

## 6. Prevenzione primaria e secondaria del mesotelioma e patologie tumorali asbesto-correlate

### Concetti generali e dimensione del problema

L'amianto, un minerale presente in natura, per le sue straordinarie proprietà di incombustibilità e capacità di isolante termico, elettrico o acustico è stato utilizzato su larga scala in numerosi contesti industriali nel nostro Paese e in diverse aree del mondo. Le proprietà oncogene dell'amianto sono ormai acclamate sin dalla metà degli anni Sessanta. Come sottolineato nel Capitolo 3, l'amianto genera nell'uomo patologie non oncologiche come l'asbestosi e altre patologie benigne della pleura, e per esso vi sono evidenze sufficienti di associazione causale con il mesotelioma, il tumore del polmone, della laringe e dell'ovaio, ed evidenze limitate di associazione causale con il tumore del faringe, dello stomaco e del colon-retto.

Considerando la pericolosità di questo materiale per la salute umana, dal 1992, nel nostro Paese, ogni attività di estrazione, commercio, importazione, esportazione e produzione di amianto, prodotti di amianto o prodotti contenenti amianto è stata bandita dall'intero territorio nazionale.

Con l'aggiornamento dell'allegato 1 della Direttiva 76/769/CEE del 26 luglio 1999, l'immissione sul mercato e l'uso di fibre d'amianto e dei prodotti contenenti tali fibre intenzionalmente aggiunte

sono stati vietati nei Paesi dell'Unione Europea. Un bando simile è stato anche adottato da diversi Paesi in tutto il mondo.

Tuttavia, in ragione del grande utilizzo passato di amianto nel nostro Paese e in tutta Europa, della lunga latenza delle malattie asbesto-correlate e della presenza del materiale ancora in elevate quantità nei luoghi in cui non si è provveduto alla bonifica e allo smaltimento, anche in ambienti di vita e di lavoro, il tema della sorveglianza e della prevenzione dei rischi di esposizione ad amianto è attualmente di grande rilevanza a livello sia nazionale sia internazionale.

Molti problemi relativi alla prevenzione delle patologie amianto-correlate sono stati trattati nel recente rapporto prodotto dal Ministero della Salute, da parte del Gruppo di Studio istituito in data 8 marzo 2008 "per la verifica dello stato di attuazione della rispondenza delle norme relative alla cessazione dell'impiego dell'amianto e per l'implementazione di azioni atte al loro completamento" ([http://www.prevenzioneonline.net/pdf/RAPPORTO\\_AMIANTO\\_20%20\\_gen.pdf](http://www.prevenzioneonline.net/pdf/RAPPORTO_AMIANTO_20%20_gen.pdf)). Tale rapporto – al quale si rimanda per una visione complessiva dei problemi – è costituito da 17 schede relative ad approfondimenti di temi relativi alla prevenzione primaria e secondaria delle patologie amianto-correlate.

## Prevenzione primaria

La prevenzione primaria rappresenta il primo step dell'attività preventiva e comprende tutti gli interventi utili a eliminare o comunque minimizzare l'esposizione al fattore di rischio responsabile di danno alla salute negli esposti.

Importante è tenere presente che per l'amianto non è definita una dose soglia al di sotto della quale non vi è rischio per la salute degli individui esposti, anche se la normativa italiana specifica in materia propone una soglia massima di esposizione consentita di 0,1 fibre per centimetro cubo d'aria; è perciò fondamentale attuare tutti gli interventi di prevenzione primaria previsti dalla normativa atti a evitare l'esposizione al fattore di rischio.

La riduzione dell'esposizione può essere attuata sia con interventi a livello di comunità, mediante l'applicazione di normative atte a limitare l'inquinamento da amianto e l'esposizione a esso nell'ambiente di vita e di lavoro, sia a livello individuale.

Il quadro normativo italiano si sviluppa su tre principali direzioni: restrizioni/divieti di impiego (una serie di decreti e circolari emessi a partire dal 1986 hanno progressivamente limitato e poi vietato l'impiego dell'amianto), protezione dei lavoratori esposti, prevenzione/riduzione dell'inquinamento ambientale (l'aspetto dell'inquinamento ambientale da amianto è stato prevalentemente affrontato nell'ambito delle leggi sulla protezione generale dell'ambiente).

Il Capitolo 5 riporta estesamente il quadro normativo italiano. Qui di seguito si riporta sinteticamente quanto sinora è noto in termini di impatto attuale o negli anni a venire determinato da tale quadro normativo.

Gli impatti possono esplicitarsi sulle esposizioni (quanto sono state ridotte?), sul guadagno in termini sanitari (quante malattie sono state evitate

o saranno evitate?) e sul fronte economico (si sono ridotti i costi sociosanitari?). Non è facile rispondere alle domande sopra formulate. Per alcune si può farlo utilizzando alcuni indicatori diretti o indiretti.

Riguardo alle esposizioni, e in particolare quelle avvenute prima della messa al bando, occorre considerare non solo le esposizioni nei luoghi di lavoro, ma anche quelle al di fuori, in ambiente domestico per l'uso di manufatti contenenti amianto o per la contaminazione di indumenti di lavoro portati a casa da lavoratori esposti, e nell'ambiente di vita più generale da contaminazione prodotta da aziende dell'amianto.

Le esposizioni professionali ad amianto, oggetto di provvedimenti legislativi specifici sin dal 1965, assieme alla Legge di bando dell'amianto (Legge 257/1992), si sono ridotte consistentemente: nel periodo 1990-1993 erano ancora stimati 680.000 esposti ad amianto in Italia, nei primi anni dopo il bando i lavoratori esposti si erano ridotti intorno a 70.000. Il numero degli esposti o potenzialmente tali per gli anni successivi è recuperabile mediante l'analisi delle relazioni annuali ex art. 9 Legge 257 presentate alle Regioni dalle aziende che operano nel campo delle bonifiche. Si stima che nei 20 anni trascorsi dal bando abbiano operato nel campo delle bonifiche circa 100.000 lavoratori. Le lavorazioni che oggi sono consentite riguardano la manutenzione, la messa in sicurezza o la rimozione dell'amianto o dei materiali contenenti amianto, il trattamento dei relativi rifiuti e lo smaltimento. I lavoratori impiegati nelle operazioni di manutenzione e bonifica vengono registrati in qualità di addetti, potenzialmente esposti. La registrazione comprende i dati anagrafici, le ore di lavoro svolte in condizioni di rischio potenziale e il livello di esposizione. I dati sono riportati nella relazione annuale ex art. 9 Legge 257/92 e inviati alle ASL competenti per territorio

e alle Regioni. I lavoratori che subiscono esposizioni superiori al livello indicato nel D.Lgs. 81/2008 vengono registrati, per quell'evento, nel Registro degli esposti. Il processo di progressiva messa in sicurezza o di rimozione dei materiali contenenti amianto viene operato materialmente da aziende specializzate che devono possedere ben determinati requisiti, nonché attrezzature idonee per effettuare i lavori in sicurezza per i propri lavoratori e per l'ambiente. Le aziende devono essere iscritte all'Albo Nazionale dei Gestori Ambientali, categoria 10, e i propri dipendenti, addetti alle opere di bonifica, devono essere in possesso di specifico patentino rilasciato dalle Regioni, che viene conseguito dopo aver frequentato i corsi specifici previsti dalla normativa.

I lavori di bonifica devono essere preventivamente comunicati alle ASL competenti per territorio presentando il piano di lavoro, un documento che descrive nel dettaglio i tempi e i modi in cui la bonifica verrà effettuata. Entro 30 giorni la ASL deve esprimere un parere sul piano e se necessario chiedere integrazioni. I criteri per la vigilanza su questo tipo di lavori possono variare da regione a regione, ma generalmente i cantieri per la bonifica dell'amianto friabile e quelli per l'amianto compatto che interessano quantitativi importanti vengono supervisionati dalle ASL mediante sopralluoghi.

Una quantificazione esatta delle risorse umane dipendenti dal Servizio Sanitario Nazionale e dalle Agenzie Regionali per la Protezione dell'Ambiente impiegate giornalmente nella sorveglianza su questo fattore di rischio non è al momento disponibile. Stime collocano questa cifra intorno alle 600-700 unità. Si stima di poter presentare i dati definitivi aggiornati nell'ambito della programmata Conferenza Nazionale sull'amianto.

Relativamente alle esposizioni in ambienti diversi da quello occupazionale, una normativa italiana specifica, il D.Lgs. 114 del 17 marzo 1995 che re-

cepisce la Direttiva comunitaria del 1987, definisce i valori limite per le concentrazioni di amianto nelle emissioni in atmosfera ( $0,1 \text{ mg/m}^3$  di aria emessa) e in effluenti liquidi (30 g di materia totale in sospensione per  $\text{m}^3$  di effluente liquido scaricato) ponendo indicazioni a riguardo delle procedure e ai metodi di analisi per la verifica del rispetto dei limiti stessi. Anche gli ambienti confinati ove potrebbe esserci amianto friabile sono stati oggetto di attenzione da parte del legislatore: la Legge 257/1992 ha posto particolare attenzione a questo problema, poi affrontato specificamente dal DPR 8 agosto 1994, nel quale viene reso obbligatorio e vincolante il censimento per gli edifici pubblici, per i locali aperti al pubblico e di utilizzazione collettiva e per i blocchi di appartamenti nei quali sono presenti materiali o prodotti contenenti amianto libero o in matrice friabile. Il DM 6 settembre 1994 ha fissato i limiti di concentrazione ambientale per la restituibilità all'uso di locali dove sono avvenute opere di bonifica in 2 fibre/litro misurate mediante Microscopia Elettronica in Scansione con sonda microanalitica.

Indicatori indiretti dell'impatto della normativa sulla riduzione delle esposizioni deriva dai dati dello smaltimento; secondo i dati forniti dal CNR a oggi vi sono ancora 32 milioni di tonnellate di cemento-amianto da bonificare in relazione a 2,5 miliardi di metri quadri di coperture in cemento-amianto presenti sul territorio nazionale. L'ISPRA, nell'Annuario 2011, riporta che i rifiuti contenenti amianto prodotti in Italia nell'anno 2009 ammontano a circa 379.000 tonnellate, con un aumento del 18% rispetto all'anno precedente, probabilmente dovuto agli incentivi disponibili per la sostituzione delle coperture con pannelli fotovoltaici. Avendo la normativa, in primo luogo, messo al bando l'uso diretto di amianto (impiego di materia prima per la produzione di manufatti), ma anche consentito di mettere in atto presidi collettivi e

individuali di prevenzione, nonché stabilito procedure di lavoro in sicurezza, le esposizioni, rispetto a quelle presenti prima del 1992, si sono considerevolmente ridotte. Con tempi di latenza variabili si ridurranno anche gli effetti sanitari a essi correlati. Solo per le asbestosi, ormai da molti anni oggetto di attenzione, sono evidenziabili gli effetti di tali normative. L'asbestosi è il quadro patologico che per primo è stato associato all'esposizione ad amianto ad alti livelli, e che tuttavia in forme lievi potrebbe prodursi anche in seguito a più bassi livelli di esposizione. Applicando le procedure previste dalla normativa vigente in materia di protezione dal rischio si può ritenere poco probabile che tra gli addetti alle opere di bonifica si presentino nuovi casi di asbestosi.

Riguardo ai mesoteliomi, sono indicativi i risultati del sistema di sorveglianza epidemiologica nazionale RENAM di cui è stato riferito estesamente nel Capitolo 3. Attualmente i dati raccolti riguardano oltre 15.000 casi diagnosticati dal 1993 al 2008 con una copertura pressoché completa del territorio nazionale (INAİL - 4° Rapporto RENAM); la loro analisi nel corso degli anni ha permesso, tra l'altro, di comprendere situazioni di esposizione che le attività di censimento dei siti a rischio non avevano evidenziato e di discutere e interpretare le previsioni sull'andamento del mesotelioma, effettuate a partire dai dati di mortalità del tumore pleurico e dai consumi di amianto nel nostro Paese, che hanno indicato come plausibile una riduzione dei casi a partire dal 2015 in relazione alla lunga latenza della malattia.

Il D.Lgs. 81 ha introdotto importanti innovazioni nel campo della prevenzione primaria da attuarsi durante i lavori che comportano la manipolazione di materiali contenenti amianto. Per la prima volta è stato scritto a chiare note che qualunque tipo di lavoro deve prevedere l'utilizzo di Dispositivi di Protezione Respiratoria (DPI), indipendentemente

dal livello di contaminazione ambientale che può prodursi durante il lavoro. I DPI respiratori devono essere inoltre adeguati alla concentrazione dell'inquinante e possedere un Fattore di Protezione Operativo (FPO) tale da non consentire la reale inalazione di fibre a una concentrazione superiore a un decimo del limite previsto dalla norma (0,1 fibre/cc). L'introduzione del meccanismo di calcolo dell'esposizione reale computata mediante l'uso dell'FPO dei DPI obbliga le aziende a effettuare il monitoraggio ambientale durante le opere di bonifica (sostanzialmente durante la rimozione di materiali friabili). L'aver stabilito un legame tra il tipo di DPI respiratorio e il FPO, peraltro previsto nel DM 20 agosto 1999, ha messo in luce il fatto che una maschera respiratoria non protegge in maniera assoluta dall'inquinante, ma esplica la sua funzione protettiva in base alle sue caratteristiche costruttive e al livello di inquinamento presente all'esterno della maschera.

Per quanto concerne gli interventi di prevenzione primaria a livello individuale, in particolare per quanto riguarda il mesotelioma, importante è sicuramente l'informazione/formazione non solo dei lavoratori potenzialmente esposti, ma anche della popolazione generale a cui è utile, a fini preventivi, spiegare come si possa essere esposti all'amianto e che cosa possa comportare questa esposizione, quali siano i comportamenti da adottare per minimizzare il rischio nonché informare sulla presentazione clinica delle patologie asbesto-correlate.

L'utilizzo dell'informazione/formazione come strumento preventivo pone delle criticità, in particolare nella tecnica e nei contenuti dell'informazione; risulta infatti complesso trovare un equilibrio tra il fornire nozioni precise e di utile impiego nella vita quotidiana e il creare situazioni di allarme che possano condizionare negativamente in modo scarsamente ragionevole la qualità di vita

del soggetto destinatario di tali informazioni. Il metodo più utilizzato per informazione/formazione è quello del counseling.

Negli ultimi anni un'intensa attività di ricerca ha riguardato la chemioprevenzione soprattutto per quanto concerne le patologie neoplastiche asbesto-correlate. In anni passati grandi *trials* hanno testato l'utilizzo di micronutrienti aventi azione antiossidante anche in lavoratori esposti ad amianto, ma nessuno di essi aveva mostrato di possedere sufficienti requisiti di efficacia da poter essere utilizzati a fini preventivi. Più recentemente alcuni studi sembrano suggerire che la somministrazione giornaliera di alcune sostanze quali acido acetilsalicilico, ibuprofene o anche n-acetil-l-cisteina possa funzionare come fattore protettivo sullo sviluppo di alcuni tumori quali il tumore del polmone: il loro potere antiossidante ridurrebbe i meccanismi che stanno alla base della cancerogenesi, come l'over-espressione della Cox-2 e di prostaglandine. Sono necessari sicuramente altri studi in merito prima di poterli utilizzare su larga scala o di proporli a ex-esposti ad amianto al di fuori di ben definiti protocolli di ricerca. È fondamentale distinguere, per una migliore comprensione del concetto proposto, tra la ricerca, che massimizza gli sforzi al fine di dimostrare o falsificare un'ipotesi, e l'intervento che viene messo in atto al fine di fruire dei risultati consolidati della ricerca stessa; è importante inoltre informare adeguatamente i partecipanti a un progetto di ricerca a riguardo dei benefici, ma anche dei rischi in cui possono incorrere nella partecipazione al progetto stesso.

### Prevenzione secondaria

Si considerano interventi di prevenzione secondaria quegli interventi sanitari in grado di modificare la storia naturale delle patologie per le quali vengono attuati: dall'evitare l'evoluzione di pre-

cursori verso l'insorgenza della patologia all'aumentare la sopravvivenza riducendo la mortalità per la patologia considerata. Solo quelle tecniche di diagnosi precoce che portano a un miglioramento dell'esito della malattia sono pertanto attuabili e giustificabili sul piano etico ed economico, come peraltro affermato nella premessa delle Raccomandazioni del Ministero della Salute sugli screening oncologici e come definito nella Raccomandazione specifica dell'Unione Europea n. 2003/878/CE.

In questo processo, importante risulta il ruolo del medico di medicina generale nel caso di soggetti ex-esposti che, una volta in pensione, non sono più soggetti a sorveglianza sanitaria del medico competente: in questa tipologia di soggetti, il medico di medicina generale potrebbe proseguire l'eventuale programma di sorveglianza sanitaria per favorire la diagnosi precoce di patologie asbesto-correlate.

La forma di mesotelioma prevalente è quella con localizzazione pleurica. Questo tipo di tumore maligno si infiltra ampiamente nella pleura, determinando un versamento pleurico e un'importante compromissione, in fase avanzata, della funzionalità e della meccanica respiratoria. La diagnosi precoce sulla base dei sintomi è resa difficoltosa dall'assenza di sintomatologia iniziale o dalla presenza di sintomi sfumati e aspecifici. Non sono disponibili biomarcatori in grado di fornire una stima predittiva sulla possibile insorgenza di mesotelioma pleurico in soggetti esposti.. Di conseguenza, non vi sono a oggi evidenze che giustifichino l'avvio di campagne di screening per la diagnosi precoce di mesotelioma pleurico in soggetti asintomatici. Per giustificare una campagna di screening è anche indispensabile la dimostrazione che l'eventuale anticipo diagnostico incida in maniera significativa sulla prognosi della patologia. Nel caso del mesotelioma non c'è alcuna documentazione che

un'eventuale diagnosi precoce in soggetti asintomatici comporti una riduzione della mortalità. Per questi motivi, un orientamento attuale della ricerca scientifica è sviluppare e validare nuovi biomarcatori in grado di evidenziare l'avvenuta attivazione del processo eziopatogenetico caratteristico del mesotelioma pleurico, in assenza di sintomatologia e/o segni clinici.

Un'altra importante neoplasia correlata all'esposizione ad asbesto è il tumore del polmone, che considerando la sua alta incidenza nella popolazione generale (in Italia, 30.000 casi annui negli uomini e 10.000 nelle donne, di cui almeno 1000 attribuibili a esposizioni professionali ad amianto) rappresenta un importante problema nell'ambito dell'oncologia professionale. Tuttavia, il tumore del polmone è associato a livelli di esposizione ad amianto più elevati del mesotelioma e il rischio di sviluppo della neoplasia decresce al cessare dell'esposizione; poiché le esposizioni ad alte dosi di asbesto sono fortemente diminuite negli ultimi 20-30 anni, si stima che attualmente i rischi di tumore del polmone asbesto-correlati siano più bassi che in passato. Le recenti acquisizioni sui meccanismi di cancerogenesi polmonare, associate alle nuove possibilità d'analisi (proteomica, genomica, cromatografica), potrebbero permettere la diagnosi precoce della neoplasia attraverso l'utilizzo di biomarcatori, ovvero sostanze misurabili che siano in grado di segnalare la presenza del tumore, dei quali si parlerà più estesamente nel Capitolo 8. Si è tuttavia lontani dalla possibilità di utilizzare tali marcatori per campagne di screening oncologici rivolte a soggetti asintomatici.

In relazione alla loro natura e ai metodi di misurazione, gli oncomarker vengono classificati in diversi tipi: genetici (mutazioni, cambiamenti nel numero di copie di un gene, cambiamenti nell'espressione di mRNA), epigenetici (cambiamenti nel profilo di metilazione del DNA), proteomici

(cambiamenti in livello e profilo di espressione di proteine), metabolici (modificazione del livello e spettro di metaboliti) e micro-RNA correlati (cambiamenti nel livello e profilo di espressione dei mi-RNA). Attualmente gli oncomarker più utilizzati per la diagnosi e il follow-up di cancro polmonare hanno una bassa sensibilità e comprendono: CEA, NSE e CYFRS21-1, che presentano una sensibilità, rispettivamente, del 55%, 38% e 65% e una specificità del 70%, 97% e 87% per il tumore non a piccole cellule e una sensibilità del 43%, 49% e 36% con specificità del 76%, 95% e 96%, rispettivamente, per quanto riguarda la diagnosi di tumore a piccole cellule. Mutazioni di p53 e K-ras sono state invece osservate nell'espettorato dei pazienti affetti da cancro polmonare, nel liquido broncoalveolare e nel siero; questo potrebbe essere importante al fine di una diagnosi precoce non invasiva per questo tipo di patologia. In alcuni studi, inoltre, è stata anche analizzata l'espressione di mi-RNA, alcuni dei quali appaiono espressi nel siero dei pazienti affetti da questa neoplasia e che potranno essere in futuro utili come indicatori diagnostici e prognostici.

Va comunque segnalato che la capacità predittiva di tali marcatori non è stata ancora chiaramente dimostrata, pertanto il loro eventuale impiego va considerato nell'ambito di eventuali progetti sperimentali di ricerca.

Le stesse considerazioni valgono per l'analisi dell'aria esalata, un'altra semplice e non invasiva tecnica proposta per la diagnosi precoce di processi neoplastici che interessano l'apparato respiratorio e in particolare il tumore del polmone.

L'aria esalata, oltre a consentire un campionamento non invasivo dell'esposizione delle vie respiratorie a cancerogeni inalati, può essere utile per valutarne l'effetto. È stato dimostrato che l'aria espirata da pazienti affetti da neoplasia polmonare presenta un particolare profilo di composti organici volatili

che identifica questi soggetti rispetto a soggetti di controllo e a soggetti con condizioni cliniche che precedono o sono associate alla comparsa del tumore, come Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e fumatori asintomatici. Anche le sostanze non volatili possono essere determinate nell'aria espirata; analizzando il condensato (CAE) si possono determinare indicatori biologici di esposizione, effetto e suscettibilità. Il CAE può essere anche utilizzato per quantificare indicatori di infiammazione, di stress ossidativo e fattori di crescita, ovvero fenomeni che precedono o sono strettamente collegati allo sviluppo della neoplasia, ma anche sostanze che derivano direttamente dal tumore come il DNA di cellule tumorali. Recenti studi hanno mostrato come sia possibile identificare mutazioni e alterazioni geniche specifiche in soggetti con cancro polmonare rispetto a controlli. I dati di letteratura sembrano suggerire, quindi, come l'analisi dell'aria espirata possa avere una forte potenzialità diagnostica nei soggetti affetti da tumore polmonare; non è da escludere che l'associazione di un approccio diagnostico molecolare con le tecniche d'immagine possa migliorare nel futuro la specificità nella prevenzione secondaria dei soggetti a rischio di tumore del polmone. Alle indicazioni e ai limiti dell'analisi dell'aria esalata è dedicato un ampio paragrafo anche nel Capitolo 8.

L'esame da considerare con maggiore attenzione nella prospettiva di una prevenzione secondaria del tumore del polmone è sicuramente la TC spirale; numerose pubblicazioni sono comparse negli ultimi anni relativamente a questo argomento e un vivace dibattito si è aperto a seguito della pubblicazione nel 2006, sul *New England Journal of Medicine*, dei risultati dell'*International Early Lung Cancer Action Programme*, che sembravano evidenziare un aumento della sopravvivenza dei soggetti esposti allo screening in cui era stato possibile effettuare una diagnosi precoce in stadio I. Questo

studio non era però uno studio randomizzato e ciò l'ha reso soggetto a numerose critiche metodologiche nei mesi successivi alla pubblicazione. *Trials* randomizzati per valutare l'efficacia della TC spirale nel ridurre la mortalità per tumore del polmone nei fumatori sono stati svolti in vari Paesi compresa l'Italia. Nel 2011, negli Stati Uniti il *National Lung Screening Trial* (NLST), il più grande studio sinora avviato sull'argomento, è stato bloccato dopo 8 anni di follow-up per aver evidenziato una riduzione del 20% della mortalità per tumore del polmone nel braccio di intervento. Nello stesso anno i ricercatori europei nel meeting svoltosi a Pisa hanno invece deciso di completare i loro *trials*, nonostante il risultato favorevole mostrato dall'analisi intermedia dello studio americano, proprio per la necessità di avere risultati più consistenti sull'efficacia della TC spirale prima di poter utilizzare questa metodica in v.e.p. attività di screening.

La TC potrebbe quindi essere, secondo i dati presenti in letteratura, una metodica utile per la prevenzione secondaria del cancro polmonare, ma studi adeguati dovrebbero essere proposti al fine di trovare protocolli appropriati per la sua applicazione come esame di screening nei casi asbesto correlati, cercando di conciliare la sua utilità diagnostica con i costi che comporta, nonché con i danni potenziali trattandosi di una tecnica diagnostica a base di radiazioni ionizzanti. Questi devono essere considerati in eventuali protocolli di ricerca e sorveglianza sanitaria, compresa la scelta della periodicità dell'esame.

## Conclusioni

La prevenzione primaria e secondaria del mesotelioma e delle patologie asbesto-correlate è un problema di notevole rilevanza attuale in Italia e in diversi Paesi dell'Europa e del mondo. Nonostante ogni attività di estrazione, commercio, importa-

zione, esportazione e produzione di amianto, prodotti di amianto o prodotti contenenti amianto sia stata bandita dall'intero territorio nazionale italiano fin dal 1992 e a livello europeo dal 1999, in ragione del grande utilizzo passato di amianto, della lunga latenza delle malattie asbesto-correlate e della presenza del materiale ancora in grandi quantità nei luoghi in cui non si è provveduto alla bonifica e allo smaltimento, anche in ambienti di vita e di lavoro, il tema della sorveglianza e della prevenzione dei rischi derivanti dall'esposizione ad amianto a livello ambientale e lavorativo è un problema molto importante e di estrema attualità. Per quanto riguarda la prevenzione primaria, il legislatore ha provveduto all'emanazione di normative atte a limitare l'inquinamento da amianto e l'esposizione a esso nell'ambiente di vita; l'applicazione di tali normative ha garantito una riduzione dell'esposizione e con diversi periodi di latenza comporterà una riduzione degli effetti indotti dal materiale sulla salute. Tuttavia, un problema rilevante in termini di rischio per la salute risiede ancora nei rifiuti contenenti amianto; secondo i dati forniti dal CNR, a oggi rimangono 32 milioni di tonnellate di cemento-amianto da bonificare in relazione a 2,5 miliardi di metri quadri di coperture in cemento-amianto presenti sul territorio nazionale. La prevenzione primaria delle malattie asbesto-correlate si avvale principalmente di interventi sull'ambiente. È anche importante

l'informazione/formazione, sia dei lavoratori esposti, sia della popolazione generale; quest'ultimo intervento, tuttavia, non è esente da criticità per la sua complessità e perché occorre trovare un equilibrio tra il fornire nozioni precise e di utile impiego nella vita quotidiana e il creare situazioni di allarme che possano condizionare negativamente la qualità di vita del soggetto destinatario di tali informazioni. La ricerca intesa a identificare modalità di prevenzione primaria attraverso interventi di chemioprevenzione è promettente, ma non si basa ancora su studi che ne valutino l'eventuale validità e applicabilità.

Per quanto riguarda la prevenzione secondaria, le due più importanti patologie asbesto-correlate che vengono considerate nel testo sono il mesotelioma e il tumore al polmone; di fondamentale importanza risulta l'utilizzo di esami di diagnostica strumentale radiologica al fine della diagnosi delle patologie in soggetti asintomatici. Tuttavia, a oggi non vi è alcun test che da solo o in combinazione con altri possa essere utilizzato per campagne di prevenzione secondaria che possano essere avviate a livello di popolazione, e solo ulteriori ricerche sono indicate in questo settore.

Nelle aree ad alto rischio di patologie asbesto-correlate, rimane fondamentale la consapevolezza dei medici di famiglia dell'esistenza del problema, al fine del tempestivo dirottamento di casi sospetti verso strutture ospedaliere adeguate.

## 7. Diagnosi e terapia del mesotelioma

In pochi tumori maligni si registrano una così elevata discordanza di opinioni anche tra i clinici più esperti e una totale mancanza di solide evidenze scientifiche sulla strategia terapeutica ottimale, come nel mesotelioma pleurico. In particolare, il quesito fondamentale sul ruolo della chirurgia, della radioterapia e della loro combinazione nel trattamento locoregionale del mesotelioma pleurico rimane del tutto irrisolto. La relativa rarità della malattia e la mancanza di coordinamento tra le poche realtà che a livello nazionale sono in grado di offrire un elevato livello di competenza in tutti gli aspetti diagnostici e terapeutici hanno fino a oggi reso difficile perseguire e raggiungere qualsiasi obiettivo di ricerca clinica e sperimentale. Tuttavia, è possibile definire delle priorità di ricerca e un'adeguata organizzazione, che consentano in futuro di soddisfare almeno alcune delle fondamentali e legittime esigenze di protezione della salute negli esposti ad amianto e di trattamento ottimale nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico.

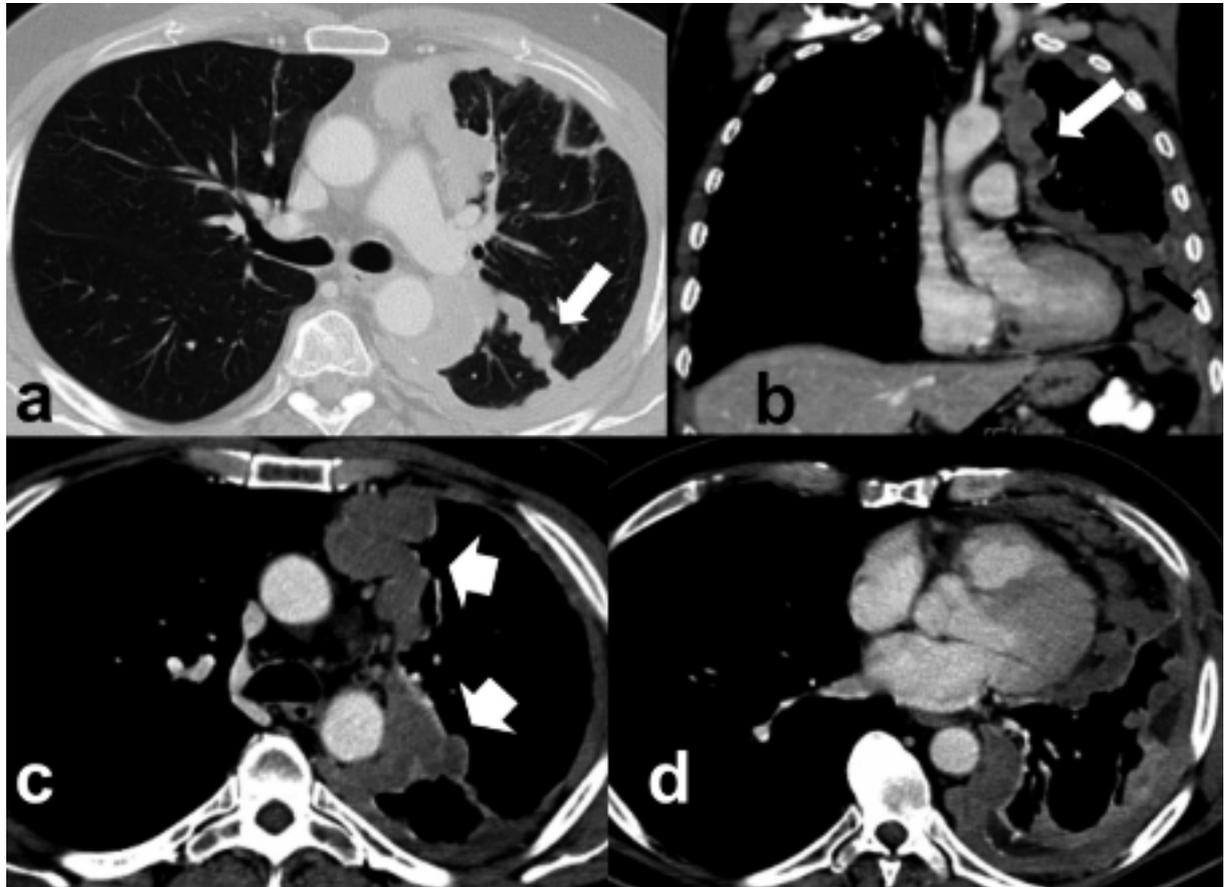
### Diagnosi radiologica

La TC, in particolare con apparecchiature multistrato di ultima generazione, riveste il ruolo principale e di maggiore impatto clinico nella diagnosi

e nella successiva stadiazione del mesotelioma, consentendo una scansione dell'intero volume corporeo in tempi inferiori ai 15 secondi (*Figura 7.1*). La TC è solitamente il primo esame effettuato per il riconoscimento dei pazienti potenzialmente candidabili a un intervento chirurgico, in quanto è in grado di fornire un quadro globale sull'anatomia toracica del paziente e sulla precisa localizzazione di malattia e di identificare i casi con evidenti controindicazioni alla chirurgia (estensione del tumore alla parete toracica, mediastino, peritoneo, presenza di metastasi a distanza).

Già al momento della diagnosi il mesotelioma può presentare, infatti, segni di invasione/infiltrazione locoregionale, con coinvolgimento delle altre strutture toraciche localizzate in sua immediata prossimità:

- gli elementi muscoloscheletrici che costituiscono la parete toracica, con oblitterazione dei piani adiposi extrapleurici, invasione dei muscoli intercostali, lisi ed erosione ossea delle coste;
- il mediastino, con segni di infiltrazione a carico del pericardio, delle strutture vascolari (principalmente arterie polmonari, aorta, vene polmonari) dell'esofago e della trachea; l'invasione a livello pericardico può manifestarsi sotto forma di versamento o di nodulazioni;



**Figura 7.1** Studio TC con scansioni assiali in finestra polmonare (a) e mediastinica (c, d) e coronali (b) in un paziente affetto da mesotelioma a livello dell'emitorace sinistro. In (a) si osserva l'interessamento scissurale con presenza di un tessuto a margini bozzoluti lungo tutta la scissura (freccia). Nelle ricostruzioni in finestra mediastinica si osserva il diffuso interessamento del tessuto patologico a livello sia della pleura parietale sia della pleura mediastinica (freccie), con invasione del tessuto adiposo mediastinico e stretta contiguità con l'aorta (c). Ai piani più bassi di scansione (d) si osserva una minima quota di versamento pleurico e un diffuso interessamento del tessuto adiposo dell'angolo cardio-frenico di sinistra. In particolare nella ricostruzione coronale (b) si osserva la riduzione di volume dell'emitorace sinistro rispetto al controlaterale.

- il diaframma, nei casi in cui il tumore sia localizzato nelle regioni basali; in una minima percentuale dei casi può osservarsi anche invasione diretta del fegato.

Le linfadenopatie ilo-mediastiniche sono di frequente riscontro (40-45% dei pazienti).

Negli stadi più avanzati di malattia possono osservarsi localizzazioni metastatiche a distanza; la diffusione per via ematogena è meno frequente rispetto alla diffusione per contiguità. Le metastasi,

quando presenti, sono localizzate con maggiore frequenza a livello polmonare, con noduli polmonari periferici o, più raramente, con distribuzione miliare; si può osservare anche una diffusione lungo le vie linfatiche con aspetti di linfoangite carcinomatosa, sia per invasione diretta sia per ostruzione al circolo linfatico causato da una linfadenopatia ilare; in sede extratoracica le sedi più frequenti di localizzazione metastatica sono il fegato e le linfadenopatie retrocrurali.

La somministrazione di mezzo di contrasto iodato è fondamentale per un'accurata stadiazione di malattia, permettendo un'adeguata valutazione dell'estensione lesionale e della presenza di infiltrazione/invasione delle strutture circostanti, di linfadenopatie a localizzazione ilare e mediastinica, oltre che per la ricerca di localizzazioni a distanza in caso di diffusione metastatica di malattia.

La RM può fornire informazioni addizionali allo studio TC nei pazienti con malattia potenzialmente resecabile o in casi di dubbia invasione delle strutture della parete toracica o del mediastino. Il contributo della RM è quindi fondamentale, in casi selezionati, per un'adeguata stadiazione di malattia.

Lo studio RM viene eseguito sia con utilizzo di sequenze basali (T1 e T2 pesate) sia dopo somministrazione di gadolinio.

Rispetto ai piani muscolari della parete toracica, il mesotelioma appare iso-iperintenso nelle sequenze T1 pesate e lievemente iperintenso nelle sequenze T2 pesate; dopo somministrazione di mezzo di contrasto si assiste a un potenziamento significativo della lesione.

L'eccellente risoluzione di contrasto della RM permette una migliore valutazione del grado di invasione e della sua estensione, specialmente a livello della parete toracica e del diaframma, dando una stima più precisa del grado di resecabilità del tumore.

I segni di invasione delle strutture mediastiniche e della parete toracica in RM sono simili a quelli descritti per la TC. Studi recenti hanno tuttavia dimostrato una migliore accuratezza della RM nell'identificazione del coinvolgimento del diaframma, della fascia endotoracica e in caso di invasione a carattere focale e localizzato della parete toracica. La RM rappresenta quindi la metodica di scelta in pazienti selezionati in cui sussiste un quadro dubbio di invasione e di resecabilità alla TC o

laddove la somministrazione di mezzo di contrasto iodato sia controindicata.

La PET (*positron emission tomography*) con FDG (18F-fluorodesossiglucosio) appare particolarmente utile nella valutazione di piccoli impianti pleurici a distanza dalla massa principale, nell'identificazione di residui di malattia nel postintervento e nell'opportuno follow-up e, complementariamente alla TC, nella stadiazione di malattia. Tuttavia, l'ancora limitata reperibilità delle apparecchiature, così come la produzione di radiocomposti, ne limita l'utilizzo a centri selezionati. In uno studio del 2008, Yildirim et al. hanno valutato la validità della TC-PET nella differenziazione tra malattie benigne della pleura asbesto-correlate e mesotelioma pleurico, ottenendo evidenza dell'accuratezza di questo esame nella diagnosi di questo tipo di patologie. Nel *trial* clinico, l'utilizzo della PET ha permesso di identificare in 15 dei 17 pazienti con mesotelioma pleurico la lesione maligna con sensibilità dell'88,2%, specificità del 92,9% e accuratezza del 90,3%, mentre in 13 su 14 casi di malattie pleuriche benigne ha identificato le lesioni come tali.

Otsuka et al. sostengono, invece, che la TC-PET abbia limitazioni nella valutazione dell'estensione del tumore primitivo e dell'interessamento linfonodale, mentre risulta utile nell'identificazione di metastasi a distanza e dell'interessamento di linfonodi sovraclavari e addominali.

### Diagnosi cito-istologica

Il mesotelioma maligno (MM) origina dalle cellule mesoteliali delle membrane sierose (pleura, peritoneo, pericardio e tunica vaginale del testicolo) che rivestono le omonime cavità dell'organismo. La pleura è interessata dal mesotelioma più frequentemente del peritoneo con un rapporto da 3:1 a 11:1 o più, secondo le casistiche e con dif-

ferenze legate al sesso e dovute all'esposizione professionale all'amianto favorente la sede pleurica e nettamente prevalente in soggetti maschi; meno dell'1% dei casi coinvolge pericardio e tunica vaginale del testicolo. Le descrizioni che seguono si riferiscono principalmente al mesotelioma maligno della pleura (MPM) ma sono valide anche per il MM nelle altre sedi anatomiche.

Negli stadi iniziali il MPM si sviluppa in forma di una fine granulazione lungo la superficie pleurica causando versamento. Negli stadi più avanzati la neoplasia cresce in maniera diffusa con aspetti di multifocalità, forma noduli confluenti, più prominenti sulla pleura parietale (toracica), che si estendono tipicamente lungo le scissure interlobari. Con il progredire della crescita neoplastica, il versamento si riduce e la cavità pleurica si oblitera progressivamente. Il MPM metastatizza per via diretta (alla parete toracica, al diaframma, al pericardio e all'opposta cavità pleurica), frequentemente per via linfatica (linfonodi regionali broncopolmonari, ilari e mediastinici) e più raramente per via ematica (encefalo, fegato, osso, rene e altre sedi).

Il MM peritoneale si sviluppa lungo le superfici sierose dei visceri addominali, spesso in fase iniziale con cospicua produzione di liquido ascitico, ed esita nella fusione completa dei foglietti viscerale e parietale che produce il "congelamento" della cavità peritoneale.

Il MPM è difficile da diagnosticare per l'ampia gamma di patologie che simulano questa neoplasia: sia altri tumori maligni (metastasi di carcinomi o sarcomi) sia condizioni non neoplastiche (proliferazione reattiva del mesotelio o fibrosi della pleura). La diagnosi di certezza di MM è importante (i) per pianificare un corretto regime terapeutico, (ii) per definire la prognosi e (iii) per le implicazioni medico-legali/assicurative o di sanità pubblica in considerazione della frequente associazione tra MM e precedenti esposizioni ad

amianto. La diagnosi è multidisciplinare. È necessaria l'integrazione del quadro clinico e dei dati radiografici (immagini TC) e delle indagini endoscopiche e/o chirurgiche con i risultati degli esami anatomopatologici (citologici, istologici, immunohistochimici).

### Diagnosi istologica

Il *gold standard* (Tabella 7.1) della diagnosi di MM è l'esame microscopico di campioni di tessuto adeguati e rappresentativi della lesione, colorati con metodiche standard (ematossilina-eosina) e tecniche immunohistochimiche. L'esame istologico richiede tessuto ottenuto mediante agobiopsia TC guidata o biopsie multiple chirurgiche (nel caso di MPM la metodica di prelievo raccomandata è la video-toroscopia con un minimo di 5 campioni in sedi distinte).

Il MPM presenta tre principali istotipi secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) 2004: epiteliale, bifasico (o misto) e sarcomatoide, che include il sottotipo desmoplastico. Ciascun tipo istologico principale comprende un'ampia varietà di pattern cito-architeturali, di cui i più frequenti sono il tubulopapillare, l'adenomatoide (o microghiandolare) e il solido, e la cui conoscenza è rilevante ai fini della diagnosi istopatologica differenziale, sebbene non abbia un significato particolare dal punto di vista clinico. Il tipo epiteliale predomina nelle casistiche (50-67%), seguito per frequenza da quello bifasico (24-35%) e da quello sarcomatoide (7-21%). L'istologia del mesotelioma peritoneale è simile a quella del MPM, anche se l'incidenza del tipo bifasico è inferiore rispetto alla pleura e il tipo sarcomatoide è molto raro. La separazione tra forme epiteliali e sarcomatoidi è importante in quanto la prognosi dei pazienti con MPM epiteliale è più favorevole rispetto a quelli con MPM

**Tabella 7.1** Esame istologico nella diagnosi di mesotelioma maligno pleurico<sup>1</sup>

Quando si esegue	In pazienti con versamento pleurico recidivante e ispessimento pleurico sospetti per mesotelioma maligno
Con quale frequenza	Una sola volta, se la diagnosi finale è di certezza. Ai fini di documentazione di recidiva o progressione di neoplasia, l'esame citologico è sufficiente
Con quali rischi	Metastasi sottocutanee sviluppatanti lungo il percorso dell'accesso strumentale alla cavità
Che cosa si esamina	Frammenti multipli di tessuto (almeno 5)
Validità	<ol style="list-style-type: none"> <li>Una diagnosi istologica definitiva può essere fatta a condizione che il campione tessutale sia: <ul style="list-style-type: none"> <li>rappresentativo della neoplasia</li> <li>in quantità sufficiente da consentire la caratterizzazione immunohistochimica</li> </ul> </li> <li>Il sottotipo istologico (con il performance status) è attualmente il solo fattore prognostico di rilevanza clinica che può essere utilizzato di routine nel trattamento del paziente con mesotelioma maligno (<i>European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons, 2009</i>)</li> </ol>
Limiti	<ol style="list-style-type: none"> <li>Nessuna distinzione sulla base del profilo immunohistochimico tra proliferazioni mesoteliali reattive benigne e neoplastiche maligne</li> <li>Possibilità di non corretta definizione del sottotipo istologico, particolarmente in caso di varietà sarcomatoide</li> </ol>
Precauzioni	<ol style="list-style-type: none"> <li>Non porre diagnosi di mesotelioma maligno esclusivamente su sezioni allestite al microtomo congelatore</li> <li>Non porre diagnosi di mesotelioma maligno esclusivamente sulla base di una biopsia linfonodale in caso di adenopatia superficiale associata a versamento (drenaggio per via linfatica di cellule mesoteliali sfaldate nel liquido di versamento)</li> <li>Adeguare il pannello di anticorpi alla problematica di diagnosi differenziale posta dal singolo specifico caso, tenendo in considerazione sede anatomica della neoplasia e sesso del paziente</li> <li>Disporre di un contesto di appropriati e coerenti reperti clinici, radiologici e/o chirurgici</li> <li>Non considerare la pregressa esposizione ad amianto del caso in esame un criterio diagnostico</li> </ol>

<sup>1</sup> Le descrizioni si riferiscono principalmente al mesotelioma maligno della pleura, ma sono valide anche per il mesotelioma maligno nelle altre sedi anatomiche.

sarcomatoide, anche se nelle casistiche più ampie le differenze di sopravvivenza media sono solo di alcuni mesi. Il sottotipo epiteliale, inoltre, costituisce una delle indicazioni alla pneumonectomia extrapleurica.

La classificazione OMS definisce altresì che: (i) nel MPM bifasico (o misto) la componente quantitativamente minoritaria dovrebbe rappresentare almeno il 10% del tumore; (II) nel MPM sarcomatoide desmoplastico almeno il 50% del tumore dovrebbe consistere di tessuto fibroso denso e sclerotico separato da cellule atipiche disposte in un pattern storiforme o senza pattern.

La versatilità fenotipica è peculiare del MPM, anche nell'ambito di un singolo caso, ed è causa di problematiche di diagnosi differenziale, diverse a seconda dell'istotipo classificativo: carcinomi e altre neoplasie epiteliomorfe per il MPM epiteliale,

sarcomi e altre neoplasie a cellule fusate per il MPM sarcomatoide e neoplasie miste (quali il sinovial sarcoma) per il MPM bifasico.

Sono però le tecniche immunohistochimiche quelle attualmente imprescindibili nella diagnosi istopatologica routinaria del MPM, anche se finora non esiste un unico marcatore tissutale assolutamente specifico e sensibile per MPM. La composizione del pannello di anticorpi dipende dalle problematiche di diagnosi differenziale istomorfologica di ogni singolo caso. Quando occorre distinguere il MPM epitelioide da un adenocarcinoma, l'eventualità più frequente nella pratica quotidiana, in accordo con le raccomandazioni dell'*International Mesothelioma Panel* della *II Consensus Conference Italiana* il pannello anticorpale deve includere almeno 2 marcatori positivi per mesotelio (calretinina e, a scelta, uno tra citocheratina 5/6, podo-

planina/D2-40 e WT-1) e 2 marcatori epiteliali (CEA monoclonale, CD15, Ber-EP4, MOC31, B72.3, BG8 e TTF1) e ogni marcatore dovrebbe essere possibilmente dotato di specificità e sensibilità maggiori dell'80% per la rispettiva lesione. Quando la diagnosi differenziale include istotipi diversi dall'adenocarcinoma polmonare, quali il carcinoma squamocellulare, il pannello anticorpale deve essere ridisegnato di conseguenza (es. citocheratina 5/6 e podoplanina/D2-40 sono frequentemente positive anche nei carcinomi squamocellulari e non sono quindi utili per discriminarli dai MPM). In caso di risultati equivoci o discordanti il pannello anticorpale deve essere ampliato numericamente, aggiungendo altri marcatori mesoteliali ed epiteliali di "seconda linea". Nell'iniziale valutazione di neoplasie sarcomatoidi a sede pleurica il pannello anticorpale deve includere più anticorpi (o un cocktail di anticorpi) anti-citocheratine (AE1/3, CAM 5.2 e citocheratina 7), in quanto l'espressione di citocheratine può essere focale, debole e/o variabile, insieme a calretinina e podoplanina/D2-40. Altri marcatori positivi per MPM epitelioidi, quali WT-1 e citocheratina 5/6, e marcatori positivi epiteliali, quali Ber-EP4, CEA e MOC31, non sono di utilità in questo specifico contesto di diagnosi differenziale. La localizzazione carcinomatosa peritoneale, oggetto di diagnosi differenziale rispetto al mesotelioma peritoneale, può essere primitiva o secondaria di origine ovarica, gastrica, pancreatico, intestinale e, più raramente, mammaria. Il pannello di colorazioni immunostochimiche deve essere modificato di conseguenza e i marcatori utili nei soggetti femminili includono calretinina ed eventualmente D2-40 (che può essere positivo anche in alcuni casi di carcinoma sieroso papillare) come marcatori positivi mesoteliali e MOC31, BG8 e, con meno specificità, BerEP4 come marcatori positivi di carcinoma sieroso peritoneale o ovarico. Nei soggetti maschi WT-1 e

D2-40 sono utili in aggiunta a calretinina e per gli adenocarcinomi non sierosi B72.3, MOC31, BG8 e BerEP4 hanno tutti elevata sensibilità e specificità. L'interpretazione del quadro immunostochimico deve tenere in considerazione la distribuzione subcellulare della colorazione (citoplasma, membrana citoplasmatica e/o nucleo), mentre non esiste un valore percentuale di positività *cut-off*, anche se viene suggerito un valore > 10% di cellule reattive per marcatori citoplasmatici e di membrana. Le alterazioni molecolari nel MPM consistono in un'alterata espressione e in attivazione o inattivazione di geni critici nel processo di mesoteliomagenesi, in particolare geni tumore-soppressori nei loci INK4 e NF2. Al momento nessun marcatore molecolare è riconosciuto indispensabile per confermare la diagnosi istopatologica di MPM. Studi multicentrici sono necessari per confermare la riproducibilità interlaboratorio di test, quali l'analisi FISH della delezione 9p21 o la valutazione dello stato di metilazione di p16INK4a e p14ARF o il livello di espressione dei miRNA.

### Diagnosi citologica

L'esame citologico (*Tabella 7.2*) prevede il campionamento di cellule mediante il prelievo di versamenti. La diagnosi citologica è molto difficile e non consente un livello di certezza assoluto. È sempre raccomandabile la conferma istologica. È affidabile se formulata da citopatologi esperti. La valutazione citologica di versamenti con adeguata cellularità può essere di notevole ausilio diagnostico in caso di non disponibilità di tessuto o in caso di tessuto insufficiente, nel contesto clinico-strumentale indicativo di MM. Poiché tra i principali criteri diagnostici del MM è inclusa l'identificazione dell'invasione dei tessuti, i campioni citologici non sono adeguati per questo scopo. Tuttavia, la letteratura ha ampiamente descritto i

**Tabella 7.2** Esame citologico di versamento nella diagnosi di mesotelioma maligno

Quando si esegue	All'esordio (oltre il 90% dei pazienti sviluppa versamenti recidivanti)
Con quale frequenza	Molto frequentemente
Con quali rischi	Implica procedure poco invasive per il prelievo dei campioni (toracentesi/paracentesi) senza rischio di diffusione neoplastica
Che cosa si esamina	Cellule esfoliate nel liquido della cavità
Validità	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Primo test diagnostico</li> <li>2. Diagnostico nelle varianti epiteliali (più frequenti)</li> <li>3. Assume valore diagnostico prominente in caso di non disponibilità di tessuto o in caso di tessuto insufficiente per l'esame istologico</li> </ol>
Limiti	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Non diagnostico nelle varianti sarcomatose (più rare)</li> <li>2. Poco adeguato per tumore in fase avanzata con versamenti saccati</li> <li>3. Versamenti falsi-negativi per cellule neoplastiche per preparazione tecnica inadeguata, errore del patologo (bassa sensibilità)</li> </ol>
Precauzioni	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Per la diagnosi citologica di mesotelioma maligno è essenziale approccio multidisciplinare al paziente (notizie cliniche, immagine TC), corretto campionamento del materiale, eccellente preparazione dei campioni, esperienza in citopatologia</li> <li>2. È indispensabile che la diagnosi citomorfologica sia avvalorata da colorazioni immunistochemiche, preferibilmente su materiale citoincluso in paraffina utilizzando almeno 2 marcatori positivi per mesotelio (sempre includente la calretinina) e 2 marcatori epiteliali</li> <li>3. Quando possibile, la diagnosi citologica deve essere confermata su campione di tessuto (esame istologico)</li> <li>4. Versamenti recidivanti senza una causa chiara e definita devono essere considerati sospetti di mesotelioma maligno fino a prova contraria</li> <li>5. L'esame citologico negativo per cellule neoplastiche non esclude la diagnosi di mesotelioma maligno</li> <li>6. La diagnosi di mesotelioma maligno deve essere presa in considerazione fino a prova contraria qualora risulti positiva la ricerca di cellule neoplastiche in assenza di un neoplasia primitiva</li> <li>7. In caso di sospetto clinico/radiologico o di diagnosi citologica non conclusiva è indispensabile procedere alla toracosopia con prelievo istologico</li> <li>8. Le cellule mesoteliose possono essere confuse con cellule mesoteliali di natura reattiva e considerate espressione di una "pleurite", oppure possono essere indistinguibili da cellule di un adenocarcinoma</li> </ol>

criteri citologici per la diagnosi di MM, ma al momento la validità dell'esame citologico nella diagnostica del MM è argomento di accesa discussione tra gli esperti.

L'esame citologico del sedimento cellulare dei versamenti rappresenta la prima opportunità per diagnosticare un MPM: l'accumulo di liquido nel cavo pleurico è spesso la manifestazione iniziale della neoplasia, provoca dispnea e rende necessaria la toracentesi. Il versamento si forma perché la crescita della neoplasia lungo la pleura occlude gli stomi dei capillari linfatici deputati al fisiologico drenaggio del liquido pleurico. I versamenti sono costituiti da una parte liquida e da cellule mesote-

liomatose di sfaldamento che crescono in questa fase liquida, sono molto abbondanti (spesso oltre un litro) e si riformano rapidamente una volta evacuati (versamenti recidivanti). Con il passare del tempo il versamento non è più così abbondante come all'inizio e le cellule neoplastiche rimangono intrappolate nella fibrina e nel tessuto di granulazione sulla superficie pleurica. Le aderenze dei foglietti pleurici contribuiscono alla formazione di raccolte saccate difficili da evacuare e contenenti rare cellule mesoteliali, pertanto i campioni potenzialmente diagnostici sono i primi versamenti. La formazione dei versamenti è indipendente dall'istotipo di MM. Tuttavia, i versamenti associati

a MM epiteliale sono potenzialmente diagnostici per l'abbondanza di aggregati cellulari che dalla superficie del tumore si distaccano nella cavità pleurica, mentre i versamenti nelle forme sarcomatose e bifasiche sono raramente diagnostici, perché queste varianti sfaldano un numero esiguo di cellule neoplastiche.

Il liquido evacuato dovrebbe essere inviato in toto al laboratorio di anatomia patologica, perché la validità dell'esame è correlata alla quantità del sedimento cellulare. Dal sedimento si possono allestire, oltre agli strisci citologici di routine, anche inclusioni in paraffina (cell-block o citoincluso) per gli esami immunohistochimici.

L'aspetto macroscopico del versamento è variabile (sieroso, ematico, o simil-purulento). Il campione può essere molto denso e viscoso; questa tipica caratteristica è apprezzata dall'operatore che esegue la toracentesi per la difficoltà incontrata nell'evacuazione del liquido e dal tecnico di laboratorio che prepara il campione.

La diagnosi citologica al microscopio si basa su tre aspetti principali: (i) abbondante cellularità mesoteliale (la popolazione neoplastica è uniforme, con modeste atipie nucleari, mescolata a cellule mesoteliali normali/reattive prive di atipie); (ii) disposizione delle cellule in aggregati tridimensionali (morule) oppure isolatamente; (iii) citomegalia.

La diagnosi citologica è un processo in cui prima si stabilisce se le cellule sono maligne e poi se queste sono di origine mesoteliale. La diagnosi differenziale include quindi, da una parte, condizioni benigne e, dall'altra, i carcinomi metastatici (molto più frequenti del MM) o altre neoplasie più rare.

Nei casi in cui la citomorfologia è caratteristica, è indispensabile che la diagnosi sia avvalorata da colorazioni immunohistochimiche, da eseguire preferibilmente su materiale citoincluso in paraffina utilizzando almeno 2 marcatori positivi per me-

sotelio (sempre includente la calretinina) e 2 marcatori epiteliali (vedi Diagnosi istologica).

Malattie sistemiche, come artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico, processi infettivi polmonari, infarto polmonare, traumi al torace, radioterapia e chemioterapia provocano versamenti recidivanti con quadri di "pleurite" e iperplasia del mesotelio, con cellule mesoteliali atipiche. L'immunohistochimica ha una validità limitata nel distinguere tra cellule mesoteliomatose e cellule mesoteliali reattive/normali.

Problemi ricorrenti nella citodiagnostica differenziale tra MPM e altre patologie sono i versamenti scarsamente cellulari o ematici che limitano la sensibilità diagnostica (falsi negativi), i mesoteliomi ben differenziati (falsi negativi), le iperplasie mesoteliali reattive (rischio di falsi positivi) e i carcinomi metastatici o altra neoplasia maligna metastatica (erronea tipizzazione).

## Chirurgia

Nella maggior parte dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico il ruolo principale della chirurgia consiste nell'ottenimento di una diagnosi patologica definitiva, nel contributo alla stadiazione locoregionale della malattia e nella palliazione ottimale del sintomo principale rappresentato dalla dispnea secondaria a versamento pleurico. Tutti questi obiettivi possono essere raggiunti con un unico atto chirurgico, la toracosopia videoassistita associata a pleurodesi con talco, ben tollerato nella quasi totalità dei casi.

Il trattamento chirurgico del MPM con finalità curativa è invece argomento di grande discussione nella comunità oncologica internazionale. Il ruolo della chirurgia nel *management* di questa patologia, sebbene stabilito nella pratica clinica di molti Centri di riferimento, e comunque nel contesto di protocolli terapeutici multimodali, è tuttora al centro di

controversie. Ancora molto ampia, infatti, è la difformità nei criteri di indicazione chirurgica, nella selezione dei pazienti, nella scelta delle procedure chirurgiche e anche solo nella definizione che i chirurghi danno di tali procedure. Sulla base di queste considerazioni e in supporto allo studio internazionale per la revisione dello staging del MPM, il gruppo di lavoro afferente all'*International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) e all'*International Mesothelioma Interest Group* (IMIG) ha prodotto un sondaggio internazionale finalizzato al raggiungimento dell'uniformità di definizione degli interventi chirurgici per MPM eseguiti nella pratica clinica internazionale.

Alla luce delle raccomandazioni emerse dallo studio citato, nel descrivere le procedure chirurgiche per MPM ci si deve attenere alle seguenti nomenclature e definizioni:

- pleuropneumonectomia extrapleurica (*extrapleural pneumonectomy*, EPP): resezione in blocco della pleura parietale e viscerale con il polmone ipsilaterale, il pericardio e il diaframma. Nei casi in cui il tumore non abbia macroscopicamente invaso il pericardio e/o il diaframma, si accetta che queste strutture vengano lasciate intatte;
- pleurectomia/decorticazione estesa (*extended P/D*): pleurectomia parietale e viscerale finalizzata a rimuovere tutto il tumore macroscopicamente visibile con resezione del diaframma e/o del pericardio;
- pleurectomia/decorticazione (*pleurectomy/decortication*, P/D): pleurectomia parietale e viscerale finalizzata a rimuovere tutto il tumore macroscopicamente visibile senza resezione di diaframma o pericardio;
- pleurectomia parziale (*partial pleurectomy*): rimozione parziale di pleura parietale e/o viscerale a scopo palliativo o diagnostico, con residuo di malattia macroscopico.

### **Pleuropneumonectomia extrapleurica (*extrapleural pneumonectomy*, EPP)**

La prima descrizione della tecnica chirurgica, seppure non finalizzata al trattamento del MPM, bensì dell'empima pleurica tubercolare, si deve a Sarot nel 1949. Le prime serie di pazienti trattati con EPP per MPM vengono pubblicate a partire dal 1968, ma è il lavoro del 1976 di Butchart et al. che per la prima volta analizza i risultati di questo intervento prendendo in considerazione aspetti per l'epoca innovativi, come la relazione tra risultati della chirurgia e stadio di malattia, età dei pazienti e problematiche di gestione peri- e postoperatoria. La tecnica chirurgica prevedeva un accesso toracotomico posterolaterale standard con asportazione della VI costa; veniva quindi eseguita la pleurectomia parietale, condotta seguendo il piano di clivaggio tra sierosa e fascia endotoracica dapprima cranialmente, poi caudalmente e quindi fino alla superficie mediastinica posteriormente e anteriormente verso l'ilo, includendo nella preparazione i linfonodi ilari e mediastinici; si procedeva quindi alla pericardiectomia, condotta senza dissociare il pericardio dalla pleura mediastinica, alla preparazione e sezione dei vasi ilari polmonari come per la pneumonectomia intrapericardica e alla frenectomia più o meno estesa, con risparmio, quando possibile, del peritoneo sottostante. Pericardio e diaframma venivano quindi ricostruiti con protesi, ma solo in alcuni casi.

Dall'esperienza di Butchart la tecnica chirurgica dell'EPP non è cambiata in modo sostanziale; piuttosto si sono standardizzati alcuni step, come l'exeresi completa del diaframma nel rispetto del peritoneo sottostante (in assenza di macroscopici segni di infiltrazione) e la ricostruzione pericardica e diaframmatica con protesi.

I risultati dello studio di Butchart (peraltro in linea con quanto asserito da Autori precedenti)

da un lato denunciarono l'entità dell'impatto chirurgico di un simile intervento (morbilità: 44,8%; mortalità perioperatoria: 31,0%), dall'altro, però, costituirono il seme per alcune considerazioni oggi più che mai cruciali nella problematica del trattamento del MPM. L'Autore intuì, infatti, che una più rigida selezione dei pazienti, una più accurata definizione dello stadio di malattia, una più profonda comprensione della biologia dei diversi tipi istologici e una migliore gestione postoperatoria costituivano i punti chiave per ottenere risultati ottimali da questo tipo di chirurgia. Sorprendentemente, ancora oggi gli ostacoli maggiori alla standardizzazione di un protocollo efficace di trattamento per il MPM vengono dall'incompleta definizione di questi parametri. Alcuni elementi sono apparsi chiari fin dai primi studi sul trattamento chirurgico del MPM: la resezione radicale senza residui macroscopici di malattia è l'obiettivo primario della chirurgia con intento curativo; l'istologia epitelioide è associata a una migliore prognosi, mentre i sottotipi sarcomatoide e bifasico sono molto poco influenzati dal trattamento e costituiscono controindicazione a interventi aggressivi come l'EPP; condizioni generali non brillanti, la presenza di comorbilità ed età avanzata costituiscono limiti e spesso vere e proprie controindicazioni a questo tipo di chirurgia; per pazienti con malattia al I stadio (clinico) dovrebbe essere presa in considerazione l'opzione di una chirurgia più conservativa (vedi oltre, Pleurectomia/Decorticazione), mentre per gli stadi II e III l'intervento di EPP trova maggiore giustificazione. Complessivamente, le serie maggiori a partire dal 1974 riportano mortalità perioperatorie comprese tra 0% e 31%. Nelle esperienze più recenti, morbilità e mortalità associate all'EPP sono rispettivamente comprese tra il 20% e il 50% e tra il 3% e il 7%. Le serie esclusivamente chirurgiche o comunque gli studi in cui siano riportati separata-

mente i dati sulla sopravvivenza relativi al solo trattamento con EPP sono pochi e datati: la più ampia casistica chirurgica precedente il lavoro del 2008 di Flores et al. (663 pazienti) è quella di 332 pazienti descritta da Ruffie nel 1989, in cui viene riportata una sopravvivenza a 2 anni del 17% nei 23 pazienti sottoposti a EPP. Nella precedente serie di Butchart la sopravvivenza a 2 anni era del 10,3%, con 2 lungo-sopravvissuti liberi da malattia rispettivamente a 42 mesi e 6 anni di distanza dalla chirurgia. Nel 2008 Flores riporterà una mortalità del 7% per EPP, con una sopravvivenza mediana di 12 mesi.

Oggi, i dati sulla sopravvivenza a distanza dopo EPP sono relativi a serie di pazienti trattati con protocolli multimodali e rappresentano il risultato di diverse combinazioni di chemioterapia, chirurgia, radioterapia o altri trattamenti complementari. La sopravvivenza mediana osservata negli studi più rilevanti a partire dal 1998 a oggi è compresa tra 7 e 18 mesi (tra 10 e 29 mesi per pazienti altamente selezionati e con fattori prognostici positivi).

Il razionale alla base dell'EPP è quello del raggiungimento di una più completa radicalità chirurgica: la difficoltà del controllo chirurgico in sedi anatomiche come il recesso pericardiofrenico o il piano di clivaggio tra pleura viscerale e parenchima polmonare fa sì che la pleurectomia/decorticazione esponga, almeno in teoria, a maggiori rischi di incompleta resezione (R1 o addirittura R2). Inoltre, il vantaggio dell'EPP nel contesto di protocolli di trattamento multimodale in cui sia prevista la radioterapia adiuvante è quello di consentire dosaggi pieni, grazie all'asportazione del polmone.

Attualmente, sulla base dei risultati delle esperienze fin qui accumulate, l'indicazione all'intervento di EPP dovrebbe essere riservata a pazienti di età inferiore a 75 anni con *performance status* secondo Karnofsky maggiore di 70, malattia in stadio II-III, istologia epitelioide. Questa chirurgia

deve essere mandatoriamente eseguita da chirurghi esperti, con ampia casistica specifica, in Centri organizzati e di eccellenza.

### **Pleurectomia/decorticazione**

La pleurectomia/decorticazione è stata descritta nel 1963 da Jensek et al. per il trattamento dei versamenti pleurici metastatici. Nel 1975 Martini et al. hanno descritto i risultati di 106 pleurectomie/decorticazioni eseguite per versamenti pleurici maligni: tra questi 14 casi di MPM.

L'intervento di pleurectomia/decorticazione nasce con intento palliativo, finalizzato al controllo del versamento pleurico recidivante, alla liberazione del polmone incarcerato, al miglioramento della meccanica respiratoria e, in misura minore, al controllo della sintomatologia dolorosa. La tecnica chirurgica prevede un accesso toracotomico posterolaterale standard al quinto spazio intercostale, cui può aggiungersi un secondo accesso al decimo spazio per un migliore controllo chirurgico a livello del diaframma. Il primo tempo prevede la creazione di un piano di clivaggio tra pleura viscerale e parenchima polmonare, spesso con l'ausilio del bisturi a lama fredda; non è infrequente la necessità di includere nella sezione alcune isole di parenchima polmonare in corrispondenza dei maggiori ispessimenti pleurici, possibile sede di infiltrazione. Una volta liberata la pleura viscerale fino all'ilo, si procede alla dissezione smussa della pleura parietale lungo il piano di clivaggio con la fascia endotoracica, proseguendo lungo la superficie mediastinica fino all'ilo polmonare, clivando la pleura dal pericardio e dal muscolo diaframmatico (pleurectomia/decorticazione). In presenza di sospetto o evidenza macroscopica di infiltrazione del pericardio o del muscolo diaframma, una o entrambe queste strutture devono essere incluse nell'exeresi (pleurectomia/decorticazione

estesa); nel caso del diaframma si dovrà prestare particolare cura al rispetto del peritoneo sottostante (in assenza di segni di infiltrazione) per evitare disseminazione neoplastica intraperitoneale. I linfonodi ilari e mediastinici vengono inclusi en bloc nella dissezione pleurica. A scopo puramente diagnostico o in presenza di segni che rendano impossibile o controindicato l'exeresi con intento radicale, può trovare indicazione la resezione di alcune zone di pleura viscerale e/o parietale con l'intento, per esempio, di liberare un polmone incarcerato e prevenire o controllare il versamento pleurico (pleurectomia parziale).

Nel corso degli ultimi due decenni, la pleurectomia/decorticazione ha guadagnato crescente considerazione nell'ambito del trattamento con intento radicale del MPM. Questo a causa di alcune considerazioni: sebbene drasticamente ridotte nel corso degli anni, la morbilità e la mortalità associate all'intervento di EPP rimangono comunque rilevanti (si veda quanto esposto in precedenza); l'inquadramento di questo tipo di chirurgia nel contesto dei protocolli multimodali (più promettenti rispetto ai singoli trattamenti) ha comportato un proporzionale aumento delle problematiche cliniche, alcune specifiche di ogni singolo tipo di trattamento, altre frutto della loro combinazione, con numeri elevati di *drop-outs* a diversi stadi del protocollo. Sebbene alcuni sottogruppi di pazienti selezionati e con fattori prognostici positivi abbiano sicuramente beneficiato di un regime terapeutico più aggressivo, i risultati complessivi a medio e lungo termine rimangono comunque interlocutori. In ragione di queste considerazioni, ha guadagnato progressivamente spazio l'intervento di pleurectomia/decorticazione, meno demolitivo e, idealmente, gravato da minori morbilità e mortalità (in letteratura 13-40% e 0-5%, rispettivamente). Diversi studi retrospettivi e di fase II hanno confrontato l'outcome delle due

tecniche, nel tentativo di stabilire uno standard. Il già citato studio del 2008 di Flores et al. su 663 pazienti sottoposti a EPP o pleurectomia/decorticazione per MPM riporta una migliore sopravvivenza mediana per i pazienti sottoposti a pleurectomia/decorticazione (16 *vs* 12 mesi); nel 2012, Lang-Lazdunsky et al. hanno riportato i risultati di uno studio prospettico non randomizzato su 76 pazienti trattati con EPP (22 pazienti) o con pleurectomia/decorticazione (54 pazienti) nel contesto di due diversi protocolli multimodali, dimostrando i migliori risultati in termini di morbidità (68% *vs* 27,7%), mortalità (4,5% *vs* 0%) e sopravvivenza mediana (12,8 *vs* 23 mesi) del gruppo pleurectomia/decorticazione. La percentuale di pazienti che hanno potuto completare il protocollo multimodale programmato nel gruppo pleurectomia/decorticazione è stata significativamente superiore al corrispettivo del gruppo EPP (96,3% *vs* 68%). Altro elemento interessante emerso da questo studio è l'outcome dei pazienti con resezione macroscopicamente incompleta (R2) alla pleurectomia/decorticazione, che hanno mostrato sopravvivenze sovrapponibili a quelle dei pazienti con resezione apparentemente radicale con EPP. Il vantaggio della pleurectomia/decorticazione risiede in una migliore ripresa funzionale dopo chirurgia, con maggiore compliance al trattamento successivo. La presenza del polmone, tuttavia, impedisce il raggiungimento di alti dosaggi a un'eventuale radioterapia adiuvante.

Al momento attuale, l'intervento di pleurectomia/decorticazione (estesa o meno) trova indicazione nel trattamento del MPM con intento curativo in pazienti con età maggiore di 65 anni, *performance status* secondo Karnofsky < 70, con malattia al I stadio (clinico) e istologia epitelioide. Tuttavia, questi criteri sono in rapida evoluzione e al momento hanno confini meno netti rispetto a quanto si potesse pensare in passato: le esperienze

più recenti sembrano aprire la porta a una sostanziale equivalenza delle tecniche chirurgiche, a fronte di minori morbidità e mortalità, quando non addirittura una superiorità della pleurectomia/decorticazione rispetto all'EPP. Questi dati devono comunque essere presi in considerazione con molta cautela, tenendo conto dell'influenza di bias di selezione inevitabili e delle difformità nei protocolli multimodali.

### Chemioterapia

Per molti anni, un atteggiamento nichilista ha caratterizzato il trattamento medico dei pazienti affetti da MPM. Infatti, tutti i dati disponibili dalla letteratura fino a circa 10 anni fa riguardavano piccoli studi di fase II che utilizzavano agenti chemioterapici, sia in monoterapia sia in combinazione, con risultati alquanto deludenti: tassi di risposta inferiori al 20% e nessun impatto sulla sopravvivenza. In una metanalisi degli studi pubblicati tra il 1965 e il 2001, il cisplatino è risultato essere il farmaco più attivo in monoterapia, mentre la polichemioterapia è stata associata a un maggiore tasso di risposta senza che questo si traducesse in una sopravvivenza più lunga.

### Prima linea di trattamento

Ci sono pochi dati che valutano il ruolo della chemioterapia rispetto alla migliore terapia di supporto (*best supportive care*, BSC) nei pazienti affetti da MPM. Uno studio randomizzato di fase III, multicentrico, promosso dalla *British Thoracic Society and Cancer Research UK*, ha confrontato uno schema di polichemioterapia con metotrexato, vinblastina e cisplatino (braccio MVP) più BSC rispetto a vinorelbina in monochemioterapia più BSC (braccio VIN) rispetto alla sola BSC (braccio BSC) in pazienti affetti da MPM precedentemente

trattati al più con chirurgia/radioterapia, ma non con chemioterapia. Questo studio ha randomizzato 409 pazienti (137 MVP, 136 VIN, 136 BSC) e non ha osservato alcun vantaggio significativo in termini di sopravvivenza globale (OS) tra la chemioterapia e la BSC (9,5 mesi *vs* 7,6 mesi; HR 0,80;  $p = 0,08$ ). Tuttavia, ha confrontato la BSC con “vecchi” schemi chemioterapici e non sono al momento disponibili dati di confronto tra la BSC e l’attuale trattamento chemioterapico standard di prima linea (combinazione cisplatino/antifolato). O’Brien et al. hanno osservato, però, che nella gestione dei pazienti con sintomi stabili dopo il controllo di qualsiasi versamento pleurico l’utilizzo precoce della chemioterapia con schedula MVP, cioè alla diagnosi, rispetto a quello ritardato, cioè al momento della comparsa di sintomi correlati alla malattia, ha fornito un periodo di controllo dei sintomi più lungo con una tendenza a una migliore sopravvivenza.

Negli ultimi 10 anni, numerosi nuovi agenti citotossici sono stati valutati nel trattamento dei pazienti affetti da MPM, tra cui gemcitabina e agenti antifolati come pemetrexed e raltitrexed. Riguardo a gemcitabina, uno studio ha riportato un tasso di risposta del 48% con gemcitabina in combinazione con cisplatino: tuttavia, ulteriori studi di fase II hanno documentato livelli di efficacia minori. Due studi randomizzati hanno confrontato cisplatino in monochemioterapia rispetto la sua combinazione con un antifolato. Il primo studio multicentrico di fase III condotto negli Stati Uniti ha confrontato il cisplatino con la combinazione di cisplatino e pemetrexed arruolando 448 pazienti affetti da MPM non pre-trattati con chemioterapia. Il gruppo di pazienti trattati con la combinazione di cisplatino e pemetrexed ha ottenuto una OS (*overall survival*) mediana significativamente più lunga (12,1 mesi) rispetto al gruppo di pazienti trattati con cisplatino in monochemioterapia (12,1

mesi *vs* 9,3 mesi; HR 0,77;  $p = 0,020$ ); inoltre, in termini di tasso di risposta, la combinazione ha garantito una remissione parziale di malattia nel 41% dei pazienti rispetto al 16,7% della monochemioterapia ( $p < 0,001$ ). Il secondo studio multicentrico di fase III condotto in Europa ha confrontato il cisplatino in monochemioterapia con la combinazione di cisplatino e raltitrexed in una popolazione di 250 pazienti affetti da MPM non pretrattati con chemioterapia. Anche questo studio ha osservato che la combinazione cisplatino e raltitrexed migliora l’OS rispetto al solo cisplatino (11,4 mesi *vs* 8,8 mesi; HR 0,76;  $p = 0,048$ ), confermando l’efficacia della combinazione di cisplatino con un antifolato nel trattamento medico di pazienti affetti da MPM. L’entità del beneficio di sopravvivenza in entrambi gli studi è risultata simile: un incremento della sopravvivenza mediana di 2,8 mesi nello studio con pemetrexed (da 9,3 a 12,1 mesi) e di 2,6 mesi nello studio con raltitrexed (da 8,8 a 11,4 mesi). Tuttavia, nello studio americano (combinazione cisplatino/pemetrexed) questa differenza è risultata statisticamente più solida ( $p = 0,020$ ) rispetto allo studio europeo (combinazione cisplatino/raltitrexed) [ $p = 0,048$ ], probabilmente a causa del campione di dimensioni limitate. Pertanto, al momento, la combinazione di cisplatino e pemetrexed (ma più in generale di cisplatino con un antifolato) rappresenta lo standard terapeutico nel trattamento di prima linea di pazienti affetti da MPM localmente avanzato o metastatico. Considerando che l’incidenza di MPM nei pazienti anziani è in aumento e che molti pazienti, quindi, a causa dell’età e delle comorbidità a essa correlata non sono in grado di ricevere una chemioterapia a base di cisplatino, alcuni Autori hanno valutato combinazioni contenenti carboplatino anziché cisplatino nel tentativo di ridurre la tossicità pur mantenendo la stessa efficacia. Pur considerando i limiti di tali studi di

fase II non randomizzati, le combinazioni contenenti carboplatino hanno mostrato indirettamente un migliore profilo di tossicità rispetto alle combinazioni contenenti cisplatino, ottenendo sopravvivenze sostanzialmente sovrapponibili. Tale dato è stato confermato all'interno di un Programma di Accesso Allargato, in cui i pazienti trattati con la combinazione carboplatino/pemetrexed hanno ottenuto le stesse sopravvivenze dei pazienti trattati con la combinazione cisplatino/pemetrexed. Pertanto, in pazienti con controindicazione alla somministrazione di cisplatino, un trattamento con la combinazione carboplatino/pemetrexed rappresenta un'adeguata alternativa terapeutica. Inoltre, un'analisi retrospettiva di dati raccolti da due studi di fase II di pazienti trattati con la combinazione carboplatino/pemetrexed come terapia di prima linea non ha osservato alcuna differenza significativa in termini di controllo globale della malattia (60,4% vs 66,9%), di tempo alla progressione (7,2 mesi vs 7,5 mesi) e di sopravvivenza (10,7 mesi vs 13,9 mesi) tra il gruppo di pazienti con età  $\geq$  65 anni rispetto al gruppo di pazienti con età  $<$  65 anni.

## Seconda linea di trattamento

Il ruolo della chemioterapia in seconda linea nei pazienti affetti da MPM non è stato ancora defi-

nito e, a oggi, non costituisce ancora uno standard terapeutico. Tuttavia, vi è una crescente evidenza in letteratura che la chemioterapia in seconda linea non solo è ben tollerata, ma anche attiva. Inoltre, la maggior parte dei pazienti che beneficiano di una prima linea di trattamento presentano ancora un ottimo *performance status* quando viene documentata la progressione radiologica del MPM e comunemente chiedono informazioni sulla terapia di seconda linea. Dal punto di vista pratico, è utile distinguere due differenti popolazioni di pazienti: quella dei pazienti non pretrattati con pemetrexed (sempre più esigua) e quella dei pazienti pretrattati con pemetrexed (ormai la stragrande maggioranza) [Tabelle 7.3 e 7.4].

### Pazienti non pretrattati con pemetrexed

Diversi studi hanno mostrato l'attività di pemetrexed nel trattamento di seconda linea. Sørensen et al. hanno riportato i risultati di uno studio in cui sono state combinate due coorti di pazienti trattate in maniera differente. Dei 39 pazienti inclusi nello studio (precedentemente trattati con regimi a base di platino senza pemetrexed), 28 pazienti sono stati trattati con pemetrexed in monoterapia, mentre 11 pazienti hanno ricevuto la combinazione carboplatino/pemetrexed. I tassi di risposta sono stati, rispettivamente, del 21% e

**Tabella 7.3** Seconda linea di chemioterapia in pazienti non pretrattati con pemetrexed

Schedula	N. pazienti	RR	mPFS (mesi)	mOS (mesi)
Pemetrexed	28	21%	4,9	9,8
Pemetrexed + carboplatino	11	18%	7,4	9,1
Pemetrexed	91	5,5%	NR	4,1
Pemetrexed + cisplatino	96	32,5%	NR	7,6
Pemetrexed	396	12,1%	4,9	NR
Pemetrexed	123	19,2%	3,8	8,6

NR, non rilevato; mOS, media *overall survival*; mPFS, media *progression free survival*; RR, rischio relativo.

Tabella 7.4 Seconda linea di chemioterapia in pazienti pretrattati con pemetrexed

Schedula	N. pazienti	RR	DCR	mPFS (mesi)	mOS (mesi)
<b>Ritrattamento con pemetrexed</b>					
Pemetrexed/platino	17	NR	65%	NR	NR
Pemetrexed +/- carboplatino	31	19%	48%	3,8	10,5
<b>Trattamento con altri farmaci</b>					
Oxaliplatino +/- gemcitabina	29	7%	45%	2,2	5,6
Gemcitabina + vinorelbina	30	10%	43%	2,8	10,9

DCR, disease control rate; NR, non rilevato; mOS, media overall survival; mPFS, media progression free survival; RR, rischio relativo.

18%, il tempo mediano alla progressione, rispettivamente, di 21 e 32 settimane e la sopravvivenza mediana, rispettivamente, di 42 e 39 settimane. Janne et al. hanno riportato i risultati dell'impiego di pemetrexed in monoterapia (n = 91) o in combinazione con cisplatino (n = 96) all'interno di un programma di accesso allargato su 187 pazienti che avevano ricevuto precedente chemioterapia sistemica. Il tasso di risposta globale e la sopravvivenza mediana complessiva sono state del 32,5% e di 7,6 mesi per la combinazione rispetto al 5,5% e a 4,1 mesi per pemetrexed in monoterapia. Tuttavia, a causa delle limitazioni del disegno dello studio, non può essere fatto il confronto tra i due gruppi di trattamento. Infatti, i pazienti trattati con la combinazione erano più giovani, avevano un migliore *performance status* prima di iniziare il trattamento e avevano un tasso di risposta superiore al trattamento di prima linea. Questo spiega il maggior numero di cicli di trattamento somministrati al gruppo che ha ricevuto la combinazione.

Uno studio randomizzato di fase III, multicentrico, ha confrontato pemetrexed + BSC *versus* la sola BSC in pazienti affetti da MPM in seconda linea (cioè dopo una prima linea di trattamento non contenente pemetrexed). Lo studio ha randomizzato 243 pazienti (123 pemetrexed + BSC; 120 BSC). La chemioterapia ha mostrato un van-

taggio rispetto alla BSC in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia (3,6 mesi *vs* 1,5 mesi; HR 0,42; p = 0,015), mentre non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale (8,4 mesi *vs* 9,7 mesi; HR 0,95; p = 0,743), probabilmente a causa dell'influenza della terapia effettuata dopo il termine dello studio dai pazienti appartenenti al braccio con sola BSC. Pertanto, per i pazienti non prerattati con pemetrexed, la seconda linea di chemioterapia dovrebbe contenere pemetrexed. Tuttavia, poiché la combinazione cisplatino-pemetrexed attualmente costituisce lo standard terapeutico nel trattamento di prima linea dei pazienti con MPM, lo studio della chemioterapia di seconda linea dovrebbe concentrarsi su composti diversi da pemetrexed.

### Pazienti pretrattati con pemetrexed

In un'analisi retrospettiva dei pazienti trattati nello studio americano di fase III (cisplatino *vs* cisplatino/pemetrexed), circa il 42% di tutti i pazienti ha ricevuto un trattamento chemioterapico (PSC) dopo il trattamento di prima linea dello studio. Questo gruppo di pazienti ha avuto una sopravvivenza significativamente migliore (HR 0,56) rispetto ai pazienti che non hanno effettuato alcuna chemioterapia dopo lo studio. Tuttavia, poiché

l'esecuzione o meno del PSC non era stata randomizzata nell'ambito di uno studio, non è possibile sapere se la riduzione del rischio di morte fosse attribuibile alla PSC o al fatto che i pazienti che avevano una sopravvivenza più lunga erano anche in grado di ricevere ulteriori PSC.

Mancano studi prospettici di chemioterapia di seconda linea nei pazienti pretrattati con pemetrexed.

Oxaliplatino in monoterapia o in combinazione con gemcitabina in seconda linea ha mostrato un tasso di controllo della malattia del 45% (7% risposta parziale; 38% stabilità di malattia), un tempo alla progressione di malattia di 2,2 mesi e un sopravvivenza mediana di 5,6 mesi in 29 pazienti pre-trattati con la combinazione platino/pemetrexed. La combinazione gemcitabina/vinorelbina, invece, ha mostrato un tasso di controllo della malattia del 43% (10% risposta parziale; 33% stabilità di malattia), un tempo alla progressione di malattia di 2,8 mesi e una sopravvivenza mediana di 10,9 mesi in 30 pazienti.

Il ritrattamento con chemioterapia a base di pemetrexed è stato proposto in pazienti selezionati. In particolare, questa opzione terapeutica è stata valutata in uno studio osservazionale su una serie consecutiva di 31 pazienti pretrattati con una prima linea contenente pemetrexed. Solo i pazienti che avevano mantenuto una risposta o una stabilità di malattia per almeno 3 mesi dopo il trattamento di prima linea erano eleggibili per lo studio. Il tasso di controllo della malattia è stato del 48% (19% risposta parziale; 29% stabilità di malattia).

La sopravvivenza libera da progressione di malattia e la sopravvivenza globale sono state, rispettivamente, 3,5 e 10,5 mesi. Stratificando per la sopravvivenza libera da progressione di malattia alla prima linea, i pazienti con una sopravvivenza libera da progressione di malattia alla prima linea

> 12 mesi hanno ottenuto una sopravvivenza libera da progressione di malattia alla seconda linea di 5,5 mesi rispetto ai 2,5 mesi di coloro che hanno avuto una progressione entro i 12 mesi dal termine della prima linea. Un'ulteriore analisi retrospettiva su 181 pazienti trattati con una seconda linea di chemioterapia ha evidenziato che il ri-trattamento con una combinazione con platino/pemetrexed in pazienti pretrattati con pemetrexed con beneficio riduceva significativamente il rischio di morte rispetto al ri-trattamento con pemetrexed in monoterapia (HR 0,11;  $p < 0,001$ ).

I progressi nella conoscenza della biologia del MPM ha portato alla valutazione di un certo numero di agenti mirati in studi clinici. Tuttavia, a oggi, la terapia target non ha mostrato alcuna reale efficacia nel trattamento dei pazienti affetti da MPM.

I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a partecipare a studi clinici. Quando uno studio non è disponibile o quando i pazienti non sono includibili in un programma terapeutico sperimentale, la chemioterapia in monoterapia con vinorelbina (o con gemcitabina) resta una soluzione ragionevole per la palliazione. In casi selezionati, in pazienti che hanno beneficiato di una prima linea contenente pemetrexed e con una sopravvivenza libera da progressione di malattia a tale trattamento di almeno 6 mesi, il ri-trattamento con terapia contenente pemetrexed può considerarsi una valida opzione terapeutica.

## Radioterapia

L'impiego della radioterapia nel trattamento del MPM è tutt'ora oggetto di controversie in quanto è difficile irradiare ampi volumi a dosi elevate (data la discreta radioresistenza) in stretta vicinanza con organi critici quali il polmone sottostante e il con-

trilaterale, il cuore, il midollo spinale, la milza, il fegato e i reni. La radioterapia entra pertanto a far parte di strategie multimodali.

### Radioterapia palliativa

La radioterapia in un setting palliativo viene utilizzata con lo scopo di ottenere la risoluzione del dolore toracico in pazienti che presentano infiltrazione della parete toracica e/o noduli cutanei. Analisi retrospettive riportano una buona risoluzione della sintomatologia clinica (in circa il 50% dei pazienti) con un tempo alla progressione sintomatologica di circa 2 mesi.

Il frazionamento ottimale non sembra ancora essere definito, anche se come riportato da numerose casistiche i migliori risultati si ottengono con trattamenti ipofrazionati con dosi quotidiane  $\geq 4$  Gy per frazione, come recentemente confermato anche da uno studio presentato all'ESTRO 2012 che riporta i risultati dell'impiego di radioterapia ipofrazionata e accelerata (dose totale prescritta: 25 Gy in 5 frazioni). La compliance dei pazienti è risultata ottima e non sono state registrate tossicità acute di grado 3 o 4.

La radioterapia non trova indicazione per il trattamento dei pazienti con dispnea conseguente a versamento pleurico o da compressione dei vasi mediastinici, verosimilmente a causa della sua radioresistenza e della difficoltà in sede mediastinica dell'uso dell'ipofrazionamento.

### Radioterapia precauzionale

La radioterapia precauzionale è stata proposta al fine di ottenere una riduzione dell'incidenza di diffusione di malattia in sede di biopsia eseguita a fini diagnostici.

Nel 1995 Buotin ha suggerito l'opportunità di irradiare precauzionalmente la sede di drenaggio

toracico o della biopsia con una dose totale di 21 Gy in 3 frazioni.

Più recentemente, una *pooled analysis* non ha riscontrato alcun vantaggio nell'impiego del trattamento precauzionale in termini di riduzione della recidiva/diffusione lungo il tramite biotico e nessun impatto sulla sopravvivenza e sul decorso naturale della malattia.

Secondo le linee guida ESMO (*European Society for Medical Oncology*), ERS (*European Respiratory Society*) e ESTS (*European Society of Thoracic Surgeons*) la sua utilità rimane controversa. È utilizzato in Francia, ma è stato abbandonato in Paesi come il Belgio e l'Olanda.

I gruppi che ne suggeriscono l'impiego ne raccomandano l'avvio il più precocemente possibile e soprattutto in quei pazienti in cui si debba posticipare il trattamento medico.

### Radioterapia radicale

Per la tendenza del MPM a diffondere nel cavo pleurico e lungo le scissure interlobari la radioterapia deve necessariamente comprendere ampi volumi, prossimi a organi critici (polmone, grossi vasi, cuore, midollo, fegato, reni). Questo rappresenta una limitazione importante nel raggiungimento di dosi radicali ( $\geq 54$  Gy). Per questo motivo la radioterapia non può essere considerata un'opzione di trattamento con finalità curativa esclusiva. I recenti progressi tecnologici in radioterapia permettono di impiegare una forma evoluta di radioterapia conformazionale in cui vengono impiegati fasci multipli a fronte d'onda non uniforme: la radioterapia a intensità modulata (*intensity-modulated radiation therapy*, IMRT). Tale tecnica permette di realizzare distribuzioni di dose che si conformano strettamente ai volumi tumorali di forma irregolare e convessa, esponendo alle alte dosi volumi minori di tessuti sani, con gradienti di dose elevati.

Questo consente di erogare simultaneamente, nel corso della stessa seduta di trattamento, livelli differenziati a diversi bersagli, cioè di somministrare una dose più elevata alla malattia macroscopicamente obiettabile e una dose inferiore alla malattia subclinica o alle regioni trattate a scopo precauzionale (*simultaneous integrated boost*, SIB) con contrazione del tempo globale di trattamento offrendo un potenziale vantaggio in termini di efficacia biologica.

Con queste incoraggianti premesse l'IMRT appare fattibile e non associata a effetti collaterali acuti di grado severo, tuttavia studi retrospettivi non comparativi riportano un incremento delle tossicità tardive quali: polmoniti post-attiniche fatali, fibrosi polmonare e fistole broncopulmonari in assenza di evidenza di un aumento della sopravvivenza.

In considerazione di ciò e dell'assenza di studi clinici prospettici randomizzati, la radioterapia non è attualmente raccomandata come trattamento radicale esclusivo, qualunque sia la tecnica impiegata.

### Radioterapia dopo pleurectomia

Dopo la pleurectomia/decorticazione si rende necessario comunque l'impiego di dosi curative lesive per il sottostante polmone.

L'irradiazione di tutto l'emittoce con tecnica mista fotoni ed elettroni è stata proposta dal *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC). Questa pratica, tuttavia, non consente un'adeguata omogeneità nella distribuzione della dose, pertanto è stata abbandonata.

L'associazione di radioterapia intraoperatoria (*intra-operative radiotherapy*, IORT) con elettroni al fine di ottenere una maggiore copertura anche delle scissure intralobari, del pericardio e del diaframma riducendo la dose al polmone (dose media

15 Gy) seguita da un trattamento con radioterapia a fasci esterni 3D o con IMRT (dose media di 41,4 Gy) è stata riportata con una sopravvivenza mediana, nei 24 pazienti trattati, di 18 mesi. Il 17% dei pazienti ha sviluppato polmonite, il 4% pericardite e il 4% ha avuto stenosi esofagea con necessità di dilatazione.

La IMRT rimane un'opzione tecnicamente vantaggiosa anche se necessita di ulteriori conferme a causa della disomogenea distribuzione della dose all'interno delle scissure e del pericardio.

### Radioterapia dopo pneumonectomia extrapleurica

La radioterapia dopo pneumonectomia extrapleurica può essere considerata parte integrante di una strategia multimodale seppure in assenza di dati che ne dimostrino l'inequivocabile beneficio in termini di sopravvivenza.

L'IMRT rappresenta attualmente lo standard di trattamento e può essere utilizzata con sicurezza. I primi studi sono stati condotti presso l'*MD Anderson Cancer Center* (MDACC) su un gruppo di 63 pazienti. Il controllo locale si è rivelato eccellente con il 13% di recidive locali e un rischio accettabile di tossicità acuta (nausea, perdita di peso, transitoria dispnea e decesso come conseguenza di sindrome da distress respiratorio).

Le dosi di radioterapia consigliate per questo tipo di trattamento variano, a seconda delle casistiche, tra 50 e 54 Gy in 25-30 frazioni sull'intero letto chirurgico con una sovradosa sulle sedi di mancata radicalità chirurgica.

È obbligatorio ottenere una dose media al polmone controlaterale inferiore a 8,5 Gy ed è raccomandato l'avvio di profilassi per l'infezione pneumococcica in caso di irradiazione dell'emittoce sinistro con importante irraggiamento della milza (*Tabella 7.5*).

Tabella 7.5 Limite di dose per organi a rischio

	V15 (%)	V20 (%)	V30 (%)	V45 (%)	V55 (%)	Dmax (Gy)	Dmin (Gy)
Polmone		< 7-10					≤ 8,5
Fegato			< 30				
Rene contr	< 20						
Cuore				< 50			
Midollo				< 10		< 50	
Esofago					< 30		

## Conclusioni

Negli ultimi anni si è assistito a un miglioramento del trattamento e della prognosi del mesotelioma. Buona parte di questi risultati sono ascrivibili all'introduzione di nuovi farmaci chemoterapici, costituendo al momento la terapia medica il punto di riferimento nella terapia di tale patologia.

La scelta della procedura chirurgica più idonea è invece materia complessa, che poggia su algoritmi decisionali lontani dall'essere standardizzati. Le evidenze pubblicate in letteratura riguardanti la possibile superiorità di uno dei due principali tipi di interventi con intento radicale (EPP e pleurectomia/decorticazione, sia essa estesa o meno) forniscono dati contrastanti.

Al momento, si avverte l'urgenza di un sistema di staging specifico e accurato, della definizione di parametri diagnostici che permettano un migliore inquadramento preoperatorio dei pazienti e dell'individuazione di fattori prognostici determi-

nanti che possano contribuire alla scelta dell'iter più appropriato.

In assenza di tali elementi, è opportuno che il trattamento chirurgico del paziente affetto da MPM venga stabilito da equipe specialistiche multidisciplinari che abbiano esperienza specifica nel campo, che l'atto operatorio venga condotto da un chirurgo esperto in un Centro di riferimento e che l'assistenza postoperatoria sia altamente specializzata.

È inoltre auspicabile che a livello nazionale e internazionale si possa dare vita a studi prospettici randomizzati che abbiano un disegno sperimentale e dimensioni del campione adeguate a rispondere ad alcuni quesiti fondamentali quali: impatto sulla sopravvivenza e qualità di vita della pleurectomia/decorticazione dopo chemioterapia di induzione rispetto alla sola terapia medica e della terapia trimodale (chemioterapia + pleuropneumonectomia + radioterapia) rispetto alla chemioterapia + chirurgia citoreducitiva o alla sola terapia medica.



## 8. Diagnosi e terapia delle malattie asbesto-correlate non neoplastiche

### Inquadramento delle patologie non neoplastiche asbesto-correlate

Benché il carcinoma polmonare e soprattutto il mesotelioma (pleurico o meno spesso peritoneale) rappresentino le più note e temibili complicanze dell'esposizione all'asbesto per la loro evoluzione invariabilmente fatale, l'esperienza clinico-patologica acquisita negli ultimi 30 anni a livello internazionale ha consentito di individuare alcuni caratteristici quadri morbosi. Poiché la modalità più comune di penetrazione nell'organismo di questo gruppo eterogeneo di minerali definito con il termine di asbesto è costituito dall'inhalazione delle sue fibre, appare evidente come le manifestazioni cliniche conseguenti a tale penetrazione siano localizzate pressoché esclusivamente a livello dell'apparato respiratorio.

I quadri clinici non tumorali comprendono: a) l'asbestosi; b) la pleurite essudativa acuta; c) la pleurite essudativa cronica; d) le placche pleuriche; e) l'ispessimento pleurico diffuso; f) la broncopneumopatia cronica ostruttiva. La dimensione epidemiologica di tali patologie è ben lungi dall'essere definita ed è per lo più sottostimata in quanto la gran parte delle forme clinicamente silenti o negli stadi iniziali possono rimanere a lungo non diagnosticate, anche quando si faccia ricorso alla dia-

gnostica per immagini e alle indagini istologiche. Con riferimento alle placche pleuriche e agli ispessimenti pleurici diffusi, alcuni studi indicano che, a distanza di tempo variabile da 3 a 34 anni dall'iniziale esposizione all'asbesto, le placche si possono ritrovare in oltre il 50% dei casi, mentre gli ispessimenti sono decisamente più rari, coinvolgendo soltanto il 5% dei pazienti. Anche i tempi di latenza tra esposizione e prima diagnosi sono decisamente diversi per i diversi quadri clinici asbesto-correlati: infatti, mentre gli ispessimenti pleurici possono comparire già dopo 1 anno dall'esposizione all'asbesto, anche se possono poi intercorrere 15-20 anni perché essi siano correttamente diagnosticati, tale latenza è ben più lunga (circa 20-30 anni) perché si manifestino le placche pleuriche e l'asbestosi, ed è ancora più lunga (40 anni o più) per l'insorgenza del mesotelioma.

Appare quindi evidente come sia essenziale definire criteri ragionevolmente attendibili per stabilire che tali patologie non neoplastiche siano asbesto-correlate. A questo scopo, in un documento ufficiale pubblicato nel 2004 come aggiornamento di un precedente "statement" del 1986, l'*American Thoracic Society* ha proposto i seguenti criteri diagnostici: 1) dimostrazione istopatologica e/o mediante diagnostica per immagini di alterazioni strutturali compatibili con patologie asbesto-cor-

relate; 2) coinvolgimento dell'asbesto desunto dall'indagine sull'attività lavorativa del paziente o sui fattori ambientali ai quali egli è stato esposto, dai marcatori di esposizione quali, per esempio, le placche pleuriche o l'isolamento di corpi dell'asbesto; 3) esclusione di altre possibili cause in grado di spiegare tali patologie; 4) documentazione della compromissione funzionale respiratoria [tale documentazione, benché non strettamente necessaria ai fini diagnostici, riveste un'indubbia importanza e può essere validata, oltre che dalla sintomatologia soggettiva e dai rilievi obiettivi polmonari, dalle alterazioni a carattere restrittivo, ostruttivo o misto della funzione ventilatoria e degli scambi gassosi, nonché dai segni della flogosi desumibili dall'esame del liquido di lavaggio bronco-alveolare (BAL)].

Attraverso l'inalazione, le fibre dell'asbesto raggiungono il polmone profondo dove inducono fenomeni di alveolite destinati a evolvere gradualmente in fibrosi, la cui entità dipende dalla dose di asbesto alla quale il soggetto è stato esposto. Tuttavia, tali fibre, trasportate dai macrofagi, possono anche raggiungere la superficie pleurica attraverso i vasi linfatici, provocando una flogosi locale. Oltre a depositarsi nelle vie respiratorie, in particolare a livello delle biforcazioni bronchiali, dei bronchioli e degli alveoli, le cellule dell'epitelio alveolare captano le fibre di asbesto e ne favoriscono la migrazione nel tessuto interstiziale. Ne consegue un'alveolite macrofagica caratterizzata da macrofagi che, avendo fagocitato le fibre di asbesto, ne agevolano la rimozione. Tuttavia, poiché questo processo è in maggiore o minor misura incompleto, molte fibre (in particolare quelle più lunghe) permangono in loco. Alcune di esse si rivestono di uno strato proteico ricco in ferro e formano i ben noti "corpi dell'asbesto", destinati a rimanere a lungo nel tessuto polmonare, mentre la gran parte delle fibre rimane non ricoperta e, agevolando la morte programmata

o apoptosi dei macrofagi, stimola la flogosi bronchiolo-alveolare. Nel corso del processo infiammatorio, i macrofagi sono stimolati a produrre una serie di mediatori, tra i quali i radicali dell'ossigeno che richiamano nelle sedi di flogosi granulociti in gran numero, capaci a loro volta di sintetizzare altri mediatori che stimolano la proliferazione dei fibroblasti, la produzione di fibre collagene e in ultima analisi la fibrosi dei tessuti.

I meccanismi patogenetici sopra schematizzati indicano quindi come alla base delle patologie non neoplastiche asbesto-correlate vi siano processi patologici a carattere infiammatorio che comprendono alveolite, flogosi interstiziale, bronchiolite e peri-bronchiolite, cui conseguono fenomeni di fibrosi più o meno estesa. È opportuno altresì sottolineare che, pur essendovi una stretta correlazione tra insorgenza di un quadro clinico non tumorale riferibile all'asbesto e rischio neoplastico, questa evoluzione non si verifica nella maggioranza dei casi, ma rimane una concreta e crescente possibilità con l'allungarsi del tempo di osservazione del paziente.

## Manifestazioni cliniche

### Asbestosi

Come sottolineato a proposito dei criteri diagnostici, l'anamnesi lavorativa e ambientale assume un'importanza cruciale non soltanto per individuare epoca, intensità e durata dell'esposizione occupazionale o ambientale all'asbesto, ma anche per calcolare i tempi di latenza che, nonostante siano ampiamente variabili da caso a caso, in base a quanto sopra ricordato appaiono difficilmente convincenti, in termini di connessione causale, se inferiori ai 10-15 anni.

La sintomatologia soggettiva riferibile all'asbestosi insorge in maniera subdola e progressiva con dispnea per sforzi via via meno intensi, associata per

lo più a tosse non produttiva. Dal punto di vista obiettivo, si possono ascoltare ronchi, sibili e fischi su tutto l'ambito polmonare. Le prove funzionali mostrano una compromissione della capacità ventilatoria, la cui entità è più spesso attestata tra il 10% e il 20%. Il decorso clinico, talora lento tal'altra più rapidamente progressivo, si traduce in accentuazione della dispnea e della sintomatologia broncospastica associata a tosse produttiva, configurando un quadro di bronchite cronica che, in termini funzionali, si traduce in una progressiva perdita della capacità ventilatoria. Nelle forme più avanzate, già all'esame obiettivo generale il paziente può apparire dispnoico e talora cianotico e si può osservare un ippocratismo digitale. L'obiettività respiratoria conferma la dispnea con tachipnea e consente di ascoltare, oltre ai ronchi e ai sibili, anche rantoli crepitanti in sede basale bilaterale. Tali forme severe di asbestosi sono per fortuna diventate di insolita osservazione in quanto, dopo l'innalzamento del livello di attenzione già a partire dagli anni Settanta-Ottanta, la diagnosi è oggi formulata in stadi meno avanzati.

Con il depositarsi delle fibre di asbesto nei polmoni, si innesca un lento, ancorché progressivo, processo di fibrosi interstiziale di entità variabile: dalle forme iniziali e limitate (grado I) che coinvolgono le pareti alveolari, i bronchioli e i dotti alveolari, passando attraverso un graduale impegno degli acini polmonari (gradi II e III), fino al grado IV, caratterizzato da estesa fibrosi e da modificazioni "ad alveare" (*honeycomb*) del parenchima polmonare.

Benché l'entità e la durata dell'eventuale, concomitante esposizione al fumo di sigaretta possano influire sul grado e sulla progressione della fibrosi, l'andamento clinico e la prognosi dell'asbestosi sono molto variabili: accanto a quadri clinici tendenzialmente stabili nel tempo e pauci-sintomatici, si registrano altri caratterizzati da una fibrosi di

grado avanzato, fino ai casi in cui si realizza un'evoluzione neoplastica. Poiché l'asbestosi non è certo l'unica forma di fibrosi interstiziale, può talora sorgere il problema della diagnosi differenziale rispetto ad altre patologie quali la silicosi, la sarcoidosi, la polmonite da ipersensibilità o la fibrosi polmonare cosiddetta idiopatica. In tal caso, il già richiamato criterio di esposizione all'asbesto, desunto dall'indagine occupazionale e/o da fattori ambientali ai quali abbiamo già accennato, nonché la ricerca dei "corpi dell'asbesto" nel BAL o la coesistenza di placche pleuriche (delle quali si tratterà oltre) potrà essere di importante ausilio nel differenziare l'asbestosi da altre forme di fibrosi interstiziale, senza peraltro dimenticare la possibilità che l'asbestosi possa, sia pur raramente, associarsi a un'altra delle patologie interstiziali del polmone sopra menzionate. Analogamente, può talora sorgere il dubbio diagnostico tra lesioni polmonari a carattere nodulare, per lo più multiple, di fibrosi da asbesto, spesso denominate "asbestomi" per le loro caratteristiche pseudo-tumorali e una vera e propria evoluzione maligna dell'asbestosi. Quasi sempre tale dubbio potrà essere chiarito soltanto ricorrendo alla biopsia polmonare toracotomica.

### **Patologie pleuriche non tumorali**

Possono essere acute o croniche. Mentre la prevalenza dell'asbestosi è andata gradualmente riducendosi negli ultimi anni per effetto dell'ormai acquisita consapevolezza degli effetti nocivi dell'asbesto e delle conseguenti misure adottate per ridurre l'esposizione all'inalazione delle sue fibre, le lesioni della sierosa pleurica e soprattutto gli ispessimenti pleurici sono tuttora diagnosticati con relativa frequenza in ragione del fatto che il fattore determinante per la loro insorgenza non è tanto l'entità dell'esposizione, quanto il tempo intercorso dalla prima esposizione del paziente alle fibre di asbesto.

### **Pleurite essudativa acuta**

Può comparire a distanza di 10 o più anni dall'iniziale contatto con l'asbesto e può insorgere come patologia a se stante ovvero essere sovrapposta alla formazione di placche pleuriche. Il versamento pleurico può essere mono- o bilaterale e l'essudato ottenuto mediante toracentesi può mostrare carattere citrino, torbido o persino emorragico. Nel sedimento si ritrovano per lo più neutrofili, eosinofili, linfociti, ma anche cellule mesoteliali e globuli rossi. Soggettivamente il paziente può essere asintomatico, tanto che la pleurite può essere diagnosticata casualmente in seguito a un esame radiografico del torace effettuato per altre cause, ovvero può lamentare toraco-algie, febbre e malessere generale. L'obiettività respiratoria è sovrapponibile a quella delle pleuriti essudative da altre cause e può comportare, in rapporto all'entità del versamento, ipo-spansibilità dell'emitorace interessato, riduzione o assenza del fremito vocale tattile, ipofonesi ovvero ottusità percussoria e sfregamenti pleurici o silenzio respiratorio all'ascoltazione. Il decorso clinico può protrarsi per mesi ed esitare in oblitterazione del seno costo-frenico corrispondente.

Anche in questo caso si pongono non di rado problemi di diagnosi differenziale con altre forme di pleurite essudativa e, a parte i criteri di orientamento diagnostico già menzionati per l'asbestosi, la biopsia pleurica effettuata nel corso di un'indagine toracoscopica potrà consentire di formulare la diagnosi di certezza. Ma anche quando ne sia stata ragionevolmente stabilita la connessione con l'asbesto, un versamento pleurico a lenta evoluzione o con scarsa tendenza alla regressione può indurre il sospetto di un'evoluzione in mesotelioma, ovvero di estensione alla sierosa pleurica di una neoplasia polmonare. Accanto alle altre indagini del caso, una toracentesi esplorativa con esame citologico dell'essudato pleurico potrà fornire un importante ausilio diagnostico.

### **Pleurite essudativa cronica**

È per lo più preceduta da una forma di pleurite essudativa acuta o subacuta, ma la sua frequenza è minore rispetto a quest'ultima. Si manifesta talora con algie toraciche persistenti, ma nella maggior parte dei casi con una dolenzia sorda, spesso percepita come senso di peso a prevalente localizzazione sottomammaria. Non è raro che, per protrarsi nel tempo della patologia pleurica infiammatoria e per l'abituale assenza di febbre o di altra sintomatologia soggettiva, il paziente impari in qualche modo a "convivere" con il suo versamento, soprattutto quando questo sia di modesta entità ancorché sufficiente a tenere i foglietti pleurici viscerale e parietale distaccati, evitando che il loro sfregamento stimoli le fibre nervose sensitive della pleura parietale e provochi dolore.

Con il trascorrere dei mesi e in conseguenza del sia pur incompleto riassorbimento del liquido pleurico, si possono creare le condizioni favorevoli all'instaurarsi di aderenze tra i due foglietti pleurici e all'insorgenza delle altre patologie pleuriche asbesto-correlate.

### **Placche pleuriche**

Si differenziano dagli ispessimenti pleurici più o meno estesi per essere circoscritti ad aree limitate della pleura. Tali placche sono rilevate, per lo più bilaterali, asimmetriche, non raramente calcifiche e interessano di regola la pleura parietale, preferibilmente nelle sedi postero-basali, pur risparmiando i seni costo-frenici. Istologicamente, sono formate da fibre collagene intrecciate, ricoperte da cellule mesoteliali. L'esperienza raccolta a livello internazionale indica che le placche pleuriche sono le alterazioni più frequenti fra quelle connesse all'asbesto, essendo la loro comparsa, come sopra ricordato, dipendente dal tempo intercorso dalla prima esposizione all'asbesto piuttosto che dall'entità dell'esposizione.

Le placche pleuriche insorgono molto lentamente ma, dopo 3 o 4 decenni dall'iniziale esposizione all'asbesto, possono essere dimostrate in oltre i due terzi dei soggetti. La loro evoluzione è verso la lenta progressione a formare ispessimenti pleurici più estesi. Possibile, ma di regola modesta, è la compromissione della funzione respiratoria nei soggetti nei quali siano presenti soltanto placche pleuriche.

### **Ispessimenti pleurici diffusi**

Coinvolgono per lo più la pleura viscerale e si addestrano talora nel parenchima polmonare mediante setti fibrosi. Possono coesistere con placche pleuriche localizzate nello stesso emitorace o in quello controlaterale, si ritrovano in non oltre il 20% dei pazienti con patologia pleurica asbesto-correlata e possono conseguire a una pleurite esudativa acuta. La loro estensione può essere variabilmente ampia, interessando un intero lobo, ivi compreso il solco interlobare, ma persino un intero polmone. In queste sedi si crea una cotenna fibrosa il cui spessore può oscillare da pochi millimetri a oltre un centimetro e può approfondirsi, creando una fibrosi negli strati più periferici del parenchima polmonare. Negli stadi più avanzati si formano spesso calcificazioni della pleura. Non è raro che gli ispessimenti pleurici possano indurre, dal punto di vista sia clinico sia radiologico, problemi di diagnosi differenziale con il mesotelioma, che è tuttavia molto più rapidamente evolutivo. Ove l'ispessimento pleurico coinvolga l'apice polmonare, possono entrare in discussione, fra le diagnosi alternative, il carcinoma dell'apice polmonare con algie da coinvolgimento del plesso brachiale (sindrome di Pancoast) e la tubercolosi. Come è facilmente intuibile, gli ispessimenti pleurici diffusi possono compromettere la funzione polmonare più frequentemente e in misura più elevata rispetto a quanto accade quando si formino

placche pleuriche. La spirometria può infatti dimostrare una riduzione significativa della capacità vitale forzata (FVC), specialmente quando il processo morboso porti all'insorgenza di pachipleurite con formazione di sinechie tra i due foglietti pleurici, coalescenza dei solchi interlobari e obliterazione del seno costo-frenico, nonché quando il processo sia bilaterale. L'evoluzione clinica di questi quadri morbosi è verso l'insufficienza cardio-respiratoria e il cuore polmonare cronico.

### **Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)**

Benché le patologie indotte dall'esposizione all'asbesto siano prevalentemente a carattere restrittivo, si discute tuttora se e in quale misura esse possano comprendere anche alterazioni di tipo ostruttivo. La possibile e concomitante esposizione ad altri agenti e gli effetti svolti dal fumo di sigaretta in coloro che siano anche fumatori possono infatti ingenerare perplessità interpretative. L'associazione tra BPCO ed esposizione all'asbesto è stata comunque riportata anche in non fumatori. In termini funzionali, i segni riferibili alla BPCO possono essere documentati mediante la spirometria, che mostrerà la riduzione dell'indice di Tiffeneau [rapporto tra volume espiratorio forzato in un secondo ( $FEV_1$ ) e capacità vitale forzata (FVC)] conseguente alla riduzione del  $FEV_1$ . La deposizione delle fibre di asbesto sulle pareti dei bronchioli potrebbe infatti indurre flogosi, iperplasia dei muscoli lisci e successiva fibrosi, in grado di estendersi ai dotti alveolari. Che queste alterazioni siano da considerare parte del più ampio processo dell'asbestosi o siano invece una patologia delle piccole vie aeree indotta dall'asbesto è tuttora indefinito. È possibile che i riflessi clinici della componente ostruttiva siano limitati, ma essi possono sommarsi a quelli restrittivi, di regola predominanti, accentuando l'entità della compromissione funzionale.

## Il ruolo della medicina del lavoro nella diagnosi precoce delle patologie asbesto-correlate

L'associazione tra esposizione all'asbesto e insorgenza di patologie dell'apparato respiratorio ed extrapolmonari è stata ampiamente documentata nel panorama della letteratura scientifica. Tuttavia, i dati relativi all'impiego di nuovi biomarcatori o all'utilizzo di differenti tecniche diagnostiche nella diagnosi precoce delle patologie asbesto-correlate, nella fase di stadiazione e di inquadramento prognostico delle stesse, necessitano di ulteriori conferme e di successiva validazione. Lo sviluppo di tali metodiche diagnostico-prognostiche appare di notevole importanza nell'ottica di una possibile applicazione in programmi preventivi di medicina occupazionale, rivolti in particolar modo alla popolazione professionalmente esposta all'asbesto e a quella dei lavoratori ex-esposti a tale cancerogeno e, in maniera più ampia, in interventi di tutela della salute pubblica.

L'identificazione e lo sviluppo di test diagnostici innovativi potrebbero inoltre fornire un valido supporto alla diagnosi differenziale tra le diverse patologie asbesto-correlate. Attualmente, infatti, persiste un'evidente difficoltà nella diagnosi differenziale tra il mesotelioma pleurico e l'adenocarcinoma polmonare, soprattutto quello a insorgenza dalla periferia del parenchima polmonare, che impone il ricorso a numerosi e dispendiosi test diagnostici, tra cui le tecniche di immunocitochimica rappresentano il "gold standard".

La ricerca scientifica è pertanto orientata all'identificazione di test non invasivi, di semplice realizzazione e a basso costo, che consentano la diagnosi in fase precoce o addirittura preclinica delle patologie asbesto-correlate e siano in grado di identificare un adeguato profilo prognostico per i soggetti ex-esposti.

## Biomarcatori diagnostici e prognostici

### Marcatori tumorali

Marcatori tumorali presenti nel siero, con valore diagnostico significativo come l'acido ialuronico, gli antigeni carboidratico-specifici 15.3, 125 e 19.9 (CA 15.3, CA 125 e CA 19.9), nonché l'antigene carcinoembrionario (CEA), sono stati studiati per una possibile applicazione nella diagnosi precoce del mesotelioma maligno e del tumore polmonare, dimostrando tuttavia una scarsa specificità e sensibilità. Un altro potenziale indicatore biologico utilizzato nella diagnosi di diverse neoplasie polmonari è il frammento della citocheratina 21-1 (Cyfra 21-1).

### Nuovi marcatori sierici

Nell'ambito delle patologie asbesto-correlate, i marcatori maggiormente studiati per un eventuale futuro impiego come fattori predittivi e di diagnosi precoce sono la mesotelina sierica e l'osteopontina sierica e plasmatica.

La mesotelina (SMRP) è una glicoproteina della superficie cellulare minimamente rappresentata sulle cellule mesoteliali normali di pleura, pericardio e peritoneo, ma altamente espressa nel mesotelioma e in altri tumori, tra i quali il tumore del pancreas e il carcinoma ovarico. L'utilità della SMRP è stata dimostrata in alcune applicazioni cliniche quali la diagnosi differenziale tra mesotelioma pleurico maligno e patologie respiratorie benigne, il monitoraggio della risposta al trattamento terapeutico del mesotelioma pleurico maligno, nonché l'utilizzo del marcatore come fattore prognostico indipendente per la stessa patologia. Diversi studi hanno stimato che la concentrazione di 1 nM sia il valore di SMRP associato alla migliore combinazione di sensibilità e specificità per discriminare tra mesotelioma pleurico maligno e patologie respiratorie benigne, tra soggetti sani esposti e soggetti non esposti, nonché tra tumore

del polmone e controlli o soggetti affetti da patologie respiratorie benigne. Inoltre, la concentrazione di SMRP è risultata inversamente correlata con la sopravvivenza dei pazienti affetti da mesotelioma, a sostegno dell'importanza del valore prognostico di tale marcatore.

L'osteopontina (OP) è una glicoproteina multifunzionale secreta in tutti i fluidi corporei, presente nell'osso, ma anche in vari tipi cellulari compresi macrofagi, cellule endoteliali, cellule muscolari lisce e cellule epiteliali. È coinvolta in molti processi biologici, compresi la formazione e il rimodellamento del tessuto osseo, la stimolazione dei macrofagi e dei linfociti, la sopravvivenza e la migrazione cellulare. Risulta sovraespressa in vari tumori, tra i quali il mesotelioma pleurico, e appare correlata con invasività, progressione e metastatizzazione tumorale. L'OP è stata proposta come biomarcatore per la diagnosi precoce di mesotelioma pleurico. Se da un lato l'OP costituisce un promettente indicatore di rischio per lo sviluppo di mesotelioma pleurico maligno in soggetti esposti o ex-esposti all'asbesto, dall'altro è stato dimostrato che elevati livelli di OP si possono riscontrare in una molteplicità di patologie polmonari e in diverse forme tumorali, indebolendo la specificità del marcatore per la diagnosi di mesotelioma pleurico.

Altri marcatori diagnostici sono attualmente oggetto di ricerca, ma ulteriori studi sono necessari per confermare il loro possibile impiego nella diagnosi precoce e nella prognosi dei soggetti affetti da patologie asbesto-correlate. È stato per esempio recentemente dimostrato che elevati livelli plasmatici di tropomiosina 4 e perossiredossina 1 e 2 correlano con l'esposizione all'asbesto e con la diagnosi di asbestosi.

### **MicroRNA**

Recentemente è stata evidenziata l'importanza dei microRNA (miRNA) come elementi chiave nel-

l'iniziazione e nella progressione dei processi tumorali e l'utilità della loro analisi per una corretta valutazione diagnostica e prognostica delle stesse patologie. I miRNA sono piccoli RNA non codificanti, costituiti da 19-25 nucleotidi, responsabili della regolazione post-trascrizionale di circa il 30% dei geni nell'uomo. Tali molecole rivestono un ruolo importante nello sviluppo tumorale come regolatori di meccanismi coinvolti nella proliferazione cellulare, nell'angiogenesi, nell'induzione apoptotica e nella resistenza ai chemioterapici antitumorali, ma anche nell'attivazione o inattivazione di oncogeni o oncosoppressori.

È stato ipotizzato che meccanismi cellulari come la regolazione trascrizionale e il silenziamento epigenetico (metilazione del promotore e acetilazione degli istoni), alterazioni della sintesi stessa o la presenza di anomalie a livello delle regioni cromosomiche sulle quali mappano i geni codificanti per i miRNA siano responsabili dell'alterazione del profilo di espressione dei miRNA. In particolare, i meccanismi epigenetici appaiono coinvolti nella regolazione di miRNA, che risultano pertanto bersaglio delle modificazioni epigenetiche, pur essendo essi stessi regolatori dei meccanismi epigenetici, come evidenziato anche in studi condotti su tessuti di mesotelioma pleurico. La possibilità di misurare quantitativamente mediante real time-PCR l'espressione di miRNA permetterebbe, inoltre, una selezione rapida e accurata delle molecole da utilizzare come biomarcatori della patologia.

I differenti profili di espressione dei miRNA possono essere utilizzati nella diagnosi differenziale tra tessuto sano e patologico per individuare la tipologia del tessuto tumorale, qualora sia scarsamente differenziato, e/o per identificare diversi sottotipi dello stesso tumore. Una differente espressione di miRNA è infatti stata dimostrata nei tessuti di soggetti sani rispetto a quelli prelevati

da pazienti affetti da mesotelioma e panel di miRNA differenti sono risultati correlati ai differenti istotipi del tumore. Uno studio recente ha evidenziato come la differente espressione dei miRNA permetta anche una diagnosi differenziale tra mesotelioma pleurico e carcinoma polmonare. Infatti, dall'analisi di campioni istologici dei due differenti tumori è risultata evidente una down-regolazione di un cluster di 7 miRNA, probabilmente in seguito a processi di metilazione, nei tessuti dei pazienti affetti da mesotelioma rispetto a quelli con carcinoma polmonare. Tale alterazione poteva essere considerata mesotelioma-specifica. Questi miRNA mostravano valori di predittività, specificità e sensibilità significativi per l'utilizzo come marcatori del mesotelioma.

Lo studio del pattern di miRNA, oltre a risultare utile al fine di formulare una diagnosi differenziale tra il mesotelioma pleurico e il tumore del polmone, può assumere un valore di rilievo anche per quanto riguarda la prognosi della malattia, seppure limitata dall'impossibilità di differenziare gli esposti all'amianto dai non-esposti. Un notevole contributo alla sorveglianza sanitaria degli ex-esposti potrebbe derivare dall'impiego dell'analisi dei miRNA in combinazione con la SMRP utilizzabili come marcatori diagnostici di mesotelioma pleurico.

### Diagnostica per immagini

Nelle pagine seguenti si riprenderanno i più tipici quadri radiologici delle patologie polmonari e pleuriche non neoplastiche da asbesto. In relazione al tumore del polmone, i dati di letteratura parrebbero indicare un sensibile aumento della sopravvivenza in relazione alla precocità diagnostica segnalando, peraltro, che l'utilizzo dello screening con radiografia del torace, in associazione o meno con l'esame citologico dell'escreato, non corrisponde ai requisiti di sensibilità e specificità necessari per modificare la prognosi del tumore del

polmone. L'utilizzo della TC nei programmi di screening è considerato promettente (*The National Lung Screening Trial Research Team*). Infatti, il più grande studio randomizzato e controllato sull'utilizzo della TC nello screening per la diagnosi precoce del carcinoma polmonare, condotto dal *National Lung Screening Trial* (NLST), ha esaminato oltre 50.000 fumatori ed ex fumatori di età compresa tra i 55 e i 74 anni. Lo studio ha considerato i forti fumatori con una storia di fumo di più di 30 anni a un pacchetto al giorno (*30 pack years*). Un gruppo è stato esaminato con TC spirale a bassa dose, il gruppo di controllo con radiografie del torace. Un comunicato stampa emesso dalla NLST nel novembre 2010 ha rivelato che la mortalità globale nel gruppo esaminato con TC spirale a bassa dose, a cadenza annuale, era inferiore del 7% rispetto a quella del gruppo di controllo. Nel gruppo esaminato con TC a bassa dose, la mortalità specifica per cancro polmonare era più bassa del 20%. Lo studio NLST, pubblicato nel 2011 sul *New England Journal of Medicine*, ha dunque dimostrato che la TC spirale è un efficace strumento di screening in quanto, per le persone con un rischio di cancro polmonare chiaramente aumentato, l'utilizzo della TC spirale a bassa dose può ridurre il rischio di mortalità permettendo di riconoscere il tumore in uno stadio precoce, con buone possibilità di cura e di guarigione completa. Sono tuttora disponibili pochi dati relativi all'impiego della TC a basse dosi nella sorveglianza di soggetti esposti a cancerogeni professionali o con esposizioni multiple (es. fumo di sigaretta-amianto). In quest'ultimo studio, 149 soggetti ex-esposti all'amianto sono stati sottoposti a screening mediante TC a basse dosi. Novantuno (61,1%) sono risultati negativi e sono stati inseriti nel protocollo di controllo annuale; a 45 soggetti (30,2%) sono state diagnosticate lesioni benigne (36 placche pleuriche benigne bilaterali, 9 placche pleuriche benigne mo-

nolaterali) e sono anch'essi stati inseriti nel protocollo di controllo annuale. In 13 casi (8,7%) sono stati rilevati noduli sospetti; in 2 soli casi (1,3%) è stato necessario procedere immediatamente all'esecuzione di TC-PET, mentre i restanti 11 casi (7,4%) sono stati inseriti nel protocollo di controllo a 3 e 12 mesi. Non sono state individuate neoplasie polmonari o mesoteliomi pleurici maligni. La TC a basse dosi nello screening del cancro polmonare potrebbe quindi offrire una possibilità di intervento terapeutico in grado di modificare la prognosi della malattia. Tuttavia, tale vantaggio deve confrontarsi con una serie di problematiche, tra cui la necessità di una valutazione costo/beneficio dell'utilizzo della TC a basse dosi per l'alta prevalenza dei noduli benigni rilevati alla TC e riportati come risultati falsi positivi; la ritardata diagnosi derivante dalla necessità di eseguire follow-up a intervalli prestabiliti; la possibilità di indurre inappropriate aspettative di risarcimento ed eccessive preoccupazioni sullo stato di salute nei singoli e nelle collettività; il mancato abbandono di comportamenti a rischio (es. il fumo) motivato dal fatto di essere inseriti in un programma di sorveglianza sanitaria; l'esposizione al rischio radiologico.

### Condensato dell'aria esalata

Da alcuni anni, nell'ambito della ricerca in Medicina del Lavoro, si sta valutando l'applicazione di una metodica non invasiva per il campionamento delle vie aeree, il "condensato dell'aria esalata" (CAE), una metodica particolarmente indicata per il monitoraggio in quanto semplice, facilmente ripetibile e in grado di non alterare la struttura e lo stato funzionale delle vie aeree. Una serie di studi recenti ha valutato lo stress ossidativo nel CAE di lavoratori esposti all'asbesto. Le specie di ossigeno radicale (ROS) coinvolte nella patogenesi delle patologie asbesto correlate, come anche l'8-isoprostano marcatore della lipoperossi-

dazione lipidica, sono stati determinati nel CAE e sono risultati significativamente aumentati nei soggetti esposti rispetto ai controlli. Tali parametri determinati nel CAE potrebbero fornire una valida opportunità di seguire nel tempo, in modo non invasivo, i soggetti ex-esposti all'asbesto. È stato inoltre dimostrato che i pazienti affetti da asbestosi hanno un livello aumentato di 8-isoprostano, di ROS e di proteine totali nel CAE, mentre non presentano significative alterazioni nei livelli espirati di monossido di carbonio, dei livelli totali di ossidi nitrici o di 3-nitrotirosina.

Numerosi studi condotti su soggetti affetti da tumore del polmone hanno valutato possibili alterazioni dei parametri infiammatori, dei fattori angiogenici, dell'espressione proteica, ed eventuali danni al DNA esaminati nel CAE. Tuttavia, ulteriori approfondimenti sono necessari per validare l'impiego dei suddetti marcatori sia in un ambito clinico che di medicina occupazionale. Infatti, tale metodica presenta una serie di limitazioni che ne impediscono un impiego routinario in medicina del lavoro. Tra queste, la mancanza di una standardizzazione delle metodiche di prelievo dei campioni di aria espirata, la normalizzazione dei dati in relazione a un fattore di diluizione determinato sulla base di quante goccioline sono diluite con acqua pura e la validazione di biomarcatori specifici da determinare nel CAE. Inoltre, valori di riferimento nel CAE di soggetti sani fumatori e non fumatori dovrebbero essere determinati al fine di interpretare correttamente i valori osservati.

### La sorveglianza sanitaria negli ex-esposti

Come è noto, l'impiego dell'asbesto è stato bandito in Italia nel 1992 (Legge 257); già l'art. 29 del D.Lgs. 277/1991 prevedeva il controllo sanitario degli ex-esposti all'asbesto. Più recentemente l'art. 259, comma 2 del D.Lgs. 81/2008 prevede

che i lavoratori che durante la loro attività siano stati iscritti almeno una volta nel registro degli esposti all'asbesto, all'atto della cessazione del rapporto di lavoro vengano sottoposti a visita medica. In tale occasione il medico competente deve fornire al lavoratore le opportune informazioni relative alla necessità di successivi controlli.

L'attività di sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex-esposti all'asbesto offre dei vantaggi/obiettivi di vario tipo, che vanno dalla possibilità di una diagnosi precoce delle principali patologie correlate all'asbesto ai risvolti medico-legali in favore dei pazienti attraverso una tempestiva certificazione di malattia professionale, all'utilità epidemiologica per una migliore conoscenza dell'estensione e del livello di esposizione all'asbesto nel mondo del lavoro, così come a finalità di salute pubblica, che principalmente vengono raggiunte attraverso attività di counseling.

È importante stabilire dei criteri per i quali la sorveglianza sanitaria degli ex-esposti permetta di minimizzare i costi, ridurre il numero di esami invasivi ed ottimizzare i possibili risultati raggiungibili. Nella *Conferenza Nazionale sull'Amianto*, tenutasi a Roma nel marzo 1999, il sottosegretario del Ministero della Sanità affermava che "vi è consenso sulla necessità di garantire il controllo degli esposti mediante sorveglianza epidemiologica e/o sanitaria in forma programmata e gratuita a cura dei Servizi di Prevenzione e Sicurezza degli ambienti di lavoro delle ASL". Tuttavia, in mancanza di linee guida razionali ed efficaci, le Regioni italiane hanno predisposto diversi indirizzi operativi sulle modalità con cui attuare la sorveglianza sanitaria degli ex-esposti all'amianto.

Sostanzialmente, quasi tutti i protocolli concordano nel prevedere un'accurata anamnesi lavorativa, esame obiettivo mirato, radiografia del torace da refertare secondo la classificazione ILO del 1980, prove di funzionalità respiratoria con studio della

diffusione alveolo-capillare e, nei casi di sospetta patologia pleuro-parenchimale asbesto-correlata, indagini radiologiche di II livello (TC torace).

I sistemi di sorveglianza per ex-esposti programmati nelle varie Regioni presentano somiglianze e differenze.

Le somiglianze riguardano il percorso, che è sempre a due stadi: 1) il percorso iniziale, offerto a tutti i soggetti, si basa essenzialmente sul counseling ed include una campagna informativa sui rischi per la salute e la sospensione dell'abitudine al fumo; 2) il percorso di approfondimento viene condotto nei casi ad alta esposizione e include sempre la radiografia del torace (proiezione PA, OAD e OAS e lettura secondo ILO) e gli esami di funzionalità respiratoria (spirometria e Transfer di CO). La malattia da ricercare negli ex-esposti è sempre l'asbestosi. Poiché la malattia si produce solo per esposizioni elevate, questa scelta giustifica la diversità di attenzione e di lavoro diagnostico riservata ai soggetti con alta o bassa esposizione. Le maggiori differenze riguardano il medico che "prende in carico" il soggetto ex-esposto. Le alternative sono: (i) il medico di medicina generale; (ii) il medico dei Servizi di Medicina del Lavoro delle USL; (iii) il medico dei reparti ospedalieri di Medicina del Lavoro. L'approccio può essere passivo (intervento attuato su richiesta di singoli soggetti o gruppi di lavoratori) come in Toscana, Emilia Romagna e Piemonte, oppure attivo (offerta attiva generalizzata di screening) come in Lombardia.

### **Dati relativi alle patologie asbesto-correlate emersi dalla sorveglianza sanitaria degli ex- esposti**

In uno studio italiano sono stati sottoposti a sorveglianza sanitaria, nel periodo compreso tra il 2002 e il 2009, un gruppo di 647 soggetti con anzianità media di esposizione all'asbesto di 18,5

anni. I soggetti in follow-up appartenevano a vari comparti lavorativi (principalmente petrolchimico, metalmeccanico, navalmeccanico, chimico, portuale, ceramiche, vetro, energia), mentre le mansioni principalmente rappresentate erano costituite da manutentori, operatori di impianto, saldatori, carpentieri, tubisti, assemblatori, elettricisti. È stato possibile diagnosticare patologie respiratorie benigne nel 39,15% del campione indagato (240 patologie respiratorie benigne su 613 pazienti). Al 23,16% dei soggetti è stata fatta diagnosi di placche pleuriche e/o ispessimenti (142 su 613 pazienti). Dai risultati dei singoli esami la spirometria è risultata alterata nel 21% dei casi (14% in senso restrittivo, 6% ostruttivo e 1% misto). Il 20% delle radiografie effettuate hanno evidenziato alterazioni, ascrivibili a placche e ispessimenti pleurici, a interstiziopatia e ad altre cause (9%, 6%, 5% rispettivamente del totale dei soggetti). La TC, effettuata solo agli ex-esposti con alterazioni all’Rx, è risultata alterata nell’81% dei soggetti. La diffusione alveolo-capillare del CO è stata considerata patologica nel 26% degli ex-esposti sottoposti all’esame. Ulteriori dati relativi alle patologie asbesto-correlate negli ex-esposti sono forniti dal progetto sperimentale di sorveglianza sanitaria di ex-esposti all’amianto, sviluppato dalla Regione Veneto tra il 2000 e il 2003. I soggetti esaminati sono stati 1165, comprendenti addetti alla manutenzione (412) e costruzione (388) di rotabili, oppure occupati in industrie che producevano manufatti in cemento-amianto (129), oppure addetti a mansioni di coibentazione/decoibentazione in cantieri navali o altrove (99), o lavoratori che avevano lavorato in più di un comparto (137). Nella popolazione esaminata sono stati individuati 375 casi di placche pleuriche asbestosiche (32,2%), 242 casi di noduli polmonari (20,8%), 19 casi di asbestosi, 5 casi di cancro polmonare (tutti in fumatori o ex-fumatori; in due casi coesisteva asbestosi) e 3 casi di mesotelioma

pleurico. È stata inoltre trovata una relazione lineare statisticamente significativa ( $p$  per il trend  $< 0,000001$ ) dell’esposizione cumulativa all’asbesto con il rischio di placche pleuriche, ma non con il rischio di noduli polmonari. Sono entrati in follow-up radiologico 338 soggetti (29,0%), che hanno ripetuto la TC a 3, 6, 12, o 24 mesi per evidenziare un eventuale ingrandimento dei noduli polmonari o delle placche pleuriche prima di eseguire la biopsia.

### Diagnosi radiologica

#### Alterazioni polmonari non neoplastiche

Come è già stato sottolineato nelle pagine precedenti, l’asbestosi esordisce come una fibrosi polmonare interstiziale associata alla presenza di corpi di asbesto o fibre di asbesto intrapolmonari. Le prime alterazioni fibrotiche sono tipicamente peribronchiolari, per l’iniziale deposizione e diffusione delle fibre a livello dei bronchioli respiratori e all’interno dei dotti alveolari. Con la progressione della fibrosi, si assiste a un coinvolgimento dei setti intralobulari e interlobulari. Nei casi più avanzati si può infine osservare, accompagnato dagli altri segni tipici della fibrosi, il cosiddetto aspetto del parenchima polmonare a “favo d’api” (*honey combing*), caratterizzato radiologicamente da multiple cavità micro o macrocistiche, non comunicanti con le vie aeree, e tra loro separate da setti interstiziali ispessiti.

Le alterazioni della pleura viscerale (placche, ispessimenti focali o diffusi, versamento) accompagnano spesso le alterazioni fibrotiche polmonari, con vari gradi di estensione. Tali alterazioni, pleuriche e parenchimali, sono caratteristicamente più pronunciate a livello dei territori polmonari inferiori e posteriori, in sede sub-pleurica.

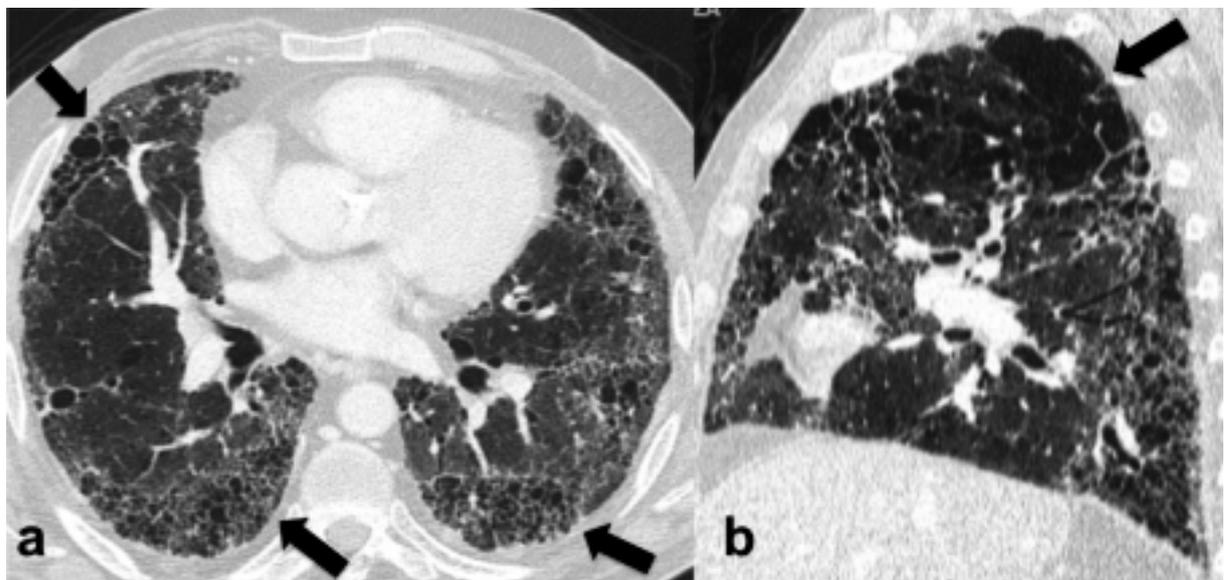
La tomografia computerizzata (TC), oggi eseguita con acquisizioni volumetriche a basso dosaggio, rappresenta la tecnica diagnostica radiologica più sensibile nel riconoscimento delle alterazioni pa-

renchimali e pleuriche legate all'esposizione all'asbesto, relegando l'esame radiologico convenzionale del torace (Rx) a un ruolo marginale. Le alterazioni parenchimali legate alla presenza di fibrosi interstiziale sono in gran parte sovrapponibili a quelle rilevabili in altri quadri di interessamento fibrotico interstiziale (*usual interstitial pneumonia, UIP; non-specific interstitial pneumonia, NSIP*). L'associazione con altri reperti, e in particolare con un coinvolgimento della pleura evocativo, rende la diagnosi di asbestosi molto più probabile.

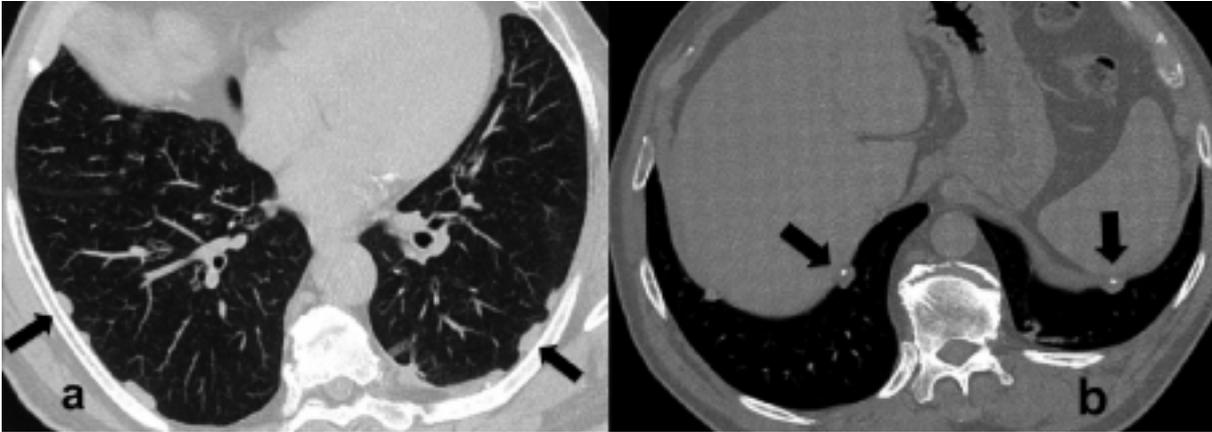
La prima manifestazione TC di patologia polmonare legata all'asbesto è rappresentata dalla presenza di micronoduli a localizzazione centrolobulare di aspetto sfumato, associati a opacità lineari a topografia subpleurica; tali anomalie possono tra loro confluire e sommarsi, evolvendo nel tempo in irregolarità nodulariformi a base pleurica. Queste alterazioni iniziali possono associarsi, con il progredire della malattia, a ispessimenti li-

neari ad andamento curvilineo e decorso parallelo alla pleura e a segni radiologici caratteristici anche di altri quadri di interessamento interstiziale a evoluzione fibrosante: ispessimento dei setti inter- e intralobulari, bronchiectasie e bronchiolectasie da trazione, consolidazioni parenchimali e opacità a "vetro smerigliato", aspetto "a favo d'api" (per lo più presente nei quadri più avanzati), distorsione dell'architettura polmonare (*Figura 8.1*). Le opacità a "vetro smerigliato" (*ground-glass* per gli anglosassoni) sono definite da un'umentata densità del parenchima polmonare, senza oscuramento delle strutture vascolari sottostanti.

Le alterazioni descritte, che risultano nella maggior parte dei casi simmetriche e bilaterali, sono maggiormente evidenti in sede periferica posteriore; per questa ragione, quando siano presenti solo anomalie di grado lieve ed estensione limitata, è spesso necessario ripetere una scansione in decubito prono per eliminare la presenza di eventuali



**Figura 8.1** Studio TC con ricostruzioni assiali (a) e sagittali (b) in un paziente con storia di esposizione all'asbesto, BPCO e sviluppo di un quadro di patologia interstiziale a evoluzione fibrotica. In (a) si osservano alcune aree (freccie) di parenchima polmonare con aspetto "a favo d'api" associate ad altre alterazioni tipiche dei quadri fibrotici: bronchiectasie da trazione, opacità "a vetro smerigliato", ispessimento dei setti interstiziali; in (b) si osserva, soprattutto nelle regioni apicali (freccia), l'associazione con alterazioni enfisematose.



**Figura 8.2** Studio TC con ricostruzioni assiali in finestra polmonare (a) e assiali in finestra mediastinica (b) in un paziente con storia di esposizione all'asbesto. In (a) si osservano multiple placche pleuriche (freccie) disposte a livello della superficie pleurica parietale; gli angoli costo-frenici sono caratteristicamente rispettati. Lo studio in finestra mediastinica mette in evidenza un nucleo a densità calcifica all'interno di alcune placche localizzate a livello della pleura sovra-diaframmatica (freccie).

alterazioni gravito-dipendenti (aree di disventilazione, atelettasia lineare).

Un reperto frequente nei pazienti con asbestosi (ma poco specifico) è rappresentato dalla presenza di strie parenchimali o opacità lineari di 2-5 cm, spesso estese fino alla superficie pleurica. Esse rappresentano esiti cicatriziali, zone di disventilazione e atelettasia associate a un coinvolgimento patologico della pleura (placche o ispessimenti). Quando raggruppate, queste strie possono assumere il cosiddetto aspetto "a zampa di corvo" e possono evolvere successivamente in quadri di atelettasia rotonda. Tale reperto, riscontrabile con relativa frequenza nei pazienti esposti all'asbesto (fino al 10% dei casi), rappresenta un'area di collasso polmonare focale (solitamente del diametro massimo di circa 2-5 cm) ed è tipicamente associato a un interessamento patologico della pleura. La diagnosi differenziale più importante è naturalmente rappresentata dal tumore del polmone, anche se l'individuazione di alcuni segni radiologici caratteristici può indirizzare verso una corretta interpretazione del reperto. Tra questi, i più importanti sono rappresentati da una morfologia

ovoidale o rotondeggiante; l'associazione con anomalie della pleura; la sede periferica, posteriore, più frequente a livello dei lobi inferiori; il segno della "coda di cometa" (strutture vascolo-bronchiali ricurve e "attratte" verso i bordi della lesione); perdita di volume del lobo affetto.

#### **Alterazioni pleuriche non neoplastiche**

La patologia pleurica è la manifestazione toracica più caratteristica nell'esposizione all'asbesto e la presenza di placche pleuriche ne rappresenta pertanto un segno altamente suggestivo. Esse si sviluppano a partire da 10-20 anni dall'esposizione e rappresentano aree di fibrosi della pleura parietale, con frequenti calcificazioni interne, limiti netti, dello spessore massimo di circa 2-10 mm. All'esame TC si evidenziano spesso lungo il versante interno di un segmento costale. Sono generalmente bilaterali (unilaterali in un terzo dei casi), simmetriche e localizzate nelle regioni polmonari inferiori, più frequentemente tra la VI e la IX-X costa e a livello della pleura diaframmatica. Le regioni apicali e i seni costo-frenici sono caratteristicamente rispettati (*Figura 8.2*).

Il versamento pleurico essudativo benigno può rappresentare una delle prime manifestazioni della patologia, comparando nei primi 10 anni dopo l'esposizione. Alla TC, il versamento presenta una densità caratteristica dei fluidi, può essere bilaterale o unilaterale, persistente o ricorrente, di entità solitamente inferiore ai 500 cc. In alcuni casi può avere carattere siero-ematico.

L'ispessimento pleurico, focale o diffuso, deriva generalmente da un primario coinvolgimento della pleura viscerale, con una successiva fusione con la pleura parietale. L'ispessimento a carattere diffuso in TC è dato dalla presenza di un ispessimento pleurico continuo di circa 8 cm in senso longitudinale e 5 cm in senso trasversale. Le calcificazioni, a differenza di quanto detto per le placche, sono poco frequenti.

#### **Altre patologie maligne legate all'asbesto**

Il mesotelioma, del quale si parla estesamente in altra sede, rappresenta la patologia neoplastica classicamente più legata all'esposizione alle fibre di asbesto e il rischio di insorgenza è significativamente aumentato negli esposti rispetto alla popolazione generale. Nel corso del tempo è stata tuttavia dimostrata un'associazione con l'insorgenza di altre forme di tumore a prognosi infausta, tra cui principalmente il tumore del polmone, il mesotelioma peritoneale, tumori del laringe, del pericardio, dell'ovaio e della tonaca vaginale del testicolo.

La valutazione diagnostica o di screening di ciascuno di questi tumori necessita di un'attenta scelta dello strumento di imaging più idoneo e sensibile. Per lo studio del tumore del polmone, come per il mesotelioma pleurico, le tecniche radiologiche principali sono rappresentate dall'Rx, dalla TC del torace e dalla PET in fase di stadiazione di malattia. In casi selezionati, come nei tumori dell'apice polmonare (tumore di Pancoast),

può essere effettuato uno studio RM per valutare la resecabilità del tumore e l'estensione dell'invasione locale, se presente.

Il periodo di latenza prima dell'insorgenza della malattia è variabile da caso a caso (dai 10 ai 50 anni). Il meccanismo patogenetico che lega l'esposizione all'asbesto con l'aumentata incidenza di tumore del polmone non è ancora noto e non è stata chiaramente dimostrata una predilezione lobare o l'associazione con un particolare tipo istologico. La prognosi del tumore del polmone nei pazienti esposti all'asbesto è sovrapponibile a quella dei non esposti. Tuttavia, l'associazione con quadri di asbestosi o di patologia pleurica (placche, ispessimento diffuso) potrebbe compromettere la funzione respiratoria del paziente e così condizionare il ricorso a eventuali interventi terapeutici più invasivi (es. chirurgia).

Per i tumori a origine dal peritoneo, dall'ovaio e dalla tonaca vaginale del testicolo, l'ecografia rappresenta il primo strumento di indagine nel sospetto di patologia neoplastica. Altre tecniche radiologiche di secondo livello, come TC e RM, rivestono un ruolo secondario in fase di caratterizzazione e stadiazione di malattia nella ricerca di eventuali localizzazioni a distanza.

#### **Terapia delle malattie non-neoplastiche asbesto-correlate**

Occorre premettere che si tratta di un'area della medicina che non ha ricevuto grande attenzione dal punto di vista terapeutico. Si può infatti affermare che per questo settore non esistono terapie specifiche, anche per la relativa carenza di modelli animali adatti a studiare farmaci o interventi adeguati. Seguendo la classificazione proposta all'inizio del capitolo, si inizia con l'asbestosi, nota anche con la denominazione di "fibrosi polmonare idiopatica".

**Tabella 8.1** Dosi dei farmaci impiegati per il trattamento dell'asbestosi

- Terapia corticosteroidica (prednisone o equivalente): 0,5 mg/kg/die per via orale per 4 settimane, seguiti da 0,25 mg/kg/die per 8 settimane e infine 0,125 mg/kg a giorni alterni
- Ciclofosfamida: 2 mg/kg/die per via orale, fino a un massimo di 150 mg/kg/die. Il trattamento dovrebbe iniziare alla dose di 25-50 mg/kg/die e aumentare di circa 25 mg/kg ogni 7-14 giorni fino a raggiungere la dose massima
- Azatioprina: 2-3 mg/kg/die per via orale fino a un massimo di 150 mg/kg/die. Si segue lo stesso schema di ciclofosfamida

I preparati glucocorticoidi (es. prednisone), da soli o in associazione con ciclofosfamida oppure azatioprina, rappresentano il trattamento correntemente utilizzato.

La *Tabella 8.1* riassume le dosi più frequentemente utilizzate, secondo le linee guida dell'*American Thoracic Society* e dell'*European Respiratory Society*. Una risposta obiettiva si può osservare solo dopo 6 mesi, tempo in cui la terapia va sospesa se il paziente è peggiorato. Se il paziente è migliorato o stabile, il trattamento va continuato. Per risultato favorevole si intende una diminuzione del sintomo "mancanza di respiro", una riduzione delle anomalie parenchimali osservata con radiografia del torace, un aumento di almeno il 10% nella TLC o nella VC e un miglioramento della saturazione d'ossigeno. La continuazione della terapia va effettuata su base personale, tenendo conto anche degli effetti collaterali che, come è noto, sono molteplici e includono ulcera peptica, cataratta, ipertensione, osteoporosi, leucopenia e trombocitopenia.

Sulla base della capacità della colchicina di inibire la formazione di collagene negli animali e nell'uomo, alcuni studi clinici suggeriscono un effetto positivo sull'andamento della malattia con un risultato analogo al prednisone, anche se si tratta di piccoli studi preliminari.

Altri farmaci per cui esistono solo rapporti aneddotici includono la ciclosporina A e la D-penicillamina. Una componente delle terapie è rappresentata dall'esercizio fisico supportato dalla somministrazione di ossigeno, che mira a migliorare la qualità di vita dei pazienti. Per i pazienti in

condizioni più gravi è possibile ricorrere al trapianto di polmone. Un recente studio randomizzato ha stabilito che la combinazione di N-acetilcisteina con prednisone e azatioprina risulta negativa perché aumenta la mortalità e l'ospedalizzazione rispetto al placebo.

Per quanto riguarda pleurite essudativa, placche e ispessimento pleurico, non esistono terapie specifiche, salvo l'impiego di corticosteroidi e, nel caso di infezioni sovrapposte, di antibiotici adeguati.

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), pur non essendo solitamente associata all'esposizione di asbesto, dispone di trattamenti terapeutici che verranno brevemente riassunti. Le finalità del trattamento sono la riduzione delle esacerbazioni acute e il miglioramento della qualità di vita, dal momento che non esistono rimedi causali. L'impiego di corticosteroidi sistemici aumenta il volume espiratorio e riduce i ricoveri ospedalieri, anche nei pazienti che richiedono una valutazione meccanica di supporto. Più discusso è l'utilizzo di corticosteroidi per inalazione, perché non si sono osservati rallentamenti nella progressione della malattia. In generale, i corticosteroidi sono spesso associati ad antibiotici per prevenire o curare le frequenti infezioni che caratterizzano questi pazienti. Uno studio recente riporta i risultati di un trattamento aggiuntivo alla terapia corrente per un anno con azitromicina, un antibiotico macrolide, dimostrando una diminuzione delle esacerbazioni e un miglioramento della qualità di vita. Nella terapia corrente ha un posto importante anche l'impiego dei broncodilatatori a lunga durata d'azione

come i  $\beta$ -agonisti adrenergici e gli anticolinergici. Salmeterolo e tiotropium in associazione con i corticosteroidi hanno dimostrato la capacità di ridurre la sintomatologia, le esacerbazioni e di migliorare la funzione polmonare e la qualità della vita. Un confronto diretto tra i due farmaci, per 1 anno, in uno studio randomizzato su oltre 7000 pazienti, ha dimostrato che tiotropium è più efficace di salmeterolo nel prevenire le esacerbazioni, a parità di mortalità e di effetti collaterali. Non va tuttavia ignorato che lo studio era stato sponsorizzato dai produttori di tiotropium e che tiotropium ha un costo superiore a salmeterolo. Inoltre, una revisione sistematica dell'impiego di tiotropium rispetto al placebo mostra un aumento significativo della mortalità. L'impiego di questo farmaco per via inalatoria richiede quindi cautela. Un altro studio suggerisce che, rispetto al trattamento con corticosteroidi e  $\beta$ -agonisti adrenergici, un triplice trattamento che includa tiotropium determina una riduzione della mortalità, delle ospedalizzazioni e dell'impiego dei corticosteroidi. Si tratta tuttavia di uno studio preliminare che richiede la realizzazione di uno studio clinico randomizzato. Nuovi tipi di trattamento si affacciano all'orizzonte, anche se si tratta ancora di ricerche in via di sviluppo. Roflumilast, un inibitore delle fosfodiesterasi-4, è stato recentemente approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per la riduzione delle esacerbazioni e il miglioramento della funzione polmonare. Si utilizza in associazione ai corticosteroidi, non è un broncodilatatore, ma un antinfiammatorio. Due studi clinici controllati hanno dimostrato l'utilità di una combinazione del nuovo farmaco con tiotropium o salmeterolo. È ancora in discussione il ruolo della teofillina, particolarmente a basse dosi, in combinazione con corticosteroidi per via inalatoria. Nonostante i molti anni passati, mancano ancora studi clinici capaci di dare una risposta definitiva. Numerose

altre ricerche sono in corso per valutare nuovi target, come per esempio l'ossido d'azoto (NO). Altri suggerimenti deriveranno dalla valutazione delle modificazioni delle citochine e di altri modulatori dell'infiammazione e dell'immunità. In conclusione, a proposito di terapia della BPCO, le informazioni controverse sono ancora oggi più numerose delle certezze. Pertanto, il trattamento dell'asbestosi è ancora tutto da sviluppare perché, per ora, si limita a modificare i sintomi, piuttosto che agire sulla storia naturale delle varie manifestazioni patologiche. Lo sviluppo di adeguati modelli animali e la disponibilità di nuove conoscenze fisiopatologiche e di biologia molecolare rappresentano la base di un possibile migliore intervento terapeutico in futuro.

## Conclusioni

Accanto al mesotelioma e al carcinoma polmonare, sono stati individuati alcuni caratteristici quadri morbosi, conseguenti all'esposizione all'asbesto, ma di natura non neoplastica. Essi comprendono: asbestosi, pleurite essudativa acuta e cronica, placche pleuriche e ispessimento pleurico diffuso e la BPCO. Poiché la dimensione epidemiologica di tali patologie, che possono rimanere a lungo silenti, è spesso sottostimata, è necessario che i criteri diagnostici siano ulteriormente affinati e standardizzati a livello internazionale. È necessario altresì approfondire la comprensione dei meccanismi patogenetici attraverso i quali si instaurano fenomeni di fibrosi polmonare, con l'ovvio intento di prevenirne l'insorgenza o attenuarne l'estensione. Nell'ambito della medicina del lavoro, i nuovi biomarcatori diagnostici e prognostici, nonché lo sviluppo di tecniche diagnostiche in grado di favorire la diagnosi precoce delle patologie asbesto-correlate, dovranno non soltanto essere ulteriormente validati in studi clinici controllati su casi-

stiche numericamente congrue, ma anche resi disponibili in tutti i centri di medicina del lavoro, prescindendo dalla loro natura ospedaliera o universitaria. Ciò avrebbe infatti importanti riflessi positivi in termini di prevenzione e di tutela della salute pubblica.

Benchè la TC a basse dosi abbia già dimostrato un'indubbia utilità rispetto alle indagini radiologiche convenzionali, per la diagnosi delle patologie pleuriche e polmonari sia neoplastiche che non tumorali, il suo ruolo nei programmi di sorveglianza dei soggetti esposti singolarmente all'asbesto o con esposizioni multiple (es. al fumo di sigaretta e all'asbesto) dovrà essere meglio definito per migliorare la prognosi dei pazienti e ottimizzare il rapporto costi/benefici per la collettività. Un'altra esigenza acutamente avvertita nei pro-

grammi di sorveglianza sanitaria degli ex-esposti è evitare disparità e incongruenze nei programmi elaborati dalle singole Regioni, favorendo l'adozione di sistemi di sorveglianza omogenei e possibilmente univoci.

È importante infine sottolineare la necessità di sviluppare protocolli terapeutici di accertata efficacia, basati sulla migliore combinazione dei farmaci da tempo disponibili quali corticosteroidi, immunosoppressori e broncodilatatori, ma anche sull'introduzione di nuove molecole e nuovi bersagli, tra i quali in particolare i modulatori della flogosi e della risposta immunitaria. Tali innovazioni terapeutiche potranno verosimilmente essere tanto più rapide e affidabili quanto prima sarà possibile mettere a punto idonei modelli sperimentali di asbestosi.



## 9. Il ruolo del medico di medicina generale nella diagnosi, nella gestione e nella sorveglianza sanitaria delle malattie asbesto-correlate

### Il ruolo centrale del MMG nella rete assistenziale nazionale

La rete dei medici di medicina generale (MMG) rappresenta la più capillare modalità assistenziale esistente sul territorio nazionale. Secondo l'ultima rilevazione del Ministero della Salute effettuata nel 2010, i MMG sono 45.878, con una media di 1147 assistiti in carico a ciascun medico.

Il rapporto fiduciario, la funzione di riferimento per la comunità locale, l'elevato numero di contatti con gli assistiti e la disponibilità di aggregazioni territoriali (il 67% di tali professionisti lavora in forma associata) collocano il MMG nella posizione più idonea per garantire, anche in ambito di patologia asbesto-correlata, l'informazione della popolazione e la tempestiva presa in carico delle patologie.

È peculiarità della medicina generale assumere una responsabilità specifica della salute della comunità e occuparsi dei relativi problemi nella loro dimensione fisica, psicologica, sociale, culturale ed esistenziale.

L'obbligatorietà di tenere una scheda sanitaria individuale per ciascun paziente da parte del MMG, come previsto sin dall'Accordo Collettivo Nazionale del 2005, rappresenta un'opportunità formidabile, anche per la valutazione dei rischi lavora-

tivi. In tale scheda non è però prevista una valutazione del genere, né i software più utilizzati in medicina generale prevedono la raccolta di informazioni sul lavoro, se non in maniera generica. L'ormai molto discussa questione, relativa allo scostamento tra dato assicurativo e dato epidemiologico sulle malattie oncologiche di origine professionale, tra cui i tumori asbesto-correlati, riconducibile alla multifattorialità di tali malattie e alla loro media-lunga latenza, tanto che spesso si manifestano quando il lavoratore ha già interrotto l'attività lavorativa, fanno porre l'attenzione sul ruolo che il MMG potrebbe svolgere per la loro identificazione e per l'avvio dell'iter medico-assicurativo e medico-legale. Il MMG è infatti in una posizione chiave non solo per fornire il supporto assistenziale necessario, ma anche per identificare tali casi. Il MMG si occupa di persone inserite nel loro ambiente di vita (familiare, socioculturale, lavorativo), se ne prende cura, ascolta le loro storie e fornisce informazioni e spunti di riflessione utili per scelte consapevoli di salute. A volte però non conosce bene le mansioni svolte dai propri assistiti, non sa bene approfondire le relazioni esistenti tra rischi lavorativi ed eventuali disturbi/malattie e talora non ha elementi sufficienti per formulare un referto, una denuncia o un certificato di sospetta o accertata malattia professionale.

Inoltre, i nuovi contesti lavorativi legati anche alla crisi economica, con aumento delle piccole imprese e delle microattività, dei lavori autonomi, interinali e temporanei, hanno prodotto una maggiore difficoltà nella gestione della prevenzione in ambito lavorativo e verosimilmente una maggiore interazione tra i lavoratori e i propri medici curanti anche in relazione agli aspetti legati al rischio di malattia professionale.

Sin dalla Legge n. 833 del 1978 il MMG è stato escluso da attività di sorveglianza sanitaria legata all'ambiente di lavoro, che è stata attribuita a medici con specifica competenza sui rischi professionali. Anche il D.Lgs. 626/1994 ha previsto che fosse il medico competente a occuparsi degli interventi di prevenzione e sorveglianza sanitaria sul lavoratore a rischio. Il MMG, come tutti gli esercenti una professione sanitaria, è comunque tenuto in caso di infortunio o malattia professionale a inviare un referto all'Autorità Giudiziaria (direttamente al Pubblico Ministero o attraverso Ufficiali di Polizia Giudiziaria, come quelli operanti nei servizi di prevenzione nei luoghi di lavoro delle Aziende USL), come prevedono gli artt. 365 e 334, rispettivamente, del Codice Penale (CP) e del Codice di Procedura Penale (CPP). Come recita l'art. 365 del CP, *"chiunque, avendo nell'esercizio di una professione sanitaria prestato la propria assistenza od opera in casi che possono presentare i caratteri di un delitto per quale si debba procedere d'ufficio, ometta o ritarda di riferirne all'Autorità indicata... è punito..."*. I MMG, pertanto, come tutti i medici, quando diagnosticano malattie professionali, anche solo sospette, come quelle riconducibili a pregresse esposizioni ad amianto (vedere il Capitolo 3 sulle patologie asbesto-correlate), tra cui vari tumori a diversa sede topografica (IARC, 2012), prospettandosi per l'interessato un danno grave possibilmente causato da terzi, hanno l'obbligo di referto all'Autorità Giudiziaria, la cui omissione è sanzionata.

## Il MMG e le patologie asbesto-correlate

In considerazione del lungo periodo di latenza che precede la patologia neoplastica asbesto-correlata, è evidente come non pochi casi, connessi all'attività lavorativa, possano sfuggire alla rete di sorveglianza, garantita dai medici competenti e dalla rete specialistica di medicina del lavoro. Si pensi, per esempio, alle fasce di popolazione più anziana, e, talvolta, a quelle con periodi di lavoro a rischio amianto all'estero e a quelle che lavorano in proprio. Nel 2000 il progetto CAREX ha evidenziato che solo nel periodo 1990-1993 i lavoratori italiani esposti ad amianto erano circa 680.000 (Tabella 9.1).

Per quanto attiene agli esposti a rischio non lavorativo, il MMG rappresenta, al momento della prima diagnosi, il principale riferimento sul territorio, in grado di disporre della conoscenza longitudinale della storia dell'assistito, anche grazie alla disponibilità della scheda sanitaria informatizzata, che potrebbe permettere di registrare informazioni utili alla rilevazione del rischio amianto. In tal senso va valutata l'opportunità di migliorare i software in uso. Il MMG svolge, inoltre, un ruolo di riferimento rispetto alle conoscenze sanitarie delle famiglie e deve essere in condizione, in relazione a

**Tabella 9.1** Stime dello studio CAREX sugli esposti a cancerogeni in ambito lavorativo nel periodo 1990-1993 in Italia. Fonte: Kauppinen, 2000

4,2 milioni gli esposti (24% degli occupati) agli agenti inclusi in CAREX (139 agenti classificati nel gruppo 1, 2A o 2B dalla IARC), di cui:

• Fumo di tabacco ambientale	770.000
• Asbesto	680.000
• Radiazione solare	560.000
• Fumi scarico diesel	550.000
• Idrocarburi policiclici aromatici (IPA)	350.000

tematiche delicate anche sotto il profilo dell'identificazione del rischio, delle prospettive di cura e delle aspettative di indennizzo, di fornire un'informazione di base corretta e omogenea.

Gli studi professionali dei MMG, singoli e, in particolare, associati, rappresentano luoghi di accesso costante della popolazione, con particolare riguardo alle fasce più anziane, nelle quali è attesa una maggiore incidenza della patologia neoplastica da asbesto. Essi rappresentano, pertanto, un luogo importante per la diffusione di materiale o di eventi di informazione sanitaria diretti al pubblico. Gli stessi potrebbero quindi costituire i luoghi di diffusione di campagne informative di prevenzione primaria. Considerato l'accertato sinergismo tra fumo e amianto nell'induzione del cancro del polmone, assume particolare importanza l'informazione sui benefici della cessazione dell'abitudine al fumo, mirata per gli ex-esposti all'amianto.

### Criticità

La formazione specialistica post-laurea del MMG (corso di formazione specifica in medicina generale) ha attualmente un'impostazione prevalentemente clinica e anche gli interventi di formazione continua (Educazione Continua in Medicina, ECM) appaiono in prevalenza mirati al contrasto delle patologie croniche e, in ambito preventivo, soprattutto agli interventi vaccinali e al rischio cardio-cerebro-vascolare. Minore rilievo è stato dato alla formazione continua in ambito di rischio ambientale e lavorativo.

Il tema specifico della patologia asbesto-correlata non risulta essere diffusamente oggetto di iniziative specifiche di formazione per i MMG e, per quanto gli elementi conoscitivi necessari da trasmettere al MMG possano essere riassunti in modo sufficientemente sintetico, tale trasmissione di conoscenze è a tutt'oggi carente. Un Corso Na-

zionale per Animatori di Formazione Medici di Medicina Generale su "I tumori professionali. Strumenti e interventi in medicina generale" si è svolto nel 2004 a Firenze, organizzato dall'allora CSPO (oggi ISPO) in collaborazione con ISPESL (Ente oggi confluito in INAIL), usufruendo di un finanziamento del Ministero della Salute. Quel progetto, che ha sviluppato strumenti prototipali, sicuramente migliorabili, interessanti ed esportabili nella pratica corrente dei MMG, ha rappresentato sinora un'esperienza sporadica. Successivamente a quella esperienza in ISPESL è stata attivata la piattaforma web SE.RI.CO. sulla "Prevenzione dei tumori nei luoghi di lavoro", in conseguenza di un accordo siglato dal Ministero della Salute e dall'ex-ISPESL, nell'ambito dei Programmi di ricerca finalizzata CCM. La piattaforma SE.RI.CO. consente a tutti gli operatori sanitari, compresi i MMG, di capire se un tumore possa essere di natura professionale, dato che mette a loro disposizione sia informazioni sulla probabilità dell'associazione tra specifici tumori e rischi occupazionali, sulla base dei risultati della letteratura scientifica, sia informazioni sugli agenti cancerogeni e sui comparti produttivi a rischio [<http://tumoriprofessionali.ispesl.it/>].

Attualmente le conoscenze del MMG sulla patologia asbesto-correlata sono il prodotto della formazione e degli interessi individuali e non possono, con certezza, essere ricondotti a sistema. È invece necessaria un'informazione e formazione omogenea, concertata a livello regionale e nazionale, finalizzata a utilizzare al meglio la prossimità e l'autorevolezza del MMG nei confronti dei cittadini. Sotto il profilo assistenziale e con specifico riferimento alla patologia neoplastica, è necessario fornire ai MMG un'informazione univoca sulle attuali evidenze relative a diagnosi precoce e possibilità terapeutiche, per garantire una corretta informazione alla popolazione.

Nelle fasi avanzate della malattia, e soprattutto nella fase di palliazione, è necessario garantire in modo omogeneo nelle diverse realtà regionali l'integrazione del MMG in un concreto supporto di assistenza domiciliare.

### La sorveglianza sanitaria

La normativa vigente affida al medico competente la sorveglianza sanitaria dei soggetti professionalmente esposti ad amianto. È tuttavia evidente come molti degli ex-esposti e la generalità degli esposti per cause extraprofessionali abbiano come principale riferimento il MMG, che, nell'ambito della tutela generale della salute della popolazione da lui assistita, deve farsi carico anche della sorveglianza sanitaria relativa alle patologie da amianto. Attualmente non sembra dimostrata l'efficacia di interventi di diagnosi precoce in grado di influenzare la prognosi delle patologie neoplastiche e non neoplastiche da amianto.

Il riconoscimento tempestivo dell'eziologia di tali patologie, tuttavia, ha importanza sotto il profilo epidemiologico, di tutela assicurativa e, più in generale, di adeguata presa in carico dell'assistito. Di conseguenza, gli interventi di formazione e informazione dei professionisti, nonché l'adeguamento delle schede sanitarie alle esigenze di una migliore valutazione del rischio professionale e ambientale, come esposto nei paragrafi precedenti, sono funzionali a evitare ritardi ed errori diagnostici, favorendo efficacia ed essenzialità dei percorsi del malato. In tal senso, fermi restando gli obblighi formali del medico relativamente alla denuncia e al referto per i casi di malattia professionale, è necessario che le Regioni definiscano la piena integrazione del MMG nella rete socioassistenziale, anche facilitando i flussi informativi, in modo che gli studi dei MMG e, in particolare, le loro strutture organizzate, possano rappresentare un luogo

efficace di primo accesso al supporto socio sanitario integrato. L'organizzazione della rete socioassistenziale per la presa in carico delle patologie da amianto andrebbe condivisa, in modo coerente con le esigenze delle comunità locali, anche con le associazioni delle vittime e le rappresentanze della società civile interessate alle azioni di tutela.

L'importanza del ruolo del MMG che, consapevole della condizione di ex-esposto all'amianto di qualcuno dei suoi assistiti, in caso di sintomatologia pleurica o polmonare anche aspecifica è in grado di indirizzarli su percorsi diagnostico-terapeutici di qualità elevata e, con i soggetti aspecifici, interviene fornendo informazioni sui rischi futuri, consigli sulla cessazione del fumo, indicazioni, se opportune, sulle vaccinazioni antinfluenzali, è stata riconosciuta e valorizzata dall'Istituto Superiore di Sanità.

È infatti di fondamentale importanza per la prevenzione primaria la disassuefazione dal fumo di tabacco, da attuare con tutti gli strumenti a disposizione, a partire dal *minimal advice* sino al trattamento con tecniche di gruppo, considerando anche l'opportunità, ove necessario, del supporto farmacologico.

La sorveglianza delle patologie conclamate, laddove si realizzi una condizione di cronicità, andrebbe garantita anche formalizzando un piano di cura individuale, condiviso con la rete dei servizi, in analogia con esperienze di gestione della cronicità quali, a titolo d'esempio, quella in essere in Regione Lombardia relativamente alla sperimentazione dei CreG.

### Conclusioni

L'attività dei MMG prevede, a livello regionale e con ovvie ricadute a livello di ASL, la definizione di specifici obiettivi, tra i quali dovrebbero essere introdotte la formazione in merito al rischio e alle patologie asbesto-correlati e la gestione di spe-

cifiche iniziative di informazione alla popolazione. Per quanto riguarda la formazione, andrebbero implementati programmi e procedure che permettano al MMG di:

- lavorare in rete con quegli operatori di secondo livello che hanno competenze specifiche in medicina del lavoro, al fine di definire con appropriatezza il rischio per quei pazienti affetti da patologie oggi acclamate essere associabili a pregresse esposizioni ad amianto;
- acquisire le più recenti conoscenze in merito all'appropriatezza e ai limiti delle metodiche di diagnosi precoce, alle prospettive terapeutiche delle patologie neoplastiche, con particolare riguardo al mesotelioma, agli aspetti medico-legali di denuncia obbligatoria e del relativo indennizzo.

Tale percorso formativo, oltre a essere coerente con le esigenze dell'“emergenza amianto”, potrebbe contenere elementi di metodo, utili a implementare in modo efficace la cultura del professionista sul rischio lavorativo e ambientale.

In considerazione degli elevati livelli di informatizzazione dei MMG, forse unici in tutto il Servizio Sanitario Nazionale, tale formazione potrebbe essere fruita anche in modalità FAD (Formazione a Distanza), magari per il tramite della piattaforma FadInMed, realizzata in collaborazione tra Ministero della Salute, FNOMCeO e IPASVI. Tale piattaforma ha dimostrato di poter coinvolgere, a fronte di costi modesti, un numero elevato di professionisti, come è avvenuto, per esempio, per i corsi sul rischio clinico.

Le Regioni dovrebbero introdurre analoghi contenuti formativi nella programmazione dei corsi di formazione specifica in Medicina Generale.

Dal punto di vista assistenziale, inoltre, andrebbe prevista in tutte le realtà regionali una rete di domiciliarità e di supporto alla cronicità, che consenta al MMG di gestire le patologie neoplastiche e non neoplastiche da amianto, anche in fase avanzata, in una strategia di deospedalizzazione, garantendo un reale supporto di vicinanza e di integrazione con l'ambiente di vita e familiare.



## 10. Ricerca clinica

### Fattori predittivi e prognostici del mesotelioma

La mesotelina e l'osteopontina, due glicoproteine già esaustivamente presentate nei Capitoli 6 e 8, sono marcatori da utilizzare nell'inquadramento diagnostico dei pazienti affetti da mesotelioma o da malattie asbesto correlate.

Interessanti risultano anche le esperienze preliminari di alcuni gruppi di lavoro che stanno esplorando l'utilizzo della mesotelina come target della risposta immunologica. Il razionale di tale ipotesi si basa sul fatto che le cellule tumorali mesoteliali secernendo mesotelina potrebbero essere riconosciute dai componenti della risposta immunologica, in modo da ottenere una risposta immunologica contro le cellule tumorali, e in particolare tale processo potrebbe essere innescato in quei pazienti "vaccinati" con antigeni immunostimolanti simili appunto alla mesotelina.

Un altro versante su cui è impegnata la ricerca scientifica è il riconoscimento di fattori prognostici e predittivi che possano aiutare i clinici nella gestione dei pazienti affetti da MPM.

In merito ai fattori prognostici, particolare attenzione è rivolta verso il *vascular endothelial growth factor* (VEGF) coinvolto nel processo di neoangiogenesi e quindi nella progressione della neoplasia. In uno studio di fase II randomizzato di

confronto è stato testato bevacizumab, un anticorpo anti-VEGF, associato o meno alla chemioterapia. Lo studio, sebbene non sia riuscito a raggiungere gli endpoint che si era posto, ha evidenziato come pazienti con elevati livelli di VEGF avessero tempi di progressione e sopravvivenza più limitati rispetto a quei pazienti dove i valori del suddetto marcatore erano più contenuti. Inoltre, tali valori erano maggiormente diminuiti nei pazienti randomizzati nel braccio sperimentale, rispetto a quelli del braccio di controllo. Risultati analoghi sono stati riportati da Kao et al. in pazienti affetti da MPM sottoposti a terapia contenente talidomide, altro farmaco che ha come meccanismo d'azione l'inibizione dell'angiogenesi. Gli Autori hanno dimostrato come i pazienti in cui si era registrata una diminuzione del dosaggio del VEGF avessero una prognosi migliore rispetto a quelli in cui, nonostante il trattamento, tale modifica non veniva documentata.

In merito ai fattori predittivi, vale a dire fattori che possano predire una sensibilità o resistenza della malattia a determinati agenti, sono stati pubblicati recentemente alcuni lavori nei quali si esplorava il valore predittivo dell'enzima *excision repair cross complementing group 1* (ERCC1) in pazienti affetti da MPM e trattati con chemioterapia contenente cisplatino.

L'ERCC1 è coinvolto nel mantenimento dell'integrità del patrimonio genetico della cellula i cui livelli di espressione possono essere alterati nella cellula neoplastica con conseguente accumulo delle aberrazioni genetiche e aumento dell'aggressività biologica della neoplasia. I platinoidi (cisplatino, carboplatino) sono agenti chemioterapici che esercitano il loro effetto antitumorale interagendo con il filamento di DNA con conseguente attivazione del programma di apoptosi cellulare. Tale categoria di farmaci costituiscono il corner-stone del trattamento del MPM. Recentemente Zimlig et al. hanno pubblicato un'esperienza nella quale si esplorava la correlazione tra l'espressione di ERCC1 e la prognosi di pazienti affetti da MPM e trattati con chemioterapia contenente cisplatino. Gli Autori hanno dimostrato come una ridotta o assente espressione di tale gene fosse correlata a una progressione di malattia più precoce. Questo è spiegabile con l'ipotesi secondo la quale nelle cellule neoplastiche in cui tale enzima è assente i danni provocati nel DNA dai coordinati del platino non siano riconosciuti con conseguente sopravvivenza della cellula neoplastica stessa.

Analoghi ipotesi è stata esplorata per la timidilato sintetasi (TS), un enzima coinvolto nel metabolismo dei folati, e pemetrexed, un agente chemioterapico in grado di inibire tale enzima con conseguente morte cellulare.

Pemetrexed rappresenta a oggi il gold-standard nel trattamento del MPM in associazione al cisplatino.

Sono stati pubblicati recentemente due lavori di due gruppi italiani in cui gli Autori hanno dimostrato che una bassa espressione di TS rende le cellule sensibili a trattamenti chemioterapici contenenti pemetrexed con conseguente aumento dell'efficacia del trattamento stesso nel controllare la malattia.

In conclusione, oggi sempre di più il MPM viene

inquadrate non solo attraverso le metodiche diagnostiche previste da Linee Guida internazionali, ma anche attraverso metodiche di laboratorio aventi la funzione di diagnosticare in fase precoce la malattia, riconoscere i pazienti a prognosi migliore e peggiore oltre ai farmaci ai quali la malattia può essere sensibile.

Uno sforzo dovrà essere compiuto nel cercare di catalizzare gli intenti e le metodiche in modo da ottenere dati omogenei che permettano di ottenere conclusioni definitive.

In riferimento agli esami strumentali, da segnalare come la FDG-PET, oltre ad avere un ruolo riconosciuto nella diagnosi e nella prognosi del mesotelioma maligno, sembra avere anche un ruolo nella valutazione della risposta alla chemioterapia. Nel trattamento del mesotelioma, l'evidenza di una risposta misurabile alla TC, o la sua mancanza, può non essere facilmente rilevabile anche dopo molti cicli di chemioterapia. Infatti, la particolare morfologia di tale patologia e la sua modalità di crescita asimmetrica rendono particolarmente complessa una valutazione oggettiva del suo andamento.

Al fine di superare il problema determinato dalla morfologia non-sferica del MPM, nel 2004 è stata proposta una versione modificata dei criteri di valutazione della risposta con la TC per tumori solidi (criteri RECIST modificati), applicabile specificamente al mesotelioma. Se da un lato i criteri RECIST modificati hanno comportato un miglioramento dell'accuratezza nella valutazione della risposta, rimangono tuttavia ancora molti limiti. Dai primi dati disponibili in letteratura, sembra che la FDG-PET possa dare un contributo importante nella valutazione della risposta alla terapia, essendo in grado di rilevare la risposta in anticipo e con maggiore accuratezza rispetto alla TC. In uno studio pubblicato nel 2006, 20 pazienti affetti da MPM sono stati valutati prima e dopo 2 cicli di chemioterapia sia con la TC sia

con la FDG-PET. La diminuzione del  $SUV_{max} \geq 25\%$ , a differenza delle modificazioni evidenziate alla TC, è risultato significativamente correlata con un migliore tempo alla progressione (14 mesi rispetto a 7 mesi;  $p < 0,02$ ). In uno altro studio con 41 pazienti affetti da MPM, la diminuzione dopo chemioterapia della captazione metabolica in termini di volume glicolitico totale (TGV) è risultata significativamente associata a una sopravvivenza migliore ( $p < 0,015$ ). Questi dati promettenti dovranno essere confermati in studi prospettici più ampi per poter validare il ruolo della FDG-PET nella valutazione della risposta alla chemioterapia nei pazienti affetti da mesotelioma.

## La ricerca preclinica

### Modelli sperimentali *in vitro* e *in vivo* di mesotelioma

Il mesotelioma è un tumore maligno associato all'esposizione all'asbesto, che origina dalle cellule mesoteliali della cavità pleurica o più raramente della cavità peritoneale o della cavità pericardica. Le terapie standard che includono chirurgia, radioterapia e chemioterapia sono scarsamente efficaci, come dimostrato dal fatto che la mediana di sopravvivenza dopo la diagnosi è minore di un anno. Per identificare nuovi target farmacologici e sviluppare nuove terapie attive per il trattamento del mesotelioma è necessario disporre di modelli sperimentali, che mimino le caratteristiche biologiche e cliniche di questa neoplasia.

In questo Capitolo ci si propone di valutare i principali modelli sperimentali disponibili per la ricerca preclinica, in particolare in riferimento allo sviluppo di nuovi farmaci e nuove combinazioni.

Moltissime linee cellulari di mesotelioma sono state descritte nella letteratura scientifica specializzata degli ultimi 20 anni. In questo Capitolo

non ci si propone di fare un catalogo completo, ma piuttosto di illustrare quelle linee cellulari di mesotelioma di particolare interesse, in base sia alle loro caratteristiche biologiche, sia alla loro rappresentatività rispetto ai diversi tipi di mesotelioma umano e quindi di maggiore potenziale utilità come strumenti per lo studio dei meccanismi di cancerogenesi e per l'identificazione di nuovi farmaci attivi contro questo tipo di tumore umano. Usami et al. hanno descritto quattro linee di mesotelioma umano denominate ACC-MESO-1, ACC-MESO-4, Y-MESO-8A e Y-MESO-8D, di cui le ultime due derivate dallo stesso paziente affetto da un mesotelioma bifasico e rispettivamente rappresentative del fenotipo epiteliale e di quello sarcomatoso. Il gene soppressore Nf2, noto per essere frequentemente mutato nel mesotelioma umano, era mutato nella linea ACC-MESO-1. Tutte e quattro le linee cellulari avevano delezione del gene oncosoppressore p16INK4a/p14ARF. In nessuna di queste linee cellulari si osservavano mutazioni di altri geni soppressori, come p53, né di proto-oncogeni come KRAS, NRAS, BRAF, EGFR e HER2. Per comprendere le differenze biologiche tra il fenotipo epiteliale e quello sarcomatoso gli autori del lavoro hanno comparato il profilo di espressione genica. L'analisi completa dei dati non viene riportata, ma 43 geni mostravano un'espressione differente di almeno 5 volte nelle due linee e per 15 geni le differenze erano di più di 10 volte. Fra i geni differenzialmente espressi ve ne erano alcuni che codificano per proteine che sono importanti per la morfologia e per le interazioni biologiche con la matrice e il microambiente tumorale, come *microfibrillar-associated glycoprotein-2* (MAGP2), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM1), interleuchina 8 (IL-8) e interleuchina 1 alfa (IL-1A), mentre altri per proteine coinvolte nei canali del K e del Na. Queste linee cellulari mantenevano le loro principali caratteristiche nei diversi passaggi, nelle

condizioni di coltura *in vitro* e quindi sono uno strumento utile per comprendere le basi biologiche della totale resistenza delle forme sarcomatose di mesotelioma ai farmaci antitumorali disponibili fino a oggi.

Un altro lavoro in cui si paragonano le caratteristiche biologiche di linee cellulari di mesotelioma epitelioide e sarcomatoso è quello pubblicato da Sun et al., che riporta la caratterizzazione di due linee cellulari, STAV-AB (di morfologia epiteliale) e STAV-FCS (di morfologia fibroblastoide) con un distinto fenotipo, entrambe derivate dall'effusione pleurica di un paziente e quindi con lo stesso background genetico. Lo studio comparativo delle due linee cellulari ha portato a identificare moltissimi geni differentemente espressi nelle due linee cellulari. Fra questi vi erano geni che codificano per fattori di crescita e loro recettori come per esempio PDGF- $\beta$ , FGFR1, TGF- $\beta$ , per fattori trascrizionali importanti nella regolazione della proliferazione, del ciclo cellulare e dell'apoptosi, per proteine coinvolte nel metabolismo cellulare e nel proteasoma e interleuchine e fattori che giocano un ruolo nel microambiente tumorale e nell'angiogenesi.

Questi dati portano a pensare che vi sia una sostanziale eterogeneità biologica tra diversi fenotipi delle cellule di mesotelioma e che probabilmente oltre a un gran numero di mutazioni geniche vi siano anche dei meccanismi epigenetici che portano a una differente espressione di geni coinvolti in tutte le vie metaboliche rilevanti.

Sempre con l'obiettivo di comprendere meglio i meccanismi genetici alla base del differenziamento bifasico del mesotelioma, Shulten et al. hanno isolato due linee cellulari dall'effusione pleurica di un paziente, una di tipo epitelioide denominata MM-Z03E e un'altra denominata MM03S con morfologia sarcomatoide. Entrambe le linee cellulari mostravano un profilo immunologico tipico del mesotelioma, con espressione di citocheratina CK18,

calretinina e vimentina. Gli autori hanno comparato la citogenetica nelle due linee cellulari e hanno osservato che alcune aberrazioni erano comuni a entrambe le linee, con perdite cromosomali del 1q34, 4, 9p, 10p, 13, 14, 16q, 18 e 22 e di una complessa aberrazione strutturale del cromosoma 17, altre aberrazioni erano esclusivamente presenti nella linea epitelioide o in quella sarcomatoide e potrebbero portare all'identificazione di geni coinvolti nei due diversi istotipi. Queste due linee cellulari trapiantate sottocute in topi immunodeficienti crescevano, producendo tumori solidi che mantenevano le stesse caratteristiche biologiche delle due linee cellulari coltivate *in vitro* e quindi possono essere considerate un modello *in vitro* e *in vivo* di mesotelioma epitelioide e sarcomatoide.

Zanazzi et al. hanno riportato una dettagliata caratterizzazione molecolare di linee di mesotelioma umano coltivate *in vitro*. Gli autori focalizzano il loro studio sull'instabilità genetica associata a mutazioni di p53 e dimostrano come vi sia un accumulo di alterazioni genetiche che coinvolgono geni che regolano l'adesione cellulare, la proliferazione e il metabolismo. Evidentemente l'instabilità genomica potrebbe essere una delle ragioni alla base della resistenza ai farmaci antitumorali. Per quanto concerne i modelli *in vivo*, sono stati descritti diversi modelli sperimentali di mesotelioma che crescono nel topo.

Si può schematicamente dividerli in modelli ottenuti trapiantando cellule di mesotelioma umani in topi immunodeficienti (xenotrapianti) e in modelli ottenuti attraverso l'esposizione ad asbesto. Anche per modelli *in vivo* non ci si propone una revisione sistematica della letteratura, ma piuttosto di selezionare alcuni modelli che sembrano di interesse per uno sviluppo di nuovi approcci terapeutici.

In merito agli xenotrapianti, Yamaoka et al. hanno sviluppato modelli *in vivo* trapiantando in topi immunodeficienti cellule di mesotelioma umano

MSTO ingegnerizzate per esprimere proteine fluorescenti P, mRFP, mCherry e mPlum attraverso infezione con lentivirus. L'espressione di mCherry nelle cellule tumorali transdotte era stabile *in vitro* e *in vivo* e consentiva un monitoraggio sensibile della crescita tumorale sia dopo trapianto intraperitoneale che dopo trapianto ortotopico nella cavità pleurica. Dati simili erano stati riportati da Saito et al., che hanno anche riportato come la tecnica basata sulla fluorescenza fosse sovrapponibile alla PET per valutare l'evoluzione della crescita del mesotelioma.

Martarelli et al. hanno riportato la crescita riproducibile di mesoteliomi dopo trapianto di due linee cellulari derivate da pazienti con tumore bifasico nella cavità pleurica. Una di queste linee non era cresciuta dopo trapianto sottocutaneo, indicando la superiorità del trapianto ortotopico che permetteva una crescita del tumore in un ambiente molto più simile a quello della condizione clinica. Yanagihara et al. hanno caratterizzato tre linee cellulari di mesoteliomi TCC-MESO-1, TCC-MESO-2 e TCC-MESO-3 da pazienti giapponesi, le prime due da mesoteliomi epitelioidi e la terza da un mesotelioma bifasico. Le tre linee cellulari mostravano caratteristiche morfologiche e biologiche simili a quelle dei mesoteliomi da cui derivano con perdita di espressione dell'oncosoppressore p16 e mutazioni di p53. Queste linee crescevano nel 100% dei topi SCID in modo riproducibile e quindi sembravano adatti per saggiare l'attività di potenziali nuovi farmaci.

Nakataki et al. hanno riportato che una linea di mesotelioma umano EHME-10 inoculato ortotopicamente nella cavità toracica in topi SCID produceva tumori molto vascolarizzati con disseminazione pleurica e formazione di effusione pleurica, riproducendo la patologia che si era osservata nel paziente da cui derivava. Le linee cellulari EHME-10 esprimevano alti livelli di VEGF e del

suo recettore VEGFR. Trattamenti con chemioterapici convenzionali come il cisplatino riducevano l'effusione pleurica, ma non riducevano le masse tumorali, che sembravano resistenti. Il modello sembra avere quindi non solo un andamento clinico, ma anche una refrattarietà ai trattamenti antitumorali che è simile a quella che si riscontra in clinica e quindi potrebbe essere un buon modello per lo studio di nuovi farmaci con attività nel mesotelioma.

Recentemente sono state riportate esperienze di modelli *in vivo* indotti da esposizione ad asbesto. Questo perché l'esposizione alle fibre d'asbesto costituisce la causa primaria del mesotelioma maligno. Tuttavia, meno del 10% degli individui esposti fortemente ad asbesto sviluppa un mesotelioma maligno e questo indica verosimilmente un ruolo della predisposizione genetica nell'eziopatogenesi della malattia. È stato proposto che vi sia una progressione multistep e questo si basa sull'osservazione che alcune perdite cromosomiali ricorrono in tutti i casi di mesotelioma con la contemporanea presenza di diverse aberrazioni. In molti casi di mesotelioma si osserva l'inattivazione dell'oncosoppressore Nf2. Inoltre, si osserva la delezione omozigotica del locus CDKN2A/ARF, che codificano per gli oncosoppressori p16 e p14. Anche l'attivazione di AKT è comune in molti mesoteliomi umani e probabilmente la sua attivazione coopera con l'inattivazione degli oncosoppressori sopra descritti. Con questo background è di interesse lo studio di modelli sperimentali in cui si induce mesotelioma mediante esposizione all'asbesto in topi che abbiano già delle aberrazioni molecolari predisponenti. Altomare et al. hanno trattato con asbesto topi knock-out Nf2 (+/-) osservando un'accelerata insorgenza di mesoteliomi rispetto a topi wild-type. Inoltre, mentre nei knock-out Nf2 (+/-) tutti gli animali trattati presentavano mesotelioma, soltanto nel 50% dei topi WT si osservava l'insorgenza del tu-

more. Come si osserva nei mesoteliomi umani i mesoteliomi che insorgevano in topi knock-out Nf2 (+/-) presentavano frequentemente anche delezione omologa dei geni che codificano per gli oncosoppressori p16 e p14 o in casi in cui p16 era espresso si osservava mutazione di p53. Inoltre, in topi knock-out Nf2 (+/-) vi era frequentemente attivazione di Akt, come nei mesoteliomi umani, e certamente l'attivazione di questo pathway può essere anche correlata alla resistenza ai farmaci antitumorali essendo coinvolto nel meccanismo anti-apoptotico.

Le somiglianze molecolari osservate tra questo modello e i mesoteliomi umani lo fanno ritenere un potenziale strumento utile per studiare i meccanismi di carcinogenesi in seguito all'esposizione all'asbesto e anche per identificare potenziali nuovi farmaci.

Robinson et al. hanno sviluppato topi transgenici MexTag che esprimono l'antigene T di SV40 soltanto in cellule mesoteliali utilizzando il promoter cellula-specifico della mesotelina.

Sono state ottenute 4 linee di topi MexTag che avevano rispettivamente un numero di copie del transgene di 100, 32, 15 e una copia. Gli animali non esposti ad asbesto non sviluppavano spontaneamente mesoteliomi. L'esposizione intraperitoneale ad asbesto produceva mesoteliomi nel 20-30% dei topi wild-type e nel 100% dei topi MexTag indipendentemente dal numero di copie del transgene. Topi transgenici MexTag esposti a tio-glicollato, che agiva come agente infiammatorio, non sviluppavano mesotelioma, dimostrando che l'infiammazione acuta non è sufficiente per lo sviluppo del tumore. Il trattamento dei topi transgenici MexTag con mesoteliomi con gencitabina produceva un aumento modesto della sopravvivenza. Questo modello sembra sufficientemente riproducibile per essere utilizzato in studi che riguardano la cancerogenesi di potenziali agenti chemiopreventivi e di nuove terapie antitumorali.

In conclusione, in questo breve Capitolo sono stati riassunti alcuni dei modelli sperimentali di mesotelioma *in vitro* e *in vivo* descritti in letteratura. Moltissime linee cellulari di mesotelioma sono state ottenute e alcune di queste sono caratterizzate dal punto di vista genetico e biologico. Occorre osservare che le caratterizzazioni molecolari non portano a identificare facilmente dei target farmacologici, nel senso che nella maggioranza dei casi si osserva un'inattivazione di geni oncosoppressori, e non a un'attivazione di oncogeni che sono più facilmente inibiti attraverso approcci farmacologici. L'approfondimento biologico dettagliato delle conseguenze biologiche dell'inattivazione dei geni oncosoppressori potrà portare a idee per nuovi farmaci, ma c'è certamente bisogno di maggiori conoscenze a questo riguardo. Diversi modelli *in vivo* di mesoteliomi sono stati sviluppati nei laboratori di tutto il mondo e molti di questi sono di grande interesse biologico e di potenziale utilità non solo per lo studio dei meccanismi di cancerogenesi del mesotelioma, ma per sviluppare sia nuovi approcci di chemioprevenzione per soggetti esposti ad asbesto sia nuovi farmaci e nuove terapie più efficaci per questa malattia.

Recentemente è stata descritta una nuova sindrome caratterizzata dallo sviluppo simultaneo di melanoma uveale, mesotelioma e a volte altri tumori in soggetti esposti ad asbesto. Alla base di questa sindrome c'è la mutazione germinale del gene BAP1. Sulla base di questi studi sembra possibile identificare alterazioni genetiche che conferiscono una maggiore suscettibilità all'effetto cancerogeno dell'asbesto. Nuovi modelli sperimentali che tengano conto di queste nuove conoscenze relative alle mutazioni di BAP1 sono necessari.

Un aspetto che è strettamente associato all'insorgenza del mesotelioma è l'infiammazione cronica, che è un elemento essenziale che si accompagna alla cancerogenesi e probabilmente alla progres-

sione della malattia e alla resistenza ai farmaci. Molte recenti evidenze sostengono come l'infiammazione giochi un ruolo centrale in questa malattia e in molte altre malattie neoplastiche. Recentemente si sta facendo strada l'idea che per molti tumori, tra cui i mesoteliomi, alcune cellule normali presenti nel tumore, come i macrofagi, giochino un ruolo molto importante nella produzione di fattori di crescita e angiogenici che facilitano la crescita e la metastatizzazione dei tumori. Questi dati sono alla base di possibili nuove strategie terapeutiche che si prefiggono di modificare in senso antitumorale il microambiente tumorale attraverso una strategia "antinfiammatoria" mirata.

Mentre si approfondiscono questi meccanismi si stanno generando potenziali farmaci o anticorpi che agiscono inibendo specifiche citochine e fattori proinfiammatori. A questo riguardo è particolarmente interessante l'osservazione recente che il mesotelioma produca una grande quantità di *High Mobility Group Box 1* (HMGB1), un mediatore dell'infiammazione che sembra giocare un ruolo nella carcinogenesi da fibre di asbesto e potrebbe essere un target terapeutico di interesse in questa patologia.

Queste recenti acquisizioni rendono sempre più chiaro che per l'identificazione e lo sviluppo di terapie attive nel mesotelioma sia di scarsa utilità l'impiego di sistemi cellulari *in vitro*, che non rispecchiano la complessità del tumore e del suo microambiente, ma sia necessario utilizzare modelli *in vivo*.

L'eterogeneità e la complessità dei mesoteliomi richiedono lo sviluppo di modelli sperimentali nuovi, che uniti a quelli già esistenti possano essere uno strumento scientifico importante per l'attuazione di programmi di ricerca traslazionale indirizzati allo sviluppo clinico di nuovi farmaci innovativi e nuove combinazioni in pazienti con mesotelioma.

## Diagnostica per immagini

I progressi tecnologici nel campo dell'imaging diagnostico delle malattie asbesto-correlate possono riassumersi in tre ordini di innovazioni: un imaging morfologico ad alta definizione; un imaging di contrasto e un imaging funzionale.

Le apparecchiature TC di ultima generazione consentono allo stato attuale di ottenere immagini con una risoluzione spaziale estremamente elevata, grazie agli spessori submillimetrici; queste garantiscono quindi un imaging sempre più indirizzato alla prevenzione, consentendo diagnosi eseguite spesso in fase subclinica. Inoltre, il netto abbattimento della dose di radiazioni erogata rende le apparecchiature TC multistrato particolarmente adatte all'effettuazione di programmi di screening. Oggi è infatti possibile ottenere immagini TC dell'intero distretto toracico in tempi inferiori ai 3-4 secondi, con spessore di strato submillimetrico e con dosi di radiazione (mSv: 0,3, utilizzando 10 mAs e 80 Kvp) di poco superiori a quelli di una semplice radiografia in duplice proiezione (circa 0,1 mSv).

L'imaging funzionale è stato da sempre appannaggio della medicina nucleare, che tuttavia presentava il limite di una bassa risoluzione spaziale. Da pochi anni i progressi tecnologici hanno invece permesso di integrare le informazioni funzionali a quelle morfologiche, grazie a macchine ibride e ad apparecchiature integrate in grado di associare alla valutazione di immagini TC e RM anche immagini di medicina nucleare e in particolare PET. Sono così già disponibili apparecchiature TC-PET e stanno entrando nell'uso clinico prototipi RM-PET, in grado di integrare le duplici informazioni. In particolare, è noto da tempo come la PET sia in grado di caratterizzare gli ispessimenti pleurici sospetti per essere di natura maligna, grazie all'aumentata avidità del tessuto neoplastico per l'FDG. Numerosi studi stanno inoltre affrontando

anche la valutazione delle patologie asbesto-correlate e in particolare le modalità di evoluzione delle interstiziopatie fibrotiche mediante utilizzo di traccianti specifici di infiammazione. Un recente studio italiano ha infatti evidenziato come il gallio 68, un analogo della somatostatina, generalmente utilizzato nella valutazione dei tumori endocrini, trovi particolare applicazione proprio nell'identificazione delle IPF (*idiopathic pulmonary fibrosis*), in quanto esiste un'iperespressione recettoriale fibroblastica polmonare in questa patologia. Se i risultati saranno confermati, sarà possibile eseguire follow-up di questi pazienti con la TC-PET e approntare quindi farmaci di inibizione dell'iperespressione recettoriale. Ulteriori studi potranno poi essere trasferiti anche all'applicazione di nuovi traccianti, eventualmente specifici anche per la pleura e per le patologie asbesto-correlate. Infine, un piccolo cenno merita la recente applicazione, ancora in fase sperimentale preclinica, delle nano sonde RM-SPECT correlate. Si tratta di marcare isotopi in grado di legarsi selettivamente a specifici recettori e di rilevarne la presenza mediante utilizzo di apparecchiature di RM.

## Screening

Un versante su cui la comunità scientifica è chiamata a una sfida impegnativa è lo screening per la diagnosi precoce del carcinoma polmonare nei soggetti ad alto rischio di sviluppare questo tumore, come coloro che sono esposti a entrambi i fattori di rischio (fumo di sigaretta ed esposizione all'asbesto).

L'efficacia della TC spirale nei forti fumatori è in fase di valutazione in diversi studi clinici randomizzati in corso in Europa e negli Stati Uniti in qualità di esame di screening. I risultati preliminari appaiono conflittuali, con tre studi europei che non dimostrano alcun beneficio e uno studio più

grande, ma privo di un vero braccio di controllo osservazionale, condotto negli Stati Uniti che mostra una riduzione limitata (-7%) della mortalità. In attesa dei risultati a medio termine di tutti gli studi randomizzati in corso, appare giustificato proseguire la ricerca nel campo della diagnosi precoce del cancro polmonare negli individui ad alto rischio, anche con metodiche innovative su base biologica. In questi studi, oltre la TC spirale che è a oggi la metodica di riferimento, nuovi e più specifici biomarcatori potrebbero essere inclusi in aggiunta alla diagnostica per immagini.

A supporto di questa proposta, recenti studi hanno dimostrato che profili di espressione dei miRNA nel tessuto tumorale e nel polmone sano sono in grado di identificare i tumori polmonari più aggressivi e che specifiche combinazioni di miRNA nel plasma possono predire lo sviluppo del cancro polmonare fino a 2 anni prima della diagnosi con TC spirale, separando anche nei soggetti senza evidenti lesioni alla TC le forme più aggressive di tumore polmonare da quelle più indolenti.

## Chirurgia del mesotelioma pleurico

La prognosi del mesotelioma pleurico non è significativamente migliorata nel corso degli ultimi 20 anni, con una sopravvivenza a 5 anni pari al 7%. L'introduzione di nuovi farmaci, come gli antifolati (pemetrexed e raltitrexed), in associazione agli analoghi del platino ha ottenuto miglioramenti molto modesti della sopravvivenza, anche nell'ambito neoadiuvante.

Il ruolo della chirurgia nel mesotelioma pleurico rimane il più controverso fra tutti i tumori solidi, non solo negli stadi avanzati di malattia, ma anche in quelli più iniziali.

La chirurgia radicale con intento curativo, rappresentata dalla pneumonectomia extrapleurica (PPE), abbandonata negli anni Settanta per l'ec-

cessiva mortalità e gli scarsi risultati a distanza, è stata riproposta nel contesto di una strategia multimodale comprendente la chemioterapia di induzione e la radioterapia postoperatoria con tecniche di IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*). I risultati apparentemente incoraggianti di questo approccio radicale sono fortemente limitati dal processo di selezione dei pazienti e dall'elevata frequenza di recidive locali, anche nei lungo-sopravvivenenti.

La recente pubblicazione dei risultati del primo studio randomizzato che ha confrontato la chirurgia radicale dopo terapia d'induzione con la sola chemioterapia non ha fornito una risposta adeguata, per i limiti nel disegno dello studio, il campione di pazienti troppo esiguo e l'eccesso di mortalità nel braccio chirurgico. Tuttavia, la minore sopravvivenza e qualità di vita osservata nel braccio chirurgico ha posto nuovi interrogativi sulla reale efficacia di questa strategia.

D'altra parte l'approccio più conservativo, rappresentato dalla pleurectomia/decorticazione, appare in grado di ottenere risultati analoghi, se non superiori, a quelli della PPE, sia pure nell'ambito di studi non randomizzati.

A oggi, i dati di evidenza clinica sull'utilità della chirurgia nel mesotelioma pleurico sono così scarsi che non è possibile definire per il singolo paziente la migliore strategia terapeutica disponibile, né proporre l'inclusione in studi clinici controllati che possano in futuro produrre tale evidenza. Questa incertezza è ancora più penosa se si considera il livello di aspettativa e di ansia che si determina, nei soggetti ad alto rischio per esposizione professionale o ambientale all'amianto, al momento della diagnosi di mesotelioma.

Appare quindi indispensabile promuovere una serie di studi prospettici controllati che forniscano risposte chiare e inequivocabili ad alcune delle domande più pressanti.

Per esempio, i pazienti con limitata estensione di malattia (stadio I-II) e buon *performance status*, ma non candidabili a PPE per motivi funzionali, dopo chemioterapia di induzione per 3-4 cicli, potrebbero essere randomizzati verso pleurectomia/decorticazione o follow-up senza ulteriore terapia, per stabilire se la chirurgia citoreduttiva sia realmente in grado di migliorare la sopravvivenza e/o la qualità della vita.

Il gruppo più favorevole ma ridotto dei pazienti con ottime condizioni generali, istotipo epiteliale, comorbilità assente e funzionalità cardiopolmonare adeguata ( $FEV_1$  postoperatoria > 1,0 L,  $DLCO$  > 40%,  $PCO_2$  < 45 mmHg,  $PO_2$  > 65 mmHg, frazione di eiezione > 45%, non coronaropatia) potrebbe invece prevedere una randomizzazione tra le due opzioni chirurgiche: PPE verso pleurectomia/decorticazione, per valutare l'efficacia relativa della chirurgia radicale rispetto a quella citoreduttiva.

Nell'ambito di tali studi prospettici controllati potrebbero essere avviate altre sperimentazioni sulla personalizzazione del trattamento mediante fattori predittivi della terapia medica come la timidilato sintetasi, o su fattori predittivi dell'outcome chirurgico come il volume della malattia iniziale valutato con ricostruzioni tridimensionali delle TC o con il valore di attività metabolica (PET/SUV). Infine, un programma multicentrico di studi clinici con un essenziale quesito chirurgico rappresenta una formidabile opportunità per costruire una banca di tessuti che per qualità e quantità sia in grado di soddisfare le fondamentali esigenze della ricerca biologica innovativa e sia realmente a disposizione di tutti i ricercatori che operano a livello nazionale e internazionale.

In considerazione della rarità della malattia e della complessità delle cure, è necessario che i pazienti affetti da mesotelioma pleurico siano trattati in pochi Centri specializzati, che siano in grado di col-

laborare tra loro stabilendo dei programmi coordinati di ricerca e di assistenza clinica. Solo un network di Centri specializzati può garantire su tutto il territorio nazionale strutture adeguate, numero sufficiente di pazienti e competenza per valutare i fattori prognostici rilevanti per le decisioni cliniche e portare a termine studi clinici randomizzati.

### La terapia sistemica

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) è un tumore con prognosi sfavorevole. La sua incidenza è in aumento nella maggior parte del mondo e si prevede un picco nei prossimi 10-15 anni. La maggior parte dei pazienti riceve un trattamento chemioterapico durante il decorso della loro malattia. L'antifolato pemetrexed ha dimostrato di essere attivo nel trattamento di pazienti affetti da MPM sia in monochemioterapia sia in associazione a derivati del platino. Uno studio randomizzato di fase III ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale [12,1 mesi *versus* 9,3 mesi; *hazard ratio* (HR) 0,77;  $p = 0,020$ ], tempo alla progressione (5,7 mesi *versus* 3,9 mesi;  $p = 0,001$ ) e tasso di risposta (41% *versus* 16,7%;  $p < 0,001$ ) per la combinazione di pemetrexed e cisplatino rispetto al cisplatino in monochemioterapia in 448 pazienti affetti da MPM non pretrattati. In seguito ai risultati di questo studio, la combinazione di cisplatino e pemetrexed è diventata lo standard terapeutico per il trattamento di prima linea dei pazienti affetti da MPM. Purtroppo, tutti i pazienti affetti da MPM sono destinati ad andare incontro a progressione di malattia dopo trattamento di prima linea. Nella pratica clinica, la chemioterapia di seconda linea viene sempre più utilizzata, perché i pazienti sono spesso ancora in buona salute al momento della progressione della malattia. Tuttavia, non costituisce ancora uno standard terapeutico. La ricerca

di un prolungamento dell'efficacia della prima linea di trattamento con una terapia di mantenimento, la ricerca di un ruolo per la seconda linea di trattamento e la valutazione delle possibili opportunità terapeutiche per i pazienti con età superiore ai 70 anni, considerando l'età mediana dei pazienti affetti da MPM, sono tra le sfide più importanti che gli sperimentatori clinici che si occupano di tale patologia stanno affrontando.

### Terapia di mantenimento

Alcuni gruppi hanno valutato e stanno tuttora sperimentando il ruolo della chemioterapia di mantenimento nei pazienti affetti da MPM stabile o in risposta dopo trattamento chemioterapico di prima linea. Dalla letteratura i dati disponibili sono pochi e le molecole finora analizzate o in corso di valutazione come terapia di mantenimento sono: pemetrexed, talidomide, bevacizumab e NGRhTNF.

Il gruppo olandese di van den Bogaert et al. ha sperimentato l'utilizzo di pemetrexed come terapia di mantenimento. Su 27 pazienti stabili o in risposta a trattamento chemioterapico di prima linea, 13 sono stati trattati con pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> con schedula trisettimanale fino a progressione di malattia, eccessiva tossicità o interesse del paziente. Il numero mediano di cicli di terapia di mantenimento somministrato fu 4 (range 2-14). Non è stata osservata alcuna tossicità di grado 4, mentre si sono verificate una neutropenia e un'anemia di grado 3 rispettivamente nel 15% e nell'8% dei pazienti. L'astenia è stata l'unica tossicità non ematologica di grado 3 registrata durante la terapia di mantenimento (15% dei pazienti). Il 69% dei pazienti ha interrotto il trattamento di mantenimento per progressione della malattia, il 23% per tossicità e l'8% nel migliore interesse del paziente. Durante la terapia di man-

tenimento, il 23% dei pazienti con malattia stabile dopo terapia di induzione ha raggiunto una risposta parziale. Rispetto ai pazienti non trattati, il tempo alla progressione e la sopravvivenza globale sono state, rispettivamente, di 3,4 e 6,0 mesi *versus* 8,5 e 17,9 mesi ( $p < 0,0001$ ). Tali dati, seppure promettenti, richiedono un'ulteriore validazione in studi prospettici randomizzati con un ampio campione di pazienti. Attualmente, è in corso uno studio randomizzato di fase II che confronta pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> somministrato ogni 3 settimane rispetto all'osservazione clinica. L'obiettivo primario dello studio è rappresentato dal tempo libero da progressione di malattia valutato in 96 pazienti stabili o in risposta dopo trattamento chemioterapico di prima linea.

Talidomide, agente antiangiogenico orale, non ha fornito alcuna risposta obiettiva in pazienti non pretrattati, anche se il 27,5% dei pazienti ha mostrato una stazionarietà di malattia maggiore di 6 mesi. In 22 pazienti pretrattati, talidomide ha fornito una risposta parziale in 1 paziente (6%) e stazionarietà di malattia in 11 (50%) pazienti, con un tempo alla progressione di malattia di 2 mesi e una sopravvivenza mediana di 11 mesi. Sulla scorta dei risultati di tali studi, talidomide è stata valutata come terapia di mantenimento in 222 pazienti non in progressione dopo un minimo di 4 cicli di chemioterapia con platino/pemetrexed in uno studio multicentrico randomizzato di fase III (talidomide 100-200 mg/die *versus* nessun trattamento). Nessuna evidenza di beneficio è stata osservata sia in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia, con valori mediani di 16 settimane nel gruppo di pazienti trattato con talidomide rispetto a 15 settimane nel gruppo di osservazione ( $p = 0,83$ , HR 1,0), sia in termini di sopravvivenza globale, con valori mediani di 11 contro 13 mesi ( $p = 0,09$ , HR 0,78). Inoltre, nel gruppo trattato con talidomide è stata osservata

una maggiore tossicità (stipsi, affaticamento, neuropatia periferica e tromboembolismo), con un tasso totale di eventi avversi di grado 3-4 del 28% rispetto al 15% osservato nel braccio di controllo. Sulla base di questi risultati, gli autori hanno concluso che talidomide non è un farmaco indicato nel trattamento di mantenimento dei pazienti affetti da MPM e che non necessita di ulteriori studi di approfondimento.

Attualmente bevacizumab è la molecola ad attività anti-angiogenetica più studiata nel trattamento del MPM e numerosi studi clinici sono tutt'ora in corso. In tali studi, bevacizumab viene associato alla chemioterapia di prima linea con la combinazione pemetrexed e derivati del platino e successivamente somministrato come terapia di mantenimento. Nello studio di Kindler et al., multicentrico, di fase II, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con cisplatino e gemcitabina non ha dato differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia (6,9 *vs* 6,0 mesi; HR 0,93;  $p = 0,88$ ), di sopravvivenza globale (15,6 *vs* 14,7 mesi; HR 1,13;  $p = 0,91$ ) e di tasso di sopravvivenza a 1 anno (59% *vs* 57%). Inoltre, non sono state osservate differenze significative in termini di tassi di risposta (25% *vs* 22%) e di tassi di stabilità di malattia (51% *vs* 60%). Elevati valori plasmatici basali di VEGF sono stati associati a una minore sopravvivenza libera da progressione di malattia e globale. Recentemente sono stati riportati i risultati preliminari di altri studi con bevacizumab in combinazione con la chemioterapia (platino/pemetrexed) nel trattamento di prima linea di pazienti affetti da MPM non operabili. Nel complesso, i risultati di questi due studi sembrano simili. I tassi di risposta e di controllo della malattia sono stati, rispettivamente, del 40% e 80%. Le mediane di sopravvivenza libera da progressione di malattia e

globale sono state nel range di 6,9-7,9 e 14,3-14,8 mesi. Inoltre, è in corso uno studio randomizzato di fase II-III (platino/pemetrexed +/- bevacizumab). Al termine della fase II, il tasso di controllo della malattia è risultato maggiore nel braccio con bevacizumab (57,4% vs 45,7%) ed è pertanto partita la fase III dello studio.

NGR-hTNF è un nuovo farmaco ad attività anti-angiogenetica e la sua efficacia è stata valutata su 43 pazienti con MPM avanzato in progressione dopo chemioterapia a base di platino/pemetrexed. Secondo un "intent-to-treat" analisi, 19 pazienti (44%) hanno ottenuto un controllo della malattia come migliore risposta complessiva (1 risposta parziale e 18 stazionarietà di malattia). Il tempo mediano alla progressione è stato di 2,8 mesi (4,4 mesi nei pazienti con controllo della malattia). Sulla base di questi risultati, è stato avviato uno studio randomizzato di fase II che valuta NGR-hTNF come terapia di mantenimento rispetto al placebo in pazienti che non sono in progressione dopo 6 cicli di chemioterapia a base di pemetrexed. La terapia di mantenimento viene avviata entro 7 settimane dall'ultimo ciclo di chemioterapia, di cui 3 settimane di *wash-out* post-terapia e 4 settimane per gli esami di screening. NGR-hTNF/placebo viene somministrato per via endovenosa come infusione di 1 ora a 0,8 µg/m<sup>2</sup> settimanale fino a progressione di malattia. L'obiettivo primario dello studio è confrontare il tempo libero dalla progressione di malattia nei due gruppi di pazienti (previsti 50 pazienti per gruppo). Gli obiettivi secondari includono la sopravvivenza globale, la risposta tumorale, la sicurezza e la qualità della vita.

In conclusione, al momento non vi sono dati sufficienti per sostenere l'utilità della terapia di mantenimento nei pazienti affetti da MPM. Tuttavia, alcuni dati promettenti, come quelli ottenuti da pemetrexed, inducono gli sperimentatori a non abbandonare questo filone di ricerca.

## Terapia di seconda linea

Il ruolo della chemioterapia in seconda linea nei pazienti affetti da MPM non è stato ancora definito e, a oggi, non costituisce ancora uno standard terapeutico. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti che beneficiano di una prima linea di trattamento presenta ancora un ottimo *performance status* quando viene documentata la progressione radiologica del MPM, e vi è una crescente evidenza in letteratura che la chemioterapia in seconda linea non solo è ben tollerata, ma anche attiva.

I progressi nella conoscenza della biologia del MPM ha portato alla valutazione di un certo numero di agenti mirati in studi clinici. Tuttavia, a oggi, la terapia target non ha mostrato alcuna reale efficacia nel trattamento dei pazienti affetti da MPM (*Tabelle 10.1 e 10.2*).

L'EGFR (*epidermal growth factor receptor*) è espresso nella maggior parte dei campioni di MPM, con una maggiore incidenza nel sottotipo epiteliale. L'utilizzo di inibitori di EGFR (erlotinib, gefitinib) su linee cellulari di MPM ha dimostrato un'inibizione dose-dipendente dell'espressione di EGFR e della crescita cellulare. Tuttavia, i dati preclinici non sono stati confermati in clinica. La mancanza di attività di inibitori di EGFR nel MPM è stata infatti osservata in due studi clinici in monoterapia con gefitinib ed erlotinib nei pazienti non pretrattati. Questa mancanza di attività è probabilmente legata alla mancanza di mutazioni attivanti EGFR in MPM. Un ulteriore studio clinico multicentrico di fase II ha valutato l'efficacia della doppia inibizione di VEGF e di EGFR in pazienti pretrattati. In particolare, i pazienti che avevano precedentemente ricevuto un regime chemioterapico sono stati trattati con erlotinib 150 mg/die per via orale e bevacizumab 15 mg/kg per via endovenosa ogni 21 giorni. Lo studio ha fallito l'obiettivo principale di osservare almeno 2 risposte

Tabella 10.1 Farmaci target in prima linea

Farmaco	N. pazienti	RR	DCR	mPFS (mesi)	mOS (mesi)
Cisplatino/Gemcitabina +/- Bevacizumab	53	25%	76%	6,9	15,6
Carboplatino/Pemetrexed/Bevacizumab	77	40%	88%	7,9	14,3
Cisplatino/Pemetrexed/Bevacizumab	43	43%	81%	6,9	14,8
Cisplatino/Pemetrexed +/- Bevacizumab	47	38%	57%	NR	NR
Carboplatino/Pemetrexed/Bevacizumab	13	33%	NR	7,8	NR
Vatalanib	47	6%	78%	4,1	10,0
Gefitinib	43	4%	53%	2,6	6,8
Erlotinib	63	0%	47%	12% a 12 mesi	39% a 12 mesi
Imatinib	25	0%	12%	63 giorni	398 giorni
Talidomide	40	0%	27,5%	NR	230 giorni
Sorafenib	20	10%	60%	2,9	5,0
Sunitinib	18	5%	55%	2,7	6,7

Tabella 10.1 Farmaci target in seconda linea

Farmaco	N. pazienti	RR	DCR	mPFS (mesi)	mOS (mesi)
Erlotinib + Bevacizumab	24	0%	50%	2,2	5,8
Talidomide	22	6%	54%	2,0	11,0
Sorafenib	30	3%	NR	3,7	13,2
Sorafenib	16	6%	87%	NR	NR
Sunitinib	53	12%	77%	3,5	7,0
Sunitinib	17	0%	65%	2,8	8,3
Cediranib	47	9%	43%	2,6	9,5
NGRhTNF	43	0%	44%	2,8	12,1
Belinostat	13	0%	15%	1,0	5,0

DCR, disease control rate; mOS, median overall survival; mPFS, median progression free survival; NR, non riportato; RR, response rate.

nei primi 25 pazienti arruolati (disegno di Simon a doppio stadio) non osservando alcuna risposta completa o parziale e l'arruolamento è stato interrotto dopo l'inclusione dei primi 26 pazienti.

Dati preclinici hanno suggerito un ruolo autocrino di PDGF su linee cellulari di MPM. Questo dato, associato al riscontro di un'elevata espressione di c-kit in una rilevante percentuale di tessuti di MPM, ha indotto alcuni autori a valutare l'attività

di imatinib in monoterapia. Anche in questo caso, purtroppo, gli incoraggianti dati preclinici non sono stati confermati in clinica, dove non è stata osservata alcuna evidenza di risposte obiettive sia nei pazienti pretrattati sia nei pazienti non pretrattati. Nello studio più ampio (25 pazienti) è stata osservata solamente una prolungata stabilità di malattia in 3 pazienti.

Il VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e i suoi

recettori (VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3) sono altamente espressi nel MPM e rappresentano potenziali bersagli terapeutici nella cura di questa malattia. *In vitro* il VEGF stimola la crescita delle cellule di MPM in maniera dose-dipendente e tale crescita viene inibita da anticorpi anti-VEGF. Inoltre, i pazienti affetti da MPM presentano valori di VEGF tra i più elevati rispetto a qualsiasi altro tumore solido e valori elevati di VEGF rappresentano, in tale patologia, un fattore prognostico negativo. Diversi inibitori dell'angiogenesi sono stati valutati o sono in corso di valutazione nel trattamento di MPM soprattutto in prima linea in combinazione con la chemioterapia.

Bevacizumab è la molecola più studiata e diversi studi clinici sono ancora in corso, come già discusso nel paragrafo della terapia di mantenimento. Semaxanib (SU5416), un inibitore selettivo del VEGFR-2, è stata valutata in uno studio di fase II su 22 pazienti, dimostrando una certa attività per il MPM, ostacolata, però, da un eccessivo rischio di trombosi.

Talidomide, come già descritto nel paragrafo della terapia di mantenimento, non ha fornito dati di rilievo in termini di attività.

L'efficacia di sorafenib è stata valutata in 2 studi di fase II. Nel primo sono stati trattati 51 pazienti con MPM sia pretrattati (31 pazienti) sia non pretrattati (20 pazienti). Il tasso di risposta è stato del 6% (stabilità di malattia nel 54% dei pazienti), con una sopravvivenza mediana libera da progressione di malattia di 3,6 mesi e una sopravvivenza mediana globale di 9,6 mesi (13,2 mesi nei pazienti pretrattati). Nel secondo studio sono stati arruolati 19 pazienti pretrattati: nei 16 pazienti valutabili per la risposta, sono state osservate 1 risposta parziale e 13 stazionarietà di malattia, con un tasso di sopravvivenza libera da progressione di malattia a 24 settimane del 31%.

Nowak et al. hanno riportato i risultati finali di

uno studio di fase II con sunitinib come terapia di seconda linea in 53 pazienti con MPM in progressione durante o dopo chemioterapia di prima linea con la combinazione platino/antimetabolita (pemetrexed e gemcitabina). Il tasso di risposta è stato del 12% (stabilità di malattia nel 65% dei pazienti), con un tempo alla progressione di 3,5 mesi e una sopravvivenza mediana globale di 7 mesi. Un altro studio, condotto presso il *National Cancer Institute of Canada*, ha arruolato 35 pazienti in 2 differenti coorti (pazienti pretrattati e pazienti non pretrattati). Costruito con un disegno di Simon a due stadi e con obiettivo principale il tasso di risposta, tale studio non ha superato, in nessuna delle due coorti, il primo stadio: solo 1 risposta parziale è stata osservata in un paziente non pretrattato. La sopravvivenza mediana libera da progressione e globale sono state, rispettivamente, di 2,8 e 8,3 mesi nel gruppo di pazienti pretrattati e di 2,7 e 6,7 mesi nei pazienti non pretrattati.

NGR-hTNF è un nuovo farmaco ad attività anti-angiogenetica e la sua efficacia è stata valutata su 43 pazienti con MPM avanzato in progressione dopo chemioterapia a base di platino/pemetrexed. Secondo un "intent-to-treat" analisi, 19 pazienti (44%) hanno ottenuto un controllo della malattia come migliore risposta complessiva (1 risposta parziale e 18 stazionarietà di malattia). Il tempo mediano alla progressione è stato di 2,8 mesi (4,4 mesi nei pazienti con controllo della malattia). Sulla base di questi risultati, sono stati avviati due nuovi studi: il primo è uno studio randomizzato di fase III nella seconda linea in pazienti pretrattati con un regime a base di pemetrexed e il secondo è uno studio randomizzato di fase II che valuta NGR-hTNF come terapia di mantenimento in pazienti non in progressione dopo 6 cicli di chemioterapia a base di pemetrexed.

Vatalanib, un inibitore del PDGF-R $\beta$  e di VEGFR, è stato valutato in uno studio multicentrico di

fase II in pazienti non pretrattati con MPM. Sono stati arruolati 47 pazienti in 19 centri. Sono stati osservati un tasso di risposta del 6%, una stazionarietà di malattia nel 72% dei pazienti, una sopravvivenza mediana libera da progressione di malattia di 4,1 mesi e una sopravvivenza mediana globale di 10,0 mesi.

Cediranib (AZD2171) è un potente inibitore di VEGFR1 a 3, nonché di c-KIT e PDGF-R. Garland et al. hanno recentemente valutato questo agente in uno studio di fase II su 54 pazienti pretrattati con chemioterapia a base di platino. Dei 47 pazienti valutabili, 4 (9%) hanno avuto risposte obiettive e 16 (34%) hanno ottenuto una stazionarietà di malattia, con una sopravvivenza mediana libera da progressione di malattia di 2,6 mesi e una sopravvivenza mediana globale di 9,5 mesi. Anche se l'attività di cediranib in monoterapia è risultata modesta, un piccolo sottogruppo di pazienti ha mostrato al farmaco un'elevata sensibilità. Pertanto, il *Southwest Oncology Group* ha avviato uno studio di fase I/II randomizzato con cediranib *versus* placebo in combinazione con pemetrexed/cisplatino per il trattamento di prima linea.

Vandetanib (ZD6474), che è un inibitore selettivo di VEGFR-2, VEGFR-3, RET e EGFR, ha mostrato di avere un effetto sia inibitorio della crescita sia pro-apoptotico sulle linee cellulari di mesotelioma e un effetto anti-angiogenico in un modello murino. Inoltre, sempre *in vitro*, è stato osservato un notevole sinergismo tra vandetanib e la combinazione di pemetrexed e carboplatino. È stato attivato uno studio randomizzato di fase II che confronta vandetanib con vinorelbina in pazienti pretrattati con MPM. Tuttavia, il reclutamento di tale studio è stato bloccato e nessun dato risulta ancora disponibile.

Pazopanib è in fase di studio in seconda linea mentre axitinib è in fase di studio in prima linea in associazione con cisplatino e pemetrexed.

Gli inibitori delle istone-deacetilasi (HDAC) sono una classe di farmaci che hanno mostrato di avere un'attività antitumorale in diverse neoplasie maligne, tra cui il MPM. Con la loro azione, questi farmaci inducono ad apoptosi le cellule neoplastiche e bloccano la neoangiogenesi mediata da VEGF.

Belinostat è stato valutato in seconda linea in uno studio di fase II. In 13 pazienti arruolati è stata osservata una sola stabilizzazione di malattia e nessuna risposta (arruolamento sospeso). La sopravvivenza mediana libera da progressione di malattia mediana e la sopravvivenza mediana globale sono state, rispettivamente, di 1 mese e 5 mesi. Gli autori hanno concluso che belinostat non è attivo come monoterapia nel trattamento di seconda linea di pazienti affetti da MPM.

In uno studio di fase I, vorinostat ha dimostrato di essere attivo in pazienti affetti da MPM pretrattati. Sulla scorta di tali dati, è stato attivato uno studio randomizzato di fase III, in doppio cieco, controllato con placebo. Gli endpoint primari dello studio sono la sopravvivenza globale, la sicurezza e la tollerabilità di vorinostat. Lo studio è ancora in corso ed è previsto l'arruolamento di 660 pazienti per realizzare 540 eventi per l'analisi di sopravvivenza. Questo è il più grande studio mai condotto in pazienti con MPM precedentemente trattati.

Bortezomib è un inibitore del proteasoma: *In vitro* ha dimostrato di inibire l'angiogenesi e il fattore di trascrizione nucleare  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), riportato come fattore cellulare cruciale per la chemioresistenza nelle cellule di MPM. È in corso uno studio clinico di fase II, multicentrico, che valuta l'attività di questo farmaco in termini di tasso di risposta sia in prima (57 pazienti) sia in seconda linea (54 pazienti) in pazienti con MPM.

L'attività di dasatinib, un inibitore della tirosin-chinasi di SRC, è in corso di valutazione in uno studio di fase II in pazienti pretrattati. La soprav-

vivenza libera da progressione di malattia a 24 settimane (o 5,5 mesi) costituisce l'obiettivo principale dello studio.

Infine, in seguito ai risultati di uno studio di fase I, SS1P, un'immunotossina ricombinante anti-mesotelina somministrata per via endovenosa, è in corso di valutazione in uno studio di fase II in pazienti pretrattati affetti da MPM.

### Chemioterapia nel paziente anziano

A causa del lungo periodo di latenza tra l'esposizione all'amianto e l'insorgenza della malattia (circa 20-40 anni), il MPM è spesso diagnosticato in età avanzata. L'età mediana di insorgenza della malattia negli Stati Uniti è di 74 anni. Una tendenza simile è stata riscontrata anche nei Paesi dell'Europa occidentale. Tuttavia, la popolazione anziana è poco rappresentata negli studi clinici, in particolare per quanto riguarda i pazienti di età superiore ai 70 anni. Questo porta a incertezza circa l'applicabilità dei risultati degli studi per pazienti anziani in termini sia di efficacia sia di tossicità dei trattamenti. Nei pazienti affetti da MPM, l'età avanzata è stata generalmente considerata un fattore prognostico negativo. Oltre che per differenze biologiche legate all'età, questo fattore può anche essere stato influenzato da un atteggiamento nichilista al trattamento di questa malattia. Di conseguenza, mancano completamente studi specifici per pazienti anziani affetti da MPM, risultando difficile per i clinici prendere decisioni terapeutiche in merito. Infatti, se la combinazione di cisplatino e pemetrexed è diventata lo standard terapeutico per il trattamento di prima linea dei pazienti affetti da MPM, il profilo di tossicità non ematologica tipico del cisplatino risulta tuttavia discutibile nel contesto di un trattamento palliativo, specie se il paziente è anziano. Pertanto, diversi gruppi di ricerca hanno valutato l'attività della combinazione

pemetrexed e carboplatino nel tentativo di ridurre la tossicità, pur mantenendo lo stesso vantaggio di sopravvivenza della combinazione di pemetrexed e cisplatino. In particolare, nello studio di fase I nel quale sono stati arruolati 25 pazienti con MPM, la combinazione con pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> e carboplatino AUC5 ha dimostrato di essere attiva e ben tollerata, con un tasso di risposta del 32%. Uno studio di fase II, che ha arruolato 102 pazienti trattati con la combinazione di pemetrexed e carboplatino in prima linea, ha osservato che il tempo alla progressione della malattia (6,5 mesi) e la sopravvivenza globale (12,5 mesi) erano simili ai risultati ottenuti con il regime standard di pemetrexed e cisplatino nello studio registrativo, pur con un profilo di tossicità migliore (neutropenia e anemia di grado 3-4 rispettivamente nel 9,5% e 3,5% dei pazienti; tossicità non ematologica di grado 3-4 sostanzialmente nulla), suggerendo che la combinazione con carboplatino possa costituire una valida alternativa per questi pazienti. Tali risultati sono stati confermati, in modo indipendente, da un altro studio che ha utilizzato la stessa schedula in 76 pazienti non pretrattati. Inoltre, uno studio non randomizzato in aperto per la valutazione della sicurezza di pemetrexed, in monochemioterapia o in combinazione con i derivati del platino su più di 1700 pazienti chemo-naïve affetti da MPM trattati nell'ambito del "Programma Internazionale di accesso allargato", ha mostrato che la combinazione di pemetrexed con carboplatino o con cisplatino non presenta alcuna differenza in termini di efficacia. Nei pazienti più anziani, cioè con età ≥ 70 anni, la combinazione pemetrexed e carboplatino è risultata caratterizzata da un profilo di tossicità favorevole, nonostante le alterazioni della funzionalità renale con l'età debbano essere prese in considerazione prima della loro somministrazione. Un'analisi retrospettiva su 178 pazienti affetti da MPM, trattati

con pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> e carboplatino AUC5 come trattamento di prima linea, ha dimostrato che i pazienti con età ≥ 70 anni traevano beneficio dal trattamento tanto quanto i pazienti con età < 70 anni, senza costi aggiuntivi in termini di tossicità. In particolare, nessuna differenza significativa è stata osservata in termini di controllo globale della malattia (60,4 vs 66,9%; p = 0,47), di tempo libero da progressione di malattia (7,2 vs 7,5 mesi; p = 0,42) e di sopravvivenza globale (10,7 vs 13,9 mesi; p = 0,12). In termini di tossicità ematologica di grado 3-4, nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata riguardo l'incidenza di neutropenia (25,0 vs 13,8%; p = 0,11) e di trombocitopenia (14,6 vs 8,5%; p = 0,26), mentre l'incidenza di anemia è risultata peggiore nei pazienti con età ≥ 70 anni (20,8 vs 6,9%; p = 0,01). La tossicità non ematologica, invece, è stata lieve e simile come incidenza nei due gruppi.

In conclusione, i pochi dati disponibili, ancora da confermare prospetticamente, suggeriscono che la chemioterapia con pemetrexed e carboplatino risulti efficace e sicura nei pazienti anziani affetti da MPM con un buon *performance status*. Resta mandatorio prestare la massima attenzione nei pazienti con età > 75 anni per la mancanza di dati riguardo il trattamento di questo particolare sottogruppo.

## Psico-oncologia

La malattia oncologica è un evento altamente traumatico che assume il significato di minaccia alla propria esistenza, integrità, identità e ruolo e che fa inevitabilmente da spartiacque della propria vita, alterando l'equilibrio individuale e interpersonale ed evocando un clima di incertezza e indeterminazione. La persona che si ammala vive una crisi globale che investe ogni dimensione dell'essere umano: quella fisica, psicologica, socio-relazionale e, inoltre,

quella spirituale ed esistenziale. È un evento doloroso e sconvolgente che riguarda diversi aspetti di sé: il rapporto con il proprio corpo, il significato dato alla sofferenza, alla malattia, alla morte, così come la vita familiare, sociale, professionale. Cambiano le prospettive, il senso del tempo, delle relazioni e dei valori esistenziali. Tali vissuti appartengono non solo al paziente, ma colpiscono e condizionano il sistema familiare cui appartiene: i familiari sono infatti coinvolti nella malattia e nella cura da un punto di vista anche emozionale.

Ricevere una diagnosi di cancro ed essere informati della prognosi infausta può avere un forte impatto emotivo e rappresenta uno dei momenti più stressanti per il malato e per chi vive con lui tale esperienza, ossia familiari e curanti.

Oggi non ci si pone più il quesito “*dire o non dire*” la verità, poiché sotto un profilo etico-legale è pienamente legittimato il diritto del paziente all'informazione e alla scelta: il problema che deve essere affrontato nella relazione tra curante e paziente è oggi diventato “*come dire*” tale verità.

Negli ultimi anni il tema della comunicazione di “cattive notizie” in ambito oncologico è divenuto oggetto di numerosi studi e ricerche ed è diventata un'area specifica di formazione a cui la psico-oncologia dà un fondamentale contributo specialistico. Una notizia può essere definita “cattiva” quando altera radicalmente in senso negativo la percezione del paziente del suo futuro e l'entità del suo impatto dipende principalmente dal divario tra le sue aspettative e la reale condizione clinica. Dal punto di vista emotivo una “cattiva notizia”, per il paziente e i suoi cari, determina un perturbamento in cui irrompono le sensazioni di minaccia e di imprevisto: ansia, paura, incertezza e angoscia determinano una maggiore vulnerabilità personale minando il senso di controllo e il senso di continuità esistenziale.

In virtù di tali considerazioni si può comprendere

come il comunicare una diagnosi di tumore, una progressione di malattia o una prognosi infausta, possano essere compiti complessi e impegnativi per ogni medico.

La comunicazione in ambito oncologico, per la sua peculiarità, implica quindi riflessioni, approfondimenti e formazione specifica su molteplici aspetti che appartengono sia al paziente (la sua malattia, il suo contesto socio-familiare, la sua personalità), sia al medico stesso, il quale si trova, in questo settore specifico, coinvolto in una significativa relazione foriera di forti risonanze emotive (es. le paure personali circa la sofferenza e la morte, il timore di fallimenti terapeutici, la solidarietà nella sofferenza).

La comunicazione con il paziente oncologico, sia nella dimensione informativa sia in quella relazionale, è parte integrante della cura: “la relazione medico-paziente deve esercitare implicitamente una funzione terapeutica”.

Alcuni studi hanno dimostrato che l’efficacia comunicativa e la qualità della relazione tra équipe e utenza hanno effetti benefici su tutto il processo di cura e sulla qualità di vita del paziente. Fornire informazioni è un atto medico avente una vera e propria valenza terapeutica: oltre a ridurre l’ansia e l’incertezza, restituisce al paziente la libertà che la malattia gli ha sottratto, l’autonomia e la capacità di fare delle scelte, la consapevolezza della realtà che sta vivendo e l’adattamento alla nuova situazione di vita.

La psico-oncologia offre un contributo scientifico determinante poiché integrando l’oncologia alla psicologia e alla psichiatria analizza in un’ottica multidisciplinare due dimensioni centrali della malattia oncologica: da un lato, il ruolo dei fattori psicologici e comportamentali nella diagnosi precoce e nella cura dei tumori e, dall’altro, le implicazioni psicologiche e sociali di tale patologia nel paziente, nella sua famiglia e nell’équipe curante.

La necessità di considerare, conoscere e valutare e i correlati psicologici del malato in base alle specifiche neoplasie e alle specifiche sedi di insorgenza diventa uno “step” imprescindibile per una buona comunicazione che consente al medico di cogliere meglio i bisogni e i problemi dei pazienti.

Se per alcune patologie oncologiche la letteratura in merito è più ricca, per altre è ancora da approfondire, come nel caso del mesotelioma pleurico, patologia a evoluzione infausta. Il decorso particolarmente invalidante e doloroso del mesotelioma e la difficoltà nella sua diagnosi precoce determinano nei pazienti, e nei suoi cari, un vero e proprio trauma con vissuto di catastrofe.

Una recente ricerca svolta su una popolazione di una località italiana colpita da una forte incidenza di casi di mesotelioma ha rilevato sintomi come umore depresso, stati ansiosi, pensieri fissi e intrusivi, disturbi del sonno e una sensazione ricorrente di essere incompresi, proprio in seguito all’esperienza di aver vissuto un evento catastrofico. I soggetti interessati presentavano inoltre alcune dimensioni psicopatologiche associate a un disturbo post-traumatico da stress, che si caratterizza per l’incapacità, in differenti gradi e a seconda della gravità, di identificare o verbalizzare gli stati affettivi.

Il gruppo dei pazienti e il gruppo dei familiari analizzati hanno riportato livelli più elevati di sconforto emotivo, insoddisfazione e sensazione di infelicità, oltre che una maggiore sensazione di scoraggiamento e paura. Si è inoltre registrato in questi due gruppi un grado più elevato di pessimismo: la sensazione di aver fallito in passato e l’idea di poter fallire in futuro. Parallelamente, nei medesimi gruppi è stata riscontrata la sensazione di non avere sufficienti risorse per fronteggiare le circostanze della vita e talvolta di esserne travolti. La scarsa rispondenza del mesotelioma ai diversi tipi di terapie fino a oggi sperimentate e la conseguente altissima mortalità rendono quindi il me-

sotelioma pleurico una patologia particolarmente delicata a livello psicologico individuale e familiare: una maggiore comprensione del carico emotivo dei pazienti e dei loro cari costituisce quindi un presupposto fondamentale per fondare un'efficace comunicazione tra curante, paziente e famiglia, che consenta anche di attivare adeguati interventi specialistici di supporto psicologico indirizzati alla presa in carico globale della persona ammalata. La comunicazione medico-paziente non può pertanto essere considerata una semplice trasmissione d'informazione, ma lo stabilirsi di una relazione, di una storia, di un processo in cui tutti i partecipanti concorrono alla costruzione di un progetto terapeutico e dove contenuti e tempi devono rispettare ciò che il paziente è in grado di sopportare, comprendere, affrontare ed elaborare.

## Conclusioni

Il mesotelioma pleurico è una malattia la cui prognosi rimane ancora oggi infausta nonostante i miglioramenti nelle varie discipline coinvolte nell'iter diagnostico-terapeutico. È per tale ragione che la comunità scientifica è particolarmente coinvolta nel cercare di migliorare

i risultati in tutti i settori coinvolti nella gestione di tale malattia.

In campo sanitario e sociale, ricerca e innovazione occupano un ruolo fondamentale. In particolare, i programmi in questo ambito devono essere orientati a:

- verificare la misura in cui allo stato attuale, in Italia, i pazienti affetti da mesoteliomi abbiano accesso ai migliori (o meno peggiori) protocolli clinici al fine di ottenere una standardizzazione terapeutica a livello nazionale;
- approfondire i motivi per cui, nonostante la complessivamente pessima prognosi del mesotelioma, circa il 10% dei pazienti affetti sopravvive almeno 5 anni;
- approfondire il tema degli aspetti psicologici della condizione di rischio tipica degli ex-esposti ad amianto in ambiente lavorativo e dei residenti in zone ad alto inquinamento extralavorativo con amianto (percezione del rischio);
- utilizzare una vera e propria metodologia scientifica nel settore della comunicazione in tema di amianto tra “esperti” e vittime;
- potenziare la ricerca preclinica e clinica con l'obiettivo di migliorare la pratica clinica e, possibilmente, gli outcome della malattia.



## 11. Prospettive nella lotta alle patologie asbesto-correlate

### La dimensione del problema

L'Italia è stata, dal secondo dopoguerra fino al 1992, anno della Legge sul bando dell'amianto, uno dei maggiori produttori e utilizzatori di amianto con più di 3,5 milioni di tonnellate di amianto grezzo consumato durante tale periodo. Gli utilizzi hanno riguardato un amplissimo spettro di attività industriali, dalla cantieristica navale all'edilizia e all'industria della produzione dei manufatti in cemento amianto.

Il rapporto fra occorrenza di malattie asbesto-correlate e consumi di amianto è solidissima e statisticamente significativa con un grado di correlazione quasi lineare a livello di dati aggregati di popolazione. L'analisi della distribuzione nel tempo e nello spazio dei consumi di amianto è quindi di grande rilevanza per l'analisi epidemiologica. La produzione complessiva di amianto nel mondo fra il 1900 e il 2000 è stata di circa 173 milioni di tonnellate e più dell'80% di tale produzione riguarda il periodo a partire dal 1960. L'incremento nei livelli di produzione mondiale è costante dal secondo dopoguerra alla metà degli anni Settanta, periodo in cui raggiunge il culmine con più di 4,5 milioni di tonnellate/anno prodotte. L'Italia è l'unico Paese dell'Unione Europea, insieme alla Grecia, nel quale sono state attive

miniere di amianto e non è quindi solo un Paese importatore, ma anche produttore. L'Italia è stata fino alla fine degli anni Ottanta il secondo maggiore produttore europeo di amianto in fibra dopo l'Unione Sovietica e il maggiore della Comunità Europea. La produzione italiana proviene in maniera quasi esclusiva (se si eccettuano quantità modesta dai giacimenti della Val Malenco) dalla miniera di crisotilo di Balangero (20 km a nord di Torino), il più importante giacimento come dimensioni e come impianti dell'Europa Occidentale. La miniera è stata attiva dagli anni Venti fino a tutto il 1989 su un'area di parecchie decine di ettari e le operazioni che si svolgevano possono essere descritte sinteticamente in questa sequenza: perforazione, escavazione, prima e seconda frantumazione, essiccazione, ciclonatura, selezione e insaccamento.

La Legge 257 del 27 marzo 1992 ha decretato la "cessazione dell'impiego dell'amianto", e in particolare il divieto di estrazione, importazione, esportazione, commercializzazione e produzione di prodotti di amianto e di prodotti contenenti amianto. La Legge non ha però vietato l'utilizzazione indiretta e pertanto sono ancora presenti sul territorio nazionale diversi milioni di tonnellate di materiali compatti contenenti amianto e molte tonnellate di amianto friabile in numerosi siti

contaminati, sia di tipo industriale che non, pubblici e privati, su tutto il territorio italiano. Se si cerca di quantificare l'entità attuale del problema è sufficiente analizzare i dati forniti dal CNR, che valutano in circa 32 milioni di tonnellate il cemento amianto ancora da bonificare soltanto in relazione ai 2,5 miliardi di metri quadri di coperture – lastre ondulate o piane in cemento-amianto prodotte e presenti sul territorio nazionale. A fronte di questa stima, l'ISPRA (Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale), nel capitolo sui rifiuti speciali dell'Annuario 2011, riporta che i rifiuti contenenti amianto prodotti in Italia nell'anno 2009, nel loro complesso, ammontano a circa 379.000 tonnellate, in aumento del 18% rispetto all'anno precedente. Del totale gestito nel 2009, la quantità più rilevante, il 91,2% (pari a 345.472 tonnellate), è costituita dai rifiuti da materiali da costruzione contenenti amianto, seguiti dai materiali isolanti contenenti amianto (8,6%, pari a 32.429 tonnellate), apparecchiature fuori uso contenenti amianto in fibre libere (0,14%, pari a 563 tonnellate), imballaggi metallici contenenti amianto (0,11%, pari a 430 tonnellate), pastiglie per freni contenenti amianto (0,005%, pari a 20 tonnellate). Disaggregando i dati per macroarea geografica è possibile notare come la maggiore produzione di rifiuti contenenti amianto si registri al Nord (69,2% del totale nazionale), mentre Centro e Sud ne producono quantità simili, intorno al 15% ciascuna. Da un punto di vista regionale è la Lombardia la maggiore produttrice di rifiuti contenenti amianto (il 32% pari a circa 121 mila tonnellate), dato, come per le altre Regioni, in netto aumento rispetto all'anno precedente. Le altre Regioni che contribuiscono in modo rilevante alla produzione di rifiuti contenenti amianto sono il Veneto, il Piemonte e l'Emilia Romagna, nonostante quest'ultima mostri una diminuzione, rispetto al 2008,

del 20,3%. Similmente, anche Valle d'Aosta e Trentino Alto Adige presentano un dato in leggera riduzione, mentre Campania e Toscana registrano un aumento superiore del 50% rispetto al 2008. In sintesi, dati per assodati i quantitativi stimati dal CNR dell'amianto ancora presente a oggi sul territorio nazionale (32 milioni di tonnellate) e quelli dell'ISPRA sul quantitativo annuale rimosso (380.000 tonnellate), a questo ritmo di rimozione annuale il processo di dismissione è stimabile possa durare per altri 85 anni circa.

Ovviamente se, a distanza di oltre 20 anni dalla promulgazione della Legge 257/1992, il problema amianto è tutt'altro che risolto nel nostro Paese, diviene indispensabile analizzarne le motivazioni, soprattutto se si considera che la Legge, di per sé, sembra più che valida. Tanto che la Direttiva comunitaria 2009/148/CE (sulla protezione dei lavoratori contro i rischi connessi con un'esposizione all'amianto durante il lavoro), entrata in vigore il 5 gennaio 2010, sembra avere recepito, in diversi passaggi, la normativa italiana di settore e del D.Lgs. n.81/2008.

Il motivo per il quale nei 20 anni dalla Legge di messa al bando è stato bonificato circa 1/5 dell'amianto presente nel 1992 risiede nel fatto che la Legge ha vietato l'impiego, ma non l'uso, dei materiali contenenti amianto. La Legge 257 non pone una scadenza temporale sull'utilizzazione, lasciando libertà ai singoli proprietari di scegliere se rimuovere o meno i materiali in uso. La legge ed i decreti attuativi prescrivono comunque che detti materiali devono essere tenuti in buono stato di manutenzione fino a che si trovano in opera. Imposizioni di rimozione di materiali compatti contenenti amianto sono possibili soltanto con motivate Ordinanze dei Sindaci competenti per territorio. Le bonifiche hanno un costo e il proprietario, privato o pubblico che sia, procede in tal senso soltanto quando la sostituzione non è

più procrastinabile per motivi di vetustà. Le uniche due Regioni che hanno inserito nei loro piani l'obiettivo temporale della rimozione totale dei materiali contenenti amianto sono la Lombardia nel 2016 e la Sardegna nel 2023.

### Eliminazione dei siti di amianto

L'eliminazione e il relativo smaltimento delle sorgenti di amianto, presenti nei siti inquinati distribuiti nel Paese, che abbiano la potenzialità di determinare esposizioni significative in termini di salute costituirebbero, teoricamente, l'azione più incisiva al fine di eliminare le patologie asbesto-correlate.

Le azioni da attivare al fine di ridurre/eliminare l'amianto possono essere indirizzate su vari obiettivi che verranno singolarmente analizzati.

### Identificazione dei siti

L'esame della distribuzione geografica dei casi di mesotelioma in Italia attraverso due sistemi di osservazione indipendenti, la mortalità (di fonte Istat) e l'incidenza, monitorata quest'ultima dal Registro Nazionale Mesoteliomi, consente di individuare una serie di ambiti territoriali nei quali il carico di malattia è particolarmente concentrato, indicando una pregressa esposizione ad amianto di particolare intensità e durata.

Le aree in esame corrispondono ai cluster localizzati in base all'analisi della mortalità e nei quali si collocano i Comuni con i più elevati valori dei tassi di incidenza, in particolare Casale Monferrato, Broni, Genova, La Spezia, Grugliasco-Collegno, Monfalcone, Trieste, Castellamare di Stabia, Taranto, Biancavilla e Augusta.

Alcune di queste aree (Casale Monferrato, Broni, Trieste, Taranto, Biancavilla e Augusta) sono già state riconosciute siti di interesse nazionale per le

bonifiche e in esse sono già in corso importanti interventi di risanamento ambientale. D'altro canto, l'individuazione dei siti a rischio non può essere delegata soltanto al dato epidemiologico, in quanto l'amianto che sta causando oggi ricadute negative sulla salute di chi è stato esposto non necessariamente è ancora presente in quel sito. Possono configurarsi due tipi di situazioni:

- aziende che hanno utilizzato amianto in periodi temporali ben definiti, per esempio la cantieristica navale di costruzione o le aziende di produzione del materiale rotabile coibentato stanno producendo cluster di mesoteliomi nei Comuni dove erano ubicati. In questo caso all'interruzione dell'utilizzo si è interrotta anche l'esposizione e di conseguenza quelle sedi di lavoro non possono essere annoverate oggi tra i siti a rischio attuale;
- aziende che hanno utilizzato amianto sempre in periodi definiti e in alcuni casi fino alla messa al bando, ma che con la loro attività hanno inquinato le aree circostanti. Si tratta principalmente dei luoghi di produzione del cemento amianto, dove ancora oggi si possono trovare tracce importanti di inquinamento e quindi da annoverare tra i siti a rischio attuale.

Discorso a parte merita Biancavilla sulle pendici dell'Etna, dove la fluoro-edenite, una fibra asbestiforme naturalmente presente nel territorio circostante, ha la stessa azione mesoteliomatogena dell'amianto, nell'uomo e nell'animale da laboratorio, e si sospetta inoltre una sua azione fibrogena. Dal punto di vista normativo, non essendo classificabile come amianto da un punto di vista mineralogico, per i soggetti esposti a questa fibra non sono previste tutele.

Per le restanti aree caratterizzate da incrementi dei tassi di incidenza e mortalità e da una significativa tendenza a dare luogo ad aggregazioni territoriali di Comuni a rischio, è opportuno proce-

dere con l'individuazione di priorità fondate sui risultati dell'attività di Mappatura che si auspica venga completata in tempi brevi. Questo percorso richiede l'attivazione di tavoli di lavoro con la partecipazione delle Istituzioni centrali e periferiche competenti in materia di protezione dell'ambiente e tutela della salute.

In questo contesto, diventa indispensabile intervenire con urgenza nei 373 siti con Classe di Priorità del Rischio 1 finora mappati, che risultano ad alto rischio sia per la salute negli ambienti di vita e di lavoro sia per l'ambiente. A tal fine è fondamentale il reperimento urgente delle necessarie risorse finanziarie atte a consentire nel breve termine l'attuazione degli interventi di messa in sicurezza e di bonifica. Ma sarebbe anche auspicabile una compartecipazione finanziaria di più ministeri (Salute, Ambiente, Lavoro ecc.) per il reperimento di tali risorse, stimate in decine di milioni di euro.

Si ritiene inoltre di prioritario interesse completare la Mappatura con i dati relativi alle Regioni mancanti e continuare ad aggiornare/integrare i dati già disponibili, al fine di una pianificazione nel tempo delle risorse e delle tempistiche necessarie alla messa in sicurezza del territorio nazionale da detto agente cancerogeno. Si stima altresì che completando detta mappatura e le procedure di valutazione del rischio in essa previste, il numero di tali siti a maggiore rischio potrà aumentare da 373 a oltre 500 unità. Comunque, qualora il DM 101/2003 relativo alla citata Mappatura vedesse assegnati finanziamenti annuali di circa 10 milioni di euro per 10 anni, si ritiene che tutte le situazioni a maggiore rischio potrebbero essere rimosse.

Parallelamente si ritiene opportuno che la raccolta dati mediante autonotifica, metodo finora più utilizzato dalle Regioni, che non ha ancora fornito una fotografia dettagliata del problema e sicuramente non proporzionata all'impegno economico

che ha richiesto, debba essere ripensata studiando forme che possano incentivare il cittadino alla comunicazione dei materiali contenenti amianto in proprio possesso.

### **Bonifica e smaltimento**

Un' incisiva azione di bonifica e smaltimento non può prescindere da un'approfondita ricognizione delle discariche e dei siti di stoccaggio, attivi sul territorio nazionale, al fine precipuo di determinare la volumetria disponibile di impianti di discarica. È già noto, comunque, come la volumetria disponibile sia drammaticamente carente e ciò è il maggiore motivo del notevole incremento dei costi e della "esportazione" dei Rifiuti Contenenti Amianto (RCA) all'estero, principalmente in Germania. Si dovrebbe inoltre considerare come proprio la Germania stia progressivamente diminuendo le quantità di RCA accettati, con gli effetti di indurre un'ulteriore spirale negativa di incremento dei costi da sostenere, sino al limite del possibile blocco dell'esportazione dall'Italia verso questo Paese, con intuibili conseguenze.

Inoltre, l'elevato costo degli interventi di bonifica, con produzione di rifiuti contenenti fibre di amianto, al quale concorre anche – a volte in modo significativo – l'onere del trasporto, è spesso causa dei diffusi fenomeni di abbandono incontrollato dei medesimi rifiuti, da parte anche del singolo privato cittadino, e del rischio di smaltimento "illegale" dei rifiuti contenenti amianto in "discariche abusive e non controllate", gestite da organizzazioni o enti non istituzionali.

Al fine di contenere i costi di smaltimento sarebbe auspicabile agire sulla riduzione dei percorsi del rifiuto. A tale proposito, qualora fosse stabilito di ridurre la quota di rifiuto esportato all'estero, sarebbe opportuno farlo viaggiare entro i confini regionali. Andrebbero inoltre individuati e realiz-

zati nuovi siti di smaltimento sul territorio nazionale anche mediante l'impiego di cave dismesse e miniere esaurite, oltre tutto incentivando la riqualificazione di dette aree.

In tal senso andrebbe valutata la possibilità di un'azione di concerto Stato/Regioni tendente a privilegiare lo smaltimento dei rifiuti all'interno del territorio regionale che li produce. Gli incentivi previsti dal Decreto Ministeriale sul Conto Energia per l'installazione di pannelli fotovoltaici si sono dimostrati efficaci nel processo di accelerazione delle bonifiche negli anni 2009, 2010 e 2011. In Toscana, per esempio, dove erano previsti incentivi aggiuntivi per la sostituzione delle coperture, non necessariamente in cemento amianto, le bonifiche nel 2011 sono quasi raddoppiate rispetto agli anni precedenti.

Un ulteriore determinante incentivo alle bonifiche da amianto potrebbe derivare dalla defiscalizzazione al 55% per gli interventi di rimozione dell'amianto, così come la definizione di un prezzario calmierato delle bonifiche da amianto. Tale "Tariffario Ufficiale" delle opere di "bonifica" da amianto, attualmente mancante e fonte di fenomeni distorsivi del mercato, nazionale ed europeo, dovrebbe essere considerato un termine di riferimento, vista la variegata condizione delle installazioni che contengono fibre di amianto. Per questo motivo il tariffario dovrebbe essere concepito in modo da tenere separati gli oneri di effettiva bonifica da quelli connessi alle opere provvisorie necessarie e alle condizioni di esercizio del cantiere.

Va anche ricordato come l'Italia detenga oltre 100 brevetti d'inertizzazione dell'amianto, ma nessun impianto attivo a scala industriale. Certamente in riferimento ai "Trattamenti che modificano completamente la struttura cristallo-chimica dell'amianto e che quindi ne annullano la pericolosità", andrebbero emanati Decreti applicativi o circolari tecniche relative al Decreto Ministeriale 29

luglio 2004, n. 248, al fine di incentivare la realizzazione dei suddetti impianti a scala industriale. Sussistono comunque dei limiti nel processo di inertizzazione e i pareri degli esperti su questa modalità di smaltimento non sono unanimi.

Altro aspetto non secondario su cui indirizzare la ricerca, considerata la limitata volumetria dei siti di smaltimento, è quello della riduzione dei volumi dei materiali da collocare in discarica; classici esempi sono rappresentati dai cassoni per l'acqua e dai tubi e condotte, che hanno un peso limitato rispetto al volume che occupano.

Risulta altresì estremamente importante il recepimento delle Linee Guida per la bonifica dei siti contaminati da amianto in una specifica norma che ne estenda l'applicazione dai SIN a scala nazionale. Ciò al fine sia di tutelare la salute dei lavoratori addetti alle bonifiche e quella degli ambienti di vita circostanti, sia di stabilire criteri omogenei a scala nazionale per la realizzazione degli stessi. Si ricorda in proposito che il Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica (CIPE) ha già recepito dette Linee Guida per la TAV Torino-Lione, che pertanto risultano già avere una rilevanza nazionale.

Si auspicherebbero, infine, la programmazione, il finanziamento e la realizzazione di studi d'inquinamento outdoor nell'intorno delle discariche, attualmente in uso o dismesse, per lo smaltimento di rifiuti contenenti amianto e dei relativi siti a rischio, in modo da poter valutare l'impatto sanitario per la popolazione residente (Valutazione di Impatto sulla Salute) a seguito dell'attivazione o dell'esercizio di una discarica. A oggi esiste insufficiente letteratura epidemiologica al riguardo, in particolare in Italia, tanto da dover ricorrere a scenari previsionali ipotetici e a modelli matematici di dispersione per valutare gli effetti e l'impatto sulla salute pubblica. Tutto ciò rende naturalmente difficile gestire una corretta e documentata infor-

mazione/formazione sul rischio nei confronti delle popolazioni residenti. Inoltre, comporta scelte difficoltose, anche in un'ottica di riutilizzo di miniere esaurite o cave dismesse, per i decisori e gli amministratori delle aree interessate, e rende complicate e purtroppo spesso soggettive e difficilmente pianificabili (e quindi inefficaci) le strategie di prevenzione per la salute della popolazione da attuarsi ai diversi livelli necessari.

### Leggi e Normative

Lo sviluppo del processo normativo a livello sia orizzontale (tra fonti dello stesso rango) sia verticale (tra fonti di rango diverso) è avvenuto in maniera disarmonica. In maniera altrettanto disordinata si è sviluppato il sistema istituzionale, senza una precisa ripartizione di competenze sia tra gli enti dell'amministrazione centrale (Ministero della Salute, Ministero dell'Ambiente e Ministero dello Sviluppo Economico Settore Industria) sia nei rapporti tra questi e gli enti dell'amministrazione locale (Regioni, Province, Comuni ed enti ausiliari) e nazionale (es. l'Inail, che dal maggio 2010 ha assunto le competenze di ricerca dell'ex Ispesl). La complessità della normativa che si è stratificata nel tempo senza rispondere a un preciso principio ordinatore, ponendo non pochi problemi in sede di applicazione e interpretazione delle norme vigenti, richiama l'opportunità di un'opera di razionalizzazione e semplificazione del sistema, che di norma è realizzato attraverso la redazione di un Testo Unico, ipotesi che nello specifico ambito merita di essere approfondita e verificata nella sua fattibilità e utilità e che, se praticata, potrebbe andare a comporre una raccolta organica di normative in materia.

Al fine di porre rimedio a questo stato di cose le soluzioni sono molteplici e con diverso grado di efficacia. A scopo esemplificativo si analizzano

due linee metodiche che il legislatore potrebbe seguire per dare attuazione all'imperativo della semplificazione.

Si tratta di due linee estreme: la prima, che consente di mantenere in vita gran parte del sistema vigente, può essere definita "soft"; la seconda, quella radicale del riordino complessivo della materia, può essere definita "hard".

Quanto alla prima metodica (soft), per uscire da questa situazione il Gruppo di studio per la verifica dello stato di attuazione, della rispondenza delle norme relative alla cessazione dell'impiego dell'amianto e per l'implementazione di azioni atte al loro completamento (istituito con DM 8/ aprile 2008) nel "documento conclusivo" del 20 ottobre 2011 prodotto quale sintesi del lavoro compiuto nel triennio di attività, ha ravvisato la necessità di "Realizzare una ricognizione completa delle normative vigenti in materia di amianto in tutti i campi (sanitario, ambientale, produttivo ecc.) e armonizzarle in una raccolta organica che ne faciliti l'individuazione, la lettura e l'applicabilità, in particolare per l'aspetto prevenzionistico, e permetta un più agile aggiornamento". Ma questa soluzione, per quanto tra quelle possibili e auspicabili, proprio per le ragioni indicate nel "documento conclusivo" del citato Gruppo di studio, non tiene conto che la complessità della normativa in materia ha poche possibilità di essere portata a livelli di razionalità con una semplice attività di raccolta delle disposizioni in un unico testo normativo, ancorché coordinato.

La seconda metodica (hard) è, con molta probabilità, la soluzione più efficace per dare ordine alla materia; lo strumento da utilizzare sarebbe l'azzeramento di tutte le norme che non trovano una loro collocazione ordinamentale all'interno di un settore omogeneo, a partire dalla stessa Legge 257/1992, ancora valida nei principi, ma da revisionare in diversi punti.

Di questa soluzione, che è quella auspicata, si possono declinare, sul piano operativo, le linee fondamentali:

- emanare una Legge-quadro che si limiti a stabilire il sistema assiale, fissando i principi (obiettivi e finalità) o le norme generali regolatrici della materia e definendo i settori all'interno dei quali le disposizioni specifiche devono essere declinate (sistema dei rinvii e criteri di collegamento che consentano di reperire agevolmente le norme sull'amianto nei diversi contesti);
- istituire sezioni apposite nei testi unici già esistenti, in particolare: inglobare nel D.Lgs. 81/2008 tutte le norme che concernono la sicurezza sul lavoro e la tutela della salute delle categorie professionali (rischio professionale); inglobare nel Codice dell'ambiente, all'interno di una sezione specifica che dia pari dignità agli aspetti ambientali e sanitari (tutela dell'individuo potenzialmente esposto, non solamente lavoratore), tutte le disposizioni che concernono la salvaguardia degli ambienti di vita;
- completare, per il resto, il quadro normativo con norme snelle, minime e senza sovraccarichi, utilizzando un linguaggio semplice e privo di tecnicismi superflui; in più procedere all'emanazione delle nuove norme solo dopo un'accurata analisi dell'impatto regolativo (AIR);
- disporre le misure per regolare la produzione normativa successiva, soprattutto quella applicativa di natura regolamentare, in modo da assicurare coerenza logico-sistematica a tutte le disposizioni ed eliminare incongruenze e antinomie; valutare periodicamente l'impatto regolativo (VIR);
- verificare la possibilità di intervenire con fonti di produzione normativa atipiche per delegificare la materia (tra le molte: regolare i rapporti con le Regioni con Accordi-quadro; de-

finire disciplinari tecnici, *best practices*, modelli organizzativi ecc.).

L'esigenza di coordinamento tra le fonti e di semplificazione della normativa pone a cascata una simmetrica esigenza di razionalizzazione e omogeneizzazione in altri due campi: quello procedimentale e quello istituzionale.

## Identificazione degli esposti

### Registri ex-esposti

Questa definizione riguarda coloro che hanno cessato l'esposizione lavorativa al momento della messa al bando dell'amianto con la Legge 257/1992. L'identificazione nominativa dei lavoratori che appartengono a questa categoria può essere operata mediante varie fonti non esistendone un'omnicomprensiva per tutte le situazioni. L'Inail possiede la lista dei soggetti per i quali veniva pagato il sovrappremio asbestosi (ex DPR 1124/165). Inail e Inps possiedono la lista di coloro ai quali sono stati erogati i benefici previdenziali amianto ex art. 13 Legge 257/1992. Oltre a ciò esiste la possibilità di creare liste di ex-esposti su diretta richiesta degli interessati. Un esempio in tal senso è costituito dal sistema messo in atto nella Regione Friuli.

Venti anni dopo il bando dell'amianto, registri nominativi di ex-esposti ad amianto possono servire in primo luogo per:

- fornire agli operatori del Servizio Sanitario Nazionale uno strumento utile per riconoscere casi di malattia attribuibili all'esposizione ad amianto e avviare la pertinente segnalazione all'Autorità Giudiziaria e all'Istituto assicuratore;
- valutare il carico assistenziale creato dalle esposizioni ad amianto nel nostro Paese;
- identificare nominativamente persone asintomatiche, a test diagnostici per tumori polmonari

**Tabella 11.1** Proposte operative per la lotta all'amianto in Italia

- Semplificare le Leggi e le Normative sull'amianto
- Proseguire l'attività di vigilanza nei cantieri di bonifica e sull'ambiente
- Favorire la comunicazione telematica tra bonificatori – ASL e ARPA (Piani di lavoro e Art. 9)
- Istituire il fascicolo di fabbricato per la presenza di amianto negli edifici nelle operazioni di compravendita
- Verificare le priorità per la bonifica dei 373 siti a rischio 1 ex DM 101/2003
- Controllare la qualità delle analisi dei laboratori
- Introdurre il Divieto Utilizzazione indiretta, definendo date differenziate per tipologia di materiale
- Incentivare l'eliminazione delle coperture (es. fotovoltaico in Toscana)
- Standardizzare a livello nazionale l'organizzazione della microraccolta nei singoli Comuni
- Completare la mappatura per la stima delle volumetrie necessarie per lo smaltimento
- Attivare lo smaltimento dei rifiuti nel territorio della Regione che li origina
- Identificare cave dismesse e miniere esaurite da riqualificare a discarica
- Defiscalizzare al 55% le procedure di bonifica e smaltimento
- Definire il Tariffario ufficiale per procedure di bonifica e smaltimento
- Incentivare la ricerca su procedure di inertizzazione
- Favorire la ricerca su metodi di riduzione dei volumi dei rifiuti da collocare in discarica
- Attuare la revisione dei disciplinari tecnici per la bonifica e lo smaltimento dei rifiuti

e pleurici, se e quando saranno dimostrati tanto l'efficacia di protocolli di screening oncologico per modificare in positivo la storia naturale di questi tipi di tumori quanto l'applicabilità dei protocolli stessi a ex-esposti ad amianto.

Esistono poi delle stime del numero di esposti prima del bando; nell'ambito del progetto Carex si dimensiona in 680.000 soggetti il numero di esposti ad amianto per l'Italia nell'ultimo periodo di utilizzo del materiale. Un analogo esercizio di stima ha valutato per la Regione Toscana, sulla base di una matrice comparto, mansione ed esposizione, in circa 30.000 i lavoratori esposti dal dopoguerra fino al bando dell'amianto con esclusione del settore edile.

Sarebbe poi opportuno giungere a un protocollo condiviso per la valutazione retrospettiva dell'esposizione in termini quantitativi, al fine di suddivi-

dere gli ex-esposti in almeno tre classi (alta, media, bassa), basandosi su comparti produttivi di appartenenza, datazione e durata dell'esposizione e/o del periodo di lavoro, area geografica e stili di vita (e in particolare abitudini al fumo). Tale suddivisione potrebbe rivelarsi utile per meglio programmare protocolli differenziati di sorveglianza sanitaria e in occasione di studi epidemiologici. Nella *Tabella 11.1* sono riportate l'identificazione degli ex-esposti e le azioni per popolazione con patologia asbesto-correlata.

### Liste di esposti attuali

La normativa di recente emanazione include tutti i lavoratori impegnati nelle opere di bonifica in una lista di potenzialmente esposti ad amianto. Questa lista nominativa è ricavabile dai dati inviati

annualmente alle Regioni dalle aziende di bonifica in rispetto dell'art. 9 Legge 257/1992. La completa attuazione della norma in tutti i contesti regionali potrà consentire l'analisi aggregata dei dati relativi agli attuali esposti. È attivo, inoltre, il sistema di sorveglianza epidemiologica degli esposti tramite un registro previsto dal D.Lgs. 81/2008 che il datore di lavoro è tenuto a istituire, compilare e trasmettere ad ASL e Inail e conservare per almeno 40 anni. Il lavoratore che si trova nelle condizioni di esposizione a un livello superiore a 1/10 del valore limite deve essere incluso nel registro.

### **Previsioni nei prossimi anni per le patologie asbesto-correlate**

Da un punto di vista di sanità pubblica vi è interesse a prevedere l'evoluzione dell'incidenza di mesotelioma al fine di instaurare adeguate misure di contenimento dell'esposizione ad amianto o di vero e proprio bando. Negli Stati Uniti e in Svezia, dove i consumi di amianto sono diminuiti più precocemente, si assiste già a una diminuzione dei tassi di mortalità e di incidenza. In Paesi come Olanda o Gran Bretagna, invece, la frequenza del mesotelioma è ancora in crescita, pur con un possibile rallentamento. Laddove i consumi sono cresciuti, come nei Paesi in via di sviluppo, le limitate statistiche disponibili suggeriscono che l'epidemia sia attualmente al suo esordio.

Dalle prime proiezioni pubblicate per l'Italia riguardanti la mortalità per tumori maligni della pleura fra gli uomini, è stato previsto un picco di circa 1000 decessi l'anno tra il 2010 e il 2020, seguito da un declino relativamente rapido. Un gruppo di lavoro del ReNaM ha confrontato i risultati di due diversi modelli di previsione della futura mortalità per tumore maligno della pleura in Italia negli uomini, prevedendo un picco di circa 800 decessi l'anno dal 2015 al 2019, seguito

da un declino relativamente rapido. Il secondo modello, del tutto differente, era basato sul consumo di asbesto pro-capite, definito dal bilancio tra produzione, importazione ed esportazione annuali, prevedendo un picco di poco più di 800 decessi l'anno dal 2012 al 2025, seguito da un rapido declino. Dati di incidenza forniti dalla rete europea dei registri tumori sono stati utilizzati per calcolare la variazione annuale media dei tassi di incidenza per Paese negli uomini. La variazione annuale media nel periodo 1988-1997 nelle aree servite dal pool dei registri tumori italiani è risultata del 3,2% l'anno, mentre nelle altre popolazioni europee era compresa tra 0,2% e 6,5%. La variazione annuale media era inversamente proporzionale all'anno di adozione di misure di bando all'uso dell'amianto nei diversi Paesi.

Nella lettura di questi risultati occorre comunque ricordare due importanti limiti: le stime sono medie nazionali e non considerano specificamente gruppi di popolazione in aree caratterizzate da particolari condizioni di esposizione; inoltre, le stime per l'Italia sono limitate ai dati di mortalità negli uomini e ai casi a localizzazione pleurica. Le stime convergono verso un picco di occorrenza che è stato raggiunto, o sta per esserlo, e un declino marcato a partire dal 2015-2020.

### **Gestione delle patologie asbesto-correlate**

#### **Prevenzione primaria e secondaria**

La prevenzione primaria e secondaria del mesotelioma e delle patologie asbesto-correlate è un problema di notevole rilevanza attuale in Italia e in diversi Paesi dell'Europa e del mondo. A causa del grande utilizzo passato di amianto, della lunga latenza delle malattie asbesto-correlate e della presenza del materiale ancora in grandi quantità nei luoghi in cui non si è provveduto alla bonifica e

allo smaltimento, anche in ambienti di vita e di lavoro, il tema della sorveglianza e della prevenzione dei rischi derivanti dall'esposizione ad amianto a livello ambientale e lavorativo è un problema molto importante e di estrema attualità. Per quanto riguarda la prevenzione primaria, il legislatore ha provveduto all'emanazione di normative atte a limitare l'inquinamento da amianto e l'esposizione a esso nell'ambiente di vita; l'applicazione di tali normative ha garantito una riduzione dell'esposizione e con diversi periodi di latenza comporterà una riduzione degli effetti indotti dal materiale sulla salute. Tuttavia, un problema rilevante in termini di rischio per la salute risiede ancora nella diffusa presenza di materiali contenenti amianto; secondo i dati forniti dal CNR, a oggi rimangono 32 milioni di tonnellate di cemento-amianto da bonificare.

La prevenzione primaria si può avvalere oltre che di interventi sull'ambiente anche di interventi a livello individuale, quali l'informazione/formazione dei lavoratori esposti, ma anche della popolazione generale; quest'ultimo intervento preventivo non è tuttavia esente da criticità per la sua complessità e perché occorre trovare un equilibrio tra il fornire nozioni precise e di utile impiego nella vita quotidiana e il creare situazioni di allarme che possano condizionare negativamente la qualità di vita del soggetto destinatario di tali informazioni.

Recentemente si è sviluppata un'intensa attività di ricerca riguardante una prevenzione primaria rivolta a interventi di chemioprevenzione, tuttavia sono necessari ulteriori studi in merito che ne valutino l'eventuale validità e applicabilità.

Va comunque ricordato che a causa dell'aumentato rischio di sviluppare tumori polmonari nei fumatori esposti ad amianto, un'importante campagna di disassuefazione al fumo andrebbe fortemente supportata, possibilmente con un coinvol-

gimento attivo dei medici di medicina generale. Per quanto riguarda la prevenzione secondaria, le due più importanti patologie asbesto-correlate sono il mesotelioma e il tumore al polmone. Tuttavia, a oggi non vi è nessun test, che da solo o in combinazione con altri, possa essere utilizzato per campagne di prevenzione secondaria che possano essere avviate a livello di popolazione, e solo ulteriori ricerche sono indicate in questo settore.

Negli esposti ad amianto e fumatori, una campagna di screening con TC spirale annuale potrebbe assumere una certa rilevanza, anche se forse una conferma dei dati sarebbe auspicabile prima dell'utilizzo su scala generale.

Nella *Tabella 11.2* sono riportate le proposte operative per la lotta all'amianto in Italia.

### Malattie oncologiche asbesto-correlate

Negli ultimi anni si è assistito a un miglioramento del trattamento e della prognosi del mesotelioma. Buona parte di questi risultati è ascrivibile all'introduzione di nuovi farmaci chemioterapici, costituendo al momento la terapia medica il punto di riferimento nel trattamento di tale patologia. La scelta della procedura chirurgica più idonea è invece materia complessa, che poggia su algoritmi decisionali lontani dall'essere standardizzati. Le evidenze pubblicate in letteratura riguardanti la possibile superiorità di uno dei due principali tipi di interventi con intento radicale (EPP e pleurectomia/decorticazione, sia essa estesa o meno) forniscono dati contrastanti.

In particolare, il quesito fondamentale sul ruolo della chirurgia, della radioterapia e della loro combinazione nel trattamento locoregionale del mesotelioma pleurico rimane del tutto irrisolto. La relativa rarità della malattia e la mancanza di coordinamento tra le poche realtà che a livello nazionale sono in grado di offrire un elevato livello di com-

**Tabella 11.2** Identificazione ex-esposti e azioni per popolazione con patologia asbesto-correlata

- Creazione di liste di ex-esposti ricavandole da banche dati esistenti (INAIL – INPS)
- Creazione di una rete di laboratori analisi fibre in liquidi e tessuti biologici
- Iscrizione nel registro ex-esposti su richiesta individuale
- Definizione di almeno 3 categorie di rischio per esposti (alto, intermedio, basso)
- Monitoraggio dell'incidenza delle patologie asbesto-correlate
- Attivazione di procedure di prevenzione primaria
- Disassuefazione al fumo e miglioramento dello stile di vita degli esposti
- Monitoraggio di eventuali campagne di screening, laddove indicate
- Coinvolgimento e formazione dei MMG nella gestione degli esposti
- Supporto psicologico per gli ex-esposti, loro familiari e pazienti con patologie correlate
- Sviluppo di progetti di ricerca clinica e di base supportati da organi istituzionali
- Identificazione di Centri di eccellenza per il trattamento e la gestione delle patologie correlate
- Revisione dei criteri per la definizione del fondo per le vittime

petenza in tutti gli aspetti diagnostici e terapeutici hanno finora reso difficile perseguire e raggiungere qualsiasi obiettivo di ricerca clinica e sperimentale. Al momento, si avverte l'urgenza di un sistema di staging specifico e accurato, della definizione di parametri diagnostici che permettano un migliore inquadramento preoperatorio dei pazienti e dell'individuazione di fattori prognostici determinanti che possano contribuire alla scelta dell'iter più appropriato.

In assenza di tali elementi, è opportuno che il trattamento chirurgico del paziente affetto da MPM venga stabilito da equipe specialistiche multidisciplinari che abbiano esperienza specifica nel campo, che l'atto operatorio venga condotto da un chirurgo esperto in un Centro di riferimento e che l'assistenza postoperatoria sia altamente specializzata. Tuttavia, vanno definite delle priorità di ricerca e un'adeguata organizzazione, che consentano in futuro di soddisfare almeno alcune delle fondamentali e legittime esigenze di protezione della salute negli esposti ad amianto e di trattamento ottimale nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico.

### Malattie non oncologiche asbesto-correlate

Accanto al mesotelioma e al carcinoma polmonare, sono stati individuati alcuni caratteristici quadri morbosi, conseguenti all'esposizione all'asbesto, ma di natura non neoplastica. Essi comprendono: asbestosi, pleurite essudativa acuta e cronica, placche pleuriche e ispessimento pleurico diffuso e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Poiché la dimensione epidemiologica di tali patologie, che possono rimanere a lungo silenti, è spesso sottostimata, è necessario che i criteri diagnostici siano ulteriormente affinati e standardizzati.

Benché la TC a basse dosi abbia già dimostrato un'indubbia utilità rispetto alle indagini radiologiche convenzionali, per la diagnosi delle patologie pleuriche e polmonari sia neoplastiche sia non tumorali il suo ruolo nei programmi di sorveglianza dei soggetti esposti singolarmente all'asbesto o con esposizioni multiple (come per esempio al fumo di sigaretta e all'asbesto) dovrà essere meglio definito per migliorare la prognosi dei pazienti e ottimizzare il rapporto costi/benefici per la collettività.

Un'altra esigenza acutamente avvertita nei programmi di sorveglianza sanitaria degli ex-esposti è quella di evitare disparità e incongruenze nei programmi elaborati dalle singole Regioni, favorendo l'adozione di sistemi di sorveglianza omogenei e possibilmente univoci.

È importante infine sottolineare la necessità di sviluppare protocolli terapeutici di accertata efficacia, basati sulla migliore combinazione dei farmaci da tempo disponibili quali corticosteroidi, immunosoppressori e broncodilatatori, ma anche sull'introduzione di nuove molecole e nuovi bersagli, tra i quali, in particolare, i modulatori della flogosi e della risposta immunitaria. Tali innovazioni terapeutiche potranno verosimilmente essere tanto più rapide e affidabili quanto prima sarà possibile mettere a punto idonei modelli sperimentali di asbestosi.

### **Ruolo del medico di medicina generale**

L'attività dei medici di medicina generale (MMG) prevede, a livello regionale e con ovvie ricadute a livello di ASL, la definizione di specifici obiettivi, tra i quali dovrebbero essere introdotti la formazione in merito al rischio e alle patologie asbesto-correlati e la gestione di specifiche iniziative di informazione alla popolazione.

Per quanto riguarda la formazione, andrebbero implementati programmi e procedure che permettano al MMG di:

- lavorare in rete con quegli operatori di 2° livello che hanno competenze specifiche in medicina del lavoro al fine di definire con appropriatezza, nel caso di sospetta esposizione, il rischio di sviluppare quelle patologie la cui dipendenza dall'amianto è oggi riconosciuta;
- acquisire le più recenti conoscenze in merito all'appropriatezza e ai limiti delle metodiche di diagnosi precoce, alle prospettive terapeuti-

che delle patologie neoplastiche, con particolare riguardo al mesotelioma, agli aspetti medico-legali di denuncia obbligatoria e del relativo indennizzo.

Tale percorso formativo, oltre a essere coerente con le esigenze dell'"emergenza amianto", potrebbe contenere elementi di metodo, utili a implementare in modo efficace la cultura del professionista sul rischio lavorativo e ambientale.

In considerazione degli elevati livelli di informatizzazione dei MMG, forse unici in tutto il Servizio Sanitario Nazionale, tale formazione potrebbe essere fruita anche in modalità FAD (Formazione a Distanza), magari per il tramite della piattaforma FadInMed, realizzata in collaborazione tra Ministero della Salute, FNOMCeO e IPASVI. Tale piattaforma ha dimostrato di poter coinvolgere, a fronte di costi modesti, un numero elevato di professionisti, come è avvenuto, per esempio, per i corsi sul rischio clinico.

Analoghi contenuti formativi le Regioni dovrebbero introdurre nella programmazione dei corsi di formazione specifica in medicina generale.

Dal punto di vista assistenziale, inoltre, andrebbe prevista in tutte le realtà regionali una rete di domiciliarità e di supporto alla cronicità che consenta al MMG di gestire le patologie neoplastiche e non neoplastiche da amianto, anche in fase avanzata, in una strategia di deospedalizzazione, garantendo un reale supporto di vicinanza e di integrazione con l'ambiente di vita e familiare.

Infine, non va trascurato il ruolo che il MMG potrebbe avere nello stimolare stili di vita adeguati, con particolare riguardo alla disassuefazione al fumo.

### **Ricerca clinica**

Il mesotelioma pleurico è una malattia la cui prognosi rimane ancora oggi infausta nonostante i miglioramenti ottenuti negli ultimi anni e rap-

presenta un campo di crescente interesse per la comunità scientifica.

I ricercatori italiani hanno attivamente contribuito allo sviluppo di nuove molecole, così come alla definizione di parametri prognostici e predittivi di risposta ai trattamenti medici.

Restano comunque da implementare protocolli di ricerca preclinica che possano fornire un adeguato background allo sviluppo di nuove modalità diagnostiche e terapeutiche.

Il campo di maggiore interesse scientifico rimane certamente quello della definizione dell'approccio chirurgico ottimale, più o meno demolitivo, ma soprattutto dell'integrazione della chirurgia con le altre specialità, quali radioterapia e terapia medica, in una gestione multimodale del paziente con malattia in fase locoregionale.

In tal senso sarebbe fortemente auspicabile un impegno comune collaborativo dei Centri di ec-

cellenza con maggiore esperienza e casistica sul mesotelioma, per "costruire" protocolli innovativi con quesiti scientificamente interessanti, ma soprattutto con un rapido ritorno nella pratica clinica comune.

Inoltre, lo sviluppo di nuove tecniche chirurgiche, la disponibilità di apparecchiature radioterapiche sempre più sofisticate e l'immissione in commercio di sempre più farmaci sia chemioterapici sia a bersaglio molecolare rappresentano un presupposto estremamente interessante per sperare in un significativo miglioramento della prognosi di tali pazienti.

Un intervento a sostegno di una ricerca cooperativa, supportata dal Ministero della Salute, direttamente o tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), e dal Ministero dell'Istruzione dell'università e della ricerca potrebbe rappresentare il volano per facilitare l'avvio di tale collaborazione.



## Bibliografia

- Addrizzo-Harris DJ, Harkin TJ, Tchou-Wong KM, et al. Mechanisms of colchicine effect in the treatment of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2002; 180: 61-72
- Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, Sakatani M. High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR* 2003; 181: 163-9
- Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, et al. Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1560-70
- Altomare DA, Vaslet CA, Skele KL, et al. A mouse model recapitulating molecular features of human mesothelioma. *Cancer Res* 2005; 65: 8090-5
- Ambrosini V, Zompatori M, De Luca F, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT allows somatostatin receptor imaging in idiopathic pulmonary fibrosis: preliminary results. *J Nucl Med* 2010; 51: 1950-5
- American Thoracic Society. Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 691-715
- American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64
- Basenghi F, Zini A, Golzio LE. La prevenzione dei rischi e la tutela della salute in azienda. Milano: Ipsoa, 2009
- Beigelman-Aubry C, Brauner M. Anatomie tomographique de l'espace intercostal et de la plèvre. Plaques pleurales: diagnostic positif et diagnostic différentiel. *Rev Pneumol Clin* 2006; 62: 93-6
- Benjamin H, Lebanony D, Rosenwald S, et al. A diagnostic assay based on microRNA expression accurately identifies malignant pleural mesothelioma. *J Mol Diagn* 2010; 12: 771-9
- Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002; 38: 111-21
- 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
- Biggeri A, Pasetto R, Belli S, et al. Mortality from chronic obstructive pulmonary disease and pleural mesothelioma in an area contaminated by natural fiber (fluoro-edenite). *Scand J Work Environ Health* 2004; 30: 249-52
- Billé A, Belcher E, Raubenheimer H, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and adjuvant radiotherapy for malignant pleural mesothelioma: experience of Guys and St Thomas hospitals. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 60: 289-96
- Boeri M, Verri C, Conte D, et al. MicroRNA signatures in tissues and plasma predict development and prognosis of computed tomography detected lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 3713-8
- Boffetta P, Autier P, Boniol M, et al. An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. *J Occup Environ Med* 2010; 52: 399-406
- Boffetta P. Health effects of asbestos exposure in humans: a quantitative assessment. *Med Lav* 1998; 89: 471-80
- Bruno C, Comba P, Maiozzi P, Vetrugno T. Accuracy of death certification of pleural mesothelioma in Italy. *Eur J Epidemiol* 1996; 12: 421-3
- Burdorf A, Järnholm B, Englund A. Explaining differences in incidence rates of pleural mesothelioma between Sweden and the Netherlands. *Int J Cancer* 2005; 113: 298-301
- Busacca S, Germano S, De Cecco L, et al. MicroRNA signature of malignant mesothelioma with potential diagnostic and prognostic implications. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 42: 312-9

- Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, Holden MP. Pleuropneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients. *Thorax* 1976; 31: 15-24
- Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2004; 15: 257-60
- Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 685-94
- Carbone M, Yang H. Molecular pathways: targeting mechanisms of asbestos and erionite carcinogenesis in mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 598-604
- Carette MF. Follow-up of subjects occupationally exposed to asbestos: MRI and PET scans. *Rev Mal Respir* 2012; 29: 529-36
- Carnevale F, Chellini E. La diffusione delle informazioni sulla cancerogenicità dell'amianto nella comunità scientifica italiana prima del 1965. *Med Lav* 1995; 86: 295-302
- Carpagnano GE, Foschino-Barbaro MP, Mule G, et al. 3P microsatellite alterations in exhaled breath condensate from non-small cell lung cancer patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 738-44
- Ceresoli GL, Castagneto B, Zucali PA, et al. Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis of two phase II trials. *Br J Cancer* 2008; 99: 51-6
- Ceresoli GL, Chiti A, Zucali PA, et al. Early response evaluation in malignant pleural mesothelioma by positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4587-93
- Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F, et al. Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Lung Cancer* 2011; 72: 73-7
- Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1443-8
- Chow S, Campbell C, Sandrini A, et al. Exhaled breath condensate biomarkers in asbestos-related lung disorders. *Respir Med* 2009; 103: 1091-109
- Cilla S, Digesù C, Silvano G, et al. Intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost in unresected left-side pleural mesothelioma: a case report. *Tumori* 2010; 96: 618-22
- Cinelli M. Diritto della previdenza sociale. Torino: Giappichelli, 2012
- Cinquina P. Il rischio amianto. Rimini: Maggioli, 2009
- Cioms. International Ethical Guidelines for Epidemiological studies. Ginevra, 2009
- Comba P, Gianfagna A, Paoletti L. Pleural mesothelioma cases in Biancavilla are related to a new fluoroedenite fibrous amphibole. *Arch Environ Health* 2003; 58: 229-32
- Consensus report. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work, Environ Health* 1997; 23: 311-6
- Corradi M, Gergelova P, Mutti A. Use of exhaled breath condensate to investigate occupational lung diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 93-8
- Cristaudo A, Foddis R, Guglielmi G. Methodology and results of an experience of medical surveillance of people previously exposed to asbestos in Tuscany. *G Ital Med Lav Ergon* 2010; 32(4 Suppl.): 385-8
- D'Orsi F. Amianto, valutazione, controllo, bonifica. Manuale per la gestione del rischio, EPC, Roma, 2010
- Darnton AJ, McElvenny DM, Hodgson JT. Estimating the number of asbestos-related lung cancer deaths in Great Britain from 1980 to 2000. *Ann Occup Hyg* 2006; 50: 29-38
- De Caris E. Il fondo per le vittime dell'amianto. *Rivista degli infortuni e delle malattie professionali*, 3/2011 (753-768)
- De Vos Irvine H, Lamont DW, Hole DJ, Gillis CR. Asbestos and lung cancer in Glasgow and the west of Scotland. *BMJ* 1993; 306: 1503-6

- Dell'Anno P, Piccozza E. Trattato di diritto dell'ambiente, 1. Principi generali. Padova: Cedam, 2012
- Di Paola M, Mastrantonio M, Carboni M, et al. Mortality from malignant pleural neoplasms in Italy in the years 1988-1992. *Rapporti ISTISAN 96/40*, 1996; 30p
- Di Paola M, Mastrantonio M, Comba P, et al. Territorial distribution of mortality from malignant tumors of the pleura in Italy. *Ann Ist Super Sanità* 1992; 28: 589-600
- DiBonito L, Falconieri G, Colautti I, et al. Cytopathology of malignant mesothelioma: a study of its patterns and histological bases. *Diagn Cytopathol* 1993; 9: 25-31
- Entwisle J. The use of magnetic resonance imaging in malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2004; 45: (Suppl.): S69-71
- Fantini L, Tiraboschi M. Il testo unico della salute e della sicurezza sul lavoro dopo il correttivo (D.Lgs. 106/2009). Milano: Giuffrè, 2009
- Fazzo L, De Santis M, Comba P, et al. Pleural mesothelioma mortality and asbestos exposure mapping in Italy. *American Journal of Industrial Medicine* 2012; 55: 11-24
- Fazzo L, De Santis M, Minelli G, et al. Mesothelioma mortality surveillance and asbestos exposure tracking in Italy. *Annali ISS in pubblicazione*, 2012
- Finkelstein MM. Radiographic asbestosis is not a prerequisite for asbestos-associated lung cancer in Ontario asbestos-cement workers. *Am J Ind Med* 1997; 32: 341-8
- Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 620-6: 1-3
- Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 620-6
- Galantino L. Il testo unico in materia di salute e sicurezza sul lavoro. Torino: Utet, 2009
- Gessner C, Kuhn H, Toepfer K, et al. Detection of p53 gene mutations in exhaled breath condensate of non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2004; 43: 215-22
- Gidakos E, Anastasiadou K, Koumantakis E, Nikolaos S. Investigative studies for the use of an inactive asbestos mine as a disposal site for asbestos wastes. *J Hazardous Materials* 2008; 153: 955-65
- Gil R, Richards W, Yesp B, et al. Epithelial Malignant Pleural Mesothelioma After Extrapleural Pneumonectomy: Stratification of Survival With CT-Derived Tumor Volume. *Am J Radiology* 2010; 198
- Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, et al. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiography. The lung screening study of the National Cancer Study. *Chest* 2004; 126: 114-21
- Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung cancer* 2005; 47: 9-15
- Gorini G, Merler E, Chellini E, et al. Is the ratio of pleural mesothelioma mortality to pleural cancer mortality approximately unity for Italy? Considerations from the oldest regional mesothelioma register in Italy. *Br J Cancer* 2002; 86: 1970-1
- Gregorc V, Zucali PA, Santoro A, et al. Phase II study of asparagine-glycine-arginine human tumor necrosis factor  $\alpha$ , a selective vascular targeting agent, in previously treated patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2604-11
- Gruppo di studio "Amianto", DM 8 aprile 2008, Rapporto finale. Ministero della Salute 23 febbraio 2012
- Gruppo di studio problemi prevenzione amianto Ministero della Salute (DM 8 aprile 2008). Rapporto finale del gruppo di studio per la verifica dello stato di attuazione, della rispondenza delle norme relative alla cessazione dell'impiego dell'amianto e per l'implemen-

- tazione di azioni atte al loro completamento (rif. Scheda 5 e Scheda 6). 2012
- Guglielmi G, et al. L'esperienza della medicina del lavoro della azienda ospedaliera universitaria pisana nella sorveglianza sanitaria degli ex esposti ad amianto. Atti del Convegno "La sorveglianza sanitaria degli ex -esposti e le patologie correlate all'amianto: up-date sui marcatori biologici e le novità diagnostico-terapeutiche". Pisa 11 aprile 2008. Pisa: Grafiche Caroti, 2008, pp. 145-52
- Hardison BL. Lung Cancer Screening Using Helical CT vs. Chest X-ray Reduces Deaths among Current and Former Heavy Smokers. <http://benchmarks.cancer.gov/2010/11/lung-cancer-screening-using-helical-ct-vs-chest-x-ray-reduces-deaths-among-current-and-former-heavy-smokers/>; <http://www.cancer.gov/news-center/radio-broadcasts>. Ultima consultazione: giugno 2012
- Harris RE, et al. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review). *Oncology Reports* 2005; 13: 559-83
- Hassan R, Cohen SJ, Phillips M, et al. Phase I clinical trial of the chimeric anti-mesothelin monoclonal antibody MORAb-009 in patients with mesothelin-expressing cancers. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 6132-8
- Heelan RT, et al. CT and MR imaging in the evaluation of pleural masses. *Chest Surg Clin N Am* 1994; 4: 431-50
- Heelan RT, et al. Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. *AJR* 1999; 172: 1039-47
- Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000; 44: 565-601
- Hu Z, Chen X, Zhao Y, et al. Serum microRNA signatures identified in a genome-wide serum microRNA expression profiling predict survival of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1721-6
- Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma: A Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1317-31
- IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A Review of Human Carcinogens: Arsenic, Metals, Fibres, and Dust. Volume 100C. Lione: IARC, 2010
- IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol 100C 2012a. Asbestos pp. 219-309
- IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol 100C 2012b. Erionite pp. 312-16
- INAIL. Il registro nazionale dei mesoteliomi (ReNaM). Quarto Rapporto (in press)
- INAIL-DIPIA. Linee Guida Generali da adottare per la corretta gestione delle attività di bonifica da amianto nei Siti di Interesse Nazionale (SIN). Paglietti F, Malinconico S, Di Molfetta V, Prot. A00/06/0003296 del 3 novembre 2010
- Infante M, Lutman FR, Cavuto S, et al. Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer* 2008; 59: 355-63
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Asbestos (chrysotile, amosite, crocidolite, tremolite, actinolite and anthophyllite) in IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, vol 100C: A review of human carcinogens: arsenic, metals, fibres, and dusts. 2011, pp. 219-309
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 100C. A Review of Human Carcinogens: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts, Lione 2012
- International Workshop on lung cancer screening randomised trials. State of the art in Europe after the early stop of the US NLSST trial. Pisa 4 marzo 2011
- Jassem J, Ramlau R, Santoro A, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1698-704

- Jenkins P, Milliner R, Salmon C. Re-evaluating the role of palliative radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2143-9
- Jensik R, Cagle JE, Milloy F, et al. Pleurectomy in the treatment of pleural effusion due to metastatic malignancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963; 46: 322-30
- Jones JSP, Lund C, Planteydt HT (Eds). Commission of the European Communities: Colour Atlas of Mesothelioma. Lancaster, England: MTP Press Ltd, 1985
- Jube S, Rivera Z, Bianchi ME, et al. Cancer cell secretion of the DAMP protein HMGB1 supports progression in malignant mesothelioma. *Cancer Res*, published on-line, 2012
- Kang SK, Burnett CA, Freund E, et al. Gastrointestinal cancer mortality of workers in occupations with high asbestos exposures. *Am J Ind Med* 1997; 31: 713-8
- Kao SC, Harvie R, Paturi F, et al. The predictive role of serum VEGF in an advanced malignant mesothelioma patient cohort treated with thalidomide alone or combined with cisplatin/gemcitabine. *Lung Cancer* 2012; 75: 248-54
- Karjalainen A, Anttila S, Vanhala E, Vainio H. Asbestos exposure and the risk of lung cancer in a general urban population. *Scand J Work Environ Health* 1994; 20: 243-50
- Karrison T, Kindler HL, Gandara DR, et al. Final analysis of a multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin (GC) plus bevacizumab (B) or placebo (P) in patients (pts) with malignant mesothelioma (MPM). *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl.): 18 (abstract 7526)
- Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, et al. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med* 2000; 57: 10-8
- Kauppinen, et al. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Int J Occup Environ Health* 2005; 11: 53-63
- Kawashima A, et al. Malignant pleural mesothelioma: CT manifestations in 50 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 155: 965-9
- Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, et al. Multi-center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase II Trial of Gemcitabine/Cisplatin Plus Bevacizumab or Placebo in Patients With Malignant Mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012 Jun 4. [Epub ahead of print]
- Kishimoto T, Kato K, Arakawa H, et al. Clinical, radiological, and pathological investigation of asbestosis. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8: 899-912
- Kjaerheim K, Ulvestad B, Martinsen JI, Andersen A. Cancer of the gastrointestinal tract and exposure to asbestos in drinking water among lighthouse keepers (Norway). *Cancer Causes Control* 2005; 16: 593-8
- Kristensen CA, Nottrup TJ, et al. Pulmonary toxicity following IMRT after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Radiotherapy and Oncology* 2009; 92: 96-9
- Kuldorff M. A spatial scan statistic. *Communications in statistics: theory and methods*. 1997; 26: 481-96
- Lang-Lazdunski L, Billé A, Lal R, et al. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 737-43
- Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009; 64: 34-40
- Lugaresi N. *Diritto dell'ambiente*. Padova: Cedam, 2012
- Lynch DA, Gamsu G, Ray CS, Aberle DR. Asbestos related focal lung masses: manifestations on conventional and high resolution CT scans. *Radiology* 1988; 169: 603-7
- Magnani C, Dalmaso 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
- Magnani C, Ferrante D, Barone-Adesi, et al. Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study

- of Italian asbestos cement workers. *Occup Environ Med* 2008; 65: 164-70
- Malignant Pleural Mesothelioma Recommendations on behalf of the Second Italian Consensus Conference. Torino 25-26 novembre 2011 (in press)
- Marinaccio A, Binazzi A, Cauzillo G, et al.; Italian Mesothelioma Register (ReNaM) Working Group. Analysis of latency time and its determinants in asbestos related malignant mesothelioma cases of the Italian register. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2722-8
- Marinaccio A, Binazzi A, Di Marzio D, et al.; Italian Mesothelioma Register (ReNaM) Working Group. Pleural malignant mesothelioma epidemic: incidence, modalities of asbestos exposure and occupations involved from the Italian National Register. *Int J Cancer* 2012; 130: 2146-54
- Marinaccio A, Binazzi A, Di Marzio, et al. Pleural malignant mesothelioma epidemic: Incidence, modalities of asbestos exposure and occupations involved from the Italian National Register. *Int J Cancer* 2012; 130: 2146-54
- Marinaccio A, et al. (Eds). Registro Nazionale dei Mesoteliomi. IV Rapporto. Roma: Inail (in press)
- Marinaccio A, Montanaro F, Mastrantonio M, et al. 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
- Marinaccio A, Scarselli A, Binazzi A, et al. Asbestos related diseases in Italy: an integrated approach to identify unexpected professional or environmental exposure risks at municipal level. *Int Arch Occup Environ Health* 2008; 81: 993-1001
- Marinaccio A, Scarselli A, Binazzi A, et al. Magnitude of asbestos-related lung cancer mortality in Italy. *Br J Cancer* 2008; 99: 173-5
- Marom EM, et al. The role of imaging in malignant pleural mesothelioma *Semin Oncol* 2002; 29: 26-35
- Martuzzi M, Comba P, De Santis M, et al. Asbestos-related lung cancer mortality in Piedmont, Italy. *Am J Ind Med* 1998; 33: 565-70
- Mastrantonio M, Belli S, Binazzi A. Mortality from malignant pleural neoplasms in Italy (1988-1997). *Rapporti ISTISAN* 02/12. 27p; 2002
- McDonald JC, Harris JM, Berry G. Sixty years on: the price of assembling military gas masks in 1940. *Occup Environ Med* 2006; 63: 852-25
- Merler E, Buratti E, Vainio H. Surveillance and intervention studies on respiratory cancers in asbestos-exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23: 83-92
- Miekisch W, Schubert JK, Noeldge-Schomburg GF. Diagnostic potential of breath analysis-focus on volatile organic compounds. *Clin Chim Acta* 2004; 347: 25-39
- Miles SE, Sandrini A, Johnson AR, Yates DH. Clinical consequences of asbestos-related diffuse pleural thickening: A review. *J Occup Med Toxicol* 2008; 3: 20
- Miller BH, et al. From the archives of the AFIP. Malignant pleural mesothelioma: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 1996; 16: 613-44
- Ministero della Salute. Screening oncologici. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione dei tumori della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto. Roma, 2006
- Minoia C, Sturchio E, Porro B, et al. I microRNA come indicatori biologici di esposizione ambientale e occupazionale ad amianto. *G Ital Med Lav Erg* 2011; 33: 420-34
- Mirabelli D, Calisti R, Barone-Adesi F, et al. Excess of mesotheliomas after exposure to chrysotile in Balangero, Italy. *Occup Environ Med* 2008; 65: 815-9
- Misri R, Saatchi K, Häfeli UO. Nanoprobes for hybrid SPECT/MR molecular imaging. *Nanomedicine (Lond)*. 2012; 7: 719-33
- Montanaro F, Bray F, Gennaro V, et al. Pleural mesothelioma incidence in Europe: evidence of some deceleration in the increasing trends. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 791-803
- Montuschi L, Insolera G. Il rischio amianto. Bologna: Bonomia University Press, 2006

- Moolgavkar SH, Meza R, Turim J. Pleural and peritoneal mesotheliomas in SEER: age effects and temporal trends, 1973-2005. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 935-44
- Moscato U, de Belvis AG, Piccolella A. I rifiuti e l'Ecomafia in Italia. Rapporto Italia EURISPES. Dicembre, 2002
- Moscato U. Inquinamento ambientale: aspetti generali. Allontanamento e smaltimento dei rifiuti: il rischio dell'ecomafia e la situazione in Italia. Per Aspera ad Veritatem. Anno VII-n. 19, gennaio-aprile 2001
- Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1685-94
- Nakataki E, Yano S, Matsumori Y, et al. Novel orthotopic implantation model of human malignant pleural mesothelioma (EHMES-10 cells) highly expressing vascular endothelial growth factor and its receptor. *Cancer Sci* 2006; 97: 183-91
- Nesti M, Adamoli S, Ammirabile F, et al. Linee guida per la rilevazione e la definizione dei casi di mesotelioma maligno e la trasmissione delle informazioni all'Ispesl da parte dei Centri Operativi Regionali. 2<sup>a</sup> Edizione. Roma: Istituto Superiore per la Prevenzione e Sicurezza del Lavoro (ISPESL), 2003
- New York Academy of Sciences: proceedings of the Congress on Biological effects of asbestos. New York, 1964. *Ann NY Acad Sci* 1965; 132
- Ng CS, et al. Malignant pleural mesothelioma: The spectrum of manifestations on CT in 70 cases. 1999; 54: 415-21
- Noonan CW, Pfau JC, Larson TC, Spence MR. Nested case control study of autoimmune disease in an asbestos-exposed population. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1243-7
- O'Reilly KM, McLaughlin AM, Beckett WS, Sime PJ. Asbestos-related lung disease. *Am Fam Physician* 2007; 75: 683-8
- Otsuka H, et al. Is FDG-PET/CT useful for managing malignant pleural mesothelioma? *J Med Invest* 2009; 56: 16-20
- Paglietti F, Bellagamba S, Malinconico S, et al. Linee Guida Generali da adottare per la corretta gestione delle attività di bonifica da amianto nei SIN, INAIL DIPIA prot. A00/06/0001676 del 14 giugno 2012
- Paglietti F, Di Molfetta V, Malinconico S, Bellagamba S. Il Problema Delle Discariche E Dei Centri Di Stoccaggio Di Amianto In Italia. Atti del SARDINIA 2011, Tredicesimo Simposio Internazionale SARDINIA 2011 sulla Gestione dei Rifiuti e sullo Scarico Controllato, Santa Margherita di Pula, Cagliari, 2-7 ottobre 2011
- Paglietti F, Di Molfetta V, Malinconico S, et al. Italian Asbestos Mapping. World Asbestos Conference, 1-3 ottobre 2009
- Paglietti F, Di Molfetta V, Malinconico S, Giangrasso M. Safety Procedures during Restoration in Mining and Quarrying Areas. Atti della Conferenza internazionale CONSOIL 2010, Salisburgo, 21-24 settembre 2010
- Paglietti F, Gennari F, Giangrasso M. The Asbestos Extraction in the Balangero Mine: Environmental Consequences". Special Edition of *Geochimica et Cosmochimica Acta* 2009; 73 (Suppl. 1)
- Paglietti F, Malinconico S, Di Molfetta V, De Simone P. Environmental monitorings during reclamation's operations: evaluation of the monitorings realized in the Area Ex Sacelit inside the Site of National Interest of Milazzo (Sicily-Italy), ASTM Johnson Conference, 14-18 luglio 2008, "Critical Issues in Monitoring Asbestos", Burlington, Vermont
- Paglietti F, Malinconico S, Di Molfetta V, et al. Asbestos Risk - from raw material to waste management: the Italian experience, Critical Review on Environmental Science & Technology, on-line web-site 2012
- Paglietti F. Messa in sicurezza, bonifica e ripristino ambientale di siti inquinati da amianto. Atti del Corso Bonifica Siti Inquinati, SIGEA, marzo 2012

- Paglietti F. Mobile laboratory use during Superfund inspection: Features and Benefits. Atti dell'ASTM Johnson Conference, 24-30 July 2011, Burlington Vermont on The On-Going Asbestos Debate: What We're Learning after a Quarter Century of Johnson Conferences Sponsored by ASTM Committee D22 on Air Quality, Burlington Vermont, 2011
- Pan XL, Day HW, Wang W, et al. Residential proximity to naturally occurring asbestos and mesothelioma risk in California. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1019-25
- Paris C, Thierry S, Brochard P, et al. Pleural plaques and asbestosis: dose- and time-response relationships based on HRCT data. *Eur Respir J* 2009; 34: 72-9
- Pastorino U, Rossi M, Rosato V, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012; 1: 308-15
- Patz EF Jr, et al. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability AJR. *Am J Roentgenology* 1992; 159: 961-6
- Pelucchi C, Malvezzi M, La Vecchia C, et al. The Mesothelioma epidemic in Western Europe: an update. *Br J Cancer* 2004; 90: 1022-4
- Peto J, Decarli A, La Vecchia C, et al. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999; 79: 666-72
- Phillips M, Gleeson K, Hughes JM, et al. Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 353: 1930-3
- Pinto C, Ardizzoni A, Betta PG, et al. Expert Opinions of the First Italian Consensus Conference on the Management of Malignant Pleural Mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 99-109
- Pira E, et al. Linee guida per la sorveglianza sanitaria degli esposti ad agenti cancerogeni e mutageni in ambiente di lavoro. Vol 2, prima revisione 2007, linee guida per la formazione continua e l'accreditamento del medico del lavoro
- Pira E, Pelucchi C, Buffoni L, et al. Cancer mortality in a cohort of asbestos textile workers. *Br J Cancer* 2005; 92: 580-6
- Pirastu R, Iavarone I, Pasetto R, et al. SENTIERI. Studio epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento: Risultati. *Epidemiol Prev* 2011; 35 (5-6 Suppl. 4): 1-204
- Poli D, Carbognani P, Corradi M, et al. Exhaled volatile compounds in patients with non-small lung cancer: cross sectional and nested short-term follow-up study. *Respir Res* 2005; 6: 71
- Porta M (Ed). A Dictionary of Epidemiology. 5<sup>a</sup> edizione. International Epidemiological Association, 2008
- Price A. What is the role of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma? *The Oncologist* 2011; 16: 359-65
- Putzu MG, Bruno C, Zona A, et al. Fluoro-edenitic fibres in the sputum of subjects from Biancavilla (Sicily); a pilot study. *Environ Health* 2006; 5: 20
- Rabe KF, Wedzicha JA. Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2011; 378: 1038-47
- Raccomandazione del Consiglio del 2 dicembre 2003 sullo screening dei tumori n. 2003/878/CE. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* del 16 dicembre 2003
- Ramacci L. Diritto penale dell'ambiente. Padova: Cedam, 2009
- Reid A, Segal A, Heyworth JS, et al. Gynecologic and breast cancers in women after exposure to blue asbestos at Wittenoom. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 140-7
- Rice D, Rusch V, Pass H, et al. Recommendations for Uniform Definitions of Surgical Techniques for Malignant Pleural Mesothelioma: A Consensus Report of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1304-12
- Righi L, Papotti MG, Ceppi P, et al. Thymidylate synthase but not excision repair cross-complementation

- group 1 tumor expression predicts outcome in patients with malignant pleural mesothelioma treated with pemetrexed-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1534-9
- Roach HD, Davies GJ, Attanoos R, et al. Asbestos: when the dust settles an imaging review of asbestos-related disease. *Radiographics* 2002; 22: S167-84
- Robinson C, Walsh A, Larma I, et al. MexTAG mice exposed to asbestos develop cancer that faithfully replicates key features of the pathogenesis of human mesothelioma. *Eur J Cancer* 2011; 47: 151-61
- Ruffie P, Feld R, Minkin S, et al. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1157-68
- Saghir Z, Dirksen A, Ashraf HG, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012; 67: 296-301
- Saito Y, Furukawa T, Arano Y, et al. Comparison of semiquantitative fluorescence imaging and PET tracer uptake in mesothelioma models as a monitoring system for growth and therapeutic effects. *Nucl Med Biol* 2008; 35: 851-60
- Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 756-63
- Schulten HJ, Perske C, Thelen P, et al. Establishment and characterization of two distinct malignant mesothelioma cell lines with common clonal origin. *Cancer Genet Cytogenet* 2007; 176: 35-47
- Servizio Rifiuti del Dipartimento stato dell'Ambiente e metrologia ambientale - ISPRA. Rapporto Rifiuti Speciali. ISPRA 2012. Rapporti 155/2012
- Sheaff M. Should cytology be an acceptable means of diagnosing malignant mesothelioma? *Cytopathology* 2010; 22: 3-4
- Silvestri S. Le problematiche connesse con il perdurare della presenza di manufatti contenenti amianto. *Epidemiol Prev* 2011; 35: 139-43
- Silvestri S. Managing asbestos in Italy: twenty years after the ban. *New Solutions. A Journal of Environmental and Occupational Health Policy*, 2012 (in press)
- Snijders D, Daniels JM, de Graaff CS, et al. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: a randomized double-blinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 975-82
- Soffritti M, Minardi F, Bua L, et al. First experimental evidence of peritoneal and pleural mesotheliomas induced by fluoto-edenite fibres present in Etnean volcanic material from Biancavilla (Sicily, Italy). *Eur J Oncol* 2004; 9: 169-75
- Stahel RA, Weder W, Lievens Y, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v126-8
- Stewart DJ, Martin-Ucar AE, Edwards JG, et al. Extra-pleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: the risks of induction chemotherapy, right-sided procedures and prolonged operations. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 373-8
- Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 54-63
- Sun X, Wei L, Liden J, et al. Molecular characterization of tumour heterogeneity and malignant mesothelioma cell differentiation by gene profiling. *J Pathol* 2005; 207: 91-101
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54
- Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011; 43: 1022-5

- The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 5
- Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. The Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomized controlled trial comparing extra-pleural pneumonectomy (EPP) with no EPP in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lancet Oncol* 2011; 12: 763-72
- Van den Bogaert DP, Pouw EM, van Wijhe G, et al. Pemetrexed maintenance therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 25-30
- Van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer* 2006; 120: 868-74
- Van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009; 361: 2221-9
- Van Meerbeek J, Scherpereel A, Surmont VF, Baas P. Malignant pleural mesothelioma: The standard of care and challenges for future management. *Critical Reviews in Oncology Hematology* 2011; 78: 92-111
- Van Meerbeek JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6881-9
- Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, et al.; European organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lung Cancer Group. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J* 2010; 36: 1362-9
- Veit-Haibach P, Schaefer NG, Steinert HC, et al. Combined FDG-PET/CT in response evaluation of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2010; 67: 311-7
- Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364: 1093-103
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-44
- Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD001288
- Wang ZJ, et al. Malignant Pleural Mesothelioma: Evaluation with CT, MR Imaging, and PET. *RadioGraphics* 2004; 24: 105-19
- Whitaker D. The cytology of malignant mesothelioma. *Cytopathology* 2000; 11: 139-51
- Win T, Lambrou T, Hutton BF, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography pulmonary imaging in idiopathic pulmonary fibrosis is reproducible: implications for future clinical trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 521-8
- World Health Organization, Air Quality Guidelines, Geneva, 2000 (updating, 2012). [www.ispesl.it/amianto/amianto/analisi/analisi.htm](http://www.ispesl.it/amianto/amianto/analisi/analisi.htm). Ultima consultazione: giugno 2012
- Yanagihara K, Tsumuraya M, Takigahira M, et al. An orthotopic implantation mouse model of human malignant pleural mesothelioma for in vivo photon counting analysis and evaluation of the effect of S-1 therapy. *Int J Cancer* 2010; 126: 2835-46
- Yildirim H, et al. Clinical Value of Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Differentiation of Malignant Mesothelioma from Asbestos-Related Benign Pleural Disease An Observational Pilot Study. *J Thoracic Oncol* 2009; 4
- Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. What is the best way to diagnose and stage malignant pleural

mesothelioma? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2011; 12: 254-9

Zanazzi C, Hersmus R, Veltman IM, et al. Gene expression profiling and gene copy-number changes in malignant mesothelioma cell lines. *Genes Chromosomes Cancer* 2007; 46: 895-908

Zauderer MG, Krug LM. The Evolution of Multimodality Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *Current Treatment Options in Oncology* 2011; 12: 163-72

Zimling ZG, Sørensen JB, Gerds TA, et al. Low ERCC1 expression in malignant pleural mesotheliomas treated with cisplatin and vinorelbine predicts prolonged progression-free survival. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 249-56

Zona A, Bruno C. Health surveillance for subjects with past exposure to asbestos: from international experience

and Italian regional practices to a proposed operational model. *Ann Ist Super Sanità* 2009; 45: 147-61

Zoppoli L, Natullo G, Pascucci P. *Le nuove regole per la salute e la sicurezza dei lavoratori*. 2ª edizione. Milano: Ipsoa, 2010

Zucali PA, Ceresoli GL, De Vincenzo F, et al. Advances in the biology of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 543-58

Zucali PA, Giovannetti E, Destro A, et al. Thymidylate synthase and excision repair cross-complementing group-1 as predictors of responsiveness in mesothelioma patients treated with pemetrexed/carboplatin. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2581-90

Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer* 2012; 75: 360-7





