

QUALE SORVEGLIANZA SANITARIA PER GLI ESPOSTI ALL'AMIANTO? L'ESPERIENZA DELL'UNIVERSITÀ DI SIENA

Sartorelli P, Romeo R., Sisinni AG, Paolucci V

Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche e Neuroscienze – Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Siena

Riassunto

La sorveglianza sanitaria degli ex-esposti ad amianto è costituita da un complesso di accertamenti sanitari periodici finalizzati alla tutela della salute dei lavoratori. Spesso la sorveglianza sanitaria viene confusa con gli screening antitumorali, mentre al contrario di tali attività non prevede un protocollo rigido di accertamenti standard a cui sottoporre una popolazione di asintomatici, ma la valutazione dello stato di salute del singolo lavoratore attraverso accertamenti sanitari mirati in rapporto al rischio cancerogeno. Indipendentemente dall'inserimento dei lavoratori in programmi futuri di sorveglianza sanitaria, si rende indispensabile sottoporre tutti gli ex-esposti ad una prima valutazione clinico-strumentale per la diagnosi di eventuali patologie asbesto-correlate e la caratterizzazione del rischio da amianto nel singolo lavoratore. In particolare quest'ultima assume grande importanza dato che condiziona sostanzialmente l'approccio diagnostico, nonché l'eventuale programma di sorveglianza sanitaria.

In tal senso da anni presso la Medicina del Lavoro dell'Università di Siena (Centro di Riferimento Regionale Toscano per le Malattie Professionali) vengono studiati gli indicatori biologici di dose per stimarne l'affidabilità nella diagnostica delle patologie asbesto-correlate e nella sorveglianza sanitaria degli ex-esposti. Nell'articolo sono sintetizzati i risultati di una recente indagine oggetto della relazione presentata al 75° Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale (SIMLII).

Il significato della sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex-esposti ad amianto

La sorveglianza sanitaria degli ex-esposti ad amianto è costituita da un complesso di accertamenti sanitari periodici finalizzati alla tutela della salute dei lavoratori. Dal D.Lgs. 277/91 in poi la normativa prevede che tale sorveglianza sanitaria debba proseguire anche dopo la cessazione dell'esposizione ad amianto, senza però fare riferimento alla periodicità ed al limite di estensione nel tempo dei controlli clinici, né a chi spettino l'incombenza ed i costi degli accertamenti stessi. Spesso la sorveglianza sanitaria viene confusa con gli screening antitumorali perché può prevedere indagini radiologiche seguendo criteri di rischio/beneficio (in termini radioprotezionistici) e costo/beneficio. Al contrario degli screening tale attività non prevede un protocollo rigido di accertamenti standard a cui sottoporre una popolazione di asintomatici, ma la valutazione dello stato di salute del singolo lavoratore attraverso accertamenti sanitari mirati in rapporto al rischio cancerogeno, secondo le indicazioni di specifiche linee guida e prove di evidenza presenti in letteratura.

Questa confusione in alcuni casi ha creato la giustificazione alla mancata applicazione della legge (peraltro vaga) dato che alla luce delle attuali conoscenze non esistono prove certe dell'efficacia degli screening per cancro polmonare, mentre nel caso del mesotelioma vi è addirittura concordanza sulla loro sostanziale inutilità, anche se la sua diagnosi precoce può consentire l'adozione di nuovi approcci terapeutici palliativi che in futuro potrebbero garantire una maggiore sopravvivenza o almeno una migliore qualità della vita del paziente nel primo periodo. In particolare non esiste accordo sul fatto che l'uso periodico della TAC *low dose* sia effettivamente in grado di allungare la sopravvivenza dal momento della diagnosi di tumore polmonare. Per tale motivo non è possibile raccomandarne l'uso generalizzato negli ex-esposti. Tuttavia, basandosi anche sui risultati di

esperienze italiane (Pira e coll. 2010), appare ragionevole prevedere su base volontaria l'uso periodico di tali indagini in gruppi di lavoratori ad elevato rischio.

Per quanto riguarda la diagnostica della patologia benigna da asbesto si può sostanzialmente fare riferimento ai criteri e linee guida dell'American Thoracic Society per la diagnosi ed il management iniziale delle patologie asbesto-correlate non neoplastiche (ATS 2004). Si deve considerare che un'elevata percentuale di lavoratori ex-esposti asintomatici sottoposti ad accertamenti sanitari risulta affetta da tale tipo di patologia (più del 30% nella casistica Toscana più recente). Nel caso dell'asbestosi la diagnosi precoce consente di limitarne il possibile aggravamento mettendo in atto misure di prevenzione primaria rappresentate dall'eliminazione delle noxae bronchitogene professionali (polveri, gas, fumi e vapori irritanti) ed extraprofessionali (fumo di tabacco).

Indipendentemente dall'inserimento dei lavoratori in programmi futuri di sorveglianza sanitaria, si rende indispensabile sottoporre tutti gli ex-esposti ad una prima valutazione clinico-strumentale per la diagnosi di eventuali patologie asbesto-correlate e la caratterizzazione del rischio da amianto nel singolo caso. Essendo queste ultime nella grande maggioranza dei casi di tipo non-neoplastico il protocollo utilizzato, in presenza di un livello di esposizione elevato e/o dell'abitudine al fumo, insieme all' Rx Torace potrà prevedere l'effettuazione della TAC *low dose* o della *high-resolution computed tomography* (HRCT). Quest'ultima resta l'indagine di elezione nella diagnosi delle patologie interstiziali polmonari e come tale esiste l'indicazione ad utilizzarla quando (ATS 2004):

- lettori esperti non sono d'accordo sulla presenza o meno di alterazioni all' Rx Torace,
- i riscontri dell' Rx Torace non sono chiari,
- sono presenti alterazioni funzionali polmonari,
- sono presenti alterazioni pleuriche estese che possono rendere difficile l'individuazione di alterazioni parenchimali (inizialmente subpleuriche).

Essendo la HRCT più sensibile dell' Rx torace ed in grado tra l'altro di distinguere le lesioni pleuriche dal grasso extrapleurico, può essere prevista in prima istanza in gruppi di lavoratori con esposizione di elevata intensità. In questi casi si dovrà prevederne la ripetizione a distanza di tempo (follow up) solo nei pazienti affetti da interstiziopatia polmonare o placche pleuriche di incerto significato. Per quanto riguarda il management delle piccole lesioni nodulari polmonari di incerto significato clinico, devono essere seguite le indicazioni della letteratura (Henschke e coll. 1999, Macmahon e coll. 2005).

Di grande importanza assume la caratterizzazione del rischio da amianto nel singolo lavoratore dato che condiziona sostanzialmente l'approccio diagnostico, nonché l'eventuale programma di sorveglianza sanitaria da istituire in seguito. Perciò le stesse linee guida ATS prevedono la determinazione dei corpuscoli dell'asbesto nell'espettorato o nel liquido di lavaggio broncoalveolare (*brochoalveolar lavage fluid* – BALF) nei casi in cui esista incertezza sui livelli di esposizione pregressa. Quest'ultima situazione nel nostro Paese si verifica molto frequentemente per cui, in casi selezionati, è di grande utilità per la caratterizzazione del rischio inserire la determinazione dei corpuscoli dell'asbesto nell'espettorato (eventualmente indotto) o nel BALF e/o la determinazione delle fibre nude nel BALF in microscopia elettronica a trasmissione (TEM) o a scansione (SEM) con sonda di microanalisi. Quando l'esame mineralogico del BALF comprende la determinazione delle fibre la sensibilità della metodica aumenta consentendo tra l'altro la definizione del *pattern* espositivo, consentendo di distinguere il crisotilo dagli anfiboli. Essendo tale tecnica non perfettamente riproducibile con conseguenti differenze nei risultati ottenuti in laboratori diversi, risulta realizzabile solo in centri specializzati in possesso di un *data base* sufficientemente ampio comprendente dati di lavoratori professionalmente esposti attraverso i quali valutare il dato ottenuto nei gruppi omogenei di rischio e nel singolo lavoratore (Rogli e coll. 2010).

In definitiva non è accettabile che soggetti a rischio di patologia da asbesto neoplastica e non-neoplastica non siano sottoposti ad un programma di controllo. D'altra parte inserire in screening

specifici lavoratori con esposizione di scarsa rilevanza espone al rischio di falsi positivi che costringono all'effettuazione di accertamenti anche di tipo invasivo con costi non solo sul piano economico ma anche umano. Risulta quindi di fondamentale importanza che i lavoratori ex-esposti ad asbesto siano valutati in un primo controllo clinico in termini generali (clinico-radiologici e funzionali) per la diagnosi ed il riconoscimento delle patologie da asbesto non-neoplastiche ed eventualmente neoplastiche e contemporaneamente alla caratterizzazione dell'esposizione. Al termine delle indagini sarà possibile definire un profilo di rischio individuale che consenta di programmare la sorveglianza sanitaria secondo uno schema graduato associata ad un intervento di *counseling* con particolare riferimento ai fattori di rischio per l'apparato respiratorio. In particolare i controlli sanitari periodici si rendono necessari per i lavoratori ex esposti ad amianto:

- affetti da patologia da asbesto,
- con maggiore concentrazione di fibre/corpuscoli nel BALF,
- con alterazioni funzionali respiratorie,
- con fattori di rischio extraprofessionali (fumo, familiarità).

In linea di massima gli accertamenti periodici annuali sono giustificabili solo nel caso di lavoratori a maggior rischio, mentre per esposizioni meno intense ed in assenza di altri fattori di rischio si possono proporre su base triennale/quadriennale. Non appare opportuno istituire un programma di sorveglianza sanitaria nei lavoratori la cui esposizione ad asbesto sia assimilabile a quella della popolazione generale.

Obiettivi della sorveglianza sanitaria degli ex-esposti ad amianto

Come già detto, al contrario degli screening, gli interventi di sorveglianza sanitaria non possono limitarsi all'effettuazione di protocolli diagnostici standard, ma devono proporsi un serie di obiettivi (riguardanti aspetti preventivi e non solo) di forte impatto sociale quali:

- adesione alle richieste provenienti dai lavoratori ex-esposti e dalle Associazioni a loro vicine,
- caratterizzazione delle pregresse esposizioni ad amianto nei vari settori produttivi,
- incremento del riconoscimento di patologie asbesto-correlate neoplastiche e non-neoplastiche a fini preventivi (prevenzione primaria e secondaria), medico-legali ed epidemiologici,
- approfondimento specialistico del nesso causale tra sospette patologie asbesto-correlate ed esposizione lavorativa,
- utilizzazione di protocolli sanitari specifici per settore e livello di rischio individuale,
- riduzione dei rischi aggiuntivi (in particolare fumo di tabacco) per mezzo di iniziative di *counseling* (prevenzione primaria),
- coinvolgimento attivo di medici curanti e specialisti delle diverse branche,
- supporto psicologico degli ex-esposti, spesso affetti da sindromi ansioso-depressive derivanti dalla condizione di precarietà (vera o presunta) nella quale sono costretti a vivere.

L'esperienza della Medicina del Lavoro dell'Università di Siena

Da alcuni anni presso la Medicina del Lavoro dell'Università di Siena (che costituisce il Centro di Riferimento Regionale Toscano per le Malattie Professionali) vengono studiati gli indicatori biologici di dose (ed ultimamente anche quelli di effetto) per stimarne l'affidabilità nella diagnostica delle patologie asbesto-correlate e nella sorveglianza sanitaria degli ex-esposti (Sartorelli e coll. 2001, Romeo e coll. 2004, Sartorelli e coll. 2006, Sartorelli e coll. 2007) . Un ulteriore obiettivo è quello di definire profili di rischio in vari settori lavorativi sia a livello individuale che di gruppo per l'individuazione protocolli di sorveglianza sanitaria ottimizzati in base al profilo di rischio individuale. Di seguito sono sintetizzati i risultati di una recente indagine (Montomoli e coll. 2012) condotta nell'ambito del progetto "Tutela della salute dei lavoratori ex-esposti ad amianto"

coordinato dalla Direzione generale Diritti di cittadinanza e coesione sociale settore Prevenzione Igiene e Sicurezza sui luoghi di lavoro della Regione Toscana (Delibera Giunta Regionale 892/2011). Lo studio è stato oggetto di una relazione presentata al 75° Congresso Nazionale della SIMLII (Bergamo, 17-19 Ottobre 2012) a cui rimandiamo per gli approfondimenti e le citazioni bibliografiche.

La popolazione indagata era costituita da 158 lavoratori (154 maschi e 4 femmine) con età media di 59 ± 8 anni, afferiti presso la U.O. Medicina del Lavoro dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese nel periodo compreso tra il 2007 ed il 2011. Tutti i lavoratori sono stati sottoposti a prove di funzionalità respiratoria, Rx Torace e TAC *low dose* (o HRCT in caso di sospetta interstiziopatia) per la ricerca delle patologie asbesto-correlate. In 49 lavoratori (31,0%) sulla base degli esami radiologici e delle evidenze cliniche (ATS 2004) è stata posta diagnosi di patologia asbesto-correlata, di cui 31 casi di placche pleuriche e 18 casi di asbestosi associata o meno a placche (rispettivamente 19,6% e 11,4% della popolazione studiata).

In base all'attività svolta i soggetti studiati sono stati suddivisi in 8 diversi settori lavorativi: 9 in aeronautica (6%), 18 nella produzione di cemento-amianto (11%), 17 nell'industria chimica (11%), 34 nella produzione di energia (22%), 21 in metalmeccanica leggera (13%), 14 in metalmeccanica pesante (9%), 18 nella scoibentazione carrozze ferroviarie (11%) e 27 in altro (17%).

Sono state analizzate 6 variabili causali rispetto al fattore patologia: abitudine al fumo, numero di pacchetti/anno, concentrazioni di mesotelina (*soluble mesothelin-related peptides* – SMRP), concentrazioni nel BALF di anfiboli, crisotilo e corpuscoli di asbesto. Per evitare ogni assunzione funzionale sulle variabili causali analizzate è stato adottato un test statistico non parametrico di permutazione. Le stesse variabili causali sono state analizzate anche rispetto al fattore settore lavorativo. In tutte e due i casi si dimostrava una differenza tra i gruppi per quanto riguarda la concentrazione degli anfiboli ($p < 0.01$), meno evidente per crisotilo e corpuscoli (con p variabile da $< 0,04$ a $< 0,09$) e nessuna differenza per le altre variabili.

L'esposizione professionale più intensa è stata individuata nel settore della scoibentazione delle carrozze ferroviarie. I 18 soggetti affetti da asbestosi presentavano nel BALF una concentrazione media di 552 ± 334 anfiboli/ml (range 248-1489) con limite fiduciario dell'intervallo di confidenza pari a 386 – 718 anfiboli/ml. In 98 soggetti è stata dosata la concentrazione di SMRP: nessuna differenza statisticamente significativa è stata individuata tra la popolazione priva di patologia asbesto-correlata ed i lavoratori affetti da placche pleuriche e/o asbestosi. Applicando il test di Spearman non è stato possibile dimostrare una correlazione tra SMRP e concentrazione di anfiboli, crisotilo e fibre totali.

Dai risultati è emersa la relazione esistente tra anfiboli e patologia asbesto-correlata, mentre è più dubbio il ruolo del crisotilo. Per quanto riguarda i corpuscoli, che pure in buona parte riflettono l'esposizione ad anfiboli, probabilmente i dati sono influenzati dalla presenza di falsi negativi da attribuirsi alla più rapida *clearance* rispetto alle fibre nude. Negli addetti a scoibentazione delle carrozze ferroviarie, metalmeccanica leggera, industria chimica (produzione di acido-borico, detersivi e materie plastiche) e produzione di cemento-amianto è stato riscontrato un *burden* polmonare di anfiboli in tutto o in parte sovrapponibile a quello rilevato nei pazienti affetti da asbestosi. Il gruppo degli assistenti di volo risultava meno esposto, con 4 BALF negativi per fibre su un totale di 9. Tuttavia, pur nella limitatezza dei dati, è interessante considerare che nei casi positivi si trattava sempre di addetti a voli a lungo raggio, mentre quelli negativi non lo erano in 3 casi su 4, potendo così ipotizzare un'esposizione diversificata in questo settore solo recentemente identificato come a rischio. In generale gli altri fattori indagati non sono risultati differenti nei vari settori lavorativi e tra lavoratori affetti da patologie asbesto-correlate e no. In particolare i valori di SMRP non differiscono nei vari gruppi divisi per patologia e per settore. La mancata osservazione di correlazione tra valori di SMRP e *burden* di fibre è in contrasto con quanto osservato da altri Autori (Spigno 2010) che tuttavia avevano utilizzato modelli pubblicati in letteratura per

quantizzare i livelli espositivi con i problemi che ne possono derivare. La ricostruzione anamnestica delle esposizioni storiche sembra infatti essere più attendibile nelle coorti omogenee solitamente oggetto di studi epidemiologici, mentre in realtà molto differenti, come avviene nelle casistiche ospedaliere o nella ricerca attiva delle malattie professionali, appare difficile soprattutto se si considera l'importanza fondamentale del pattern espositivo. In accordo con gli studi di biopersistenza delle fibre e di patogenesi dell'asbestosi il *burden* polmonare di anfiboli costituisce il fattore principale nella relazione dose-risposta tra esposizioni cumulative ad asbesto e comparsa della fibrosi polmonare. Ne deriva che esposizioni quantitativamente simili, ma qualitativamente differenti assumono un significato assai diverso nel determinismo del danno polmonare da amianto.

Bibliografia

1. American Thoracic Society. Official Statement: Diagnosis and initial management of non malignant diseases related to asbestos. *Am J Resp Crit Care Med* 2004; 170: 691-715.
2. Henschke CL; Mac Cauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, Libby DM, Pasmantier MW, Koizumi J, Altorki NK, Smith JP. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99-105.
3. Macmahon H, Austin JH, Herold CJ, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, Patz EF Jr, Swensen SJ; Fleischner Society. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from Fleischner Society. *Radiology* 2005; 237: 395-400.
4. Montomoli L, Romeo R, Sisinni AG, Serio AC, Paolucci V, Scancarello G, Barabesi L, Orsi D, Sartorelli P. Gli indicatori biologici di dose ed effetto nella diagnostica delle patologie asbesto-correlate e nella sorveglianza sanitaria degli ex-esposti. *G It Med Lav Erg* 2012; 34 (3 Suppl): 577-580.
5. Pira E, Coggiola M, Bosio D. Diagnosi precoce del tumore al polmone in una popolazione esposta professionalmente ad amianto - Impatto clinico dello screening con TC spirale. *G Ital Med Lav Ergon.* 2010; 32 (4 Suppl): 389-393.
6. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, Churg A, Popper H, Cagle P, Corrin B, Franks TJ, Galateau-Salle F, Galvin J, Hasleton PS, Henderson DW, Honma K. Pathology of asbestosis - An update of the diagnostic criteria: Report of the asbestosis committee of the College of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 462-480.
7. Romeo R, Scancarello G, Cassano P, Cioni F, Bacaloni A, Sartorelli P. Stima dell'esposizione ad asbesto mediante analisi mineralogica del liquido di lavaggio broncoalveolare. *Med Lav* 2004; 95: 17-32.
8. Sartorelli P, Scancarello G, Romeo R, Marcianò G, Rottoli P, Arcangeli G, Palmi S. Asbestos exposure assessment by mineralogical analysis of bronchoalveolar lavage fluid. *J Occup Environ Med* 2001; 43: 872-881.
9. Sartorelli P, Muzzupappa C, Romeo R, Montomoli L, Spina D, Scancarello G. Attribuzione dei tumori polmonari all'esposizione occupazionale ad asbesto. *G Ital Med Lav Erg* 2006; 28: 428-429.
10. Sartorelli P, Romeo R, Scancarello G, Montomoli L, Muzzupappa C, Barabesi L. Measurement of asbestos fibre concentrations in fluid of repeated bronchoalveolar lavages of exposed workers. *Ann Occup Hyg* 2007; 51: 495-500.
11. Spigno F. Il mesotelioma: la "mesotelina" come test di predittività e di esposizione professionale. *Atti VIII° Convegno Nazionale di Medicina Legale Previdenziale, Sorrento 13-15 Ottobre 2010*, p. 151-156