

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
Dottorato in “Scienze Biomediche Applicate” - Ciclo XXIV
Coordinatore: *Prof. Agostino Palmeri*

DOTT. LEONARDO SERAFINO

**CARATTERIZZAZIONE DELLE FIBRE
ASBESTIFORMI E CORRELAZIONI TRA
L’INSORGENZA DEL MESOTELIOMA PLEURICO E
LE MANSIONI LAVORATIVE IN UN CANTIERE
NAVALE DI AUGUSTA**

—————
TESI DI DOTTORATO
—————

Tutor: Chiar.mo Prof. A. Palmeri

ANNO ACCADEMICO 2011 - 2012

INDICE

1. INTRODUZIONE	3
1.1 Caratteristiche generali dell'amianto	3
1.2 Patologie da esposizione all'amianto	7
1.2.1 Asbestosi.....	10
1.2.2. Placche pleuriche.....	11
1.2.3. Carcinoma broncogeno.....	12
1.2.4. Mesotelioma pleurico	13
1.3 Normativa italiana ed europea.....	21
2. FINALITA' DELLO STUDIO.....	31
3. MATERIALI E METODI	34
4. RISULTATI	42
4.1 Risultati della sorveglianza sanitaria su ex-esposti	42
4.2 Risultati della sorveglianza sanitaria sui lavoratori in atto presenti in un cantiere navale di augusta.....	53
4.3 Risultati del campionamento ambientale in un cantiere navale di Augusta.....	57
9	
6. CONCLUSIONI.....	65
7. BIBLIOGRAFIA	67

1. INTRODUZIONE

1.1 Caratteristiche generali dell'amianto

L'amianto (o asbesto) è un insieme di minerali del gruppo degli inosilicati. I due termini sono sinonimi e vengono usati per indicare un **insieme di minerali fibrosi** diversi tra loro per la composizione chimica e cristallina (silicati idrati), in forma di fibre lunghe, forti e flessibili, facilmente separabili in fibre estremamente sottili.

Ciò che caratterizza l'amianto è principalmente la sua **incombustibilità, l'isolamento al calore, la fonoassorbenza, la flessibilità, l'inattaccabilità da parte degli acidi e la filabilità.**

Queste specifiche caratteristiche hanno reso l'amianto uno dei materiali più usati non solo come materiale per indumenti (ad esempio nelle tute dei vigili del fuoco) e tessuti da arredamento a prova di fuoco, ma anche e soprattutto per la coibentazione di edifici, tetti, navi, treni; o ancora come materiale da costruzione per l'edilizia sotto forma di un composito fibro-cementizio (il cui nome commerciale era Eternit) utilizzato per fabbricare tegole, pavimenti, tubazioni, vernici, canne fumarie; nelle auto (vernici, parti meccaniche, materiali d'attrito per i freni di veicoli, guarnizioni), oltre che per la fabbricazione di corde, plastica e cartoni. Infine, la polvere di amianto è stata largamente utilizzata come coadiuvante nella filtrazione dei vini.

Le caratteristiche di questa famiglia di silicati sono note fin dall'antichità. I Greci sono stati i primi ad introdurre nelle loro iscrizioni il termine di "amiantos" col significato di "incorruttibile".

La scoperta sempre più approfondita delle importanti peculiarità di questi minerali, unitamente alla presenza di imponenti giacimenti in Canada (Quebec, Ontario, Columbia Britannica), Sud Africa, Russia, Stati Uniti e Australia, ne hanno favorito la diffusione e l'uso

su larga scala, tanto che si stima che fino a pochi anni fa l'amianto sia stato utilizzato nella quantità di circa 5 milioni di tonnellate/anno in almeno 1.500 usi industriali [18].

È, questo, un dato che non deve sorprendere, viste le predette caratteristiche che lo rendono un materiale unico nel suo genere. Si tratta insomma di fibre dotate sostanzialmente di resistenza alle alte temperature, all'usura, all'aggregazione delle sostanze chimiche, alla trazione, virtualmente indistruttibili, facilmente filabili, estremamente flessibili e dotate di proprietà fonoassorbenti e termoisolanti.

L'assorbimento acustico è un fenomeno fisico che avviene tutte le volte che un'onda sonora colpisce un corpo solido. La riflessione dell'onda sarà tanto minore quanto più soffice e poroso sarà il solido. Per svolgere queste funzione l'amianto viene applicato a spruzzo su pareti o soffitti dove forma uno strato soffice di alcuni centimetri. Nei locali così trattati proviamo una sensazione acustica di ovattamento dei suoni, i rumori sono meno intensi e la comprensione della parola non è compromessa da echi acustici. Questo tipo di impiego è adesso vietato dalla legge, ma in passato i soffitti di molte scuole, palestre, piscine, mense, ospedali, stazioni delle metropolitane, sono stati spruzzati con amianto.

L'isolamento termico è una proprietà fisica di alcuni materiali e consiste nell'opporre una notevole resistenza al passaggio di calore. L'amianto è un ottimo termoisolante e per questo viene sfruttato tecnologicamente laddove si desidera contenere il calore, ad esempio per fasciare tubazioni, per il trasporto del vapore, per isolare caldaie e forni [2; 19].

Per le loro caratteristiche peculiari gli amianti hanno trovato largo impiego nel corso degli anni, si stima che fino a pochi anni fa l'asbesto fosse presente in più di 3.000 prodotti commerciali [46]:

- **nell'industria navale, aeronautica e ferroviaria** attraverso tele, pannelli, corde, applicazioni a spruzzo, per rivestimenti e coibentazioni.
- **nell'industria automobilistica** per guarnizioni, freni e frizioni.

- **nell'industria delle materie plastiche** come additivo rinforzante per manufatti vari.
- **nell'industria chimica** per filtri e guarnizioni di impianti aventi vari usi.
- **nell'industria metallurgica** per schermi e indumenti protettivi, coibentazione di forni, caldaie, combustione.
- **nell'edilizia** in cui l'utilizzazione più diffusa è stata quella dell'impasto con il cemento, comunemente detto "eternit". L'amianto è infatti uno dei pochi materiali fibrosi compatibili con il cemento. Con l'eternit è stato possibile realizzare numerosi manufatti quali: lastre per tetti, tubazioni per acquedotti o fognature, tegolature, canne fumarie, serbatoi, intonaci.

Tra le altre applicazioni, tute protettive ignifughe (per competizioni automobilistiche e vigili del fuoco), carte e cartoni (utilizzati come barriere antifiamma, come guarnizioni per forni e caldaie, per filtri purificanti bevande, acidi, per filtri di sigarette e da pipa) in adesivi e collanti, funi, isolanti elettrici, pitture, vernici nonché in scudi termoisolanti per capsule spaziali.

Dalla elencazione sopra fatta è facile desumere come in un porto navale le possibili esposizioni ad amianto siano numerose e diversificate:

- cantieri navali di produzione
- cantieri navali di riparazione
- vagoni e mezzi di trasporto ferroviari
- navi ormeggiate
- traffico veicolare
- trasporto di amianto
- mezzi addetti alla prevenzione incendi
- edifici costruiti con materiali che contengono amianto
- industria chimica con impianti contenenti amianto

Fino agli anni ottanta l'impiego lavorativo dell'amianto era del tutto ubiquitario, poiché riguardava svariati settori dei quali alcuni erano conosciuti come attività a rischio per mesotelioma (costruzione di vagoni ferroviari, cantieristica navale, industria del cemento-amianto, raffineria, industria petrolchimica e chimica) ed altri ritenuti di rischio non rilevante che, attualmente, sono stati indicati invece come attività a rischio per esposizione all'amianto stesso.

Oggi, la manifatture di prodotti rinforzati devono sostituire l'amianto con fibre di tipo organico e inorganico, sintetiche e **apparentemente meno tossiche**.

La potenziale pericolosità dei materiali di amianto dipende dall'**eventualità/possibilità che siano rilasciate fibre aerodisperse nell'ambiente e che queste possano venire inalate**. Il criterio più importante da valutare in tal senso è rappresentato dalla **friabilità dei materiali**. I materiali friabili possono liberare fibre spontaneamente per la scarsa coesione interna (soprattutto se sottoposti a fattori di deterioramento quali vibrazioni, correnti d'aria, infiltrazioni di acqua) e possono essere facilmente danneggiati nel corso di interventi di manutenzione o da parte degli occupanti dell'edificio, se sono collocati in aree accessibili.

Caratteristica comune di tutti gli amianti è quella di essere costituiti da fasci di fibre, a loro volta costituite da altri fasci di fibre, dette fibrille, via via più piccole. Queste fibre, sotto un'azione meccanica, si sfaldano facilmente in una miriade di altre fibre che una volta disperse nell'aria vi possono rimanere sospese per periodi di tempo variabili. Tutti gli amianti presentano la caratteristica di potersi suddividere, mediante spaccature longitudinali che mantengono inalterata la lunghezza, in fibrille i cui diametri possono giungere alle dimensioni molecolari. Per dare una idea della estrema finezza delle fibre di amianto, basti pensare che in un centimetro lineare si possono affiancare 250 capelli umani, 1.300 fibre di nylon o 335.000 fibre di amianto.

1.2 Patologie da esposizione all'amianto

L'insorgere di patologie tumorali non è sempre legato ad una lunga esposizione a fibre di amianto, ma è stato provato che è possibile contrarre malattie anche con basse esposizioni. Non esiste una soglia di rischio al di sotto della quale la concentrazione di fibre di amianto nell'aria non sia pericolosa: teoricamente l'inalazione anche di una sola fibra può causare il mesotelioma ed altre patologie mortali, tuttavia un'esposizione prolungata nel tempo o ad elevate quantità aumenta esponenzialmente le probabilità di contrarle.

I tipi di amianto più comuni in termini di diffusione naturale sono [75]:

Classe	Fibra	Composizione
Serpentino	Crisotilo	$Mg_6Si_4O_{10}(OH)_8$
Anfibolo	Crocidolite	$Na_2(Fe^{3+})_2(Fe^{2+})_3Si_8O_{22}(OH)_2$
Anfibolo	Amosite	$(Mg,Fe^{2+})_7Si_8O_{22}(OH)_2$
Anfibolo	Antofillite	$(Mg,Fe^{2+})_7Si_8O_{22}(OH)_2$
Anfibolo	Actinofillite	$Ca_2(Mg,Fe^{2+})_5Si_8O_{22}(OH)_2$
Anfibolo	Tremolite	$Ca_2Mg_5Si_8O_{22}(OH)_2$

Gli amianti più cancerogeni sono gli anfiboli, e fra essi il più temibile è la crocidolite [25].

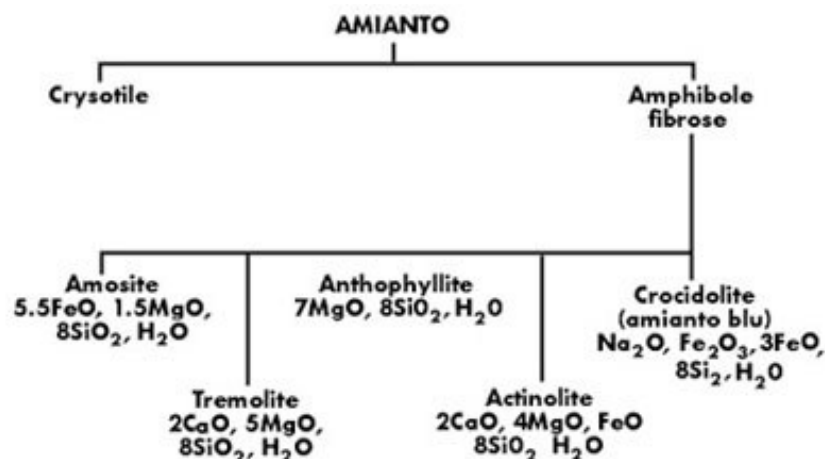


Fig. 1. Tipi di amianto

Il crisotilo da solo copre oltre il 95% della produzione totale mondiale di amianto [46], e deriva soprattutto dalle miniere Canadesi e Russe [23; 73], la crocidolite viene estratta soprattutto in Sud Africa [76]



Fig. 2. Fibra di Crisotilo

Per quanto riguarda la struttura, il serpentino è costituito da fibre circonvolute di lunghezza variabile fino a 5 μm e diametro compreso tra 0.75 e 1.5 μm , a loro volta composte da sub-unità fibrillo-tubulari di diametro tra 0.02 e 0.04 μm disposte concentricamente. La fibra del crisotilo è ad alto contenuto di magnesio che è responsabile dell'aspetto ricurvo e delle doti di morbidezza.

Gli altri tipi di amianto sono costituiti da un tipo di minerale anfibolo ad alto contenuto di ferro, le loro fibre sono rigide, lineari e più fragili rispetto a quelle del crisotilo, hanno lunghezza variabile e il diametro può arrivare a 4 μm , le sub-unità hanno invece un diametro tra 0.1 e 0.2 μm [17].

Il crisotilo, la crocidolite e l'amosite sono considerati i più importanti tipi di amianto responsabili di malattie e i più diffusi negli ambienti di vita e di lavoro.

Rispetto ad altri materiali fibrosi, quali fibre di vetro, lana di roccia, fibre vegetali e artificiali, gli amianti sono dunque costituiti da fibre con diametri molto più piccoli e quindi con un rapporto lunghezza/diametro elevato, caratteristica questa molto importante nel determinare la maggiore nocività di questi materiali rispetto ad altri composti di natura fibrosa [2; 19].

E' inoltre assodato che la lesività delle fibre di amianto è propria delle cosiddette fibre lunghe (tra 8 e 200 μm di lunghezza) le quali agiscono dando luogo a produzione di radicali idrossile, specie reattive ad elevata tossicità [59].

La pericolosità dell'amianto deriva dalla friabilità dei manufatti che determina la liberazione di fibre inalabili. Questa fragilità deriva dal tipo di prodotto e dallo stato di conservazione. Resta il fatto, comunque, che tutte le varietà di manufatti sono pericolose se sottoposte ad interventi meccanici quali uso di trapani, smerigliatori, strumenti ad aria compressa e in genere a tutte quelle sollecitazioni di efficacia tale da liberare le fibre [59].

La consistenza fibrosa dell'amianto e l'attitudine a suddividersi in fibrille assai fini è correlata alla sua patogenicità, prevalentemente a carico dell'apparato respiratorio. Non ci sono prove che l'ingestione di amianto causi patologia, mentre questo è certo per l'inalazione. Gli studi di epidemiologia ed in vivo condotti sugli animali hanno dimostrato che l'inalazione di asbesto può produrre fibrosi polmonare, carcinoma polmonare e mesotelioma pleurico. E' dimostrato che l'esposizione occupazionale provoca nell'uomo le medesime patologie.

La biopersistenza delle fibre nell'apparato respiratorio, dovuta alla loro insolubilità, è un altro fattore alla base dei possibili effetti carcinogenetici e fibrogenetici. Le fibre fagocitate non vengono distrutte (fagocitosi frustrata) ed esercitano potere ossidante, stimolano l'infiammazione e richiamano citochine ed i mediatori pro-infiammatori, tra i quali il *tumor necrosis factor*, responsabile della neoangiogenesi polmonare, e le interleuchine che aumentano l'attività fibroblastica dando inizio ai processi di danno cellulare o di riparazione.

Le patologie causate dall' esposizione all'amianto sono sostanzialmente divisibili in tre categorie: pleuropatie, pneumopatie e neoplasie.

Tra le patologie interessanti la pleura abbiamo le placche parietali, gli ispessimenti diffusi viscerali, i versamenti recidivanti e le rare atelettasie rotonde.

Il parenchima polmonare può essere invece coinvolto con una iniziale alveolite che può poi evolvere in fibrosi interstiziale diffusa (asbestosi).

1.2.1 Asbestosi

Nel caso dell'asbestosi le fibre di amianto penetrano nell'albero respiratorio disponendosi di preferenza in direzione parallela alla corrente aerea: pertanto, oltre a quelle ultracorte e ultrafini (lunghezza 1-2 μm e diametro 0,01 μm), anche fibre di notevole lunghezza (50 μm e oltre) possono raggiungere gli spazi alveolari.

La lunghezza delle fibre è relativamente poco importante per la respirabilità, mentre è fondamentale per determinare la penetrazione e la persistenza all'interno dei polmoni. Le fibre più lunghe sembrano dotate di maggiore nocività, mentre le fibre corte (al di sotto dei 5 μm) sono efficacemente depurate e distrutte dalle cellule di difesa dell'organismo (macrofagi).

Una fibra sospesa in aria per essere considerata respirabile deve soddisfare tre requisiti:

- lunghezza superiore o uguale a 5 μm ,
- larghezza (diametro) inferiore o uguale a 3 μm
- rapporto lunghezza-larghezza (diametro) superiore o uguale a 3 μm .

Infatti mentre le fibre che vengono a contatto con la mucosa delle vie respiratorie superiori producono uno spiccato effetto irritante con conseguenti manifestazioni di tipo bronchitico, le fibre che raggiungono gli spazi alveolari possono rimanere a lungo in questa sede (di norma le più lunghe), oppure passare nell'interstizio spostandosi lungo le vie linfatiche fino alla

pleura (rete linfatica superficiale del polmone) e fino all'ilo (rete linfatica profonda del polmone).

L'azione patogena delle fibre di amianto è in generale attribuibile all'irritazione meccanica "da corpo estraneo" e alla stimolazione dei macrofagi a produrre fattori fibrinogeni.

Le fibre di amianto, pur stimolando i macrofagi, non ne provocano la lisi e pertanto vengono di norma distribuite più regolarmente nell'interstizio di quanto non accade, ad esempio, per i cristalli di biossido di silicio. Questi ultimi infatti, si raccolgono in accumuli e danno origine a sclerosi nodulare con lesioni rotondeggianti mentre l'amianto produce sclerosi diffusa lungo il decorso di tutte le vie linfatiche intrapolmonari e sottopleuriche.

Queste lesioni sclerotiche interstiziali riducono l'elasticità del polmone e sono responsabili della precoce comparsa di una insufficienza ventilatoria di tipo restrittivo (riduzione consensuale di CV e VEMS). Il risultato finale è l'istaurarsi di una fibrosi interstiziale diffusa e grave con interessamento pleurico e grave compromissione restrittiva della funzionalità respiratoria [19].

1.2.2. Placche pleuriche

Le placche pleuriche sono lesioni di colore bianco-giallastro e lisce in superficie che possono insorgere sulla pleura parietale, viscerale o diaframmatica.

Queste sono spesso considerate dei marcatori della pregressa esposizione all'amianto o altri materiali fibrosi [7].

Con il tempo possono aumentare di dimensione e diventare calcifiche fino ad avere un'azione costrittiva sul polmone e a comprometterne la funzione [71].

A livello microscopico le placche pleuriche sono acellulari, non vascolarizzate e costituite da deposizioni lineari di collagene ialinizzato con una matrice a cestello (basket-weave).

Sulla superficie pleurica sono ricoperte da un singolo strato di cellule mesoteliali. Occasionalmente è possibile riscontrare, con una attenta osservazione, dei corpuscoli di asbesto o delle fibre di amianto.

1.2.3. Carcinoma broncogeno

Un aumentato rischio di carcinoma polmonare è ben documentato nei lavoratori con una forte esposizione professionale all'asbesto [52; 53].

Comunque la presenza di asbestosi, la severità e la durata dell'esposizione necessarie per un aumentato rischio di carcinoma polmonare sono in discussione, specialmente quando l'esposizione dura meno di dieci anni, mentre per esposizioni molto più lunghe l'aumento del rischio sembra evidente. D'altra parte Wilkinson et al. [78] e Finkelstein [27] con i loro studi escludono che l'asbestosi sia un prerequisito per l'aumentato rischio di carcinoma broncogeno.

In un consensus report tratto dai Criteri Helsinki [1997] è stato stabilito che non è necessario dimostrare l'asbestosi con la diagnostica per immagini o con la biopsia tissutale per attribuire un ruolo causale all'asbesto.

Il fumo di sigaretta può avere un effetto additivo o sinergico nell'induzione del tumore del polmone [29; 58].

C'è un sostanziale incremento di mortalità nei lavoratori esposti che hanno abitudine tabagica rispetto ai fumatori senza storia di esposizione all'amianto [29; 66].

Istologicamente le cellule del carcinoma associato all'asbesto non si discostano da quelle delle altre neoplasie primitive del polmone.

In qualche studio viene riportata un'aumentata frequenza di adenocarcinoma ed una maggior insorgenza alla periferia e ai lobi inferiori [20; 64].

Comunque non esistono al momento forti evidenze sull'associazione tra un determinato istotipo o sede di insorgenza e l'esposizione all'amianto. Gli studi di Brodtkin et al. [14] non

hanno mostrato differenza tra le neoplasie causate dall'asbesto e quelle relative al fumo di sigaretta.

1.2.4. Mesotelioma pleurico

Per quanto riguarda le neoplasie causate dall'amianto la più caratteristica è senza dubbio il mesotelioma pleurico o peritoneale seguito dal carcinoma polmonare [8].

Il Mesotelioma Pleurico Maligno (MPM) è stato diagnosticato per la prima volta nel 1947, ed è un tumore aggressivo che nella maggior parte dei casi (70-90%) colpisce la cavità pleurica [15].

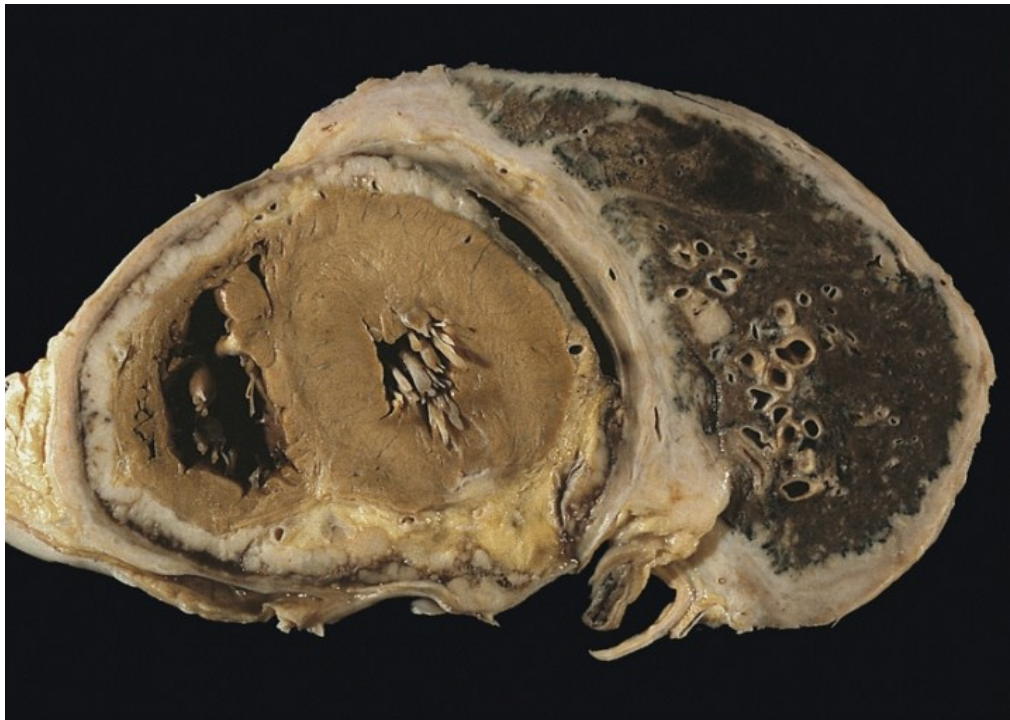


Fig. 3. Mesotelioma pleurico diffuso

Il mesotelioma si presenta macroscopicamente come un ispessimento della pleura, generalmente diffuso, più raramente nodulare. La sua crescita può portare a oblitterazione dello spazio pleurico e conseguente blocco polmonare. Il mesotelioma maligno della pleura e del peritoneo sono strettamente associati all'esposizione all'amianto.

Ciò nondimeno in circa il 20% dei casi di mesotelioma non è possibile riscontrare pregressa esposizione all'asbesto [33].

Oltre all'asbesto, un possibile agente eziologico è il virus SV 40, che potrebbe anche essere un co-attivatore nel processo di cancerogenesi indotto dall'amianto [34]. L'infezione con virus SV40, tramite il suo DNA infettante e previa trascrizione all'RNA messaggero della cellula ospite, determinerebbe la sintesi della proteina Tag. La proteina Tag si legherebbe al gene oncosoppressore p53 che attiva l'apoptosi. Normalmente la p53, come tutti i geni oncosoppressori controlla l'integrità del materiale genico; se il danno al DNA è irreparabile, attraverso la proteina Bax ed altri fattori di trascrizione, si arriva all'apoptosi [77]. Sembra plausibile una possibile mutazione della p53 indotta dall'asbesto; Husgafvel-Oursianen et al. [31] hanno dimostrato un incremento dei livelli di p53 mutata nei tumori polmonari di un gruppo di pazienti con asbestosi.

Un altro target della p53 è l'induzione della p21 che, attraverso le cicline e le chinasi ciclina-dipendenti, blocca la cellula in fase G1 [16; 56].

Numerosi studi hanno osservato come l'amianto possa alterare questi meccanismi [31; 43], secondo gli studi di Baldi et al. [5] ci sarebbe addirittura una relazione diretta tra la sopravvivenza e l'espressione di p21 nel mesotelioma pleurico.

L'inibizione dell'apoptosi determinerebbe un aumento della proliferazione cellulare con conseguente comparsa di mutazioni anche in senso oncogeno.

Secondo alcuni ricercatori, poiché il virus SV40 può inibire geni onco-soppressori, potrebbe altresì potenziare secondo questo meccanismo l'effetto dell'esposizione anche a piccole concentrazioni di amianto, rappresentando così un potente moltiplicatore di effetti mutageni delle fibre.

I diversi tipi di amianto sembrano avere una differente potenzialità oncogena a carico dei mesoteli: è infatti elevato per gli anfiboli (amosite, crocidolite, tremolite) mentre è meno

evidente per il crisotilo; infatti i casi di mesotelioma indotto da questa varietà sono riportati soprattutto nei lavoratori che hanno avuto una forte esposizione [20; 21].

Alcuni dati indicano che la tremolite sia un contaminante delle polveri di crisotilo e che l'insorgenza del mesotelioma derivi da quest'ultima [51].

La diagnosi definitiva può essere effettuata solamente a livello istologico e con l'ausilio dell'analisi istochimica e del microscopio elettronico.

Tra i più promettenti markers di diagnosi precoce vi è la cosiddetta famiglia di proteine legate alla mesotelina (solubile mesothelin-related proteins- SMRP) [28].

La mesotelina è una glicoproteina di 40kdA attaccata alla superficie cellulare mediante fosfatidilinositolo, e si pensa abbia un ruolo importante nell'adesione, riconoscimento, e comunicazione tra cellule. Un anticorpo monoclonale, OV569, tipico della mesotelina, è stato trovato sulla superficie di cellule di mesotelioma, carcinoma ovarico, e in alcuni altri tumori, ma non su tessuti sani, ad eccezion fatta per il mesotelio. Livelli aumentati di SMRP sono stati trovati nel siero di pazienti affetti da carcinoma ovarico e in un paio di pazienti con altri carcinomi. Dal momento che molti mesoteliomi mantengono alcune caratteristiche di differenziazione mesoteliale, è stato ipotizzato che concentrazioni aumentate di SMRP potessero essere trovate in pazienti affetti da tale patologia. E' su questa ipotesi che è stato basato uno studio pubblicato da un gruppo di ricercatori australiani e statunitensi, che risale al novembre 2003. Lo studio si è svolto dal 1997 al 2002 in Australia, presso il Sir Charles Gairdner Hospital e l'Hollywood Specialist Centre a Perth, Western Australia; sono stati analizzati 44 pazienti esposti all'amianto, 39 uomini e 5 donne, affetti da mesotelioma, la cui diagnosi era stata confermata tramite esami citologici ed istopatologici. Per essere certi che la concentrazione di SMRP non fosse dovuta ad uno stato infiammatorio aspecifico polmonare o mesoteliale, o ad un effetto aspecifico dell'esposizione all'amianto, sono stati inoltre investigati 68 controlli sani appaiati, 40 dei quali riconoscevano una pregressa esposizione, e

160 pazienti con diagnosi di patologie infiammatorie o tumorali del parenchima polmonare o con altre diagnosi non neoplastiche della pleura.

I risultati ottenuti hanno rilevato che ben l'84% (37/44 pazienti) dei campioni da pazienti con MM erano caratterizzati da titoli elevati di SMRP contro il 2% (3/160 controlli con patologie polmonari o pleuriche). 7 dei 40 lavoratori ex esposti avevano titoli elevati e sorprendentemente tre di questi hanno sviluppato un MM ed uno un cancro nel polmone nel corso di 5 anni di follow-up. Nello stesso tempo nessuno dei 33 ex esposti con concentrazioni normali di SMRP aveva sviluppato un tumore.

I risultati di questo studio suggeriscono fortemente che il rilascio di SMRP nel siero è derivato dal mesotelioma maligno e non da infiammazioni polmonari o mesoteliali né da tumori diversi dal mesotelioma, incluse le metastasi pleuriche.

Sulla base di questi risultati possiamo affermare che, in pazienti che presentino una patologia pleurica, un'aumentata concentrazione di SMRP è indicativa di mesotelioma maligno pleurico, con una sensibilità dell'84% e una specificità del 100%. Sebbene la specificità per pazienti con altre patologie pleuriche, inclusi altri tumori pleurici, sia appunto del 100% in questo studio, tumori diversi dal mesotelioma possono causare incrementi sierici di SMRP, come ad esempio il carcinoma polmonare, ovarico e mammario, che possono andare ad invadere anche la pleura, quindi la specificità in studi che comprendano anche questo tipo di pazienti, sarà sicuramente inferiore al 100%.

Questi risultati rispecchiano una caratteristica fondamentale di queste molecole, e cioè quella di essere espresse nel mesotelio; ed è proprio per questo che concentrazioni elevate di SMRP possono anche essere trovate nel carcinoma ovarico, che possiede delle similitudini cliniche e biologiche con il mesotelioma.

Sulla base dei risultati di questi studi possiamo concludere che la misurazione della concentrazione di SMRP nel siero è sicuramente un utile mezzo aggiuntivo nella diagnosi

precoce di mesotelioma pleurico maligno. La concentrazione sierica di SMRP deve essere monitorata negli ex-esposti all'amianto, che hanno un rischio di sviluppare mesotelioma per determinare se interventi terapeutici preventivi possono portare a un miglioramento dei risultati.

	Individuals
Mesothelioma	37/44
Epithelial	23/25
Sarcomatoid	1/4
Cytological diagnosis only	13/15
Non-mesothelioma pleural diseases	0/38
Infective inflammatory exudates	0/5
Non-infective inflammatory exudates	0/7
Transudates	0/2
Other malignant diseases	0/6
Plaques*	0/16
Diffuse thickening*	0/2
Malignant non-pleural lung disease	1/30
Bronchogenic carcinoma	1/22
Metastatic breast cancer	0/3
Other cancers	0/5
Inflammatory non-pleural lung disease	2/92
Asbestosis*	1/22
Cryptogenic fibrosing alveolitis-idiopathic pulmonary fibrosis	1/22
Sarcoidosis	0/32
Systemic lupus erythematosus	0/3
Rheumatoid arthritis	0/4
Tuberculosis	0/2
Other	0/7
Healthy controls	7/68
Non asbestos-exposed	0/28
Asbestos-exposed*	7/40

Values are number of individuals SMR positive/number of individuals in group.
*All exposed to asbestos.

Individuals with positive SMR concentrations by disease category

Tabella 1. Individui positivi alla mesotelina divisi per categorie patologiche

Questo studio fornisce una nuova tecnica per identificare soggetti a rischio, come anche casi precoci di mesotelioma; quindi, nel caso in cui dovesse essere trovata una concentrazione elevata di SMRP nel siero di soggetti a rischio mesotelioma, tali soggetti dovrebbero essere sottoposti ad un follow-up con esami radiologici ed anatomo-patologici standard, inclusa la pleuroscopia diretta, con biopsia di tutte le lesioni potenzialmente sospette e la PET con fluorodesossiglucosio [Robinson B.W.S. et al., 2003].

Un meccanismo supplementare attraverso cui l'amianto può favorire lo sviluppo del tumore è mediato attraverso il sistema immunitario, perché i macrofagi nella fagocitosi delle fibre dell'amianto producono ossiradicali DNA-offensivi e linfocine che deprimono la funzione immune; quindi l'amianto è considerato un immunosoppressore locale e sistemico.

L'amianto causa genotossicità sia come danno al DNA sia come induzione all'apoptosi. Mentre un'apoptosi esuberante potrebbe essere la causa del danno polmonare e della conseguente fibrosi (asbestosi), un danno persistente al DNA associato a un difetto della "morte cellulare programmata" potrebbe spiegare l'insorgenza di cellule neoplastiche (mesotelioma, carcinoma broncogeno) e la resistenza alla chemioterapia [75].

La genotossicità è uno degli eventi chiave nella trasformazione neoplastica. Il tumore può insorgere in cellule con mutazioni geniche che tipicamente coinvolgono protooncogeni e geni oncosoppressori che regolano il ciclo cellulare.

L'amianto come altri agenti tossici può indurre danno al DNA, in alcuni casi c'è un difetto nella riparazione degli acidi nucleici che può portare a mutazioni geniche, aberrazioni cromosomiche e infine alla trasformazione neoplastica.

Una delle alterazioni più precoci indotta dall'asbesto, in quanto capace di provocare uno stress ossidativo, è la rottura dei filamenti di DNA (DNA Strand Break) [68; 36].

La formazione di DNA Strand Break porta all'attivazione della PARP (Poli-ADP-Ribosio-Polimerasi) che è un enzima nucleare multifunzionale capace di riparare i danni subiti dal DNA [60]. La prolungata attivazione di questa polimerasi potrebbe causare la deplezione delle scorte di NAD e ATP e quindi indurre morte cellulare [69].

L'apoptosi è un importante meccanismo mediante il quale le cellule che hanno subito un danno al DNA vengono eliminate senza scatenare una risposta infiammatoria [22; 70]. L'apoptosi è regolata sia da vie intrinseche (mitocondri) che da vie estrinseche (recettori).

La via intrinseca, il cui meccanismo non è completamente chiaro, prevede che gli stimoli apoptotici provochino un'alterazione del potenziale di membrana mitocondriale che induce il rilascio di fattori proapoptotici quali il Citocromo C, Smac/DIABLO, Procaspasi 2, 3 e 9 [39; 22].

Lo stesso DNA mitocondriale è molto più suscettibile allo stress ossidativo e sembra svolgere un ruolo critico nel determinare il destino della cellula [67; 37].

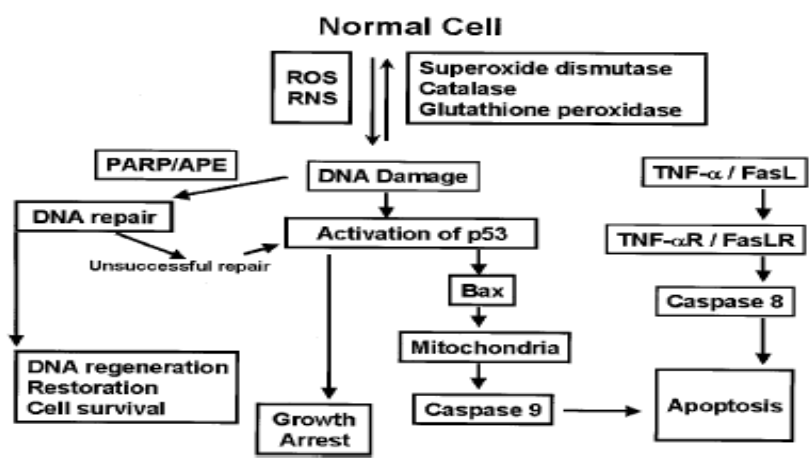


Fig. 4. Meccanismi molecolari coinvolti nel danno al DNA e nell'apoptosi causate dall'asbesto.

La via recettoriale (estrinseca) si attiva quando il Fas ligando o il TNF α si agganciano ai propri recettori attivando la caspasi 8, la quale a sua volta attivando la caspasi 3, induce apoptosi [41]. La caspasi 8 può anche utilizzare una via alternativa in cui sono coinvolti nuovamente i mitocondri attraverso i geni della famiglia Bcl-2 e Bid [41; 44].

Alcuni studi indicano che sia il Fas ligando che il TNF α aumentano con l'esposizione all'amianto.

Aikoh et al. [1998] hanno dimostrato che il crisotilo induce apoptosi Fas-mediata nei linfociti del sangue periferico; mentre il TNF α è rilasciato dai macrofagi e i neutrofilo dopo la fagocitosi dell'asbesto [42].

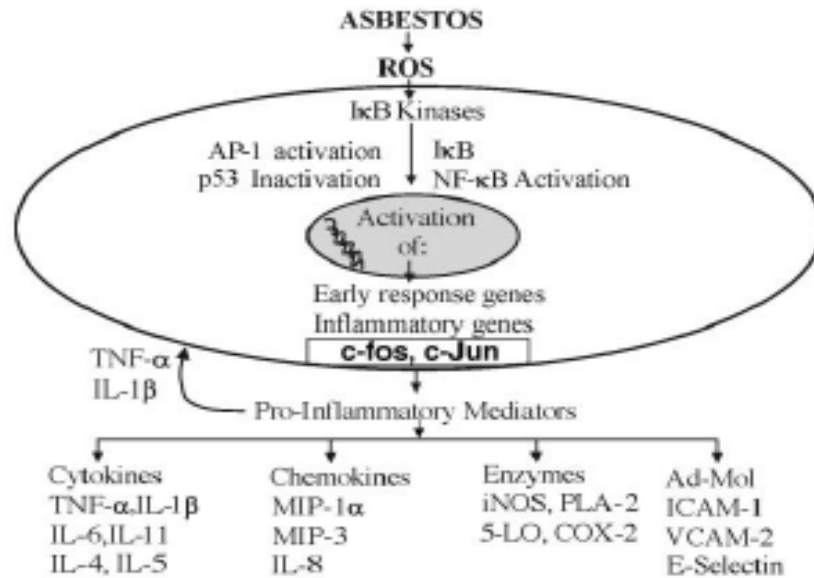
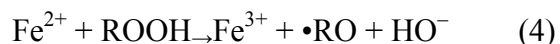
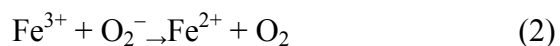


Fig. 5. Attivazione dei fattori di trascrizione e relativa espressione genica indotta dall'asbesto.

I molteplici meccanismi con cui l'amianto induce danno cellulare non si escludono a vicenda, ma anzi sembrano funzionare insieme. Il ferro può essere presente nel cuore della struttura dell'asbesto oppure come contaminante di superficie e può portare alla formazione di radicali ossidrilici ($\bullet\text{OH}$) attraverso le reazioni di Fenton e di Haber-Weiss come schematizzato di seguito:



Le fibre di anfibolo (es. crocidolite e amosite) hanno il più alto contenuto di ferro (27% - 33%), mentre il crisotilo ha il contenuto più basso (~6%), derivato soprattutto da contaminanti di superficie [35].

Concludendo, sembra probabile che l'aumento delle conoscenze sui meccanismi mediante i quali l'amianto induce danno cellulare possa aiutare nella gestione delle patologie asbesto-correlate e forse anche di altre patologie maligne non correlate all'esposizione all'amianto [75].

1.3 Normativa italiana ed europea

Il periodo di latenza tra l'inizio dell'esposizione e la comparsa della sintomatologia del mesotelioma va da 15 a 40 anni [38].

A seguito delle ripetute segnalazioni della sua pericolosità, in tutti i settori industriali l'utilizzo dell'amianto è stato ridotto drasticamente e in molti Paesi tra cui l'Italia (Legge n. 257/1992) l'estrazione, l'importazione e l'uso sono stati proibiti. Nonostante ciò, proprio a causa dei lunghissimi periodi di latenza, numerosi autori stimano che tra il 2020 ed il 2030 si osserverà il maggior numero di casi di patologie amianto-correlate come ad esempio il mesotelioma pleurico maligno [40; 54; 38].

Infatti la messa al bando dell'amianto ha ridotto ma non abolito il rischio di esposizione professionale: la manipolazione di vecchi manufatti in cemento-amianto, la demolizione di tettoie, tubature, le coibentazioni edilizie, navali e ferroviarie, manutenzione di freni, la

sostituzione di guarnizioni, ecc., costituiscono un rischio tutt'altro che trascurabile. L'amianto inoltre è ancora in uso in altri Paesi Extracomunitari [26].

La relativa facilità con la quale le fibre possono essere aerodisperse, crea un rischio anche per la popolazione generale che si trova nelle immediate vicinanze delle fonti, infatti anche l'ambiente di vita può essere inquinato, ad esempio per la dispersione di fibre da coperture in cemento amianto corrose dalle piogge acide [19].

Fino agli anni '60 le disposizioni di legge, [Legge 12 aprile 1943 n. 455, D.P.R. 20 marzo 1956 n. 648, D.P.R. 21 luglio 1960 n. 1169, Legge 10 febbraio 1961 n. 51, Legge 3 novembre 1961 n. 1279, T.U. 30 giugno 1965], menzionavano unicamente l'asbestosi quale "malattia professionale causata dall'inalazione di fibre di amianto".

Negli anni '70-'80 si è fatta progressivamente strada la nozione che, oltre a provocare asbestosi, gli amianti sono cancerogeni.

Nel 1980 la Comunità Europea identifica negli amianti un fattore di notevole rischio professionale e nel 1983 emana la prima direttiva che detta indirizzi di prevenzione.

Parallelamente, negli stessi anni si è assistito ad una riduzione del valore limite, stabilito dalla "Associazione Governativa degli Igienisti Industriali Americani (ACGIH) [1]" secondo questa progressione:

1946	175,0 fibre/ml
1968	12,0 fibre/ml
1974	5,0 fibre/ml
1987	2,0 fibre/ml
1993	0,2 fibra/ml
DLgs 277/91	0,1 fibra/ml
DLgs 81/2008	0,1 fibra/cc

Le tappe più significative che riguardano la legislazione sull'amianto possono essere considerate le seguenti:

- D.P.R. 1124/65, all'art. 157, dispone che i lavoratori, prima di essere adibiti alle lavorazioni a rischio, devono essere sottoposti a visita medica preventiva e periodica a distanza di non oltre un anno. Inoltre indica un modello di cartella clinica che, debitamente compilata a cura del medico di fabbrica, deve essere conservata per almeno sette anni a cura del datore di lavoro, insieme con i referti radiologici e quelli degli altri accertamenti nel luogo di lavoro (D.P.R. 1124 del 30/6/65 "Testo Unico delle disposizioni per l'assicurazione obbligatoria contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali" Suppl. Ord. G. U. 257, 13/10/65). La visita medica comprende l'esame clinico ed una radiografia del torace.
- Decreto del Ministero del Lavoro 21/01/87 "Norme tecniche per l'esecuzione di visite mediche periodiche ai lavoratori esposti al rischio di asbestosi" ha stabilito che nelle visite mediche periodiche per le lavorazioni che espongono al rischio di asbestosi di cui all'art. 157 del testo unico, gli accertamenti radiologici previsti dal successivo art. 160 sono sostituiti dalla ricerca di almeno tre dei seguenti indicatori, a scelta, a seconda della prevalenza delle fibre lunghe o corte disperse nell'aria e inalate:
 - a. corpuscoli dell'asbesto nell'espettorato;
 - b. siderociti (macrofagi a citoplasma carico di emosiderina) nell'espettorato;
 - c. rantoli crepitanti basali molto fini e persistenti nel tempo;
 - d. insufficienza ventilatoria restrittiva;
 - e. compromissione della diffusione alveolo-capillare dei gas.
- D.P.R. 24 maggio 1988 n 215, "Attuazione delle direttive CEE numeri 83/478 e 85/610 recanti, rispettivamente, la quinta e la settima modifica (amianto) della direttiva CEE n. 76/769 per il ravvicinamento delle disposizioni legislative,

regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alle restrizioni in materia di immissione sul mercato e di uso di talune sostanze e preparati pericolosi, ai sensi dell'art 15 della legge 16 aprile 1987, n. 183", regola le restrizioni in materia di immissione sul mercato e commercializzazione nel territorio nazionale dell'amianto e dei prodotti che lo contengono. E' espressamente vietato l'utilizzo di materiali contenenti amianto nei seguenti prodotti:

- a) i giocattoli;
- b) i materiali o preparati destinati a essere applicati a spruzzo;
- c) i prodotti finiti sotto forma di polvere, venduti al dettaglio al pubblico;
- d) gli articoli per fumatori, quali pipe per tabacco, bocchini per sigarette e sigari;
- e) i vagli catalitici ed i dispositivi di isolamento destinati a essere incorporati negli apparecchi di riscaldamento che utilizzano gas liquefatto;
- f) le pitture e le vernici.

Stabilisce inoltre l'obbligo dell'etichettatura, secondo un modello indicato, di tutti i prodotti contenenti amianto o il loro imballaggio.

- D.Lgs 15/8/1991 n. 277 Attuazione di Direttive CE in materia di protezione dei lavoratori contro i rischi da esposizioni ad agenti chimici, fisici, biologici durante il lavoro. Valori limite:
 - 0,1 ff/cm³ - Esposizione giornaliera-livello di azione
 - 0,5ff/cm³ - Esposizione settimanale-livello di azione-dose accumulata per attività saltuarie e/o esposizione a crisotilo
 - 0,6 ff/cm³ - crisotilo - Esposizione in 8 ore (Tlv-Twa)
 - 0,2 ff/cm³ - anfiboli e/o miscele (Tlv-Twa)
 - 3,0 ff/cm³ - crisotilo (Tlv-Stel)
 - 1,0 ff/cm³ - anfiboli e/o miscele(Tlv-Stel)

- Legge 27/3/1992 n.257 Norme relative alla cessazione dell'impiego dell'amianto

Con la Legge 257/92 che detta norme relative alla cessazione dell'impiego dell'amianto, l'asbesto viene considerato inquinante ubiquitario ed in accordo con l'evidenza sperimentale degli effetti oncogeni, indipendenti a volte dall'intensità dell'esposizione, il legislatore ha recepito l'importanza del problema anche per la tutela della salute pubblica.

Quindi la L. 257/92 stabilisce il divieto di estrazione, importazione, esportazione, commercializzazione e produzione di amianto, di prodotti di amianto o di prodotti contenenti amianto.

Inoltre istituisce una Commissione per la valutazione dei problemi ambientali e dei rischi sanitari connessi all'impiego dell'amianto con compiti di acquisizione di dati, dei censimenti dei siti di estrazione e delle imprese di smaltimento e di lavorazione dell'amianto.

La Commissione deve inoltre predisporre un piano di indirizzo e di coordinamento per la formazione professionale del personale del Servizio Sanitario Nazionale addetto al controllo delle attività di bonifica.

La Commissione deve anche predisporre disciplinari tecnici sulle modalità per il trasporto e il deposito dei rifiuti di amianto nonché sul trattamento, l'imballaggio e la ricopertura dei rifiuti medesimi.

Ha infine compiti di individuazione dei requisiti per l'omologazione dei materiali sostitutivi e di definizione dei requisiti tecnici relativi ai marchi.

All'art. 9 la Legge 257/92 dispone che le imprese che utilizzano amianto direttamente o indirettamente nei processi produttivi o che svolgono attività di smaltimento o di bonifica devono inviare alle regioni, alle province autonome di Trento e Bolzano e

alle ASL competenti per territorio una relazione che indichi tipi e quantitativi di amianto utilizzati, attività svolte, procedimenti applicati, numero e dati anagrafici degli addetti, carattere e durata delle loro attività e le esposizioni all'amianto alle quali sono esposti.

Le imprese devono inoltre indicare nella relazione le caratteristiche degli eventuali prodotti contenenti amianto e le misure adottate per la tutela dei lavoratori e dell'ambiente.

Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano adottano piani di protezione che prevedono l'acquisizione dei dati per il già citato censimento dei siti di estrazione e delle imprese di smaltimento e di lavorazione dell'amianto ed inoltre la predisposizione di programmi per dimettere l'attività estrattiva e realizzare la relativa bonifica, con l'individuazione dei siti da utilizzarsi per lo smaltimento dell'amianto.

I piani prevedono inoltre il controllo delle condizioni di salubrità ambientale tramite i servizi delle ASL competenti per territorio e la rilevazione sistematica delle situazioni di pericolo, il controllo delle attività di smaltimento e di bonifica, la predisposizione di corsi di formazione professionale con relativo rilascio di titoli agli addetti alla rimozione, smaltimento e bonifica dell'amianto.

Infine prevede l'assegnazione delle risorse finanziarie alle ASL per l'espletamento dei controlli ambientali, il censimento degli edifici nei quali siano presenti materiali o prodotti contenenti amianto, con priorità per gli edifici pubblici, per i locali aperti al pubblico o di utilizzazione collettiva e per i blocchi di appartamenti (Legge 257 del 27/3/92 "Norme relative alla cessazione dell'impiego dell'amianto" Suppl. Ord. & U. 87, 13/04/92).

- DPR 8/8/1994 Atto di indirizzo e coordinamento alle Regioni e alle Province autonome di Trento e Bolzano per l'adozione dei Piani di protezione, di

decontaminazione, di smaltimento e di bonifica dell'ambiente, ai fini della difesa dai pericoli derivanti dall'amianto

- Il Decreto del Ministero della Sanità del 06/09/94 “Normative e metodologie tecniche per la valutazione del rischio, il controllo, la manutenzione e la bonifica di materiali contenenti amianto presenti nelle strutture edilizie” si applica a strutture edilizie ad uso civile, commerciale o industriale aperte al pubblico o comunque di utilizzazione collettiva in cui sono in opera manufatti e/o materiali contenenti amianto dai quali può derivare una esposizione a fibre aerodisperse. Sono pertanto esclusi da tale normativa gli edifici industriali in cui la contaminazione proviene dalle lavorazioni dell'amianto o di prodotti che lo contengono (quindi siti industriali dimessi o quelli nei quali è stata effettuata riconversione produttiva) e le altre situazioni in cui l'eventuale inquinamento da amianto è determinato dalla presenza di locali adibiti a stoccaggio di materie prime o manufatti o dalla presenza di depositi o rifiuti.

Il documento contiene normative e metodologie tecniche riguardanti:

- l'ispezione delle strutture edilizie, il campionamento e l'analisi di materiali sospetti per l'identificazione dei materiali contenenti amianto;
- il processo diagnostico per la valutazione del rischio e la scelta dei provvedimenti necessari per il contenimento o l'eliminazione del rischio stesso;
- il controllo dei materiali contenenti amianto e le procedure per le attività di custodia e manutenzione in strutture edilizie contenenti materiali di amianto;
- le misure di sicurezza per gli interventi di bonifica;
- le metodologie tecniche per il campionamento e l'analisi delle fibre aerodisperse, per le quali viene introdotto l'impiego della tecnica basata sull'analisi in **microscopia elettronica a scansione (SEM)** per la restituibilità degli ambienti dopo interventi di bonifica.

- **D. Lgs. 9 aprile 2008, n. 81.** *Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro*

Le disposizioni contenute nel decreto costituiscono attuazione dell'art. 1 della L. n.123/2007, per il riassetto e la riforma delle norme vigenti in materia di salute e sicurezza delle lavoratrici e dei lavoratori nei luoghi di lavoro, mediante il riordino e il coordinamento delle medesime in un unico testo normativo.

Il Titolo IX del Decreto riguarda le “Sostanze pericolose”, ed in particolare il Capo III concerne l'amianto (“Protezione dei rischi connessi all'esposizione all'amianto”).

Fermo quanto previsto dalla Legge n.257/1992 le norme del decreto si applicano alle rimanenti attività lavorative che possono comportare, per i lavoratori, il rischio di esposizione ad amianto.

Queste attività lavorative sono:

- attività manutentive;
- rimozione dell'amianto o dei MCA;
- smaltimento e trattamento dei rifiuti contenenti amianto;
- bonifica delle aree interessate.

Prima di intraprendere lavori di demolizione o di manutenzione il datore di lavoro ha l'obbligo di adottare ogni misura necessaria per individuare la presenza di materiali a potenziale contenuto di amianto, anche chiedendo informazioni ai proprietari dei locali.

Nel caso in cui vi sia presenza di amianto (o vi sia anche il minimo dubbio) il datore di lavoro deve valutare i rischi al fine di stabilire la natura e il grado di esposizione, nonché le misure preventive e protettive da mettere in atto.

Prima di iniziare i lavori il datore di lavoro deve presentare una notifica all'organo di vigilanza competente territorialmente nella quale dovrà indicare:

- 1) l'ubicazione del cantiere;

- 2) i tipi e i quantitativi di amianto manipolati;
- 3) le attività e i procedimenti applicati;
- 4) il numero di lavoratori interessati;
- 5) la data di inizio dei lavori e la loro durata;
- 6) le misure adottate per limitare l'esposizione dei lavoratori all'amianto.

I lavoratori, o i loro rappresentanti, possono avere accesso (su richiesta) alla documentazione oggetto della notifica.

Nel caso in cui una modifica delle condizioni di lavoro può comportare un aumento significativo dell'esposizione alle fibre di amianto è necessario effettuare una nuova notifica.

L'esposizione dei lavoratori alle fibre di amianto deve essere ridotta al minimo e, in ogni caso, al di sotto del valore limite di 0,1 fibre per centimetro cubo di aria (100 fibre per litro di aria), espresso come media ponderata nel tempo di riferimento di 8 ore lavorative.

Per ridurre al minimo l'esposizione il datore di lavoro deve adottare le seguenti misure:

- ✓ ridurre al minimo il numero di lavoratori esposti alle fibre di amianto;
- ✓ i lavoratori devono essere dotati di DPI delle vie respiratorie aventi un fattore di protezione operativo adeguato alle concentrazioni di fibre di amianto nell'aria;
- ✓ la concentrazione di fibre nell'aria filtrata attraverso i DPI delle vie respiratorie deve risultare inferiore ad un decimo del valore limite (cioè inferiore a 0.01 fibre per centimetro cubo);
- ✓ l'utilizzo dei DPI delle vie respiratorie deve essere intervallato da periodi di riposo adeguati all'impegno fisico richiesto dall'attività lavorativa;
- ✓ l'accesso alle aree di riposo deve essere proceduto da un'adeguata decontaminazione;

- ✓ l'attività lavorativa deve essere effettuata in maniera tale da ridurre al minimo lo sviluppo e la diffusione di fibre di amianto (nel caso che questo non sia possibile occorrerà evitare l'immissione di fibre nell'aria);
- ✓ tutti i locali e le attrezzature per il trattamento dell'amianto devono poter essere sottoposti a regolare e accurata pulizia e manutenzione;
- ✓ l'amianto, i MCA e i materiali che rilasciano fibre di amianto devono essere stoccati e trasportati in appositi imballaggi chiusi;
- ✓ i rifiuti devono essere raccolti e rimossi dal luogo di lavoro il più rapidamente possibile, ponendoli in imballaggi chiusi sui quali sarà apposta un'etichettatura che indica che contengono amianto;
- ✓ i rifiuti contenenti amianto devono essere trattati in conformità alla normativa vigente in materia di rifiuti pericolosi.

Il datore di lavoro deve adottare misure appropriate affinché i luoghi nei quali si svolgono attività lavorative, che possono comportare il rischio di esposizione ad amianto, siano:

- ✓ chiaramente delimitati e contrassegnati da appositi cartelli;
- ✓ accessibili esclusivamente ai lavoratori a motivo del loro lavoro o della loro funzione;
- ✓ oggetto del divieto di fumare;
- ✓ siano dotati di aree speciali dove i lavoratori possono mangiare e bere senza il rischio di contaminazioni da fibre di amianto;
- ✓ siano messi a disposizione dei lavoratori adeguati indumenti di lavoro o adeguati DPI;

2. FINALITÀ DELLO STUDIO

Il lavoro di ricerca svolto nei 4 anni di Dottorato trae origine da diverse riflessioni sulla situazione passata ed attuale del monitoraggio e prevenzione delle patologie asbesto-correlate, ed in particolare del mesotelioma, per i lavoratori della regione Siciliana. La cessazione dell'impiego dell'amianto ha infatti lasciato aperto il problema della tutela della salute dei lavoratori che sono stati esposti fino a quando l'uso dell'amianto è stato consentito (cosiddetti ex-esposti). Infatti, dal momento che alcuni effetti legati all'amianto possono manifestarsi con gravi patologie anche dopo decenni di sospensione dall'attività lavorativa, è importante concentrarsi su questi lavoratori, o ex lavoratori, che più di altri possono andare incontro a patologie specifiche specie a carico dell'apparato respiratorio.

Sono ormai trascorsi due decenni dall'entrata in vigore della Legge 257/92 e s.m.i., che ha proibito l'uso dell'amianto e obbliga le regioni a predisporre un piano per il censimento e la bonifica, ma la Sicilia a tutt'oggi (unica regione insieme alla Calabria) non ha effettuato una mappatura dettagliata per provincie e per comuni dei materiali/manufatti in amianto esistenti sul suo territorio. Si è dunque pensato di identificare in maniera "indiretta" le principali aree produttive siciliane ad alto rischio per la presenza, passata e presente, di amianto attraverso uno studio dei dati a nostra disposizione **sui casi di mesotelioma** in Sicilia poiché questa gravissima malattia è associata con l'esposizione ad amianto secondo un modello di causa-effetto universalmente riconosciuto come biologicamente plausibile (l'ex ISPESL, infatti, lo considerava un "**evento sentinella** indicante la presenza di aree produttive a rischio").

I dati sono stati ottenuti dai seguenti registri:

- Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM) istituito presso l'INAIL, Settore Ricerca - Dipartimento Medicina del Lavoro. La sorveglianza epidemiologica dei casi di mesotelioma è stata affidata dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri n.

308/2002 al Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM), che si struttura come un network ad articolazione regionale. Presso ogni Regione è istituito un Centro Operativo Regionale (C.O.R.) con compiti di identificazione di tutti i casi di mesotelioma incidenti nel proprio territorio e di analisi della storia professionale, residenziale e ambientale dei soggetti ammalati. I C.O.R. sono oggi istituiti in tutte le Regioni e Province Autonome del Paese ad eccezione del Molise e della Provincia Autonoma di Bolzano [47; 48; 49; 50; 55; 57];

- Registro Regionale Siciliano dei mesoteliomi, istituito con Decreto dell'Assessore per la Sanità n. 25861 del 24/06/1998 presso l'Osservatorio Epidemiologico Assessorato Sanità Regione Sicilia, che aggrega i dati dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale e del Registro Tumori di Ragusa e che dal 24/11/2003 rappresenta in atto il Centro Operativo Regionale (C.O.R.) della Sicilia.

Lo studio epidemiologico ottenuto analizzando i dati acquisiti, relativi al periodo 1993-2008 per il ReNaM ed al periodo 1998-2009 per Registro Regionale Siciliano dei mesoteliomi, ha mostrato che la provincia siciliana in cui sono stati registrati più casi di mesotelioma è stata quella di Palermo, seguita da Catania. Se però si analizzano i dati rapportandoli alla popolazione, si nota che la provincia a più alta incidenza media annuale è **Siracusa**, seguita da Palermo. La distribuzione geografica dei casi di mesotelioma in Sicilia sembrerebbe essere coerente con i dati di mortalità pubblicati nell'Atlante di mortalità per cause della Sicilia (1985-2000), sebbene si riferiscano al solo tumore della pleura (ICD-9 163). Infatti si osserva che le province con un SMR (rapporto standardizzato di mortalità) significativamente elevato, almeno relativamente al sesso maschile, sono Siracusa, e in particolare **il distretto di Augusta** (SMR 540,7) oltre al distretto metropolitano di Palermo (SMR 209,9). Il motivo di tale picco di incidenza nell'area di Augusta è dovuto alla presenza di una importante zona portuale.

Il porto di Augusta è infatti uno dei più attrezzati dell'area del Mediterraneo per le costruzioni e riparazioni navali di ogni genere. Sono operanti ben 9 scali di alaggio, 6 cantieri navali, 6 cantieri di rimessaggio, 3 officine navalmeccaniche. Le navi che approdano hanno la possibilità di avere l'assistenza di molti tecnici specializzati in riparazioni di ogni genere.

Alla luce di quanto finora detto, si è deciso di focalizzare lo studio sui pazienti con pregressa attività lavorativa nel bacino portuale di Augusta e giunti alla nostra osservazione (poiché inviati da vari medici, di base o specialisti in varie discipline) nel periodo Gennaio 2009-Novembre 2012 presso il Servizio di Medicina del Lavoro dell'Università di Catania.

Le finalità del nostro studio sono:

1. Identificare le caratteristiche di esposizione ad amianto e le patologie derivanti da questa esposizione, correlandole ove possibile alla mansione;
2. Tracciare linee guida per un corretto monitoraggio di soggetti professionalmente ex-esposti ad amianto. In questo modo sarà possibile attuare concretamente la sorveglianza sanitaria nei lavoratori ex-esposti ad amianto, relativamente alla quale, ancora oggi, non sono presenti standard di riferimento;
3. Identificare un gruppo di controllo tra i soggetti che in atto lavorano nel bacino portuale di Augusta ed acquisire dati ambientali mediante specifici campionamenti effettuati nella stessa zona, al fine di valutarne l'attuale esposizione lavorativa e gli eventuali effetti precoci sulla loro salute. Inoltre, grazie alla collaborazione con il Laboratorio di microscopia elettronica del Dipartimento "G.F. Ingrassia" dell'Università degli Studi di Catania, provvedere a caratterizzare le fibre di amianto eventualmente rilevate dai campionamenti.

3. MATERIALI E METODI

Per raggiungere le predette finalità previste dallo studio, si è deciso di suddividere il lavoro in tre distinte e consecutive fasi.

Nella **FASE 1** (tabella 2) si è provveduto a tutto quanto potesse essere propedeutico alla effettuazione della sorveglianza sanitaria da applicare sui lavoratori ex-esposti e sui lavoratori del gruppo di controllo che tutt'ora sono presenti nell'area di interesse dello studio.

FASE 1

- a) Revisione letteratura
- b) Valutazione pregressa esposizione, stima livello esposizione, tipologia produttiva e periodo storico
- c) Stesura del protocollo sanitario
- d) Individuazione di lavoratori ex-esposti
- e) Individuazione di lavoratori in atto presenti nell'area di interesse dello studio (gruppo di controllo)

Tabella 2. Schema riassuntivo della fase 1.

In particolare:

a) è stata posta attenzione alla revisione della letteratura in materia di: fisiopatologia da esposizione ad amianto; problematiche relative alla sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex-esposti per motivi occupazionali all'amianto; sviluppo di nuove tecniche per lo screening ed il follow-up; risultati ottenuti da precedenti studi di follow-up su lavoratori ex-esposti all'amianto.

b) è stata la pregressa esposizione attraverso l'analisi dell'anamnesi del campione e attraverso l'acquisizione e lo sviluppo di un questionario prodotto da Magnani et al. [45] e somministrato da un gruppo di medici appositamente addestrato, a ciascun soggetto. L'acquisizione dei dati potrebbe permettere di ipotizzare, in taluni casi ben circostanziati e

secondo la tipologia produttiva e il periodo storico, quale possa essere stato il livello di esposizione. Di seguito nella tabella 3 è schematizzato un esempio dei dati raccolti dal questionario.

-
- Materiali in uso, contenuto di fibre, friabilità;
 - Mansioni svolte, specificate in termini di sollecitazione meccanica applicata ai materiali tramite gli strumenti direttamente adoperati dal lavoratore;
 - Fattori modulanti l'esposizione: velocità di emissione delle particelle, superficie della sorgente, presenza di sistemi di aspirazione locali, dimensioni e caratteristiche dei locali.
 - Tipo di operazione: dispersione - applicazione - rimozione
 - Energia strumenti usati: bassa – intermedia - alta
 - Pulizia luogo di lavoro: con sviluppo di polvere - senza sviluppo di polvere
 - Uso aria compressa: si - no
 - Aerazione del locale: si - no
 - Aspirazione localizzata: si - no
 - Lavoro: all'aperto – capannone - luoghi ristretti o chiusi
 - DPI: no - maschera con/senza filtro
 - Vicinanza sorgente: vicina - lontana

Tabella 3. Esempio di alcuni determinanti di esposizione presi in considerazione secondo il questionario di Magnani et al. [45].

c) Nella stesura del protocollo sanitario sono stati previsti due diversi livelli di esami clinici e diagnostico/strumentali. Un primo livello di esami (tabella 4) che permette di acquisire informazioni sulla stato generale di salute del soggetto e sulle funzionalità dell'apparato respiratorio.

I LIVELLO

- visita medica con questionario mirato
- esame spirometrico
- eventuale esame escreato

Tabella 4. Protocollo sanitario di primo livello

Il primo livello si attua attraverso la visita medica corredata da questionario mirato alle caratteristiche proprie dell'attività lavorativa e delle abitudini di vita. A questo primo approccio sanitario fa seguito l'esame spirometrico che prevede prove di funzionalità respiratoria secondo procedure standardizzate [62].

I criteri di refertazione hanno tenuto conto delle indicazioni fornite dall'American Thoracic Society [3].

I parametri misurati sono stati la capacità vitale forzata (FVC); la capacità polmonare totale (TLC); il volume espiratorio forzato al primo secondo (FEV1); il rapporto FEV1/FVC% (Indice di Tiffenau); il flusso espiratorio massimo a diversi volumi polmonari (FEF25, FEF50, FEF25-75).

Tutti i parametri sono stati espressi come percentuale rispetto ai valori di riferimento CECA aggiornati in base alle caratteristiche individuali (età, peso, altezza) rilevate al momento di esecuzione di ciascuna prova spirometrica.

Il primo livello viene completato, qualora fosse necessario, dell'esame dell'escreato per la ricerca dei corpuscoli di asbesto, eseguito secondo la tecnica di Sebastien et al. [72] e ciascun campione è stato classificato come negativo o positivo.

Durante gli studi di primo livello si acquisiscono inoltre tutte le precedenti indagini effettuate dal paziente. Non è infatti infrequente rilevare soggetti che hanno già effettuato,

anche a breve distanza di tempo, esami diagnostici e di screening (es. radiografia, tomografia assiale computerizzata, ecc.) per valutare il proprio stato di salute.

Il secondo livello (tabella 5) è invece caratterizzato da esami strumentali mirati a valutare in maniera più specifica ed approfondita eventuali alterazioni e/o manifestazioni clinico-sintomatologiche rilevate durante il primo step (primo livello).

II LIVELLO

- RX Torace
- ulteriori accertamenti (esami di laboratorio, mesotelina, etc.)
- TC spirale alta risoluzione (HRCT High resolution computed tomography) o TAC

Tabella 5. Protocollo sanitario di secondo livello

L'esame radiografico del torace è eseguito in proiezione antero/posteriore e latero/laterale e la lettura dei radiogrammi è effettuata secondo le indicazioni elaborate dall'ILO [32].

Tra i soggetti giunti presso il Servizio di Medicina del Lavoro dell'Università di Catania nel periodo Gennaio 2009-Novembre 2012 sono stati selezionati **37** pazienti che avevano lavorato fino al 1992 nel bacino portuale di Augusta.

Per ciascun soggetto, attraverso un'accurata visita medica ed il riesame della cartella clinica, abbiamo raccolto informazioni sul settore operativo in cui vi era stata la presumibile esposizione ad amianto, sulla mansione lavorativa svolta, sull'abitudine tabagica, sulla residenza, sul quadro clinico e sui dati derivanti dai referti degli esami diagnostico/strumentali effettuati presso il Presidio Ospedaliero Vittorio Emanuele di Catania o presso altre strutture sanitarie.

E' stata con attenzione ricostruita l'anamnesi professionale - considerando le attività e le mansioni svolte - e le caratteristiche di esposizione tenendo conto di parametri quali durata, latenza, esposizione saltuaria o cumulativa, periodo storico di esposizione.

Sono state anche considerate la formazione ed l'informazione che i lavoratori avevano avuto in merito al rischio di esposizione ad amianto e alla possibilità di usare dispositivi di protezione individuali.

Sono stati infine raccolti, ove presenti, i risultati della sorveglianza sanitaria eventualmente messa in atto sui pazienti.

Nella **FASE 2** dello studio (tabella 6) si è passati alla sorveglianza sanitaria con l'applicazione dei suddetti protocolli sanitari sui lavoratori individuati nella fase 1 ed alla acquisizione dei risultati clinici e diagnostico-strumentali. Si è inoltre proceduto ai campionamenti ambientali all'interno di un cantiere navale della zona portuale di Augusta.

FASE 2

- Pianificazione ed effettuazione attività di sorveglianza sanitaria sui lavoratori
- Effettuazione dei campionamenti ambientali nella zona portuale di Augusta

Tabella 6. Schema riassuntivo della fase 2.

I dati scaturenti da questa fase del progetto potrebbero portare alla creazione del database scientifico/epidemiologico per i lavoratori della zona portuale di Augusta ex-esposti all'amianto che sarebbe la base di quanto può essere sviluppato a livello regionale e costituire il modello che permetterebbe il confronto con le altre realtà regionali.

Infine sulla base delle analisi statistico-epidemiologiche proprie di questa prima esperienza siciliana e dal confronto con altri studi si potranno definire le linee guida sulla sorveglianza sanitaria degli ex esposti ad amianto da poter adottare in tutto l'ambito regionale. Ciò permetterà la pianificazione delle attività di sorveglianza sanitaria su scala più ampia e la

possibile attivazione, presso il Servizio di Medicina del Lavoro dell'Università di Catania, di un Servizio di riferimento per la sorveglianza degli ex-esposti ad amianto. Ciò garantirà a tutti i lavoratori che hanno operato con l'amianto durante l'attività lavorativa la possibilità di essere introdotti in un programma di follow-up.

Infine, nella **FASE 3** (tabella 7) si è proceduto ad analizzare i dati raccolti attraverso la sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex-esposti e dei lavoratori del gruppo di controllo, alla luce anche dei valori risultanti dai campionamenti ambientali effettuati e della caratterizzazione delle fibre presenti.

FASE 3

- Elaborazione dei dati raccolti attraverso la sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex-esposti e dei lavoratori del gruppo di controllo, alla luce anche dei valori risultanti dai campionamenti ambientali effettuati e della caratterizzazione delle fibre eventualmente presenti.

Tabella 7. Schema riassuntivo della fase 3

Per effettuare i campionamenti ambientali sono stati utilizzati dei campionatori ambientali Gilian AIRCON-2, mentre per caratterizzare le fibre asbestiformi si è utilizzata l'analisi in microscopia elettronica a scansione e microanalisi a raggi X. In particolare è stato usato il Microscopio elettronico a scansione (SEM) Cambridge Instruments mod. Stereoscan 360, con sistema di acquisizione di microanalisi a dispersione di energia (EDXA) Oxford Instruments INCA X-stream, grazie alla collaborazione messa in opera con il Laboratorio di microscopia elettronica del Dipartimento "G.F. Ingrassia" dell'Università degli Studi di Catania.

Le principali componenti del SEM sono:

- il filamento di tungsteno, che rappresenta la sorgente termoionica di elettroni;
- la colonna, in cui sono presenti: un sistema ottico, formato da lenti elettromagnetiche, distinte in condensatore e obiettivo, e un sistema di scansione, costituito da bobine di deflessione;
- la camera porta-campioni, all'interno della quale è contenuto un supporto, su cui vengono sistemati i campioni da analizzare;
- i rilevatori di segnale e i sistemi di trasformazione dei segnali in immagini.

La colonna e la camera sono mantenute in alto vuoto, per evitare che l'aria interferisca con il fascio elettronico di scansione.

Gli elettroni prodotti in cima alla colonna dal riscaldamento del filamento di tungsteno, vengono accelerati verso il basso, attraversano il sistema ottico, in cui le lenti obiettivo focalizzano gli elettroni in un fascio, la cui intensità viene controllata dal condensatore, quindi il fascio passa attraverso il sistema di scansione, che ne consente la deflessione e a questo punto colpisce la superficie del campione, presente nella camera in basso.

Il fascio elettronico ad alta energia (20 eV), incidendo sulla superficie del campione, genera una serie di segnali, che vengono rilevati da appositi detector e, successivamente, convertiti in immagine dai sistemi di trasformazione. In particolare, per ogni punto scandito dal fascio elettronico, sono prodotti tre principali tipi di segnale: elettroni secondari, elettroni retrodiffusi e raggi X.

Gli elettroni secondari sono in origine legati ai livelli atomici più esterni delle componenti del campione e dal fascio incidente ricevono un'energia sufficiente ad allontanarli. Sono emessi, in genere, da spessori superficiali del campione (~10nm) e pertanto sono utilizzati per lo studio della morfologia superficiale.

Gli elettroni retrodiffusi provengono da profondità del campione non superiori ad alcuni micrometri e danno informazioni relativamente alla morfologia e alle componenti degli strati del campione da cui sono emessi.

Infine, i raggi X sono caratteristici degli elementi che compongono il campione in esame, vengono registrati e discriminati sulla base dell'energia, utilizzando un rivelatore a dispersione di energia (EDS), mantenuto in alto vuoto ed a una temperatura di -192°C , con azoto liquido. L'intensità di queste radiazioni è proporzionale alla concentrazione dell'elemento nel campione. Attraverso la rilevazione dei raggi X si hanno informazioni specifiche sulla composizione degli elementi del campione, in termini di quantità e distribuzione.

Prima di procedere con le analisi, le condizioni strumentali del SEM venivano aggiustate/tarate in modo da fornire un'immagine e uno spettro sufficientemente chiari su una fibra di crisotilo standard di $0,2\ \mu\text{m}$ di diametro.

4. RISULTATI

4.1 Risultati della sorveglianza sanitaria su ex-esposti

I 37 soggetti del campione di ex-esposti erano tutti di sesso maschile ed avevano lavorato tra il 1960 e il 1992 presso attività site nel porto di Augusta; in particolare 26 (70%) erano stati alle dipendenze dirette dei cantieri navali, mentre i restanti 11 (30%) erano stati alle dipendenze di ditte esterne operanti a contratto con gli stessi cantieri navali. Tutti i soggetti al momento dello studio clinico avevano cessato ogni attività lavorativa ed erano stati formati ed informati dei rischi per la salute da esposizione all'amianto.

Ogni lavoratore visitato era consapevole del fatto che aveva direttamente o indirettamente fatto uso di amianto durante l'attività lavorativa. E' emerso che gli stessi lavoratori avevano suggerito al proprio medico curante la possibilità di richiedere una visita specialistica di Medicina del Lavoro.

Nella tabella 8 sono riassunte le caratteristiche principali dei 37 soggetti costituenti il gruppo di studio.

Numero totale	37 (100%)
Età media	72,5 (DS 14,2)
Età media all'inizio dei primi sintomi	59,5 (DS 12,02)
Abitudine tabagica:	
fumatore	25 (70%)
non fumatore	6 (15%)
ex fumatore	6 (15%)
Residenza:	
città centro	26 (71%)
città periferia	8 (22%)
campagna	3 (7%)
Familiarità per neoplasie	
No	27 (72,97%)
Si	10 (27,03%)

Tabella 8. Caratteristiche generali dei pazienti ex-esposti

La tabella 8 mostra una popolazione di età media di 72 anni circa (range 64-82 anni) con anzianità lavorativa compresa tra 15 ed i 36 anni ed in cui i primi segni della malattia sono insorti all'età media di circa 60 anni (range 51-68 anni).

L'abitudine tabagica era presente nell'85% dei pazienti; il 93% aveva vissuto tra città e periferia, mentre solo il 7% in campagna.

Dall'anamnesi effettuata a ciascun soggetto è emerso che nel 27,03 % dei casi vi era familiarità per neoplasia (tabella 8).

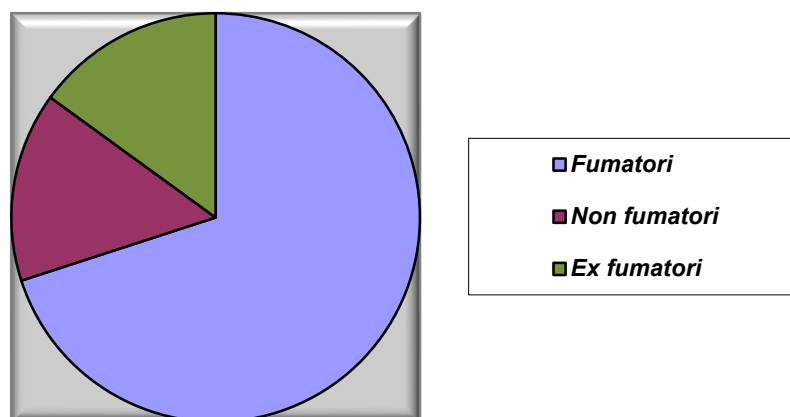


Fig. 6. Grafico sull'abitudine tabagica rilevata nei 37 lavoratori ex-esposti ad amianto.

I dati relativi all'esposizione all'amianto (tabella 9) rivelano che il numero medio di anni di esposizione era circa 27.

-	Espos. amianto (totale anni)	$27,61 \pm 5,45$
-	Esposti ≤ 20 anni	n = 4
-	Esposti > 20 anni	n = 33
-	Anno inizio esposizione	1964 ± 8 anni

Tabella 9. Caratteristiche temporali dell'esposizione ad amianto

Tutti i soggetti avevano lavorato nei cantieri navali o provenivano da altre aziende che operavano nel bacino portuale di Augusta.

Alcuni dei lavoratori avevano effettuato lavori che li potevano aver esposti ad amianto anche fuori dell'ambito portuale.

La tabella 10 riporta la sintesi delle attività lavorative e le tipologie di mansioni svolte all'interno dei cantieri navali.

Comparto produttivo	Attività	Numero di lavoratori	Anni di lavoro (Media)
Cantiere navale	Manutentore a bordo	2	24 (DS 1,4)
	Tubista - tracciatore a bordo	4	12,2 (DS 5,6)
	Elettricista a bordo	3	11,0 (DS 4,3)
	Tranciatore	2	24,3 (DS 4,9)
	Allestitore navale	3	21,5 (DS 9,2)
	Carpentiere navale	5	20,0 (DS 10,0)
	Tornitore	2	21,0 (DS 4,24)
	Meccanico - motorista	5	18,7 (DS 5,5)
	Saldatore a bordo	4	22,5 (DS 6,2)
	Verniciatore	1	25
	Impiegato tecnico a bordo	1	24
Ditte che operavano in banchina	Conduttore mezzi meccanici – gru	2	25,5 (DS 0,70)
	Addetto carico/scarico	2	23,5 (DS 3,53)
	Magazziniere	1	26

Tabella 10. Sintesi dei risultati sull'attività lavorativa e la tipologia di mansione svolta da ciascun paziente nel cantiere navale o in banchina

Le mansioni svolte all'interno delle diverse aziende erano: manutentore a bordo (5,41 %); tubista-tracciatore a bordo (10,81 %); elettricista a bordo (8,11 %); tranciatore (5,41 %); allestitore navale (8,11 %); carpentiere navale (13,51 %); tornitore (5,41 %); meccanico motorista (13,51 %); saldatore a bordo (10,81 %); verniciatore (2,70 %); impiegato tecnico a bordo (2,70 %); conduttore mezzi meccanici – gru (5,41 %); addetto carico/scarico (5,41 %); magazziniere (2,70 %).

Dall'analisi dei dati si osserva che le patologie amianto-correlate sono presenti in molte delle attività che si esplicano nei cantieri navali o nei loro pressi.

Dalla raccolta dell'anamnesi lavorativa, pur in assenza di dati ambientali del passato, è emerso che tutte le figure professionali, anche quelle in cui non si presupponeva la manipolazione di amianto, avevano avuto una esposizione a fibre in maniera diretta o indiretta. Questa avveniva spesso a causa della dispersione delle fibre all'interno di un

ambiente unico e confinato, in conseguenza della manipolazione da parte di altri lavoratori. Un altro dato importante che è emerso è la bassa percentuale di lavoratori che utilizzavano i DPI o di lavoratori che, pur utilizzandoli, non lo facevano in maniera corretta.

La tabella 11 riporta sinteticamente tutti i risultati dell'esame obiettivo e la percentuale dei principali segni e sintomi rilevati.

Manifestazioni e segni clinici all'esordio	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse (40%) • espettorazione (40%) • facile faticabilità (35%) • dolore toracico (13%)
Esame obiettivo toracico	<p>Ispezione: normale (100%)</p> <p>Palpazione: fremito vocale tattile normo-trasmesso (80%)</p> <p>Percussione: suono chiaro polmonare (85%)</p> <p>Auscultazione: murmure vescicolare aspro (30%); rantoli crepitanti (33%).</p>

Tabella 11. Sintesi dei dati sintomatologici e clinici riscontrati per ciascun soggetto

Dall'analisi dei dati si evince che la manifestazione clinica di esordio è stata la tosse e l'espettorazione nel 40% dei casi seguita dalla facile faticabilità (35%) e dal dolore toracico (13%). Inoltre, all'esame obiettivo, sono stati riscontrati nel 30% dei casi murmure vescicolare aspro e nel 33% rantoli crepitanti.

• Cardiopatia ischemica	6
• Ulcera peptica	1
• Malattia da reflusso gastro-esofageo	9
• Diabete mellito tipo II	25
• Ipertrofia prostatica	7
• Ipertensione arteriosa	25

Tabella 12. Patologie non correlate all'esposizione ad amianto rilevate alla visita medica

Per quanto concerne il programma di sorveglianza sanitaria si ha, come riportato nella tabelle 13 e 14, che tutti i 37 soggetti hanno effettuato la radiografia del torace (Rx torace 2P) e che per 13 soggetti è stato necessario ricorrere alla tomografia assiale computerizzata (TAC).

RX TORACE - 2P

Esami effettuati: **37 su 37** (100 %)

Nella norma	8 (21,62 %)
Accentuazione trama bronco-interstiziale	12 (32,43 %)
Ispessimenti pleurici diffusi	6 (16,22 %)
Placche pleuriche	4 (10,81 %)
B.P.C.O.	4 (10,81 %)
Aspetti fibrotici del parenchima polmonare	3 (8,11 %)

TAC

Esami effettuati: **13 su 37** (35 %)

Nella norma	0 (0 %)
Placche pleuriche diffuse	6 (46 %)
Ispessimento dell'interstizio polmonare	2 (15 %)
Noduli fibrotici isolati/multipli	2 (15 %)
Mesotelioma pleurico maligno	3 (24 %)

Tabelle 13 e 14. Risultati delle indagini radiologiche (Rx torace e TC)

L'esame radiologico del torace è stato negativo nel 21,62 % del totale, mentre nel 32,43 % ha evidenziato una accentuazione della trama bronco-intestiziale, ispessimenti pleurici nel 16,22 % dei casi, placche pleuriche nel 10,81% e alcuni aspetti fibrotici a livello parenchimale (8,11 %).

L'esame TAC è stato necessario per 13 soggetti ed ha permesso di definire meglio quanto rilevato all'esame radiologico classico e di diagnosticare con certezza i 3 mesoteliomi pleurici.

La tabella 15 riporta una sintesi dei rimanenti dati strumentali e laboratoristici.

Esame spirometrico basale		28 su 37 (76%)
Nei limiti della norma		20 (71%)
Patologico: tipo di deficit	Ostruttivo	0 (0%)
	Restrittivo	6 (22%)
	Misto	2 (7%)
Diffusione del CO		15 (40%)
Valore nei limiti		10 (67%)
Valore ridotto		5 (33%)
Ricerca di corpuscoli dell'asbesto nel liquido di lavaggio bronchiale		3 (8%)
- negativo		0 (0%)

- positivo	3 (100%)
Ricerca di corpuscoli dell'asbesto nell'escreato	14 (38%)
- negativo	9 (64%)
- positivo	5 (36%)

Tabella 15. Sintesi dei rimanenti dati strumentali riscontrati per ciascun soggetto.

Il 76% dei pazienti aveva effettuato l'esame spirometrico standard, risultato nei limiti della norma (valori di riferimento CECA 1983) in circa il 71% dei casi (n=20). Nel restante 30% si era manifestato un deficit ventilatorio di tipo restrittivo in 6 casi (22%) e un deficit misto (restrittivo, ostruttivo) in altri 2 (7%); nessun caso aveva manifestato deficit ostruttivo.

Il 40% dei soggetti aveva completato l'esame spirometrico eseguendo un test di diffusione del CO, che permette la raccolta di maggiori informazioni circa la capacità di diffusione della membrana alveolo-capillare.

La diagnosi della patologia asbesto-correlata è stata formulata con l'ausilio della predetta diagnostica per immagini.

La ricerca nel liquido di lavaggio bronchiale (BAL) di corpuscoli dell'asbesto che, come indicato da numerosi autori, hanno valore diagnostico (Rivolta et al., 2001), è risultata sempre positiva nei 3 casi (8%) che sono stati sottoposti all'esame.

L'esame dell'escreato, eseguito su 14 pazienti per la ricerca dei corpuscoli dell'asbesto, ha dato esiti positivi in 9 soggetti. Questo esame ha il vantaggio di avere un basso costo, di non essere invasivo e quindi di avere elevata compliance da parte del paziente.

Il suo impiego pertanto potrebbe essere esteso anche a livello preventivo.

Attraverso l'analisi dei dati clinici e strumentali si sono diversificate le varie patologie amianto correlate e la tabella 16 riporta la frequenza delle patologie riscontrate.

Patologia principale diagnosticata	Numero di soggetti
Placche pleuriche	18 (49 %)
Asbestosi polmonare	11 (30 %)
Tumore polmonare	5 (13 %)
Mesotelioma pleurico	3 (8 %)

Tabella 16. Patologie diagnosticate per ciascun lavoratore

Le manifestazioni da amianto maggiormente osservate sono state le placche pleuriche (49%), seguite dalla fibrosi polmonare (30%) e dalle patologie neoplastiche quali il tumore polmonare (13%) e il mesotelioma pleurico (8%).

L'analisi dei risultati spirometrici suddivisi per mansione dimostra che deficit restrittivi sono maggiormente presenti nei saldatori, mentre meccanici e tornitori presentano la maggiore percentuale di deficit ostruttivi. La figura 5 riporta i risultati degli esami spirometrici suddivisi per mansione.

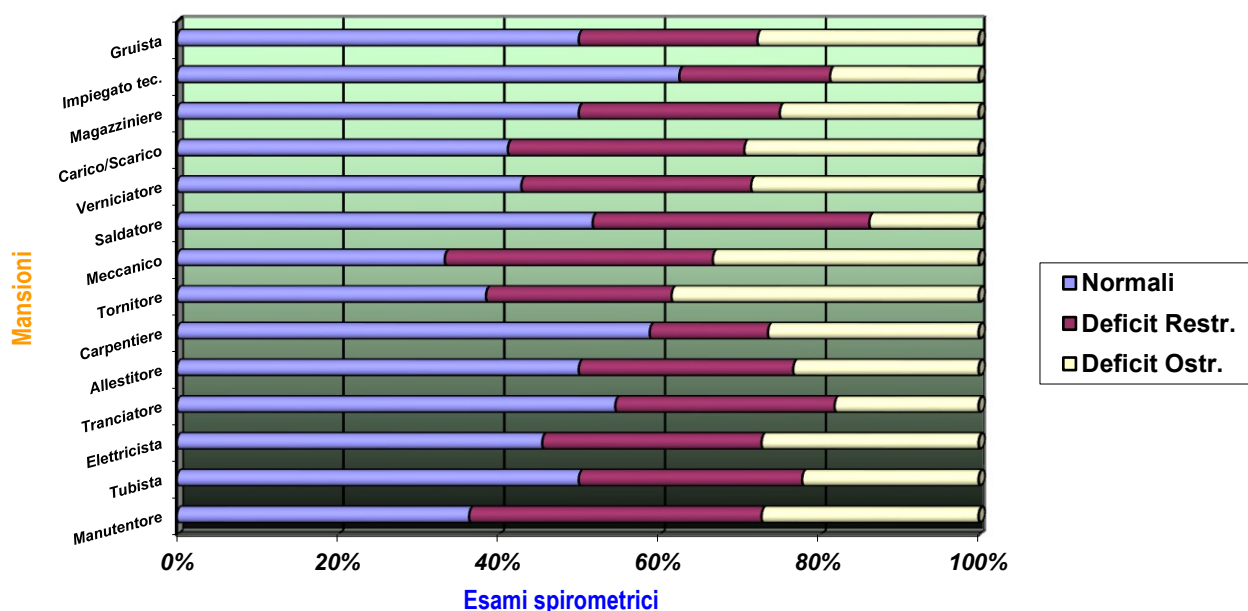


Fig. 7. Analisi dei risultati spirometrici suddivisi per mansione.

L'analisi dei risultati degli esami Rx suddivisi per mansione dimostra che gli aspetti fibrotici sono presenti in modo statisticamente significativo nei magazzinieri; un'accentuazione della trama bronchiale è rilevabile nei carpentieri (figura 6), mentre i meccanici presentano una percentuale di casi di ispessimento pleurico significativamente maggiori rispetto agli altri lavoratori.

Un numero significativo di placche sono rilevabili nei manutentori, tubisti, elettricisti e allestitori.

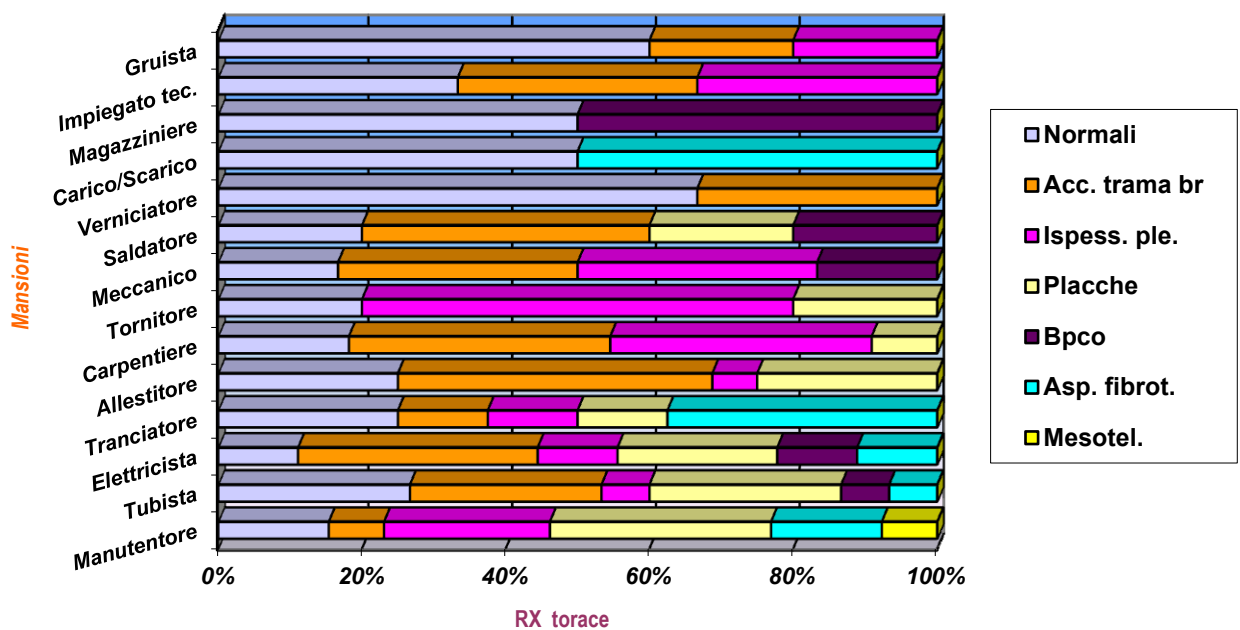


Fig. 8. Analisi dei risultati radiologici suddivisi per mansione

I tre mesoteliomi pleurici sono stati riscontrati nei manutentori (1) e negli elettricisti (2) come visibile nella figura 7.

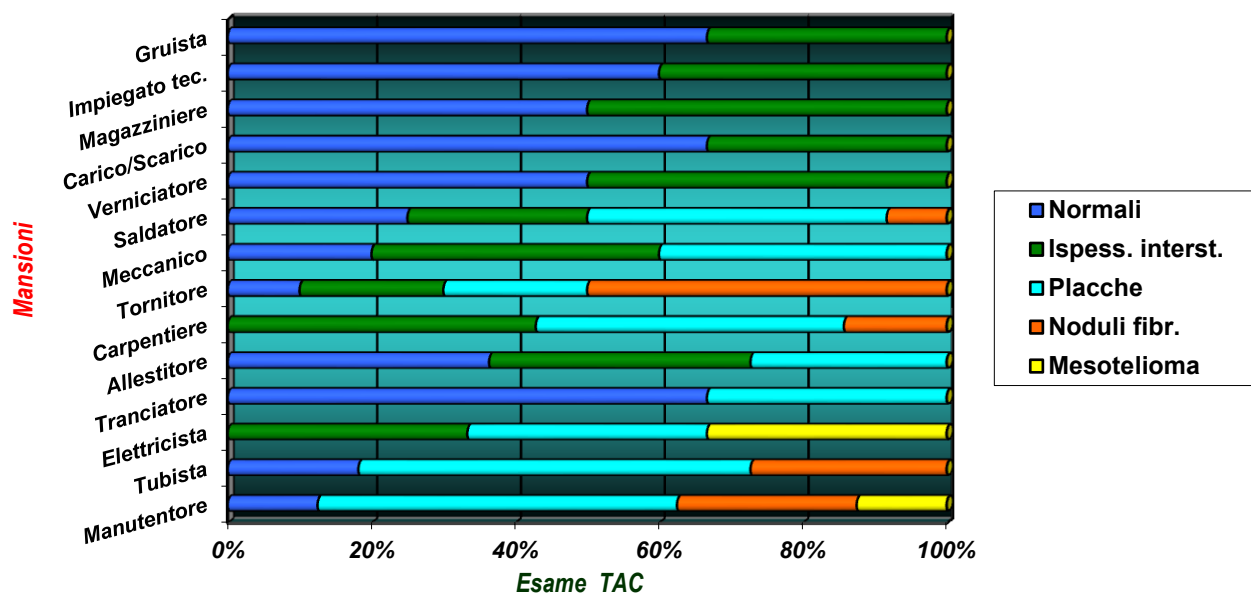


Fig. 9. Analisi dei risultati dell'esame TC suddivisi per mansione

L'analisi dei risultati degli esami TC (figura 7) suddivisi per mansione dimostra che i noduli fibrotici sono maggiormente presenti in tubisti e manutentori; mentre le placche sono state rilevate in percentuale elevata in tutte le mansioni escluso quelle di gruista, impiegato tecnico, magazziniere, operatori addetti al carico/scarico e verniciatori in cui sono maggiormente presenti gli ispessimenti interstiziali.

Per ciò che riguarda l'evidenza di segni e sintomi clinici a livello dell'apparato respiratorio, si è potuto constatare che non c'è una diretta correlazione con gli esiti degli esami strumentali. Difatti spicca una netta prevalenza di alterazione sintomatologica respiratoria (MV, dispnea, tosse, sfregamenti pleurici, etc.) per i verniciatori, seguiti dai carpentieri. Per tutte le altre mansioni vi è un sostanziale livellamento tranne che per i tranciatori e gli impiegati, tecnici e non (figura 8).

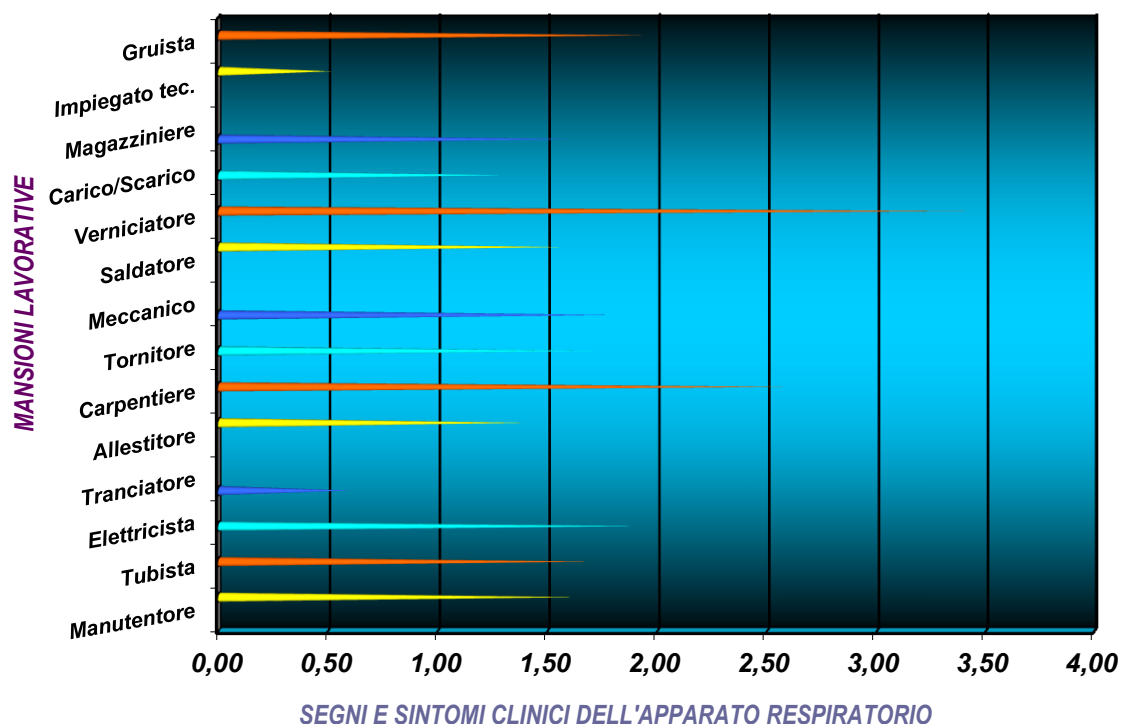


Fig. 10. Analisi dei risultati dei sintomi e segni clinici relativamente all'apparato respiratorio rilevati durante la visita medica e suddivisi per mansione.

4.2 Risultati della sorveglianza sanitaria sui lavoratori in atto presenti in un cantiere navale di augusta

Per effettuare la sorveglianza sanitaria sui lavoratori che andranno a fare parte del gruppo di controllo per la zona di riferimento sono stati individuati 10 soggetti, dipendenti di un cantiere navale di Augusta, tutti di sesso maschile, che lavorano presso il cantiere dal 1995 ad oggi. Tutti i soggetti al momento dello studio clinico hanno dichiarato di essere stati formati ed informati sui rischi per la salute derivanti dalla potenziale esposizione all'amianto; hanno dichiarato inoltre di utilizzare costantemente e correttamente i prescritti DPI unitamente ai protocolli di sicurezza previsti in caso di sospetta presenza di amianto.

Nella tabella 17 sono riassunte le caratteristiche principali dei 10 soggetti costituenti il gruppo di controllo.

Numero totale	10 (100%)
Età media	43,7 (DS 5,96)
Abitudine tabagica:	
fumatore	6 (60%)
non fumatore	3 (30%)
ex fumatore	1 (10%)
Residenza:	
città centro	7 (70%)
città periferia	2 (20%)
campagna	1 (10%)
Familiarità per neoplasie	
No	6 (60%)
Si	4 (40%)

Tabella 17. Caratteristiche generali dei pazienti ex-esposti

La tabella 17 mostra una popolazione di età media di 44 anni circa (range 36-52 anni) con anzianità lavorativa compresa tra 10 e 18 anni.

L'abitudine tabagica è presente nell'60% dei pazienti; il 90% vive tra città e periferia.

Dall'anamnesi effettuata a ciascun soggetto è emerso che nel 40 % dei casi vi è familiarità per neoplasia.

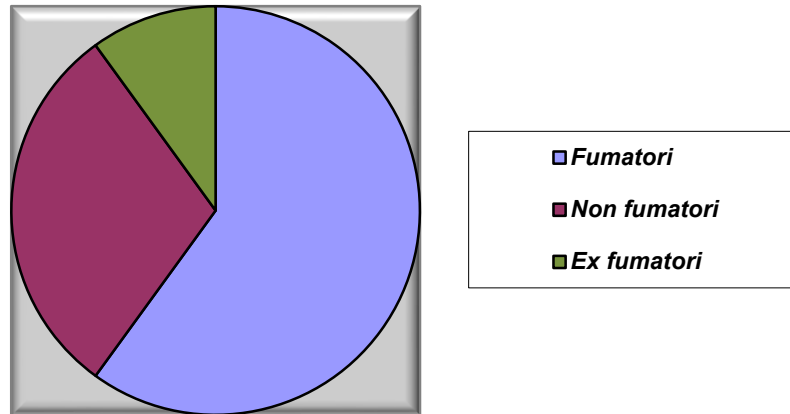


Fig. 11. Grafico sull'abitudine tabagica rilevata nei 10 lavoratori del gruppo di controllo.

Le mansioni svolte all'interno dell'azienda sono: tubista-tracciatore a bordo (10 %); elettricista a bordo (20 %); allestitore navale (10 %); carpentiere navale (30 %); meccanico motorista (20 %); saldatore a bordo (10 %);

La tabella 18 riporta sinteticamente i risultati dei dati clinici.

Esame obiettivo toracico	Ispezione: normale (100%)
	Palpazione: fremito vocale tattile normo-trasmesso (90%), diminuito (10 %)
	Percussione: suono chiaro polmonare (90%)
	Auscultazione: murmure vescicolare aspro (20%).

Tabella 18. Sintesi dei dati clinici riscontrati per ciascun soggetto

All'esame obiettivo, sono stati riscontrati murmure vescicolare aspro nel 20% dei casi ed un fremito vocale tattile diminuito nel 10% dei casi. In particolare i risultati si riferiscono ad un soggetto con forte abitudine al fumo (circa 35 sigarette/die).

Esame spirometrico basale		10 su 10 (100%)
Nei limiti della norma		8 (80%)
Patologico: tipo di deficit	Ostruttivo	1 (10%)
	Restrittivo	0 (0%)
	Misto	1 (10%)
Ricerca di corpuscoli dell'asbesto nell'escreato		5 (50%)
- negativo		5 (100%)
- positivo		0 (0%)

Tabella 19. Sintesi dei rimanenti dati strumentali riscontrati per ciascun soggetto.

Al 100% dei pazienti del gruppo di controllo è stato effettuato l'esame spirometrico standard, risultato nei limiti della norma (valori di riferimento CECA 1983) nell'80% dei casi. Nel restante 20%, si è manifestato un deficit ventilatorio di tipo ostruttivo in 1 caso e un deficit misto (restrittivo, ostruttivo) in 1 altro caso.

Al 50% dei soggetti è stata effettuata la ricerca di corpuscoli dell'asbesto nell'escreato, eseguita secondo la tecnica di Sebastien et al. [72] (l'eventuale positività è segno di esposizione a fibre di amianto ma non di patologia) ma i campioni sono risultati tutti negativi.

Al soggetto forte fumatore è stata anche richiesta la radiografia del torace (Rx torace 2P), che ha evidenziato l'accentuazione della trama bronco-interstiziale.

4.3 Risultati del campionamento ambientale in un cantiere navale di augusta

Per effettuare i campionamenti ambientali sono stati utilizzati dei campionatori ambientali Gilian AIRCON-2, mentre per caratterizzare le fibre asbestiformi si è utilizzata l'analisi in microscopia elettronica a scansione e microanalisi a raggi X effettuata presso il laboratorio di microscopia elettronica del Dipartimento "G.F. Ingrassia" dell'Università degli Studi di Catania.

I campionatori sono stati collocati in alcune aree del cantiere (officina navale, area di montaggio, area di allestimento) ed all'interno di 2 navi in quel momento presenti per manutenzione. In particolare nelle navi i campionatori sono stati collocati nella zona dei gruppi elettrogeni, nella sala macchine, nel deposito e nella sala caldaie. I parametri scelti per il campionamento sono stati: flusso medio di prelievo di 10 l/min, tempo medio di campionamento di 5 ore.

I risultati dei campionamenti sono i seguenti:

Numero totale	80
Officina navale:	
Negativi	20 (100%)
Positivi	0 (0%)
Area di montaggio:	
Negativi	20 (100%)
Positivi	0 (0%)
Area di allestimento	
Negativi	20 (100%)
Positivi	0 (0%)

Tabella 20. Campionamenti ambientali nel cantiere navale

NAVE 1:		
ZONA GRUPPI ELETTROGENI		
Negativi	Positivi	Concentrazione Fibre
20 (100%)	0 (0%)	0 ff/litro
SALA MACCHINE		
Negativi	Positivi	Concentrazione Fibre
20 (100%)	0 (0%)	0 ff/litro
ZONA DEPOSITO		
Negativi	Positivi	Concentrazione Fibre
20 (100%)	0 (0%)	0 ff/litro
ZONA CALDAIE		
Negativi	Positivi	Concentrazione Fibre
20 (100%)	0 (0%)	0 ff/litro
NAVE 2:		
ZONA GRUPPI ELETTROGENI		
Negativi	Positivi	Concentrazione Fibre
20 (100%)	0 (0%)	0 ff/litro
SALA MACCHINE		
Negativi	Positivi	Concentrazione Fibre
11 (55%)	9 (45%)	0.24 ff/litro
ZONA DEPOSITO		
Negativi	Positivi	Concentrazione Fibre
20 (100%)	0 (0%)	0 ff/litro
ZONA CALDAIE		
Negativi	Positivi	Concentrazione Fibre
8 (40%)	12 (60%)	0.55 ff/litro

Tabella 21. Risultati di 160 (80 per nave) campionamenti ambientali in 2 navi

Come previsto, all'interno di una delle due navi in quel momento presenti per manutenzione, il campionatore ha catturato alcune fibre di amianto. In particolare, la nave in questione è stata costruita intorno alla fine degli anni '80, e presenta paratie e tubi coibentati con amianto. Infatti le fibre sono state trovate all'interno della sala macchine e della zona caldaie, seppur ampiamente al di sotto delle concentrazione soglia previste dalla Legge. La caratterizzazione delle fibra ha poi evidenziato una presenza maggiore di crocidolite e amosite rispetto al crisotilo.

5. DISCUSSIONE

L'alta incidenza di patologie asbesto correlate tra i lavoratori delle aree portuali, in particolar modo dei cantieri navali, è nota ormai da tempo nel campo della medicina del lavoro dal momento che già nel 1971 Zannini et al. al Congresso Nazionale di Medicina del Lavoro di St. Vincent (AO), avevano segnalato come nelle lavorazioni navali, nel periodo tra il 1960 ed il 1970, vi fosse un rischio significativamente alto di inalare amianto.

Gli autori avevano anche stimato quelle che erano state le concentrazioni medie ambientali di fibre di amianto nelle lavorazioni navali dal 1946 al 1971:

- **coibentazione tubi con corde e materassi** **47 fibre/ml;**
- **coibentazione tubi e caldaie** **52 fibre/ml;**
- **applicazione amianto a spruzzo:** **246 fibre/ml;**
- **allestimento di cabine con pannelli di amianto:** **65 fibre/ml.**

Alla luce di quanto detto risultano plausibili precedenti evidenze scientifiche desunte negli anni '70-'80 [Ottenga et al., 1979] in cui, patologie asbesto correlate erano state riscontrate in soggetti che avevano lavorato in cantieri navali svolgendo mestieri che di per sé non comportavano un uso diretto dell'amianto.

Di conseguenza, una delle specifiche finalità del nostro studio trae spunto tanto dai suddetti studi quanto da un importante rilievo di tipo epidemiologico, cioè che in Sicilia, tra le provincie con un SMR (rapporto standardizzato di mortalità) significativamente elevato, è presente in particolare **il distretto di Augusta** (SMR 540,7), sede di una importante area portuale. Anche i dati provenienti dal Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM) istituito presso l'INAIL, confermano la presenza di una elevata incidenza di mesoteliomi nell'area.

Analizzando i risultati del nostro studio, i soggetti ex-esposti presi in esame avevano tutti iniziato l'attività in ambito portuale negli anni '60 e l'89.19% è stato esposto per più di 20 anni.

Dei 37 soggetti esaminati, 12 individui corrispondenti al 32,5 % del campione erano affetti da patologie asbesto correlate. Questo tasso di incidenza sembra in linea con gli studi condotti in altre aree portuali italiane nelle quali la percentuale variava dal 15 al 50 % [79; 9; 10; 11; 12].

Tutti i soggetti in cui sono state riscontrate placche pleuriche avevano lavorato presso i cantieri navali e questo riscontro deriva dal fatto che probabilmente vi è stato il maggior inquinamento ambientale.

Secondo Boffetta [13] l'esposizione cumulativa ad asbesto, oltre naturalmente alla durata dell'esposizione, sembra essere linearmente correlata al rischio di placche pleuriche asbestosiche.

I lavori a bordo si svolgevano spesso in luoghi stretti e con scarso ricambio d'aria per cui le concentrazioni ambientali di fibre di amianto erano elevate [6].

Vi è stato largo impiego di asbesto fin dai primi anni '20 nella cantieristica navale, usato come materiale coibente di tubi, caldaie e valvole; con l'avvento dell'applicazione a spruzzo sulle paratie soffitti e altre strutture sia a scopo termoisolante che fonoassorbente l'uso di asbesto è aumentato ulteriormente [73].

Da quanto riportato appare quindi naturale che durante i lavori di allestimento un gran numero di operai di tutte le categorie rimaneva esposta per molti mesi all'inquinamento provocato dall'applicazione di questo materiale.

Purtroppo, dai dati ottenuti non è stato possibile evidenziare, nell'ambito del cantiere, una mansione più a rischio rispetto ad altre. Questo potrebbe essere anche a causa del gran numero di lavorazioni che si compievano a bordo, dell'estrema variabilità che forzatamente può subire l'inquinamento, della durata spesso assai breve delle manipolazioni di amianto e dell'intervento contemporaneo di mano d'opera di ditte esterne [79].

Durante l'anamnesi è emerso che tutti i lavoratori dei cantieri navali avevano manipolato direttamente l'amianto, anche se la loro mansione non lo prevedeva esplicitamente. Infatti anche nella costruzione navale, oltre che nella manutenzione e ristrutturazione dei natanti, si effettuavano interventi demolitivi sulle sovrastrutture e sullo scafo mediante operazioni di ossitaglio con cannello, interventi di rimozione di paratie, tubature e caldaie [30].

Dalla nostra casistica emerge anche che i lavoratori non operanti presso i cantieri navali ma presso la banchina (i conduttori di mezzi meccanici – gru e gli addetti al carico/scarico merci) hanno sviluppato manifestazioni assimilabili a patologie da asbesto - noduli fibrotici, ispessimento dell'interstizio - la cui manifestazione sembrerebbe correlata ad una minor quantità di fibre inalata rispetto all'insorgenza di placche pleuriche.

Tutto ciò sembrerebbe indicare che l'esposizione a delle concentrazioni crescenti di amianto nell'atmosfera, aumenta il rischio d'asbestosi [59].

Tuttavia stabilire una chiara relazione esposizione/effetto risulta di difficile attuazione.

Le indagini strumentali di diagnostica per immagini, Rx e TAC, confermano la minor sensibilità dell'RX del torace nell'individuazione di reperti anomali pleurici causati dall'amianto; non vi è sostanziale differenza tra le due tecniche nell'identificazione di interstiziopatia. Questi dati sono in accordo con quanto riscontrato da altri [74; 65].

Il confronto tra le mansioni svolte e i risultati degli esami spirometrici non mostra alcuna associazione statisticamente rilevante.

Si osservano invece percentuali rilevanti di soggetti con deficit restrittivi tra i verniciatori; mentre deficit ostruttivi sono rilevabili tra i meccanici e i saldatori.

Questi dati sono in linea con precedenti studi condotti sulla funzionalità respiratori di queste categorie di lavoratori [2].

L'analisi dei risultati degli esami Rx e TC dimostra che un numero significativo di placche è rilevabile nei manutentori, tubisti e elettricisti.

Tale dato è significativamente correlabile con la dose cumulativa di fibre cui questi lavoratori sono stati esposti.

Il confronto con precedenti studi condotti sui lavoratori dei cantieri navali dimostra che le patologie della pleura sono quelle maggiormente rappresentate [4; 11].

Infine stupisce il riscontro dei tre casi di mesotelioma pleurico nei manutentori (1) e negli elettricisti (2).

Infatti secondo gli studi condotti da Chiappino et al. [18] sembra che l'insorgenza del mesotelioma sia più probabile in quei lavoratori la cui esposizione sia avvenuta a dosi non elevate.

Per ciò che riguarda la parte semeiologica dell'apparato respiratorio possiamo osservare che le manifestazioni cliniche più evidenti sono state un'alterazione del murmure vescicolare, la presenza di dispnea da sforzo e la presenza di tosse, soprattutto produttiva e con espettorato mattutino.

Da notare anche un discreto numero di riscontri auscultatori di sfregamenti pleurici, in particolare ai campi medio-apicali, a testimonianza di probabile progressi fenomeni infiammatori pleurici.

Passando ad analizzare i dati dei campionamenti ambientali effettuati presso il cantiere navale, essi dimostrano che anche l'attività cantieristica attuale di costruzione/manutenzione può comportare un rischio di esposizione ad asbesto.

Nella manutenzione vi può anche essere una promiscuità operativa, conseguente all'esigenza di ridurre al minimo i tempi di sosta della nave e i rischi prevalenti sono rappresentati dallo sviluppo e disseminazione di polveri (amianto, fibre di vetro, lana di roccia, fibre ceramiche, fibre plastiche, tridimite, cristobalite, polveri metalliche), fumi e gas di saldatura e brasatura, vapori di collanti e vernici, rumore, e vibrazioni [17].

Il dato più importante da considerare è che le navi che giungono in porto possono essere state costruite con materiali contenenti amianto [63] e che questo amianto potrebbe essere rilasciato in piccole quantità che poi si disperdono sulle banchine [Turi et al., 1993].

I nostri campionamenti dimostrano che a livello del cantiere navale è raro oggi trovare tracce di fibre di asbesto (nel nostro caso erano totalmente assenti) ma, come previsto, esse erano presenti all'interno di una delle due navi in quel momento in manutenzione. In particolare, la nave in questione è stata costruita intorno alla fine degli anni '80, quando ancora si faceva uso dell'amianto, e presenta paratie e tubi coibentati con esso. I locali in cui il campionamento ha dato esito positivo sono stati la sala macchine e la zona caldaie, seppur con valori ampiamente al di sotto delle concentrazione soglia previste dalla Legge.

La successiva caratterizzazione delle fibre ha evidenziato la presenza maggiore di crocidolite e amosite rispetto al crisotilo. Purtroppo proprio la crocidolite, tra gli anfiboli, è la più temibile per il suo potere cancerogeno.

La caratterizzazione effettuata durante il nostro studio conferma dunque quanto atteso, ovvero che la crocidolite è stata, purtroppo, tra le fibre di amianto più utilizzate negli anni passati per rivestimenti coibentanti, anche all'interno delle navi.

Il dato più importante che però sicuramente emerge dallo studio attuale è il risultato ottenuto dalla sorveglianza sanitaria dei lavoratori scelti come gruppo di controllo.

Essi infatti lavorano tutt'oggi in ambienti che possono avere (o, come abbiamo visto, hanno) un rischio di esposizione ad asbesto ma, rispetto ai loro 37 colleghi, dispongono di idonei DPI di ultima generazione e soprattutto di una maggiore e specifica formazione ed informazione, frutto della sempre crescente attenzione verso la sicurezza e la salute negli ambienti di lavoro.

I risultati dimostrano infatti che nessuno dei lavoratori è in atto affetto da patologie asbesto-correlate ed anche il controllo sull'escreato è risultato negativo, segno che, grazie al

corretto utilizzo dei DPI quali le maschere ad alto potenziale filtrante, non vi è stata inalazione di fibre di amianto nonostante la presenza delle stesse nei luoghi dove essi lavorano.

6. CONCLUSIONI

Nonostante il D.Lgs. 81/2008 rivolga l'attenzione al problema del monitoraggio dei lavoratori ex-esposti all'amianto, non fornisce in realtà indicazioni sulle modalità operative della sorveglianza sanitaria da attuare su lavoratori che dopo anni di esposizione, non sono più in attività.

Inoltre nei prossimi anni è previsto un picco di incidenza delle patologie asbesto correlate, a causa del loro lungo periodo di latenza e del massimo utilizzo di amianto avutosi negli anni '80; sembra quindi evidente la necessità di sviluppare una efficace procedura per il controllo clinico degli ex-esposti.

Il nostro studio, che si affianca ad altri già sviluppati, conferma che preliminarmente alle indagini strumentali è fondamentale un approccio clinico atto a stimare l'entità dell'esposizione.

Sulla base di questa stima è opportuno delineare gli ulteriori accertamenti di approfondimento mirati, attraverso indagini non invasive e commisurate al quadro clinico respiratorio che può essere quanto mai vario.

Trattandosi inoltre di soggetti prevalentemente ultracinquantenni (l'età media del campione è 72,5 anni) non è infrequente il riscontro di concomitanti patologie anche rilevanti (es. cardiopatia ischemica, diabete mellito), che già da sole meritano un attento monitoraggio clinico. Si può ritenere pertanto che ogni ex esposto ad amianto meriti uno studio approfondito in relazione a quella che è stata l'entità dell'esposizione e a quelle che sono le sue condizioni.

La TAC del torace eseguita periodicamente sembra indicata solo in situazioni di elevata esposizione ad asbesto eventualmente associata ad abitudine tabagica inveterata [65].

E' possibile ipotizzare in un futuro non remoto, il sempre crescente utilizzo di marcatori quali la mesotelina sierica (SMRP) e l'osteopontina sierica e plasmatica, per evidenziare sul nascere il mesotelioma di cui l'asbesto è sicuramente un importante agente eziologico.

L'analisi dei risultati ha dimostrato che l'esposizione dei lavoratori a dosi cumulative elevate non è correlabile a deficit specifici della funzionalità respiratoria rilevabili con l'esame spirometrico.

Sembra invece che l'esposizione a dosi cumulative elevate sia associata ad un significativo coinvolgimento della pleura.

Inoltre si può affermare che un corretto e approfondito esame clinico-anamnestico dell'apparato respiratorio non è dirimente ai fini di una diagnosi precisa, ma può sicuramente indirizzare il medico verso l'esecuzione mirata di approfondimenti diagnostici strumentali.

L'altro fondamentale scopo del nostro studio è stato di analizzare le condizioni attuali di lavoro per categorie di lavoratori che potenzialmente possono essere esposti a fibre di asbesto, per capire il grado effettivo di efficacia dell'attuale normativa sulla sicurezza e degli attuali Dispositivi di Protezione Individuali (DPI).

I risultati sono stati incoraggianti, perché hanno dimostrato che nessuno dei lavoratori scelti nel gruppo di controllo è in atto affetto da patologie asbesto-correlate nonostante la presenza delle stesse nei luoghi dove essi lavorano.

7. BIBLIOGRAFIA

1. ACGIH: *Threshold limit value for 1968. 30th Annual Meeting of the American Conference Governmental Industrial Hygienists*, Cincinnati, Ohio 1968
2. AMBROSI L. - V. FoA, *Trattato di Medicina del Lavoro*, Torino, UTET, 1998
3. AMERICAN THORACIC SOCIETY: *Standardization of Spirometry*, 1987
4. ARAVINDAN KP, RAJEEVAN K, JOSE L: *Malignant mesothelioma of the pleura in a young shipyard worker*. Indian J Pathol Microbiol. 1994
5. BALDI A, GROEGER AM, ESPOSITO V, CASSANDRO R, TONINI G, BATTISTA T, DI MARINO MP, VINCENZI B, SANTINI M, ANGELINI A, ROSSIELLO R, BALDI F, PAGGI MG: *Expression of p21 in SV40 large T antigenpositive human pleural mesothelioma: relationship with survival*. Thorax 2002
6. BATTISTA G., FIGLIOLI S., ROMEO R., ET AL.: *Il mesotelioma pleurico come indicatore della esposizione ad amianti nell'industria cantieristica navale*. Acta Oncol 1992
7. BECKLAKE M: Pneumoconiosis. In: Murray JF, Nadel JA, editors. Textbook of respiratory medicine. Philadelphia, PA: Saunders 1994; 1955–2001
8. BERRY G, NEWHOUSE ML, WAGNER JC: *Mortality from all cancers of asbestos factory workers in east London 1933-80*. Occup Environ Med 2000
9. BIANCHI C, BROLLO A, RAMANI L, BERTE R: *Exposure to asbestos in Monfalcone, Italy. A necropsy-based study*. IARC Sci Publ. 1991
10. BIANCHI C, BROLLO A, RAMANI L, ZUCH C: *Asbestos-related mesothelioma in Monfalcone, Italy*. Am J Ind Med. 1993
11. BIANCHI C, BROLLO A, RAMANI L: *Asbestos exposure in a shipyard area, northeastern Italy*. Ind Health. 2000
12. BIANCHI C, GIARELLI L, GRANDI G, BROLLO A, RAMANI L, ZUCH C: *Latency periods in asbestos-related mesothelioma of the pleura*. Eur J Cancer Prev. 1997
13. BOFFETTA P: *Health effects of asbestos exposure in humans: a quantitative assessment*. Med. Lav. 1998
14. BRODKIN CA, MCCULLOUGH J, STOVER B, BALMES J, HAMMAR S, OMENN GS, CHECKOWAY H, BARNHART S: *Lobe of origin and histologic type of lung cancer associated with asbestos exposure in the Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET)*. Am J Ind Med. 1997
15. CACCIOTTI P., MUTTI L., GAUDINO G., *Growth factors and malignant mesotelioma*, NY, 2005
16. CAPUTI M, ESPOSITO V, BALDI A, DELUCA A, DEAN C, SIGNORIELLO G, BALDI E, GIORDANO A.: *p21Waf/Cip1 mda-6 expression in non-small cell lung cancer: relationship to survival*, 1998.
17. CASULA D, ABBRITTI G, BERLINGUER G, CASTELLINO N, CERCHI P, FARULLA A, GERMANÒ D, GRAZIANI G, INSERRA A, ROSSI L, SALAMONE L, SANNA RANDACCIO F, SOLEO L, SPINAZZOLA A: *Medicina del lavoro*, Monduzzi, Bologna, 2003.
18. CHIAPPINO G, SEBASTIEN P, TODARO A: *Atmospheric asbestos pollution in the urban environment: Milan, CasaleMonferrato, Brescia, Ancona, Bologna and Florence*. Med Lav. 1991
19. CHIAPPINO GEROLAMO-TOMASINI MARIO · *Medicina del lavoro*, Raffaello Cortina Editore, 1994

20. CHURG A, WRIGHT JL, VEDAL S: *Fiber burden and patterns of disease in long-term chrysotile miners and millers*. Am Rev Respir Dis 1993
21. CHURG A: *Neoplastic asbestos-induced disease*. In: Churg FHY, Green FHY, editors. *Pathology of occupational lung disease*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1999
22. COULTAS L, STRASSER A: *The molecular control of DNA damage induced cell death*. Apoptosis 2000
23. CRAIGHEAD et al, 1982 *Asbestiform Fibers: Nonoccupational Health Risks* - 1982
24. DECRETO LEGISLATIVO n. 277 del 15.08.1991. "Attuazione delle direttive 80/1107/CEE, 82/605/CEE, 83/477/CEE, 86/188/CEE e 88/642/CEE, in materia di protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici durante il lavoro, a norma dell'art. 7 della Legge 30.07.1990 n. 212". G.U. n. 200 del 27.08.1991.
25. F.POFI, S.ZAFFINA, P.MODUGNO, G.ARDITO, F.VINCI. *A proposito di un caso di mesotelioma peritoneale*. Acta Mediterranea Volume 13,N2 spe. Palermo 1997
26. FABIANOVA E, SZESZENIA-DABROWSKA N, KJAERHEIM K, BOFFETTA P: *Occupational cancer in central European countries*. Environ Health Perspect 1999
27. FINKELSTEIN MM: Radiographic asbestosis is not a prerequisite for asbestos-associated lung cancer in Ontario asbestos-cement workers. Am J Ind Med 1997
28. FODDIS R. BUSELLI R. GUGLIELMI G. MIGNANI A. DIPALMA N. COSENTINO F. CRISTAUDO A. : *I fattori concausali dell'amianto nello sviluppo del Mesotelioma pleurico e possibili Markers precoci* In Atti del Convegno *Le patologie correlate all'amianto e la sorveglianza sanitaria degli ex esposti*. Pisa, 21-22 Aprile 2005
29. HAMMOND EC, SELIKOFF IJ, SEIDMAN H: *Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates*. Ann N Y Acad Sci 1979
30. HARRIES PG: *A comparison of mass and fiber concentrations of asbestos dust in shipyard insulation processes*. Ann. Occup. Hyg. 1971
31. HUSGAFVEL-OURSIAINEN K, KANNIO A, OKSA P, SUITIALA T, KOSKINEN H, PARTANEN R, HEMMINKI K, SMITH S, ROSENSTOCK-LEIBU R, BRANDT-RAUF P: *Mutations, tissue accumulation and serum levels of p53 in patients with occupational cancers from asbestos and silica exposure*, 1997.
32. ILO INTERNATIONAL – *Classification of radiographs of the pneumoconioses*, 1980
33. IWATSUBO Y, PAIRON JC, BOUTIN C, MENARD O, MASSIN N, CAILLAUD D, ORLOWSKI E, GALATEAU-SALLE F, BIGNON J, BROCHARD P: *Pleural mesothelioma: dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study*. Am J Epidemiol. 1998
34. JAURAND MC: *Mesothelioma pathogenesis, facts and expectations*. Pathol Biol (Paris). 2005
35. KAMP DW, GRACEFFA P, PRYOR WA, WEITZMAN SA: *The role of free radicals in asbestos-induced diseases*. Free Radical Biol Med 1992
36. KAMP DW, ISRAHIAN VA, PREUSEN S, ZHANG CX, WEITZMAN SA: *Asbestos causes DNA strand breaks in cultured pulmonary epithelial cells: role of iron-catalyzed free radicals*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 1995
37. KAMP DW, PANDURI V, WEITZMAN SA, CHANDEL NS: *Asbestos induced alveolar epithelial cell apoptosis: role of mitochondrial dysfunction caused by iron-derived free radicals*. Mol Cell Biochem 2002
38. KAMP DW, WEITZMAN SA: *The molecular basis of asbestos induced lung injury*. Thorax 1999

39. KLUCK RM, BOSSY-WETZEL E, GREEN DR, NEWMAYER DD: *The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis.* Science 1997
40. LA VECCHIA C, DECARLI A, PETO J, LEVI F, TOMEI F, NEGRI E. *An age, period and cohort analysis of pleural cancer mortality in Europe.* Eur J Cancer Prev 2000
41. LI H, ZHU H, XU C, YUAN J: *Cleavage of BID by caspase 8 mediates the mitochondrial damage in the Fas pathway of apoptosis.* Cell 1998
42. LI XY, LAMB D, DONALDSON K: *The production of TNF α and IL1 like activity by bronchoalveolar leucocytes after intratracheal instillation of crocidolite asbestos.* Intern J Exp Pathol 1993
43. LIN F, LIU Y, LIU Y, KESHAVA N, LI S: *Crocidolite induces cell transformation and p53 gene mutation in BALB/c-3T3 cells.* Teratogenesis Carcinogenesis Mutagenesis, 2000
44. LUO X, BUDIARDJO I, ZOU H, SLAUGHTER C, WANG X: *Bid, a Bcl2 interacting protein, mediates cytochrome c release from mitochondria in response to activation of cell surface death receptors.* Cell 1998
45. MAGNANI C, AGUDO A, GONZALEZ CA, ANDRION A, CALLEJA A, CHELLINI E, DALMASSO P, ESCOLAR A, HERNANDEZ S, IVALDI C, MIRABELLI D, RAMIREZ J, TURUGUET D, USEL M, TERRACINI B: *Multicentric study on malignant pleural mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos.* Br J Cancer 2000;
46. MANNING et al., Science 6 December 2002: Vol. 298 no. 5600 pp. 1912-1934 DOI: 10.1126/science.1075762
47. MARINACCIO A, BINAZZI A, DI MARZIO D, SCARSELLI A, VERARDO M, MIRABELLI D, GENNARO V, MENSI C, MERLER E, DE ZOTTI R, ROMANELLI A, CHELLINI E, SILVESTRI S, PASCUCCI C, FORASTIERE F, MENEGOZZO M, MUSTI M, CAUZILLO G, NICITA C, MELIS M, IAVICOLI S E GRUPPO DI LAVORO RENAM (EDS). *Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi. Terzo rapporto.* ISPESL, Roma maggio 2010.
48. MARINACCIO A, BINAZZI A, DI MARZIO D, SCARSELLI A, VERARDO M, MIRABELLI D, GENNARO V, MENSI C, MERLER E, DE ZOTTI R, MANGONE L, CAUZILLO G, CHELLINI E, PASCUCCI C, ASCOLI V, MENEGOZZO M, CAVONE D, NICITA C, MELIS M, IAVICOLI S. *Incidence of extrapleural malignant mesothelioma and asbestos exposure, from Italian National register.* Occupational and Environmental Medicine 2010 Nov;67(11):760-5.
49. MARINACCIO A, BINAZZI A, MARZIO DD, SCARSELLI A, VERARDO M, MIRABELLI D, GENNARO V, MENSI C, RIBOLDI L, MERLER E, DE ZOTTI R, ROMANELLI A, CHELLINI E, SILVESTRI S, PASCUCCI C, ROMEO E, MENEGOZZO S, MUSTI M, CAVONE D, CAUZILLO G, TUMINO R, NICITA C, MELIS M, IAVICOLI S; RENAM WORKING GROUP. *Pleural malignant mesothelioma epidemic. Incidence, modalities of asbestos exposure and occupations involved from the Italian national register.* International Journal of Cancer 2012 May 1;130(9):2146-54.
50. MARINACCIO A, SCARSELLI A, MERLER E, IAVICOLI S. *Mesothelioma incidence surveillance systems and claims for workers' compensation. Epidemiological evidence and prospects for an integrated framework.* BMC Public Health 2012

51. MCDONALD AD, CASE BW, CHURG A, DUFRESNE A, GIBBS GW, SEBASTIEN P, MCDONALD JC: *Mesothelioma in Quebec chrysotile miners and millers: epidemiology and aetiology*. Ann Occup Hyg. 1997
52. MCDONALD JC, MCDONALD AD: Epidemiology of asbestos-related lung cancer. In: Antman K, Aisner J, editors. Asbestos related malignancy. New York: Grune and Stratton; 1986
53. MCDONALD JC: Cancer risks due to asbestos and man-made fibres. Recent Results Cancer Res. 1990;
54. MERLER E, LAGAZIO C, BIGGERI A: *Andamento temporale della mortalità per tumore primitivo pleurico e incidenza del mesotelioma pleurico in Italia: una situazione particolarmente grave*. Epid Prev 1999
55. MIRABELLI D, CAVONE D, MERLER E, GENNARO V, ROMANELLI A, MENSI C, CHELLINI E, NICITA C, MARINACCIO A, MAGNANI C, MUSTI M. *Non-occupational exposure to asbestos and malignant mesothelioma in the Italian National Registry of Mesotheliomas*. Occupational and Environmental Medicine 2010
56. MODESTOU M, PUIG-ANTICH V, KORGAONKAR C, EAPEN A, QUELLE DE: *The alternative reading frame tumor suppressor inhibits growth through p21-dependent and p21-independent pathways*. Cancer Res 2001
57. MONTANARO F, ROSATO R, GANGEMI M, ROBERTI S, RICCI F, MERLER E, GENNARO V, ROMANELLI A, CHELLINI E, PASCUCCI C, MUSTI M, NICITA C, BARBIERI PG, MARINACCIO A, MAGNANI C, MIRABELLI D. *Survival of pleural malignant mesothelioma in Italy: a population-based study*. International Journal of Cancer 2009
58. MOSSMAN BT, GEE JBL: Medical progress. Asbestos-related diseases. N Engl J Med 1989
59. MOSSMAN BT, CHURG A., *Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis* 1998
60. OLLIKAINEN T, PUHAKKA A, KAHLOS K, LINNAINMAA K, KINNULA VL: *Modulation of cell and DNA damage by poly(ADP)ribose polymerase in lung cells exposed to H2O2 or asbestos fibers*. Mutat Res 2000
61. POZZOLI L., MAUGERI U., *Igiene industriale*, ed. La goliardica Pavese, Pavia 1986
62. QUANJER PH, TAMMELING GJ, COTES JE, FABBRI LM, MATTHYS H, PEDERSEN OF, PESLIN R, ROCA J, STERK PJ, ULMER WT: *Symbols, abbreviations and units. Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal*. Eur Respir J Suppl. 1993
63. RAPITI E., TURI E., FORASTIERE F. e altri *A mortality cohort study of seamen in Italy*, 1992
64. ROM WN: Environmental and occupational medicine. 3rd ed. New York, NY: Lippincott-Raven; 1998.
65. SAIA B, MASTRANGELO G, VALENTINI F, MARCHIORI L: *Relazione sugli aspetti epidemiologici degli studi condotti nei soggetti ex-esposti a CVM e amianto*. In: *Sperimentazione di un modello di sistema di sorveglianza sanitaria e assistenza sanitaria ai lavoratori con pregresse esposizioni professionali a cancerogeni (CVM-amianto)*, 2004
66. SARACCI R: The interactions of tobacco smoking and other agents in cancer etiology. Epidemiol Rev 1987
67. SAWYER DE, VAN HOUTEN B: *Repair of DNA damage in mitochondria*. Mutat Res 1999
68. SCHRAUFSTATTER I, HYSLOP PA, JACKSON JH, COCHRANE CG: *Oxidant induced DNA damage of target cells*. J Clin Invest 1988

69. SCHRAUFSTATTER IU, HINSHAW DB, HYSLOP PA, SPRAGG RG, COCHRANE CG: *DNA strand breaks activate polyadenosine diphosphate-ribose polymerase and lead to the depletion of nicotinamide adenine dinucleotide*. J Clin Invest 1986
70. SCHULER M, GREEN DR: *Mechanisms of p53-dependent apoptosis*. Biochem Soc Transact 2001
71. SCHWARTZ DA, DAVIS CS, MERCHANT JA, BUNN WB, GALVIN JR, VAN FOSSEN DS, DAYTON CS, HUNNINGHAKE GW: Longitudinal changes in lung function among asbestos-exposed workers. Am J Respir Crit Care Med. 1994
72. SEBASTIEN P, ARMSTRONG B, MONCHAUX G, BIGNON J: *Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid and in lung parenchyma*. Am Rev Respir Dis 1988
73. SELIKOFF IJ, LEE DHK. *Asbestos and disease*. New York, NY: Academic; 1978.
74. SWENSEN SJ, JETT JR, HARTMAN TE, et al: *Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience*. Radiology 2003
75. UPADHYAY D, KAMP DW: *Asbestos-induced pulmonary toxicity: role of DNA damage and apoptosis*. Exp Biol Med (Maywood). 2003
76. WAGNER JC, SLEGGS CA, MARCHAND P: *Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province*. Br J Ind Med 1960
77. WANG S, NATH N, MINDEN A, CHELLAPPAN S: *Regulation of Rb and E2F by signal transduction cascades: divergent effects of JNK1 and p38 kinases*. EMBO J. 1999
78. WILKINSON P, HANSELL DM, JANSSENS J, RUBENS M, RUDD RM, TAYLOR AN, MCDONALD C: *Is lung cancer associated with asbestos exposure when there are no small opacities on the chest radiograph?* Lancet. 1995
79. ZANNINI D, BOGGETTI B, OTTENGA F: *Il rischio e la prevenzione dell'asbestosi nelle lavorazioni navali*. In Atti: 34° Congresso Nazionale di Medicina del Lavoro. Giornata sull'asbestosi, St. Vincent (AO), 12 Ottobre 1971. Med Lav 1973