

Mesotelioma maligno: alcuni punti chiave

Claudio BIANCHI

Servizio di Anatomia e Istologia Patologica, Ospedale di Monfalcone, Monfalcone, Gorizia

Riassunto. - Esistono vari motivi di interesse nello studio del mesotelioma: l'aumento di incidenza del tumore, che ha raggiunto in alcune aree proporzioni epidemiche; la problematicità della diagnosi e soprattutto il fatto che il mesotelioma da asbesto rappresenta un modello quasi unico di cancerogenesi nell'uomo. Lo studio del periodo di latenza (intervallo tra prima esposizione all'asbesto e decesso) nelle varie categorie professionali suggerisce che l'intensità dell'esposizione non sia il solo fattore determinante la lunghezza di tale periodo. L'analisi dei meccanismi che influenzano la durata del periodo di latenza potrebbe aprire una via per la prevenzione del mesotelioma.

Parole chiave: mesotelioma, epidemiologia, asbesto, cancerogenesi, latenza, prevenzione.

Summary (*Malignant mesothelioma: some key points*). - Mesothelioma deserves particular attention for various reasons: 1) a dramatic increase in the incidence of this tumor has been observed in various countries; 2) diagnosis is not rarely problematic; 3) asbestos-related mesothelioma represents a nearly unique model in human cancerogenesis. Latency periods (defined as intervals between first exposure to asbestos and death) differ from one occupational category to another. These differences seem to depend not only on the intensity of the exposure, but also on other unidentified factors. The study of the mechanisms influencing the length of latency periods could open a way in preventing mesothelioma.

Key words: mesothelioma, epidemiology, asbestos, cancerogenesis, latency, prevention.

Mesotelioma come malattia epidemica

La classica affermazione che il mesotelioma è una condizione patologica rara non può più essere ritenuta vera. L'incidenza del mesotelioma, almeno in gran parte dei Paesi industrializzati, è fortemente aumentata negli ultimi decenni [1-7] e l'aumento in questione è stato definito un'epidemia [8]. Per quanto riguarda l'Italia, uno studio recente condotto sui certificati di morte relativi al ventennio 1969-88, ha mostrato uno spiccato aumento della mortalità per mesotelioma pleurico in questo periodo [9].

All'alta incidenza del mesotelioma maligno in vari Paesi industrializzati fa riscontro il numero relativamente esiguo di casi segnalati nei Paesi in via di sviluppo [10, 11]. E' da prevedere che la sempre maggiore industrializzazione di questi ultimi porterà ad un incremento del mesotelioma. Tuttavia va sottolineato che essendo questo tumore una lesione a lungo o lunghissimo periodo di incubazione, esso si potrà estrinsecare solo dove la vita media è sufficientemente elevata.

Nei Paesi occidentali l'uso dell'asbesto è stato proibito o limitato. In Italia una legge approvata dal Parlamento nel marzo 1992 ha vietato l'uso e il commercio dell'asbesto su tutto il territorio nazionale. Nel Terzo Mondo, come avviene per moltissime altre sostanze e

lavorazioni spesso l'asbesto non è soggetto a restrizioni o cautele [12]. La tragica esperienza del mondo occidentale in fatto di tumori da asbesto rischia di ripetersi nei Paesi in via di sviluppo. Paradossalmente il rischio sarà tanto maggiore quanto maggiore sarà il miglioramento delle condizioni generali di vita e l'aumento della vita media.

Diagnosi di mesotelioma

Parlando di diagnosi del mesotelioma vengono generalmente sottolineate le notevoli difficoltà che spesso si incontrano nell'identificazione di questo tumore. Tuttavia, come è stato recentemente ricordato [13], il mesotelioma presenta sul piano morfologico una serie di connotati del tutto peculiari sia dal punto di vista macroscopico che da quello istologico. In una grande parte dei casi la coesistenza di un quadro macroscopico tipico e di una gamma di aspetti istologici caratteristici viene a delineare un profilo patognomonico.

In un certo numero di casi la certezza diagnostica non può essere raggiunta in vita e solo l'esame autoptico permette una definizione. Il vistoso declino della pratica autoptica osservato in vari Paesi [14], ha certamente ripercussioni importanti sullo studio del mesotelioma.

Mesotelioma come modello di cancerogenesi nell'uomo

Il mesotelioma può essere considerato con fondatezza un vero e proprio "modello" di cancerogenesi nell'uomo. Infatti non solo è in causa nella gran parte dei casi un agente cancerogeno noto, l'asbesto, ma le caratteristiche con le quali l'esposizione si è realizzata sono tali da consentire un'analisi dettagliata di vari parametri.

1) Anzitutto in una buona parte dei casi la cronologia dell'esposizione può venir definita con precisione. Il contatto con l'asbesto si realizza per lo più per ragioni professionali e nella storia di un individuo, il curriculum professionale può generalmente essere ricostruito con esattezza.

2) Un'altra caratteristica, che avvicina il mesotelioma da asbesto ad un modello "sperimentale" di cancerogenesi concerne le variazioni nell'intensità dell'esposizione. Sebbene nella civiltà industriale tutta la popolazione sia esposta in qualche misura all'asbesto, l'intensità di esposizione presenta delle variazioni, che superano l'ordine di 10 milioni di volte [15].

3) Un carattere molto vantaggioso per lo studio della patologia da asbesto è rappresentato dalla possibilità di ricostruire retrospettivamente con sufficiente esattezza l'intensità dell'esposizione. Il conteggio delle fibre e dei corpi di asbesto nel tessuto polmonare fornisce informazioni precise al proposito. Inoltre la presenza e l'estensione delle placche ialine a livello della pleura danno ulteriori elementi sul parametro intensità [15-19].

4) La disponibilità di dati cronologici precisi consente di calcolare con esattezza il periodo di latenza, definito talora come intervallo tra inizio dell'esposizione e diagnosi del tumore e altre volte come intervallo tra prima esposizione e morte.

5) Una volta raccolti i dati sull'intensità dell'esposizione e determinato il periodo di latenza, si può analizzare il rapporto dose-latenza.

6) Dando per scontato il fatto che nel mesotelioma asbesto-correlato il fattore eziologico principale è noto, si offre la possibilità di valutare l'eventuale ruolo di una varietà di cofattori [20].

Relazione tra mesotelioma e asbesto

L'esistenza di una pregressa esposizione all'asbesto non è sempre facile da dimostrare. Anzitutto il fatto che il paziente neghi di aver avuto contatti con il minerale è di scarso rilievo. In molti casi infatti il malato non ha maneggiato l'asbesto, ma ha lavorato in ambienti dove questo veniva usato e non è assolutamente a conoscenza di tale circostanza. In secondo luogo accanto a professioni che notoriamente comportano un'esposizione all'asbesto ve ne sono molte altre, in cui l'esposizione è possibile o dubbia. In questo contesto va sottolineato ancora che occupazioni un tempo non ritenute a rischio, si sono rivelate esserlo [8]. Il determinare se in un

vecchio ambiente di lavoro, non più attivo da decenni, si facesse o meno uso di asbesto richiede spesso che si conduca una complicata e non sempre fruttuosa indagine specifica [21]. In caso di esposizione per motivi extraprofessionali (per esempio per l'essere vissuto in prossimità di fonti inquinanti o nell'ambiente domestico da lavaggio di vestiti di lavoro) la dimostrazione dell'esposizione stessa diventa molto più problematica.

Non si insiste mai a sufficienza sul fatto che l'anamnesi lavorativa deve essere completa. L'esposizione all'asbesto può essersi realizzata in occasione di un lavoro fatto solo per alcuni mesi ed accade talora che il paziente stesso dimentichi ad un primo esame di riferire quel breve periodo [21]. Generalmente la consultazione del libretto di lavoro consente di ottenere informazioni complete e precise anche per quanto riguarda la cronologia delle varie occupazioni [20]. E' comunque da tener presente che alcune attività lavorative possono talora non figurare nel libretto (lavoro nero, attività condotte all'estero).

Lo studio dei markers di esposizione all'asbesto (presenza ed estensione delle placche pleuriche, presenza e conteggio delle fibre e dei corpi dell'asbesto nell'escreato e nel tessuto polmonare) fornisce una serie di dati che, visti insieme con la storia professionale completa, permettono di ricostruire con sufficiente fedeltà l'esposizione all'asbesto nel singolo caso [20].

Difficoltà di classificazione

La classificazione di un caso dal punto di vista del tipo e dell'intensità di esposizione è agevole, quando si è verificata una modalità sola di esposizione. Difficoltà possono insorgere invece in casi di esposizione mista. Ad esempio un paziente ha fatto per parecchi anni come prima professione un lavoro che implica generalmente una lieve esposizione all'asbesto. In seguito lo stesso paziente cambia lavoro eseguendo un'attività che comporta un'esposizione intensa. Ai fini del calcolo del tempo di latenza è la prima esposizione che interessa per cui il caso dovrebbe essere classificato nella categoria professionale a bassa intensità; tuttavia la quantità di asbesto presente nel polmone ci darà un quadro del tutto diverso, essendo variata in misura importante per effetto della seconda professione. Ovviamente lo studio dei rapporti tra intensità della dose e tempo di latenza deve essere generalmente limitata a casi "puri" e cioè con un solo tipo di esposizione.

Periodo di latenza

L'intervallo decorrente tra inizio dell'esposizione all'asbesto e decesso da mesotelioma varia entro limiti assai ampi [22] (da 14 a 71 anni nella casistica di Trieste-Monfalcone) [23]. I fattori che determinano la lunghezza

di tale periodo non sono del tutto chiari. Vari dati indicano che l'intensità dell'esposizione è certamente un fattore in gioco. Il gruppo degli isolatori, il più fortemente esposto, presenta periodi di latenza significativamente inferiori rispetto alle altre categorie professionali [20]. Tuttavia altri gruppi di pazienti, nettamente differenti l'uno dall'altro per l'intensità dell'esposizione, sembrano non differire per la lunghezza del periodo di latenza [20]. Tale fatto rafforza l'idea che nella genesi del mesotelioma asbesto-correlato svolgano un ruolo anche fattori diversi dall'asbesto.

L'attenzione su possibili cofattori viene richiamata anche dal riscontro di più casi di mesotelioma nei membri di una sola famiglia [24, 25]. Nei mesoteliomi famigliari si tratta talora di pazienti consanguinei. In questo caso va considerata la possibilità di una particolare suscettibilità all'effetto oncogeno dell'asbesto, su base genetica. Tuttavia in altri casi di mesotelioma famigliare si tratta di soggetti non consanguinei. I mesoteliomi insorti in coppie marito-moglie pongono speciali interrogativi [25]. Nel marito è in causa ad esempio una severa esposizione professionale all'asbesto e nella moglie l'esposizione si è verificata per il lavaggio dei vestiti da lavoro del marito. In questa eventualità l'intensità dell'esposizione, come si può indurre dal puro dato anamnestico e come è confermato dal dosaggio dei corpi dell'asbesto nel tessuto polmonare, è stata enormemente diversa nei due coniugi. Ciononostante l'effetto è il medesimo e talora con un tempo di incubazione, che sorprendentemente è identico. Tali casi suggeriscono che fattori agenti in sinergia con l'asbesto siano stati presenti in quel dato ambiente famigliare [25].

Prevenzione

Il fatto che il periodo di latenza sia per lo più di vari decenni offre la possibilità di tentare una prevenzione del mesotelioma nei soggetti già esposti all'asbesto. Attualmente non sono noti metodi atti a rimuovere le fibre di asbesto dai tessuti dove sono depositate. L'identificazione di eventuali cofattori consentirebbe per lo meno di agire su questi ultimi. Nel problema della prevenzione del tumore in persone già esposte, può rivestire un ruolo chiave lo studio del periodo di latenza. Se l'intensità di esposizione è uno dei fattori che determina la lunghezza di tale periodo, ci sono presumibilmente altri fattori che interferiscono sia accelerando che ritardando il processo cancerogenetico. L'individuazione di questi fattori aggiuntivi offre in teoria la possibilità di "allungare" il periodo di latenza e un tale allungamento (con periodi di latenza portati a 80-90 anni) porterebbe ovviamente alla scomparsa del tumore.

Ricevuto il 16 febbraio 1994.

Accettato il 4 luglio 1994.

BIBLIOGRAFIA

- ANDERSSON, M. & OLSEN, J.H. 1985. Trend and distribution of mesothelioma in Denmark. *Br. J. Cancer* **51**: 699-705.
- CONNELLY, R.R., SPIRTAS, R., MYERS, M.H., PERCY, C.L. & FRAUMENI, J.F. Jr. 1987. Demographic patterns for mesothelioma in the United States. *J.N.C.I.* **78**:1053-1060.
- JONES, R.D., SMITH, D.M. & THOMAS, P.G. 1988. Mesothelioma in Great Britain in 1968-1983. *Scand. J. Work Environ. Health* **14**: 145-152.
- ZWI, A.B., REID, G., LANDAU S.P., KILKOWSKI, D., SITAS, F. & BECKLAKE, M.R. 1989. Mesothelioma in South Africa, 1976-84: incidence and case characteristics. *Int. J. Epidemiol.* **18**: 320-329.
- MEIJERS, J.M.M., PLANTEYDT, H.T., SLANGEN, J.J.M., SWAEN, G.M.H., van VLIET, C. & STURMANS, F. 1990. Trends and geographical patterns of pleural mesotheliomas in the Netherlands 1970-87. *Br. J. Ind. Med.* **47**: 775-781.
- BÉGIN, R., GAUTHIER, J.J., DESMEULES, M. & OSTIGUY, G. 1992. Work-related mesothelioma in Québec, 1967-1990. *Am. J. Ind. Med.* **22**: 531-542.
- LEIGH, J., CORVALAN, C.F. & COPLAND, P.I. 1993. The incidence of malignant mesothelioma in Australia 1982-92. In: *Proceedings of the Eight International Conference on Occupational Lung Diseases*. J. Hurych, M. Lesage & A. David (Eds). ILO, Geneva. pp. 314-318.
- HUNCHAREK, M. 1992. Changing risk groups for malignant mesothelioma. *Cancer* **69**: 2704-2711.
- FACCHINI, U., BRANZAGLIA, P., LUDWIG, N., RIBOLDI, L. & BERTAZZI, P.A. 1993. Rischio amianto: uno studio sui certificati di morte per mesotelioma della pleura, anni 1969-1988. *Acta Oncol.* **14**: 221-231.
- BHADURI, A.S. & BALAR, D.B. 1988. Mesotheliomas of the pleura: a twelve year experience with fifteen cases. *Indian J. Cancer* **25**: 7-15.
- EDITORIAL BOARD OF CHINESE JOURNAL OF TUBERCULOSIS AND RESPIRATORY DISEASES. 1990. An analysis of 310 cases of pleural mesothelioma. (in cinese). *Chin. J. Tuberc. Respir. Dis.* **13**: 216-219, 254-255.
- LEVY, B.S. & SEFLOW, A. 1992. Asbestos-related hazards in developing countries. *Environ. Res.* **59**: 167-174.
- GIARELLI, L., BIANCHI, C. & GRANDI, G. 1992. La diagnosi e la caratterizzazione patologica del mesotelioma pleurico. *Acta Oncol.* **13**: 489-493.
- START, R.D., MCCULLOCH, T.A., BENBOW, E.W., LAUDER, I. & UNDERWOOD, J.C.E. 1993. Clinical necropsy rates during the 1980s: the continued decline. *J. Pathol.* **171**: 63-66.
- BIANCHI, C., BROLLO, A., RAMANI, L. & BERTE', R. 1991. Exposure to asbestos in Monfalcone, Italy. A necropsy-based study. In: *Autopsy in epidemiology and medical research*. E. Riboli & M. Delendi. (Eds). IARC, Lyon, pp. 127-140.
- JÄRVHOLM, B., ARVIDSSON, H., BAKE, B., HILLERDAL, G. & WESTRIN, C.G. 1986. Pleural plaques-asbestos-ill-health. *Eur. J. Respir. Dis.* **68** (Suppl. 145): 1-59.

17. CHAILLEUX, E., REMBEAUX, A., de LAJARTRE, A.Y. & DELUMEAU, J. 1988. Pathologie pleurale bénigne de l'amiante. *Rev. Pneumol. Clin.* **44**: 166-180.
18. BIANCHI, C., BROLLO, A., RAMANI, L. & ZUCH, C. 1993. Asbestos exposure in pulmonary and pleural malignancies. A study of 307 cases. In: *Proceedings of the Eight International Conference on Occupational Lung Diseases*. J. Hurych, M. Lesage & A. David (Eds). ILO, Geneva. pp. 335-340.
19. BIANCHI, C., BROLLO, A., RAMANI, L. & ZUCH, C. 1993. Prevalence of pleural plaques in monitoring of asbestos exposure. In: *Maitriser le risque au poste de travail*. Presses Universitaires de Nancy, Nancy. pp. 192-195.
20. BIANCHI, C., BROLLO, A., RAMANI, L. & ZUCH, C. 1993. Asbestos related mesothelioma in Monfalcone, Italy. *Am. J. Ind. Med.* **24**: 149-160.
21. GIARELLI, L., BIANCHI, C. & GRANDI, G. 1992. Malignant mesothelioma of the pleura in Trieste, Italy. *Am. J. Ind. Med.* **22**: 521-530.
22. LANPHEAR, B.P. & BUNCHER, C.R. 1992. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J.O.M.* **34**: 718-721.
23. BIANCHI, C., GIARELLI, L., GRANDI, G., BROLLO, A., RAMANI, L. & ZUCH, C. 1993. Malignant mesothelioma of the pleura in Trieste-Monfalcone area, Italy. In: *The 11th Asia Pacific Cancer Conference*. November 16-19, 1993, Bangkok, Thailand. Bangkok Medical Publisher, Bangkok. Abstracts, 119.
24. DAWSON, A., GIBBS, A., BROWNE, K., POOLEY, F. & GRIFFITHS, M. 1992. Familial mesothelioma. Details of 17 cases with histopathologic findings and mineral analysis. *Cancer* **70**: 1183-1187.
25. BIANCHI, C., BROLLO, A., & ZUCH, C. 1993. Asbestos-related familial mesothelioma. *Eur. J. Cancer Prev.* **2**: 247-250.