

L'esperienza della Regione Umbria nella sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex esposti ad amianto

A cura di:

**Servizio Prevenzione Sanità Veterinaria e Sicurezza Alimentare
Regione Umbria**

**Servizio Prevenzione e Sicurezza negli Ambienti di Lavoro Terni
USL Umbria 2**

Marzo 2014

L'esperienza della Regione Umbria nella sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex esposti ad amianto

Introduzione

In Umbria, in particolare nella provincia di Terni, la forte presenza di insediamenti industriali siderurgici e chimici ha determinato tra i lavoratori una diffusa esposizione ad amianto nel corso della seconda metà dell'ultimo secolo. Il lungo periodo di latenza tra l'esposizione e la comparsa dei primi sintomi delle patologie asbesto-correlate, in particolare quelle neoplastiche a carico dell'apparato respiratorio, sta causando in questi ultimi anni, come già segnalato da tempo da diversi Autori, un aumento del numero dei malati con un atteso picco epidemico di casi di mesotelioma maligno che è previsto per l'attuale decennio.

Nel 2006, nell'ambito di un progetto di collaborazione fra INAIL e la Regione dell'Umbria sulla prevenzione dell'esposizione e dei danni da cancerogeni professionali, è stato approvato con DGR 1306/2006 un programma per la sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex esposti ad amianto, la maggior parte dei quali erano lavoratori della Provincia di Terni. Per tale ragione l'attività di sorveglianza sanitaria è stata affidata al Servizio di Prevenzione e Sicurezza negli Ambienti di Lavoro dell'Azienda USL di Terni (ex USL 4); i lavoratori della Provincia di Perugia, molto meno numerosi, sono stati visitati presso l' INAIL di Perugia.

Il programma di sorveglianza sanitaria aveva i seguenti obiettivi:

1. effettuare la diagnosi delle principali patologie correlate all'asbesto comprendenti l'asbestosi, la pleurite essudativa acuta e cronica, le placche pleuriche, l'ispessimento pleurico diffuso, il mesotelioma pleurico e il tumore al polmone;
2. assistere il soggetto con patologia correlata all'asbesto nell'avvio del percorso medico legale per il riconoscimento di malattia professionale;
3. favorire l'informazione, il sostegno psicologico e la promozione della cessazione dell'abitudine al fumo;
4. migliorare la conoscenza epidemiologica delle malattie correlate all'asbesto.

Scopo del presente lavoro è quello di valutare, a distanza di 6 anni dall'avvio del programma di sorveglianza sanitaria, i risultati ottenuti al fine di giungere ad un nuovo protocollo che possa contemperare l'esigenza di sufficiente sensibilità e specificità del percorso diagnostico per la patologia asbesto-correlata e quella di costo-efficacia, alla luce delle più recenti acquisizioni scientifiche.

Materiali e metodi

Coorte di lavoratori inclusi nel programma di sorveglianza sanitaria

Sono stati selezionati 1335 lavoratori "ex esposti" ad amianto per più di 20 anni, estratti dagli elenchi INAIL dei soggetti a cui sono stati erogati i benefici previdenziali ai sensi dell'art. 13 comma 8 della legge 257/1992; 1082 lavoratori risiedevano nella provincia di Terni e 253 nella provincia di Perugia (tabella 1).

Tabella 1 Distribuzione per età della coorte dei 1082 lavoratori dell'elenco INAIL nella provincia di Terni

Classe di età	N.°	%
41-50	2	0,2
51-60	135	12,5
61-70	687	63,5
71-80	225	20,8
81-90	31	2,9
>90	2	0,2
Totale	1082	100,0

Preliminarmente sono stati contattati i rappresentanti dei medici di medicina generale per fornire informazioni relative al protocollo diagnostico previsto. A ciascun medico di medicina generale è stata inviata una lettera con la lista degli assistiti inclusi nell'elenco INAIL, le informazioni relative al protocollo diagnostico e l'invito a sensibilizzare i propri assistiti, che sono stati reclutati solo successivamente.

Dal marzo 2007 alla fine del 2010 sono stati convocati con lettera tutti i 1335 soggetti presenti nell'elenco INAIL per essere inclusi nel programma di sorveglianza sanitaria.

L'adesione al protocollo sanitario è stata complessivamente pari al 30,5% (407 soggetti dei 1335 reclutati attivamente)(tabella 2).

Tabella 2 Adesione al programma di sorveglianza sanitaria

	Ambulatorio SPSAL Terni	Ambulatorio INAIL Perugia	Totale
N° soggetti reclutati attivamente (elenco INAIL)	1082	253	1335
N° soggetti reclutati attivamente che hanno aderito al programma di sorveglianza sanitaria	345	62	407
% di adesione al programma di sorveglianza sanitaria	31,9	24,5	30,5

Nel corso del tempo la coorte individuata inizialmente si è ampliata per l'accesso spontaneo agli ambulatori del servizio PSAL di Terni di lavoratori che sono stati arruolati se rispondevano a un dei seguenti criteri di inclusione:

- certificazione dell' INAIL di pregressa esposizione ad amianto fra i 10 e i 20 anni;
- sentenza di riconoscimento dei benefici previsti dalla L. 257/1992 in sede di procedimento civile in seguito al ricorso del lavoratore contro il parere dell'INAIL;
- accertata pregressa esposizione ad amianto (conoscenza dei cicli produttivi nelle aziende del territorio, pareri espressi dalla ConTARP INAIL per lavoratori impiegati nelle stesse mansioni).

Protocollo diagnostico

Il protocollo diagnostico prevedeva una prima visita e un follow-up (figura 1):

Prima visita

I livello diagnostico

- anamnesi patologica e lavorativa, raccolta mediante un questionario standardizzato a risposte chiuse;
- esame obiettivo mirato all'apparato cardio-respiratorio;
- radiografia del torace in due proiezioni (RxT) letta in sequenza da due lettori B-reader con metodo ILO BIT;
- esame spirometrico di base (curva flusso-volume) eventualmente integrato dallo studio del volume residuo, con spirometro a campana (valori di riferimento CECA 71);
- test di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (single breath);
- dosaggio della mesotelina sierica con metodo ELISA.

In caso di diagnosi discordante rispetto a presenza/assenza di patologia asbesto-correlata fra i due lettori, il radiogramma veniva riletto da un terzo lettore B reader.

II livello diagnostico

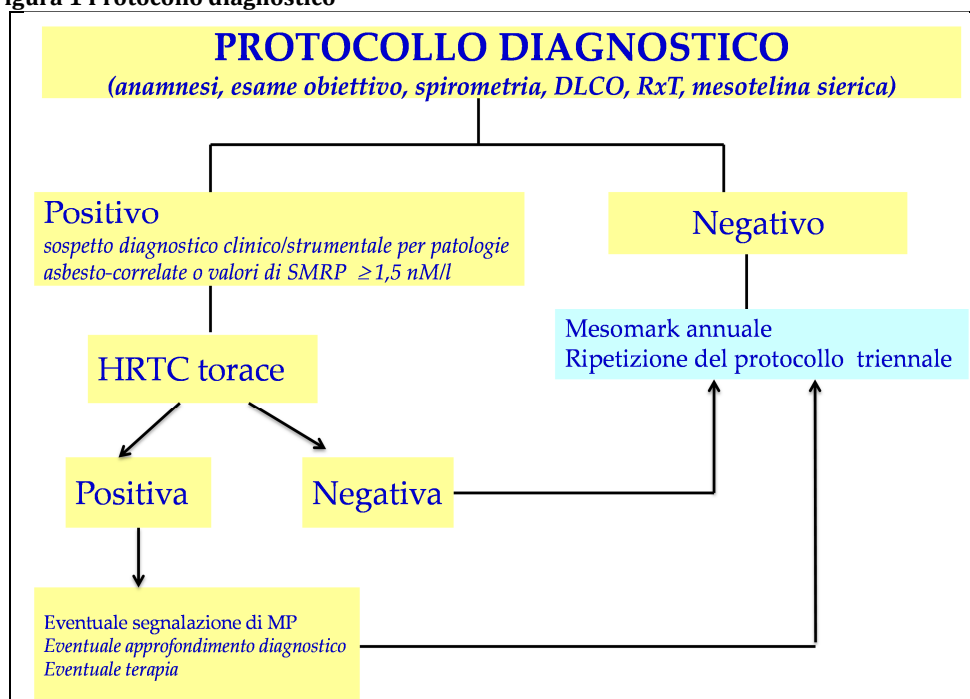
In caso di positività degli accertamenti del I livello, in particolare per sospetto diagnostico di patologia asbesto-correlata (anche per valori di mesotelina sierica $\geq 1,5$ nM/l, confermata ad un controllo dopo tre mesi) si effettuava un approfondimento diagnostico con HRTC del torace.

In caso di negatività degli accertamenti del primo livello e del secondo livello il soggetto veniva avviato al follow-up come sotto specificato.

Follow-up

- dosaggio della mesotelina sierica con metodo ELISA ogni anno;
- visita di follow-up con ripetizione di quanto indicato nella prima visita ogni tre anni.

Figura 1 Protocollo diagnostico



Coorte di lavoratori sottoposti a sorveglianza sanitaria

Complessivamente dal marzo 2007 al 31 dicembre 2012, 802 lavoratori hanno avuto accesso al programma di sorveglianza sanitaria (740 presso l'ambulatorio del SPSAL di Terni e 62 presso l'ambulatorio INAIL di Perugia); di questi circa la metà si sono presentati spontaneamente (tabella 3)

Tabella 3 N° di soggetti visitati nelle due sedi

	N° soggetti visitati presso ambulatorio SPSAL Terni	N° soggetti visitati presso ambulatorio INAIL Perugia	N° soggetti visitati in totale	%
Elenco INAIL	347	62	409	51
Accesso spontaneo	393		393	49
Totale	740	62	802	100

A distanza di tre anni dalla prima visita 467 soggetti (il 58% del totale) sono stati sottoposti alla visita di follow up (tabella 4); l'adesione alla visita di follow up è stata circa l'85% (467 su 802 soggetti al 31 dicembre 2012).

Tabella 4 N° di lavoratori sottoposti a prima visita e a visita di follow up per anno

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Totale
I visita	161	288	99	118	72	64	802
I visita di follow up				90	206	171	467

Complessivamente sono state eseguite 1269 visite mediche, 1184 radiografie del torace, 1215 spirometrie, 864 tests di diffusione alveolo capillare del CO, 1883 dosaggi di mesotelina sierica e 385 HRTC torace (tabella 5).

Tabella 5 Numero di visite mediche e accertamenti eseguiti dal 2007-2012

	I visita	Follow up	Totale
Visita medica	802	467	1269
Rx del torace	747	437	1184
Spirometria	783	431	1215
Diffusione CO	433	431	864
Mesotelina sierica	802	1081	1883
HRTC Torace	193	192	385

L'età media dei lavoratori sottoposti a sorveglianza sanitaria era di 64 anni ($SD \pm 6,8$) e oltre la metà di questi si collocava nella fascia di età dai 61 ai 70 anni (tabella 6). Il 13,5 % dei lavoratori erano fumatori, il 50,2 % ex fumatori, il 35,2 % non fumatori (tabella 7).

Tabella 6 Distribuzione dei lavoratori per classe di età

Classe di età	N°	%
41-50	17	2,1
51-60	215	26,8
61-70	439	54,7
71-80	119	14,8
81-90	12	1,5
Totale	802	100,0

Tabella 7 Distribuzione dei lavoratori per abitudine al fumo

Abitudine al fumo	N°	%
EX	403	50,2
F	108	13,5
NF	282	35,2
Missing	9	1,1
Totale	802	100,0

L'anzianità media di esposizione ad amianto era pari a 24 anni e il 44% dei soggetti era stato esposto ad amianto per un periodo fra i 21 e i 30 anni (tabella 8).

Tabella 8 Distribuzione dei lavoratori per anni di esposizione ad amianto

Anni di esposizione ad amianto	N°	%
<=10	17	2,1
11-20	241	30,0
21-30	356	44,4
>30	124	15,5
>20	64	8,0
Totale	802	100,0

La maggior parte dei lavoratori proveniva da tre settori produttivi ben rappresentati nel territorio della provincia di Terni: la siderurgia (55,3%), la chimica (20,9%) e il metalmeccanico (12,8%)(tabella 9). Nella siderurgia e nel metalmeccanico l'amianto è stato utilizzato come termo-coibentante per le lavorazioni (forni di fusione, lungo le linee di produzione a caldo, per l'isolamento delle tubazioni per il trasporto di fluidi, sotto forma di teli utilizzati per il raffreddamento graduale di manufatti o durante le operazioni di saldatura) e per la protezione dei lavoratori da fonti di calore (guanti, teli o grembiuli). Nell'industria chimica l'amianto è stato diffusamente utilizzato come coibentante di impianti e tubazioni per il trasporto di fluidi "caldi" (produzione materie plastiche, industria dei fertilizzanti, produzione elettrodi di grafite) e come materia prima per la produzione di linoleum.

Tabella 9 Distribuzione dei lavoratori per settore produttivo

	N°	%
SIDERURGIA	445	55,3
CHIMICA	168	20,9
METALMECCANICO	103	12,8
EDILIZIA	36	4,5
DISTR. ENERGIA	13	1,6
AUTORIPARAZIONI	9	1,1
TRASPORTI	6	0,7
INDUSTRIA ALIMENTARE	4	0,5
ALTRO	18	2,2
Totale	802	100,0

Risultati

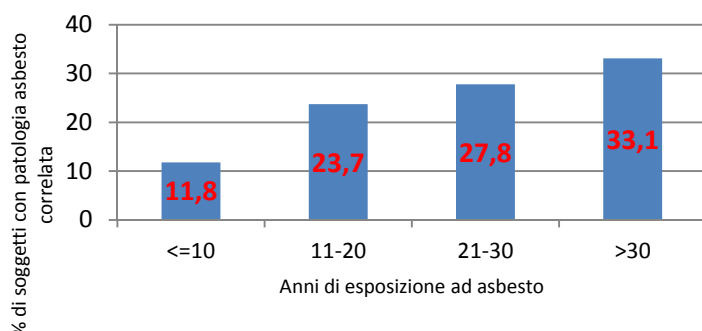
Il programma di sorveglianza sanitaria ha evidenziato la patologia asbesto-correlata in 202 lavoratori (pari al 25,3 % del totale di quelli arruolati). Il 4% del totale dei lavoratori visitati era affetto da asbestosi e il 20% da placche pleuriche; sono stati rilevati inoltre 3 mesoteliomi e 7 carcinomi polmonari (tabella 10).

Tabella 10 Distribuzione del numero di patologie asbesto correlate diagnosticate

Patologia	N	%
Asbestosi	32	4,0
Asbestosi	30	
Asbestosi e atelettasia rotonda	2	
Placche pleuriche	160	20,0
Placche pleuriche	124	
Placche pleuriche e asbestosi	35	
Placche pleuriche e atelettasia rotonda	2	
Mesotelioma	3	0,4
Mesotelioma peritoneale e placche pleuriche	1	
Mesotelioma pleurico	1	
Mesotelioma pleurico e placche pleuriche	1	
Carcinoma polmonare	7	0,9
CR polmonare e asbestosi	1	
CR polmonare e placche pleuriche	1	
CR polmonare, placche pleuriche e asbestosi	1	
Carcinoma polmonare	4	
Totale soggetti con patologia	202	25,3
Totale soggetti sottoposti a visita	802	100,0

Come atteso, la percentuale di soggetti affetti da patologia asbesto-correlata era proporzionale alla durata di esposizione ad asbesto, pari all'11,8% in coloro che erano stati esposti per meno di 10 anni, al 23,7% per esposizione fra 11 e 20 anni, al 27,8% per esposizione fra i 21 e i 30 anni, fino a raggiungere il 33,1% sopra i 30 anni di esposizione (figura 2).

Figura 2 Percentuale di soggetti con patologia asbesto-correlata per durata di esposizione ad asbesto



Oltre il 50% dei soggetti risultati affetti da patologia asbesto-correlata aveva svolto la propria attività lavorativa nel settore della siderurgia, il 25% circa nel settore dell'industria chimica, il 13% nel settore metalmeccanico e il 3% circa in edilizia (tabella 11).

Tabella 11 Soggetti positivi a patologie asbesto-correlate per settore produttivo

	N°	%
SIDERURGIA	106	52,5
CHIMICA	51	25,2
METALMECCANICO	26	12,9
EDILIZIA	7	3,5
ALTRO	12	5,9
TOTALE	202	100,0

Analisi delle diagnosi dei diversi accertamenti radiologici

Per ciascun soggetto è stata valutata la corrispondenza nella diagnosi rispetto alla patologia asbesto-correlata tra le letture della radiografia del torace da parte dei due lettori B reader. Le due letture sono state considerate *concordanti* se vi era la stessa diagnosi in termini di presenza o assenza della patologia asbesto-correlata; sono state considerate invece *discordanti* nel caso in cui uno dei due lettori diagnosticava una patologia asbesto-correlata e l'altro lettore un'altra patologia o l'assenza di patologia.

Sono state inoltre confrontate le diagnosi fondate sulla radiografia del torace con quelle basate sulla HRTC del torace. Analogamente a quanto definito per la radiografia del torace, i referti sono stati considerati *concordanti* quando avevano la stessa diagnosi in termini di presenza o assenza della patologia asbesto-correlata; al contrario i due referti sono stati considerati *discordanti* nel caso in cui una delle diagnosi era di patologia asbesto correlata e l'altra di un'altra patologia o di assenza di patologia.

1. Concordanza del referto della radiografia del torace fra i due lettori B reader

La valutazione dei referti della prima e seconda lettura della radiografia del torace eseguita alla **prima visita** ha mostrato che i due lettori concordavano sulla presenza/assenza di una patologia asbesto-correlata nel 95,5% dei casi (pari a 636 referti); la percentuale di diagnosi che discordavano era del 4,5% (pari a 30 referti) (tabella 12).

Tabella 12 Rx torace: diagnosi alla prima e alla seconda lettura - prima visita

		II LETTURA			
		Patologia asbesto-correlata	Altra patologia o nella norma	Non effettuata	Totale
I LETTURA	Patologia asbesto-correlata	65	26	26	117
	Altra patologia o nella norma	4	571	55	630
	Non effettuata			55	55
	Totale	69	597	136	802

LETTURA	N		N totale	%
Concordanti	65	571	636	95,5
Discordanti	4	26	30	4,5
Totale		666	666	100

Analoghi risultati sono stati evidenziati alla **visita di follow up**, anche se la percentuale di diagnosi concordanti fra i due lettori è risultata inferiore (85,4% pari a 309 referti) (tabella 13).

Tabella 13 Rx torace: diagnosi alla prima e alla seconda lettura - visita di follow up

		II LETTURA			
		Patologia asbesto-correlata	Altra patologia o nella norma	Non effettuata	Totale
I LETTURA	Patologia asbesto-correlata	110	47	28	185
	Altra patologia o nella norma	6	199	68	273
	Non effettuata			344	344
	Totale	116	246	440	802

LETTURA	N		N totale	%
Concordanti	110	199	309	85,4
Discordanti	6	47	53	14,6
Totale		666	666	100

Complessivamente la percentuale di referti concordanti fra la prima e seconda lettura è risultata pari al 91,9% dei casi (pari a 945 referti), mentre nell'8,1% dei casi (pari a 83 referti) vi era discordanza (tabella 14).

Tabella 14 Rx torace: diagnosi alla prima e alla seconda lettura (prima visita e follow-up)

		II LETTURA		
		Patologia asbesto-correlata	Nella norma o altra patologia	Totale
I LETTURA	Patologia asbesto-correlata	175	73	248
	Nella norma o altra patologia	10	770	780
	Totale	185	843	1028

LETTURA	N		N totale	%
Concordanti	175	770	945	91,9
Discordanti	10	73	83	8,1
Totale			1028	100

2. Concordanza dei referti della RxT e della HRTC torace

Alla **prima visita** 192 soggetti (pari al 24% di quelli sottoposti a visita) sono stati sottoposti a HRTC torace. Le diagnosi della RxT e della HRTC del torace concordavano in termini di presenza/assenza di patologia asbesto-correlata nel 60,8% dei casi (pari a 93 referti). La percentuale di diagnosi che discordavano era del 39,2% (pari a 60 referti) (tabella 15)

Tabella 15 Diagnosi alla RxT e alla HRTC torace alla prima visita

		HRTC torace			
		Patologia asbesto-correlata	Nella norma o altra patologia	Non effettuata	Totale
RxT	Patologia asbesto-correlata	54	36	30	120
	Nella norma o altra patologia	24	39	573	627
	Non effettuata	24	25	6	55
	Totale	102	100	609	802

DIAGNOSI	N		N totale	%
Concordanti	54	39	93	60,8
Discordanti	24	36	60	39,2
Totale			153	100

Alla **visita di follow up** 192 soggetti (pari al 41% di quelli sottoposti a visita) sono stati sottoposti a HRTC del torace. I risultati in termini di concordanza/discordanza per patologia asbesto-correlata nelle diagnosi basate sulla RxT e quelle con HRTC del torace sono simili a quelle della prima visita (concordanza nel 58,0%, discordanza nel 42,0%) (tabella 16).

Tabella 16 Diagnosi alla RxT e alla HRTC torace alla visita di follow-up

		HRTC torace			
		Patologia asbesto-correlata	Nella norma o altra patologia	Non effettuata	Totale
RxT	Patologia asbesto-correlata	60	62	31	153
	Nella norma o altra patologia	6	34	244	284
	Non effettuata	15	15	335	365
	Totale	81	111	610	802

DIAGNOSI	N		N totale	%
Concordanti	60	34	94	58,0
Discordanti	6	62	68	42,0
Totale			162	100

Complessivamente la diagnosi di presenza/assenza di patologia asbesto-correlata con RxT concordava con la diagnosi con HRTC torace in 187 casi pari al 59,4% (tabella 17). I casi discordanti sono stati complessivamente pari al 40,6%.

Tabella 17 Diagnosi alla RxT e alla HRTC torace (prima visita e follow-up)

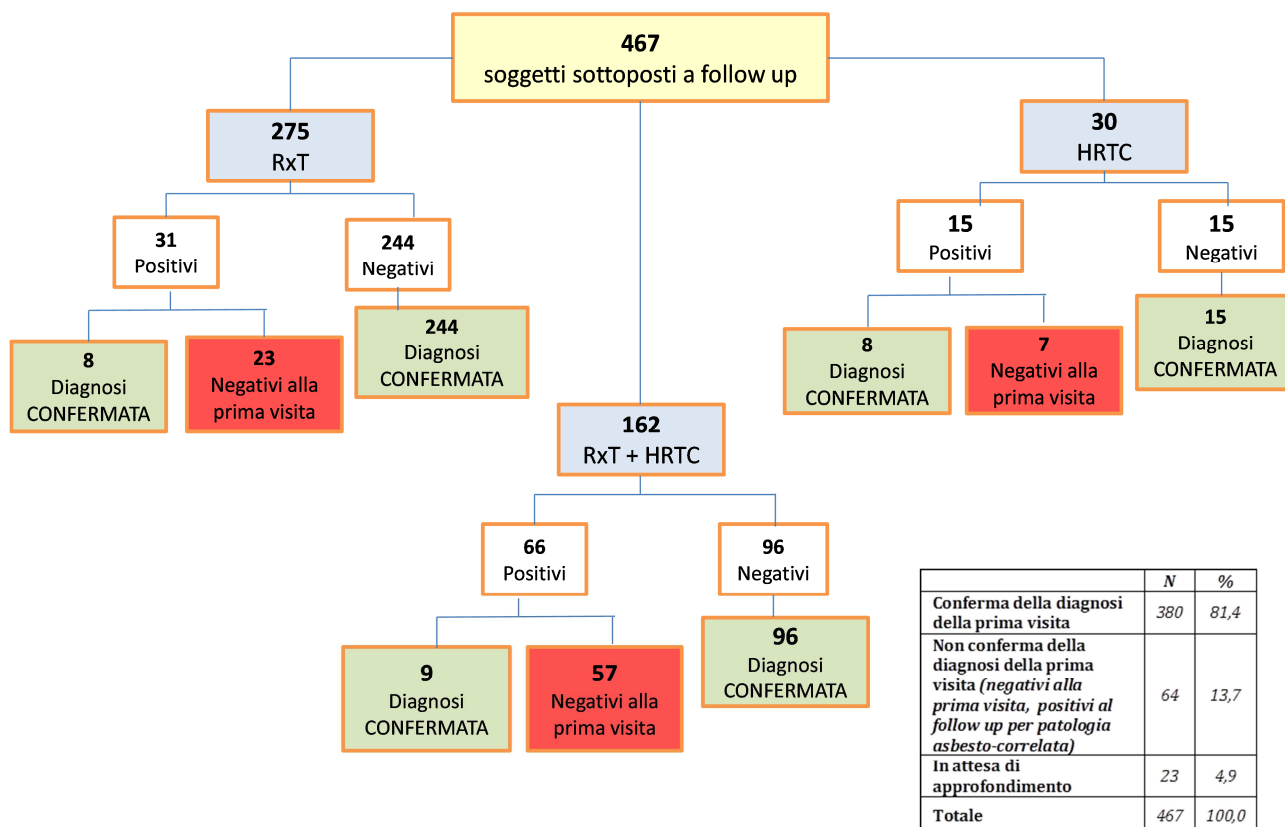
		HRTC		
		Patologia asbesto-correlata	Nella norma o altra patologia	Totale
RxT	Patologia asbesto-correlata	114	98	212
	Nella norma o altra patologia	30	73	103
	Totale	144	171	315

LETTURA	N		N totale	%
Concordanti	114	73	187	59,4
Discordanti	30	98	128	40,6
Totale	315		315	100

Diagnosi alla prima visita e alla visita di follow-up

Come evidenziato dalla figura 3 dei 467 soggetti sottoposti alla visita di follow-up, 275 hanno eseguito solo la RxT, 30 solo la HRTC torace e 162 entrambi gli accertamenti. Nella maggior parte dei casi la visita di follow-up ha portato alla conferma della diagnosi della prima visita (81,4%), ma in 64 casi, pari al 13,7% del totale dei soggetti, ha dato esiti discordanti rivelando la presenza di patologia asbesto-correlata non diagnosticata alla prima visita. Per 23 casi in cui la RxT del follow-up evidenziava una patologia asbesto-correlata non diagnosticata alla prima visita, non è possibile esprimersi in quanto, alla data del 31 dicembre 2012, la diagnosi non era stata ancora confermata con HRTC torace.

Figura 3 Diagnosi confermate e nuovi casi di patologia asbesto-correlata al follow-up



Analisi dei risultati degli esami spirometrici

Sono stati sottoposti ad esame spirometrico 777 soggetti, (in 25 soggetti non è stato possibile eseguire correttamente l'esame); 152 soggetti (pari al 19,6% del totale) presentavano alterazioni spirometriche, 83 di tipo ostruttivo, 62 di tipo restrittivo e 7 di tipo misto (tabella 18).

Tali alterazioni avevano una frequenza significativamente superiore nel gruppo degli ex fumatori e attuali fumatori rispetto ai non fumatori (Chi Square= 17,250, $P < 0,00005$ e OR pari a 1,99, IC 1,30-3,05, $P < 0,001$), mentre non vi erano differenze rispetto all'anzianità lavorativa (OR negli esposti ad amianto per più di 20 anni pari a 1,09 $P > 0,6$).

Tabella 18 Distribuzione alterazioni spirometriche in relazione ad abitudine al fumo ed anni di esposizione

Categorie di esposizione al fumo ed anzianità di esposizione ad asbesto	Ostruzione	Restrizione	Misto	Totale con alterazioni spirometriche	Totale senza alterazioni spirometriche	Totale
EX fumatori	47	29	4	80	308	388
<= 20 anni esposizione	14	6	1	21	96	117
> 20 anni esposizione	33	23	3	59	212	271
Fumatori attuali	22	11		33	71	104
<= 20 anni esposizione	12	3		15	29	44
> 20 anni esposizione	10	8		18	42	60
Non fumatori	13	20	3	36	240	276
<= 20 anni esposizione	4	6		10	78	88
> 20 anni esposizione	9	14	3	26	162	188
Abitudine al fumo non registrata	1	2		3	6	9
Totali	83	62	7	152	625	777

La frequenza di alterazioni spirometriche era significativamente superiore nel gruppo di soggetti affetti da asbestosi, rispetto a quelli senza asbestosi (Chi Square = 10,639, $P < 0,005$); tale rilievo non veniva influenzato dall'abitudine al fumo (Chi Square = 0,446, $P > 0,5$) (tabella 19).

Tabella 19 Distribuzione alterazioni spirometriche in relazione alla diagnosi di patologie asbesto-correlate

	Risultato esami spirometrici			Totale con alterazioni spirometriche	Totale senza alterazioni spirometriche	Totale
	Ostruzione	Restrizione	Misto			
Assenza patologie	57	37	3	97	483	580
Fumatori + ex fumatori	46	27	1	74	295	369
Non fumatori	11	10	2	23	188	211
Patologie non asbestosi	19	10	4	33	93	126
Fumatori + ex fumatori	17	6	3	26	57	83
Non fumatori	2	4	1	7	36	43
Asbestosi	6	13	0	19	44	63
Fumatori + ex fumatori	6	7	0	13	28	41
Non fumatori	0	6	0	6	16	22
Totali	82	60	7	149	620	769

In 99 soggetti (12,7%) si è evidenziata una riduzione della diffusione del monossido di carbonio (CO); la frequenza di tale alterazione è significativamente superiore nel gruppo dei soggetti con asbestosi rispetto ai soggetti senza asbestosi (Chi Square = 65,966, $P < 0,00001$); la probabilità di avere una riduzione della diffusione del CO nei soggetti con asbestosi rispetto ai soggetti con altra diagnosi è risultata significativamente aumentata (OR = 8,54, IC 3,86-19,27, $P < 0,00001$), così come rispetto a quelli senza patologia (OR = 10,55, IC 5,79-19,27, $P < 0,00001$) (tabella 20).

Tabella 20: Distribuzione alterazioni diffusione CO in relazione alla diagnosi di patologie asbesto-correlate

	Diffusione CO ridotta	NEG	Totale
Asbestosi	33	32	65
Patologie non asbestosi	14	116	130
Assenza patologia	52	532	584
Totale complessivo	99	680	779

Analisi dei risultati del dosaggio della mesotelina sierica

Complessivamente sono stati eseguiti 1880 dosaggi di mesotelina sierica, di cui 800 alla prima visita, 575 al successivo controllo annuale, 359 al terzo controllo annuale, 134 al quarto controllo annuale e 12 al quinto controllo annuale (tabella 21).

Tabella 21 N dosaggi mesotelina sierica per ordine di visita

	N
M1	800
M2	575
M3	359
M4	134
M5	12
Totale	1880

La mesotelina sierica è stata considerata significativamente elevata se $\geq$ a 1,5 Nmol/L; in questi casi il protocollo diagnostico prevedeva la ripetizione del dosaggio a tre mesi e, alla conferma del superamento del valore cut off, il soggetto veniva sottoposto a HRTC del torace. I risultati sono descritti dalla tabella 22. Rispetto ai soggetti positivi per patologia asbesto correlata, la mesotelina sierica è risultata al di sopra del cut off nel 29,9% dei casi, mentre nei soggetti negativi per patologia asbesto correlata nel 18,8%.

Tabella 22 Concentrazione di mesotelina sierica per patologia

Mesotelina sierica Nmol/L	Con patologia da asbesto		Senza patologia da asbesto		Totale	
	N°	%	N°	%	N°	%
<1,5	324	70,1	1152	81,2	1476	78,5
$\geq$ 1,5	138	29,9	266	18,8	404	21,5
	462	100,0	1418	100,0	1880	100,0

Dall'analisi dei dati a disposizione il test alla mesotelina per l'individuazione della patologia asbesto-correlata (cut off a 1,5 Nmol/L) è risultato a bassa sensibilità, pari al 30% e specificità pari all'81%, con un valore predittivo negativo pari al 78% (tabella 23).

Tabella 23 Test della mesotelina sierica

	IC95%		
Sensibilità	0,30	0,25	0,34
VPP	0,34	0,30	0,39
Specificità	0,81	0,78	0,85
VPN	0,78	0,76	0,80

Considerazioni

Un programma di sorveglianza sanitaria in una popolazione a rischio deve garantire l'offerta di interventi di efficacia dimostrata e con effetti avversi collaterali proporzionati rispetto al vantaggio atteso ed evitare l'esecuzione di accertamenti inappropriati e il possibile rischio di indurre nella popolazione target aspettative o preoccupazioni infondate.

Diverse Regioni in questi anni hanno avviato programmi di sorveglianza sanitaria per gli ex- esposti ad amianto con protocolli estremamente eterogenei, che vanno dall'offerta di un intervento di informazione e counselling, all'esecuzione di accertamenti diagnostici approfonditi.

Nella Regione Umbria è stata sottoposta a sorveglianza una casistica di oltre 800 lavoratori, di cui più della metà ha eseguito anche il primo follow-up. I risultati dimostrano che il programma di sorveglianza sanitaria ha consentito la diagnosi di patologie asbesto-correlate nel 24% dei soggetti; si sottolinea come tali patologie non erano state diagnosticate in precedenza nonostante molti dei soggetti della coorte fossero stati già sottoposti ad accertamenti radiologici in passato. Si conferma così l'ipotesi che la dimensione epidemiologica di tali patologie, spesso clinicamente silenti o in stadio iniziale, è probabilmente sottostimata e la conseguente necessità di continuare a monitorare tali patologie utilizzando criteri diagnostici sempre più sensibili, validati e standardizzati.

Il programma di sorveglianza sanitaria ha però evidenziato alcune criticità.

Considerando tutti i radiogrammi del torace eseguiti (prima visita e visita di follow-up) la percentuale di concordanza fra i due lettori B reader è risultata pari a circa il 91%, quindi complessivamente molto buona; al contrario la concordanza fra la diagnosi con radiografia del torace e quella con HRTC del torace è risultata pari al 59%. La tipologia di protocollo adottato, che prevede l'uso della HRTC torace solo per l'approfondimento diagnostico nel caso di sospetto diagnostico di patologia asbesto-correlata, non consente di quantificare i casi "falsi negativi" alla radiografia del torace. Tuttavia l'analisi delle diagnosi alla visita di follow-up in confronto con quelle della prima visita ha permesso di ottenere informazioni rispetto alla possibile sottostima del fenomeno della patologia asbesto-correlata dovuta all'utilizzo della radiografia del torace; infatti si è evidenziato che per il 14% circa dei soggetti è stato necessario un secondo controllo e soprattutto l'esecuzione della HRTC torace per giungere alla diagnosi di patologia asbesto-correlata, che, in sostanza, non era stata rilevata alla prima visita.

I risultati ottenuti mettono quindi in dubbio l'utilizzo della radiografia del torace, seppure refertata con doppia lettura ILO Bit, quale accertamento "filtro" per destinare o meno il soggetto ad approfondimento diagnostico.

Questi risultati sono in accordo con quanto emerso da diversi studi che hanno dimostrato la bassa sensibilità della radiografia del torace per la patologia pleurica rispetto alle diagnosi dei reperti istologici autoptici (2); anche la specificità è risultata piuttosto bassa, soprattutto a causa di false positività legate all'accumulo di grasso extra-pleurico che può mimare placche pleuriche non calcificate (12). Ross sottolinea il basso valore predittivo positivo della radiografia del torace (< 50%) per l'asbestosi (17).

Numerosi studi recenti hanno dimostrato come la sensibilità e la specificità della TC del torace sono significativamente superiori a quelle della radiografia del torace per la diagnosi delle patologie asbesto-correlate non neoplastiche (9,11,19, 20). Soulat ha evidenziato che la prevalenza di placche sulle radiografie era del 33% (56/170) contro il 66.5 % (113/170) in High Resolution CT (16). Stesse considerazioni rispetto alla superiore sensibilità e specificità della TC del torace rispetto alla radiografia del torace valgono anche nella diagnosi di asbestosi.

Tuttavia, nonostante la HRCT possa essere considerata la tecnica gold standard per la valutazione non invasiva delle patologie non neoplastiche asbesto-correlate, una review sull'argomento (8) evidenzia come, soprattutto per quadri pleurici ed interstiziali sfumati come quelli di attuale rilievo, vi sia una grande variabilità inter-osservatori nella diagnosi di placche pleuriche e asbestosi, che dimostra la necessità di una adeguata formazione dei radiologi e l'importanza di definire criteri di quantificazione standardizzati per le alterazioni evidenziate alla HRTC analoghi a quelli ILO BIT usati per la refertazione della RxT, al fine di evitare bias di interpretazione. Sebbene sia disponibile un documento di consenso per l'interpretazione delle immagini HRCT (10), questo non ha ancora ottenuto l'approvazione dell'ILO.

Il dosaggio della mesotelina sierica nel follow up dei soggetti ex esposti ad amianto ha mostrato dei notevoli limiti: l'esigua casistica di mesoteliomi diagnosticati nella nostra coorte non consente di trarre conclusioni rispetto all'uso di questo test per la diagnosi precoce di mesotelioma o per la diagnosi differenziale fra il mesotelioma e la patologia pleurica benigna. Si rileva però che i tre casi di mesoteliomi diagnosticati radiologicamente e confermati istologicamente avevano valori del marcatore inferiori a 1,5 nMl/l, mentre, al contrario, soggetti con persistenti valori eccedenti il limite di riferimento, negli anni in studio, non hanno evidenziato alterazioni radiologicamente e clinicamente evidenti di patologie pleuriche. Considerando le patologie asbesto-correlate complessivamente, non sono emerse correlazioni sufficienti fra i livelli di mesotelina sierica misurati e la presenza di tali patologie: il test è risultato poco sensibile e con una specificità e un valore predittivo negativo insufficienti.

Va sottolineato che ad oggi nel caso del mesotelioma pleurico non sono disponibili strumenti di diagnosi precoce né con accertamenti radiologici né con biomarkers dotati di sufficiente validità e predittività e mancano ancora evidenze d'impatto favorevole di una diagnosi precoce sulla mortalità. Non vi sono quindi evidenze scientifiche sufficienti che giustifichino l'avvio di campagne di diagnosi precoce di tale neoplasia (1,5,6,7,14, 16).

Diversamente dal mesotelioma nel caso di tumore al polmone è molto più concreta la possibilità di prevenzione secondaria, soprattutto se destinata a particolari gruppi di soggetti ad elevato rischio (3,4). Nel 2011, negli Stati Uniti il National Lung Screening Trial (NLST), il più grande studio sinora avviato sull'argomento, che ha coinvolto oltre 50.000 soggetti fra i 55 e i 74 anni forti fumatori (almeno 30 packs years) o ex fumatori (che hanno smesso di fumare da non più di 15 anni), ha evidenziato una riduzione del 20% della mortalità per tumore del polmone nel gruppo di soggetti sottoposti a TC spirale a bassa dose all'anno per tre anni, rispetto al gruppo di soggetti sottoposti a radiografia del torace (15). Il numero di soggetti da sottoporre a screening per evidenziare un caso di tumore al polmone (NNS, Number needed to screen) è risultato comparabile a quello dello screening per CR mammella o per CR colon (13).

Queste prospettive per la diagnosi precoce del tumore al polmone debbono sicuramente essere tenute in grande considerazione nella ridefinizione del protocollo di sorveglianza sanitaria nella popolazione di lavoratori a rischio per pregressa esposizione ad asbesto.

Bibliografia

1. Amati M. et al. Profiling tumor-associated markers for early detection of malignant mesothelioma: an epidemiologic study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; Jan; 17(1): 163-70.
2. American Thoracic Society. Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 691-715.
3. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA*. 2007 Mar 7;297(9):953-61.
4. Bach PB, Niewoehner DE, Black WC. Screening for lung cancer. The guidelines. *Chest* 2003; 123 (1) supplement: 83s-88s.
5. Bayram M. et al. Serum biomarkers in patients with mesothelioma and pleural plaques and healthy subjects exposed to naturally occurring asbestos. *Lung* 2013; oct 30.
6. Berry G, Newhouse ML, Antoinis P. Combined effect of asbestos and smoking on mortality from lung cancer and mesothelioma in factory workers. *Br J Ind Med* 1985; 42: 12-48
7. Creaney J et al. Comparison of osteopontin, megakaryocyte potentiating factor, and mesothelin proteins as markers in the serum of patients with malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2008; 3: 851-857.
8. Ferretti g. What are the tools for post-occupational follow-up, how should they be performed and what are their performance, limits and benefits/risk ratio? *Chest X-ray and CT scan. Rev Mal Respir* 2011 Jun; 28(6): 761-72.
9. Kishimoto T. et al, The prevalence of pleural plaques and/or pulmonary changes among construction workers in Okayama Japan. *Am J Ind Med*, 37 (3) (2000), pp. 291-295.
10. Kusaka Y, Hering KG, Parker JE. International classification of HRCT for occupational and environmental respiratory disease. Springer editore, 2005.
11. Lebedova J. et al, Lung function impairment in relation to asbestos-induced pleural lesions with reference to the extent of the lesions and the initial parenchymal fibrosis. *Scand J Work Environ Health*, 29 (5) (2003), pp. 388-395.
12. Lee G et al. Comparison of chest digital tomosynthesis and chest radiography for detection of asbestos-related pleuropulmonary disease. *Clin Radiol* 2013 aprl;68(4):376-82.

13. Linda L. et al Screening for Lung cancer with low dose Computed Tomography: a systematic review to update the U.S. preventive task force recommendation. *Ann Int Med* 2013; 159:411-420.
14. Muley T. et al. Combination of mesothelin and CEA significantly improves the differentiation between malignant pleural mesothelioma, benign asbestos disease , and lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013 jul; 8(7): 947-51.
15. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365:395-409.
16. Rosario CM et al. Mesothelioma – Update on diagnostic strategies. *Clin Pulm Med* 2012 november; 19(6): 282-288.
17. Ross RM. The clinical diagnosis of asbestosis in this century requires more than a chest radiograph. *Chest* 2003; 124(3): 1120-8.
18. Soulat JM, High-resolution computed tomography abnormalities in ex-insulators annually exposed to asbestos dust *Am J Ind Med*, 36 (6) (1999), pp. 593–601.
19. Tiitola M. et al, Computed tomography of asbestos-related pleural abnormalities. *Int Arch Occup Environ Health*, 75 (4) (2002), pp. 224–228.
20. Van Cleemput J et al, Surface of localized pleural plaques quantitated by computed tomography scanning: no relation with cumulative asbestos exposure and no effect on lung function. *Am J Respir Crit Care Med*, 163 (3 Pt 1) (2001), pp. 705–710.