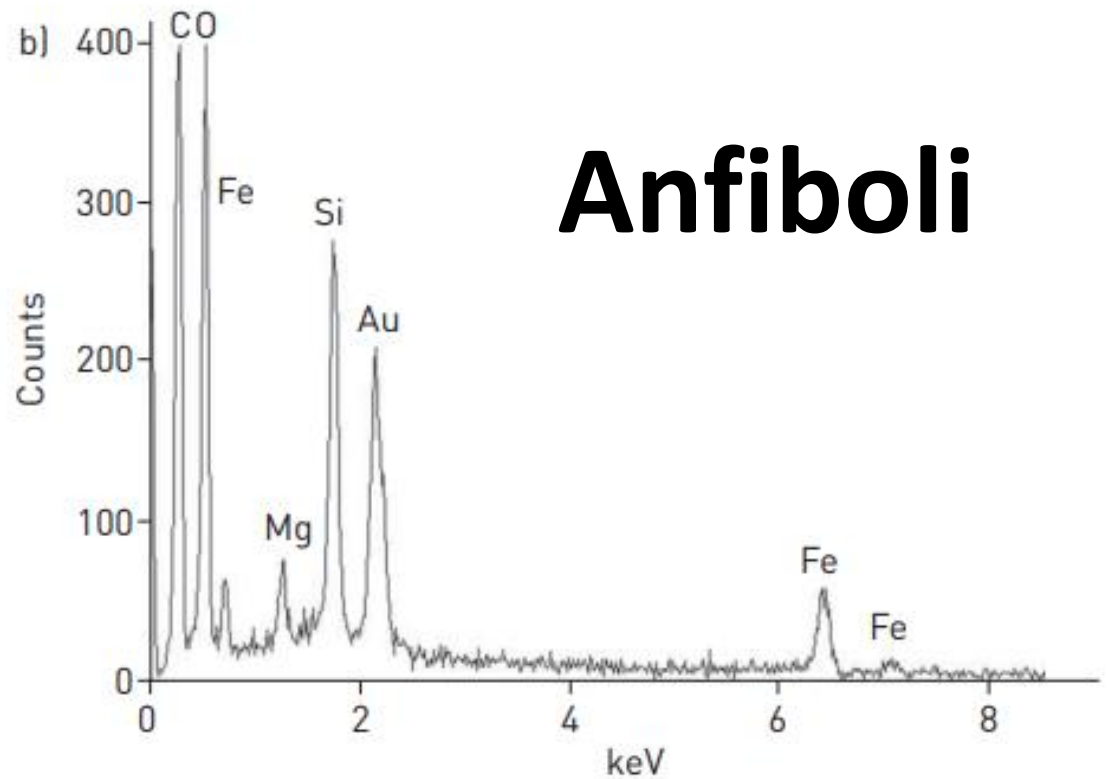
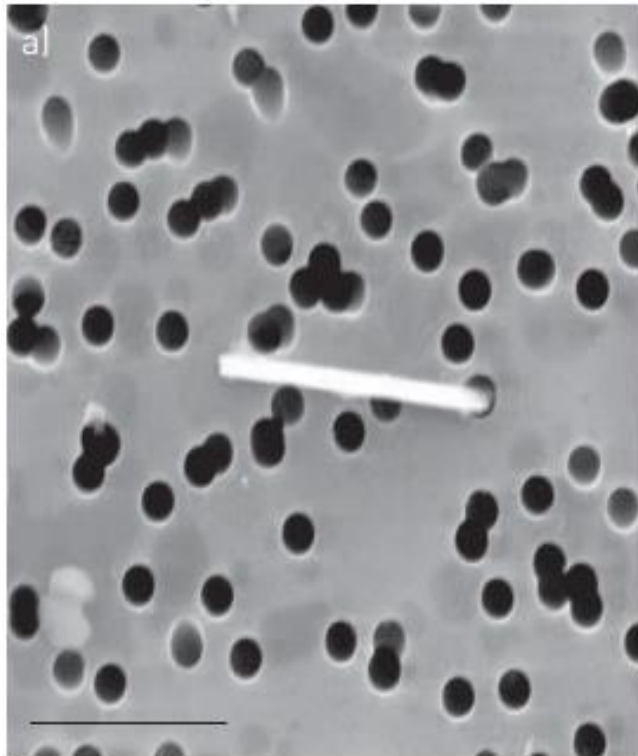
Obiettivi dello Studio

- Analizzare retrospettivamente il carico polmonare di ff. e CA in un gruppo di soggetti deceduti per mesotelioma in provincia di BS;
- Analizzare le relazioni tra surrogati dell'esposizione (inizio e fine attività a rischio, durata dell'esposizione, settore lav.; latenze) e biomarcatori di dose.

Materiali e metodi

- Studio retrospettivo, in collaborazione con l'ATS di Brescia
- 102 mesoteliomi della provincia di Brescia, incidenti tra 1998 e 2020, valutati tutti come di origine professionale, e per i quali è stata richiesta analisi su campioni polmonari autoptici;
- Conta ff. in SEM, con microanalizzatore in fluorescenza a raggi X in LABORATORIO QUALIFICATO (ARPA MI)
- Conta CA in M.O. in LABORATORIO QUALIFICATO (ARPA MI)

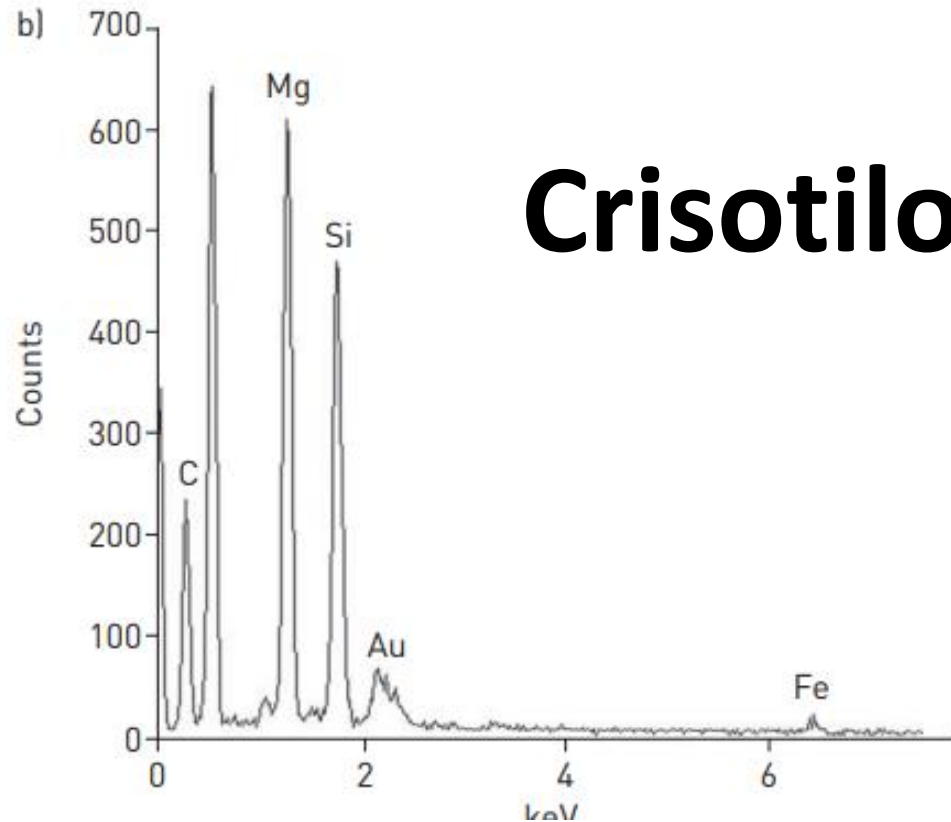
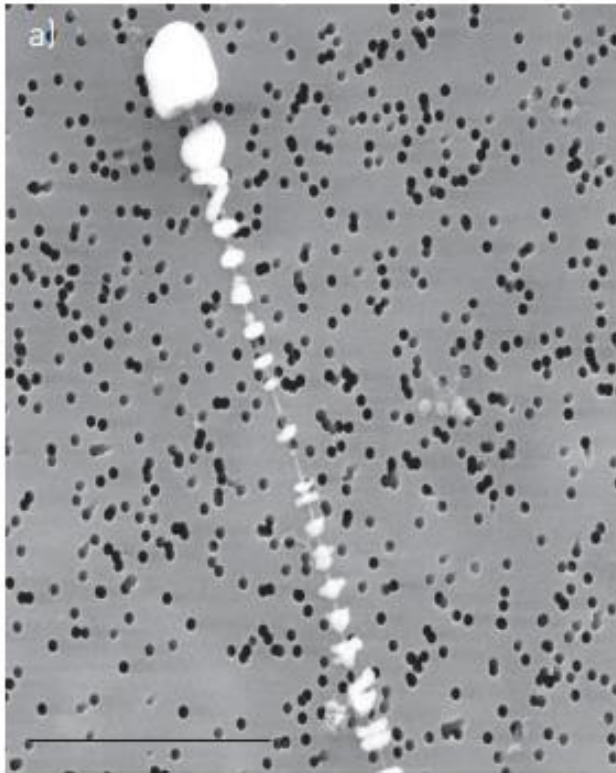
Materiali e metodi



Anfiboli

¹ Feder I S, Tischoff I et al. The asbestos fibre burden in human lungs: new insights into the crysotile debate. European Respiratory Journal 2017 49: 1602534; DOI: 10.1183/13993003.02534-2016

Materiali e metodi

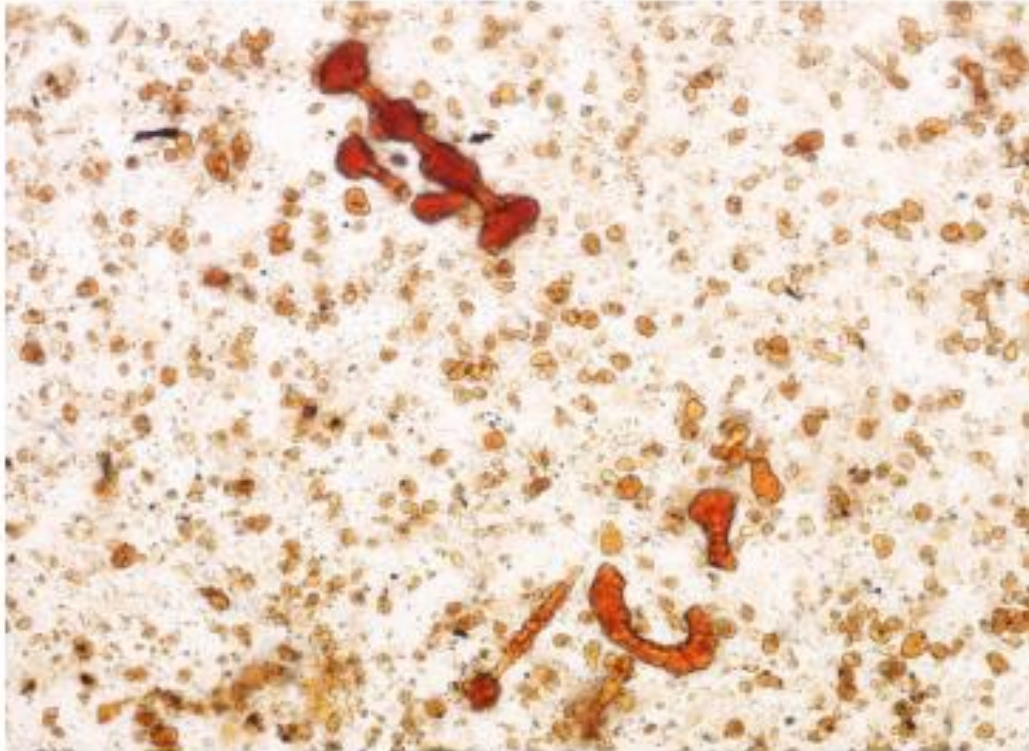


Crisotilo

¹ Feder I S, Tischoff I et al. The asbestos fibre burden in human lungs: new insights into the crisotile debate. European Respiratory Journal 2017 49: 1602534; DOI: 10.1183/13993003.02534-2016

Materiali e metodi

Corpuscoli dell'asbesto in microscopia ottica



I corpuscoli dell'asbesto possono presentare addensamenti sferoidali di materiale ferruginoso sia agli estremi che lungo l'estensione della fibra.

Questi addensamenti normalmente si presentano frastagliati.

⁴ Rapporti ISTISAN 17/12 ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ Corpuscoli dell'asbesto nel tessuto polmonare umano e liquidi biologici: metodo analitico e atlante fotografico

Caratteristiche dei soggetti ($N=102$)

| Caratteristiche | Mediana | RIQ | Min | Max |
|--------------------------|---------|-----------|------|------|
| Età alla diagnosi | 68 | 62-76 | 49 | 91 |
| Durata esposizione, anni | 22 | 12-34 | 1 | 59 |
| Latenza, anni | 48 | 41-56 | 26 | 70 |
| Anno inizio exp. | 1962 | 1956-1969 | 1935 | 1982 |
| Sopravvivenza | 1 | - | 0 | 10 |
| | | N | % | |
| Genere | M | 81 | 79 | |
| | F | 21 | 21 | |
| Fumo | Sì | 63 | 62 | |
| | No | 38 | 38 | |

| Settori Lavorativi | No. | % |
|---|-----|------|
| Metalmeccanica, metallurgia | 25 | 24,5 |
| Falegnameria, edilizia | 24 | 23,5 |
| Tessile | 16 | 15,7 |
| Elettromeccanica | 6 | 5,9 |
| Impianti elettrici/gas | 5 | 4,9 |
| Fabbricazione autoveicoli - carrozzeria | 5 | 4,9 |
| Industria alimentare | 4 | 3,9 |
| Produzione di cemento-amianto | 4 | 3,9 |
| Idraulica | 3 | 2,9 |
| Terziario: cinema/scuola | 3 | 2,9 |
| Chimica | 2 | 2 |
| Gomma e materie plastiche | 2 | 2 |
| Ferramenta | 2 | 2 |
| Fabbricazione giocattoli | 1 | 1 |

Esposizione professionale

| Settori Lavorativi | No. | % |
|---|-----|------|
| Falegnameria, edilizia, industria del cemento | 28 | 27,5 |
| Tessile, fabbricazione di autoveicoli e carrozzeria | 21 | 20,6 |
| Metalmeccanica, metallurgia, elettromeccanica | 31 | 30,4 |
| Altro | 22 | 21,6 |
| Totale | 102 | 100 |

La **tipologia** di asbesto in uso nel settore e specifiche **condizioni di esposizione** hanno guidato l'accorpamento qui presentato

Esposizione extra-professionale

| Esposizione | N. | % |
|---|----|------|
| Nessuna | 57 | 55,9 |
| Abitazione con tetto in Eternit | 13 | 12,7 |
| Abitazione \leq 1km da impianto produzione Eternit | 1 | 1 |
| Abitazione \leq 1km da cementificio/cava/fonderia/sacchificio | 13 | 12,7 |
| Familiare convivente esposto ad amianto | 16 | 15,7 |
| Esposizione durante il servizio militare | 2 | 2 |

Fattori di Rischio

- **Radioterapia pregressa**

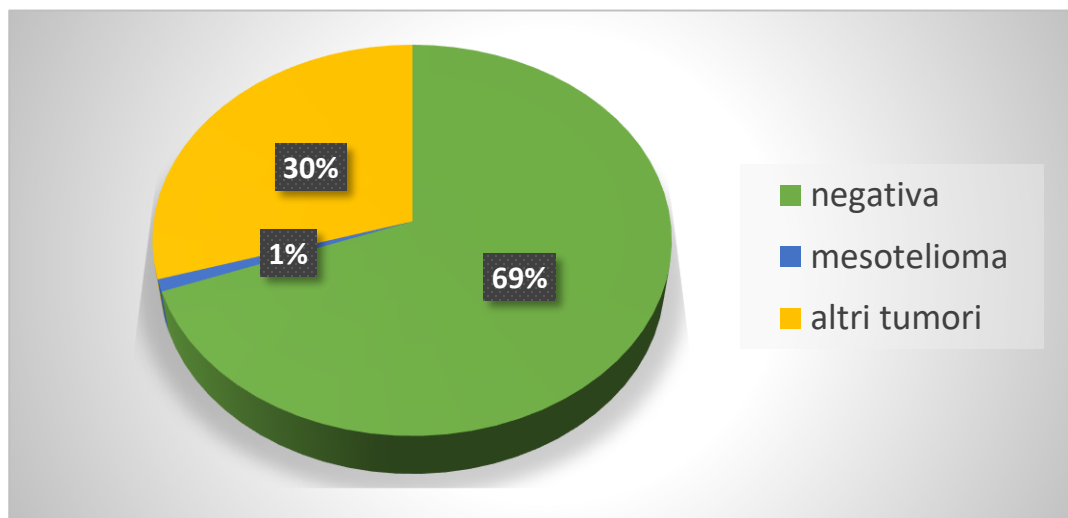
1 trattamento RT per k mammella (40 sedute, '88 - '89)

- **Trauma toracico**

1 trauma toracico di rilievo.

- **Familiarità per tumori**

31 casi



| CARATTERISTICHE PATOLOGICHE | | N | % |
|--|-------------------------|--------|------|
| Istotipo | Epitelioido | 64 | 62,7 |
| | Bifasico | 20 | 19,6 |
| | A piccole cellule | 1 | 1,0 |
| | Desmoplastico | 2 | 2,0 |
| | Sarcomatoide | 5 | 4,9 |
| | Altro | 7 | 6,9 |
| | Non classificabile | 3 | 2,9 |
| Localizzazione | Toracico Diffuso | 87 | 88 |
| | Toracico Parietale | 9 | 9 |
| | Peritoneale | 3 | 3 |
| Emitorace | Dx | 48 | 49 |
| | Sx | 50 | 51 |
| | Bilaterale | 1 | 1 |
| Coesistenza con altre patologie da Asbesto | Placche pleuriche | 30 | 29 |
| | Atelettasia rotonda | 2 | 2 |
| | Mesotelioma peritoneale | 1 | 1 |
| | K Polmonare | 1+1(?) | 1 |

9/17 casi **BAP1-**; di questi 5 (56 %) avevano familiarità per altri tumori

Biomarcatori di dose

| FF. /CA | N | Mediana | RIQ | Min | Max |
|----------------------|-----------|------------------|---------------------|--------|-------------|
| Amianti, ff. / gts | 102 | 1.200.000 | 457.500 - 3.462.500 | 50.000 | 400.000.000 |
| Anfiboli, ff. / gts | 89 | 930.000 | 361.000 - 3.217.500 | 50.000 | 400.000.000 |
| Tremolite, ff. /gts | 34 | 226.000 | 159.450 - 366.025 | 50.000 | 9.900.000 |
| Crisotilo, ff. / gts | 41 | 340.000 | 175.000 - 1.263.000 | 30.000 | 143.000.000 |
| Ø medio, µm | 82 | 0,16 | 0,14 - 0,23 | 0,09 | 1,3 |
| L. media, µm | 82 | 3,4 | 2,88 - 4,41 | 2 | 30 |
| CA / gts | 47 | 4.200 | 1.200 - 8.200 | 150 | 120.000 |

Fibre per settore lavorativo

| Falegnameria, edilizia, industria del cemento | N | Mediana | RIQ |
|--|----|-----------|---------------------|
| Amianti | 28 | 1.050.000 | 332.500 – 3.412.500 |
| Anfiboli | 21 | 970.000 | 302.000 – 337.5000 |
| Tremolite | 2 | 211.950 | 108.900 |
| Crisotilo | 13 | 900.000 | 327.500 – 194.9500 |
| Crisotilo/anfibolo | 9 | 1,50 | 0.23 – 65,00 |

| Tessile, fabbricazione di autoveicoli e carrozzeria | N | Mediana | RIQ |
|--|----|-----------|------------------|
| Amianti | 21 | 1.300.000 | 580000 – 5000000 |
| Anfiboli | 18 | 797.000 | 421500 – 4373000 |
| Tremolite | 12 | 215.500 | 184000 – 266550 |
| Crisotilo | 10 | 345.000 | 296000 – 1409250 |
| Crisotilo/anfibolo | 9 | 0,17 | 0,06 – 2,56 |

Fibre per settore lavorativo

| Metalmecanica, metallurgia, elettromeccanica | N | Mediana | RIQ |
|---|----------|----------------|---------------------|
| Amianti | 31 | 900.000 | 390.000 – 2.131.000 |
| Anfiboli | 29 | 720.000 | 309.000 – 2.131.000 |
| Tremolite | 13 | 240.000 | 141.000 – 403.700 |
| Crisotilo | 8 | 173.000 | 121.400 – 1.036.750 |
| Crisotilo/anfibolo | 8 | 0,43 | 0,13 – 0,88 |

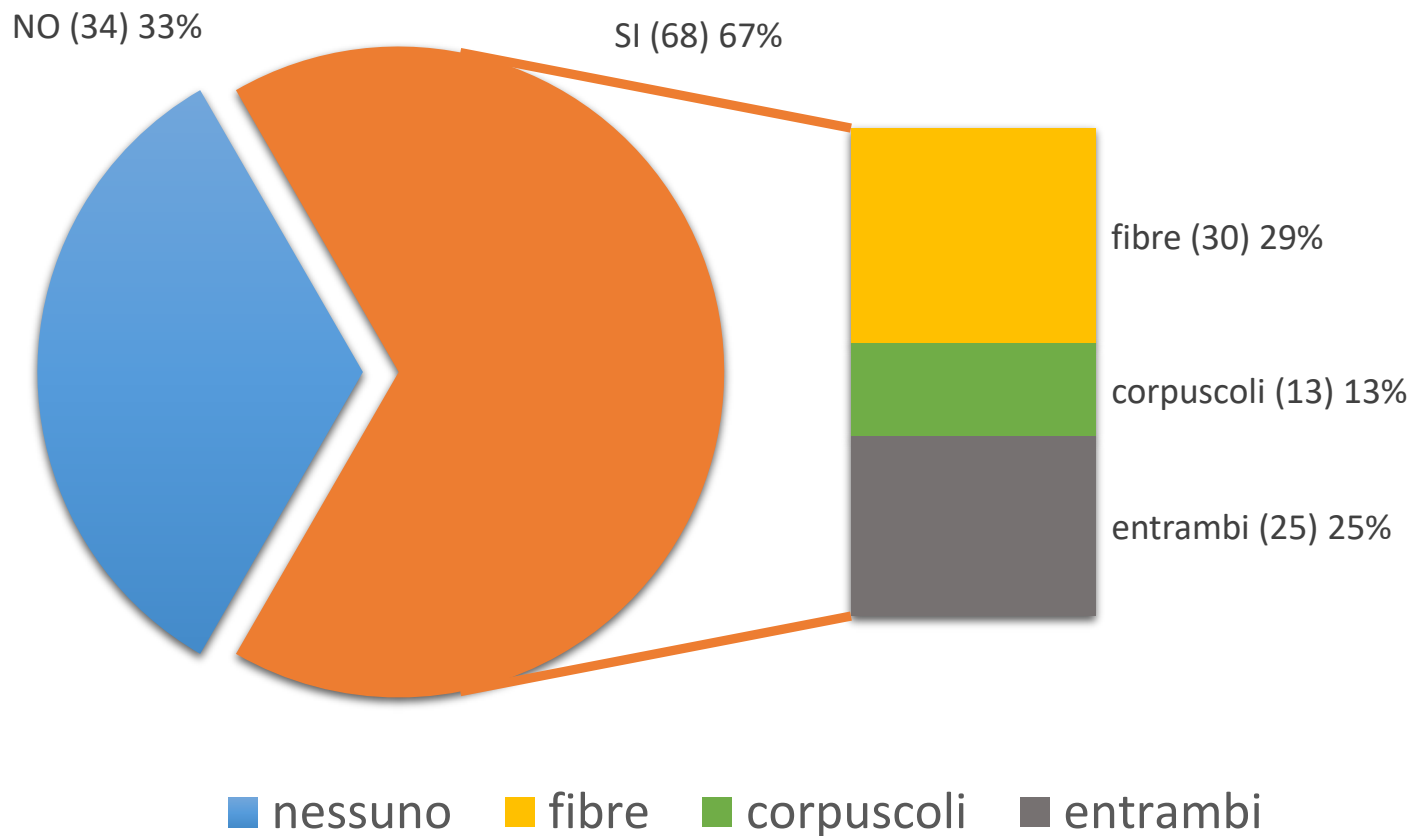
| Altro | N | Mediana | RIQ |
|---------------------------|----------|----------------|----------------------|
| Amianti | 22 | 1.800.000 | 505.000 – 47.627.500 |
| Anfiboli | 21 | 1.598.000 | 308.800 – 55.185.000 |
| Tremolite | 7 | 228.000 | 88.400 – 432.000 |
| Crisotilo | 10 | 202.500 | 98.825 – 1.522.250 |
| Crisotilo/anfibolo | 10 | 0,43 | 0,06 – 1,00 |

Fibre per settore lavorativo

| Settori | Tipologia di amianto | | | |
|---|----------------------|-----------|-----------|----------|
| | Anfibolo | Crisotilo | Tremolite | Misto |
| Falegnameria, edilizia, industria del cemento | 11 | 5 (+) | 0 | 10 (-) |
| Tessile, fabbricazione di autoveicoli e carrozzeria | 3 | 0 | 1 (+) | 16 (+) |
| Metalmeccanica, metallurgia, elettromeccanica | 7 | 1 | 0 | 14 |
| Altro | 10 | 1 | 0 | 19 |
| Totale | 31 (30,4%) | 7 (7%) | 1 (1%) | 59 (58%) |

$p=0,040$

Criteri di Helsinki 2014



Biomarcatori e placche pleuriche

| FF., CA | Placche pleuriche | | | | | | | |
|----------------------|-------------------|----------------|---------|-----------|----|--------------------|-----------|------------|
| | No | | | | Sì | | | |
| | N | Mediana | RIQ | | N | Mediana | RIQ | |
| Amianti, ff. / gts | 72 | 860.000 | 360.000 | 2.300.000 | 30 | 2.950.000** | 1.050.000 | 11.250.000 |
| Crisotilo, ff. / gts | 30 | 350.000 | 160.050 | 1.251.000 | 11 | 330.000 | 175.000 | 3.800.000 |
| Anfiboli, ff. / gts | 60 | 665.000 | 279.750 | 1.773.000 | 29 | 2.314.000** | 795.000 | 11.335.000 |
| Tremolite, ff. / gts | 26 | 231.000 | 141.350 | 391.050 | 8 | 193.500 | 164.250 | 237.000 |
| CA / gts | 34 | 3.050 | 633 | 6.250 | 13 | 8.600** | 4.850 | 32.000 |

**** $p < 0,01$**

Correlazioni degne di nota

- La lunghezza ed il diametro delle fibre sono tra loro correlate ($\rho=0,51$)
- La presenza di CA correla con la presenza di anfiboli ($\rho=0,57$) e con la lunghezza delle fibre ($\rho=0,37$) ma non con il diametro
- L'anno di inizio dell'esposizione correla debolmente con la sopravvivenza ($\rho=0,20$)
- La latenza e la sopravvivenza sono negativamente correlate ($\rho=-0,29$)
- Non si evidenziano altre correlazioni di interesse in particolare con la **durata dell'esposizione**

Correlation is significant at the 0.05 level

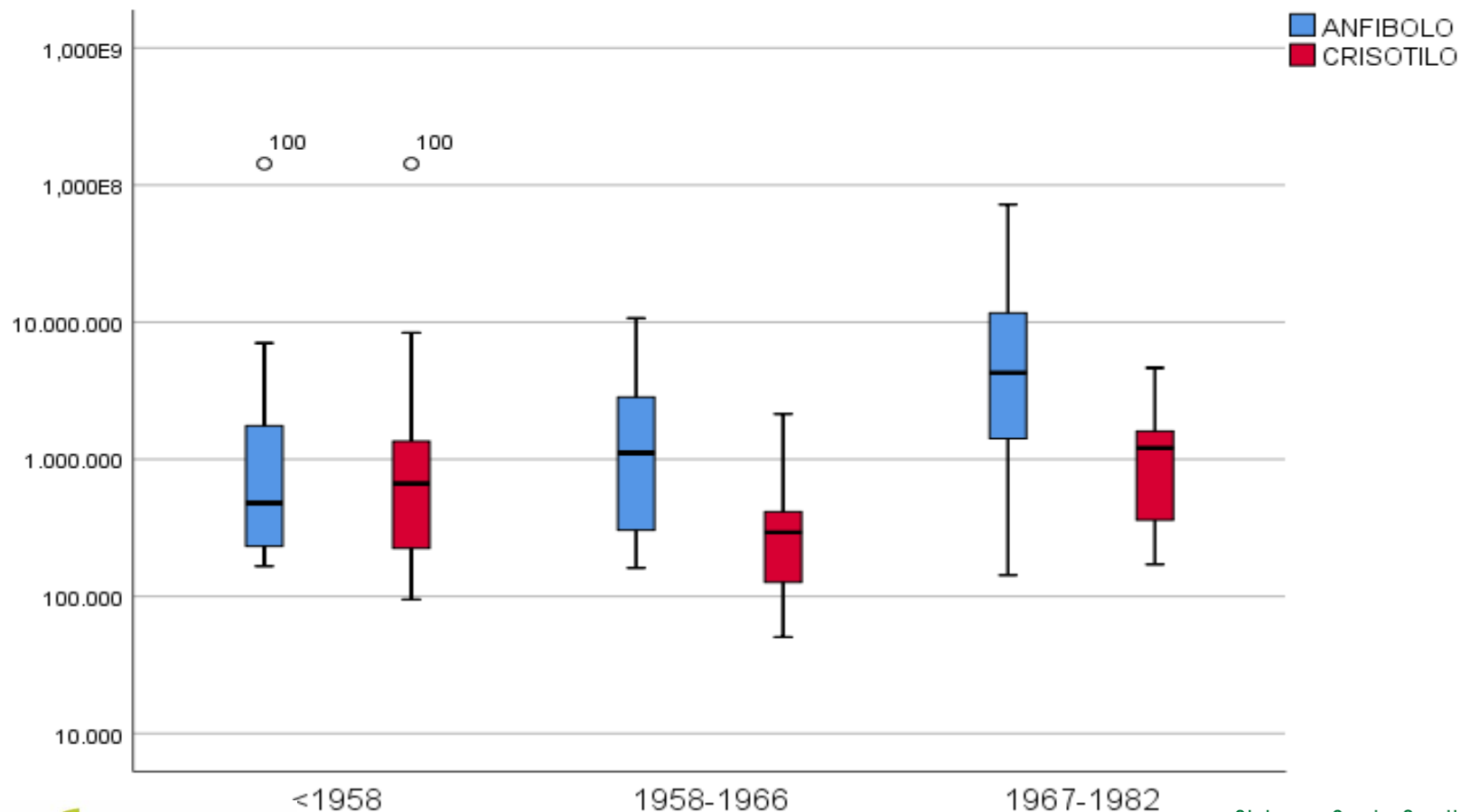
Correlation is significant at the 0.01 level

Mesoteliomi peritoneali

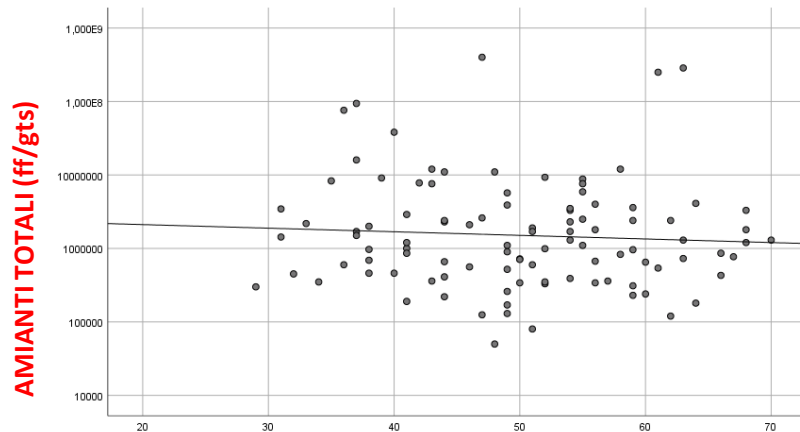
3 casi, di cui una donna

- ✓ **Lunga latenza** (ca. 60 anni), **placche pleuriche**, **valori elevati di ff.** (superiori all'83°, al 95° ed al 99°%ile);
 - ✓ **CA** analizzati in un solo caso (**6.700/gts** oltre il 65esimo percentile)
 - ✓ Due in lavoratori di un'azienda del Bresciano, produttrice di **guarnizioni in amianto**, nota per elevati livelli di esposizione* e cluster di patologia.
 - ✓ Questi ultimi differivano per la **qualità delle fibre** riscontrate nel tessuto polmonare analizzato: in un soggetto erano presenti gli anfiboli, nell'altro anfiboli e crisotilo in rapporto 1:1.
- *Maggio 1990 campionamenti (2 personali e 4 ambientali): 80-173 f/L

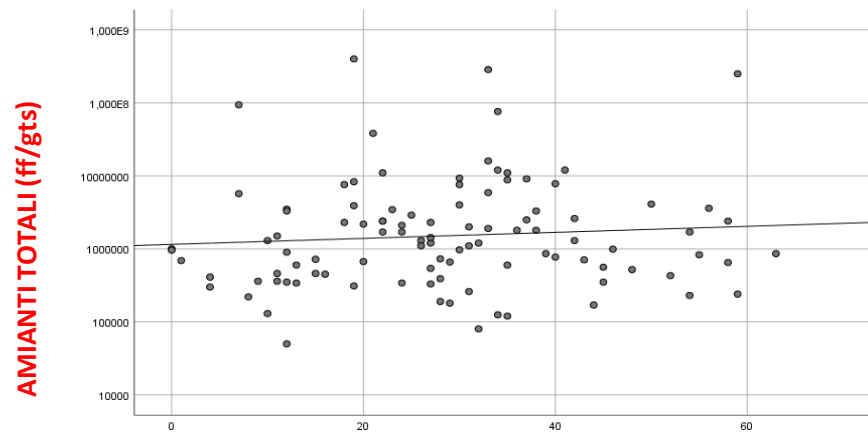
CARICO DI FIBRE IN FUNZIONE DELL'ANNO DI INIZIO ATTIVITÀ A RISCHIO



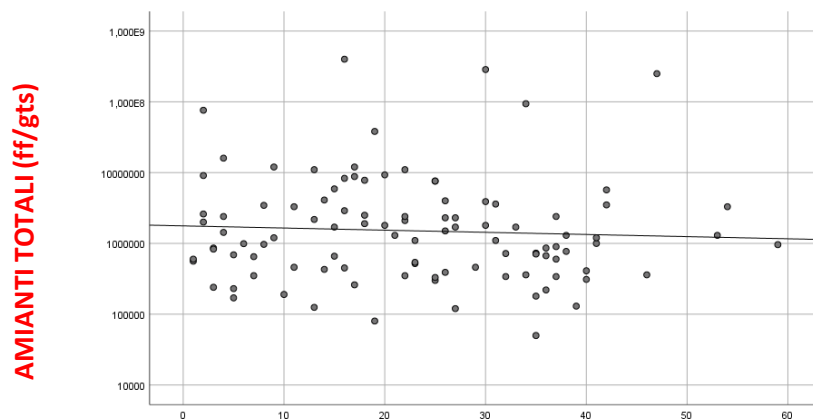
Amianti totali



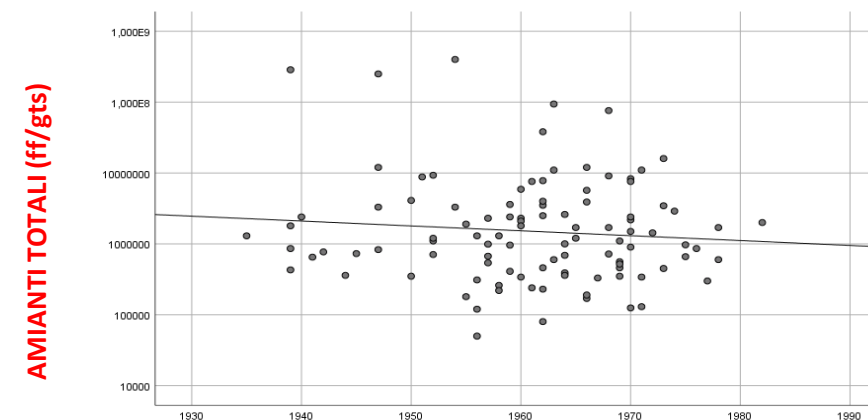
Latenza, aa



Tempo dall'ultima esposizione, aa

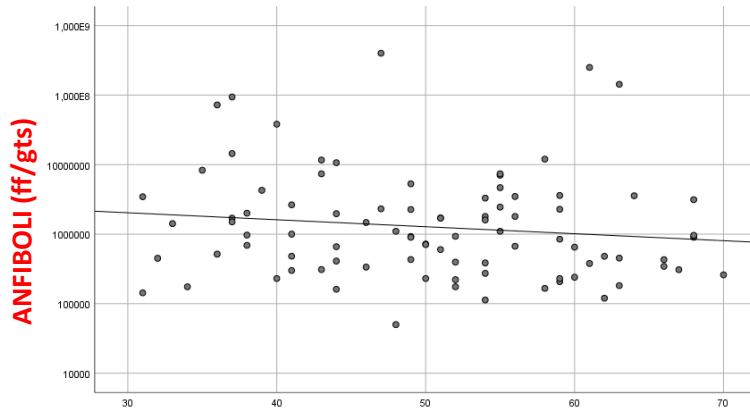


Durata dell'esposizione, aa

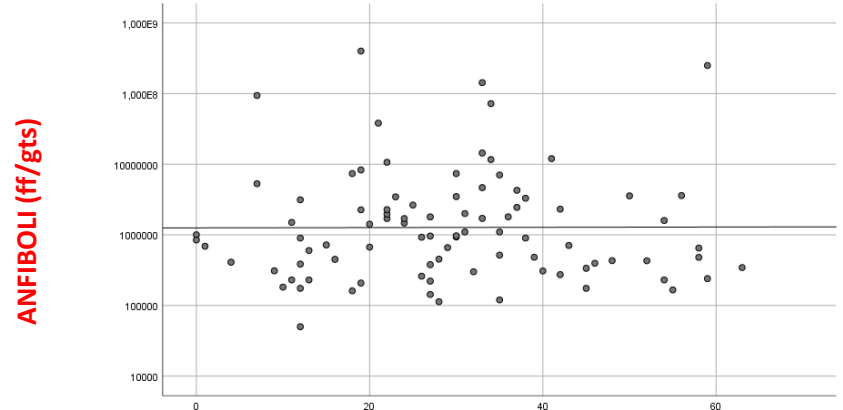


Anno di inizio dell'esposizione

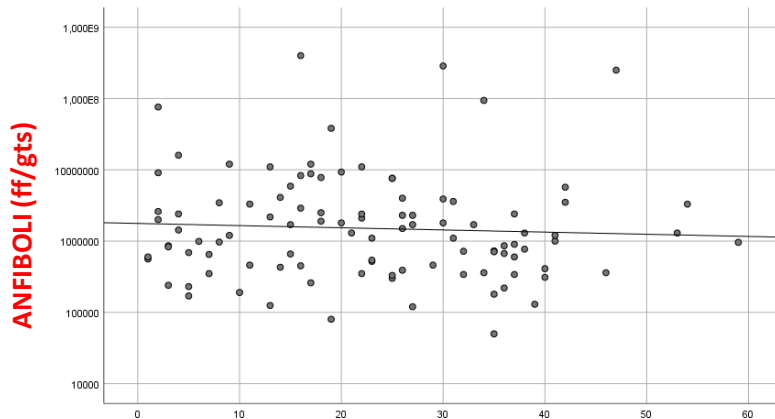
Anfiboli



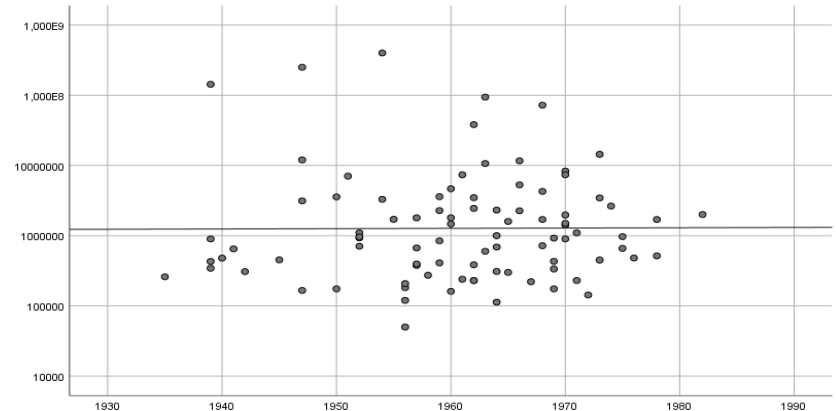
Latenza, aa



Tempo dall'ultima esposizione, aa

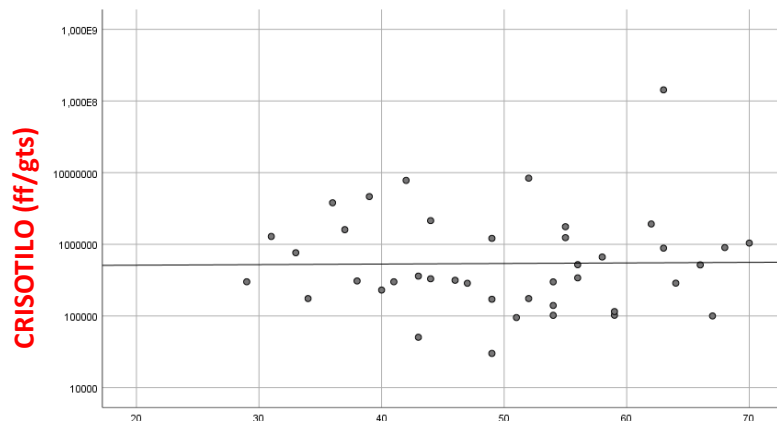


Durata dell'esposizione, aa

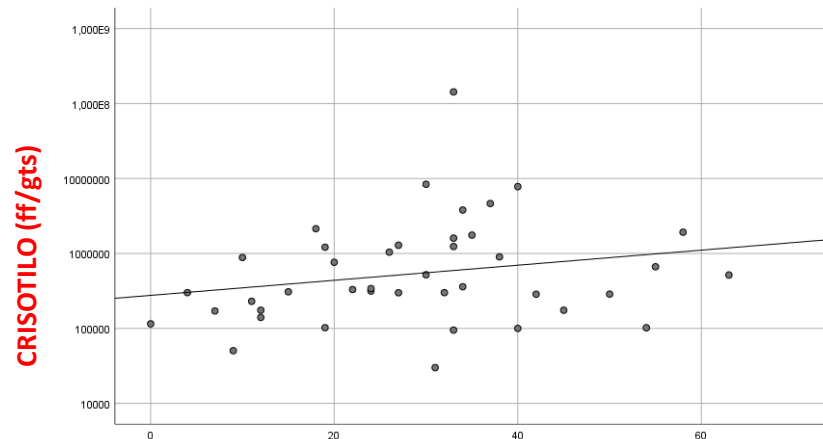


Anno di inizio dell'esposizione

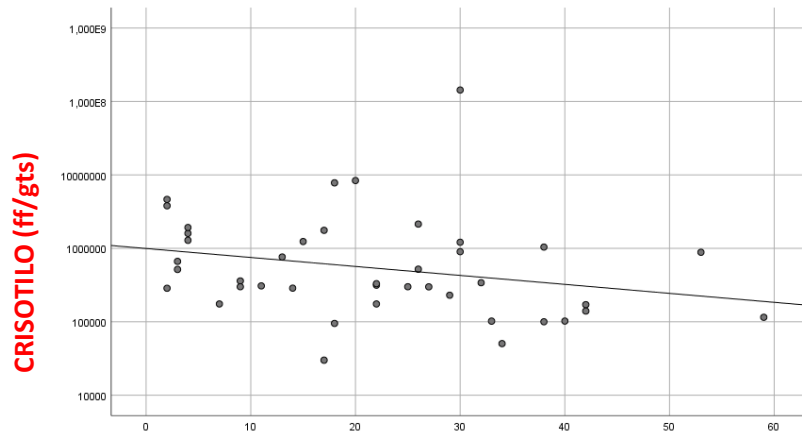
Crisotilo



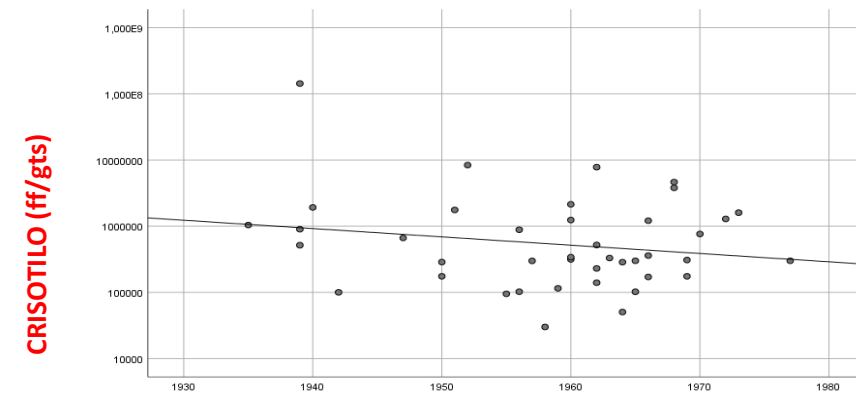
Latenza, aa



Tempo dall'ultima esposizione, aa

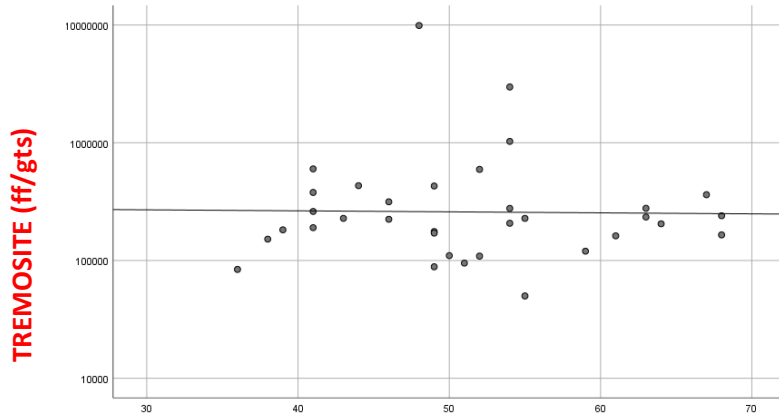


Durata dell'esposizione, aa

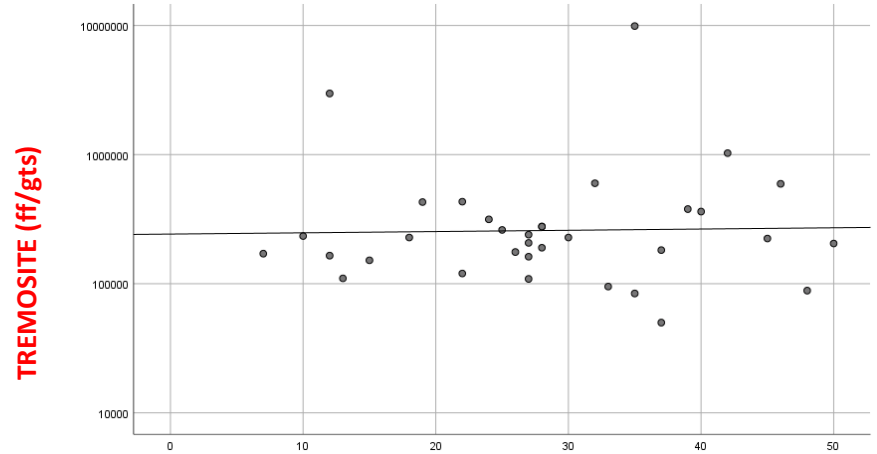


Anno di inizio dell'esposizione

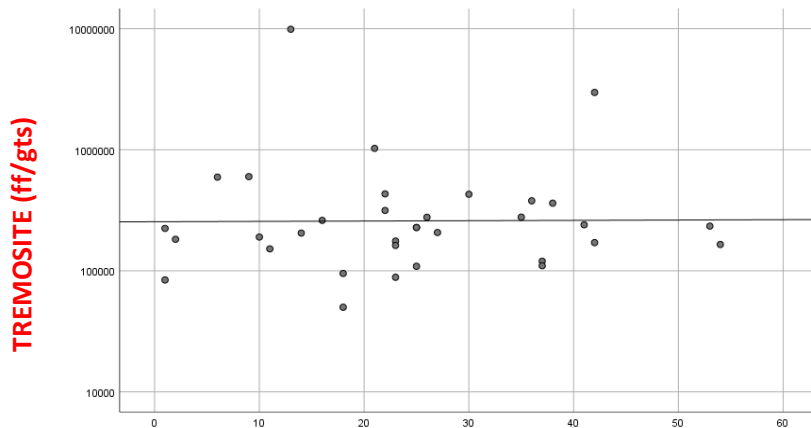
Tremosite



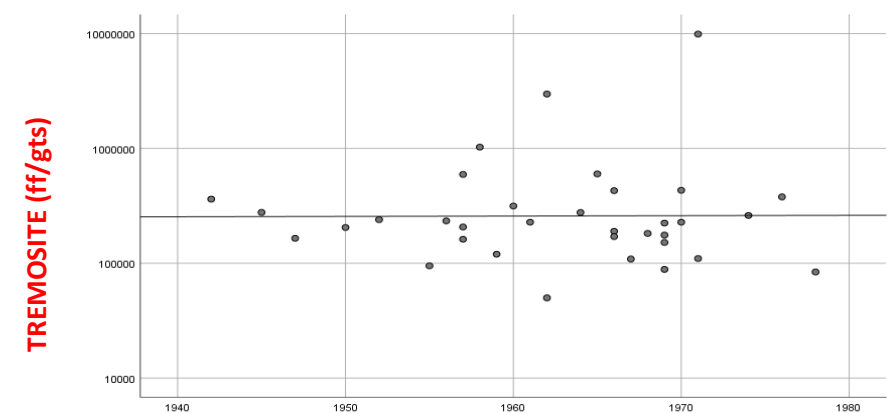
Latenza, aa



Tempo dall'ultima esposizione, aa

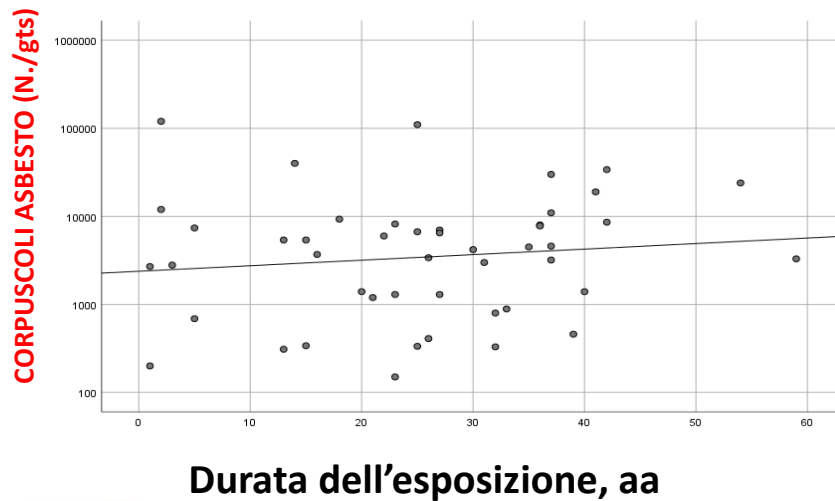
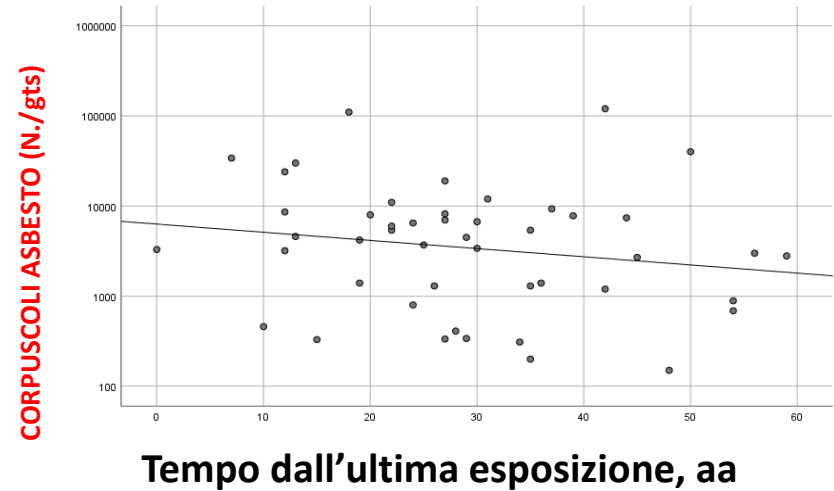
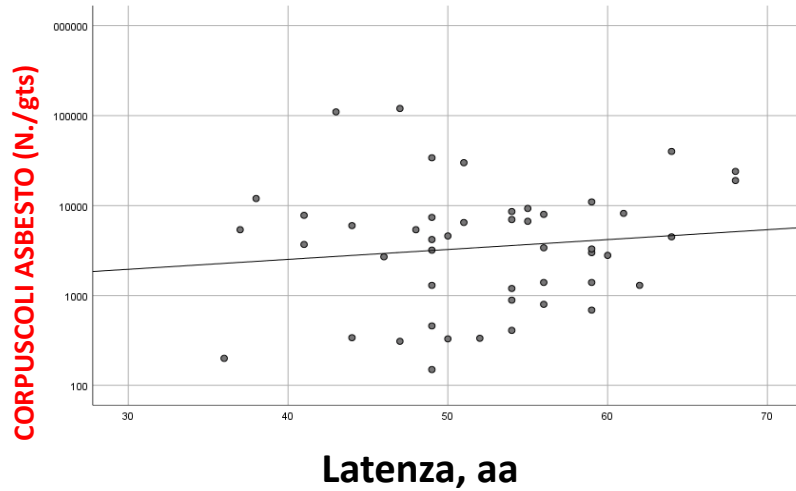


Durata dell'esposizione, aa



Anno di inizio dell'esposizione

Corpuscoli di Abesto



CONCLUSIONI

- Si conferma la **lunga latenza** di insorgenza del mesot. con mediana 48 anni
- **Placche pleuriche** associate con **livelli significativamente > di biomarcatori di dose**
- **Mesot. Peritoneali: lunga latenza** in soggetti esposti ad **elevati livelli di amianto** che **presentavano placche pleuriche**
- Le relazioni **esposizione–dose** con l'utilizzo di vari surrogati dell'esposizione (durata, anno di inizio, latenze) non risultano statisticamente significative;
- Per quanto riguarda la stabilità dei biomarcatori nel tempo, i **CA** rispetto alle fibre si comportano in maniera **maggiormente coerente con l'atteso**;
- **Non differenze sostanziali di cinetica tra crisotilo e anfiboli**

