

Mesotelioma: in cerca di posizioni condivise

Mesothelioma: in search of a shared position

A fine 2018, la Società italiana di medicina del lavoro (SIML) ha reso disponibile in rete un *position paper* sulle conseguenze sanitarie dell'esposizione ad amianto, a proposito del quale perplessità sono state espresse da associazioni (Medicina Democratica, AIE) e gruppi di operatori sanitari aderenti a SNOPI, a vario titolo coinvolti nel dibattito sui temi in esso affrontati.¹

Trovando che gli argomenti trattati dal documento, di rilevante interesse scientifico e importanza sociale, non siano tutti presentati in modo completo e appropriato, come gruppo di ricercatori, medici, epidemiologi e statistici intendiamo contribuire separatamente al dibattito con osservazioni e approfondimenti i cui temi principali anticipiamo in questa prima comunicazione.

Un *position paper* di una società scientifica per costituire un punto di riferimento sugli argomenti che tratta va basato su posizioni ampiamente condivise nella comunità scientifica. Solo così può fornire una base solida di giudizio per chi debba tradurre le conoscenze scientifiche in decisioni di interesse sociale. Per la sua stesura è bene, quindi, chiamare a raccolta competenze diverse che garantiscano una prospettiva allargata, multidisciplinare.

La discussione che abbiamo sviluppato in merito all'insorgenza del mesotelioma ha affrontato alcuni temi che riteniamo di poter contribuire a chiarire anche in articoli metodologici che sottoporremo alla rivista per la pubblicazione riguardanti:

1. la relazione dose risposta, la durata dell'induzione e il periodo di latenza della patologia;
2. la diagnosi clinica del mesotelioma maligno;
3. l'uso e interpretazione dei modelli statistici per definire effetti di accelerazione e anticipazione di insorgenza della patologia.

1. Per quanto riguarda la relazione dose-risposta e la definizione della funzione rischio, riteniamo che si debbano considerare anche gli studi sperimentali. Insieme agli studi epidemiologici, essi hanno permesso di identificare nell'amianto un agente cancerogeno completo per mesotelioma maligno e tumore del polmone. Sulla base di solide evidenze epidemiologiche non è infatti discutibile la relazione fra aumento dell'incidenza e durata e intensità di esposizione.²

Largamente condiviso e influente sul pensiero biologico ed epidemiologico è poi il modello di cancerogenesi multistadio che, già proposto negli anni Cinquanta del secolo scorso, è riproposto ancora come utile anche nel quadro delle nuove conoscenze acquisite in campo genetico.^{3,4}

Per quanto riguarda la durata della latenza, la maggior parte degli studi concorda su 10 anni come minimo periodo intercorso fra inizio dell'esposizione e diagnosi clinica.

2. Per la diagnosi di mesotelioma maligno, a nostro avviso è fondamentale dare priorità all'approccio clinico. Questo richiede di fare riferimento alle competenze del clinico medico, del radiologo, del chirurgo, dell'oncologo e non solo a quelle dell'anatomopatologo e del laboratorio.

Importante è segnalare, insieme a quello dei "falsi positivi", il problema dei "fal-

si negativi". La patologia, infatti, può portare a esito infausto in tempi brevi, senza la possibilità di effettuare un iter diagnostico esauriente. Il paziente coinvolto poi, per condizioni socioeconomiche personali o del territorio in cui risiede, non sempre si rivolge a strutture in grado di offrire una diagnosi accurata. Se l'esame bioptico può servire a identificare meglio l'invasività della proliferazione mesoteliale, va ribadito che anche un esame citologico su di un versamento pleurico può consentirne la diagnosi con alto grado di confidenza. Inoltre, nella grande maggioranza dei casi di mesotelioma – quelli in sede pleurica, del tipo epiteliale o misto – un prelievo adeguato di materiale bioptico consente all'anatomopatologo di contribuire in maniera risolutiva alla diagnosi definitiva, arrivando a poter escludere anche neoplasie primitive, riconoscibili per aspetti istopatologici e immunostochimici per le quali abbia senso porre diagnosi differenziale.

3. Infine, per quanto riguarda i modelli statistici applicati nell'analisi dei dati epidemiologici, è possibile ricavare da essi risultati utili e validi anche per il caso singolo. Questo è ciò che viene regolarmente fatto nella pratica della medicina basata sulle prove di efficacia. In essa, per decidere nel singolo caso, sono utilizzati i risultati (valori attesi) ottenuti in sperimentazioni cliniche controllate, stimati su gruppi quanto più possibile omogenei (validità) e ampi (precisione) di pazienti.

Modelli applicati nell'analisi della sopravvivenza, da quello semi-parametrico di Cox a quelli parametrici, riconoscono una relazione formale, di tipo statistico e matematico, fra rischio relativo o *hazard ratio* e anticipazione del tempo all'evento o *time rate*.⁵

Queste rappresentano soltanto modalità (metriche) diverse di espressione dell'effetto di un'esposizione a un fattore di rischio.

La misura di anticipazione di malattia o decesso risulta più efficace per esprimere l'impatto dell'esposizione



sulla vita dell'esposto, del singolo esposto, mentre la misura di rischio relativo è più utile per esprimere, con la forza di associazione fra esposizione e malattia, la relazione causale.

Conflitti di interesse dichiarati:

EB e CMA sono stati consulenti del giudice e delle parti civili in procedimenti giudiziari relativi a malattie correlate ad amianto. DC e CMe sono stati consulenti del giudice in processi per malattie correlate ad amianto. FA è responsabile delle iniziative legali di Medicina Democratica. EM ha svolto perizie per giudici ed è stato consulente tecnico per pubblici ministeri e parti offese in procedimenti giudiziari relativi a malattie causate da esposizione ad amianto. DM e PR sono stati consulenti tecnici della pubblica accusa in procedimenti penali per malattie causate da amianto.

Piorgiorgio Duca,¹ Fulvio Aurora,² Edoardo Bai,³ Dario Consonni,⁴ Adriano Decarli,⁵ Enzo Ferrara,⁶ Gemma Gatta,⁷ Roberto Giardini,⁸ Corrado Magnani,⁹ Carolina Mensi,¹⁰ Enzo Merler,¹¹ Dario Mirabelli,¹² Paolo Ricci¹³

- già professore di statistica medica e biometria, Università degli Studi di Milano; Direttivo di Medicina Democratica Onlus
- Medicina Democratica Onlus, Milano
- Medico del lavoro; membro del comitato scientifico di Legambiente e di ISDE
- UO epidemiologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, MI
- già professore ordinario di statistica medica e biometria, Università degli Studi di Milano
- Istituto nazionale di ricerca meteorologica, Torino; Redazione della rivista dell'associazione MD Onlus
- Dipartimento di epidemiologia valutativa, IRCCS Istituto nazionale dei tumori, Milano
- già UOC anatomia patologica, IRCCS Istituto nazionale dei tumori, Milano
- già professore di statistica medica, Università del Piemonte Orientale, Novara
- COR tumori, Clinica del lavoro, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
- Medico del lavoro; già responsabile Registro regionale veneto dei casi di mesotelioma, SPISAL, AUSL 6, Padova
- già SC epidemiologia dei tumori, CPO Piemonte e Università di Torino
- Osservatorio epidemiologico ATS Val Padana, Mantova

BIBLIOGRAFIA E NOTE

- Il documento, inizialmente ospitato sul sito web della SIML, non è più disponibile al pubblico.
- IARC. Asbestos. In: Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. IARC Monographs 100C. Lione, IARC, 2012.
- Armitage P, Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Br J cancer* 1954;8(1):1-12.
- Armitage P, Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer* 2004;91(12):1983-89.
- Cox DR, Oakes D. *Analysis of Survival Data*. CRC Press 1984.

Militari e rischio neoplastico: ancora tanto lavoro da fare Soldiers and neoplastic risk: there is still a lot of work to be done

L'articolo di Gennaro et al., pubblicato sul primo fascicolo di *Epidemiologia & Prevenzione* del 2019,¹ porta nuovamente alla ribalta la controversa questione dell'incidenza di tumori maligni nei militari italiani impiegati all'estero. Rispetto a uno studio pubblicato alcuni anni fa su *E&P*,² questo nuovo articolo analizza l'incidenza delle neoplasie non più nei soli militari dell'esercito, ma in tutte le forze armate e in un arco temporale più esteso (1996-2012).

Secondo i risultati di questo studio, il tasso standardizzato di incidenza dei tumori maligni nei militari, calcolato con riferimento alla popolazione italiana, è inferiore al valore atteso nel periodo considerato. Questo risultato viene apparentemente attribuito dagli autori soltanto al *bias* noto come *healthy soldier effect*. Il rischio neoplastico viene, poi, analizzato effettuando il raffronto tra la coorte di militari impiegati nelle missioni internazionali e quella dei militari non inviati all'estero. Da tale analisi emergerebbe nel primo gruppo, rispetto al secondo, un rischio di neoplasie maligne significativamente più elevato. Tuttavia, questa procedura di analisi suscita qualche perplessità. Non sembra condivisibile l'attribuzione della differenza tra casi attesi e casi osservati unicamente al fattore *healthy soldier effect*. In questo modo, infatti, non si tiene alcun conto dell'aliquota di casi che, per diversi motivi, sfuggono al sistema di sorveglianza; fenomeno al quale gli autori fanno peraltro menzione nell'introduzione del lavoro. La proporzione di casi che sfugge al sistema di sorveglianza è tutt'altro che irrilevante; inoltre, la sottostima dei casi incidenti sembra essere significativamente maggiore nel personale non impiegato all'estero, nei militari meno giovani e nei casi di cancro diversi dal linfoma di Hodgkin.³ E dai risultati del lavoro di Gennaro et al. non sembra

che questa sottostima si sia ridotta, dato che anche nel periodo più recente (2005-2012) la differenza tra casi osservati e attesi è estremamente rilevante, non diversamente da quanto rilevato in quello precedente (1996-2004). In base a queste considerazioni, il confronto del rischio neoplastico tra esposti e non esposti alle missioni all'estero che non tenga conto dell'esistenza di tale sottostima sembra inappropriato, se non addirittura fuorviante. Nelle conclusioni del lavoro si afferma, infine, che i dati della sorveglianza militare dovranno necessariamente essere incrociati con le informazioni presenti nei database della sanità nazionale. Questo intendimento è pienamente condivisibile, in quanto consentirebbe di acquisire una buona parte dei casi che attualmente non sono noti. Sarà molto difficile valutare pienamente e correttamente il rischio neoplastico dei militari, impiegati o meno all'estero, senza lo studio basato sul *linkage* dei nominativi del personale militare con il database nazionale delle diagnosi ospedaliere, di cui si era parlato anni fa, ma che non risulta sia stato neppure avviato.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Mario Stefano Peragallo

Ufficiale medico dell'esercito in congedo
Corrispondenza: msperagallo@libero.it

BIBLIOGRAFIA

- Gennaro V, Negrisolo O, Bolgan L, Catalano I. Incidenza di tumori maligni (1996-2012) in giovani militari italiani inviati in missione all'estero. Analisi preliminare dei dati della Commissione parlamentare di inchiesta su uranio impoverito e vaccini (CUC). *Epidemiol Prev* 2019;43(1):48-54.
- Peragallo MS, Urbano F, Sarnicola G, Lista F, Vecchione A. Condizione militare e morbosità per cancro: il punto della situazione. *Epidemiol Prev* 2011;35(5-6):339-45.
- Peragallo MS, Urbano F, Lista F, Sarnicola G, Vecchione A. Evaluation of cancer surveillance completeness among the Italian army personnel, by capture-recapture methodology. *Cancer Epidemiol* 2011;35(2):132-38