



I° RAPPORTO SUL **MESOTELIOMA IN ITALIA**

***LA PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA
LE TUTELE IN SEDE PREVIDENZIALE, CIVILE E PENALE***

QUADERNI TEMATICI DELL'ONA

QTO n. 114

QUADERNI TEMATICI DELL'ONA

QTO 114

I° RAPPORTO SUL
MESOTELIOMA IN ITALIA

*LA PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA
LE TUTELE IN SEDE PREVIDENZIALE, CIVILE E PENALE*

Editore: Osservatorio Nazionale sull'Amianto – ONA Onlus

Tutti i diritti sono riservati a norma di legge e a norma delle convenzioni internazionali

Prima edizione: 15 Novembre 2015

ISBN 978-88-99182-10-6

Curatore: avv. Ezio Bonanni, Presidente dell'Osservatorio Nazionale sull'Amianto – ONA Onlus.

©Osservatorio Nazionale sull'Amianto – ONA Onlus
Proprietà letteraria riservata
ISBN 978-88-99182-10-6

Osservatorio Nazionale sull'Amianto – ONA Onlus
Via Crescenzo, 2 – 00193 – Roma
<http://osservatorioamianto.jimdo.com/>
Email osservatorioamianto@gmail.com

Copyright © 2015 by Osservatorio Nazionale sull'Amianto – ONA Onlus, Roma.
Sono vietate in tutti i Paesi la traduzione, la riproduzione, la memorizzazione elettronica e l'adattamento, anche parziali, con qualsiasi mezzo effettuate, per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale senza la specifica autorizzazione dell'Editore. Le fotocopie e le stampe per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% del volume.

INDICE

PREFAZIONE

INTRODUZIONE

CAPITOLO PRIMO: L'EPIDEMIOLOGIA

1. *Le rilevazioni epidemiologiche*
2. *I dati raccolti dall'ONA Onlus*

CAPITOLO SECONDO: IL MESOTELIOMA TRA SCIENZA E DIRITTO

1. *Ezio Bonanni - Il mesotelioma*
2. *Ezio Bonanni – La cancerogenesi e la rilevanza di ogni singola esposizione ad amianto*
3. *Morando Soffritti - Il mesotelioma: patologia dose dipendente*
4. *Luciano Mutti e Vittore Pagan - Linee guida per il trattamento multimodale del mesotelioma pleurico*
5. *Ombretta Melaiu, Justin Stebbing, Federica Gemignani, Georgios Giamas, Stefano Land - Le ultime acquisizioni scientifiche in materia di mesotelioma*
6. *Lory Santarelli, Marco Tomassetti - Il significato clinico dei biomarcatori molecolari nella sorveglianza sanitaria degli ex esposti ad asbesto*

CAPITOLO TERZO: L'USO DELL'AMIANTO IN ITALIA

1. *Il catalogo dell'uso dell'amianto nei diversi comparti produttivi, macchinari ed impianti in Italia*
2. *Sintesi delle rilevazioni epidemiologiche per singole attività produttive.*

Bibliografia

PREFAZIONE

L'Osservatorio Nazionale sull'Amianto - ONA Onlus fin dalla sua costituzione (estate 2008), dopo aver raccolto e dato voce alla sofferenza e al disagio delle vittime dell'amianto e dei loro familiari, ha indirizzato la sua attività per rendere il doveroso contributo al dibattito tecnico-scientifico e giuridico sulle problematiche dell'amianto, in termini di affermazione di una nuova cultura, quella della prevenzione primaria, capace di sopperire alla mancanza della diagnosi precoce e della migliore terapia (prevenzione secondaria).

Quindi, non solo in termini di prevenzione terziaria e cioè di approccio epidemiologico, indennitario e risarcitorio per coloro che sono colpiti da patologie asbesto correlate ovvero hanno subito danni anche e solo perché esposti all'agente cancerogeno, comunque in grado di determinare pregiudizi, se non altro per la necessità di continui controlli, anche ove non si voglia riconoscere la sussistenza del danno biologico molecolare e di quello morale, legato alla inalazione e alla ingestione delle fibre mortali che si aerodisperdono per la riduzione del minerale allo stato pulverulento, anche per il semplice decorso del tempo.

Soltanto l'impegno di tanti cittadini, studenti e lavoratori, dipendenti e liberi professionisti, uomini delle istituzioni, nei diversi campi del sapere umano e della ricerca scientifica, ha reso possibile all'Associazione di poter perseguire gli obiettivi del suo Statuto e cioè l'impegno per il bando totale dell'amianto, per la bonifica completa, per il divieto assoluto alle nuove esposizioni, le diagnosi precoci e i significativi risultati in termini terapeutici, e in molti casi anche gli indennizzi e i risarcimenti, oltre che la punizione di coloro che si sono resi responsabili di reati.

Si assiste ad una nuova consapevolezza da parte dell'opinione pubblica di come il problema amianto non sia confinato nel ristretto ambito di pochi stabilimenti, e di coloro che ne sono stati dipendenti, ma che riguardi ormai l'intera collettività, perché la presenza dell'amianto è ubiquitaria essendo stato il minerale utilizzato nei mezzi di trasporto (treni, navi, automobili, etc.), negli edifici pubblici (scuole, università, ospedali, etc.) e in tutte le applicazioni e produzioni, persino nei computer, in assenza delle bonifiche, e per via delle risalenti esposizioni e dei lunghi tempi di latenza delle patologie asbesto correlate e per via dell'assenza di una soglia al di sotto della quale il rischio si annulla, costituendo così una minaccia per tutti i cittadini.

Occorre altresì bonificare al più presto, per evitare le ulteriori esposizioni e con esse altre malattie, altri lutti e altre tragedie: purtroppo la strage è ancora in corso, perché ogni anno più di 6000 persone perdono la vita solo nel nostro Paese per via delle patologie asbesto correlate, e altre migliaia si ammalano.

Un oceano di sofferenza, un olocausto del terzo millennio, che le pubbliche istituzioni non vogliono e non sono in grado di affrontare, e la cui fine può essere decretata soltanto da un impegno di tutti i cittadini, con una mobilitazione dal basso, che possa portare alla bonifica, alla diagnosi più precoce possibile, alle ricerche scientifiche ancora più approfondite e agli interventi più efficaci in caso di patologia, e alla interdizione delle condotte dannose e pericolose con l'applicazione del principio di precauzione.

Questa è la sfida che ci attende.

Roma, 05 novembre 2015

*Avv. Ezio Bonanni
Presidente dell'ONA Onlus*

INTRODUZIONE

L'asbesto, e il suo sinonimo amianto, indicano una serie di minerali, della classe dei silicati, che si distinguono nella serie degli anfiboli (di cui fa parte l'amosite, la crocidolite, l'antofillite, tremolite e actinolite) e in quella del serpentino (di cui fa parte il crisotilo), e le cui polveri e fibre sono un cancerogeno completo, cioè sono capaci di indurre e promuovere il processo neoplastico.

Questi minerali ogni anno provocano tra i soli lavoratori più di 107.000 decessi, cui debbono essere aggiunte altre decine di migliaia in seguito ad esposizioni ambientali, e altre decine di migliaia sono i casi di nuove malattie, che, anche se non mortali, provocano danni alla salute e accorciano la vita.

Solo in Italia sono più di 6.000 coloro che perdono la vita ogni anno in seguito all'insorgenza di patologie asbesto correlate (in seguito a mesotelioma, tumore polmonare, tumori delle vie aeree e del tratto gastrointestinale e alle ovaie; asbestosi, placche pleuriche e ispessimenti pleurici e loro complicanze cardiocircolatorie).

Inoltre l'esposizione e l'ingestione delle polveri e fibre di amianto, nell'organismo umano, determina un effetto sinergico con altri cancerogeni con effetti moltiplicativi e con capacità di contribuire a determinare malattie coronariche (Korhola, 2001), lesioni alle pareti delle arterie mediate da effetti infiammatori, stress ossidativi ed effetti pro-trombotici (Shannahan 2012), oltre ad un'aumentata incidenza di ictus (Harding 2009) quale patologia cardiovascolare e altre patologie cardiovascolari (Letter to the Editor di Sjogren del 2009) che fino ad oggi non sono state immediatamente associate agli effetti dell'asbesto.

Tutti coloro che hanno ingerito o inalato fibre di amianto, anche quando riescono ad evitare di soccombere, comunque hanno dei pregiudizi sulla loro salute, in termini di minore qualità e aspettativa di vita.

Ciò costituisce l'effetto di esposizioni che si sono verificate nel passato, ma che continuano e continueranno ancora, anche se con minore intensità, e quindi provocheranno ulteriori patologie e ulteriori sofferenze, lutti e tragedie.

Un costo altissimo in termini non solo di spesa sanitaria, per prestazioni previdenziali e assistenziali, e per minori giornate lavorative, ma anche in termini di ripercussioni sociali: un costo umano inaccettabile, per la sacralità della vita.

Questa drammatica situazione e condizione di tutti i cittadini (più di 60.000.000 di persone) non può essere considerata circoscritta e limitata ai soli nuovi casi di diagnosi di patologie asbesto correlate, poiché in Italia ci sono ancora più di 40.000.000 di tonnellate di materiali contenenti amianto, di cui più di 34.000.000 in matrice compatta e il resto in matrice friabile, distribuiti in più di 40.000 siti e in più di un 1.000.000 di micrositi, nei quali l'amianto continua a ridursi allo stato pulverulento, disperdendo le sue polveri e le sue fibre, per non parlare degli acquedotti ancora in larga parte costituiti di fatiscenti strutture in cemento amianto che, oltre a perdere circa il 40% dell'acqua, contaminano quella residua, con fibre di amianto che vengono quindi ingerite, e provocano danni alla salute.

A più di 20 anni dall'entrata in vigore della legge 257, avvenuta nel 1992, soltanto meno di 500.000 tonnellate di materiali contenenti amianto sono stati bonificati, e la rimanente grande parte continua e continuerà a contaminare il territorio e l'ambiente, e a determinare nuove esposizioni, nuove patologie, nuovi lutti e tragedie.

Il Governo Monti, ha elaborato nel 2012 un Piano Nazionale Amianto, che ha presentato alla II^a Conferenza Nazionale Amianto (Venezia, 22-24 novembre 2012).

Un programma del tutto astratto e privo di potenzialità, che è rimasto sulla carta, perché privo delle sia pur poche risorse che sarebbero state già sufficienti per metterlo in pratica, tanto è vero che fu subito bocciato dalle Regioni ed è ancora oggi inattuato.

Anche tutti i successivi proclami del Governo Nazionale sono rimasti lettera morta: tutti ricorderanno che il Presidente del Consiglio Matteo Renzi, appena insediato (febbraio 2014), aveva promesso la messa in sicurezza di tutte le scuole (e quindi anche delle 2.400 che avevano materiali contenenti amianto).

Sono passati quasi 2 anni e non solo i cantieri sono ancora fermi ma il Presidente del Consiglio ha pure smesso di visitare i complessi scolastici, diversamente da quanto aveva fatto all'inizio del suo mandato: purtroppo ora anche i media che prima celebravano il Presidente del Consiglio per le sue promesse di ammodernamento delle strutture scolastiche hanno calato il sipario su tutta la vicenda.

L'Osservatorio Nazionale sull'Amianto - ONA Onlus ha reagito immediatamente e già nel marzo del 2014, nella conferenza stampa di presentazione della II^a Conferenza Internazionale "*Lotta all'amianto: il diritto incontra la scienza*", rendeva pubblica la impossibilità per il Presidente del Consiglio di attuare il suo programma: mancavano piani esecutivi, progetti, gli stessi fondi, anche se si sarebbe potuto attingere da quelli strutturali europei, semplicemente nominando un commissario e dotandolo di poteri speciali.

Nel corso della II^a Conferenza Internazionale "*Lotta all'amianto: il diritto incontra la scienza*", che si è tenuta a Roma nei giorni 20 e 21 marzo 2014, è stato quindi presentato il Piano Nazionale Amianto dell'ONA Onlus, alternativo a quello del Governo, e già operativo, con tutti i suoi dipartimenti, le sue strutture territoriali e settoriali, grazie a molti volontari, studenti e lavoratori, dipendenti e liberi professionisti, vittime e semplici cittadini, uniti dal desiderio di sconfiggere l'amianto e quindi il cancro, il mesotelioma e le altre patologie asbesto correlate e di perseguire il bene, e con esso il futuro dell'umanità.

Il Piano Nazionale Amianto dell'ONA Onlus si muove nelle direttrici della prevenzione primaria, attraverso l'interdizione di ogni forma di esposizione; della prevenzione secondaria, attraverso la diagnosi precoce e l'applicazione delle migliori tecniche di terapia, nel caso di insorgenza di terapie asbesto

correlate; della prevenzione terziaria, con la repressione delle condotte pericolose e dannose, prima che possano essere portate alle più gravi conseguenze.

L'unico vero ed efficace strumento è quello della prevenzione primaria: evitare ogni forma di esposizione al minerale, perché solo così si potranno sconfinare le patologie asbesto correlate.

L'ONA Onlus lo ha sostenuto fin dalla sua costituzione e lo hanno confermato tutte le agenzie indipendenti e gli esperti più autorevoli tra i quali gli scienziati dell'International Committee on Occupational Health - ICOH e del Finnish Institute of Occupational Health - FIOH, che nel febbraio 2014 si sono riuniti ad Helsinki nella *International Conference on Monitoring and Surveillance of Asbestos Related Diseases*, per aggiornare i criteri già a suo tempo dettati e quindi ribadire che solo evitando ogni forma di esposizione al minerale si potrà porre fine a quella che è una vera e propria pandemia.

In Italia tutte le politiche del Governo e delle Agenzie Pubbliche, tra cui l'INAIL, approcciano il problema amianto solo sotto l'aspetto indennitario, e quindi intervengono quando la patologia è conclamata, spesso per negarne il nesso causale e costringendo le vittime ad una lunga trafila, sia in sede amministrativa che eventualmente anche in sede giudiziaria, per potersi vedere riconosciuta l'origine professionale della patologia, una trafila talmente lunga che spesso il decesso precede il riconoscimento del diritto alle prestazioni previdenziali.

Tutti concordano ora che occorre evitare ogni forma di esposizione e ingestione delle fibre di amianto come unico strumento veramente efficace per evitare le future patologie e i futuri decessi e che occorre un potenziamento degli strumenti della ricerca scientifica al fine di costituire ulteriori strumenti terapeutici per un miglioramento della prognosi in termini di possibilità di guarigione, o quantomeno di un maggior periodo di sopravvivenza con migliore qualità della vita.

Anche l'approccio epidemiologico, cioè la prevenzione terziaria, che si nutre anche della tutela giuridica in termini di riconoscimento delle prestazioni

previdenziali, di risarcimento dei pregiudizi patrimoniali e non patrimoniali anche dei famigliari, di interdizione e repressione delle condotte pericolose e dannose, ha un ruolo centrale.

Infatti quello che potrebbe essere un macabro conteggio delle patologie e delle vittime costituisce invece lo strumento per verificare quali siano le attività ed i luoghi in cui vi è stata una maggiore esposizione a polveri e fibre di amianto e quindi adottare quegli strumenti di prevenzione primaria e secondaria con la graduazione della sorveglianza sanitaria, con presidi diagnostici proporzionali al rischio, che emerge dall'impatto e quindi dall'incidenza delle diverse patologie asbesto correlate di cui il mesotelioma ne costituisce la sentinella.

L'Osservatorio Nazionale sull'Amianto – ONA Onlus si doterà quindi anche di ulteriori strumenti quali il RE.P.A.C. - Registro delle Patologie Asbesto Correlate, che costituirà lo strumento che permetterà la raccolta e la sintesi dei dati sull'impatto delle patologie asbesto correlate, sempre più capillare, e aperto anche al contributo dei cittadini, e permetterà la pubblicazione degli altri rapporti successivi a questo che è il primo, che fa seguito anche ai quattro rapporti già pubblicati dal Re.Na.M.

Per questo scopo verrà costituito il Centro di Controllo delle Malattie Asbesto Correlate (C.C.M.A.C.) che con la realizzazione dell'applicativo e della piattaforma web (**con il sito www.repacona.it**) che permetterà la gestione dei dati di incidenza delle patologie asbesto correlate che saranno raccolti nelle diverse sedi territoriali, con la possibilità dei cittadini e delle istituzioni di segnalare, anche in forma anonima, i casi di mesotelioma e di altre patologie asbesto correlate.

Si creerà quindi uno strumento di semplice e tempestivo aggiornamento e consultazione, con qualità ed efficienza, che permetterà di avere un quadro più chiaro del reale ed effettivo impatto delle patologie asbesto correlate in Italia.

L'impegno di tanti cittadini, lavoratori e professionisti, vittime e di loro famigliari, operatori sanitari, giuristi, associazioni ed istituzioni territoriali potrà

costituire lo strumento per il salto di qualità per sconfiggere e vincere le patologie asbesto correlate.

Il Piano Nazionale Amianto redatto nel 2012 dal Governo Monti tendeva ad affrontare solo burocraticamente il problema amianto in Italia e la sua mancata operatività è l'ulteriore conferma della totale impotenza ed incapacità delle leve azionate per arginare l'aumento delle patologie asbesto correlate.

In Italia, nel solo periodo dal 1945 al bando nel 1992, sono state prodotte 3.748.550 tonnellate di amianto grezzo, e ne sono importate altre 1.900.885 tonnellate, che sono state utilizzate in oltre 3.000 applicazioni, determinando così più di 34.000.000 di tonnellate contenenti amianto, che sono in matrice friabile compatta e alcuni milioni di tonnellate (si stima tra 5 e 6) in matrice friabile.

In più di 20 anni dall'entrata in vigore della legge 257/1992, che ha fatto divieto di estrazione, importazione, lavorazione e commercializzazione dell'amianto, sono stati bonificati soltanto 500.000 tonnellate di materiali che lo contenevano, e cioè meno del 2% del totale: con questo ritmo saranno necessari più di 1000 anni per la completa loro rimozione, e nel frattempo si saranno ridotti allo stato pulverulento, e avranno quindi contaminato ancor di più tutti gli ambienti di vita e di lavoro, in una condizione ormai irreversibile.

Ecco perché le esposizioni ad amianto proseguono e proseguiranno, e quindi ci saranno, purtroppo, nuovi decessi: il numero dei mesoteliomi (evento sentinella) continua ad aumentare in Italia, mentre è in diminuzione nel resto dei Paesi civili, ad eccezione dell'Inghilterra, ed il picco delle patologie asbesto correlate è previsto per il 2020.

Solo la Magistratura, pur tra le mille difficoltà dovute alla disorganizzazione e alla carenza di mezzi e di strutture, sta fornendo un baluardo di legalità e di giustizia, non sempre efficace, come dimostrano alcune recenti decisioni, come l'assoluzione di Stephan Ernest Schmidheiny, magnate svizzero, titolare di Eternit, che è stato assolto dalla Corte di Cassazione dall'imputazione di disastro doloso, per prescrizione, dopo che era stato condannato nei primi due gradi di giudizio.

Sono necessari interventi concreti e immediati.

L'Italia ha le risorse morali e materiali per poter affrontare e risolvere questo problema, semplicemente con l'apporto dei singoli cittadini, delle associazioni, delle istituzioni, anche sovranazionali, rivitalizzando ed attualizzando i valori della Carta Costituzionale e secondo i principi della dottrina sociale della Chiesa, che costituiscono il nerbo e l'ossatura delle finalità dell'ONA Onlus.

E' indispensabile prima di tutto la prevenzione primaria, e poi quella secondaria ed infine quella terziaria, che costituiscono le tre direttrici operative del Piano Nazionale Amianto dell'Osservatorio Nazionale sull'Amianto - ONA Onlus, che agiscono con una circolarità che ne potenzia gli effetti:

a. la prevenzione primaria, che si traduce nelle bonifiche e messa in sicurezza, per evitare ogni esposizione futura, ulteriormente e più gravemente pregiudizievole per la salute, sia per chi è stato esposto, sia per chi non lo è stato perché lo evita.

Una bonifica che non è fine a se stessa, perché deve essere coniugata con il rinnovamento infrastrutturale e dell'impiantistica industriale, anche attraverso la leva fiscale (detrarre delle spese), con un sistema di finanziamento con la Cassa Depositi e Prestiti e i fondi strutturali europei, con le energie dell'imprenditoria privata e degli istituti di ricerca, di tutte le associazioni (compresi gli ordini professionali) e delle istituzioni locali, sì da valorizzare tutte le realtà, con quel sistema di sussidiarietà e di capacità di tutte le istituzioni locali, per costituire al tempo stesso un volano per il rilancio della produzione nazionale, secondo i principi di economia sociale di mercato, e di un progresso che valorizzi la dimensione etica dell'economia, con lo Stato che è solo arbitro, e che è chiamato ad intervenire soltanto per reprimere le deviazioni e correggere eventuali storture del libero mercato, e per attuare i principi sociali della Carta Costituzionale, coniugando la sicurezza e la tutela dell'ambiente e della salute, con lo sviluppo economico e produttivo.

Non può essere condivisa la soluzione dell'utilizzo delle discariche, specialmente se in cave abbandonate, in quanto non sono adatte per l'amianto friabile e perché costituiscono soltanto una situazione tampone, in contrasto con quanto è scelto dall'Europa, che privilegia, correttamente, i sistemi di inertizzazione, capaci di modificare la struttura microcristallina dell'amianto, e lo rendono così definitivamente innocuo.

L'Associazione ha costituito il Dipartimento bonifica e decontaminazione dei siti ambientali e lavorativi, con il portale <http://www.onaguardianazionaleamianto.it/>, che permette ad ogni cittadino di segnalare la presenza di amianto e contribuire così a portare a termine la mappatura e che si avvale della Guardia Nazionale Amianto per realizzare ulteriori strumenti di tutela della salute e dell'ambiente, attraverso non solo la segnalazione ma anche la richiesta di bonifica dei siti contaminati e la collaborazione con le istituzioni locali nello spirito di sussidiarietà proprio dell'Associazione.

Il Dipartimento e l'Associazione si faranno promotori di progetti di bonifica e di riqualificazione, che nel contempo sono progetti di ammodernamento delle strutture e del sistema produttivo, capaci di valorizzare i fondi strutturali europei e altre forme di finanziamento anche a fondo perduto, che portino quindi alla rimozione dell'amianto in uno con il rilancio del sistema infrastrutturale e produttivo.

b. ricerca scientifica, diagnosi precoce (prevenzione secondaria), e terapie e cure delle patologie asbesto correlate.

Il Piano Nazionale Amianto, predisposto ed approvato dal Governo Monti e che l'attuale Governo Renzi vorrebbe attuare nonostante sia già stato bocciato dalle Regioni, minimizza i termini del fenomeno epidemico che è in corso, poiché fa riferimento ad una stima di circa 1.000 decessi l'anno, considerando esclusivamente i decessi per mesotelioma pleurico rilevati attraverso il ReNaM (con dati che nel 2012, all'epoca della redazione del piano, erano fermi al 2008).

c. rilevazioni epidemiologiche e risarcimento dei danni e costituzione delle prestazioni previdenziali per le vittime ed i familiari.

Occorre tener conto anche delle altre forme di mesotelioma (peritoneale, alla tunica vaginale del testicolo, pericardico), delle altre forme di tumore, in particolare quello del polmone, che sono riconosciute come asbesto correlate anche dall'INAIL, di tutte le altre patologie per le quali in ogni caso non può essere disconosciuto il ruolo concausale dell'esposizione ad amianto, delle patologie non neoplastiche, quali l'asbestosi, che sono comunque mortali, e che portano il totale delle vittime a superare il numero di 6.000 decessi l'anno.

Questo dato di fatto incontrovertibile deve portare alla istituzione di un centro di ricerca, terapia e cura delle patologie asbesto correlate nel nostro Paese, in grado di intervenire con la loro diagnosi precoce, con la terapia più efficace, e con la sperimentazione ed applicazione di nuove metodologie.

La direttrice di azione di tutela della salute passa necessariamente attraverso la valorizzazione di medici che volontariamente e gratuitamente studiano, approfondiscono, ricercano nuove frontiere per la cura, oltre a dedicarsi alla terapia di coloro che hanno già contratto le patologie asbesto correlate.

Quanto alla prevenzione terziaria e alla giustizia per le vittime dell'amianto.

Anche la semplice esposizione alle polveri e fibre di amianto è dannosa per l'organismo umano, in quanto le fibre invadono tutti gli organi, attraverso il torrente sanguigno e le ghiandole linfatiche, oltre che per contiguità intrapleurica, e perché persistendo nelle cellule determinano danni meccanici e lesioni precancerose, sino alla degenerazione tumorale.

La legge 257 del 1992 ha previsto dei benefici contributivi, che sarebbe più esatto definire risarcimenti contributivi per i lavoratori esposti ad amianto, che prevedono il loro prepensionamento, compensativo delle minori aspettative di vita.

Tuttavia, l'INAIL e l'INPS, fino ad ora si sono palleggiate le competenze, hanno cercato di sminuire l'impatto dell'esposizione e dell'ingestione delle

polveri e delle fibre di amianto sulla salute umana, e in molti casi hanno tentato di negare l'origine professionale delle patologie.

Nelle nuove tabelle delle malattie professionali, asbesto correlate, sono contemplate le seguenti patologie:

- a) Placche e ispessimenti pleurici con o senza atelettasia rotonda (j92);
- b) Mesotelioma pleurico (c45.0);
- c) Mesotelioma pericardico (c45.2);
- d) Mesotelioma peritoneale (c45.1);
- e) Mesotelioma della tunica vaginale del testicolo (c45.7);
- f) Tumore polmonare (c34);
- g) Asbestosi (j61).

Queste malattie-infortunio sono assistite dalla presunzione legale di origine, e quindi ove l'INAIL ne voglia negare la natura professionale, ne dovrà eccepire la esclusiva origine extraprofessionale e lo dovrà anche dimostrare.

Nella II[^] lista, quella relativa alle malattie la cui origine lavorativa è ritenuta di limitata probabilità, è contemplato il tumore alla laringe (c32) e nella lista III[^], quella relativa alle malattie la cui origine lavorativa è possibile, i tumori gastro-enterici (c15 - c20), mentre per le altre patologie, dopo il definitivo superamento del sistema tabellare, vale il principio complementare dell'onere della prova a carico del prestatore d'opera che può ottenere l'indennizzo *“anche per le malattie sia comunque provata la causa di lavoro”* (Corte Costituzionale, Sentenze n. 179 del 18.02.88, e n. 206 del 25.02.88).

L'elenco delle patologie che l'INAIL indennizza presumendone l'origine professionale come asbesto correlate deve essere aggiornato con tutte le altre patologie, come peraltro impone l'art. 10 del D.Lgs. 38/2000.

Anche le indagini epidemiologiche non possono essere limitate solo ai casi di mesotelioma, che sono circa 1.500 ogni anno nel nostro paese, ma è necessario che contemplino anche le altre patologie tumorali asbesto correlate, affinché possano rendere il quadro esatto della epidemia in corso, così da determinare le

necessarie misure, non solo di sanità pubblica, ma anche di bonifica e di repressione penale.

I dati statistici ci disegnano un quadro caratterizzato da pochi processi penali istruiti a carico dei responsabili delle migliaia di morti per patologie asbesto correlate, nel quale il caso Eternit costituisce piuttosto l'eccezione che la regola, e non è ammissibile, né condivisibile, che l'intera problematica amianto venga circoscritta a pochi siti, come sembra venga suggerito a pagina 28 del Piano Nazionale Amianto redatto e approvato dal Governo Monti. Per questo è necessario anche che sia istituita una Superprocura Nazionale composta da magistrati specializzati, in grado di affrontare compiutamente tutte le tematiche connesse con la problematica Amianto.

CAPITOLO PRIMO

L'EPIDEMIOLOGIA

- 1. Le rilevazioni epidemiologiche***
- 2. I dati raccolti dall'ONA Onlus***

1. LE RILEVAZIONI EPIDEMIOLOGICHE

Le patologie asbesto correlate sono lungo latenti.

Il mesotelioma può manifestarsi anche a distanza di 40-50 anni dalla prima esposizione alle polveri e fibre di amianto e poiché il periodo di più intenso suo utilizzo è stato quello che va dagli anni '60 fino all'inizio degli anni '90 del secolo scorso e poiché i circa 40.000.000 di tonnellate di materiali contenenti amianto sono ancora oggi diffusi nel territorio e spesso lasciati in condizioni di degrado, l'esposizione è proseguita anche oltre, per cui il picco è previsto a partire dal 2020, con un andamento costante fino al 2030, periodo nel quale può valutarsi che inizi una diminuzione dei casi.

L'Italia infatti è stata fino alla fine degli anni '80 del secolo scorso il secondo maggiore produttore europeo di amianto in fibra dopo l'Unione Sovietica e il maggiore della Comunità Europea: infatti dal dopoguerra al bando del 1992 sono state prodotte 3.748.550 tonnellate di amianto grezzo e nel periodo dal 1976 agli inizi degli anni '80 non si è andati mai al di sotto di 160.000 tonnellate annue, e solo nel 1987 la produzione è scesa sotto le 100.000 tonnellate per ogni anno.

Le importazioni italiane di amianto grezzo sono state sempre superiori a 50.000 tonnellate/anno, fino al 1991, e sono proseguite anche dopo la messa al bando del minerale fino ai tempi più recenti, come già dimostrato dall'Osservatorio Nazionale sull'Amianto.

Tutte condizioni che, nella totale assenza di validi strumenti di prevenzione primaria e di efficace prevenzione tecnica, hanno innescato una vera e propria epidemia di patologie asbesto correlate, con il pesante tributo di più di 1.500 casi di mesotelioma ogni anno, e di almeno altri 3.000 casi di tumore polmonare riconducibili a queste esposizioni, cui si aggiungono tutte le altre patologie, con un bilancio che non può essere ritenuto inferiore a 6.000 decessi ogni anno.

L'Osservatorio Nazionale sull'Amianto – ONA Onlus, fin dalla sua costituzione, ha attribuito la massima importanza alla rilevazione statistica ed epidemiologica dei casi di mesotelioma nella popolazione, e alla verifica dei tempi di sopravvivenza di ogni singola vittima.

Sono stati quindi attivati tutti i medici volontari, anche non aderenti all'ONA Onlus, di strutture pubbliche e di strutture private, tutti i soci e i volontari, al fine di raccogliere e censire e anche di stimare l'impatto che l'amianto ha avuto e sta avendo sulla salute nel nostro Paese.

Una raccolta di dati e un censimento che, nello spirito di sussidiarietà proprio dell'Associazione, non si poneva e non si pone in contrapposizione con l'egregio lavoro che hanno svolto e continuano a svolgere i COR – Centri Operativi Regionali e che confluisce ed alimenta il ReNaM – Registro Nazionale dei Mesoteliomi, gestito presso l'INAIL dal DiMEILA, Dipartimento di Medicina, Epidemiologia, Igiene del Lavoro, costituito in seguito alla fusione dell'ISPESL nell'INAIL.

Sono stati fino ad oggi pubblicati quattro Rapporti del ReNaM, con la seguente cadenza:

- Primo Rapporto ReNaM, pubblicato nel 2001 che ha documentato l'attività fin ad allora svolta nel circuito formato dalle Regioni del Piemonte, Liguria, Emilia-Romagna, Toscana e Puglia. Vi sono stati presentati e discussi i dati relativi ai casi incidenti nel periodo 1993-1996 con riferimento ad un territorio assai ampio e, per ragioni di storia industriale, con un gettito elevato di casi. Il territorio monitorato infatti comprendeva le aree della cantieristica navale in Liguria e Toscana (Genova, Savona, La Spezia, Livorno), dell'industria del cemento amianto in Piemonte e Puglia (Casale Monferrato e Bari), della riparazione e manutenzione dei rotabili ferroviari in Emilia-Romagna e Toscana (Reggio Emilia e Pistoia);
- Secondo Rapporto ReNaM, pubblicato ad ottobre 2006, che ha documentato lo sviluppo ed il consolidamento della rete regionale dei COR ed ha fornito documentazione della casistica segnalata nel periodo di incidenza dal

1993 al 2001. In questo documento, inoltre, sono stati anche documentati per la prima volta i consumi di amianto in Italia dal secondo dopoguerra al bando del 1992 ricostruendo le quantità annue di amianto importato, prodotto ed esportato. L'analisi ha consentito di dimostrare con criterio statistico la rilevanza della "questione amianto" in Italia che presenta caratteristiche particolari per entità e distribuzione temporale dei consumi.

- Terzo Rapporto ReNaM, pubblicato a maggio del 2010, che ha presentato le analisi epidemiologiche descrittive dei dati con periodo di diagnosi fino al 2004. Il volume conteneva per la prima volta una documentazione dettagliata delle mansioni lavorative coinvolte nell'esposizione mentre l'approfondimento per settori economici veniva sviluppato descrivendo i casi di mesotelioma insorti per esposizioni ad amianto nel settore edile, nell'industria petrolchimica e di raffinaria, nell'industria siderurgica e nella lavorazione di manufatti in cemento amianto. Altre specifiche analisi dei dati riguardavano i casi di mesotelioma nelle donne.

- Quarto Rapporto ReNaM, che è stato presentato nel corso della II Conferenza Governativa Amianto, tenutasi a Venezia nel novembre del 2012, ed ha presentato le analisi epidemiologiche descrittive dei dati con periodo di diagnosi fino al 2008.

L'Osservatorio Nazionale Amianto - ONA Onlus, dall'estate del 2008, periodo della sua costituzione, ha iniziato a raccogliere e censire tutti i dati che gli sono stati trasmessi dai singoli cittadini, dalle singole vittime, anche attraverso le strutture territoriali e i medici volontari, e li ha incrociati con le evidenze dei rapporti del ReNaM, e ne ha riscontrato la sostanziale concordanza, che ha costituito la base e il presupposto per elaborare, attraverso le sue rilevazioni, le stime anche per quanto riguarda gli anni 2009, 2010 e 2011.

Ciò in quanto con la pubblicazione del Quarto Rapporto si era colto un segnale di discontinuità temporale dell'intervallo tra una pubblicazione e l'altra, che aveva portato a concludere circa la nuova frequenza biennale nella loro pubblicazione.

Questa aspettativa è stata delusa, poiché dalla pubblicazione del Quarto Rapporto sono ormai passati circa 3 anni, senza che venisse alla luce il Quinto Rapporto, e quindi lasciando nel buio più completo di ogni informazione relativa ai dati epidemiologici circa il mesotelioma un contesto nel quale i casi di insorgenza di questa patologia sono in costante aumento e lo saranno nei prossimi anni e in assenza di qualsiasi altra rilevazione ed elaborazione dei dati epidemiologici relativi alle altre patologie asbesto correlate.

Ecco dunque l'esigenza dell'ONA Onlus di implementare il suo sistema di rilevazione dei dati epidemiologici, anche con una piattaforma web, che permetta anche ad ogni singolo cittadino di poter segnalare ogni singolo caso, che quindi confluirà nella banca dati che l'Associazione ha istituito, e quindi sarà oggetto di successiva rielaborazione statistico matematica, e contribuirà al risultato finale anche in chiave di evoluzione probabilistica del fenomeno epidemico delle patologie asbesto correlate.

2. I DATI RACCOLTI DALL'ONA Onlus

Questo lungo silenzio nella pubblicazione del nuovo Rapporto ReNaM, la attività dell'Associazione in tutti i territori, le continue segnalazioni dei cittadini, hanno suggerito la rielaborazione dei dati raccolti, e una stima, seppure in chiave probabilistica, anche dell'evoluzione dell'epidemia in corso.

Assunto come elemento base i dati del Quarto Rapporto ReNaM (pubblicato nel 2012 con riferimento al 31.12.2008) e tenendo presenti le segnalazioni pervenute dai singoli pazienti, dai loro familiari, da semplici cittadini, oltre che da medici volontari e dalle sedi periferiche, nel periodo dal gennaio 2009 al dicembre 2011, è stato possibile elaborare una stima della incidenza del mesotelioma per questo periodo, quantomeno di tendenza.

Il trend del numero dei nuovi casi di mesotelioma si presenta in Italia in costante aumento, e ciò lo sarà anche per gli anni successivi.

Fino al dicembre 2008, il Registro Nazionale Mesoteliomi ha censito 15.845 casi di mesotelioma.

L'Osservatorio Nazionale sull'Amianto – ONA Onlus, in forza delle segnalazioni ricevute, delle rilevazioni delle sedi territoriali e del gruppo di lavoro del Dipartimento Ricerca e Cura del Mesotelioma, dell'incrocio di tutti i dati, ha formulato una stima di 4.560 mesoteliomi per il periodo dal 01.01.2009 al 31.12.2011, che ha ripartito in 1.480 casi per l'anno 2009, 1.520 per il 2010 e 1.560 per il 2011.

Soffermandoci sui casi di mesotelioma per l'anno 2011, all'Associazione risulta che siano ripartibili in circa 1.100 uomini e 460 donne, in misura prevalente per Mesotelioma Pleurico nella misura di circa il 95% per gli uomini ed il 90% per le donne.

Negli uomini il 40% dei casi si è manifestato tra i 65 ed i 74 anni, mentre invece il 40% dei casi femminili concentra la manifestazione del mesotelioma nella fascia di età compresa fra i 75 ed gli 84 anni e ciò perché si presume che le

esposizioni femminili siano state di minore intensità e quindi con maggiori tempi di latenza.

Un'ulteriore differenziazione fra i sessi è relativa al mesotelioma del peritoneo che presenta una maggiore incidenza percentuale nelle donne, pari a circa il doppio di quella degli uomini: infatti su 91 casi rilevati, 52 sono uomini (pari al 4.8 per cento del totale) e 39 sono donne (pari al 9 per cento del totale).

Per le altre forme di mesotelioma, invece, vi è parità di casi, per esempio per il mesotelioma del pericardio sono stati registrati 2 casi sia tra gli uomini che tra le donne, oltre ai 3 casi di mesotelioma della tunica vaginale del testicolo.

Il mesotelioma presuppone sempre l'esposizione ad amianto, salvo rari casi, ed è di origine professionale per il 90% dei casi per gli uomini e in circa il 50% per le donne, mentre per il resto l'esposizione è ignota e tuttavia non è da escludere che ci siano dei settori nei quali le esposizioni di amianto, nonostante non siano conosciute, si siano comunque verificate.

Si pensi al settore agricolo, che fino a pochi anni fa era ritenuto immune, e nel quale invece si riscontrano molti casi per via dell'utilizzo di filtri per il vino in amianto e per l'utilizzo di sacchi di iuta riciclati rispetto all'originario utilizzo per insaccare l'amianto.

Le rilevazioni dell'Associazione hanno permesso di avere contezza del fatto che per almeno il 15% dei casi di mesotelioma, l'esposizione professionale è riconducibile alle attività lavorative nel settore edile, più dell'8% nel settore dell'industria metalmeccanica, quasi il 7% nell'industria tessile e ancora un 7% nella cantieristica navale.

Il comparto Difesa, con più di 620 casi rappresenta il 4,1% del totale dei mesoteliomi insorti in seguito alle esposizioni professionali, ed è preoccupante anche il numero dei casi di mesotelioma registrati nel settore della scuola (63) che gettano luce sinistra sull'intero comparto e soprattutto per gli utenti delle scuole e cioè l'intera popolazione e quindi sull'inadempimento degli organi e apparati dello Stato in tema di prevenzione e tutela della salute pubblica.

C'è un *trend* in continuo aumento dei casi di mesotelioma. Poiché il mesotelioma è l'evento sentinella ed è la più rara tra le patologie asbesto correlate, è di tutta evidenza come le stime secondo le quali il tumore polmonare incide per il doppio rispetto al mesotelioma siano tutt'altro che infondate e quindi tenendo conto anche delle altre patologie asbesto correlate, non solo quelle già riconosciute come tali (tumore alla laringe, alle ovaie, oltre a quelle non neoplastiche come l'asbestosi, le placche pleuriche, gli ispessimenti pleurici e le conseguenti complicazioni cardiocircolatorie), ma anche quelle che sono ritenute solo probabili e possibili come i tumori degli altri organi delle vie aeree e quelli del tratto gastro-intestinale, risultano fondate le stime dell'ONA secondo le quali ogni anno ci sono solo in Italia oltre 6mila decessi per patologie asbesto correlate.

CAPITOLO SECONDO

IL MESOTELIOMA TRA SCIENZA E DIRITTO

1. *Il mesotelioma: sintesi della letteratura (Ezio Bonanni)*
2. *La cancerogenesi e la rilevanza di ogni singola esposizione ad amianto (Ezio Bonanni)*
3. *Il mesotelioma: patologia dose dipendente (Morando Soffritti)*
4. *Linee guida per il trattamento multimodale del mesotelioma pleurico (Luciano Mutti e Vittore Pagan)*
5. *Le ultime acquisizioni scientifiche in materia di mesotelioma (Ombretta Melaiu, Justin Stebbing, Federica Gemignani, Georgios Giamas, Stefano Landi)*
6. *Il significato clinico dei biomarcatori molecolari nella sorveglianza sanitaria degli ex esposti ad asbesto (Lory Santarelli, Marco Tomasetti)*

Ezio Bonanni

***Il mesotelioma:
sintesi della letteratura***

1. Il mesotelioma.

Fu Wedler per primo nel 1944 ad individuare una correlazione certa tra asbesto e tumori mesoteliali: infatti, un'altra patologia neoplastica collegata all'esposizione ad amianto è proprio il mesotelioma maligno.

Il mesotelioma è un tumore delle sierose, che insorge più frequentemente al livello pleurico – mesotelioma della pleura – ma si manifesta anche in tutte le altre sedi dove è presente il tessuto mesoteliale, quali il peritoneo, pericardio, tunica vaginale del testicolo.

1.1 Il mesotelioma pleurico.

I mesoteliomi pleurici sono causati dall'esposizione all'amianto, ed è maggiore per esposizione a crocidolite, seguita da quella agli altri anfiboli, e infine da quella al crisotilo, che spesso contiene tracce di anfiboli come impurità. La IARC¹ tuttavia non ha mai valutato in termini differenziali i vari tipi di amianto, ribadendo semplicemente che si tratta di sostanze sicuramente cancerogene per l'uomo e come è stato confermato da Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al., nella pubblicazione 'Guidelines of the ERS/ESTS for management of malignant pleural mesothelioma'², e recentemente anche da van Meerbeeck JP, Scherpereel A, Surmont VF, Baas P.³, anche limitata nel tempo,

¹ IARC, Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, suppl.7, Lyon 1987.

² Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al., GUIDELINES OF THE ERS/ESTS FOR MANAGEMENT OF MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA, Eur Resp J 2010; 35: 479–95. Abstract: "Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare tumour but with increasing incidence and a poor prognosis. In 2008, the European Respiratory Society/European Society of Thoracic Surgeons Task Force brought together experts to propose practical and up-to-date guidelines on the management of MPM. To obtain an earlier and reliable diagnosis of MPM, the experts recommend performing thoracoscopy, except in cases of pre-operative contraindication or pleural symphysis. The standard staining procedures are insufficient in approximately 10% of cases. Therefore, we propose using specific immunohistochemistry markers on pleural biopsies. In the absence of a uniform, robust and validated staging system, we advise use of the most recent TNM based classification, and propose a three step pre-treatment assessment. Patient's performance status and histological subtype are currently the only prognostic factors of clinical importance in the management of MPM. Other potential parameters should be recorded at baseline and reported in clinical trials. MPM exhibits a high resistance to chemotherapy and only a few patients are candidates for radical surgery. New therapies and strategies have been reviewed. Because of limited data on the best combination treatment, we emphasise that patients who are considered candidates for a multimodal approach should be included in a prospective trial at a specialised centre".

³ van Meerbeeck JP, Scherpereel A, Surmont VF, Baas P., MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA: THE STANDARD OF CARE AND CHALLENGES FOR FUTURE MANAGEMENT. Crit Rev Oncol Hematol. 2011; 78: 92-111. Abstract: "This review addresses the management of MPM. In an introductory section, the etiology, epidemiology, presentation, diagnosis and staging of MPM will be reviewed. The evidence was collected by a systematic analysis of the literature (2000-2009) using the databases Medline (National Library of

ad uno o due anni, risalenti ad almeno 15-20 anni prima, e con una punta massima intorno ai 40 anni dalla prima esposizione, e con noduli multipli di piccole dimensioni sulla pleura parietale o viscerale che evolvono verso la coesione per formare delle masse tumorali.

Anche esposizioni ambientali, soprattutto se si sommano a quelle lavorative determinano un aumento di rischio di contrarre il mesotelioma, che è patologia dose-correlata, come hanno confermato Hansen et al., con uno studio del 1998⁴, nel quale si porge attenzione agli ambienti di vita, come già avevano fatto l'anno prima Howel D, Arblaster L, Swinburne L, et al., con la pubblicazione *'Routes of asbestos exposure and the development of mesothelioma in an English region'*⁵, ove si esaminava il ruolo delle

Medicine, USA), Embase (Elsevier, Netherlands), Cochrane Library (Great Britain), National Guideline Clearinghouse (USA), HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA), NIH database (USA), International Pleural Mesothelioma Program - WHOLIS (WHO Database) with the following keywords and filters: pleura, cancer, mesothelioma, guidelines, treatment, surgery, chemotherapy, radiotherapy, palliation, supportive care, pleurodesis, review".

⁴ Hansen J, De Klerk NH, Musk AW et al. ENVIRONMENTAL EXPOSURE TO CROCIDOLITE AND MESOTHELIOMA. Abstract: "This study aimed to estimate exposure-response relationships for mesothelioma and environmental exposure to crocidolite. All 4,659 former residents of Wittenoom, Western Australia (WA) who lived there between 1943 and 1993 for at least 1 mo and were not directly employed in the crocidolite industry, were followed-up through the WA death, cancer and mesothelioma registries, electoral rolls, and telephone books. In 1992, all subjects who should be traced were sent a questionnaire. Exposure levels were estimated from results of periodic environmental surveys and duration of residence. Incidence rates were standardized to the World Population and Cox Regression was used to estimate the effects of exposure on incidence. To the end of 1993, 27 cases of mesothelioma were diagnosed. Mesothelioma cases stayed longer at Wittenoom, had a higher average intensity of exposure, and a higher cumulative exposure to crocidolite than control subjects. The standardized incidence of mesothelioma was 260 per million person-years, and was similar for males and females. The rate increased significantly with time from first exposure, duration of exposure and cumulative exposure. At these levels of crocidolite exposure, there is a significantly increased risk of mesothelioma, which is dose-dependent".

⁵ Howel D, Arblaster L, Swinburne L, et al. ROUTES OF ASBESTOS EXPOSURE AND THE DEVELOPMENT OF MESOTHELIOMA IN AN ENGLISH REGION. *Occ Environ Med.* 1997; 54:403-9. Abstract: "OBJECTIVES: To investigate the contribution of exposure to asbestos through different routes in the development of mesothelioma. METHODS: Case-control study. 185 confirmed cases of mesothelioma and 160 controls were identified, when death had occurred between 1979 and 1991 in four health districts in Yorkshire. The surviving relatives were interviewed to ascertain lifetime exposure to asbestos. Adjusted odds ratios (ORs) of exposure to asbestos (through occupational, paraoccupational, and residential routes) were calculated for cases and were compared with controls. RESULTS: Likely or possible occupational exposure to asbestos was more common in cases than in controls (OR 5.6, 95% confidence interval (95% CI) 3.1 to 10.1). After excluding those with likely or possible occupational exposure, likely or possible paraoccupational exposure was more common in cases than controls (OR 5.8, 95% CI 1.8 to 19.2). Only six cases of mesothelioma were identified as being solely exposed to asbestos through their residence, compared with nine controls. The OR for residential exposure to asbestos varied between 1.5 and 6.6, depending on which potential industrial sources were included, but the 95% CIs were so wide that slightly reduced or greatly increased odds comparing cases with controls could not be excluded. CONCLUSION: Study results support previous evidence that occupational and paraoccupational

esposizione familiari e domestiche, il cui ruolo è confermato dallo studio di Bourdes V, Boffetta P, Pisani P. dal titolo '*Environmental exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and meta-analysis*'⁶, pubblicato nel 2000, la presenza di corpuscoli dell'asbesto nell'escreato e nel liquido pleurico serve solo a confermare la pregressa esposizione.

Il mesotelioma ha un lungo periodo di latenza (37-43 anni, range 13-73 anni), e insorge prevalentemente a livello pleurico, pur potendo interessare tutte le sedi in cui vi è del tessuto mesoteliale, tipo il pericardio, il peritoneo, la tunica vaginale del testicolo. Si tratta di un tumore molto raro e che presenta diversi quadri istologici (epiteliale, sarcomatoso, indifferenziato e a cellule miste), per cui risulta molto difficile una corretta interpretazione diagnostica.

Il mesotelioma pleurico è caratterizzato da una bassa sopravvivenza (circa 1 anno dalla diagnosi), da intensi dolori toracici, tosse e dispnea ingravescente, per incremento della neoplasia e/o comparsa di versamento pleurico.

La diagnosi in vivo si basa sulla presenza dei seguenti elementi patognomonic: - pregressa esposizione a dosi elevate di amianto per almeno un anno; - periodo di latenza superiore ai 20 anni; - insorgenza insidiosa dei sintomi; - assenza di linfadenopatia; - assenza di metastasi; - positività radiografica (mammelloni pleurici); - presenza di cellule maligne mesoteliali e di acido ialuronico nel versamento pleurico - esame istologico positivo; - esclusione di altre localizzazioni primarie.

exposure to asbestos is associated with developing mesothelioma. Despite a rigorous search, purely residential exposure seemed to account for only 3% of identified cases. No firm conclusion can be drawn about the risks from residential exposure alone, as many of the study subjects could also have been occupationally or paraoccupationally exposed to asbestos"

⁶ Bourdes V, Boffetta P, Pisani P. ENVIRONMENTAL EXPOSURE TO ASBESTOS AND RISK OF PLEURAL MESOTHELIOMA: REVIEW AND META-ANALYSIS. Eur J Epidemiol. 2000; 16: 411-7. Abstract: "A number of epidemiological studies have addressed the risk of pleural mesothelioma from environmental (household and neighborhood) exposure to asbestos, but no overall risk estimate is available. We reviewed the epidemiological studies on risk of pleural mesothelioma and household or neighborhood exposure to asbestos. We identified eight relevant studies; most were conducted in populations with relatively high exposure levels. We combined the risk estimates in a meta-analysis based on the random-effects model. The relative risks (RRs) of pleural mesothelioma for household exposure ranged between 4.0 and 23.7, and the summary risk estimate was 8.1 (95% confidence interval [CI]: 5.3-12). For neighborhood exposure, RRs ranged between 5.1 and 9.3 (with a single RR of 0.2) and the summary estimate was 7.0 (95% CI: 4.7-11). This review suggests a substantial increase in risk of pleural mesothelioma following high environmental exposure to asbestos; however, the available data are insufficient to estimate the magnitude of the excess risk at the levels of environmental exposure commonly encountered by the general population in industrial countries".

La presenza dei corpuscoli dell'asbesto nell'escreato e nel liquido pleurico serve solo a confermare la pregressa esposizione.

In letteratura sono noti anche casi di mesoteliomi da fibre minerali naturali diverse, quali l'erionite e le fibre di vetro⁷, oppure da agenti fisici quali le radiazioni ionizzanti, tuttavia l'85-98% dei casi di mesotelioma riconosce una pregressa esposizione ad amianto. Il fumo di sigaretta non determina un incremento di tale patologia.

Anche nel nostro Paese, alla luce delle tragiche vicende che hanno colpito i familiari di diversi lavoratori esposti, così per le mogli che hanno lavato le tute dei mariti impregnate di polveri di asbesto, ci sono state diverse ricerche, oggetto di numerose pubblicazioni, già nel 1993, con lo studio di Magnani C, Terracini B, Ivaldi C et al., dal titolo: *'A cohort study on mortality among wives of workers in the asbestos cement industry in Casale Monferrato – Italy'*⁸, cui ha fatto seguito nel 2000 un secondo lavoro di Magnani C, Agudo A, González CA et al.⁹ e nel 2001 quello di Magnani C.,

⁷ J.T.Peterson, S.D.Greenberg & al., NON-ASBESTOS-RELATED MALIGNANT MESOTHELIOMA, Cancer 54:951-960, 1984. - P.V.Pelnar, Further evidence of non-asbestos-related mesothelioma, Scan.J.Work Environ. Health, 14:141-144, 1988.

⁸ Magnani C, Terracini B, Ivaldi C et al. A COHORT STUDY ON MORTALITY AMONG WIVES OF WORKERS IN THE ASBESTOS CEMENT INDUSTRY IN CASALE MONFERRATO – ITALY. Br J Ind Med. 1993;50:779-84. Abstract: "The study investigates mortality from cancer and other diseases in a cohort of wives of asbestos cement workers in Casale Monferrato (northwest Italy). After the exclusion of women with an occupational record in the asbestos cement industry, the cohort comprised 1964 women. Their domestic exposure was estimated according to their husbands' periods of employment in the plant: 1740 had a period of domestic exposure whereas the remaining 224 married an asbestos cement worker only after he definitely stopped his activity in the asbestos cement plant; these have, therefore, been considered as unexposed. The cohort of wives was constructed entirely through official records in the town offices and is both exhaustive and unaffected by recall bias. At the end of follow up (1988) 1669 women were alive, 270 were dead and 25 (1.2%) were untraced. Main mortality analyses were only up to age 79 to reduce the misclassification of causes of death. Expected mortality was based on local rates. Mortality analyses were limited to the period 1965-88 due to the availability of local rates: in that period 210 deaths occurred among women with domestic exposure v 229.1 expected. There were four deaths from pleural tumours (one diagnosed as mesothelioma at necropsis) and six from lung cancer v 0.5 and 4.0 expected respectively. Two further cases of mesothelioma were diagnosed by histological examination after the end of follow up. None of the three wives with histologically diagnosed mesothelioma had been engaged in industrial activities. Corresponding information for the other three cases could not be traced".

⁹ Magnani C, Agudo A, González CA et al. MULTICENTRIC STUDY ON MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA AND NON-OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ASBESTOS. Br J Cancer. 2000;83:104-11. Abstract: "Insufficient evidence exists on the risk of pleural mesothelioma from non-occupational exposure to asbestos. A population-based case-control study was carried out in six areas from Italy, Spain and Switzerland. Information was collected for 215 new histologically confirmed cases and 448 controls. A panel of industrial hygienists assessed asbestos exposure separately for occupational, domestic and environmental sources. Classification of domestic and environmental exposure was based on a complete residential history, presence and use of asbestos at home, asbestos industrial activities in the surrounding area, and their distance from the dwelling. In 53 cases and 232 controls without evidence of occupational exposure to asbestos, moderate

Dalmasso P., Biggeri A. et al., dal titolo *'Increased risk of malignant mesothelioma of the pleura after residential or domestic exposure to asbestos. A case-control study in Casale Monferrato – Italy'*¹⁰, che confermano come ci sia un rischio concreto di contrarre mesotelioma anche per i familiari dei lavoratori esposti ad amianto: quindi sono esposti a rischio anche coloro che hanno avuto una esposizione soltanto domestica e familiare, che dovrebbero essere sottoposti a sorveglianza sanitaria, per una diagnosi precoce della patologia.

Esiste una proporzionalità tra dose cumulativa e mesotelioma (Berman DW, Crump KS, nel loro studio dal titolo *'Update of potency factors for asbestos-related lung cancer and mesothelioma'*¹¹; Boffetta P. nella pubblicazione dal titolo *'Human*

or high probability of domestic exposure was associated with an increased risk adjusted by age and sex: odds ratio (OR) 4.81, 95% confidence interval (CI) 1.8-13.1. This corresponds to three situations: cleaning asbestos-contaminated clothes, handling asbestos material and presence of asbestos material susceptible to damage. The estimated OR for high probability of environmental exposure (living within 2000 m of asbestos mines, asbestos cement plants, asbestos textiles, shipyards, or brakes factories) was 11.5 (95% CI 3.5-38.2). Living between 2000 and 5000 m from asbestos industries or within 500 m of industries using asbestos could also be associated with an increased risk. A dose-response pattern appeared with intensity of both sources of exposure. It is suggested that low-dose exposure to asbestos at home or in the general environment carries a measurable risk of malignant pleural mesothelioma".

¹⁰ Magnani C, Dalmasso P, Biggeri A et al. INCREASED RISK OF MALIGNANT MESOTHELIOMA OF THE PLEURA AFTER RESIDENTIAL OR DOMESTIC EXPOSURE TO ASBESTOS. A CASE-CONTROL STUDY IN CASALE MONFERRATO – ITALY. Environ Health Perspect. 2001;109: 915-9. Abstract: "The association of malignant mesothelioma (MM) and nonoccupational asbestos exposure is currently debated. Our study investigates environmental and domestic asbestos exposure in the city where the largest Italian asbestos cement (AC) factory was located. This population-based case-control study included pleural MM (histologically diagnosed) incidents in the area in 1987-1993, matched by age and sex to two controls (four if younger than 60). Diagnoses were confirmed by a panel of five pathologists. We interviewed 102 cases and 273 controls in 1993-1995, out of 116 and 330 eligible subjects. Information was checked and completed on the basis of factory and Town Office files. We adjusted analyses for occupational exposure in the AC industry. In the town there were no other relevant industrial sources of asbestos exposure. Twenty-three cases and 20 controls lived with an AC worker [odds ratio (OR) = 4.5; 95% confidence interval (CI), 1.8-11.1]. The risk was higher for the offspring of AC workers (OR = 7.4; 95% CI, 1.9-28.1). Subjects attending grammar school in Casale also showed an increased risk (OR = 3.3; 95% CI, 1.4-7.7). Living in Casale was associated with a very high risk (after selecting out AC workers: OR = 20.6; 95% CI, 6.2-68.6), with spatial trend with increasing distance from the AC factory. The present work confirms the association of environmental asbestos exposure and pleural MM, controlling for other sources of asbestos exposure, and suggests that environmental exposure caused a greater risk than domestic exposure".

¹¹ Berman DW, Crump KS. UPDATE OF POTENCY FACTORS FOR ASBESTOS-RELATED LUNG CANCER AND MESOTHELIOMA. Crit Rev Toxicol. 2008;38 Suppl 1:1-47. Abstract: "The most recent update of the U.S. Environmental Protection Agency (EPA) health assessment document for asbestos (Nicholson, 1986, referred to as "the EPA 1986 update") is now 20 years old. That document contains estimates of "potency factors" for asbestos in causing lung cancer (K(L)'s) and mesothelioma (K(M)'s) derived by fitting mathematical models to data from studies of occupational cohorts. The present paper provides a parallel analysis that incorporates data from studies published since the EPA 1986 update. The EPA lung cancer model assumes that the relative risk varies linearly with cumulative exposure lagged 10 years. This implies that the relative risk remains constant after 10 years from last exposure. The EPA mesothelioma model

predicts that the mortality rate from mesothelioma increases linearly with the intensity of exposure and, for a given intensity, increases indefinitely after exposure ceases, approximately as the square of time since first exposure lagged 10 years. These assumptions were evaluated using raw data from cohorts where exposures were principally to chrysotile (South Carolina textile workers, Hein et al., 2007; mesothelioma only data from Quebec miners and millers, Liddell et al., 1997) and crocidolite (Wittenoom Gorge, Australia miners and millers, Berry et al., 2004) and using published data from a cohort exposed to amosite (Paterson, NJ, insulation manufacturers, Seidman et al., 1986). Although the linear EPA model generally provided a good description of exposure response for lung cancer, in some cases it did so only by estimating a large background risk relative to the comparison population. Some of these relative risks seem too large to be due to differences in smoking rates and are probably due at least in part to errors in exposure estimates. There was some equivocal evidence that the relative risk decreased with increasing time since last exposure in the Wittenoom cohort, but none either in the South Carolina cohort up to 50 years from last exposure or in the New Jersey cohort up to 35 years from last exposure. The mesothelioma model provided good descriptions of the observed patterns of mortality after exposure ends, with no evidence that risk increases with long times since last exposure at rates that vary from that predicted by the model (i.e., with the square of time). In particular, the model adequately described the mortality rate in Quebec chrysotile miners and millers up through >50 years from last exposure. There was statistically significant evidence in both the Wittenoom and Quebec cohorts that the exposure intensity-response is supralinear(1) rather than linear. The best-fitting models predicted that the mortality rate varies as [intensity]^(0.47) for Wittenoom and as [intensity]^(0.19) for Quebec and, in both cases, the exponent was significantly less than 1 (p < .0001). Using the EPA models, K(L)'s and K(M)'s were estimated from the three sets of raw data and also from published data covering a broader range of environments than those originally addressed in the EPA 1986 update. Uncertainty in these estimates was quantified using "uncertainty bounds" that reflect both statistical and nonstatistical uncertainties. Lung cancer potency factors (K(L)'s) were developed from 20 studies from 18 locations, compared to 13 locations covered in the EPA 1986 update. Mesothelioma potency factors (K(M)'s) were developed for 12 locations compared to four locations in the EPA 1986 update. Although the 4 locations used to calculate K(M) in the EPA 1986 update include one location with exposures to amosite and three with exposures to mixed fiber types, the 14 K(M)'s derived in the present analysis also include 6 locations in which exposures were predominantly to chrysotile and 1 where exposures were only to crocidolite. The K(M)'s showed evidence of a trend, with lowest K(M)'s obtained from cohorts exposed predominantly to chrysotile and highest K(M)'s from cohorts exposed only to amphibole asbestos, with K(M)'s from cohorts exposed to mixed fiber types being intermediate between the K(M)'s obtained from chrysotile and amphibole environments. Despite the considerable uncertainty in the K(M) estimates, the K(M) from the Quebec mines and mills was clearly smaller than those from several cohorts exposed to amphibole asbestos or a mixture of amphibole asbestos and chrysotile. For lung cancer, although there is some evidence of larger K(L)'s from amphibole asbestos exposure, there is a good deal of dispersion in the data, and one of the largest K(L)'s is from the South Carolina textile mill where exposures were almost exclusively to chrysotile. This K(L) is clearly inconsistent with the K(L) obtained from the cohort of Quebec chrysotile miners and millers. The K(L)'s and K(M)'s derived herein are defined in terms of concentrations of airborne fibers measured by phase-contrast microscopy (PCM), which only counts all structures longer than 5 microm, thicker than about 0.25 microm, and with an aspect ratio > or =3:1. Moreover, PCM does not distinguish between asbestos and nonasbestos particles. One possible reason for the discrepancies between the K(L)'s and K(M)'s from different studies is that the category of structures included in PCM counts does not correspond closely to biological activity. In the accompanying article (Berman and Crump, 2008) the K(L)'s and K(M)'s and related uncertainty bounds obtained in this article are paired with fiber size distributions from the literature obtained using transmission electron microscopy (TEM). The resulting database is used to define K(L)'s and K(M)'s that depend on both the size (e.g., length and width) and mineralogical type (e.g., chrysotile or crocidolite) of an asbestos structure. An analysis is conducted to determine how well different K(L) and K(M) definitions are able to reconcile the discrepancies observed herein among values obtained from different environments".

*cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence*¹²), che conferma i risultati di Hodgson JT, Darnton A., ed oggetto di pubblicazione nel lavoro dal titolo: *'The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure'*¹³.

Che in uno studio eseguito su una popolazione di soggetti esposti ad asbesto in una miniera dell'Australia occidentale, dimostrano come l'incidenza di mesoteliomi, pleurici e peritoneali, presenta una correlazione positiva con il tempo trascorso dalla prima esposizione, con il massimo rischio dopo 40/50 anni e proporzionale all'entità dell'esposizione complessiva.

¹² Boffetta P. HUMAN CANCER FROM ENVIRONMENTAL POLLUTANTS: THE EPIDEMIOLOGICAL EVIDENCE. *Mutat Res.* 2006; 608: 157-62. Abstract: "An increased risk of mesothelioma has been reported among individuals experiencing residential exposure to asbestos, while results for lung cancer are less consistent. Several studies have reported an increased risk of lung cancer risk from outdoor air pollution: on the basis of the results of the largest study, the proportion of lung cancers attributable to urban air pollution in Europe can be as high as 10.7%. A causal association has been established between second-hand tobacco smoking and lung cancer, which may be responsible for 1.6% of lung cancers. Radon is another carcinogen present in indoor air, which may be responsible for 4.5% of lung cancers. An increased risk of bladder might be due to water chlorination by-products. The available evidence on cancer risk following exposure to other environmental pollutants, including, pesticides, dioxins and electro-magnetic fields, is inconclusive".

¹³ Hodgson JT, Darnton A. THE QUANTITATIVE RISKS OF MESOTHELIOMA AND LUNG CANCER IN RELATION TO ASBESTOS EXPOSURE. *Ann Occup Hyg.* 2000; 44: 565-601. Abstract: "Mortality reports on asbestos exposed cohorts which gave information on exposure levels from which (as a minimum) a cohort average cumulative exposure could be estimated were reviewed. At exposure levels seen in occupational cohorts it is concluded that the exposure specific risk of mesothelioma from the three principal commercial asbestos types is broadly in the ratio 1:100:500 for chrysotile, amosite and crocidolite respectively. For lung cancer the conclusions are less clear cut. Cohorts exposed only to crocidolite or amosite record similar exposure specific risk levels (around 5% excess lung cancer per f/ml.yr); but chrysotile exposed cohorts show a less consistent picture, with a clear discrepancy between the mortality experience of a cohort of chrysotile textile workers in Carolina and the Quebec miners cohort. Taking account of the excess risk recorded by cohorts with mixed fibre exposures (generally <1%), the Carolina experience looks up typically high. It is suggested that a best estimate lung cancer risk for chrysotile alone would be 0.1%, with a highest reasonable estimate of 0.5%. The risk differential between chrysotile and the two amphibole fibres for lung cancer is thus between 1:10 and 1:50. Examination of the inter-study dose response relationship for the amphibole fibres suggests a non-linear relationship for all three cancer endpoints (pleural and peritoneal mesotheliomas, and lung cancer). The peritoneal mesothelioma risk is proportional to the square of cumulative exposure, lung cancer risk lies between a linear and square relationship and pleural mesothelioma seems to rise less than linearly with cumulative dose. Although these non-linear relationships provide a best fit of the data, statistical and other uncertainties mean that a linear relationship remains arguable for pleural and lung tumours (but not for peritoneal tumours). Based on these considerations, and a discussion of the associated uncertainties, a series of quantified risk summary statements for different levels of cumulative exposure are presented".

Doll R, Peto J., nello studio dal titolo *'Asbestos: effects on health of exposure to asbestos'* hanno affermato che l'incremento della dose incrementa il rischio di insorgenza della malattia, ma non rileva per determinare il periodo di induzione¹⁴.

Questo studio è di fondamentale importanza perché vi si afferma testualmente «non v'è prova di un livello soglia al di sotto del quale non vi sia rischio di mesotelioma», e Hillerdal G., nel suo lavoro *'Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low dose exposures'*¹⁵ e Hodgson JT, Darnton A. nel loro lavoro *'The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure'*¹⁶, riferendosi a Illgren EB, Browne K.¹⁷ e a quanto da loro affermato, hanno messo in

¹⁴ Doll R, Peto J. ASBESTOS: EFFECTS ON HEALTH OF EXPOSURE TO ASBESTOS. London: Health and Safety Commission; HMSO, 1985.

¹⁵ Hillerdal G., MESOTHELIOMA: CASES ASSOCIATED WITH NON-OCCUPATIONAL AND LOW DOSE EXPOSURES, *Occ Environ Med.* 1999;56:505-13. Abstract: "OBJECTIVES: To estimate the importance of low dose exposure to asbestos on the risk of mesothelioma. METHODS: A review of the literature. RESULTS AND CONCLUSIONS: There is no evidence of a threshold level below which there is no risk of mesothelioma. Low level exposure more often than not contains peak concentrations which can be very high for short periods. There might exist a background level of mesothelioma occurring in the absence of exposure to asbestos, but there is no proof of this and this "natural level" is probably much lower than the 1-2/million/year which has been often cited".

¹⁶ Hodgson JT, Darnton A. THE QUANTITATIVE RISKS OF MESOTHELIOMA AND LUNG CANCER IN RELATION TO ASBESTOS EXPOSURE, *Ann Occup Hyg.* 2000; 44: 565-601. Abstract: "Mortality reports on asbestos exposed cohorts which gave information on exposure levels from which (as a minimum) a cohort average cumulative exposure could be estimated were reviewed. At exposure levels seen in occupational cohorts it is concluded that the exposure specific risk of mesothelioma from the three principal commercial asbestos types is broadly in the ratio 1:100:500 for chrysotile, amosite and crocidolite respectively. For lung cancer the conclusions are less clear cut. Cohorts exposed only to crocidolite or amosite record similar exposure specific risk levels (around 5% excess lung cancer per f/ml.yr); but chrysotile exposed cohorts show a less consistent picture, with a clear discrepancy between the mortality experience of a cohort of chrysotile textile workers in Carolina and the Quebec miners cohort. Taking account of the excess risk recorded by cohorts with mixed fibre exposures (generally <1%), the Carolina experience looks untypically high. It is suggested that a best estimate lung cancer risk for chrysotile alone would be 0.1%, with a highest reasonable estimate of 0.5%. The risk differential between chrysotile and the two amphibole fibres for lung cancer is thus between 1:10 and 1:50. Examination of the inter-study dose response relationship for the amphibole fibres suggests a non-linear relationship for all three cancer endpoints (pleural and peritoneal mesotheliomas, and lung cancer). The peritoneal mesothelioma risk is proportional to the square of cumulative exposure, lung cancer risk lies between a linear and square relationship and pleural mesothelioma seems to rise less than linearly with cumulative dose. Although these non-linear relationships provide a best fit of the data, statistical and other uncertainties mean that a linear relationship remains arguable for pleural and lung tumours (but not for peritoneal tumours). Based on these considerations, and a discussion of the associated uncertainties, a series of quantified risk summary statements for different levels of cumulative exposure are presented".

¹⁷ Illgren EB, Browne K. ASBESTOS RELATED MESOTHELIOMA: EVIDENCE FOR A THRESHOLD IN ANIMALS AND HUMAN. *Regul. Toxicol. Pharmacology.* 1991;13:116-32. Abstract: "A threshold for mesothelioma for the major asbestos fiber types becomes not only plausible but also very likely in view of the existence of a distinct background incidence of spontaneously occurring and non-asbestos-related mesotheliomas; the high occupational doses associated with the appearance of mesotheliomas in humans; and the large number of "tumorigenic" fibers required to produce significant numbers of mesotheliomas in animals. Even when

evidenza come il tentativo di affermare la sussistenza di una ‘soglia dall’identificazione della più bassa dose stimata essere stata ricevuta da qualunque caso osservato è un nonsenso logico. Inoltre, l’esistenza di zero casi in una categoria di dose (umana o animale) non dovrebbe essere automaticamente interpretata come rischio zero. La diretta conferma di una soglia in base ai dati umani è virtualmente impossibile’ (Rapporto ISTISAN, 2007).

Il mesotelioma pleurico invade le strutture toraciche vicine, e si presenta in tre forme istologiche: epitelioide, sarcomatoide, bifasica, la cui diagnosi è molto complessa e necessita delle più recenti tecniche diagnostiche di immunoistochimica¹⁸.

1.2 Il mesotelioma peritoneale.

La sede più diffusa del mesotelioma maligno in sede extrapleurica è quella peritoneale, per cui l’associazione con l’esposizione all’amianto è stata già dimostrata, in seguito a numerosi studi, tra i quali quello di Ribak et al., 1988 (*Malignant mesothelioma in a cohort of asbestos insulation workers: Clinical presentation, diagnosis, and causes of death*)¹⁹, e di Heller D.S., Gordon R.E., Clement P.B., Turnnir

the duration of exposure associated with the appearance of mesotheliomas in humans has been brief, the exposure itself has been intense. The review of the relevant animal and human literature cited herein supports the concept of mesothelioma threshold”.

¹⁸ Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. THE 2004 WORLD HEALTH ORGANIZATION CLASSIFICATION OF LUNG TUMORS. *Semin Roentgenol* 2005; 40: 90–97.

¹⁹ Ribak, J., Lilis, R., Suzuki, Y., Penner, L., and Selikoff, I. J. MALIGNANT MESOTHELIOMA IN A COHORT OF ASBESTOS INSULATION WORKERS: CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSIS, AND CAUSES OF DEATH. *Br. J. Ind. Med.* 1988, 45: 182–187. Abstract: "Malignant mesothelioma has been rare in the general population. In recent decades its incidence has risen dramatically, parallel to the increasing use of asbestos in industry since 1930. Altogether 17,800 asbestos insulation workers, members of the International Association of Heat and Frost Insulators and Asbestos Workers (AFL-CIO-CLC) in the United States and Canada, were enrolled for prospective study on 1 January 1967 and followed up to the present. Every death that occurs is investigated by our laboratory. One hundred and seventy five deaths from mesothelioma occurred among the 2221 men who died in 1967-76 and 181 more such deaths in the next eight years. Altogether, 356 workers had died of malignant mesothelioma (pleural or peritoneal) by 1984. Diagnosis of mesothelioma was accepted only after all available clinical, radiological, and pathological material was reviewed by our laboratory and histopathological confirmation by the pathology unit made in each case. One hundred and thirty four workers died of pleural and 222 of peritoneal mesothelioma. Age at onset of exposure, age at onset of the disease, and age at death were similar in both groups of patients. Significant difference was noted only in the time elapsed from onset of exposure to the development of first symptoms, which was longer in the group with peritoneal mesothelioma. Shortness of breath, either new or recently increased, and chest pain were the most frequent presenting symptoms in the group with pleural mesothelioma; abdominal pain and distension were frequent in the patients with peritoneal mesothelioma. Pleural effusion or ascites were found in most patients. The most effective approach to the diagnosis of malignant pleural mesothelioma in these cases was by open lung biopsy; exploratory laparotomy was best for diagnosing peritoneal mesothelioma. Patients with pleural

R., Katz N., in 'Presence of asbestos in peritoneal malignant mesotheliomas in women' (Presenza di asbesto nei mesoteliomi peritoneali maligni nelle donne)', Int J Gynecol Cancer. 9, 452-455, 1999, nel cui abstract testualmente²⁰:

“Asbestos plays a causal role in pleural mesotheliomas. The role in peritoneal mesotheliomas is less clear, particularly in women, who are less likely to have an exposure history. Seven peritoneal malignant mesotheliomas in women with no recorded asbestos exposure were analyzed in this report. Tissue digestion was performed on paraffin blocks of tumor. Transmission electron microscopy, energy-dispersive spectroscopy, and electron diffraction were performed for tissue fiber burden and fiber identification. Asbestos fiber burdens were present in 6 cases. Two showed crocidolite, 2 showed chrysotile, one showed chrysotile and amosite, and one showed chrysotile and tremolite. Fiber burdens ranged from 56,738 to 1,963,250 fibers per gram wet weight tissue. All fibers counted were between 1 and 5 microns. This study demonstrates asbestos in peritoneal mesotheliomas in women. Asbestos may play a role in the development of these tumors”.

cui ha fatto seguito Welch et al., 2005 ('Asbestos and peritoneal mesothelioma among college-educated men')²¹, McDonald et al., 2006 ('Sixty years on: the price of

mesothelioma died principally from pulmonary insufficiency whereas those with peritoneal mesothelioma succumbed after a period of pronounced wasting".

²⁰ Questo studio è stato oggetto di esame da parte del Prof. Giancarlo Ugazio nella sua pubblicazione ASBESTO/AMIANTO. IERI, OGGI, DOMANI. VIAGGIO TRA VERITÀ, IPOCRISIA, reticenza e dolore, Ed. Aracne, Roma, luglio 2012, pag. 58. Sintesi: "L'asbesto svolge un ruolo eziologico nei mesoteliomi pleurici. Il suo ruolo nei mesoteliomi peritoneali è meno chiaro, soprattutto nelle donne le quali meno verosimilmente hanno una storia anamnestica di esposizione. In questa ricerca furono studiati sette mesoteliomi peritoneali maligni in donne senza storie anamnestiche di esposizione. La digestione del tessuto fu eseguita su campioni del tumore inclusi in paraffina. La microscopia elettronica a trasmissione, la spettroscopia a dispersione d'energia, e la diffrazione elettronica furono impiegate per il conteggio delle fibre e per la loro identificazione. Il carico delle fibre di asbesto era presente in sei casi. Due mostrarono la presenza di crisotilo, uno mostrò crisotilo e amosite, ed uno evidenziò crisotilo e tremolite. I conteggi variarono tra 56.738 e 1.963.250 fibre per grammo di peso umido. Tutte le fibre avevano dimensioni tra 1 e 5 micron. Questa ricerca evidenzia la presenza di asbesto nei mesoteliomi peritoneali nelle donne. L'asbesto può svolgere un ruolo eziologico dell'insorgenza di questi tumori.

²¹ Welch LS, Acherman YI, Haile E, et al. ASBESTOS AND PERITONEAL MESOTHELIOMA AMONG COLLEGE-EDUCATED MEN. Int. J. Occup. Environ. Health. 2005; 11: 254–258. Abstract: "The proportion of peritoneal mesotheliomas among all mesotheliomas has been decreasing, leading some to suggest that peritoneal mesothelioma occurs only after high levels of exposure to asbestos. To investigate the relationship between asbestos exposure and the development of peritoneal mesothelioma, a case-control study examined 40 cases of primary peritoneal mesothelioma from a single institution. This series differed from previous reports in that 75% of the cases and controls had attended college. Results show an odds ratio of 6.6 for asbestos exposure among this group of primary peritoneal mesothelioma cases with relatively slight asbestos exposures".

assembling military gas masks in 1940)²² e Boffetta et al., 2007 (*Epidemiology of peritoneal mesothelioma*)²³, per il quale l'esposizione alla crocidolite rispetto al crisotilo segna un costante aumento del rischio (Merler et al., 2000²⁴; Reid et al.,

²² McDonald JC, Harris JM, Berry G. SIXTY YEARS ON: THE PRICE OF ASSEMBLING MILITARY GAS MASKS IN 1940. *Occup. Environ. Med.* 2006; 63:852–825. Abstract: "BACKGROUND: Between 1940 and 1944 military gas masks with filter pads containing 20% crocidolite were assembled in a Nottingham factory. METHODS: Records supplied by the late Professor Stephen Jones were of 1154 persons, mainly women, who had worked in the factory during this period; they included many deaths from mesothelioma. A systematic effort was therefore made to establish causes of death for the whole cohort. RESULTS: Of 640 employees with full name and sex recorded, 567 (89%) were traced. Of these, 491 had died, including 65 from mesothelioma, though only 54 were certified as such. After exclusion of these 54, standardised mortality ratios were significantly raised for respiratory cancer (SMR 2.5) and carcinomatosis (SMR 3.2). The pattern of mortality in the remaining 514 employees without full identification was similar, but a low tracing rate (40%) did not justify their further analysis. The first death from mesothelioma was in 1963 (22 years after first exposure) and the last in 1994, whereas a further 5.0 cases would have been expected between 1996 and 2003 (p = 0.0065). CONCLUSION: These findings in a cohort followed over 60 years after brief exposure to crocidolite confirm a high and specific risk of mesothelioma (28% peritoneal) and perhaps of lung cancer some 20-50 years later. The statistically significant absence of further mesothelioma cases during the past eight years suggests that crocidolite, though durable, is slowly removed".

²³ Boffetta, P. EPIDEMIOLOGY OF PERITONEAL MESOTHELIOMA: A REVIEW. *Ann. Oncol.* 2007; 18:985–990. Abstract: "The epidemiology of peritoneal mesothelioma is complicated by possible geographic and temporal variations in diagnostic practices. The incidence rates in industrialized countries range between 0.5 and three cases per million in men and between 0.2 and two cases per million in women. Exposure to asbestos is the main known cause of peritoneal mesothelioma. Results on peritoneal mesothelioma have been reported for 34 cohorts exposed to asbestos, among which a strong correlation was present between the percentages of deaths from pleural and peritoneal mesothelioma (correlation coefficient 0.8, P < 0.0001). Studies of workers exposed only or predominantly to chrysotile asbestos resulted in a lower proportion of total deaths from peritoneal mesothelioma than studies of workers exposed to amphibole or mixed type of asbestos. Cases of peritoneal mesothelioma have also been reported following exposure to erionite and Thorotrast, providing further evidence of common etiological factors with the pleural form of the disease. The role of other suspected risk factors, such as simian virus 40 infection and genetic predisposition, is unclear at present. Control of asbestos exposure remains the main approach to prevent peritoneal mesothelioma".

²⁴ Merler E, Ercolanelli M, de Klerk N. IDENTIFICATION AND MORTALITY OF ITALIAN EMIGRANTS RETURNING TO ITALY AFTER HAVING WORKED IN THE CROCIDOLITE MINES AT WITTENOOM GORGE, WESTERN AUSTRALIA. *Epidemiol. Prev.* 2000; 24: 255–261. Abstract: "The crocidolite mine at Wittenoom Gorge, Western Australia, has been active from 1943 to 1966, and managed by Australian Blue Asbestos Ltd (ABA). Migrants constituted the large majority of workers. The list of workers is composed of 6,911 subjects (6,501 males). In it we identified 1,102 Italians (1,069 males) and completed the follow up for those previously lost, remained in Australia or returned to Italy. Up to 1997, 302 subjects (301 males) definitively resettled in Italy, almost always returning to their community of origin. The median length of work at Wittenoom for those resettled was 17.8 months. The resettled subjects are spread around Italy, and 112 subjects (37%) already died. We compared the mortality rates of those returned to Italy to the rates of the male Italian population. Migrants were subjected to a strong selection before departure and were the target of a surveillance program during work at Wittenoom: however, for those resettled, instead of a healthy migrant effect, we observed an overmortality, mainly due to deaths from pneumoconiosis (10 deaths vs 0.38 expected), from respiratory tumours (3 deaths from pleural mesothelioma and 4 from primary peritoneal tumours; an excess of lung cancers, SMR 1.28, 95% CI 0.72-2.11, and an excess of undefined caused of deaths (SMR 6.29, 95% CI 2.52-12.96). The study suggests that asbestos-related diseases and deaths have been observed among those resettled to Italy. In order to increase the precision of the

2005²⁵), in ogni caso proporzionale all'esposizione per intensità e durata (Browne and Smither²⁶, 1983; Leigh et al., 1991)²⁷.

follow up of the Wittenoom cohort, a search outside Australia should be carried out in some European countries for workers whose vital status was unconfirmed. Survivors in Italy are suffering from asbestosis, jeopardizing their life, and are at risk of cancer, but few have received information, actions aimed at reducing the accumulated risk, or compensation. Italy had a multi-million number of migrants for work, and an important percentage of migrants is returned to Italy: the effects of occupational exposures to adverse agents should be expected, but this topic has received up to now little attention".

²⁵ Reid A, de Klerk N, Ambrosini G, et al. THE ADDITIONAL RISK OF MALIGNANT MESOTHELIOMA IN FORMER WORKERS AND RESIDENTS OF WITTENOOM WITH BENIGN PLEURAL DISEASE OR ASBESTOSIS. *Occup. Environ. Med.* 2005; 62:665–669. Abstract: "AIMS: To examine the hypothesis that people with benign pleural disease or asbestosis have an increased risk of malignant mesothelioma beyond that attributable to their degree of asbestos exposure. METHODS: Former workers and residents of the crocidolite mining and milling town of Wittenoom are participating in a cancer prevention programme (n = 1988). The first plain chest radiograph taken at the time of recruitment into the cancer prevention programme was read for evidence of benign pleural disease and asbestosis, using the UICC classification. Crocidolite exposure of former workers was derived from employment records and records of dust measurements performed during the operation of the asbestos mine and mill between 1943 and 1966. Based on fibre counts, exposure for former residents was determined using duration of residence and period of residence (before and after a new mill was commissioned in 1957) and interpolation from periodic hygienic measures undertaken from personal monitors between 1966 and 1992. Cox proportional hazards modelling was used to relate benign pleural disease, asbestosis, asbestos exposure, and mesothelioma. RESULTS: Between 1990 and 2002, there were 76 cases of mesothelioma (56 of the pleura and 20 of the peritoneum). Cases had more radiographic evidence of (all) benign pleural disease, pleural thickening, blunt/obliterated costophrenic angle, and asbestosis than non-cases. Adjusting for time since first exposure (log years), cumulative exposure (log f/ml-years), and age at the start of the programme, pleural thickening (OR = 3.1, 95% CI 1.2 to 7.6) and asbestosis (OR = 3.3, 95% CI 1.3 to 8.6) were associated with an increased risk of peritoneal mesothelioma. There was no increased risk for pleural mesothelioma. CONCLUSION: The presence of benign pleural disease, in particular pleural thickening, and asbestosis appears to increase the risk of mesothelioma of the peritoneum, but not of the pleura beyond that attributable to indices of asbestos exposure in this cohort of subjects exposed to crocidolite".

²⁶ Browne K, Smither WJ. ASBESTOS RELATED MESOTHELIOMA: FACTORS DISCRIMINATING BETWEEN PLEURAL AND PERITONEAL SITES. *Br. J. Ind. Med.* 1983; 40:145–152. Abstract: "Up to the end of 1980, 144 confirmed cases of mesothelioma were identified among employees of an organisation using asbestos in manufacturing and insulation. The primary site was peritoneal in 74 cases, pleural in 66, and undetermined in four. All employees had been exposed to amphiboleasbestos, and evidence from different factories confirmed the predominant role of crocidolite in the production of mesothelioma. The ratio of pleural to peritoneal sites showed a continuous change when related to the year of first exposure, varying from 5:1 pleural to peritoneal before 1921 to 1:3 after 1950. The strong temporal relationship appeared to reflect progressive dust suppression, including the non-fibrous dusts present in insulation materials and perhaps also the degree to which the fibres had been opened. Other predisposing factors were related to the degree of individual exposure, the peritoneal site being associated preferentially with longer and heavier exposures".

²⁷ Leigh J, Rogers AJ, Ferguson DA, et al. LUNG ASBESTOS FIBER CONTENT AND MESOTHELIOMA CELL TYPE, SITE, AND SURVIVAL. *Cancer.* 1991; 68: 135–141. Abstract: "All ascertainable cases of malignant mesothelioma in Australia were notified to a national surveillance program in the period January 1, 1980 to December 31, 1985. There were 854 cases obtained and 823 confirmed on clinical (77) or histologic (746) ground. Tumor site was known in 759 cases (685 pleural and 74 peritoneal). Lung fiber content analyses by light microscopy and analytic transmission electron microscopy with energy-dispersive x-ray analysis were done on 226 cases in which postmortem material was available, using the method of Rogers. Cell type was determined by a five-member expert panel of pathologists appointed by the Royal College of

Il meccanismo di insorgenza è stato recentemente approfondito in uno studio di Bunderson-Schelvan et al., che hanno messo in evidenza il ruolo dello stress ossidativo²⁸.

1.3 Conclusioni.

In Italia muoiono circa 1200 persone all'anno per mesotelioma, distribuite maggiormente nelle aree dove in passato si è utilizzato l'amianto. Data l'elevata latenza nella genesi della patologia, nonostante la riduzione delle esposizioni, non si prevede una diminuzione di nuove insorgenze sino al 2030, mentre non si conoscono ancora gli effetti delle basse esposizioni ad amianto negli ambienti di vita e di lavoro, prese in considerazione solo di recente. A tale proposito, la IARC non ha espresso valori-limite

Pathologists of Australasia. There was a statistically significant trend between lung fiber content (fibers/g dry lung) and cell type from epithelial (low fiber content) through mixed to sarcomatous (high fiber content). This trend was most apparent for total uncoated fibers (chi-square = 6.8, df = 1, P less than 0.01) and crocidolite (chi-square = 6.7, df = 1, P less than 0.01). Lung fiber content also was associated with tumor site; higher lung fiber content being associated with peritoneal tumors. This relationship was significant for all fiber content measures except chrysotile and was independent of the fiber content-cell type relationship (log-linear analysis). Survival from time of provisional diagnosis was significantly longer for epithelial (mean, 13 months; standard deviation [SD], 12.8) and mixed (mean, 10.2 months; SD, 8.7) types than sarcomatous cell types (mean, 5.8 months; SD, 6.5; P less than 0.0001, by analysis of variance on log₁₀ survival time). Survival time was significantly greater for pleural tumors (mean, 11.4 months; SD, 13.4) than peritoneal tumors (mean, 8.6 months; SD, 12.5) (P less than 0.005, by Student's t test on log₁₀ survival time)".

²⁸ *Bunderson-Schelvan M, Pfau JC, Crouch R, Holian A.* NONPULMONARY OUTCOMES OF ASBESTOS EXPOSURE. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2011;14: 122-52. Abstract: "The adverse pulmonary effects of asbestos are well accepted in scientific circles. However, the extrapulmonary consequences of asbestos exposure are not as clearly defined. In this review the potential for asbestos to produce diseases of the peritoneum, immune, gastrointestinal (GIT), and reproductive systems are explored as evidenced in published, peer-reviewed literature. Several hundred epidemiological, in vivo, and in vitro publications analyzing the extrapulmonary effects of asbestos were used as sources to arrive at the conclusions and to establish areas needing further study. In order to be considered, each study had to monitor extrapulmonary outcomes following exposure to asbestos. The literature supports a strong association between asbestos exposure and peritoneal neoplasms. Correlations between asbestos exposure and immune-related disease are less conclusive; nevertheless, it was concluded from the combined autoimmune studies that there is a possibility for a higher-than-expected risk of systemic autoimmune disease among asbestos-exposed populations. In general, the GIT effects of asbestos exposure appear to be minimal, with the most likely outcome being development of stomach cancer. However, IARC recently concluded the evidence to support asbestos-induced stomach cancer to be "limited." The strongest evidence for reproductive disease due to asbestos is in regard to ovarian cancer. Unfortunately, effects on fertility and the developing fetus are under-studied. The possibility of other asbestos-induced health effects does exist. These include brain-related tumors, blood disorders due to the mutagenic and hemolytic properties of asbestos, and peritoneal fibrosis. It is clear from the literature that the adverse properties of asbestos are not confined to the pulmonary system.

per questi agenti cancerogeni, e tra i nuovi esposti risultano attualmente i ferrovieri, gli scoibentatori, gli edili, i manutentori, i meccanici, i verniciatori etc.²⁹

Per quanto riguarda il mesotelioma, sono sufficienti basse dosi innescanti e brevi periodi di esposizione ad amianto, che possono verificarsi non solo negli ambienti di lavoro ma anche in quelli di vita. Non sono segnalati, in questo caso, meccanismi sinergici con il fumo di tabacco; vengono invece indicati come possibili cause di mesoteliomi anche le radiazioni ionizzanti.

L'incidenza del mesotelioma è messa in relazione all'entità dell'esposizione per durata e per intensità, crescente con la terza o quarta potenza del tempo dalla prima esposizione, e a parità di condizioni si assegna un peso maggiore a quella più remota (Berry G, Reid A, Aboagye-Sarfo P, et al. dal titolo '*Malignant mesotheliomas in former miners and millers of crocidolite at Wittenoom (Western Australia) after more than 50 years follow-up*'³⁰).

Il Prof. Luciano Mutti, nella sintesi della letteratura scientifica pubblicata sul sito www.osservatorioamianto.com (Dipartimento Ricerca e Cura del Mesotelioma), puntualizza:

“La singola fibra killer non esiste: il concetto di dose cumulativa

Ovviamente, ogniqualvolta ci si riferisce, sia in condizioni sperimentali che nell'esposizione reale cui i soggetti sono esposti, a “basse/intermedie concentrazioni”, non si intende “una singola fibra” sulla cui capacità di indurre cancro non esiste alcuna evidenza scientifica.

²⁹ M.Huncharek, CHANGING RISK GROUPS FOR MALIGNANT MESOTHELIOMA, Cancer 69:2704-2711, 1992.

³⁰ Berry G, Reid A, Aboagye-Sarfo P, et al. MALIGNANT MESOTHELIOMAS IN FORMER MINERS AND MILLERS OF CROCIDOLITE AT WITTENOOM (WESTERN AUSTRALIA) AFTER MORE THAN 50 YEARS FOLLOW-UP. Br J Cancer. 2012; 106: 1016-20. Abstract: “BACKGROUND: To report the number of malignant pleural and peritoneal mesotheliomas that have occurred in former Wittenoom crocidolite workers to the end of 2008, to compare this with earlier predictions, and to relate the mesothelioma rate to amount of exposure. METHODS: A group of 6489 men and 419 women who had worked for the company operating the former Wittenoom crocidolite mine and mill at some time between 1943 and 1966 have been followed up throughout Australia and Italy to the end of 2008. RESULTS: The cumulative number of mesotheliomas up to 2008 was 316 in men (268 pleural, 48 peritoneal) and 13 (all pleural) in women. There had been 302 deaths with mesothelioma in men and 13 in women, which was almost 10% of all known deaths. Mesothelioma rate, both pleural and peritoneal, increased with time since first exposure and appeared to reach a plateau after about 40 to 50 years. The mesothelioma rate increased with amount of exposure and the peritoneal mesotheliomas occurred preferentially in the highest exposure group, 37% compared with 15% overall. CONCLUSION: By the end of 2008, the number of mesothelioma deaths had reached 4.7% for all the male workers and 3.1% for the females. Over the past 8 years the numbers were higher than expected. It is predicted that about another 60 to 70 deaths with mesothelioma may occur in men by 2020”.

Al contrario sia nei modelli animali che negli studi epidemiologici la trasformazione neoplastica è chiaramente dose dipendente mentre nei nostri modelli sperimentali che utilizzano in vitro cellule mesoteliali umane normali, la trasformazione richiede sempre una certa quantità di fibre seppur in concentrazione non elevata

Più in dettaglio questa chiarissima evidenza è basata sui seguenti dati ampiamente condivisi da tutta la comunità scientifica internazionale più coinvolta nella ricerca e nel trattamento dei tumori da amianto:

1) Epidemiologia: le linee guida europee pubblicate dalla European Respiratory Society e dalla European Society of Thoracic Surgeons (di cui lo scrivente è co-autore) a pag 481 (colonna a sx) parlano solo di dosi cumulative anche se non è possibile stabilire quale sia la dose cumulativa sufficiente

Tale affermazione è basata su evidenze dalla letteratura internazionale citata nel documento finale pubblicato sull'European Respiratory Journal nel 2010 e frutto di due "consensus meetings" tenuti a Lille e Berlino cui hanno partecipato 20 esperti internazionali

Rispetto al tipo di esposizione, vi è ampio consenso, infine, che l' esposizione ambientale protratta sia caratterizzata, semmai, dalla tendenza ad un più lungo periodo di cancerogenesi necessario per il raggiungimento di una sufficiente dose cumulativa

Chemoprevention of asbestos-linked cancers: a systematic review.

Neri M, Ugolini D, Boccia S, Canessa PA, Cesario A, Leoncini G, Mutti L, Bonassi S.

Anticancer Res. 2012 Mar;32(3):1005-13.

Da tale considerazione deriva la conseguenza logica che mentre basse concentrazioni di fibre in grado di indurre trasformazione neoplastica (come quelle ambientali), necessitano di un tempo di latenza più lungo, concentrazioni cancerogene intermedie (come quelle di molte esposizioni lavorative) esposizione lavorativa necessitano di un tempo di latenza più breve

2) Evidenze di Biologia cellulare e molecolare. Il nostro gruppo ha pubblicato un lavoro sulla prestigiosa rivista (Cancer Res) nel 2005 dove si dimostra che è necessaria una certa concentrazione di fibre (non una) che rimane in sito e trasforma progressivamente le cellule mesoteliali normali (Fig 1)

C) La singola cellula trasformata che induce il Mesotelioma non esiste. Evidenze scientifiche che ampiamente dimostrano la necessità dell' esistenza di numerose cellule trasformate e di esposizione prolungata ad un cancerogeno

1) Esiste un significativo grado di inattivazione enzimatica della tossicità delle fibre nonché un significativo grado di eliminazione per via linfatica ma, soprattutto, le cellule mesoteliali sono attaccabili dal sistema immunitario ed una sola cellula trasformata (comunque non da una sola fibra) è impossibile che dia cancro da sola . E' evidente che è essenziale una esposizione sufficiente e protratta per un sufficiente periodo di tempo al fine di ottenere un critico numero di cellule trasformate che non possono più essere controllate dal sistema immunitario

Questo concetto di singola cellula trasformata è assolutamente anacronistico rispetto alle conoscenze nell'era moderna della ricerca biomolecolare e dell' immunità tumorale

2) Esistono forti evidenze che alcuni tumori umani vedano il loro inizio dalla trasformazione di un numero sufficiente di cellule staminali tissutali normali (cancer stem cells hypothesis.)

E' stato infatti dimostrato che un cancerogeno deve alterare ripetutamente nel tempo le cellule staminali normali di un tessuto per trasformarle in "cancer stem cells". Quindi sono necessarie ripetute esposizioni critiche che trasformano molte cellule staminali normali in "cancer stem cells"

E' anche facilmente desumibile da queste evidenze come la persistenza di un cancerogeno e la rinnovata esposizione delle "cancer stem cells" a concentrazioni basse/intermedie alle fibre di amianto (come da esposizione esogena protratta di origine ambientale o lavorativa) induca la trasformazione di un maggior numero di cellule staminali normali e, in ultima analisi, porti ad una maggiore aggressività della lesione neoplastica, "alimentata" da un maggior numero di "cancer stem cells"

Noi abbiamo identificato queste "cancer stem cells" nel mesotelioma

In vitro and in vivo characterization of highly purified human mesothelioma derived cells.Melotti A, Daga A, Marubbi D, Zunino A, Mutti L, Corte G.

BMC Cancer. 2010 Feb 22;10:54".

Il Prof. Luciano Mutti trae quindi le seguenti conclusioni:

"Risulta del tutto evidente quindi, anche alla luce di tutte queste evidenze

epidemiologiche e sperimentali (ampiamente condivise dalla comunità scientifica internazionale degli esperti), che

a) l' ipotesi che una singola fibra killer che trasformi una singola cellula normale in cellula tumorale e che quest' ultima sia la causa del tumore è assolutamente infondata ed, in ultima analisi, totalmente inaccettabile

b) concentrazioni basse/ intermedie sono le più pericolose in senso cancerogene e determinano tempi di latenza più brevi e meno brevi (rispettivamente) dall' inizio dell'esposizione alla comparsa clinica del tumore

c) al contrario, risulta chiaro uno scenario in cui una prolungata esposizione a basse concentrazioni di amianto sia il meccanismo che, quando raggiunge la dose cumulativa sufficiente, causa la progressiva trasformazione di un numero critico di cellule normali mesoteliali in cellule tumorali di Mesotelioma e ad alla progressione della malattia

d) più alto è il numero di cellule staminali tissutali che si trasformano in “cancer stem cells” a causa della protratta, rinnovata esposizione a concentrazioni basse intermedie di fibra, più probabile è la maggiore aggressività biologica della neoplasia”.

Queste tesi scientifiche hanno trovato successivo autorevole riscontro con la Sentenza della Corte di Cassazione, IV Sezione Penale, n. 33311 del 27.08.2012, ed in tutta la giurisprudenza della Corte di Cassazione, che ritiene ormai superata la tesi della fibra killer.

Ezio Bonanni

*La cancerogenesi e la rilevanza di ogni
singola esposizione ad amianto*

Il meccanismo della cancerogenesi.

Le polveri e fibre di amianto attivano diversi meccanismi di azione che inducono alla trasformazione neoplastica e all'induzione del tumore, fino alla sua manifestazione clinica:

I. Il primo meccanismo è quello meccanico, legato alla capacità dell'amianto di suddividersi in fibre longitudinali sempre più sottili, che una volta inalate e/o ingerite ostacolano la corretta ripartizione dei cromosomi (le molecole di DNA presenti nella cellula) nella divisione cellulare³¹. Quando una cellula dà origine a due cellule figlie, deve prima duplicare il suo DNA, in modo che le nuove cellule siano uguali geneticamente alla cellula madre. Nel corso di questa divisione i cromosomi si distribuiscono ai due lati della cellula in modo che quando si dividerà in due l'assetto cromosomico delle figlie rimanga lo stesso. Questo fenomeno è guidato da filamenti di natura proteica che può essere alterato dalle fibre di amianto, che può arrivare fino alla loro rottura fisica. C'è quindi l'intervento degli enzimi riparatori, ma la riparazione può determinare aberrazioni cromosomiche, con alterazione del genoma (quindi possono venire alla luce cellule trasformate geneticamente).

II. Il secondo, che agisce con il primo, è quello della **infiammazione**, che è alla base delle patologie fibrotiche (asbestosi, placche pleuriche, ispessimenti pleurici): a causa della loro forma appuntita, le fibre costituiscono spine irritative che lesionano direttamente le cellule del tessuto, dove si trovano e rompono le membrane e determinano la liberazione del contenuto delle cellule nel tessuto, generando l'infiammazione (oltre che alla modifica del DNA). Intervengono quindi le cellule spazzino (i macrofagi) che una volta attivate cercano di inglobare la fibra (dando vita ai cosiddetti corpuscoli di asbesto) e producono molecole di vario tipo, tra cui le specie attive dell'ossigeno, a loro volta in grado di danneggiare il DNA³² e i fattori proteici, in grado di far proliferare le cellule e farle sopravvivere. Le cellule spazzino tentano di eliminare le fibre di amianto. Il macrofago cerca di inglobare le fibre per distruggerle

³¹ C.G. Jensen, L.C.W. Jensen, C.L. Rieder, R.W. Cole, J.A. Ault, *Long crocidolite asbestos fibers cause polyploidy by sterically blocking cytokinesis*, in *Carcinogenesis*, 1996, 17:2013-2021.

³² H. Fung, Y.W. Kow, B. Van Houten, B.T. Mossman, *Patterns of 8-hydroxydeoxyguanosine formation in DNA and indications of oxidative stress in rat and human pleural mesothelial cells after exposure to crocidolite asbestos*, in *Carcinogenesis*, 1997, 18:825-32.

(fagocitosi). Ciò è possibile per le fibre più piccole ma non per quelle che hanno le dimensioni maggiori della cellula spazzino, nelle quali il macrofago, dopo essersi avvolto alla fibra, inizia a bersagliarla con le armi che utilizza per i batteri e i corpi estranei, tra cui i radicali liberi dell'ossigeno, ma poiché la fibra non rimane tutta dentro la cellula tali sostanze si spargono nei tessuti e colpiscono le cellule circostanti, che vengono lesionate e danneggiate nel DNA, tanto è vero che sono le fibre più lunghe e più sottili che hanno maggiore potere cancerogeno, anche se lo hanno anche le fibre piccole, in quanto comunque vengono inglobate nelle cellule e le danneggiano dall'interno.

III. Il terzo meccanismo è quello dei danni con i radicali liberi dell'ossigeno, attraverso la reazione chimica che si viene a determinare tra la struttura esterna delle fibre che contiene ferro e le cellule, che li produce: in altre parole la reazione indotta dal ferro che è nella superficie delle fibre determina la produzione di radicali liberi nell'ossigeno³³ e che a loro volta inducono danno cellulare perché sono capaci di entrare dentro le cellule normali e di lesionarne il DNA, colpendo il genoma, alterando alcuni specifici geni, tra cui gli oncosoppressori, e determinando così la trasformazione neoplastica delle cellule. Alla fase dell'induzione, segue la latenza preclinica, e successivamente la diagnosi della patologia.

IV. Il quarto è quello della **promozione** e quindi dell'accelerazione indotta dalle successive esposizioni anche quando l'innesco si è già manifestato, con conseguente progressione del processo cancerogeno, direttamente proporzionale alla dose cumulativa: le nuove esposizioni aumentano i fenomeni infiammatori, le reazioni chimiche di superficie e quindi non solo le probabilità di raggiungere la soglia da cui deriva l'innesco, e che quindi viene raggiunta prima nel caso in cui le esposizioni sono prolungate e più intense, ma soprattutto se ne abbreviano i tempi di latenza, e quindi di insorgenza della vera e propria patologia, e quindi della sopravvivenza (*"Aspirin delays mesothelioma growth by inhibiting HMGB1-mediated tumor progression"*, di H Yang, L Pellegrini, A Napolitano, C Giorgi, S Jubel, A Preti, CJ Jennings, F De Marchis, EG Flores, D Larson, I Pagano, M Tanji, A Powers, S Kanodia, G Gaudino, S Pastorino, HI Pass, P Pinton, ME Bianchi and M Carbone).

³³ D.W. Kamp, S.A. Weitzman, *The molecular basis of asbestos induced lung injury*, in *Thorax*, 1999, 54:638-652.

E' stato dunque definitivamente dimostrato che il mesotelioma è dose dipendente, e sono state sconfessate quelle teorie, sostenute principalmente dai consulenti dei datori di lavoro e degli imputati nei procedimenti penali, della c.d. "trigger dose" e cioè di quella in base alla quale il mesotelioma sarebbe causato da una singola fibra killer che non potrebbe mai essere identificata e da cui deriverebbe la impossibilità di qualsiasi sanzione, civile e penale, in quanto non si riuscirebbe ad individuare il periodo e il luogo in cui sarebbe stata inalata quell'unica fibra mortale.

Infatti, nel 1997 **Chiappino e Nicoli** proposero un modello alternativo di cancerogenesi specifico ed unico per il mesotelioma pleurico, per il quale aveva rilevanza patogenetica, nel nesso di causalità tra esposizione professionale ad amianto ed insorgenza del mesotelioma, unicamente la esposizione iniziale (cosiddetta **trigger dose**) mentre le esposizioni successive non erano più rilevanti nel determinismo del mesotelioma, come di seguito riportato "Ancora una volta, pertanto, si deve concludere che, quando una quantità di amianto, anche assai modesta è stata inalata (dose innescante: trigger dose) qualche altro fattore o insieme di fattori agisce nel corso dei successivi due-tre decenni per far comparire in alcuni soggetti il mesotelioma, e ciò indipendentemente da altre successive esposizioni.

La autosufficienza della prima "dose innescante" nel sostenere il meccanismo cancerogeno per tutta la sua durata e, di conseguenza, la scarsa o nulla rilevanza eziopatogenetica di eventuali altre successive "dosi" trova convincente spiegazione nella caratteristica peculiare di durabilità delle fibre di amianto ove per durabilità si intende la capacità di permanere nei tessuti senza subire alterazioni. La durabilità è massima per gli amianti anfibolici (crocidolite o amianto blu e amosite o amianto bruno) che persistono indefinitamente nei tessuti. L'amianto bianco (o crisotilo) invece possiede una durabilità inferiore e le fibre nel corso degli anni vengono alterate dai liquidi organici con meccanismo chimico di lisciviazione. Proprio gli amianti anfibolici, i più persistenti, sono quelli dotati di maggiore cancerogenicità per il mesotelioma.....

*Per tutti i tumori, quindi, persistono nei tessuti gli effetti mentre per il mesotelioma continua a persistere nel tessuto la causa: è agevole comprendere che se, come sopra ricordato, **non esiste una correlazione tra dose e risposta** e se le fibre persistono indefinitamente nei tessuti, ulteriori "dosi" oltre alla prima necessaria e*

sufficiente ad avviare il meccanismo patogeno (iniziazione) ed a condizionarne le successive tappe fino alla manifestazione clinica (promozione) non sono necessarie.”.

Il definitivo superamento della tesi della “trigger dose”.

Queste tesi, confinate in un ristretto ambito dei consulenti dell’industria, sono state smentite prima di tutto in un Consesso Internazionale e poi anche dagli Oncologi italiani, infatti:

a) Il *Consensus meetings* di Lille e Berlino ha concluso che il mesotelioma è patologia dose dipendente, per cui rilevano le “*dosi cumulative, anche se non è possibile stabilire quale sia la dose cumulativa sufficiente*”.

b) Il **Consensus document della II conferenza italiana sul mesotelioma pleurico tenutasi a torino 15-16 novembre 2011**³⁴

Asbestos fibers (AF) act through different mechanisms. The main factors modeling MM risk include fiber type, size, exposure level and time. Our systematic review of the literature showed that risk of MM increased with cumulative dose and lung fiber burden, in agreement with previous reviews. The group acknowledged difficulties and possible errors in the estimation of cumulative dose, the importance of evaluating separately intensity and its time variation when possible, and that fiber burden at the sampling time may not represent accurately the lifelong burden relevant for the carcinogenic process. Incidence of MM after asbestos exposure increases proportionally to exposure multiplied by a power (3 or 4) of time since exposure (usually called latency). Time gives more weight to exposures that occurred early.

Traduzione:

Le fibre di amianto (AF) agiscono attraverso meccanismi diversi. I principali fattori che condizionano il rischio per il Mesotelioma Maligno comprendono il tipo di fibra, le dimensioni, il livello di esposizione ed il tempo. **La nostra revisione sistematica della letteratura ha mostrato che il rischio di MM aumentava con la dose cumulativa e con il carico polmonare di fibre, in accordo con le recensioni precedenti.**

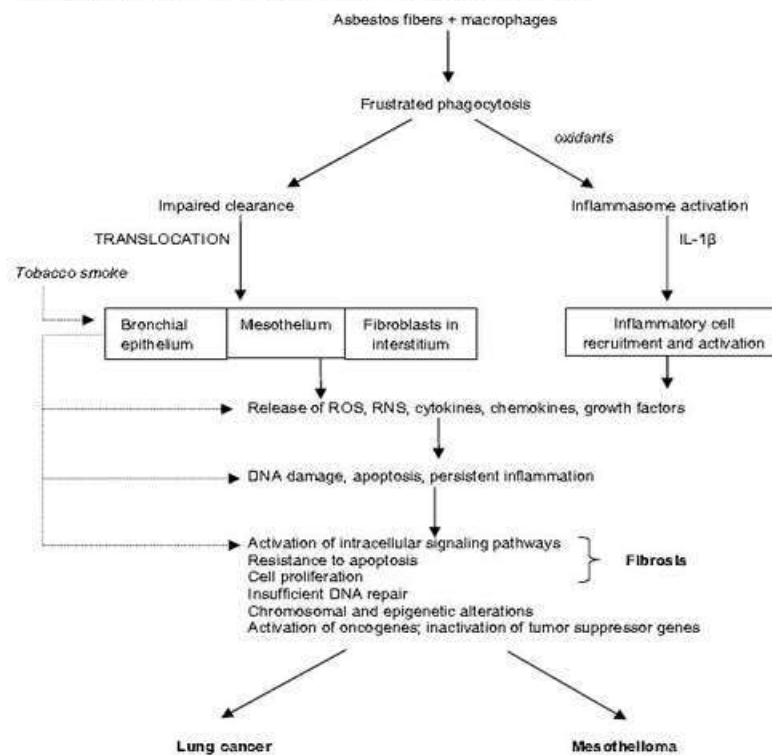
c) IARC (International Agency for Research on Cancer) volume 100/c

³⁴ Pinto C et al. Second Italian Consensus Conference on Malignant Pleural Mesothelioma: State of the art and recommendations. Cancer Treat Rev (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.11.004>

Il capitolo dedicato alla carcinogenesi da ASBESTO pubblicato nel Volume 100/C delle Monografie della IARC nel 2012, cioè dalla più importante Agenzia Mondiale sul Cancro della Organizzazione Mondiale della Sanità, che così riassume nel seguente schema i meccanismi patogenetici indotti dalla esposizione a fibre di amianto nel quale si osserva che in entrambi i casi i meccanismi patogenetici corrispondono al meccanismo generale di tipo multistadio, escludendo qualsiasi ipotesi alternativa quale quella prospettata dal Chiappino e Nicoli sulla dose indipendenza del mesotelioma pleurico:

Asbestos

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 (2002), Nyman et al. (2008)

Come si può constatare dallo schema sopra rappresentato sia per il cancro del polmone indotto da fibre di amianto e sia per il mesotelioma indotto da esposizione a fibre di amianto è previsto un **complesso meccanismo patogenetico multistadio**

d) III Consensus document della Terza Conferenza sul mesotelioma tenuta a Bari dagli Oncologi italiani.

Queste stesse conclusioni sono state ancora ribadite dagli Oncologi italiani, nel corso della III Conferenza sul mesotelioma, che è stata organizzata nel 2015 a Bari dalla

AIOM, Associazione Italiana di Oncologia Medica, il cui III Consensus document è stato pubblicato sulla Rivista di Medicina del Lavoro (2015; 106: 325-332), con il titolo *“III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of the Pleura. Epidemiology, Public Health and Occupational Medicine related issues”*.

Morando Soffritti

***Il mesotelioma:
patologia dose dipendente***

*Relazione al Primo Convegno Internazionale
“Lotta all’amianto: il diritto incontra la scienza”
Auletta dei Gruppi Parlamentari della Camera dei Deputati,
Roma, 14 novembre 2012*

Il mesotelioma: patologia dose dipendente

Buongiorno a tutti, ringrazio l'avv. Bonanni per la cortesia di avermi invitato a questo interessante incontro in cui si realizza una situazione che io personalmente ho sempre auspicato ed auspico. Infatti credo che in una società complessa come la nostra si configurano problematiche che richiedono il momento della ricerca scientifica tecnologica per produrre beni di consumo; che richiedono l'intervento della ricerca scientifica sanitaria per la valutazione del contributo di questi beni di consumo tecnologicamente creati e per la realizzazione di efficaci sistemi di controllo che consistono nella misurazione delle possibili contaminazioni ambientali che si vengono a creare; che richiedono anche la presenza degli avvocati per intervenire a difesa degli offesi e della Magistratura per giudicare il dolo eventualmente effettuato: quindi un complesso di partecipazioni e di interventi correlati che credo debba rappresentare il futuro verso il quale dobbiamo tendere quanto più rapidamente possibile, impegnandoci da subito a non mantenere questi ambiti come dei corpi separati incapaci di comunicare e quindi incapaci di essere efficaci.

Il mio intervento cerca di dare alcune risposte alle domande alle quali sia gli avvocati sia i magistrati ma anche medici che come me si occupano del settore si trovano di volta in volta a dover dare.

Voglio iniziare con un breve quadro della situazione ambientale e sanitaria dell'amianto, facendo presente come la produzione mondiale dell'amianto negli anni Ottanta ha raggiunto il suo picco, oltre 4 milioni di tonnellate all'anno di un materiale indistruttibile e che quindi negli anni si è sempre più accumulato. In circa 50 paesi del nostro pianeta si è avuta la messa al bando dell'uso di questo materiale e dispiace che negli Stati Uniti ciò non sia stato ancora fatto. Nel nostro paese l'amianto non è più utilizzato dal 1991 ed infatti vedete nella slide che in Italia la produzione globale di amianto ha raggiunto il picco negli anni 80 e che a partire dagli anni 90 la produzione, e quindi l'uso, è praticamente terminata.

Gli impieghi industriali dell'amianto: si stima che l'amianto venga utilizzato per la produzione di oltre 3000 tipi di prodotti che riguardano settori industriali quali il cemento amianto, il materiale isolante, il materiale di frizione (abbiamo sostituito l'amianto con le fibre di ceramica le quali presentano lo stesso tipo di rischio dell'utilizzo dell'amianto), carte e cartoni, per tessuti, plastiche, guarnizioni, filtri.

Quali sono le categorie di popolazione maggiormente esposte: gli addetti all'estrazione, quelli che abbiamo identificato in prima istanza, gli addetti alla produzione e lavorazione dei manufatti, gli addetti alla installazione dei manufatti, gli addetti alla manutenzione, gli addetti alla demolizione e alla bonifica. Queste sono tutte diverse ere che si sono succedute nel tempo e di cui abbiamo misurato gli effetti: i danni da amianto nel momento dell'estrazione, nel momento in cui i lavoratori producevano i manufatti, in quello in cui li hanno installati e in quello in cui i lavoratori sono impegnati nella manutenzione di questi manufatti. Oggi quindi si può dire che entriamo nella quinta ondata della misurazione dei danni dell'amianto: nella slide è rappresentata la distruzione delle Twin Towers che per gran parte erano state costruite utilizzando amianto come coibente; una volta distrutte le fibre di amianto, le fibre dei costituenti plastici di queste materie, si sono diffuse in tutto l'ambiente circostante. E quindi il problema dell'amianto, come il problema di gran parte delle sostanze chimiche, non è più il problema soltanto di chi le produce e di chi le consuma, oggi il problema dell'amianto e delle sostanze chimiche alle quali noi siamo esposti, è un problema della nostra collettività che tocca tutti.

Quali sono le conoscenze storiche delle patologie dell'amianto. Un problema questo che sempre ci troviamo presente nelle aule dei Tribunali: non si conoscevano i danni dell'amianto? In Italia si conoscevano a partire dagli anni Settanta. Non è vero! In Italia le conoscenze dei danni dell'amianto risalgono all'inizio del secolo scorso, all'inizio del Novecento. Infatti negli anni venti fu descritta la fibrosi polmonare da esposizione ad amianto per la quale si moriva, poi chiamata nel 1927 ed ancora oggi asbestosi. Nel 1935 dopo oltre mezzo secolo dall'inizio del suo impiego industriale venne prospettata l'associazione tra esposizione ad amianto ed insorgenza del cancro del polmone. Negli anni Sessanta furono descritti i primi casi di mesotelioma della pleura nei lavoratori. Che la conoscenza degli effetti cronici della esposizione ad amianto risalisse fino agli inizi del Novecento è un dato che tutti cercano di non riconoscere, ma è un dato oggettivo riportato nella letteratura medica, nella letteratura giudiziaria e nei media già all'inizio del Novecento.

Si parla molto spesso, e si è sempre parlato ad esempio anche nei Tribunali, che la patologia correlata in esposizione ad amianto è soltanto il mesotelioma. Selikoff del Mont Sinai di New York, che è stato quello che ha mandato in bancarotta la Johns

Manville per tutte le perizie e per tutti gli interventi che ha fatto a protezione dei lavoratori, nella sua coorte di oltre 15.000 lavoratori, in particolar modo lavoratori dei cantieri navali di New York e Filadelfia, ha rilevato che in questa coorte il rischio per tutti questi tipi di tumori e cioè, tumori polmonari, pleurici, peritoneali, neoplasie del laringe, neoplasie dell'orofaringe, neoplasie del tratto gastrointestinale, dei reni, la incidenza di queste patologie in lavoratori esposti ad amianto era significativamente aumentata rispetto a quella attesa.

Oggi, 2009-2012, la IARC ha riconosciuto che non soltanto il mesotelioma è correlato all'amianto, ma che questo minerale agisce come agente cancerogeno per l'uomo anche nel polmone e nella laringe e nelle ovaie per la donna. Non c'è ancora evidenza per quanto riguarda invece i tumori del colon retto, del faringe e dello stomaco, tumori per i quali invece nella coorte di Selikoff era segnalata una evidenza significativa di aumento del rischio per questi tumori. E voglio dire, sempre parlando di Tribunali, che ci sono periti i quali fino a pochi mesi fa riconoscevano soltanto il mesotelioma, che rifiutavano di prendere in considerazione il cancro del polmone, che rifiutavano di prendere in considerazione il cancro del laringe. Oggi questi periti ovviamente saranno chiamati a riconoscere queste patologie ma continueranno a negare quelle per le quali già esiste una evidenza.

Fattori condizionanti il rischio del mesotelioma. Questi sono fattori importanti perché, prendendoli in considerazione, ci permettono di modificare quella che è la previsione degli anni attuali rispetto a quelli degli anni che si prefigurano, il 2015 ad esempio. Nella slide voi vedete che se non si fa niente in Gran Bretagna, Francia, Germania e Italia, si ha un aumento della percentuale di tumori, in questo caso mesoteliomi ma che vuol dire anche altri tipi di tumore, di trecento volte, di duecento volte, e così via. Se non si interviene con quello che è necessario e possibile fare.

Innanzitutto se noi smettiamo la esposizione all'amianto che cosa può succedere? Innanzitutto che ne ingeriamo meno, ma succede anche che si dà la possibilità al nostro organismo di poter allontanare più rapidamente quello che già abbiamo ingerito. Infatti, le fibre di crisotilo, che costituisce circa il 90% della produzione di amianto, sono chimicamente e fisicamente molto più reattive delle fibre anfiboliche e per questa reattività tissutale perdono le loro caratteristiche strutturali e si frammentano in fibrille più piccole. Ora se continua l'esposizione è ovvio che queste fibrille più piccole

migrano da tutte le parti e possono terminare il loro sviluppo. Tali fibrille possono essere rimosse dal polmone ed esalate attraverso le vie bronchiali o rimosse dal sistema linfatico e veicolate ad altri organi del corpo. Questo può spiegare il fatto che se cessa l'esposizione nel tempo, la concentrazione tissutale di fibre può diminuire e quindi ne deriva anche una diminuzione del rischio cancerogeno.

Di tutto questo c'è una evidenza epidemiologica, valutata su popolazioni esposte. Infatti negli esposti ad amianto è stato osservato a partire almeno dal 1989 che tutti i tipi di fibre di asbesto possono essere rimossi, compresa la crocidolite, per la quale è stato stimato in uno studio di coorte australiano, un tempo di dimezzamento nel polmone di 92 mesi. Per quanto riguarda il crisotilo, la grande maggioranza delle fibre viene rimossa nel volgere di alcuni mesi, mentre le altre hanno tempi più lunghi. Uno studio inglese più recente, del 2009, conferma questi dati.

Questo che cosa vuol dire? Vuol dire e lo vediamo anche da questi studi sperimentali fatti da Wagner nel 1974 (non nel 2010), che misero in evidenza che nei ratti, in una popolazione di ratti mista, i maschi trattengono le fibre più a lungo delle femmine. La permanenza delle fibre aumenta con la dose cumulativa, più se ne respirano, più rimangono. Il tempo di permanenza del crisotilo è inferiore a quello degli anfiboli, cioè della crocidolite, ecc. La quantità di fibre accumulate nel polmone in 6 mesi di esposizione alle dosi studiate in questi ratti, risulta potenzialmente eliminata dopo 18 mesi di sospensione del trattamento, nella misura del 74% per l'amosite, del 73% per la crocidolite e del 41% per l'antofillite.

I dati biofisici delle varie fibre di amianto, i dati epidemiologici e sperimentali riguardanti la possibilità di rimozione dal corpo delle fibre di amianto inalate, indicano che se cessa o diminuisce l'esposizione, il rischio può diminuire. Ciò è in contrasto con il principio della Trigger dose, in quanto non è soltanto una fibra che conta ma è l'insieme della esposizione, e soprattutto indica che ogni ritardo ad intraprendere interventi di bonifica o di protezione per evitare/ridurre l'esposizione, costituisce una responsabilità personale ineludibile. E quindi rispetto a tutti quelli che dicono che tanto è la trigger dose che determina il rischio di mesotelioma o di altri tipi di tumore, per cui noi che veniamo successivamente non abbiamo responsabilità, possiamo affermare che questo è un assunto che non ha una base scientifica.

Seconda cosa sempre legata alla trigger dose, la dose risposta. L'asbesto è un agente cancerogeno completo. Infatti ha la capacità di essere un agente genotossico (DNA-reattivo) ed anche tossico (con conseguente aumento della proliferazione cellulare rigenerativa, che quindi aumenta il rischio), lo rendono di fatto un agente cancerogeno completo (come ha affermato, anche se in ritardo, la IARC nel 1996 e nel 2012). Manifesta la sua attività di completezza della cancerogenesi attraverso questi meccanismi:

- Le fibre catalizzano, producono la formazione di radicali liberi che possono causare un danno di tipo genotossico interagendo col DNA;

- In secondo luogo, le fibre interferiscono con il fuso mitotico alterando la migrazione dei cromosomi nelle due cellule figlie durante la riproduzione cellulare, e quindi hanno un effetto cosiddetto clastogenico;

- Inoltre, le fibre stimolano la proliferazione cellulare come risposta ad un'azione tossica;

- le fibre provocano una reazione infiammatoria cronica che porta al rilascio ancora di radicali liberi, citochine e fattori di crescita a livello polmonare;

- le fibre hanno un ruolo di cocancerogenesi come veicolo di cancerogeni chimici.

I meccanismi proposti per la cancerogenicità delle fibre attengono dunque sia alle fasi iniziali (iniziazione) che anche alle fasi finali (cioè di promozione di questi insulti iniziali).

E ciò ancora è in contrasto con il principio della Trigger dose, in quanto siamo in presenza di un'azione confluyente che determina lo sviluppo dell'aumento del rischio.

Voglio dire che a proposito della trigger dose, delle fibrille che migrano dal polmone alla pleura siamo in presenza anche in questo caso di una mistificazione dialettica: si è cercato, infatti, di raccontare che sono responsabili del mesotelioma le fibre ultrafini che derivano dal crisotilo e che passano nella pleura. Questo assioma è stato inventato per dire che non essendoci le maschere che potevano bloccare queste fibrille ultrafini che noi troviamo nel cavo pleurico dei pazienti che muoiono di mesotelioma, la responsabilità viene meno in quanto l'evento è dovuto al fatto che non avevamo le mascherine adatte, quindi ad un limite tecnico insormontabile. Giustamente il patologo Suzuki, morto di recente, ha dimostrato che esistono sì delle fibrille piccole, che sono migrate nel cavo pleurico, ma che queste fibrille sono il frutto della distruzione

delle fibre più grosse che sono migrate all'interno della pleura. Questo per dire i livelli di mistificazione raggiunti, ai quali solo pochi periti si trovano a dover smentire.

Poi un altro punto che voglio affrontare è il grado di cancerogenicità dei vari tipi di fibre di amianto, anche questo un tema molto dibattuto. Si dice: il crisotilo è buono, la crocidolite è quella cattiva. Il 90% dell'amianto che noi oggi utilizziamo è appunto il crisotilo quindi il problema non sussiste. Questa affermazione è alla base della logica che consente ancora oggi la produzione di oltre due milioni e mezzo di tonnellate di amianto. Cina, Russia, e quant'altro che poi servono per la costruzione delle abitazioni, delle strade, dei palazzi in questi paesi cosiddetti in via di sviluppo da dove poi le persone migrano da quei paesi nei nostri paesi, nascono in ambienti contaminati e vengono a morire da noi sempre per quel tipo di malattie.

Noi abbiamo studiato il grado di cancerogenicità da circa 20-25 anni e cosa abbiamo dimostrato? In esperimenti abbiamo dimostrato che tra la crocidolite ed il crisotilo, somministrati per via iniettiva ai ratti, il grado di incidenza del mesotelioma sia pleurico sia peritoneale, nei maschi per la crocidolite è del 65% mentre per il crisotilo è del 70%. Nelle femmine 25% la crocidolite e 60% crisotilo. Quindi il fatto che la crocidolite sia diversa dal crisotilo non è documentabile.

Abbiamo studiato vari tipi di asbesto, in particolare l'amianto maggiormente commercializzato (crocidolite, amosite, antofillite, crisotilo), ed abbiamo visto che la percentuale di mesotelioma pleurico per questi vari tipi di amianto è praticamente la stessa e quindi possiamo affermare che non esiste l'amianto buono e l'amianto cattivo.

Altro elemento di discussione è la dose dipendenza, per più alta è la dose più alta è l'incidenza. Nella slide vi sono i dati sull'animale, dai quali si vede che trattando gli animali con 10 milligrammi di amianto, con 5 o con 1 milligrammo, la incidenza di mesotelioma peritoneale passa dal 52%, al 17% e ad un milligrammo l'incidenza del mesotelioma è zero. Ed è zero non perché esista una soglia, ma perché il numero degli animali è basso, 20 maschi e 20 femmine, ovviamente se la popolazione fosse stata di 100 maschi e di 100 femmine o di 500 maschi e di 500 femmine, lo troveremmo anche ad un milligrammo per animale.

Correlazione dose espositiva e durata della latenza. Da questi nostri esperimenti è possibile vedere che più bassa è la dose di trattamento (25, 10, 5 e 1 milligrammo), più alta è la latenza: a 25 milligrammi abbiamo una latenza di 55 settimane; a 10

milligrammi una latenza, cioè una distanza dal momento della iniezione al momento dell'insorgenza del tumore che passa a 78 settimane, e a 92 settimane nel caso di somministrazione di 1 milligrammo. Più bassa è la esposizione più prolungata è l'insorgenza della malattia. Anche questo è un dato importante, perché se noi consideriamo, ad esempio, marinai di leva che sono stati esposti per un anno e mezzo/due anni in condizioni sulle quali non mi sto a dilungare perché sarebbe necessario dedicare una giornata intera alla situazione del rischio da amianto nella Marina Militare. Con due anni soltanto, a distanza di 30-35 anni sviluppano mesotelioma. Quindi se l'esposizione fosse stata più bassa, ovviamente la latenza sarebbe stata più lunga.

Quali sono le acquisizioni sulla cancerogenicità delle fibre di vetro, delle fibre di roccia e delle fibre di ceramica, cioè di quelle che sono le fibre sostitutive dell'amianto. Ci sono dati sperimentali e dati epidemiologici. Quelli epidemiologici sono ancora incerti, perché il periodo dell'utilizzo è appena di 10, 15, 20 anni ed abbiamo bisogno di altri 15-20 anni per andare a verificare sull'uomo gli effetti che già abbiamo misurato sugli animali sperimentali. E sugli animali sperimentali abbiamo visto che le fibre di vetro possono determinare carcinomi polmonari e mesoteliomi, altrettanto le fibre di roccia e di scoria, altrettanto le fibre di ceramica. Voi vedete dalla slide che sull'uomo c'è un'evidenza ancora limitata. Continuiamo in questo modo e vedremo ancora un'evidenza che ci chiarirà sempre di più.

E qui voglio introdurre il tema della inertizzazione dell'amianto: è una soluzione che potrebbe anche essere percorribile, ma non abbiamo alcuna evidenza perché non è mai stato studiato se questo materiale inertizzato una volta instillato nella pleura o nel peritoneo di animali, come quelli che abbiamo visto adesso, produca effetti. Perché dico questo? Perché mi fa venire in mente quello che negli anni Settanta si diceva degli inceneritori, quando parlavano i fabbricanti degli inceneritori che venivano ad illustrare agli amministratori pubblici le grandi capacità dei loro prodotti. Che cosa è che dicevano? Esce soltanto vapore acqueo. Dopo 10-15 anni abbiamo visto che escono benzofluorati, diossine e quant'altro: non si fecero allora studi adeguati per misurare la sicurezza di quelle tecnologie che rappresentavano la panacea di tutti i nostri problemi,. Credo che dovrebbe essere mandatorio anche per quelle industrie che producono queste

tecnologie di inertizzazione valutare sperimentalmente in un modello in vivo se questi materiali sono veramente inerti, e non soltanto inerti, ma anche sicuri.

In conclusione:

- il mesotelioma, come tutti gli altri tipi di tumore, dipende dalla predisposizione (c'è chi è più sensibile e chi meno); dalla esposizione (che è la moltiplicazione della dose per la durata; la dose può essere bassa e durare l'esposizione molto oppure la dose può essere alta con breve esposizione, ma la somma è sempre uguale); dalla età e dall'età dell'inizio dell'esposizione (ad esempio i bambini hanno più tempo per sviluppare la potenzialità cancerogena dell'amianto rispetto ad una popolazione che comincia ad essere esposta a 20-30-40 anni di età). Quest'ultima ricorrenza, dal punto di vista della sanità pubblica rappresenta uno dei più grandi problemi perché noi oggi stiamo misurando epidemiologicamente la espressione di una esposizione che è cominciata per la maggioranza della popolazione all'età di 30-40 anni; oggi noi invece abbiamo bambini che cominciano ad essere esposti nelle scuole, con l'acqua che può essere contaminata perché le tubature si stanno deteriorando, e così via e quindi quello che potrà essere la prospettiva dei prossimi decenni è di difficile interpretazione.

- Non ci sono basi scientifiche, lo riaffermo con forza, che possano giustificare la teoria della Trigger dose.

- L'amianto, se cessa l'esposizione, può essere rimosso e quindi, in prospettiva, può diminuire il rischio.

- L'amianto è un cancerogeno completo.

- Non c'è differenza sulla cancerogenicità dei vari tipi di fibre.

- Esiste una correlazione dose-dipendente tra esposizione ad amianto, incidenza e periodo di latenza.

- L'amianto, veicolato ai vari tessuti e organi, può indurre vari tipi di tumore e non soltanto mesotelioma, non soltanto cancro del polmone, ma anche altri tipi di tumore, come fanno tutti gli agenti cancerogeni.

Infine, poche considerazioni di carattere generale:

- Come limitare gli effetti nocivi per la salute dovuti all'amianto: optando per la soglia espositiva "zero". Per gli agenti cancerogeni non esiste soglia!

- Come limitare o interrompere la sua progressiva immissione nell'ambiente: estendendo il bando dell'amianto in tutti i Paesi del mondo.

- Come affrontare il problema dell'amianto già presente nell'ambiente: garantendo un adeguato monitoraggio ed affinando le tecniche di bonifica, attraverso anche una formazione ed aggiornamento continuo del personale addetto.

- Come e dove collocare le scorie che risultano dalle bonifiche: un problema, e mi ricollego a quanto dicevo prima, non ancora risolto in modo soddisfacente.

- Come affrontare il problema dei sostituti dell'amianto: aggiornando le conoscenze scientifiche sui vari materiali alternativi, attraverso studi di laboratorio che consentano di predire qualitativamente e quantitativamente i potenziali rischi.

- Come assistere adeguatamente le fasce di popolazione esposte professionalmente e ambientalmente: programmando iniziative di sorveglianza oncologica, fattibili e utili, soprattutto per le patologie oncologiche che insorgono prevalentemente in età avanzata.

Grazie.

Luciano Mutti - Vittore Pagan

***Linee guida per il trattamento
multimodale del mesotelioma pleurico***

Linee guida per il trattamento multimodale del mesotelioma pleurico

Il Prof. Luciano Mutti, Oncologo Medico e Pneumologo, e il Prof. Vittore Pagan, Chirurgo toracico, ambedue componenti del Comitato Tecnico Scientifico dell'Osservatorio Nazionale sull'Amianto – ONA Onlus, hanno elaborato alcune linee guida per l'approccio al trattamento multimodale nel mesotelioma pleurico, segnando in questo modo la loro disponibilità a porre la loro scienza ed esperienza (maturata in anni e anni di attività, e negli scambi di informazioni con altri colleghi, in ambito nazionale ed internazionale) a disposizione dei pazienti, ma prima di tutto degli altri colleghi che sono chiamati giornalmente a diagnosticare e curare il mesotelioma.

I suggerimenti del protocollo non intendono rivestire e non rivestono carattere assoluto; il protocollo è, infatti, uno strumento di condivisione e di divulgazione di indirizzi raccomandati, da coniugarsi ed adeguarsi, nella pratica clinica, alle caratteristiche bio-psico-mediche individuali del caso, che debbono essere sempre decise dai sanitari che hanno in cura i singoli pazienti nelle diverse strutture, ai quali l'ONA Onlus non intende, né vuole, né può, sostituirsi, essendo la cura della salute ben garantita dal Servizio Sanitario Nazionale

Tutto ciò in linea con lo spirito dell'Associazione che la porta a svolgere un ruolo di supporto prima di tutto psicologico e poi di sostegno e di ausilio per quanto possibile, nel rispetto del principio di sussidiarietà.

PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO DEL MESOTELIOMA PLEURICO DIFFUSO

A cura di: Dott. Luciano Mutti, Oncologo Medico e Pneumologo, e Dott. Vittore Pagan, Chirurgo Toracico

N.B. I seguenti suggerimenti non intendono rivestire carattere assoluto, ma solo indirizzi raccomandati, da coniugarsi ed adeguarsi nella pratica clinica alle caratteristiche bio-psico-mediche individuali del singolo caso, che rimane sempre affidato ai medici che hanno in cura i singoli pazienti, ai quali soltanto questo protocollo è rivolto.

VERSIONE PER UTENTI MEDICI

ESAMI DI DIAGNOSI, STADIAZIONE E FUNZIONALI

1. ESAMI DI BASE:

- TAC torace+addome con contrasto (referto scritto e CD)
- videotoroscopia (descrizione della procedura; eseguito talcaggio?)
- esame istologico con immunoistochimica (referto scritto; vetrini solo su richiesta successiva)
- screening ematochimico
- esame clinico
- documentazione di ogni patologia rilevante associata o pregressa

2. ESAMI FACOLTATIVI O MIRATI (sulla base dell'esame clinico e/o di base):

- PET (referto scritto e CD o foto) se si presume indicazione a chirurgia
- eco addome se dubbio TAC di fluido intraperitoneale o interessamento del fegato
- broncoscopia
- esami relativi a sospette ripetizioni extratoraciche
- esami relativi a eventuali co-patologie

CANDIDABILITA' A TRATTAMENTO MULTIMODALE CON O SENZA CHIRURGIA

1. CANDIDABILITA' A TRATTAMENTO MULTIMODALE:

- assenza di gravi co-patologie
- istotipo epitelioide o misto con componente sarcomatoide inferiore a 70%
- malattia confinata ad un emitorace
- scelta consapevole e informata dell'assistito dopo esame clinico e colloquio informativo dettagliato

2. CANDIDABILITA' A TRATTAMENTO MULTIMODALE CON CHIRURGIA (condizioni nelle quali la chirurgia può essere indicata come metodica adiuvante mediante citoriduzione massimale):

- età pari o inferiore a 70 anni (tra 71 e 75 anni valutazione individuale)
- ecocardiogramma permittente (vedi criteri di incandidabilità)
- spirometria con DLCO ed emogas permittenti (vedi criteri di incandidabilità)
- prevedibile completa asportabilità chirurgica macroscopica della malattia, e stadio non oltre il III°- non N2
- risposta parziale maggiore nei casi inizialmente valutati non chirurgici e sottoposti a 3 cicli di chemioterapia che includa platino
- broncoscopia con esame batteriologico colturale del broncoaspirato negativo (subito o dopo eradicazione antibiotica) per microrganismi patogeni e cellule neoplastiche
- esami ausiliari se indicato: test cardio/respiratorio da sforzo; biopsia transbronchiale dei linfonodi sospetti e accessibili; mediastinoscopia; videotoroscopia controlaterale; ecografia addominale; videolaparoscopia; ripetizione prelievo biptico in microtoracotomia se diagnosi videotoroscopica incompleta/dubbia
- esame clinico permittente; ECOG non superiore a 2; assenza di co-patologie rilevanti (vedi criteri di incandidabilità)

3. NON CANDIDABILITA' CHIRURGICA (= condizioni in cui le alternative terapeutiche non chirurgiche possono giovare più della chirurgia e con minori rischi):

- cardiopatia ischemica, aritmica, valvolare o altra non pienamente compensata; ipertensione polmonare; F.E. inferiore a 50%

- prove spirometriche e di diffusione ed emogasanalitiche non comprovanti la tollerabilità di una lobectomia (in caso di pleurectomia)

- segni clinici e/o strumentali di estensione della malattia a: tessuto/organi/strutture del mediastino, in particolare grossi vasi; linfonodi extratoracici (ascellari, sopraclaveari); intrapericardica (evidenza malattia epi-miocardica; versamento citologicamente positivo o interessamento pericardico eco/TAC evidente con versamento pericardico); vasi/nervi dell'egresso toracico; strati extrapleurici e nervi della parete toracica; colonna; penetrazione trans-diaframmatica; sfondati pleurici con prevedibile incompletezza macroscopica di exeresi; versamento peritoneale; emitorace contro laterale

- istotipo sarcomatoide, desmoplastico, e misto con componente sarcomatoide superiore al 70%

- progressione di malattia o risposta inferiore a parziale maggiore dopo 3 cicli di chemioterapia includente platino nei casi inizialmente trattati con chemioterapia

- altre copatologie con rischio chirurgico proibitivo

- età superiore a 70 anni (salvo casi particolari) ; ECOG maggiore di 2

- calo ponderale significativo e progressivo, tumefazioni parietali neoplastiche palpabili, retrazione evidente della gabbia toracica; trombosi vene del tronco e arti; segni incipiente tamponamento cardiaco; versamento pleurico ematico (situazione da valutare con approfondimento di indagini)

- non accettazione dei rischi della chirurgia

PER CANDIDABILI A CHIRURGIA

1. PROCEDURA ELETTIVA: pleurectomia parietale e viscerale più completa possibile macroscopicamente (c.d. P/D), estesa a pericardio e/o diaframma ove richiesto dalla malattia

2. PROCEDURA DI NECESSITA': (se tollerata e condivisa dall'assistito): pleuropneumonectomia, estesa a pericardio e/o diaframma ove richiesto dalla malattia. Tollerabilità di una pleuro-pneumonectomia: ad esempio FEV1 e DLCO residui postoperatori pari o superiori al 50% del teorico; PO2 superiore a 70 e PCO2 inferiore a 44 mmHg (occorre anche studio con scintigrafia polmonare perfusoria)

3. TRATTAMENTO POST CHIRURGIA:

- chemioterapia includente platino per tutti gli operati
- tomoradioterapia in caso di limitata e circoscritta malattia residua
- follow up post chirurgia: Valutare rischi/benefici di una TAC toraco-addominale con contrasto ogni 2 mesi o su indicazione clinica

PER NON CANDIDABILI A TRATTAMENTO MULTIMODALE CON CHIRURGIA

1. chemioterapia includente platino
2. radioterapia ove indicato
3. best supportive care

VERSIONE SEMPLIFICATA PER LA CONSULTAZIONE
DA PARTE DEI PAZIENTI E DELLE LORO FAMIGLIE

A) Il mesotelioma pleurico (MMP) con conferma istologica è un una malattia **che può essere trattata chirurgicamente quando:**

- a. le condizioni generali del paziente sono buone e l'età non è superiore ai 75 anni
- b. non vi siano altre malattie (come la cardiopatia ischemica) che controindichino l'intervento
- c. la malattia è localmente poco estesa (in particolare senza infiltrazione mediastinica o dei linfonodi mediastinici e/o diffusa con infiltrazione della parete toracica o del diaframma)
- d. nei casi dubbi in quanto ad estensione, sono a volte necessarie indagini più invasive (come ad esempio la mediastinoscopia) per comprendere meglio l'operabilità
- e. il tipo di intervento è lasciato alla scelta del chirurgo in base all'estensione della malattia e alla sua esperienza
- f. in genere, a parità di stadiazione, la rimozione dell'intero polmone non ha dimostrato finora superiorità rispetto alla semplice pleurectomia (J Thoracic Cardio Surgery, Aprile 2013)

B) **Nei casi non operabili:**

- a. la chemioterapia di prima linea che includa il platino è la prima scelta
- b. in caso di resistenza accertata con Tac dopo due/tre cicli o progressione precoce (entro i 6 mesi da una prima risposta al termine di 6 cicli) sono incoraggiati trials sperimentali che abbiano forte evidenza basata su solidi dati di ricerca e, possibilmente, non in doppio cieco
- c. in caso di risposta parziale (riduzione delle lesione di almeno il 30% nei suoi punti di maggior spessore) si suggerisce un follow up con Tac ogni 2-3 mesi
- d. in caso di risposta maggiore di una lesione inizialmente non operabile, si suggerisce una seconda valutazione chirurgica per accertare eventuale operabilità

C) in ambedue i casi è necessario **il supporto psicologico** per i pazienti e per i loro familiari.

***Ombretta Melaiu, Justin Stebbing,
Federica Gemignani,
Georgios Giamas, Stefano Landi***

***Le ultime acquisizioni scientifiche
in materia di mesotelioma***

*Relazione al Convegno “Amianto tra scienza e diritto”
Scuola Superiore di studi universitari e di perfezionamento Sant’Anna
Pisa, 18 luglio 2013*

LE ULTIME ACQUISIZIONI SCIENTIFICHE IN MATERIA DI MESOTELIOMA

Ombretta Melaiu¹, Justin Stebbing², Federica Gemignani¹, Georgios Giamas², Stefano Landi¹

¹Dipartimento di biologia, Unità di Genetica, 56100, Pisa

²Department of Surgery and Cancer, Division of Cancer, Imperial College London, Hammersmith Hospital Campus, Du Cane Road, London W12 ONN, U.K.

Riassunto

Il mesotelioma pleurico maligno è un tumore raro che origina dallo strato mesoteliale della pleura polmonare. In base alla prevalenza del tipo cellulare in cui il tumore si è differenziato si distinguono tre tipi istologici principali: epiteliomorfo, il più comune; sarcomatoide, il più aggressivo e bifasico, in cui le componenti epiteliale e sarcomatoide coesistono. Studi precedenti hanno associato il mesotelioma con l'esposizione all'asbesto e con l'infezione da Polyomavirus SV40, che sembra incrementare di quattro volte il rischio di sviluppare mesotelioma in soggetti ex-esposti all'amianto, agendo quindi più propriamente come un cofattore di rischio. Il mesotelioma è stato riscontrato anche in persone esposte per tempi brevissimi all'asbesto o apparentemente non esposte, da ciò emerge dunque l'importanza che la suscettibilità genetica individuale ha nello sviluppo del tumore. La difficoltà di diagnosticare in tempo questo tumore, i limitati approcci terapeutici ad oggi a disposizione, nonché la rapida progressione della neoplasia, impongono la necessità di comprendere i meccanismi molecolari coinvolti nella carcinogenesi e nella chemio resistenza. Fondamentale a tal proposito è l'identificazione delle alterazioni cromosomiche tipiche del mesotelioma, nonché dei geni ivi contenuti. Al fine di migliorare le conoscenze in merito, sono stati raccolti tutti gli articoli in cui il mesotelioma è stato analizzato attraverso ibridazione genomica comparativa (CGH). A seguito della elaborazione statistica effettuata su un totale di 8 linee cellulari e 179 tessuti di mesotelioma è stato possibile identificare quali sono i cromosomi che più comunemente mostrano alterazioni e riarrangiamenti nei pazienti di mesotelioma (tipicamente i cromosomi 1, 9 e 22) e all'interno di essi quali sono le regioni

cromosomiche maggiormente colpite (ad esempio 1p, 9p, o 22q). Una molecola chiave che emerge dalle analisi condotte è la mesotelina. È stato osservato che il silenziamento transiente dell'espressione del gene della mesotelina determina una diminuzione del tasso di proliferazione cellulare ed una ridotta capacità invasiva della linea cellulare di mesotelioma Mero-14. Inoltre un effetto sinergistico sulla morte cellulare è stato ottenuto a seguito della combinazione con la somministrazione del cisplatino, chemioterapico di prima linea per i pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno.

Caratteristiche generali del Mesotelioma Pleurico Maligno

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) è un tumore molto aggressivo che origina dallo strato mesoteliale della pleura sierosa. Resistente alle convenzionali terapie, l'esito della malattia è infausto, con una sopravvivenza media che va dai 9 ai 17 mesi di vita (Varin et al., 2010). Il MPM inizialmente si localizza nei segmenti pleurici basali e dorsali, poi diffonde coinvolgendo gli spazi pleurici ed associandosi ad un cospicuo versamento, nonché all'invasione diretta delle strutture toraciche. Il polmone colpito viene permeato e circondato da uno spesso strato di tessuto neoplastico gelatinoso, di colore grigio-rossastro.

In base alla prevalenza del tipo cellulare in cui il mesotelioma si è differenziato (cellule epiteliali o cellule stromali di tipo mesenchimale), si distinguono tre tipi istologici principali di mesotelioma:

- epiteliomorfo (il 50% dei casi): caratterizzato da cellule cuboidali, cilindriche o appiattite, che danno una struttura prevalentemente tubulare, papillare o tubulo-papillare. Le cellule epiteliomorfe hanno un citoplasma acidofilo e nuclei rotondi e vescicolari con nucleoli prominenti;

- sarcomatoide: mostra fasci intrecciati di cellule fusate (simil-fibroblastiche) in uno stroma collageneo, spesso, più o meno estesamente ialinizzato;

- misto (bifasico): è l'aspetto istologico classico del mesotelioma maligno in cui le due componenti, epiteliale e a cellule fusate, coesistono.

Il decorso dei mesoteliomi è nella maggior parte dei casi molto rapido, accompagnato da un progressivo deterioramento delle condizioni generali.

Riconosciuto per la prima volta nel 1870, il mesotelioma pleurico maligno è stato fino agli inizi degli anni '50 un tipo di tumore estremamente raro e quasi sconosciuto. Nel secondo dopo-guerra si è tuttavia osservato un forte incremento dell'incidenza, che è stato successivamente attribuito all'utilizzo di amianto (Wagner et al., 1960; Carbone et al., 2002). Svareti autori hanno stimato che possa aumentare ulteriormente l'incidenza, in relazione al fatto che intercorre un lungo periodo di latenza tra l'esposizione al minerale e l'insorgenza della malattia (Varin et al., 2010).

I meccanismi d'ingresso delle fibre d'amianto sono essenzialmente tre: ingestione, contatto cutaneo ed inalazione. È comunque l'inalazione delle fibre in una dose che eccede la capacità dell'organismo a difendersi il meccanismo più pericoloso. Se le fibre di amianto interagiscono direttamente con i tessuti target (polmone, pleura), il tessuto stesso va incontro a produzione di radicali liberi e ad uno stato di infiammazione cronica. Tale condizione comporta la produzione di mediatori cellulari come le citochine che mediano la crescita e la differenziazione delle cellule e la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Si ritiene che il persistere dello stato infiammatorio a livello pleurico sia alla base dei meccanismi di mutazione e attivazione dei proto-oncogeni e dell'inattivazione dei geni soppressori tumorali, con conseguente degenerazione maligna (Upadhyay D, Kamp DW, 2003).

Da notare è inoltre l'irrelevanza della dose innescante la malattia: diversi casi di MPM sono stati riscontrati non solo in individui esposti a lungo all'asbesto, ma anche in operai esposti per brevi periodi di tempo. Oltre all'esposizione all'amianto, uno studio di Roushdy-Hammady ha dimostrato l'esistenza di soggetti con un'incrementata suscettibilità genetica al mesotelioma: è stato infatti riscontrato che in Turchia, popolazioni di tre villaggi egualmente esposti all'amianto, presentavano diversa incidenza di sviluppare MPM. Indagando i casi di mesotelioma familiare in 526 individui ed estendendo l'analisi per 6 generazioni, sembra emergere che la suscettibilità all'MPM sia trasmissibile con un pattern di ereditarietà di tipo autosomico dominante (Roushdy-Hammady et al., 2001).

Le infezioni da Polyomavirus SV40 sono un altro fattore di rischio che potrebbe interagire con l'esposizione all'amianto, anche se a tutt'oggi non esistono delle chiare evidenze. L'SV40 è un virus a DNA ad alto potere oncogeno conferitogli da due antigeni: Tag e tag. Tale virus è in grado di inattivare l'oncosoppressore p53 e di

bloccare il processo di apoptosi cellulare portando a maggiore instabilità delle cellule ed all'espansione dei cloni maligni. Sembra che l'infezione da SV40, peraltro diffusasi per la contaminazione di vaccini contro la poliomielite (Hilleman MR., 1998), incrementi di quattro volte il rischio di sviluppare mesotelioma in soggetti ex-esposti all'amianto, agendo quindi più propriamente come un cofattore di rischio (Carbone et al., 2002; Cristaudo et al., 2005).

Il genoma umano e la CGH applicata al mesotelioma

Così come la fisica identifica nell'atomo il più piccolo oggetto che rappresenta tutte le proprietà della materia, e la biologia identifica nella cellula la struttura più piccola capace di compiere tutte le funzioni di un organismo, nello stesso modo la genetica identifica nel gene l'unità funzionale dell'ereditarietà biologica, ossia l'unità di informazione genetica, capace di replicarsi, mutare, trasferirsi da una generazione all'altra, esprimersi, adattarsi all'ambiente e partecipare al processo evolutivo.

A loro volta i geni si trovano, all'interno del nucleo della cellula, sui cromosomi, filamenti di natura proteica su cui poggia la molecola del DNA. L'insieme di tutti i geni presenti in un nucleo, e quindi in un intero organismo, costituisce il suo genoma. Il genoma umano è dato da 23 coppie di cromosomi, che costituiscono la 'libreria' dell'informazione ereditaria, in cui ogni libro corrisponde a un cromosoma. In un organismo sano esiste un perfetto equilibrio fra vita e morte cellulare; le cellule si sviluppano, assolvono le loro funzioni e infine muoiono, mentre altre si riformano; tale equilibrio viene mantenuto attraverso una rigida regolazione dei succitati processi e serve a garantire che gli organi e i tessuti del corpo umano conservino la loro integrità. Alterazioni del patrimonio genetico delle cellule possono portare ad una incontrollata crescita delle cellule stesse a discapito dell'equilibrio che preserva l'integrità dell'organismo e a favore della nascita di neoplasie.

Fondamentale è dunque l'identificazione delle alterazioni genetiche che caratterizzano il mesotelioma. Una tecnica comunemente utilizzata in biologia molecolare è la comparative genomic hybridization (CGH), sviluppata per rilevare variazioni del numero di copie di geni specialmente in campioni oncologici. Il principio della tecnica si basa su una competizione per il legame su un supporto normale

(cromosomi in metafase) di due DNA genomici marcati con fluorocromi diversi. Un DNA è estratto dal paziente in esame mentre l'altro DNA è un pool di DNA genomico di riferimento. In questa competizione comparativa si leggerà in proporzione più DNA da testare in ogni locus se maggiore sarà il numero di copie presenti in quel locus rispetto al numero di copie presenti nel DNA genomico di controllo. Viceversa se ne leggerà meno se minore sarà il numero di copie presenti in quel locus rispetto al numero di copie presenti nel DNA genomico di controllo. Il risultato viene espresso dal rapporto delle 2 fluorescenze. In caso di numero di copie normali avrò 2 copie di DNA da testare e 2 copie del DNA di controllo genomico, per cui il rapporto tra i 2 fluorocromi $2/2$ è pari a 1. In caso di trisomia del DNA da testare il rapporto sarà pari a 1,5 e cioè $3/2$. Viceversa in caso di monosomia il rapporto sarà pari a 0,5 e cioè $1/2$. L'intensità della fluorescenza è quantificata da particolari analizzatori di immagine che calcolano e confrontano i segnali emessi dal DNA campione e dal DNA di riferimento. Questa tecnica permette, quindi, di rivelare tutte le possibili anomalie di un corredo genetico, come per esempio le regioni con delezioni o amplificazione genica e i riarrangiamenti sia intra- sia inter-cromosomici.

Scopo del progetto di ricerca e lavoro svolto

Sono attualmente in corso alcuni studi clinici volti a valutare l'efficacia di nuove modalità terapeutiche. In assenza di un'efficiente strategia per la cura di tale neoplasia, impelle la necessità di comprendere i meccanismi molecolari coinvolti nella carcinogenesi e nella chemioresistenza, cosa che potrebbe conseguentemente aiutare a sviluppare nuove strategie terapeutiche (Varin et al., 2010). Un metodo chiave potrebbe essere costituito dalla identificazione delle alterazioni cromosomiche tipiche del mesotelioma, nonché dei geni ivi contenuti.

Per questo, la strategia adottata dall'Unità di Genetica di Pisa è stata quella di effettuare un'estesa *review* della letteratura, focalizzata sugli studi di CGH (Tabella 1) al fine di identificare le alterazioni cromosomiche più comuni nei pazienti di mesotelioma, nonché, all'interno di esse, quelle correlate con una prognosi peggiore. Sono stati poi ricercati geni in esse contenuti che possono essere considerati potenziali geni target per il mesotelioma.

References	Technique employed	Cell line Epithelioid	Cell line Sarcomatoid	Cell line Biphasic	Tissues Epithelioid	Tissues Sarcomatoid	Tissues Biphasic
Kivipensas P. <i>et al.</i>	CGH	3		3	2		3
Björkqvist A-M. <i>et al.</i>	CGH				8	1	18
Björkqvist A-M. <i>et al.</i>	CGH				19	5	10
Ascoli V. <i>et al.</i>	CGH				3	1	1
Krismann M. <i>et al.</i>	CGH				20	25	21
Musti M. <i>et al.</i>	CGH						1
Simon F. <i>et al.</i>	CGH				1		
Knuutila A. <i>et al.</i>	CGH					8	
Scattone A. <i>et al.</i>	CGH				6		
Schulten H.J. <i>et al.</i>	CGH	1	1				
Lindholm P.M. <i>et al.</i>	CGH				15	8	3

Tabella 1: Rappresentazione schematica degli studi di CGH valutati nella presente analisi.

Data la rarità del tumore, i pochi articoli pubblicati e, soprattutto, il basso numero di campioni analizzati in ciascuno di essi, al fine di avere un quadro che fosse il più esteso e completo possibile, sono state unite tutte le informazioni derivanti da ogni singolo articolo selezionato, raccogliendo ed analizzando un totale di 8 linee cellulari e 179 tessuti di pazienti affetti da mesotelioma. Per ciascun campione tessutale ed ogni linea cellulare riportati nei manoscritti, sono state quindi registrate tutte le alterazioni cromosomiche identificate. Attraverso dei calcoli matematici è stato possibile identificare quali sono i cromosomi che più comunemente mostrano alterazioni e riarrangiamenti nei pazienti di mesotelioma (tipicamente i cromosomi 1, 9 e 22) e all'interno di essi quali sono le regioni cromosomiche maggiormente colpite (ad esempio 1p, 9p, o 22q). Data la bassa sopravvivenza legata a tale neoplasia, il passo successivo è stato quello di identificare quali delle alterazioni cromosomiche fossero correlate maggiormente con la sopravvivenza dei pazienti. Attraverso ulteriori calcoli statistici, è stato osservato che la perdita di: 1p / 4p o il guadagno di: 7pter-7q31.2 / 8q risulta associata ad una minore sopravvivenza dei pazienti con MPM rispetto a quelli che non sono portatori di nessuno di questi riarrangiamenti. La ricerca successiva dei

potenziali marcatori che mappano sulle regioni cromosomiche tipicamente alterate nel mesotelioma pleurico maligno, ha permesso di identificare i geni coinvolti nel *pathway* della adesione focale, come geni fondamentali per la progressione del mesotelioma. Per adesione focale si intende la capacità che le cellule tumorali hanno di interagire con il loro “contorno sano e di sostegno”, attraverso la produzione di una miriade di molecole, andando a formare dei complessi circuiti di comunicazione in grado di tenere vivo il tumore. Una di queste molecole è rappresentata dalla mesotelina, tipicamente espressa nel tumore ovarico, nell’adenocarcinoma pancreatico e nel mesotelioma, la sua espressione non risulta così elevata nella pleura sana.

Attraverso tecniche di silenziamento genico, volte a spegnere l’espressione del gene della mesotelina, è stato possibile analizzare il fenotipo delle cellule maligne di mesotelioma. La mancanza di espressione del gene target determina una significativa riduzione della proliferazione delle cellule di mesotelioma nonché della loro capacità di metastatizzare. Inoltre un effetto sinergistico sulla morte cellulare è stato ottenuto a seguito della combinazione con la somministrazione del cisplatino, chemioterapico di prima linea per i pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno.

In conclusione, *pathways* come quello della “*focal adhesion*” risultano profondamente alterati nel mesotelioma. Per questo è fondamentale analizzare il ruolo della mesotelina così come di altri geni ivi coinvolti in quanto potrebbero costituire dei promettenti targets terapeutici.

Bibliografia

Ariad S, Barchana M, Yukelson A, Geffen DB. *A worrying increase in the incidence of mesothelioma in Israel*. IMAJ 2000 2, 828–32.

Bianchi C, Brollo A, Ramani L, Bianchi T. *Malignant mesothelioma in Europe*. Intl J Med Biol Environ 2000 28, 103–7.

Bianchi C, Ramani L, Bianchi T. *Malignant mesothelioma in Europe and the Mediterranean region*. Int J Cancer Suppl 2002 13, 420 (abstract).

Bianchi C, Bianchi T. *Malignant Mesothelioma: Global incidence and Relationship with asbestos.* Industrial Health 2007, 45, 379-387.

Burdorf A, Järholm B, Englund A. *Explaining differences in incidence rates of pleural mesothelioma between Sweden and The Netherlands.* Int J Cancer 2005 113, 298–301.

Carbone M, Pass HI. *Re: Debate on the link between SV40 and human cancer continues.* J Natl Cancer Inst. 2002 Feb 6;94(3):229-30.

Comité avisur sur l’amiante au Québec (2003) Épidémiologie des maladies reliées à l’exposition à l’amiante au Québec. Institut National de Santé Publique du Québec. <http://www.inspq.qc.ca>. Accessed April 30, 2004.

Cristaudo A, Foddis R, Vivaldi A, Buselli R, Gattini V, Guglielmi G, Cosentino F, Ottenga F, Ciancia E, Libener R, Filiberti R, Neri M, Betta P, Tognon M, Mutti L, Puntoni R. *SV40 enhances the risk of malignant mesothelioma among people exposed to asbestos: a molecular epidemiologic case-control study.* Cancer Res. 2005 Apr 15;65(8):3049-52.

Curin K, Saric M, Strnad M. *Incidence of malignant pleural mesothelioma in coastal and continental Croatia: epidemiological study.* Croat Med J 2002 43, 498–502.

Dianzani I, Gibello L, Biava A, Giordano M, Bertolotti M, Betti M, Ferrante D, Guarrera S, Betta GP, Mirabelli D, Matullo G, Magnani C. *Polymorphisms in DNA repair genes as risk factors for asbestos-related malignant mesothelioma in a general population study.* Mutat Res. 2006 Jul 25;599(1-2):124-34.

Furuya S, Natori Y, Ikeda R. *Asbestos in Japan.* Int J Occup Environ Health 2003 9, 260–5.

Gemignani F, Landi S, Vivant F, Zienolddiny S, Brennan P, Canzian F. *A catalogue of polymorphisms related to xenobiotic metabolism and cancer susceptibility.* Pharmacogenetics. 2002 Aug;12(6):459-63.

Goldberg M, Imbernon E, Rolland P, Gilg Soit Ilg A, Saves M, de Quillacq A, Frenay C, Chamming’s S, Arveux P, Boutin C, Launoy G, Pairon JC, Astoul P, Galateau-Salle F, Brochard P. *The French National Mesothelioma Surveillance Program.* Occup Environ Med 2006 63, 390–5.

Hagemeyer O, Otten H, Kraus T. Asbestos consumption, asbestos exposure and asbestos-related occupational diseases in Germany. *Int Arch Occup Environ Health* 2006 79, 613–20.

Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. *Glutathione transferases*. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:51-88.

Hilleman MR. *Discovery of simian virus 40 (SV40) and its relationship to poliomyelitis vaccines*. *Dev Biol Stand* 1998;94:183e90.

Hirvonen A, Pelin K, Tammilehto L, Karjalainen A, Mattson K, Linnainmaa K. *Inherited GSTM1 and NAT2 defects as concurrent risk modifiers in asbestos-related human malignant mesothelioma*. *Cancer Res*. 1995 Jul 15;55(14):2981-3.

Hirvonen A, Saarikoski ST, Linnainmaa K, Koskinen K, Husgafvel-Pursiainen K, Mattson K, Vainio H. *Glutathione S-transferase and N-acetyltransferase genotypes and asbestos-associated pulmonary disorders*. *J Natl Cancer Inst*. 1996 Dec 18;88(24):1853-6.

Huncharek M. *Genetic factors in the aetiology of malignant mesothelioma*. *Eur J Cancer*. 1995 Oct;31A(11):1741-7. Review.

Huuskonen MS, Rantanen J. *Finnish Institute of Occupational Health (FIOH): prevention and detection of asbestos-related diseases, 1987–2005*. *Am J Ind Med* 2006 49, 215–20.

Ismail-Khan R, Robinson LA, Williams CC Jr, Garrett CR, Bepler G, Simon GR. *Malignant pleural mesothelioma: a comprehensive review*. *Cancer Control*. 2006 Oct;13(4):255-63. Review.

Kjaergaard J, Anderson M. *Incidence rates of malignant mesothelioma in Denmark and predicted future number of cases among men*. *Scand J Work Environ Health* 2000 26, 112–7.

Kjellstrom TE. *The epidemic of asbestos-related diseases in New Zealand*. *Int J Occup Environ Health* 2004 10, 212–9.

Kovac V, Debevec M, Plaper-Vernik M, Debeliak A, Erzen J, Remskar Z, Kern I. *Malignant pleural mesothelioma (MPM) in Slovenia, 1980–1997*. *Lung Cancer* 2001 32 (Suppl 1), S57 (abstract).

Landi S, Gemignani F, Neri M, Barale R, Bonassi S, Bottari F, Canessa PA, Canzian F, Ceppi M, Filiberti R, Ivaldi GP, Mencoboni M, Scaruffi P, Tonini GP, Mutti

L, Puntoni R. *Polymorphisms of glutathione-S-transferase M1 and manganese superoxide dismutase are associated with the risk of malignant pleural mesothelioma.* Int J Cancer. 2007 Jun 15;120(12):2739-43.

Lee HS, Oei HP, Chia KS. *Asbestos in Singapore: country report. In: Proceedings of the Asbestos Symposium for the Asian Countries, September 26–27, 2002, Kitakyushu, Japan. Takahashi K, Lehtinen AS and Karjalainen A (Eds.).* J UOEH 2002 24 (Suppl. 2), 36–41.

Leigh J, Davidson P, Hendrie L, Berry D. *Malignant mesothelioma in Australia, 1945–2000.* Am J Ind Med 2002 41, 188–201.

Lopez Abente G, Hernandez-Barrera V, Pollan M, Aragonés N, Perez-Gomez B. *Municipal pleural cancer mortality in Spain.* Occup Environ Med 2005 62, 195–9.

Mándi A, Posgay M, Vadász P, Major K, Rödelsperger K, Tossavainen A, Ungváry G, Woitowitz HJ, Galambos É, Németh L, Soltész I, Egerváry M, Böszörményi Nagy G. *Role of occupational asbestos exposure in Hungarian lung cancer patients.* Int Arch Occup Environ Health 2000 73, 555–60.

Marinaccio A, Montanaro F, Mastrantonio M, Uccelli R, Altavista P, Nesti M, Seniori Costantini A, Gorini G. *Predictions of mortality from pleural mesothelioma in Italy: a model based on asbestos consumption figures supports results from age-period-cohort models.* Int J Cancer 2005 115, 142–7.

Melino G, Ciliberto G. *Argomenti di biologia molecolare vita, morte e miracoli.* Edizione 2006.

McElvenny DM, Darnton AJ, Price MJ, Hodgson JT. *Mesothelioma mortality in Great Britain from 1968 to 2001.* Occup Med 2005 55, 79–87.

Neuberger M, Vutuc C. *Three decades of pleural cancer and mesothelioma registration in Austria where asbestos cement was invented.* Int Arch Occup Environ Health 2003 76, 161–6.

Paek D. *Asbestos problems yet to explode in Korea.* Int J Occup Environ Health 2003 9, 266-71.

Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, Jones JR. *Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain.* Lancet 1995;345:535-539.

Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. *The European mesothelioma epidemic.* Br J

Cancer 1999;79(3/4):666-672.

Price B, Ware A. *Mesothelioma trends in the United States: an update based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Program data for 1973 through 2003.* Am J Epidemiol 2004 159, 107–12.

Rodriguez EI. *Asbestos banned in Argentina.* Int J Occup Environ Health 2004 10, 202–8.

Saric M. *Asbestos exposure and asbestos-related diseases in Croatia.* Eur J Oncol – Library 2004 3, 17–24.

Szeszenia-Dabrowska N, Wilczynska U. *General problems related to asbestos exposure in Poland.* Eur J Oncol- Library 2004 3, 33–41.

Ulvestad B, Kjaerheim K, Moller B, Andersen A. *Incidence trends of mesothelioma in Norway, 1965–1999.* Int J Cancer 2003 107, 94–8.

Upadhyay D, Kamp DW. *Asbestos-induced pulmonary toxicity: role of DNA damage and apoptosis.*

Exp Biol Med (Maywood). 2003 Jun;228(6):650-9.

Vaishnav AK, Gollob J, Gamba-Vitalo C, Hutabarat R, Sah D, Meyers R, deFougerolles T, Maraganore J. *A status report on RNAi therapeutics.* Silence. 2010 Jul 8;1(1):14.

Varin E, Denoyelle C, Brotin E, Meryet-Figuière M, Giffard F, Abeilard E, Goux D, Gauduchon P, Icard P, Poulain L. *Downregulation of Bcl-xL and Mcl-1 is sufficient to induce cell death in mesothelioma cells highly refractory to conventional chemotherapy.* Carcinogenesis. 2010 Jun;31(6):984-93. Epub 2010 Feb 8.

Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. *Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province.* Br J Ind Med. 1960 Oct;17:260-71.

Weill H, Hughes JM, Churg AM. *Changing trends in US mesothelioma incidence.* Occup Environ Med 2004 61, 438–41.

Lory Santarelli, Marco Tomasetti

***Il significato clinico dei biomarcatori
molecolari nella sorveglianza sanitaria
degli ex esposti ad asbesto***

*Relazione alla Seconda Conferenza Internazionale
“Lotta all’amianto: il diritto incontra la scienza”
Auletta dei Gruppi Parlamentari della Camera dei Deputati,
Roma, 20-21 marzo 2014*

Il significato clinico dei biomarcatori molecolari nella sorveglianza sanitaria degli ex esposti ad asbesto

Lory Santarelli, Marco Tomasetti

Medicina del Lavoro - Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari - Università Politecnica delle Marche; Clinica di Medicina del Lavoro - Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona

Riassunto

La sorveglianza sanitaria di una popolazione ad alto rischio di sviluppare neoplasie asbesto correlate quale è quella dei lavoratori ex esposti ad amianto risulta complessa e spesso inefficace nel caso del mesotelioma maligno (MM). Questo tumore è infatti tanto subdolo nell'insorgenza quanto veloce e brutale nell'evoluzione da risultare di difficile diagnosi e terapia. A tutt'oggi, la diagnosi precoce dei tumori rappresenta un efficace approccio per un'efficiente terapia e di conseguenza per una migliore prognosi della malattia. La possibilità di testare in modo non invasivo nel sangue periferico marcatori biologici che compaiono con i cambiamenti delle fasi precoci di insorgenza del cancro rivelandone la presenza in fase pre-clinica, costituisce un notevole vantaggio per la diagnosi di ogni tipo di neoplasia, tanto più in uno dei tumori più aggressivi quale è il MM.

Abbiamo identificato una associazione di marcatori biologici che sembrano in grado di rivelare l'insorgenza del MM nelle prime fasi di sviluppo. La combinazione dei livelli sierici di questi marcatori indicativa della presenza del tumore allo stadio pre-clinico, può allertare ed indirizzare il medico addetto alla sorveglianza sanitaria degli ex esposti nella scelta di indagini decisive, tra cui la TC ad alta risoluzione, in una fase in cui l'assenza di sintomi non ne suggerirebbe l'esecuzione per motivi protezionistici.

Dati preliminari ottenuti nel nostro laboratorio su animali da esperimento sembrano inoltre fornire una qualche utilità per una terapia molecolare efficace in questa neoplasia così aggressiva da risultare quasi sempre mortale in tempi brevi.

Testo

Negli ultimi anni si è osservato un aumento progressivo della casistica del mesotelioma maligno (MM) tra i lavoratori ex esposti ad amianto e la previsione per i paesi, dell'Europa occidentale è di circa 250.000 morti nei prossimi 30-35 anni. Si stima inoltre che il MM continuerà a mietere vittime tra i lavoratori per ancora molti anni nei paesi in via di sviluppo dove la regolamentazione locale in materia è scarsa o inesistente per cui l'estrazione e l'utilizzo del minerale è addirittura in aumento. Recentemente si è osservato un notevole aumento di casi di MM attribuibili, con alta probabilità, ad esposizioni ambientali e ad esposizioni lavorative misconosciute (Bayram & Bakan, 2014; Lacourt et al , 2014).

Il MM è un tumore fortemente aggressivo ad insorgenza subdola che nella quasi totalità dei casi ne impedisce la diagnosi nelle fasi iniziali, è resistente alle terapie convenzionali oggi disponibili quali quella chirurgica (Bovolato et al, 2014), chemiologica (Christoph & Eberhardt, 2014) immunologica e radiante e risponde scarsamente alla combinazione di esse (Papaspyros & Papaspyros, 2014; Hasegawa 2014). Il MM concede inoltre un breve tempo di sopravvivenza dal momento della diagnosi portando a morte dopo 6 -18 mesi nella maggioranza dei casi (Aziz et al 2002; Nakas & Waller, 2014). Per tali motivi molti sforzi sono stati fatti per individuare metodi innovativi per la diagnosi precoce e nuove strategie terapeutiche.

Nell'attesa della messa a punto di una valida terapia, il poter cogliere tempestivamente il momento della comparsa di un MM costituisce l'unica speranza di mettere in atto gli interventi terapeutici attualmente a disposizione in una fase della malattia tanto precoce da ottenere un miglioramento della prognosi ed un allungamento dei tempi di sopravvivenza nel rispetto della qualità di vita.

A tale scopo, i biomarcatori sierici rappresentano un buono strumento non invasivo ed a costo contenuto, in grado di individuare precoci cambiamenti molecolari associati all'insorgenza del tumore e in grado inoltre di fornire informazioni sull'efficacia terapeutica nella gestione della malattia conclamata permettendo di monitorare andamento, velocità di progressione e/o ripresa della patologia. Per di più i

biomarcatori sierici possono fornire un valido aiuto in corso di sorveglianza sanitaria dei soggetti esposti ad amianto indirizzando i medici nella scelta delle indagini più o meno invasive da effettuare e nella scelta della loro frequenza di esecuzione: argomento questo che alimenta un notevole dibattito tra gli esperti sul rapporto costi-benefici in termini sia di salute che di risorse economiche (Fasola et al 2007).

I marcatori biologici di neoplasia sono molecole che si formano durante la iniziazione e la progressione neoplastica nei diversi stadi di crescita. Negli ultimi anni, per il MM sono stati studiati, a livello mondiale, alcuni biomarcatori tra i quali la mesotelina (SMRPs). Quest'ultima è unanimemente riconosciuta dagli scienziati come l'unico biomarcatore ad alta specificità per la malattia. Tuttavia la mesotelina ha dimostrato di non avere una sensibilità sufficiente da costituire un aiuto valido per la diagnosi precoce (Hollevoet et al 2012; Cui et al 2014); infatti, il livello sierico di essa cresce solo nelle fasi già avanzate della proliferazione tumorale. È inoltre dimostrato che il dosaggio sierico di tale biomarcatore fornisce un'alta percentuale di falsi positivi e di falsi negativi. Per essere in grado di fornire una diagnosi precoce un biomarcatore ideale deve avere specificità pari al 100% ed essere quindi presente solo nei malati rispetto ai sani (non falsi positivi) e sensibilità pari al 100% ed essere quindi identificabile nella totalità dei malati (non falsi negativi). Una strategia per migliorare la prestazione di un biomarcatore è quella di associare ad esso la rilevazione di altri biomarcatori.

Recentemente nel nostro Laboratorio di Tossicologia Industriale abbiamo identificato due biomarcatori la cui espressione varia in risposta a cambiamenti epigenetici, pertanto definiti come marcatori epigenetici (Santarelli et al., 2011; Tomasetti et al., 2012). I cambiamenti epigenetici sono modifiche al DNA che avvengono in seguito a precoci trasformazioni cellulari, l'espressione di biomarcatori che compaiono in queste fasi presentano un'elevata sensibilità, pur mancando di specificità.

La combinazione di un marcatore altamente specifico del MM quale la mesotelina con altri marcatori ad alta sensibilità permette di stimare la comparsa di malattia in

maniera più precisa riuscendo a contenere ad una percentuale accettabile le false negatività e le false positività che si riscontrano in numero molto elevato con l'utilizzo di un solo biomarcatore.

Le modifiche epigenetiche indotte dall'interazione tra ambiente e genoma che si verificano al DNA sono le metilazioni e le acetilazioni istoniche capaci di controllare l'espressione genica (Lafon-Hughes L. et al, 2008). L'esposizione a tossici ambientali e/o lavorativi, quale l'amianto, può indurre modifiche epigenetiche con alterazione dell'espressione di oncogeni o oncosoppressori che "iniziano" le cellule alla trasformazione maligna (Mossman et al 2013).

I due marcatori epigenetici da noi identificati sono il microRNA-126 (miR-126) ed il gene metilato della Trombomodulina (Met-TM), entrambi circolanti a livello del sangue periferico. La combinazione di questi marcatori epigenetici con la mesotelina ha permesso di individuare un modello predittivo di malattia (3-biomarker model) capace di discriminare, tra la popolazione degli ex esposti, quelli ad alto rischio di sviluppare il MM (Fig 1). Tale capacità rilevata su modello matematico è in fase di validazione nei soggetti ex esposti che afferiscono alla nostra Clinica di Medicina del Lavoro (dati non mostrati). I soggetti della nostra casistica che hanno mostrato un alto rischio di malattia, secondo il modello elaborato, sono costantemente sottoposti a follow up dei biomarcatori ad intervalli ravvicinati e ad indagini di secondo livello personalizzate secondo l'andamento dei marcatori.

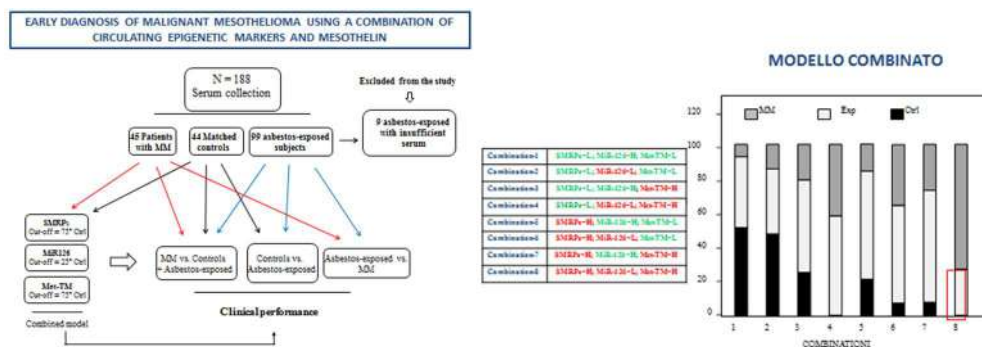


Fig. 1 – Rappresentazione schematica dell'arruolamento soggetti per la valutazione del modello predittivo a 3-biomarcatori (pannello di sinistra).

Distribuzione dei soggetti arruolati in base alla combinazione dei biomarcatori (pannello di destra). Nella combinazione 8, che corrisponde al massimo rischio di malattia, cadono la maggior parte dei pazienti con MM e soggetti ex-esposti con alta potenzialità di malattia evidenziati in rosso.

Biomarcatori come target terapeutici

E' ormai accertato che i biomarcatori applicati nella diagnosi precoce della neoplasia possano essere usati come obiettivi terapeutici. Questo è il caso del miR-126 la cui sotto espressione è stata indentificata in numerosi tumori ed identificata nel MM nel nostro laboratorio (Santarelli et al 2011). Abbiamo quindi ipotizzato che il ripristino di tale molecola nella cellula potesse inibire la crescita tumorale. In collaborazione con la Griffith University (Australia), abbiamo testato questa possibilità su animali da esperimento per valutarne le potenzialità terapeutiche (Tomasetti et al, 2014). Da questo studio è emerso che il ripristino del miR-126 in cellule tumorali di MM è in grado di determinare un cambiamento metabolico della cellula cancerosa coinvolgendo i mitocondri. Tale 'metabolic reprogramming' è associato alla soppressione del tumore quando fatto crescere in modelli animali (Fig. 2)

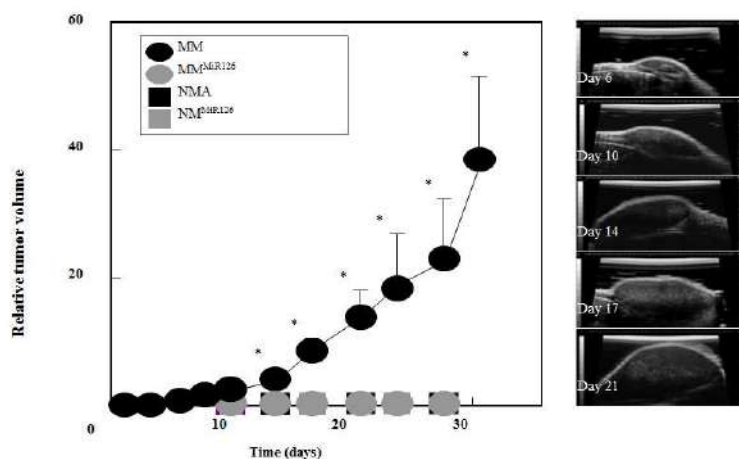


Fig. 2 Il miR-126 sopprime la formazione del tumore di mesotelioma maligno. Le cellule di mesotelioma con (MM^{miR-126}) e senza miR-126 (MM) sono state impiantate

nella sottocute di topi nudi, ed è stata valutata la curva di crescita del tumore (pannello di sinistra) e le immagini ecografiche della crescita tumorale (pannello di destra).

I risultati ottenuti offrono prospettive di terapia le cui possibilità di efficacia potranno essere verificate soltanto con la programmazione di un considerevole numero di esperimenti che necessariamente dovranno coinvolgere elevate professionalità.

Protocollo di sorveglianza sanitaria

Presso la nostra struttura universitario-ospedaliera, viene effettuata una sorveglianza sanitaria di lavoratori esposti ed ex esposti ad amianto quali soggetti ad alto rischio di ammalarsi di MM. Gli ex esposti ad amianto sono per lo più lavoratori in riposo pensionistico, spesso non hanno accesso una valida informazione che permetta loro di acquisire la giusta consapevolezza sugli effettivi rischi per la salute dovuti alla pregressa esposizione e vivono tra paura e senso di ineluttabilità. La richiesta di assistenza e consulenza da parte di questi lavoratori è forte e molte strutture italiane hanno risposto con l'offerta di programmi di sorveglianza medica che suppliscono alla mancanza di un protocollo sanitario nazionale in materia e a cui molti ex esposti aderiscono di buon grado.

Il nostro protocollo di sorveglianza sanitaria prevede consulenza di tipo medico, psicologico, comportamentale e si snoda in un controllo periodico con il fine principale di effettuare la diagnosi e la denuncia delle patologie asbesto correlate. In particolare il tentativo che perseguiamo è quello di individuare le neoplasie asbesto correlate in fase precoce. Il protocollo applicato (Fig.3) comprende un'accurata anamnesi lavorativa, un esame obiettivo mirato, le prove di funzionalità respiratoria con studio della diffusione alveolo-capillare (DLCO), e la valutazione laboratoristica di corpuscoli asbestosici nell'escreato. Recentemente nel monitoraggio dei lavoratori è stato aggiunto il dosaggio sierico dei 3-biomarcatori scaturiti dalla nostra ricerca laboratoristica. Dalla valutazione statistica dei 3-biomarcatori si sono stabiliti dei valori di probabilità di sviluppare la malattia. In base alla probabilità di sviluppo di malattia i soggetti sono sottoposti o meno ad indagini più approfondite con intervalli personalizzati.

Non viene trascurato l'aspetto psicologico con la valutazione del livello di informazione, del grado di auto-percezione dell'esposizione e conseguente stato di ansia, valutazione della presenza del fenomeno di anticipazione della morte o del meccanismo di rifiuto, al fine di fornire una valida consulenza di supporto nella ricerca di strategie cognitive e comportamentali da mettere in atto per fronteggiare la paura nei casi più sentiti.

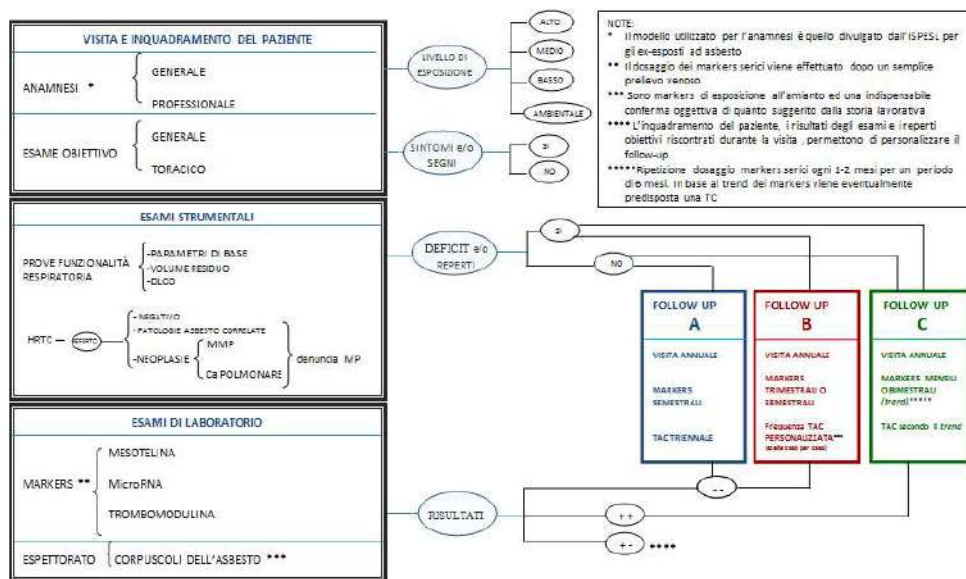


Fig3. Rappresentazione grafica del protocollo di sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti o ex-esposti ad amianto

In conclusione riteniamo che, lungi dall'alimentare false speranze di guarigione in soggetti già duramente provati da una terribile malattia quale è il mesotelioma maligno, sia necessario proseguire con determinazione ed energia in una attività di ricerca che pone dei buoni presupposti di gestione della popolazione lavorativa ad alto rischio di sviluppare la malattia nel tentativo di migliorare la prognosi dei casi di MM che potranno svilupparsi nei prossimi anni secondo le previsioni statistiche e fornire un'opportunità di recupero della salute che possa essere, se non definitivo, almeno parziale e caratterizzato da condizioni che configurino una qualità della vita accettabili.

Ringraziamenti

Un sentito ringraziamento all'INAIL Regione Marche per il prezioso contributo, ai direttori Dr. Bruno Adinolfi, Dr. Carlo D'Amato e Dr.ssa Antonella Onofri per la sensibilità mostrata nei confronti della nostra ricerca, al Dr. Roberto Rimini ed al Dr. Giuseppe Mariotti per il sostegno e l'incoraggiamento sempre dimostrati nei nostri confronti.

Un ringraziamento particolare ai lavoratori ex esposti ad amianto che accedono alla nostra Clinica e che hanno di buon grado acconsentito a sottoporsi ad indagini finalizzate all'attività di ricerca.

Bibliografia

Aziz T, Jilaihawi A, Prakash D. *The management of malignant pleural mesothelioma: single centre experience in 10 years.* Eur J Cardiothorac Surg. 2002;22(2):298-305.

Bayram M, Bakan ND. *Environmental exposure to asbestos: from geology to mesothelioma.* Curr Opin Pulm Med. 2014 May;20(3):301-7. doi: 10.1097/MCP.0000000000000053.

Bovolato P, Casadio C, Billè A, Ardisson F, Santambrogio L, Ratto GB, Garofalo G, Bedini AV, Garassino M, Porcu L, Torri V, Pastorino U *Does surgery improve survival of patients with malignant pleural mesothelioma?: a multicenter retrospective analysis of 1365 consecutive patients.* J Thorac Oncol. 2014 Mar;9(3):390-6. doi: 10.1097/JTO.0000000000000064.

Christoph DC, Eberhardt WE *Systemic treatment of malignant pleural mesothelioma: new agents in clinical trials raise hope of relevant improvements.* Curr Opin Oncol. 2014 Mar;26(2):171-81. doi: 10.1097/CCO.0000000000000053.

Cui A, Jin XG, Zhai K, Tong ZH, Shi HZ. *Diagnostic values of soluble mesothelin-related peptides for malignant pleural mesothelioma: updated meta-analysis.* BMJ Open. 2014 Feb 24;4(2):e004145. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004145.

Fasola G, Belvedere O, Aita M, Zanin T, Follador A, Cassetti P, Meduri S, De Pangher V, Pignata G, Rosolen V, Barbone F, Grossi F. *Low-dose computed tomography screening for lung cancer and pleural mesothelioma in an asbestos-exposed population: baseline results of a prospective, nonrandomized feasibility trial--an Alpe-adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group Study (ATOM 002).* Oncologist. 2007;12(10):1215-24.

Hasegawa S. *Extrapleural pneumonectomy or pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma.* Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Mar 19. [Epub ahead of print]

Hollevoet K, Reitsma JB, Creaney J, Grigoriu BD, Robinson BW, Scherpereel A, Cristaudo A, Pass HI, Nackaerts K, Rodríguez Portal JA, Schneider J, Muley T, Di Serio F, Baas P, Tomasetti M, Rai AJ, van Meerbeeck JP. *Serum mesothelin for diagnosing malignant pleural mesothelioma: an individual patient data meta-analysis.* J Clin Oncol. 2012 May 1;30(13):1541-9. doi: 10.1200/JCO.2011.39.6671.

Lacourt A, Gramond C, Rolland P, Ducamp S, Audignon S, Astoul P, Chamming's S, Gilg Soit Ilg A, Rinaldo M, Raheison C, Galateau-Salle F, Imbernon E, Pairon JC, Goldberg M, Brochard P. *Occupational and non-occupational attributable risk of asbestos exposure for malignant pleural mesothelioma.* Thorax. 2014 Feb 7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203744.

Lafon-Hughes L, Di Tomaso MV, Méndez-Acuña L, Martínez-López W. *Chromatin-remodelling mechanisms in cancer.* Mutat Res. 2008 Mar-Apr;658(3):191-214. doi: 10.1016/j.mrrev.2008.01.008.

Mossman BT, Shukla A, Heintz NH, Verschraegen CF, Thomas A, Hassan R. *New insights into understanding the mechanisms, pathogenesis, and management of malignant mesotheliomas.* Am J Pathol. 2013;182(4):1065-77. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.12.028.

Nakas A, Waller D. Predictors of long-term survival following radical surgery for malignant pleural mesothelioma. Eur J Cardiothorac Surg. 2014 Jan 30 [Epub ahead of print]

Papaspyros S, Papaspyros S *Surgical Management of Malignant Pleural Mesothelioma: Impact of Surgery on Survival and Quality of Life-Relation to Chemotherapy, Radiotherapy, and Alternative Therapies.* ISRN Surg. 2014 Feb 3;2014:817203. E Collection 2014.

Santarelli L, Strafella E, Staffolani S, Amati M, Emanuelli M, Sartini D, Pozzi V, Carbonari D, Bracci M, Pignotti E, Mazzanti P, Sabbatini A, Ranaldi R, Gasparini S, Neuzil J, Tomasetti M. Association of MiR-126 with soluble mesothelin-related peptides, a marker for malignant mesothelioma. PLoS One. 2011 Apr 1;6(4):e18232. doi: 10.1371/journal.pone.0018232.

Tomasetti M, Nocchi L, Staffolani S, Manzella N, Amati M, Goodwin J, Kluckova K, Nguyen M, Strafella E, Bajzikova M, Peterka M, Lettlova S, Truksa J, Lee W, Dong LF, Santarelli L, Neuzil J. MicroRNA-126 Suppresses Mesothelioma Malignancy by Targeting IRS1 and Interfering with the Mitochondrial Function. Antioxid Redox Signal. 2014 Apr 23. [Epub ahead of print]

Tomasetti M, Staffolani S, Nocchi L, Neuzil J, Strafella E, Manzella N, Mariotti L, Bracci M, Valentino M, Amati M, Santarelli L. Clinical significance of circulating miR-126 quantification in malignant mesothelioma patients. Clin Biochem. 2012 May;45(7-8):575-81. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.02.009.

CAPITOLO TERZO

L'USO DELL'AMIANTO IN ITALIA

- 1. Il catalogo dell'uso dell'amianto nei diversi comparti produttivi, macchinari ed impianti***
- 2. Sintesi delle rilevazioni epidemiologiche per singole attività produttive.***

1. Il catalogo dell'uso dell'amianto nei diversi comparti produttivi, macchinari ed impianti

Nota metodologica: la sintesi del catalogo dei settori di esposizione professionale a polveri e fibre di amianto è stata formulata sulla base delle esperienze di impegno nei procedimenti amministrativi e giurisdizionali per il conseguimento delle maggiorazioni contributive per esposizione ad amianto (art. 13 co. 7 e co. 8 L. 257/1992) e dei giudizi penali e civili, e sulla base degli stessi dati epidemiologici raccolti dall'ONA Onlus, incrociati anche con le rilevazioni epidemiologiche dettate dalla pubblicazione dei quattro Rapporti del ReNaM.

È fondamentale l'incrocio con le rilevazioni contenute nella banca dati Amyant, e le stime espositive, con la formulazione del giudizio tecnico con l'algoritmo dell'ente tedesco Berufsgenossenschaften.

L'Osservatorio Nazionale sull'Amianto ha sintetizzato la ripartizione dei casi di mesotelioma nei diversi settori:

ACQUA E GAS (Impianti di depurazione, potabilizzazione e distribuzione).

In questo comparto produttivo si è fatto uso di materiali contenenti amianto, ancora, purtroppo, presenti, con conseguenti ulteriori esposizioni di coloro che vi operano.

Così negli impianti di potabilizzazione, fino al 2000, sono stati utilizzati manufatti in cemento amianto (tranquillizzatori) per diminuire la pressione di accesso delle acque da depurare e passarle agli impianti per la depurazione.

Con la depurazione sono stati prodotti fanghi che sono stati presso-filtrati e contenevano fibre di crisotilo.

Il cemento-amianto è stato utilizzato per la costruzione di condotte a pressione per l'adduzione di acqua potabile di vari diametri. Prevalentemente è stato utilizzato amianto della varietà crocidolite. Anche alcune condotte per il gas di città sono state realizzate con lo stesso impasto di cemento amianto. Alcune condotte di metallo per gas sono state rivestite di corda in amianto, solitamente crisotilo, e successivamente incatramate per proteggerle dall'ossidazione.

Durante gli interventi di manutenzione e riparazione dei tubi della rete di distribuzione del gas (che non poteva essere sospesa) venivano utilizzati manufatti in

amianto (feltri, cartoni) e protezioni personali contro le fiamme che potevano svilupparsi dalle saldature del metallo, per piccole fuoriuscite di gas. L'impiego di condotte in cemento amianto per il trasporto di acqua potabile è ancora in atto. Le Aziende per la distribuzione dell'acqua di città hanno interrotto la posa di nuove condotte in cemento amianto che avevano in magazzino soltanto dopo il 2004. E' verosimile che l'impiego di guarnizioni e baderne sia stato interrotto dalla legge 257 del 1992.

AEROPLANI (Costruzione e manutenzione)

L'utilizzo di amianto negli aerei civili e militari ha determinato una vera e propria epidemia di casi di patologie asbesto correlati.

Contenevano amianto i materiali di attrito usati nei freni e nelle frizioni; i cartoni negli stipetti per la conservazione dei cibi caldi; l'utilizzo di teli di amianto durante la saldatura di parti metalliche; l'uso di guarnizioni che contenevano il minerale.

Anche in sede giudiziaria è emerso in modo incontrovertibile che gli aeromobili DC-8, DC-9, C-9, MD-80, DC-10, KC-10 ed MD-11, avevano parti e materiali contenenti amianto, quale coibente e nei materiali nelle aree sottoposte ad elevate temperature: motore, motore ausiliario (AUP), tubazioni dell'aria calda, freni e zone ad essi adiacenti. In particolare nei motori i materiali contenenti amianto venivano utilizzati come :

- isolanti termici di scatole metalliche, cavi, schermi termici, terminali;
- adesivi per sagome, segmenti, tubazioni e pannelli;
- fascette, guarnizioni e strisce isolanti.

Negli aerei militari l'amianto era utilizzato con funzione termoisolante tra la cabina di guida e il reattore, quando situato in posizione centrale.

Inoltre erano presenti pannelli in amianto per la insonorizzazione di tutti gli aeromobili.

Le maggiori esposizioni a polveri e fibre di amianto sono state registrate nella manutenzione degli aeromobili che avveniva negli hangar, suddivisi in vari reparti comunicanti tra di loro attraverso porte scorrevoli.

Sono state rilevate intense esposizioni nelle attività di manutenzione e revisione, innanzitutto nelle baie di ricovero degli aeromobili; nelle attività relative ai ceppi freni; nell'allestimento degli interni e nell'allestimento e disallestimento motori.

AGRICOLTURA

L'amianto è stato utilizzato anche nel settore agricolo.

I dati di sintesi permettono di evidenziare una percentuale pari al 1,9% di casi di mesoteliomi per n. 284 in questo settore.

Innanzitutto era presente nei ferodi dei freni e delle frizioni e nell'altra componentistica dei trattori e degli altri mezzi agricoli, e non erano infrequenti i casi di esposizione diretta per via dell'attività manutentiva che gli operatori prestavano direttamente.

Inoltre il crisotilo veniva utilizzato per confezionare filtri per il vino e in alcuni casi sono state utilizzate polveri di Balangero con presenza di fibre di amianto per la produzione di mangimi per polli e lettiere per animali da allevamento.

L'amianto è stato poi utilizzato nelle strutture delle stalle, dei pollai, dei magazzini agricoli, con conseguente aerodispersione di polveri e fibre e conseguente loro inalazione.

Inoltre in molte aree geografiche del Paese venivano utilizzati sacchi in juta che venivano riciclati e che avevano quindi residui di amianto, perché utilizzati per il loro trasporto.

Anche nella catena di vendita alimentare i sacchi di juta utilizzati erano quelli riciclati dal trasporto di amianto, per tutti gli anni '70, fino al loro completo degrado.

ALIMENTARE

I dati di sintesi permettono di evidenziare una percentuale pari al 2,1% di casi di mesoteliomi per n. 309 in questo settore.

Infatti, l'amianto veniva utilizzato nei panifici, pasticcerie e pizzerie, avevano coibentazioni dei forni in fiocco di amianto, e utilizzo del minerale anche per i sistemi di protezione individuali.

Erano in amianto anche i piani di cottura e si usavano guarnizioni in corda di amianto negli sportelli dei forni di cottura e anche nel servizio delle bevande venivano utilizzati filtri di amianto.

Le coibentazioni erano in amianto per isolare le strutture a caldo delle cucine, e per evitare i rischi di incendio.

Nella produzione del vino l'amianto veniva utilizzato per rivestire le cisterne e i cassoni; nella distillazione e produzione di birra, venivano utilizzati nella coibentazione di condotte e caldaie.

Così negli oleifici, industrie conserviere, casearie e mangimifici, l'amianto era presente nelle strutture, nelle coibentazioni, tra cui quelle delle caldaie e delle condotte per i fluidi e per i filtri, che erano in amianto.

Anche nella produzione di cioccolato e dolci veniva utilizzato l'amianto, oltre che nelle strutture e nelle coibentazioni dei forni, dei tubi e delle caldaie, e nei dispositivi individuali di protezione degli operatori, anche con talco in funzione antiadesiva che conteneva fibre di amianto.

Nelle lavorazioni di prodotti di apicoltura: miele, caramelle e cera (presenza di tubazioni coibentate e di "caldere", cioè una sorta di pentola in metallo, solitamente rame, coibentate con amianto), e anche in questo settore sono stati utilizzati sacchi in juta riciclati (ex-contenenti amianto) in mulini e mangimifici.

Comparto orto-frutta: rivestimento in amianto (malta cementizia) delle celle frigorifere, oltre che utilizzo ubiquitario.

AUTOVEICOLI (Riparazione parti meccaniche, carrozzeria, gomme)

I dati di sintesi permettono di evidenziare una percentuale pari al 4,1% di casi di mesoteliomi per n. 617 in questo settore.

Infatti, l'amianto è stato utilizzato prevalentemente nelle mescole di resine fenoliche, nei materiali da attrito (freni e frizioni), e nelle vernici antirombo (come carica inerte).

Inoltre erano di amianto friabile i cartoni, nastri, tele e corde, utilizzati per la coibentazione di alcune parti del motore o della carrozzeria.

Erano contaminate di fibre di amianto anche le cabine di guida di autocarri prodotti fino agli anni '70, in seguito alla degradazione dei manufatti in amianto (calze,

fasce) installati su parti di motore e veicolati all'interno delle cabine dal sistema di riscaldamento, particolarmente per gli autocarri con motore posizionato all'interno dell'abitacolo e segregato con "cofano" inserito tra i sedili di guida.

I pattini da attrito erano abrasivi per rendere nuovamente ruvida la superficie (ravvivatura) mediante carta vetro o lima.

I pattini da attrito dei freni a tamburo dei mezzi pesanti venivano sottoposti ad una leggera tornitura per calibrare la centratura sul tamburo. La lavorazione asportava del truciolo e liberava fibre in aria. La produzione di pattini da attrito contenenti amianto è stata vietata dalla legge 257/92 nel 1994 ed il loro utilizzo è proseguito fino ad esaurimento.

CARPENTERIA METALLICA

L'uso di amianto in questo comparto è stato molto variegato ed è stato sia diretto (realizzazione di strutture o impianti coibentati) sia indiretto (protezioni contro il calore radiante ed isolamento da contatto).

Le coibentazioni di strutture e impianti venivano effettuate da personale specializzato (coibentatori). I carpentieri intervenivano sui materiali contenenti amianto (MCA) durante le operazioni di aggiustamento e di manutenzione.

Per quanto riguarda l'uso indiretto, occorre richiamare l'impiego di cartoni e tessuti per la protezioni contro il calore. Per i lavori su grandi strutture metalliche, tra cui tubi, cisterne, reattori, venivano impiegate resistenze elettriche rivestite in amianto per il preriscaldamento delle parti da unire. Per rallentare il raffreddamento dopo saldatura venivano impiegati cuscini in tela di amianto riempiti di amianto in fibra o tessuti simili a coperte. Cuscini di fattura analoga venivano utilizzati per appoggiare le ginocchia su strutture calde in fase di saldatura. L'utilizzazione di protezioni contro il calore è verosimilmente proseguita per tutti gli anni '80. Le coibentazioni a spruzzo di strutture metalliche sono state effettuate fino alla fine degli anni '70, l'applicazione di coppelle in amianto è con molta probabilità proseguita anche nei primi anni '80.

CARROZZERIE (PRODUZIONE)

Nella produzione artigianale di autoveicoli per uso particolare, tra cui autocarri per vendita alimenti, autocarri ad uso speciale ed autobus, è stato impiegato amianto, in

forma di cartoni e tessuti, per l'isolamento della carrozzeria in metallo; i materiali erano inseriti tra questa e le parti interne del veicolo, oltre che nei diversi apparati (motore, ceppi freni, etc.).

CARROZZERIE (RIPARAZIONE)

Il massiccio utilizzo di componentistica e coibentazioni in amianto in tutti i veicoli, e di un impasto contenente amianto (il c.d. stucco), per la protezione delle zone circostanti le parti di carrozzeria oggetto di saldatura nel corso delle riparazioni, ha portato alla massiccia esposizione di polveri e fibre di amianto di tutti i carrozzieri.

CARTIERE

Anche in questo settore si è fatto un massiccio utilizzo di amianto: fin dalla istituzione della stampa, anche tutti i macchinari avevano componenti in amianto, oltre all'utilizzo, quale coibente, e per evitare rischi di incendi (con una pellicola che avvolgeva la carta, e anche nel momento della stampa).

Erano coibentate in amianto le caldaie e i condotti per i fluidi caldi.

Le cartiere acquistavano pure fibra amianto dalla cava di Balangero e anche i sacchi in tessuto di amianto riciclati sono stati utilizzati per la produzione della carta.

CASEIFICI

Anche nei caseifici è stato utilizzato amianto in matrice friabile e compatto: nelle strutture, nelle coibentazioni delle tubature e delle caldaie, e cioè nel sistema attraverso il quale l'acqua calda veniva convogliata alle paiole, tutte collegate a queste tubature, fino all'innesto.

CAVE O MINIERE

La miniera di Balangero è stata chiusa nel 1990, quelle dalla Valmalenco alla fine degli anni '70, la miniera di crocidolite di Wittenoom nell'Australia occidentale ha prodotto amianto dal 1948 al 1966, e anche in quest'ultima vi hanno lavorato molti italiani che poi si sono ammalati al loro rientro in Italia.

Ci sono state esposizioni a polveri e fibre di amianto nelle cave di ofioliti (pietre verdi), con crisotilo, e in alcuni casi anche con anfiboli.

La coltivazione di queste cave prosegue ancora oggi.

CEMENTIFICI

I dati di sintesi permettono di evidenziare una percentuale pari al 3,1% di casi di mesoteliomi per n. 468 in questo settore.

Gli impianti di produzione di cemento utilizzano forni solitamente riscaldati con combustibili fossili, con coibentazioni in amianto dei serbatoi e delle linee di trasporto del carburante, costituito anche da olii combustibili pesanti che debbono mantenere alte temperature per continuare ad essere liquidi.

Le coibentazioni erano realizzate con fiocco oppure con pannelli in amianto e attesa l'assenza di totale bonifica possono essere ancora a tutt'oggi presenti negli impianti produttivi.

Venivano prodotti manufatti in cemento-amianto e ciò è stato consentito fino all'aprile del 1994.

I manutentori degli impianti hanno fatto uso di guarnizioni e baderne in amianto per le flange delle tubature e MCA per coibentazione di parte di forni anche dopo l'aprile del 1994 e in ogni caso sono rimasti esposti per la riduzione allo stato pulverulento di materiali in amianto posti in opera prima dell'aprile del 1994.

CERAMICA IDROSANITARIA

Nel comparto ceramica idrosanitaria le coibentazioni di amianto risultavano in uso ai forni, sia come baderne delle porte dei forni a tunnel che come cordoni paracolpi dei carrelli di cottura dei pezzi. Per lo scarico dei pezzi ancora caldi erano in uso grembiuli e guanti di amianto. Nel comparto ceramica artistica erano in uso le medesime guarnizioni per le chiusure dei forni di cottura.

CHIMICA/PETROLCHIMICA/RAFFINERIE

I dati di sintesi permettono di evidenziare una percentuale pari al 1% di casi di mesoteliomi per n. 144 per il solo settore petrolchimico, cui vanno aggiunti poi i casi per il settore chimico.

Il sistema produttivo si basa ancora su vecchi stabilimenti, in cui l'amianto era stato utilizzato come coibente degli impianti e delle condotte per il trasporto di fluidi

caldi e nelle guarnizioni di vario genere, nelle vernici ad alta caloria e cioè contenenti amianto, e nella produzione di vinil-amianto a mattonelle di varie dimensioni e colori. Le coibentazioni erano realizzate con coppelle, pannelli in amianto ed anche fiocco sciolto e laddove queste non siano state già bonificate vi è la possibilità che siano ancora in opera.

Ancora a tutt'oggi si assiste alla presenza di materiali di amianto in questi stabilimenti, e si registra un trend di aumento di casi di mesotelioma e di patologie fibrotiche.

COMMERCIO

Amianto o materiali che lo contenevano sono stati venduti sia all'ingrosso sia al dettaglio. Le rivendite di articoli tecnici, di ferramenta e di mesticheria hanno commercializzato cartoni e tessuti inquadabili tra i materiali friabili. Sono stati venduti anche materiali compatti come guarnizioni in amiantite o materiali simili oltre a prodotti da attrito. I magazzini di vendita di materiali edili hanno commercializzato prevalentemente manufatti in cemento amianto ma anche sacchi di fibretta sciolta da utilizzare per impasti cementizi. I consorzi agrari hanno commercializzato sacchi prevalentemente in juta riciclati che erano stati utilizzati per il trasporto di amianto.

I negozi di vendita di armi ed articoli per la caccia avevano il magazzino per le munizioni rivestito di materiali isolanti. E' stato segnalato l'uso di amianto per questo tipo di isolamento che veniva a suo tempo prescritto dai vigili del fuoco. E' stata segnalata la presenza di strutture metalliche rivestite di amianto, principalmente crisotilo, spruzzato in alcuni edifici che ospitano la grande distribuzione commerciale. Al settore commercio potevano afferire piccole imprese che riciclavano sacchi di juta ex contenenti fibre di amianto.

CONCIA (delle pelli)

I dati di sintesi permettono di evidenziare una percentuale pari al 0,4% di casi di mesoteliomi per n. 57 per il settore.

È stata segnalata la presenza di coibentazioni dei condotti per il trasporto di fluidi caldi.

È stato dimostrato l'uso di talco (indicativamente fino alla fine anni '70) contaminato da fibre di amianto con funzione antiadesiva del pellame lavorato.

DAS – PASTA PER MODELLARE

Segnalata ed accertata presenza di amianto in fibra della varietà crisotilo acquistato all'Amiantifera di Balangero nella pasta per modellare commercializzata sotto il nome di DAS. Questo articolo è stato prodotto in polvere dal 1962 al 1965 e conteneva dal 25 al 30% di amianto. La polvere veniva impastata con acqua prima dell'uso ed era lavorabile per alcune ore prima dell'indurimento definitivo. Dalla metà degli anni '60 il DAS fu prodotto in pasta pronta all'uso. L'amianto fu utilizzato ancora come rinforzo strutturale fino a tutto il 1975 dopodichè al suo posto fu introdotta fibra di cellulosa.

Le occasioni di esposizione per gli utilizzatori si verificavano durante l'impasto con acqua del DAS in polvere e nelle fasi di rifinitura, sia per quello in polvere che per quello in pasta.

EDILIZIA

I dati di sintesi permettono di evidenziare una percentuale pari al 15,2% di casi di mesoteliomi per n. 2277 in questo settore.

I materiali contenenti amianto (lastre, tubi, canne fumarie, serbatoi e altri manufatti in fibrocemento compresi arredi per esterno: cucce da cani, fiore, ecc.) e le mattonelle di vinil-amianto per i pavimenti sono state utilizzate per le costruzioni residenziali, per gli edifici pubblici, tra i quali anche gli ospedali e le scuole.

Sono stati utilizzati anche materiali in amianto friabile, per la protezione dal fuoco di strutture edilizie e in particolare spruzzati sulle strutture in metallo, sia quelle portanti, sia quelle per i controsoffitti e nelle intercapedini dei caminetti coibentati.

La produzione di manufatti in cemento amianto è terminata solo nell'aprile del 1994, per effetto dell'entrata in vigore della L. 257/92 e tuttavia la gran parte dei materiali contenenti amianto, posti in opera, sono ancora presenti, e determinano rilascio e aerodispersione di polveri e fibre di amianto.

I materiali di amianto sono presenti anche nelle coperture, sia perché utilizzato come rinforzo nel bitume, sia nelle onduline, nelle malte per intonaci e negli stucchi, che sono stati rinforzati con fibretta di amianto, per impedire le screpolature.

L'amianto veniva spruzzato negli intonaci fino a tutti gli anni '70 e utilizzato nelle malte per il rivestimento esterno delle condotte di aria.

ELETTRODOMESTICI

Anche gli elettrodomestici erano composti con materiali contenenti amianto: i ferri da stiro, le cucine elettriche e a gas, i forni, le lavatrici, avevano la loro componentistica in amianto e veniva utilizzato pure nelle coibentature.

Era presente amianto in cartone nei tostapane e negli asciugacapelli (phon e casco).

Nell'attività di manutenzione di questi elettrodomestici si veniva a determinare aerodispersione di polveri e fibre di amianto e quindi esposizione dei diversi operatori.

ELICOTTERI

Erano coibentate in amianto la scatola del rotore e ogni 30 ore di volo doveva essere smontata e revisionata, e sempre in amianto erano realizzate tutte le guarnizioni e le stesse pannellature inserite nei pianali.

Il tutto fino ai tempi più recenti, con esposizione professionale a polveri e fibre di amianto dei tecnici e anche del personale di volo (piloti e altri operatori), tanto è vero che solo in seguito alla segnalazione dell'Osservatorio Nazionale Amianto si è dato corso alla sospensione delle attività che comportavano esposizione al minerale.

ENERGIA ELETTRICA (Produzione e distribuzione)

I dati di sintesi permettono di evidenziare una percentuale pari al 2,4% di casi di mesoteliomi per n. 244 in questo settore con l'aggiunta di quello relativo alla distribuzione di gas.

Si tratta di un comparto dove più massiccio è stato l'utilizzo di amianto: nelle centrali termoelettriche e geotermiche, per le coibentazioni delle turbine (a gas ed a vapore), nei generatori di vapore (caldaie) e nei condotti per il trasporto di fluidi caldi. Si trattava di materiali friabili, quali coppelle, fiocco, pannelli ed in misura minore di

tessuti. Erano coibentati in amianto friabile i vapordotti. L'amianto veniva utilizzato per ogni forma di guarnizione.

Il Ministero del lavoro ha emanato l'atto di indirizzo, al fine di permettere ai lavoratori del settore di ottenere la certificazione di esposizione ad amianto.

Nella rete di distribuzione dell'energia elettrica si è fatto uso di materiali compatti ed in misura minore di materiali friabili nei caminetti speggni-fiamma dei grandi contattori. È segnalata inoltre la presenza di "pavimenti galleggianti" in cemento amianto nelle centraline e cabine elettriche. Segnalata anche la presenza di manufatti in amianto a scopo "speggni-fiamma" nelle canalette di posa dei cavi elettrici. L'uso di nuove coibentazioni in amianto si è protratto per almeno tutti gli anni '70.

FARMACEUTICA

Nell'industria farmaceutica è stato fatto uso di amianto, tanto è vero che i lavoratori di questa industria, molti dei quali concentrati in provincia di Latina, hanno ottenuto sentenze di riconoscimento dell'esposizione superiore alle 100 ff/l per oltre dieci anni e sono stati collocati in prepensionamento.

I materiali in amianto sono stati utilizzati nelle diverse strutture, nell'impiantistica, nelle coibentazioni e come isolante.

Nella struttura produttiva, l'amianto è stato utilizzato nei miscelatori delle materie prime, sotto forma di guarnizioni dei boccaporti di tenuta, sia nelle tubature che convogliavano liquidi e vapore tecnico, sotto forma di coppelle e coibentazioni in matrice friabile.

FELTRIFICI

È stato documentato l'uso, per un periodo limitato di tempo e intorno agli anni '70, di filato di amianto aggiunto a filato di lana per la produzione, con telai a navetta, di feltri utilizzati nelle cartiere.

FORZE ARMATE

L'amianto è stato largamente utilizzato nel settore delle Forze Armate.

I dati di sintesi permettono di evidenziare una percentuale pari al 4,1% di casi di mesoteliomi per n. 621 in questo settore.

Ci si riferisce innanzitutto alle navi militari, alle installazioni navali, e anche nell'aviazione militare e anche nell'esercito, dove nel kit fornito ad ogni singolo militare vi erano guanti in amianto, per la sostituzione della canna di mitragliatrice da guerra (es. Beretta MG-42-59): le indicazioni operative erano di sostituire la canna surriscaldata dopo l'esplosione di 250 colpi. Detti guanti erano, inoltre, in dotazione assieme a coperte sempre in amianto sui veicoli militari armati con sistemi di sparo "senza rinculo" che producevano una fiammata posteriore al momento dello sparo del proiettile.

L'amianto era presente e utilizzato nei carri armati, nelle stesse cucine da campo, e come isolante e antincendio nei depositi tra cui quelli di munizioni.

GOMMA/PLASTICA

I dati di sintesi permettono di evidenziare una percentuale pari allo 0,2% di casi di mesoteliomi per n. 187 in questo settore.

L'amianto friabile è stato utilizzato nelle coibentazioni di centrali termiche e nelle condotte per il trasporto di fluidi caldi.

È stato inoltre fatto uso di talco come antiadesivo dei manufatti prodotti, principalmente mescole. È segnalata la presenza di: "tessuto" d'amianto a protezione di stampi nello stampaggio a caldo di materie plastiche, "cartoni" di amianto per l'isolamento dei piani di supporto degli stampi caldi e delle resistenze elettriche per lo stampaggio/vulcanizzazione della gomma. Sono stati prodotti alcuni manufatti in gomma-amianto, composti da una lastra di gomma a cui veniva "accoppiato" tessuto di amianto crisotilo.

LABORATORI CHIMICI

Pannelli in amianto sono stati inseriti sotto i piani di lavoro di alcuni banchi di laboratori di analisi cliniche; MCA o feltri di amianto sono stati impiegati sui banchi di lavoro per protezione da sorgenti di fiamme libere. E' documentato l'uso di guanti, reticelle spandifiamma e guarnizioni delle porte dei fornelli e termostati.

LAPIDEI

Amianto presente nei forni per trattamenti termici di cottura e sinterizzazione del minerale. Impurezze di amianto sono presenti nelle ofioliti (marmo verde).

LATERIZI, PIASTRELLE ED ALTRI MATERIALI DA COSTRUZIONE IN COTTO (Produzione)

Baderne e guarnizioni in amianto sono state impiegate sui portelloni dei forni di cottura di laterizi e altri MCA per coibentazioni parziali degli stessi. Segnalato l'uso di protezioni individuali parziali ed integrali. La guarnizione di accoppiamento tra il bruciatore ed il forno era realizzata con corde e cartoni. Malte cementizie contenenti amianto sono state utilizzate per il rivestimento dei forni.

LOCALI DI PUBBLICA UTILITÀ

Sono stati trattati con amianto edifici "civili" di pubblica utilità come ad esempio teatri, cinema, ospedali, piscine ecc. in particolare per trattamenti antincendio, di assorbimento acustico ed anticondensa.

Solo in parte ci sono state delle bonifiche e molti dei materiali contenenti amianto sono ancora al loro posto.

L'Osservatorio Nazionale Amianto ha censito in più di 2.400 le scuole con presenza di materiali contenenti amianto ancora da bonificare.

Nei teatri è stato segnalato l'uso di tessuto in amianto per il confezionamento dei sipari ed amianto in fibra è stato talvolta utilizzato dagli sceneggiatori teatrali e del cinema per simulare le neviccate, oltre che nell'impiantistica, compresa quella elettrica (tanto è vero che tutti gli elettricisti del teatro La Scala di Milano sono deceduti per mesotelioma).

MATERIALE ROTABILE FERROVIARIO

I dati di sintesi permettono di evidenziare una percentuale pari al 3,4% di casi di mesoteliomi per n. 505 in questo settore.

Le Ferrovie dello Stato e le società del suo gruppo hanno fatto uso di amianto nei rotabili ferroviari e anche nelle stesse massicciate.

Fino alla metà degli anni '50 l'amianto è stato utilizzato solo nelle locomotive a vapore, e comunque nelle coibentazioni, e per il rivestimento con nastri e corde delle caldaie, per isolarle e per la protezione da rischi di contatto, e nella linea di riscaldamento a vapore a partire dagli anni '30 del secolo scorso.

Quest'ultimo sfruttava il vapore della locomotiva che poteva essere anche integrato da una carrozza caldaia. La condotta del vapore che correva sotto la carrozza era coibentata con lana di vetro ma i mezzi flessibili di accoppiamento erano rivestiti con nastro o corda di amianto. Pure di amianto era la guarnizione di tenuta sulle flange di accoppiamento.

Fino a tutti gli anni '80 tutti i rivestimenti erano in amianto, ed erano ancora in uso le locomotive a vapore.

Già dalla fine degli anni '40 è iniziato l'uso di amianto sotto forma di cartoni per l'isolamento delle scaldiglie del riscaldamento elettrico. Dalla metà degli anni '50 è iniziata la coibentazione sui nuovi rotabili con amianto spruzzato della varietà crocidolite. All'inizio degli anni '60 fu deciso di estendere questo tipo di coibentazione a tutte le carrozze circolanti, tanto che il loro numero complessivo ammontava a circa 8.000. I primi provvedimenti di prevenzione furono adottati a metà degli anni '80, e soltanto negli anni '90 vennero accantonate le carrozze che avevano la coibentazione della cassa in amianto friabile, e il programma di bonifica delle carrozze, affidata all'ISOCHIMICA di Avellino, alla FIREMA, e ad altre società, venne portata a termine soltanto all'inizio degli anni 2000.

Il condotto di scarico dei fumi dei locomotori diesel era realizzato con filotto di amianto. Il rischio di esposizione ha interessato i macchinisti di locomotive a vapore ma in particolare quelli di locomotive elettriche, i costruttori di rotabili fino alla fine degli anni '70, i manutentori di rotabili fino alla fine degli anni '90 ed in misura minore il personale viaggiante.

MEZZI DI SOLLEVAMENTO (ascensori, montacarichi, gru, impianti di teleferica e impianti di risalita)

È documentato l'uso di materiali da attrito contenenti amianto negli ascensori e la presenza di cemento amianto nei cunicoli di ascensori e montacarichi nonché l'uso di

fettucce nelle battute delle porte degli ascensori. Tutti i sistemi frenanti di tutte le gru incluse quelle a carroponete, erano realizzati con materiali in amianto.

Nell'industria siderurgica le cabine dei carroponete che operavano nelle aree a caldo erano coibentate ed è stata segnalata anche la coibentazione con amianto sia con cartoni posizionati all'interno con faccia a vista, sia con cartoni rinchiusi in sandwich di metallo.

MOVIMENTAZIONE MERCI / FACCHINAGGIO

L'amianto che è stato importato in Italia è transitato principalmente attraverso i porti di Trieste, di Livorno, di Genova, di Napoli, e delle altre strutture.

Fino alla fine degli anni '70 l'amianto veniva trasportato in sacchi di juta e in misura minore di lino e lo scarico avveniva manualmente: i sacchi venivano impilati, legati con corde e reti a mazze di 10/15 e calati sottobordo dove i portuali ad uno ad uno li caricavano sui mezzi di trasporto.

Solo alla fine degli anni '70 questi sacchi sono stati sostituiti con quelli di carta, juta sintetica e plastica.

Arrivavano già impilati su pallets e lo scarico veniva fatto imbracciandoli tal quali e posizionandoli direttamente sui mezzi di trasporto terrestri. Alla fine degli anni '70 ha subito un notevole incremento il trasporto a mezzo di containers evitando quindi una manipolazione diretta dei sacchi.

I sacchi di juta si rompevano per via del moto ondulatorio del mare, e nel corso del lungo trasporto e delle attività di carico e scarico e anche quando i sacchi rimanevano integri, comunque portavano al rilascio di polveri e fibre.

La situazione migliorò quando venne introdotto il trasporto attraverso i containers, in quanto veniva trasferiti immediatamente dalle navi ai mezzi di trasporto terrestri.

Vi sono notizie che il transito di amianto dai porti italiani sia proseguito fino al 1995, con molta probabilità per rifornire aziende dei paesi centro europei. Operazioni di facchinaggio venivano svolte anche nelle ditte che producevano cemento amianto. Le operazioni erano simili a quelle effettuate nei porti di arrivo della merce, le variazioni temporali già descritte per i porti valgono ovviamente anche per quelle effettuate all'arrivo della merce a destinazione.

NAVALMECCANICA E GRANDI NAVI IN FERRO

I dati di sintesi permettono di evidenziare una percentuale pari al 1,7% di casi di mesoteliomi per n. 254 in questo settore.

Nei mezzi di navigazione sia civili che militari è stato fatto in passato largo uso di amianto e di materiali che lo contengono.

Ancora oggi l'amianto è presente a bordo di numerose navi e continua a rappresentare un serio problema di igiene del lavoro soprattutto durante le operazioni di riparazione navale. Le funzioni principali per cui l'amianto è stato utilizzato sono state le seguenti: coibentazione di strutture della nave e di condotte per fluidi, protezione dal fuoco, fonoassorbimento, antirombo e protezioni individuali durante l'effettuazione di alcune lavorazioni come ad esempio la saldatura. E' opportuno suddividere l'elenco dei materiali contenenti amianto nella navalmeccanica ed a bordo di navi in FRIABILI e COMPATTI.

FRIABILI sono da considerarsi tutti i materiali in amianto utilizzati per la coibentazione delle parti calde dell'apparato motore (collettori di scarico, tubazioni di adduzione del carburante, turbine, tubazioni del vapore e caldaie) e come antirombo isolante termico-tagliafuoco delle paratie interne. Il materiale friabile per eccellenza era costituito dalla fibra grezza, usualmente delle varietà anfiboliche (crocidolite, amosite), applicata a spruzzo sulle lamiere e sulle strutture dopo che queste avevano subito un trattamento antiruggine. Fibra grezza, usualmente di crocidolite, veniva utilizzata come riempimento di cuscini termoisolanti con involucro in tessuto di amianto, usualmente crisotilo, che servivano per il termo isolamento di flange di accoppiamento di tubi ed anche delle flange di accoppiamento delle grandi turbine, usualmente a vapore ed in numero più limitato a gas. Il termoisolamento di tubi veniva assicurato con coppelle preformate costituite da materiali di scarsa densità come fibra di amianto sia pressata sia inserita in matrici minerali molto deboli; tali componenti conferivano a questi manufatti una scarsa resistenza meccanica ed una conseguente alta friabilità. Tra i materiali friabili si annoverano anche i tessuti (teli, nastri, corde, filotti e baderne) con i quali venivano rivestiti tubi metallici per il trasporto di fluidi caldi ed anche freddi; in quest'ultimo caso l'amianto fungeva da anticondensa. Interessa precisare che il rivestimento di paratie interne non era univoco su tutte le navi in metallo, ma poteva subire sostanziali differenze a seconda del tipo di progetto, di natante e di richiesta del

committente. Lo schema seguito per la realizzazione di un rivestimento prevedeva l'applicazione di più strati costituiti ognuno da materiali di natura diversa:

1) vernice protettiva contro la formazione della ruggine ricoperta o meno da vernice ad elevato spessore (antirombo);

2) amianto floccato applicato a spruzzo o in alternativa materassino di lana minerale artificiale;

3) rete metallica intrecciata;

4) finitura esterna realizzata con varie modalità:

- intonaco in cemento rinforzato con fibra di amianto;
- cartone di amianto forato;
- tela in amianto verniciata;
- marinite laminata.

L'intonacatura con cemento amianto poteva essere realizzata mediante spruzzatura e finitura a cazzuola oppure con applicazione manuale con semplice cazzuola. Usualmente quest'ultimo tipo di finitura era utilizzato per le condotte termoisolati con coppelle rivestite da rete metallica. I vari tipi di navi avevano ed hanno tutt'ora necessità molto variegata di impiego di materiali isolanti. Per quanto riguarda l'apparato motore, comune a tutti i tipi di nave, i serbatoi e la linea di alimentazione del carburante devono essere termoisolati dato che i carburanti hanno necessità di essere mantenuti a temperature tali da renderli fluidi, intorno a 40° circa. Il monoblocco e le testate dei motori diesel sono raffreddati ad acqua, ma i collettori di scarico fumi, nonché i sistemi di sovralimentazione (turbosoffianti) hanno necessità di essere termoisolati con materiali resistenti a temperature molto elevate; in passato si usava amianto oggi si usano fibre ceramiche refrattarie. Il condotto di scarico fumi, il cosiddetto "fumaiolo", è coibentato per tutto il suo lungo percorso fino alla bocca di uscita. Le navi dotate di propulsione a vapore (turbonavi) erano molto diffuse fino agli anni '70. Grandi caldaie riscaldate con combustibili liquidi, che avevano sostituito il vecchio carbone, producevano il vapore che mediante turbine faceva muovere le eliche. Questo sistema prevedeva un intricato sistema di condotte che necessitavano di grandi quantitativi di materiali isolanti e resistenti a temperature elevate. L'amianto indubbiamente rispondeva bene a questi requisiti. Si stima che il quantitativo di amianto necessario alla coibentazione dell'apparato motore di una turbonave fosse in quantità

indicativamente triple di quello necessario alla coibentazione di un motore diesel. In tutte le navi l'apparato motore prevede barriere antifiamma che lo separano dal resto della nave. Un altro locale comune a tutte le navi che ha necessità di essere isolato da tutto il resto è la cucina dove possono trovarsi fiamme libere. Riguardo allo scafo una prima grande distinzione può essere fatta tra le navi militari e quelle mercantili. Le prime, essendo per loro natura possibilmente soggette al cosiddetto "fuoco nemico" devono prevedere un sistema complesso di compartimentazione per impedire la diffusione di incendi; inoltre la necessità di una efficace protezione dagli incendi è dovuta anche al fatto che nella stragrande maggioranza di navi militari è presente un deposito più o meno vasto di munizioni che per ovvi motivi deve essere ben protetto da incendi o surriscaldamenti. Per quanto riguarda i sommergibili, oltre ai termo isolamenti comuni a quelli delle navi, vi è la necessità di rivestire lo scafo, che in immersione è tutto a diretto contatto con l'acqua, con trattamenti anticondensa per garantire la vivibilità degli spazi interni. Anche tra le navi mercantili la necessità di impiego di materiali isolanti è alquanto variegata. Le navi passeggeri sono quelle che richiedono un alto numero di compartimentazioni per motivi antincendio e molte barriere fono isolanti per il contenimento del rumore dell'apparato motore, nonché termo isolamenti e trattamenti anticondensa degli alloggi. Sono tutte caratteristiche alle quali ben rispondeva l'amianto. Altre tipologie di navi mercantili, quali quelle per trasporti misti e le petroliere, presentavano un utilizzo di materiali isolanti a base di amianto per l'apparato motore e il blocco cabine e servizi per l'equipaggio, mentre detto utilizzo era limitato o assente del tutto nella parte di scafo (stiva, tank) destinata al contenimento della merce da trasportare. In una situazione intermedia si collocano i traghetti, nei quali gli hangar per gli autoveicoli avevano le pareti e i soffitti coibentati con amianto spruzzato. Grandi quantitativi di materiali contenenti amianto friabile sono inoltre stati utilizzati nei cantieri navali di costruzioni in ferro per necessità di ausilio al processo di costruzione dello scafo ed in particolare dai saldatori. Materiali resistenti al calore sono tutt'ora in uso durante le operazioni di saldatura, si tratta ovviamente di materiali isolanti non contenenti amianto. Le necessità di uso di materiali isolanti si ritrovano nel preriscaldamento di parti in metallo di massa diversa che devono essere unite mediante saldatura. Resistenze elettriche rivestite con calza di amianto venivano messe a contatto con le superfici metalliche fino a portarle alla temperatura richiesta dalla saldatura. In

taluni casi i saldatori potevano anche utilizzare cuscini isolanti per mantenere in temperatura il metallo e per evitare bruschi raffreddamenti delle saldature. Teli in amianto venivano utilizzati sia per la protezione di parti da non rovinare con schizzi di metallo fuso, sia come protezioni temporanee di altri lavoratori che si trovavano nelle vicinanze dei saldatori. Un uso classico dei teli in amianto era quello del rivestimento delle tavole dei ponteggi quando altri lavoratori si trovavano a lavorare ai piani sottostanti sulla stessa verticale del saldatore. La continua movimentazione e l'esposizione ad alte temperature di questi manufatti ne usuravano la consistenza tanto da richiederne un ricambio continuo.

I materiali COMPATTI utilizzati nella navalmecanica erano i seguenti: L'amiantite (presente sul mercato anche con il nome di sirite). Questo materiale costituito da un impasto di resina (gomma) e amianto veniva commercializzato in fogli e utilizzato per il confezionamento di guarnizioni. La friabilità di questo materiale aumentava dopo l'uso e disperdeva fibre, anche se in limitate quantità, soprattutto quando veniva rimosso con l'ausilio di utensili. La Marinite e l'Eternave erano costituiti da un impasto gessoso-cementizio, da amianto usualmente della varietà amosite, e da altre cariche inerti. Con questo materiale venivano prodotti pannelli che servivano per tamponature interne o per il rivestimento di superfici coibentate con amianto a spruzzo o con lane minerali artificiali. La compattezza di questi materiali non è comunque paragonabile a quella più elevata del vero e proprio cemento amianto, comunemente detto eternit. Questi materiali rilasciavano comunque copiosi quantitativi di fibre durante il taglio con seghe circolari o seghetti alternativi e peggio ancora durante la sagomatura, o quando, dopo la messa in opera, gli elettricisti li foravano per il passaggio di cavi e l'applicazione di componentistica elettrica. Lastre piane in cemento amianto di ridotto spessore per il rivestimento di paratie e porte coibentate. Le lastre denominate Petralit, prodotte anche dalla Eternit di Casale Monferrato, contenevano amianto delle varietà crisotilo e crocidolite. Il rivestimento esterno delle paratie e soffitti nonché di tubazioni coibentate con amianto o con lane minerali quando realizzato con un impasto di amianto e malte cementizie in proporzione fino a 1:2. I pavimenti in vinyl-amianto, una sorta di linoleum in formato mattonella costituito da un impasto di resina e amianto ad alto grado di compattezza. I pattini frenanti di qualsiasi genere, comunemente

chiamati ferodi. Anche nelle officine a terra si svolgevano lavorazioni con materiali contenenti amianto.

ORAFI, BIGIOTTIERI E ARGENTIERI

Nel settore, l'amianto veniva utilizzato nei piani di appoggio dei banchi da lavoro e nelle guarnizioni delle porte dei forni e delle bocche dei crogioli.

Era comune l'uso di spazzole sui piani di appoggio per il recupero delle polveri o piccoli residui dei metalli preziosi accumulatisi durante la lavorazione.

PENTOLAME

Forme in cemento amianto sono state utilizzate come supporto per le operazioni di saldo-brasatura dei fondi delle pentole.

PREFABBRICATI

Nella costruzione di piccole abitazioni prefabbricate, impiegate anche in situazioni di emergenza (terremoti) oltre al legno venivano usati pannelli di cemento-amianto installati attorno agli infissi e tra i due strati di legno.

Tanto è vero che si registrano casi di mesotelioma tra coloro che, dopo il terremoto del Belice, sono stati ospitati in baracche realizzate in amianto.

REFRIGERAZIONE

L'amianto è stato largamente utilizzato nella produzione e manutenzione degli impianti frigoriferi, quale coibente delle tubazioni di trasporto del gas e nelle guarnizioni di accoppiamento dei tubi con i compressori; relativamente frequente la manutenzione di quelli installati su grandi frigoriferi, a causa delle perdite di liquido dai compressori, con necessità di rimozione a secco delle vecchie guarnizioni.

SACCHIFICI

È documentata la riutilizzazione di sacchi già usati per il trasporto di fibra d'amianto. In alcuni sacchifici, oltre alla produzione di sacchi nuovi, si procedeva al recupero dei sacchi già usati tra i quali vi erano quelli che erano stati usati per il trasporto dell'amianto. Data la natura lanuginosa della fibra grezza di amianto è

facilmente comprensibile che questa penetrasse nella trama dei sacchi, in particolare di quelli di juta, e che vi potesse restare intrappolata per lungo tempo causando un lento rilascio durante il riutilizzo degli stessi per altri scopi.

SANITÀ

I dati di sintesi permettono di evidenziare una percentuale pari al 1,9% di casi di mesoteliomi per n. 280 in questo settore.

È noto che l'amianto, anche se in modeste quantità, sia stato utilizzato dagli odontotecnici nella microfusione a cera persa. Negli ospedali la presenza di amianto è stata accertata:

- negli apparecchi di sterilizzazione, nelle coibentazioni di condotte per aria trattata termicamente, nelle caldaie e condotte di vapore per il riscaldamento degli edifici;
- nelle lavanderie stirerie per la presenza di mangani e assi da stiro con coperte in amianto;
- nei carrelli riscaldati portavivande;
- nelle incubatrici per neonati;
- negli intonaci attigui i diversi macchinari utilizzati per la diagnosi (per esami TC, RX, etc.).

SIDERURGIA E LAVORAZIONE A CALDO DI METALLI

I dati di sintesi permettono di evidenziare una percentuale pari al 5,7% di casi di mesoteliomi per n. 862 in questo settore.

Negli impianti siderurgici ed in tutti i processi di lavorazione a caldo dei metalli si è fatto largo uso di amianto e di materiali che lo contenevano, anche se in maniera non uniforme in tutto il settore. Nella siderurgia cartoni e pannelli sono stati utilizzati per la coibentazione della cassa degli altiforni, dei forni e dei convertitori. Le cabine delle gru a ponte e di comando degli impianti se dovevano operare in prossimità di sorgenti di calore intenso erano coibentate all'interno con cartoni di amianto, sia rivestiti a loro volta da lamiera sia con faccia a vista. In amianto erano realizzati anche gli schermi per la difesa di macchinari e persone dal calore radiante. Corde e tessuti erano utilizzati per il rivestimento di parti di macchinari e di condotte per il trasporto di olio di

lubrificazione o di acqua di raffreddamento, in particolare sui treni di laminazione. Fino alla fine degli anni '80 quando la colata dell'acciaio fuso veniva ancora effettuata in lingottiere, sostituite poi dalla colata continua, la parte superiore delle lingottiere veniva rivestita a mo' di collare con mattonelle monouso chiamate materozze. Quest'ultime erano realizzate con un impasto composto di materiale organico (carta di giornale, olla di riso) leganti inorganici ed amianto in ragione del 15% in peso. Le materozze duravano per una sola fusione, si sbriciolavano durante lo strippaggio ed i materiali di risulta finivano nelle discariche solitamente adiacenti agli impianti siderurgici.

Nelle acciaierie elettriche tessuti in amianto sono stati utilizzati come guaine di protezione di cavi elettrici sugli impianti fusori; MCA erano collocati come coibentazioni di parti del forno fusorio e come schermi anti-calore e para schizzi di acciaio fuso sugli impianti di colata; amianto in fiocco era impiegato nel tamponamento delle "false-bramme" in colata continua, ripristinato a ogni conclusione del ciclo di colata. Nelle fonderie di ghisa amianto era impiegato per la coibentazione di parti dei forni e per la protezione dei cavi elettrici; inoltre, è stato segnalato, per gli anni '60, l'uso di amianto in fibra nell'impasto per la preparazione di anime di fonderia. Nei laminatoi amianto è stato utilizzato per la coibentazione dei forni di riscaldamento delle billette e, talvolta, sul treno di laminazione. Rilevante impiego di amianto è stato dimostrato nel ciclo di produzione dei tubi di grandi dimensioni per la loro saldatura. Pannelli e cartoni di amianto sono stati utilizzati fino agli anni '80 per la copertura di siviere, canali di colata, lingottiere. Dispositivi di protezione individuale in amianto, tra cui guanti, grembiuli, ghette, hanno avuto largo utilizzo negli addetti. Nella metallurgia non ferrosa, particolarmente ciclo secondario dell'alluminio e ottone, l'impiego di amianto è stato simile, pur in misura quantitativamente più contenuta. Cartoni di amianto sono stati utilizzati nelle piccole siviere di fonderie di ottone; i pannelli venivano sagomati e inseriti tra la carpenteria metallica della siviera e lo strato interno di refrattario. Tessuto di amianto, in feltri, è stato impiegato anche sotto le valvole delle bombole di acetilene. Nelle operazioni di sinterizzazione di polveri di cobalto per la fabbricazioni di utensili da taglio venivano utilizzate forme di syndanio. In un'azienda del comparto costruzione ferroviario è stato riscontrato l'utilizzo di fibre di amianto tal quale in cassoni ove venivano inseriti pezzi in acciaio speciale appena saldati, per il loro lento raffreddamento.

TERMOIDRAULICA

L'uso di amianto in questo settore è stato particolarmente diffuso. Le caldaie di grandi dimensioni, in particolare i generatori di vapore avevano la coibentazione del corpo caldaia realizzate con pannelli o fiocco di amianto. Usualmente il materiale era posizionato tra la lamiera di rivestimento del corpo caldaia ed il refrattario. Le caldaie di dimensioni minori (condominiali) avevano la guarnizione (portina) di accoppiamento del bruciatore con il corpo caldaia realizzata con cartone in amianto che i termoidraulici confezionavano sul posto. Coppelle, tessuti, nastri e corde in amianto sono stati utilizzati per l'isolamento termico di condotti per fluidi caldi. I termoidraulici, in particolare gli artigiani, effettuavano in proprio sia le scoibentazioni che le ricoibentazioni. Sulle flange di accoppiamento di tutta la tubisteria utilizzata in termoidraulica venivano installate guarnizioni in amiantite.

TESSILE CONFEZIONI E ABBIGLIAMENTO

I dati di sintesi permettono di evidenziare una percentuale pari al 0,9% di casi di mesoteliomi per n. 132 in questo settore.

Il comparto tessile (non amianto) presenta ancora molte incertezze sulle possibili esposizioni ad amianto avvenute in passato nonostante l'ampia casistica di mesoteliomi maligni descritta in varie aree italiane. In alcuni periodi l'amianto è stato utilizzato dall'industria tessile di Prato (Toscana) per la tessitura di misto-lana al fine di ottenere riduzioni sulle tasse di importazione negli Stati Uniti (1965-1972 circa). Nei periodi precedenti la juta è stata utilizzata come rinforzo di struttura nei filati di lana destinati alla maglieria, sostituita poi con il poliammide. E' possibile che la juta, in particolare nell'area pratese, sia pervenuta dal riciclaggio di sacchi che avevano contenuto amianto. Nei setifici e nel settore laniero erano presenti caldaie e condotte coibentate. Nelle rifinitrici (tintolavanderie) è documentata la presenza di amianto spruzzato come trattamento anticondensa delle pareti dell'edificio e dei tiranti metallici dei capannoni a volta, oltre alle solite caldaie e condotte di vapore. E' stata segnalata la presenza di apparati frenanti in numerose tipologie di macchinari tessili. I pattini frenanti dei telai automatici sono stati realizzati con vari materiali (legno, cuoio) fino a tutti gli anni '60, secondo altri produttori l'introduzione dell'amianto risale al decennio precedente sia per

i freni a fascia che per quelli a pattini. Dischi frizione in amianto sono stati largamente usati nei motori elettrici delle macchine da cucire industriali ad azionamento meccanico, sostituiti con dischi in sughero dagli anni '90. Queste macchine da cucire erano presenti anche nel settore del cuoio e pellame, incluso il calzaturiero. Nel settore confezioni abbigliamento, la stiratura dei capi confezionati prevedeva, generalmente, la presenza di caldaia per la generazione di vapore e relative tubazioni per il convogliamento fino alle macchine da stiro; questi impianti richiedevano, in genere, la loro coibentazione, realizzata con coppelle e talvolta con tessuto di amianto in matrice friabile; anche sui mangani o su altre stiratrici di tipo industriale potevano essere installati manufatti in amianto per la protezione del lavoratore da parti metalliche riscaldate. La commercializzazione dei materiali da attrito contenenti amianto è cessata con il bando nell'aprile 1994 ma è verosimile che l'uso sia continuato per molti anni dopo il bando.

TIPOGRAFIE/CARTOTECNICA

Modeste quantità di cartone in amianto sono state utilizzate sulle vecchie macchine da composizione chiamate Linotype. Queste avevano un crogiuolo per la fusione del piombo e la copertura della superficie del piombo fuso era realizzata con un cartone in amianto. Un'altra segnalazione riguarda le macchine utilizzate per la stampa di carta carbone ma riguardo a ciò le notizie sono molto scarse. E' stata segnalata la presenza di trattamenti acustici dei locali realizzati con amianto a spruzzo, in particolare nelle grandi aziende con molti macchinari da stampa o nelle tipografie con macchine rotative. E' stato segnalato il rivestimento di travi in legno del tetto con cartone di amianto dietro prescrizione dei vigili del fuoco per l'alto carico d'incendio dovuto ai depositi di carta.

VETRO (Produzione industriale di vetro cavo e piano)

I dati di sintesi permettono di evidenziare una percentuale pari al 1,2% di casi di mesoteliomi per n. 186 in questo settore.

L'industria del vetro ha fatto largo uso di materiali contenenti amianto, dalle coibentazioni dei forni a bacino ai materiali di consumo. L'industria del vetro cavo meccanico, così chiamato per distinguerlo dal vetro cavo artistico, faceva uso di tessuti per il rivestimento delle parti di macchine che avevano contatto con il manufatto appena

formato, e quindi ad una temperatura tale che qualsiasi contatto con materiali conducenti il calore ne avrebbe provocato il rapido raffreddamento e quindi la rottura. L'amianto aveva quindi la funzione di termoisolante e quindi veniva interposto tra le parti metalliche ed i manufatti di vetro. Gli spingitori automatici che servono per lo spostamento automatico dei manufatti da una macchina al nastro trasportatore e viceversa, erano rivestiti di tessuto di amianto che periodicamente veniva sostituito nelle officine aziendali perché soggetto ad usura. Le guide ad imbuto per indirizzare la goccia di vetro fuso nello stampo erano realizzate in syndanio, un cemento amianto contenente fino al 40% di amianto solitamente crisotilo, mediante una lavorazione con macchine utensili ad asportazione di truciolo. Nelle vetrerie artistiche gli utensili manuali (pinze, supporti metallici, piani di appoggio ecc) erano fasciati con materiali in amianto (filotti, nastri e cartoni). Anche le protezioni individuali contro il calore erano realizzati con gli stessi materiali. La produzione di perle in vetro (tipica veneziana) portava ad utilizzare secchi di fibra libera di amianto in cui far cadere le "perle" in modo che si verificasse un raffreddamento lento. Verosimilmente l'uso di amianto in vetreria è cessato con il bando del 1992.

VIGILI DEL FUOCO

I dati di sintesi permettono di evidenziare una percentuale pari al 0,5% di casi di mesoteliomi per n. 60 in questo settore.

Amianto in tessuto è stato utilizzato per il confezionamento delle tute antincendio e coperte spegni fiamma, che sono stati utilizzati fino alla metà degli anni '90.

Nel comparto le esposizioni a polveri e fibre di amianto si possono ascrivere altresì agli interventi effettuati in seguito ad incendi in impianti industriali, e negli interventi di vigilanza, nel corso dei quali vennero prescritti fino all'inizio degli anni '90 gli utilizzi dell'amianto in ambienti con alto carico di fuoco.

ZUCCHERIFICI

I dati di sintesi permettono di evidenziare una percentuale pari al 0,9% di casi di mesoteliomi per n. 139 in questo settore.

Zucchero (Produzione): presenza di coibentazioni sulle condotte per fluidi caldi. In particolare viene segnalata la frequente manutenzione e sostituzione di condotte per

fluidi caldi che comportava opere di coibentazione/scoibentazione. Documentata la presenza di amianto in matrice friabile per la coibentazione di serbatoi/concentratori (“bolle” di concentrazione).

ALTRE SEGNALAZIONI DELL’USO/PRESENZA DI AMIANTO

- Presse a caldo per tomaie, nei calzaturifici;
- Riscaldatori di scambi ferroviari alloggiati in box in cemento-amianto;
- Talco utilizzato come anti-atrito nella fabbricazione dei cavi elettrici;
- Supporti dei reostati per apparecchi illuminanti a neon;
- Casseforti: presenza nelle intercapedini metalliche per la protezione dal fuoco;
- Presse a caldo per produzione di compensati e pannelli nobilitati;
- Pannelli/cartoni protettivi nelle intercapedini di mobili da cucina con elettrodomestici a incasso;
 - Pannelli protettivi in mobili con illuminazione incorporata;
 - Pannelli protettivi su mobili appoggiati a pareti attraversate da canne fumarie;
 - Pannelli protettivi installati dietro le stufe a legna, carbone, kerosene ecc.;
 - Caldaie coibentate in macchine professionali per la preparazione del caffè o di distributori automatici di bevande calde;
 - Protezione delle resistenze elettriche inserite nelle forme in metallo per la stiratura delle calze da donna;
 - Rivestimento composto da uno strato di materiale isolante in resina termoindurente e amianto per rotori di utensili elettrici come trapani. Il materiale veniva tornito e rettificato, la fibra era generalmente crisotilo;
 - Segnalata la presenza di materiali da attrito sui dispositivi di arresto o rallentamento di presse e trince “a bilanciere”;
 - Segnalato l’uso di carica inerte in amianto negli stucchi realizzati con resine poliestere nell’industria della vetroresina.

2. Sintesi delle rilevazioni epidemiologiche per singole attività produttive.

Le rilevazioni dell'ONA incrociate con i 4 rapporti ReNaM hanno permesso di elaborare una tabella riassuntiva con l'indicazione delle principali categorie:

SETTORE	N.	%
Industria metalmeccanica	1.243	8,3
Industria metallurgica	589	3,9
Estrazione e raffinerie di petrolio	144	1,0
Estrazione di minerali	73	0,5
Fabbricazione di prodotti in metallo	862	5,7
Industria tessile	1.009	6,7
Industria dei minerali non metalliferi (escluso cemento-amianto)	192	1,3
Industria del cemento-amianto	468	3,1
Rotabili ferroviari	505	3,4
Cantieri navali	999	6,7
Produzione e manutenzione mezzi di trasporto; officine di autoveicoli e motoveicoli (esclusi cantieri navali e rotabili ferroviari)	617	4,1
Industria alimentare e bevande (escluso zuccherifici)	309	2,1
Zuccherifici	139	0,9
Industria chimica e materie plastiche	535	3,6
Industria della gomma	187	1,2
Industria del legno e prodotti	86	0,6
Industria del tabacco	22	0,1
Industria conciaria, fabbricazione articoli in pelle e pelliccia	57	0,4
Confezione di articoli di vestiario (abbigliamento)	132	0,9
Industria del vetro e della ceramica	186	1,2
Industria della carta e prodotti (inclusa l'editoria)	137	0,9
Altre industrie manifatturiere (mobili, gioielli, strumenti musicali, articoli sportivi, etc.)	268	1,8
Edilizia	2.277	15,2
Produzione di energia elettrica e gas	244	1,6
Recupero e riciclaggio	35	0,2
Agricoltura e allevamento	284	1,9
Pesca	26	0,2
Alberghi, ristoranti, bar	88	0,6

Commercio (all'ingrosso e al dettaglio)	399	2,7
Trasporti marittimi	320	2,1
Trasporti terrestri ed aerei	584	3,9
Movimentazione merci trasporti marittimi	242	1,6
Pubblica amministrazione	168	1,1
Istruzione	63	0,4
Difesa militare	621	4,1
Banche, assicurazioni, poste	78	0,5
Sanità e servizi sociali	280	1,9
Altro	234	1,6
Non specificato	58	0,4
Cantieri navali (riparazione e demolizione)	254	1,7
TOTALE	15.014	100,0

Bibliografia

AA.VV., *Agenti cancerogeni e mutageni. Lavorare sicuri. Rischi e prevenzione*, INAIL, Roma, 2015, ISBN 9788874842797

AA.VV., *Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi. Quarto rapporto*, INAIL, Roma, 2012, ISBN 9788874842810

AA.VV., *Liberi dall'amianto. I piani regionali, le bonifiche e l'impatto sulla salute*, Legambiente, Roma, 2015

AA.VV., *Mappatura delle discariche che accettano in Italia i Rifiuti Contendenti Amianto e loro capacità di smaltimento passate, presenti e future*, INAIL, Roma, 2013, ISBN 9788874843374

AA.VV., *SENTIERI. Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli insediamenti Esposti a Rischio di Inquinamento. Mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri*, Supplemento a *Epidemiologia & Prevenzione*, Rivista dell'Associazione Italiana di Epidemiologia, Edizioni Inferenze, Milano, 2014

BONANNI EZIO, *La storia dell'amianto nel mondo del lavoro. Rischi, Danni e Tutele. Prestazioni previdenziali e risarcimenti*, Edizioni ONA Onlus, Roma, 2012, ISBN 9788890910524

BONANNI EZIO, UGAZIO GIANCARLO, *Patologie ambientali e lavorative. MCS, Amianto e Giustizia*, Edizioni Minerva Medica, Torino, 2011, ISBN 9788877116987

FIUMI LORENZA, RUCCO MICHELE (a cura di), *Atti del Primo Convegno Internazionale "Lotta all'amianto: il diritto incontra la scienza"*, Auletta dei Gruppi Parlamentari della Camera dei Deputati, Roma, 14 novembre 2012, Edizioni ONA Onlus, Roma, 2013, ISBN 9788890910517

FIUMI LORENZA, RUCCO MICHELE (a cura di), *Atti del Convegno "Amianto tra scienza e diritto"*, Scuola Superiore di studi universitari e di perfezionamento Sant'Anna, Pisa, 18 luglio 2013, Edizioni ONA Onlus, Roma, 2013, ISBN 9788890910500

FIUMI LORENZA, RUCCO MICHELE (a cura di), *Atti della Seconda Conferenza Internazionale “Lotta all’amianto: il diritto incontra la scienza”*, Auletta dei Gruppi Parlamentari della Camera dei Deputati e Sala Tirreno Regione Lazio, Roma, 20-21 marzo 2014, Edizioni ONA Onlus, Roma, 2014, ISBN 9788890910555

GORDON RONALD E., *Danni biologici asbesto correlati*, edizioni ONA Onlus, Roma, 2015, ISBN 9788899182045

MINISTERO DELLA SALUTE, *Stato dell’arte e prospettive in materia di contrasto alle patologie asbesto correlate*, Quaderni del Ministero della Salute n. 15, Roma, 2012, ISSN 20385293

MINISTERO DELLA SALUTE, *Atti della Seconda Conferenza Governativa sull’amianto e le patologie asbesto-correlate*, Fondazione Cini, Venezia, 22-24 novembre 2012,

MINISTERO DELLA SALUTE, *Piano Nazionale Amianto. Linee di intervento per un’azione coordinata delle amministrazioni statali e territoriali*, Roma, Marzo 2013

PARLAMENTO UNIONE EUROPEA, *Risoluzione 2012/20165(INI) del 14 marzo 2013 relativa a “Minacce per la salute sul luogo di lavoro legate all’amianto e prospettive di eliminazione di tutto l’amianto esistente”*,

PITOTTO PAOLO, *La datazione delle conoscenze dei rischi da esposizione all’amianto*, Edizioni ONA Onlus, Roma, 2015, ISBN 9788899182069

SOFFRITTI MORANDO, *Il mesotelioma quale patologia dose dipendente*, Edizioni ONA Onlus, Roma, 2015, ISBN 9788899182076

UGAZIO GIANCARLO, *Asbesto/Amianto. Ieri, oggi, domani. Viaggio tra verità, ipocrisia, reticenza e dolore*, Aracne Editrice, Roma, 2012, ISBN 9788854849495

UGAZIO GIANCARLO, *Patologie da esposizioni ambientali e lavorative*, Edizioni ONA Onlus, Roma, 2015, ISBN 9788899182083

Edizioni ONA Onlus – il catalogo

Atti dei Convegni (a cura di Fiumi Lorenza e Rucco Michele)

- 001 – Convegno Internazionale “Lotta all’amianto: il diritto incontra la scienza”, Camera dei deputati, Roma, 14 novembre 2012
- 002 - Convegno “Amianto tra scienza e diritto”, Scuola Superiore Sant’Anna, Pisa, 18 luglio 2013
- 003 - Secondo Convegno Internazionale “Lotta all’amianto: il diritto incontra la scienza”, Camera dei deputati, Roma, 20-21 marzo 2014
- 004 - Convegno “S.O.S. Amianto”, Aula Magna UNI ASTISS, Asti, 21 maggio 2014
- 005 - Conferenza Regione Abruzzo “Contro l’amianto”, Politeama Ruzzi, Vasto (CH), 27 settembre 2014
- 006 - Conferenza “Amianto nelle scuole, nelle caserme, negli ospedali e negli altri luoghi di vita e di lavoro: emergenza sanitaria e tutela legale”, Aula consiliare del Comune di Livorno, 26 marzo 2015
- 007 - Convegno “Contaminazione ambientale da amianto e rischi sulla salute”, Cinema Comunale, Acri (CS), 30 aprile 2015

QTO – Quaderni tematici dell’ONA

- 101 – Bonanni Ezio, La storia dell’amianto nel mondo del lavoro
- 102 – Esposito Rita, L’educatore professionale come mediatore sistemico
- 103 – Bonanni Ezio, Lo stato dimentica l’amianto killer
- 104 – Infusini Giuseppe, La CTU come mezzo di prova di esposizione all’amianto
- 105 – Lonetti M. A., L’esposizione all’amianto: tutela del lavoratore e responsabilità dell’impresa
- 106 – Frendo Tommaso, Rischio amianto: la responsabilità del datore di lavoro
- 107 – Guzzo Silvana, Analisi delle misure di sicurezza nelle attività di bonifica dell’amianto
- 108 – Documenti: Le sentenze del processo Eternit
- 109 –Gordon Ronald E., Danni biologici asbesto correlati
- 110 –Pitotto Paolo, La datazione delle conoscenze dei rischi da esposizione all’amianto
- 111 –Soffritti Morando, Il mesotelioma quale patologia dose dipendente
- 112 –Ugazio Giancarlo, Patologie da esposizioni ambientali e lavorative
- 113 – Negrisolo Omero, Inquinamento da metalli pesanti: il caso della valle del Brenta
- 114 – Documenti: Rapporto sul mesotelioma in Italia

La collana

I *QTO - Quaderni Tematici dell'ONA* sono monografie pensate come contributo di approfondimento tecnico e scientifico. I temi affrontati sono quelli di più stringente attualità ed interesse per tutti coloro che a vario titolo sono impegnati nella tutela della salute, intesa come benessere psicofisico ed esistenziale della persona, e nella tutela dell'ambiente, inteso come contesto ecologico naturale, mentale e sociale dell'esplicazione e dello sviluppo della personalità.

I *QTO - Quaderni Tematici dell'ONA* sono sfogliabili online su Calameo e su SlideShare e sono acquistabili nella loro versione digitale su KDP Amazon e nella loro versione cartacea o su CD ROM richiedendoli a edizioni.ona@gmail.com.

Rapporto sul mesotelioma in Italia

Il trend dei mesoteliomi è in continuo aumento e il mesotelioma è solo la punta dell'iceberg dei danni alla salute indotti dall'amianto.

Infatti, tenendo presente che i casi di tumore al polmone sono almeno il doppio dei mesoteliomi e che l'amianto provoca anche altri tipi di tumore (alla laringe, alle ovaie, al tratto gastrointestinale, ecc.) ed è causa di altre patologie letali, come ad esempio l'asbestosi, si stima che i decessi provocati dall'amianto ogni anno in Italia possano collocarsi tra le 5mila e le 6mila unità.