



Documento di Consenso

Scand J Work Environ Health Online-first-article
doi: 10,5271 / sjweh.3462

Amianto, asbestosi e il cancro, i criteri di Helsinki per diagnosi e attribuzione 2014: raccomandazioni

di Wolff H, rapporteur, Vehmas T, rapporteur, Oksa P, rapporteur, Rantanen J, rapporteur, Vainio H, rapporteur

Affiliazione: Istituto Finlandese di Medicina del Lavoro (FIOH)
Topeliuksenkatu 41aA 00250 Helsinki Finlandia. Henrik.Wolff@ttl.fi

Si riferisce ai seguenti testi della rivista: 1997; 23 (4): 311-316 2000; 26 (5): 449-454

Termini chiave: amianto; asbestosi; tumore; documento di consenso; valutazione sull'esposizione; criteri di Helsinki

Traduzione a cura d Enzo Merler e Mauro Nordio

Documento di Consenso

Amianto, asbestosi e tumore, i criteri di Helsinki per diagnosi e attribuzione 2014: raccomandazioni

Introduzione

Sebbene l'uso dell'amianto sia stato vietato in diversi paesi industrializzati, molti lavoratori continuano ad essere esposti durante le attività di riparazione e di rimozione dell'amianto.

Amianto è ancora ampiamente usato in diversi paesi in rapida via di sviluppo e di nuova industrializzazione. Secondo le più recenti stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) più di 107.000 persone muoiono ogni anno di tumore polmonare, mesotelioma e asbestosi causati da esposizioni lavorative lavoro (1).

L'epidemia legata all'amianto è tutt'altro che terminata.

Un meeting di esperti sul tema "Amianto, asbestosi e tumore" si è tenuto a Helsinki nel 1997 (2) e vi hanno partecipato 19 partecipanti provenienti da otto paesi. L'incontro aveva l'obiettivo di "discutere delle patologie associate all'amianto e indicare i metodi più adeguati per la loro diagnosi e l'attribuzione nei confronti dell'amianto". Sono stati discussi, inoltre, i problemi inerenti il monitoraggio dei lavoratori esposti all'amianto.

Il Documento di Consenso che ne è derivato è stato denominato: "Amianto, asbestosi, e tumore: i criteri di Helsinki per la diagnosi e l'attribuzione" (in questa relazione verrà utilizzata una dicitura più breve: "Criteri di Helsinki" o semplicemente: "Criteri"). E' stato organizzato nel 2000 ad Helsinki (3) un successivo incontro di esperti sui nuovi progressi della radiologia e sullo screening di malattie correlate all'amianto.

Il presente rapporto riassume i risultati di un progetto, organizzato dall'Istituto Finlandese di Medicina del Lavoro (FIOH), per aggiornare i criteri di Helsinki del 1997 e del 2000 alla luce dei nuovi progressi nella ricerca. Sono presentate le conclusioni del meeting tenutosi dal 10 al 13 Febbraio 2014 a Espoo, in Finlandia, tra un gruppo di esperti internazionali che hanno lavorato per aggiornare i criteri.

Raccomandazioni di "criteri di Helsinki" del 1997

Di seguito sono citate, insieme al commento degli autori, le raccomandazioni dei Criteri di Helsinki del 1997 (e per la radiologia, del 2000).

Considerazioni generali

"In generale, storie lavorative attendibili forniscono lo strumento più pratico e utile per valutare l'esposizione lavorativa ad amianto".
"Utilizzando questionari strutturati e griglie di verifica intervistatori ben addestrati sono in grado di identificare le persone che hanno una storia di lavoro compatibile con una esposizione significativa all'amianto".

"La dose cumulativa di fibre d'amianto, espressa come fibre-anno per centimetro cubico costituisce un importante parametro nella valutazione dell'esposizione all'amianto".

"L'analisi, nel tessuto polmonare, di fibre e corpuscoli di amianto può fornire dati utili a integrare la storia lavorativa".

"A fini clinici, si raccomandano le seguenti linee guida al fine di identificare le persone che con elevata probabilità abbiano avuto un'esposizione a polvere di amianto:

- *Oltre 0,1 milioni di fibre di anfibolo (>5 micron) per grammo di tessuto polmonare secco o*
- *oltre 1 milione di fibre di anfibolo (>1 micron) per grammo di tessuto polmonare secco misurate mediante microscopia elettronica in un laboratorio qualificato o*
- *più di 1000 corpuscoli di amianto per grammo di tessuto polmonare secco (100 corpuscoli di amianto per grammo di tessuto umido) o*
- *oltre 1 corpuscolo di amianto per millilitro di liquido derivante da lavaggio bronco-alveolare misurato mediante microscopia ottica in un laboratorio*

qualificato.

Ciascun laboratorio dovrebbe stabilire propri valori di riferimento".

Asbestosi

"L'asbestosi è definita come una fibrosi interstiziale diffusa del polmone derivante da esposizione a polvere di amianto."

Si segnala che né le caratteristiche cliniche né quelle istologiche dell'asbestosi si differenziano sufficientemente da quelle di altre cause di fibrosi interstiziale tanto da permettere una diagnosi certa in assenza di una storia di esposizione all'amianto o della identificazione di aumentati livelli di corpuscoli di amianto o fibre di amianto nel tessuto polmonare.

"L'asbestosi è generalmente associata a livelli relativamente elevati di esposizione." Si noti però che fibrosi lievi possono verificarsi anche a più bassi livelli di esposizione e che una fibrosi istologicamente documentabile può verificarsi in situazioni in cui i criteri radiologici non risultino soddisfatti.

"Una diagnosi istologica di asbestosi richiede l'identificazione di una fibrosi interstiziale diffusa" in campioni polmonari tecnicamente adeguati "oltre alla presenza di 2 o più corpuscoli di amianto, in un tessuto con sezione di 1 cm², o un conteggio di fibre di amianto libere o rivestite che rientri nel range registrato per asbestosi da quello stesso laboratorio". Si segnala inoltre che, in rari casi, l'asbestosi può verificarsi senza la presenza di corpuscoli di amianto e che tali casi sono riconoscibili solo dalla quantità di fibre non rivestite. Si fa notare inoltre che, pur trattandosi di una valutazione speculativa, vi possono essere casi di asbestosi causati da crisotilo senza una concentrazione aumentata di corpuscoli di amianto o un aumentato carico di fibre.

"Al fine di ottenere una comparabilità ragionevole tra diversi studi è necessario un sistema standardizzato di diagnosi istologica e classificazione dell'asbestosi. E' consigliato il sistema CAP-NIOSH modificato secondo Roggli-Pratt".

Patologie Pleuriche

"Le placche pleuriche rappresentano aree circoscritte di ispessimento fibroso tipiche della pleura parietale".

"Nelle aree geografiche dove le placche non sono endemiche l'80-90% delle placche che sono radiologicamente ben definite sono attribuibili all'esposizione lavorativa all'amianto".

"La fibrosi pleurica diffusa designa un ispessimento fibroso non circoscritto a cellularità variabile" che coinvolge principalmente la pleura viscerale. E' "probabilmente il risultato di una pleurite benigna da amianto accompagnata da versamento pleurico. Un diffuso ispessimento pleurico può essere associato ad atelettasia rotonda, o può essere associato a un difetto polmonare che può essere lieve, o raramente moderato, o gravemente restrittivo". "Basse esposizioni" determinate da fonti varie "possono indurre placche pleuriche. Per il diffuso ispessimento pleurico possono essere necessari livelli di esposizione più elevati".

Mesotelioma

"Con l'eccezione di certi tipi istologici di mesotelioma che sono benigni o con un incerto potenziale maligno (ad esempio, mesotelioma multicistico, mesotelioma papillare benigno, tutti i tipi di mesotelioma maligno possono essere determinati dall'amianto. con gli anfibioli che mostrano maggiore potere cancerogeno rispetto al crisotilo".

Per quanto riguarda i requisiti sull'attribuzione e il supporto per attribuire causalmente all'esposizione all'amianto:

- *"Un conteggio di fibre nel polmone che superi il range del livello di fondo rilevato del laboratorio coinvolto".* Questo livello è diverso e inferiore al valore di soglia considerato per le persone con alta probabilità di esposizione lavorativa a polvere di amianto accennato in precedenza nel paragrafo "considerazioni generali"

- "o la presenza di lesioni radiografiche o patologiche di danno tissutale asbesto correlato (ad esempio asbestosi o placche pleuriche)
- "o l'evidenza istopatologica di un contenuto anormale di amianto (ad es. corpuscoli di amianto presenti in sezioni istologiche di polmone) dovrebbe essere sufficiente per correlare un caso di mesotelioma all'esposizione all'amianto su base probabilistica.

In assenza di questi markers sarà sufficiente per l'attribuzione una storia di significativa esposizione professionale, domestica o ambientale. Si dispone di evidenze che indicano come i mesoteliomi peritoneali siano associati a più alti livelli di esposizione all'amianto rispetto ai mesoteliomi pleurici".

"I seguenti aspetti devono essere considerati nel giudizio sulla eziologia lavorativa:

- "La grande maggioranza dei mesoteliomi sono dovuti all'esposizione all'amianto;
- "I mesoteliomi possono verificarsi anche in casi con bassa esposizione all'amianto. Tuttavia esposizioni ambientali di fondo di intensità molto bassa determinano solamente un rischio estremamente basso;
- "All'incirca l'80% dei pazienti affetti da mesotelioma hanno avuto una esposizione lavorativa certa ad amianto e quindi dovrebbe essere sempre ricostruita un'attenta anamnesi lavorativa e ambientale;
- "Anche un'esposizione breve o di basso livello dovrebbe essere considerato sufficiente per ritenere il mesotelioma correlato al lavoro svolto;
- "E' necessario che sia trascorso un minimo di 10 anni dalla prima esposizione per attribuire il mesotelioma all'esposizione all'amianto, sebbene nella maggior parte dei casi il periodo di latenza sia più lungo (e cioè nell'ordine di 30-40 anni); e

"Il fumo non ha alcuna influenza sul rischio di mesotelioma".

Tumore del polmone

Per quanto riguarda i tipi istologici di tumore del polmone associati all'esposizione all'amianto:

"tutti e quattro i principali tipi istologici (squamoso, adeno, a grandi cellule e a piccole cellule) possono essere correlati all'amianto ". Inoltre, la localizzazione del tumore nei polmoni non è considerata importante nel determinarne l'imputabilità.

"L'attribuzione di causalità richiede una ragionevole certezza medica su base probabilistica che un agente (amianto) abbia causato o contribuito materialmente alla malattia ".

Partendo dalla constatazione che al crescere dell'esposizione all'amianto corrisponde una crescita del rischio "l'esposizione cumulativa, su base probabilistica, dovrebbe quindi essere considerato il criterio principale per attribuire all'amianto il rischio di tumore del polmone".

Utilizzando la stima di un incremento del 4% del rischio dovuto dalle diverse fibre per ogni centimetro cubico per anno (fibra-anno) di esposizione cumulativa: "E' stimato che un'esposizione cumulativa a 25 fibre-anno determina un raddoppio del rischio di tumore del polmone (aumento di 2 volte) ; casi clinici di asbestosi possono verificarsi per esposizioni cumulative di questa entità".

"Un rischio di tumore del polmone di 2 volte è correlato ad un carico polmonare di fibre di anfiboli di 2 milioni di fibre (>5 micron) per grammo di tessuto polmonare secco o 5 milioni di fibre di anfiboli (>1 micron) per grammo di tessuto polmonare secco. Un simile carico polmonare di fibre corrisponde approssimativamente a 5.000-15.000 corpuscoli di amianto per grammo di tessuto polmonare secco, o a 5-15 corpuscoli di amianto per millilitro di liquido di lavaggio bronco-alveolare". Tuttavia in un altro punto del documento di consenso viene osservato che ciascun laboratorio dovrebbe determinare propri valori di riferimento, dato che manca una standardizzazione dei metodi.

"Quando si considera il crisotilo, la ricostruzione anamnestica del lavoro svolto (fibre-anno di esposizione) rappresenta probabilmente

l'indicatore migliore del rischio di tumore del polmone rispetto all'analisi del contenuto polmonare in fibre" in considerazione degli elevati tassi di eliminazione polmonare del crisotilo. "La presenza di asbestosi è un indicatore di elevata esposizione. L'asbestosi può anche comportare un rischio aggiuntivo per il tumore del polmone oltre quello causato dall'amianto".

"Le placche pleuriche sono indicatori di avvenuta esposizione a fibre di amianto. Dato che le placche pleuriche possono essere associate a bassi livelli di esposizione, l'attribuzione del tumore del polmone all'amianto deve essere sostanzialmente da una storia lavorativa di consistente esposizione all'amianto, o da misure del carico polmonare di fibre", e cioè le placche pleuriche da sole non sono sufficienti per l'attribuzione di un tumore del polmone all'amianto.

"Un diffuso ispessimento pleurico bilaterale è spesso associato a un'esposizione moderata o elevata, del tipo di quella discussa nei casi di asbestosi, e dovrebbe essere trattato alla stessa stregua in termini di attribuzione" vale a dire questo tipo di ispessimento pleurico è considerato "vicino" all'asbestosi per quanto riguarda l'esposizione.

"Per attribuire un tumore del polmone all'amianto è necessario che sia trascorso un tempo minimo di dieci anni dalla prima esposizione all'amianto".

"Non tutti i criteri di esposizione devono essere soddisfatti ai fini dell'attribuzione". Per esempio, dovrebbe essere valutato adeguatamente rilevare un alto contenuto di fibre o di corpuscoli in presenza di una storia di lavoro incerta.

"Benché il fumo di tabacco influenzi il rischio complessivo di tumore del polmone, questo effetto non diminuisce il rischio di tumore del polmone attribuibile all'esposizione all'amianto. In questo testo non è stato effettuato alcun tentativo di ripartire i singoli contributi al rischio determinati rispettivamente dall'esposizione all'amianto e dal fumo di tabacco."

Radiologia e screening, incluso il successivo meeting del 2000

Per una diagnosi di asbestosi la profusione di grado 1/0 secondo l'Organizzazione Internazionale del Lavoro (ILO) è da considerare come asbestosi in fase iniziale e veniva raccomandato nel 1997 di eseguire in casi selezionati, come ausilio diagnostico, una Tomografia Computerizzata ad alta risoluzione (HRCT). Nel 2000, sono stati definiti i requisiti tecnici per la HRCT in relazione all'amianto mentre la necessità di disporre di un sistema internazionale di classificazione dei referti HRCT per patologie da lavoro ha sviluppato un'attività collaborativa tra ricercatori.

E' rimasta aperta la questione dello screening dei lavoratori esposti all'amianto per quanto riguarda il rischio di tumore del polmone: sono state incoraggiate l'attività di ricerca e il proseguimento delle indagini in corso.

Raccomandazioni

Per valutare la necessità di aggiornare i criteri di Helsinki, il FIOH ha inviato un questionario ad un gruppo internazionale selezionato di esperti. Nel questionario abbiamo chiesto valutazioni critiche su diversi aspetti dei criteri, sulle pratiche presenti per quanto riguarda la sorveglianza dei lavoratori esposti all'amianto, e la loro opinione sulla necessità di aggiornare i criteri. Le risposte hanno indicato la presenza di diversità di opinioni, anche se si sono potute osservare alcune tendenze generali.

I questionari, gli aspetti da aggiornare e la opportunità di un aggiornamento sono stati discussi in una prima riunione di esperti internazionali e dallo staff del FIOH il 2 dicembre 2011. Sulla base di questa discussione sono state selezionate per l'aggiornamento le seguenti aree tematiche:

- TC per il tumore del polmone legato all'amianto;
- Follow-up dei lavoratori esposti all'amianto e diagnosi delle malattie non maligne legate all'amianto;

- Nuove entità patologiche legate all'amianto; e
- Aspetti anatomo-patologici e biomarcatori.

Un gruppo di lavoro ha preparato una rassegna, che è pubblicata separatamente (4), per ciascuna area tematica. Sulla base di queste rassegne, sono indicate raccomandazioni per ciascuna area tematica.

Area 1. Esame TC per il tumore del polmone correlato all'amianto.

Nel trial nazionale sullo screening per il polmone degli Stati Uniti (NLST) (5) è stato dimostrato che lo screening del tumore del polmone con tomografia computerizzata a basso dosaggio (LDCT) riduce sia la mortalità per tumore del polmone che la mortalità complessiva tra fumatori correnti ed ex fumatori. Come conseguenza, un numero crescente di organizzazioni hanno fatto propria la raccomandazione di sottoporre a screening con LDCT fumatori o ex fumatori (che avessero smesso da meno di 15 anni) per fasce di età tra loro leggermente diverse (6-10). Tra queste organizzazioni alcune hanno anche proposto di iniziare lo screening all'età di 50 anni per gli adulti con storia di fumo di 20 pacchetti-anno se è presente un ulteriore fattore di rischio, come l'esposizione all'amianto, o se vi è un rischio cumulativo $\geq 5\%$ di sviluppare un tumore del polmone entro cinque anni (10, 11).

In alcuni paesi sono presenti programmi di screening/sorveglianza rivolti a lavoratori esposti ad amianto basati sulla radiografia del torace (12). Si tratta tipicamente di programmi medico-legali, e vi è scarsa evidenza scientifica che rappresentino una strategia efficace per ridurre la mortalità per tumore del polmone. Vi sono prove crescenti per gli adulti con significativa storia di fumo che lo screening con LDCT riduca la mortalità per tumore del polmone, ma è incerta la possibilità di estendere la valutazione di efficacia a soggetti a un rischio ugualmente elevato determinato dall'esposizione ad amianto, con o senza abitudine al fumo. Di conseguenza noi indichiamo due raccomandazioni tra loro

interconnesse al fine di raccogliere dati che permettano di valutare queste assunzioni.

In primo luogo, degli studi esistenti dovrebbe essere valutata la possibilità di combinare i dati già raccolti al fine di verificare se i risultati del trial randomizzato e controllato (RCT) con LDCT siano generalizzabili alle popolazioni ad alto rischio per esposizione all'amianto. In secondo luogo, dal momento che le nostre raccomandazioni aggiornate sui criteri di Helsinki sono basate su prove deduttive di modellizzazione, l'introduzione dello screening per il polmone per i lavoratori esposti all'amianto dovrebbe essere accompagnata da una raccolta di standardizzata di dati in modo da acquisire l'evidenza necessaria per validare e perfezionare queste raccomandazioni. In aggiunta raccomandiamo vivamente di avviare un progetto di ricerca multicentrico internazionale che permetta di acquisire e centralizzare questi dati, in modo che possano essere misurati gli effetti specifici dello screening attraverso LDCT sui lavoratori esposti all'amianto e si possa contribuire a decisioni di politica sanitaria.

Crediamo che i seguenti disegni di studio consentirebbero l'arruolamento simultaneo di lavoratori esposti all'amianto in un programma di screening mentre sarebbero contemporaneamente in grado di raccogliere dati minimi ma essenziali. Nelle situazioni:

(a) in cui LDCT è offerto a fumatori ed ex fumatori ad alto rischio, si offra lo screening a lavoratori ad alto rischio per esposizione d'amianto, con o senza storia di fumo, se il rischio di tumore del polmone è simile al rischio nei fumatori ad alto rischio per definito dai criteri di ingresso dello studio NLST e si confrontino i loro risultati con quelli degli individui screenati per essere ad alto rischio solamente per la loro storia di abitudine al fumo;

(b) questo richiederà evidenze da studi RCT su lavoratori che abbiano avuto esposizione all'amianto, svolgendo RCT a livello nazionale o internazionali;

(c) in cui lo screening con LDCT è offerto a lavoratori con esposizione all'amianto ma non è offerto a (a) fumatori o ex fumatori ad alto rischio in programmi di screening organizzati o

(b) in studi RCT su lavoratori con esposizione all'amianto, si seguano i protocolli standardizzati di uno qualsiasi degli studi con LDCT RCT per avviare screening sui lavoratori esposti all'amianto che soddisfino i criteri di ingresso basati sull'esposizione all'amianto con presenza o assenza di storia di tabacco [come definita in (a)] e si monitori il processo e gli outcome di malattia confrontando con i dati di studi RCT su adulti a rischio di tumore del polmone basati solo su storia di fumo.

In ciascuno degli esempi ora indicati dovrebbero essere studiati i vantaggi, gli effetti dannosi, e gli aspetti economici dello screening LCDT. Vi sono scarse evidenze dirette attualmente su aspetti che riguardano la stima del rischio e lo screening con LDCT per lavoratori ad alto rischio di tumore del polmone a causa dell'esposizione all'amianto con o senza una storia di fumo. In base agli studi effettuati sugli screening LDCT sul tumore del polmone, sul rischio dose-risposta di tumore del polmone nei lavoratori esposti all'amianto, e sulla relazione ben documentata di una interazione tra l'esposizione ad amianto e fumo, consigliamo di sottoporre a screening con LDCT i seguenti gruppi di persone:

- lavoratori con qualsiasi esposizione all'amianto e storia di fumo uguale ai criteri di ammissione dello studio NLST; e
- lavoratori con un'esposizione all'amianto, con o senza storia di fumo, che da sola o insieme al fumo possa produrre una stima del livello di rischio di tumore del polmone uguale a quella dei criteri di ammissione dello studio NLST.

Molto lavoro resta da fare relativamente alla stima dei rischi per l'ammissibilità allo screening per il tumore del polmone, in particolare la interrelazione tra età, storia di fumo, altre esposizioni al fumo di tabacco, e altri fattori di rischio come la storia lavorativa o la predisposizione genetica. Inoltre, l'intervallo di screening ottimale dovrebbe essere ulteriormente studiato in studi pilota includendo probabilmente un braccio dello studio annuale e uno e biennale. L'evidenza potrebbe anche essere acquisita attraverso una

modellizzazione dei dati esistenti, in particolare utilizzando i dati dello studio NLST.

Idealmente, la responsabilità per lo screening dovrebbe essere organizzata a livello nazionale o regionale in modo tale che, preferibilmente, sia una singola unità/istituto ad essere responsabile di tutto il processo. A questa dovrebbe fare capo l'organizzazione dello screening, il controllo di qualità, la raccolta e l'analisi di tutti i dati sui benefici e le complicazioni nonché la valutazione degli aspetti economici. L'organizzatore può essere l'istituto nazionale della salute sul lavoro, ma dovrebbe avere sufficiente competenza nel campo dell'epidemiologia, pneumologia, radiologia e altre scienze pertinenti. Le unità partecipanti dovrebbero essere incluse, nella maniera più fattibile, a livello nazionale ed istruite in modo sufficiente da raggiungere alte qualità nello screening e nel follow-up e nella raccolta dei dati.

La collaborazione internazionale è una priorità assoluta.

Area 2. Follow-up dei lavoratori esposti all'amianto e diagnosi delle malattie da amianto non maligne

Follow-up dei lavoratori esposti all'amianto. Il follow-up dei lavoratori esposti all'amianto ha una lunga tradizione da un punto di vista preventivo ed è obbligatorio in molti paesi. Le prassi di controllo raccomandate - sia sui lavoratori attivi che sui pensionati - differiscono tra paesi. La storia di esposizione, la storia della malattia, la funzione polmonare e la radiografia del torace sono stati tradizionalmente i metodi dominanti. Negli ultimi anni la tomografia computerizzata (TC) è stata identificata come utile nella diagnosi ed è di importanza emergente nello screening di malattie relative all'amianto.

Il metodo tradizionale per lo screening a fini medici dei lavoratori esposti all'amianto è stato la radiografia convenzionale del torace, con lettura standardizzata, seguendo il sistema di classificazione ILO delle radiografie per pneumoconiosi (13). La sorveglianza radiografica come parte della visita medica

periodica (ad esempio, ogni 3-5 anni) dei lavoratori esposti all'amianto è ancora comunemente praticata nei paesi sviluppati. Ci sono poche prove scientifiche di un beneficio in termini di salute di una tale sorveglianza.

I benefici potenziali della rilevazione tempestiva di malattie non maligne dovute all'amianto includono la riduzione dell'esposizione all'amianto, quando presente; un incentivo a smettere di fumare; l'incoraggiamento alla vaccinazione e al trattamento precoce delle infezioni respiratorie; e l'acquisizione da parte dei partecipanti di un maggiore livello di conoscenza sulla salute.

Questi benefici potenziali devono essere valutati rispetto ai danni che derivano dalla dose di radiazioni ricevuta attraverso il controllo radiologico.

Le raccomandazioni nazionali fino ad oggi sono state incentrate principalmente sulle malattie non maligne legate all'amianto, ma possono essere sviluppate e aggiornate al fine di facilitare la diagnosi precoce di tumore del polmone correlato all'amianto mediante l'uso di TC.

Per quanto riguarda l'uso della TC per la diagnosi precoce di tumore del polmone nelle raccomandazioni dal gruppo Area 1 viene indicato un possibile programma di follow-up sui lavoratori esposti all'amianto.

Per quanto riguarda il follow-up degli effetti non-maligni, le linee guida tradizionali variano ampiamente tra paesi e sono solo in misura limitata basate sulla evidenza scientifica. Noi raccomandiamo ancora oggi comunque che ai lavoratori esposti all'amianto venga offerto un sistema di sorveglianza medico-legale secondo le normative o le regole di indennizzo nazionali.

Queste attività di sorveglianza dovrebbero, quando possibile, essere organizzate in programmi nazionali e utilizzate per la ricerca.

Un programma generale di follow-up sui lavoratori esposti all'amianto dovrebbe essere stratificato in funzione dell'intensità, latenza, e durata dell'esposizione. In generale, una storia lavorativa affidabile fornisce lo strumento di valutazione più pratico e utile dell'esposizione lavorativa all'amianto. Dovrebbe essere data

forte priorità ai gruppi ad alto rischio, includendo i lavoratori in pensione.

Sia il deterioramento della funzionalità polmonare che quello rilevabile radiologicamente (peggioramento) possono verificarsi molto tempo dopo l'esposizione all'amianto. Il follow-up è necessario soprattutto se ha una ricaduta da un punto di vista dell'indennizzo. Proponiamo che il follow-up dei lavoratori altamente esposti all'amianto vengano proseguito fino a 30 anni dopo la cessazione dell'esposizione.

In accordo con le precedenti raccomandazioni dei criteri di Helsinki del 1997, si consiglia tuttora come parte del controllo per tutti i lavoratori esposti all'amianto l'uso della spirometria insieme a questionari sull'esposizione, passata o attuale, e sui sintomi attuali. Il questionario dovrebbe fornire informazioni dettagliate sull'esposizione passata (e attuale) all'amianto, sulle abitudini relative al fumo, in particolare età di inizio, sigarette al giorno e, per gli ex fumatori, data di cessazione.

Specialmente se il programma di follow-up è stratificato in base alla stima dell'intensità di esposizione, si raccomanda di calcolare o approssimare, se possibile, l'esposizione del lavoratore come "fibre per anno".

A scopi clinici e medico-legali sono utili controlli regolari con spirometria, in base alla prassi nazionale e ai requisiti di legge. Un ragionevole intervallo periodico è ogni 3-5 anni, a seconda del livello dell'esposizione passata, di quanto tempo è passato dalla cessazione dell'esposizione, e dell'età. La determinazione della capacità di diffusione del monossido di carbonio può essere utile per stabilire un livello di base e nei pazienti con asbestosi documentata, ma non va ripetuta come fosse strumento di screening.

È importante indicare a tutti i lavoratori esposti all'amianto di contattare il proprio medico se avvertono sintomi o segni di malattie respiratorie.

Biomarcatori per il follow-up e la diagnostica. Sono necessari ulteriori studi per valutare se marker di infiammazione potrebbero

essere utilizzati per predire nei lavoratori esposti all'amianto il rischio di insorgenza di un'asbestosi.

Immunizzazione dei pazienti con asbestosi.

Ai pazienti con asbestosi si consiglia la vaccinazione contro l'influenza e lo pneumococco, anche se mancano trial sulla vaccinazione (12).

Diagnosi di malattie da amianto non maligne (asbestosi e ispessimento pleurico)

L'uso di TC nella diagnosi di malattie correlate all'amianto può essere utile quando:

- viene rilevato un risultato incerto per la presenza di una fibrosi polmonare (ILO 0/1-1/0);
- si è in presenza di una discrepanza essendo stata rilevata una restrizione nei test funzionali respiratori ma la radiografia ha esito considerato nella norma;
- alterazioni pleuriche diffuse ostacolano gravemente la visibilità radiologica del parenchima polmonare.

La TC dovrebbe essere eseguita utilizzando la più aggiornata tecnologia "scanner multislice" e algoritmi di ricostruzione ad alta risoluzione. L'esposizione a radiazioni ionizzanti deve essere mantenuta al livello più basso possibile. La riunione di esperti internazionali a Helsinki nel 2000 raccomandava di definire uno schema per una classificazione internazionale comune delle anomalie polmonari e pleuriche rilevate con TC nei lavoratori esposti all'amianto al fine dell'identificazione precoce delle malattie dell'amianto maligne e non, paragonabile alla classificazione internazionale 1980 ILO delle radiografie di pneumoconiosi (13). Questo comune sistema di classificazione è descritto in una monografia (14) ed è stato adottato da molti paesi. Questa classificazione è stata attualmente ulteriormente sviluppata in modo da essere utilizzabile per tutte le patologie professionali ed ambientali (ICOERD) (15). Alcuni paesi, come la Francia, hanno sviluppato un sistema di classificazione nazionale. Per confrontare livello internazionale studi su gruppi

esposti all'amianto raccomandiamo l'uso della classificazione ICOERD.

Criteri minimi per la diagnosi di asbestosi nella TC.

E' ben noto che piccole opacità irregolari e cambiamenti pleurici si possono verificare nella popolazione senza che vi sia un'esposizione all'amianto di tipo lavorativo. E' anche ben noto che una fibrosi polmonare rilevabile con TC può essere osservata anche in persone con un'improbabile esposizione all'amianto e manifesta un chiaro, pur rimanendo limitata, aumento in funzione dell'età. Il verificarsi di una limitata fibrosi polmonare in persone della popolazione generale rende importante definire un valore di soglia per l'asbestosi. Noi raccomandiamo, di conseguenza, che la somma delle opacità irregolari bilaterali di grado $\geq 2-3$ nelle aree più basse, secondo i radiogrammi di riferimento, o a nido d'api (somma di livelli ≥ 2) venga ritenuta sufficiente per definire presente fibrosi, in accordo con il sistema ICOERD. In istopatologia, la fibrosi della parete bronchiolare è stata associata all'esposizione all'amianto e ad altre esposizioni tra cui il fumo (16). Linee curvilinee sub pleuriche o punti rilevati alla HRCT sono il risultato di una fibrosi bronchiolare.

Ispessimento pleurico minimo. Un ispessimento pleurico molto piccolo è comune e difficile da distinguere, in una TC, da un ispessimento naturale della pleura, dai muscoli intercostali, dalle cicatrici sub pleuriche, aderenze ecc ... Secondo la ICOERD, va registrato tutto l'ispessimento pleurico visibile: la diagnosi differenziale per quanto riguarda l'etiologia dipende dalla malattia e dalla storia lavorativa.

Area 3. Nuove entità di malattie correlate all'amianto

Tumori legate all'amianto. Lo standard legale del "più probabile che no", equivalente ad un rischio relativo (RR) di 2, è stato utilizzato in molti paesi come valore soglia per l'attribuzione

di causalità di una malattia nei soggetti esposti a sostanze pericolose ed è stata usata come valore soglia nei criteri di Helsinki del 1997. Tuttavia, la scelta di un valore soglia per un RR legato ad un'esposizione pericolosa si basa su considerazioni sociali, economiche e politiche che variano da paese a paese. In alcune situazioni esposizioni associate a RR di anche solamente 1.1 sono considerate contribuire materialmente alla causalità.

Noi raccomandiamo che il valore la soglia del RR utilizzato nella attribuzione individuale non debba essere superiore a 2 ma possa essere stabilita a livelli inferiori. Qualunque sia il valore soglia, dovrebbe essere riconosciuto che l'amianto può contribuire alla causalità della malattia in popolazioni esposte anche per livelli più bassi.

Per fornire una guida flessibile nel definire valori soglia per la causalità individuale, abbiamo determinato la relazione tra il RR di ciascuna nuova entità di tumore passata di seguito in rassegna e il RR per il tumore del polmone, utilizzando i dati di studi di coorte che hanno valutato il RR di entrambi. L'esposizione necessaria per raggiungere il livello del RR per ciascuna nuova patologia tumorale considerata può quindi essere determinata sulla base di questa relazione. A nostro giudizio questa condizione rappresenta l'approccio più pratico per fornire criteri per l'attribuzione individuale di queste entità neoplastiche.

Cancro della laringe. Sulla base degli studi di coorte che hanno valutato rapporti di incidenza il RR per il tumore della laringe in coorti di esposti all'amianto risulta alquanto inferiore al RR per il tumore del polmone. Il RR per il tumore della laringe stimato sulla base degli studi di coorte potrebbe raggiungere 2 alle condizioni in cui il RR per il tumore del polmone in una popolazione esposta sia 2.8 (17). I Rapporti di Mortalità Standardizzati per le due tipologie di tumore non correlano bene, forse perché è meno probabile che il cancro alla laringe sia causa di decesso quando opportunamente trattato e potrebbe quindi essere più difficile da individuare quando si utilizzano certificati decesso. Nelle condizioni di

esposizione all'amianto associate ad un RR di tumore del polmone di 2, il RR stimato per il cancro alla laringe è 1.6, con una stima della frazione attribuibile (FA), nella popolazione esposta al rischio, di circa il 37%.

La IARC ha concluso (18) che vi è evidenza sufficiente per ritenere l'amianto causalmente associato nell'uomo al tumore della laringe, e quanto è emerso dalla letteratura pubblicata dopo la Monografia IARC è rimasto in linea con questa valutazione. Pertanto, il tumore della laringe deve essere considerato come una patologia causata dall'amianto.

Tumore dell'ovaio.

Il RR per il tumore dell'ovaio risultava leggermente superiore al RR per il tumore del polmone in una coorte di esposti ad amianto (17). Il RR stimato per tumore dell'ovaio avrebbe raggiunto 2 nelle condizioni in cui il RR per il tumore del polmone in una popolazione esposta risultava di circa 1,7. Nelle condizioni in cui l'esposizione ad amianto sia associata ad un RR per il tumore del polmone di 2, il RR stimato per il tumore dell'ovaio è 2.2, con una FA, considerando la popolazione esposta, stimata in circa il 54%.

La IARC ha concluso (18) che vi è evidenza sufficiente per ritenere l'amianto causalmente associato nell'uomo al tumore dell'ovaio. Quanto è emerso dalla letteratura rimane in linea con la recente valutazione IARC. Pertanto, il tumore dell'ovaio deve essere considerato come una patologia causata dall'amianto. Un mesotelioma peritoneale deve essere considerato tra le diagnosi differenziali in un sospetto tumore ovarico in donne che siano state esposte ad amianto, dato che le due condizioni possono presentare similitudini ed essere misclassificate. Sono necessarie ulteriori ricerche per valutare gli specifici tipi istopatologici di tumore ovarico causati dall'esposizione all'amianto.

Il tumore del colon-retto.

Pochi studi hanno determinato stime di rischio separatamente per tumore del colon e per tumore del retto. Alcuni dati suggeriscono che

l'amianto influenzi il rischio di tumore del colon, soprattutto del colon prossimale (lato destro).

L'analisi della IARC sulla associazione per questa sede mostra che in una coorte di esposti all'amianto il RR per il tumore del colon-retto è molto inferiore al RR del tumore del polmone (18). La stima del RR per il tumore del colon-retto raggiungerebbe 2 nelle condizioni il cui il RR per il tumore del polmone, in una popolazione esposta, fosse di circa 5.2. In base all'analisi della IARC, in condizioni di l'esposizione ad amianto che determinino un RR per tumore del polmone di 2, il RR stimato per il tumore del colon-retto è 1,1 con una FA per il tumore del colon-retto stimata, nella popolazione esposta, di circa il 9%.

La IARC ha concluso che si dispone di un'evidenza limitata negli studi epidemiologici per valutare l'associazione nell'uomo tra l'esposizione ad amianto e tumore del colon-retto(18). I dati pubblicati successivamente alla Monografia IARC non sono definitivi. Riconoscendo che le prove disponibili sono relativamente forti, quanto è emerso dalla letteratura rimane in linea con la recente valutazione della IARC, e il tumore del colon-retto non può essere al momento attuale considerato con certezza una patologia causata da amianto.

Il tumore dello stomaco.

In una coorte di esposti all'amianto il RR per il tumore dello stomaco è risultato molto inferiore al RR per il tumore del polmone. Il RR stimato per il tumore dello stomaco raggiungerebbe il valore di 2 nelle condizioni in cui l'RR per il tumore del polmone in un popolazione esposta fosse approssimativamente 4 (18). In condizioni di esposizione ad amianto associate ad un RR per il tumore del polmone di 2, il RR stimato per il tumore dello stomaco a causa dell'amianto sarebbe di 1.2, con una FA stimata nella popolazione esposta di circa il 17%.

Lo IARC ha concluso che si dispone di una evidenza limitata, negli studi epidemiologici, sulla presenza di una associazione nell'uomo tra esposizione ad amianto e tumore dello stomaco (18).

Nel complesso la maggior parte degli studi di coorte e diverse meta-analisi forniscono una evidenza consistente sulla presenza di un aumento del rischio di tumore dello stomaco in associazione con l'esposizione ad amianto. Le stime di rischio tendono ad essere più elevate nelle coorti dove si è verificata una pesante esposizione all'amianto e quando seguite a lungo nel tempo. Vi è anche evidenza che all'aumento dell'esposizione aumenti il rischio. Si dispone di pochi studi caso-controllo e questi forniscono invece risultati meno coerenti. Quanto è emerso dalla letteratura rimane coerente con la recente valutazione della IARC. Di conseguenza il tumore dello stomaco non può al momento attuale essere considerato con certezza una patologia causata dall'amianto.

Insufficienza ventilatoria e ostruzione cronica delle vie aeree.

Gli studi disponibili indicano che il pattern della compromissione spirometrica associato all'esposizione all'amianto sia principalmente restrittivo, con riduzione del volume espiratorio forzato in un secondo (FEV1), della capacità vitale forzata (FVC) e rapporto FEV1/FVC relativamente preservato (17). Gli studi hanno suggerito che possa anche essere presente la componente ostruttiva delle vie aeree, in particolare l'ostruzione delle piccole vie aeree, benché, in assenza di altri rischi, come il fumo di tabacco, le modifiche di tipo ostruttivo siano generalmente di minore importanza e più difficili da dimostrare. Un danno spirometrico statisticamente significativo può essere dimostrato nelle popolazioni che abbiano avuto un'esposizione sufficiente a provocare ispessimenti pleurici o asbestosi, persino tra coloro che non presentano alterazioni radiologiche. Tuttavia, non è chiara la prevalenza di un danno spirometrico clinicamente significativo nei soggetti privi di alterazioni radiologiche correlate all'amianto. Il grado di compromissione è notevolmente maggiore in presenza di ispessimenti pleurici diffusi (DPT) e/o di asbestosi che non quando non sono presenti alterazioni radiologiche legate all'amianto. Inoltre alcuni studi hanno dimostrato che ispessimenti pleurici localizzati

(LPT) possono essere associati a danno spirometrico. L'ampiezza del danno aumenta con età e fumo.

E' stato osservato che la presenza di patologie pleuro-parenchimali indotte dall'amianto ed enfisema possa spiegare solamente la metà circa della varianza della capacità polmonare totale (TLC), di FVC, e della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) tra gli esposti all'amianto, fossero o non fossero fumatori. Pertanto rimane ancora molto da comprendere su quali siano i determinanti dell'indebolimento della funzione polmonare nei soggetti esposti all'amianto, in particolare nei soggetti senza evidenza radiologica parenchimale o patologie pleuriche indotte da amianto. C'è necessità inoltre di approfondire come il danno della funzione polmonare possa essere attribuito alle diverse potenziali cause, qualora sia presente più di una causa potenziale.

Pattern di danno ventilatorio di tipo restrittivo o o misto ostruttivo/restrittivo, associati alla riduzione del FEV1 sotto il limite inferiore del normale, si possono considerare causati dall'amianto se vi sia stata un'esposizione all'amianto e siano presenti effetti radiologici pleurici o parenchimali consistenti. Un danno ventilatorio di questo tipo, in assenza di alterazioni radiologiche correlate all'amianto, non si può considerare causato dall'amianto. Un danno respiratorio esclusivamente ostruttivo associato ad una riduzione del FEV1 inferiore al limite normale non si può considerare causato dall'amianto.

Fibrosi retro-peritoneale. La fibrosi retro-peritoneale (RPF) è una malattia rara caratterizzata dalla proliferazione di tessuto fibroso nel compartimento retro-peritoneale che contiene reni, tratto urinario, aorta e vari altri organi. L'evidenza di una associazione causale con l'amianto è suggerita da un insieme limitato di studi che comprendono la segnalazione aneddotica di casi, due studi di soli casi e uno studio caso-controllo (17). L'evidenza epidemiologica da sola è insufficiente per permettere di concludere in maniera convincente che l'RPF sia causalmente

associata con l'amianto. Eppure, prendendo in considerazione gli studi di soli casi, è ragionevole concludere che la RPF può essere causata dall'amianto. Sono a maggior rischio coloro che hanno avuto un'esposizione tale da sviluppare patologie pleuriche legate all'amianto. Le informazioni disponibili sull'intensità dell'esposizione necessaria per causare la RPF sono insufficienti, come lo sono la potenza relativa dei diversi tipi di fibre di amianto, ecc.

L'RPF che si verifichi in un individuo con segni radiologici pleurici e/o parenchimali correlati all'esposizione all'amianto può essere considerata causata dall'amianto. L'RPF che si verifichi in un individuo con evidenza di esposizione all'amianto, ma senza segni radiologici correlati all'amianto, può essere considerata come causata dall'amianto se non sono stati identificati altri fattori di rischio.

In tutti i pazienti con RPF si dovrebbe indagare la storia di esposizione all'amianto insieme a quella di altri fattori di rischio.

Area 4 Patologie e biomarcatori

Tipi di tumore del polmone attribuibili all'esposizione all'amianto. I criteri di Helsinki del 1997 citano quattro principali tipi di tumore del polmone associati all'esposizione ad amianto (carcinoma squamoso, adenocarcinoma, carcinoma a grandi cellule e carcinoma a piccole cellule). La classificazione attualmente in uso (19) menziona altri due tipi: carcinoma sarcomatoide e carcinoma adeno-squamoso. Ciascuna di queste sei grandi categorie istologiche va considerato possa insorgere come conseguenza dell'esposizione all'amianto (20).

Asbestosi: criteri istologici. Nei criteri di Helsinki del 1997 è stata utilizzata, come riferimento per la Classificazione dell'asbestosi, la modifica Roggli-Pratt del College of American Pathologists-National Institute of Occupational Safety and Health (CAP-NIOSH). Recentemente, è emersa una nuova classificazione (16). Nella nuova classificazione, la fibrosi bronchiale è designata

come "malattia delle vie aeree da amianto" ("asbestos airways disease"). L'aggiornamento dei criteri di Helsinki, per quanto concerne l'attribuibilità delle condizioni fibrotiche dei polmoni dovute all'amianto, è applicabile sia all'asbestosi, come definita dalla nuova classificazione, sia alle malattie delle vie aeree dovute all'amianto.

Rimangono da determinare quali siano i livelli di esposizione all'amianto per le malattie delle vie aeree.

Si raccomanda di effettuare analisi delle fibre da parte di un laboratorio esperto nei casi di fibrosi polmonare idiopatica ricorrente di polmonite interstiziale (interstitial pneumonia, UIP) accompagnata dal pattern usuale di polmonite interstiziale, in cui siano presenti placche pleuriche e/o siano presenti alcuni corpuscoli di amianto (asbestos bodies, AB) nelle sezioni istologiche (ma meno di 2 AB/cm²), o dove sia rilevata una convincente storia di esposizione all'amianto. In tali casi favorisce una diagnosi di asbestosi un carico polmonare di fibre paragonabile a quello rilevato dallo stesso laboratorio in casi di asbestosi.

Biomarcatori per la diagnosi istopatologica di mesotelioma maligno

Raccomandiamo che per la diagnosi istopatologica di mesotelioma maligno, relativamente alla diagnosi isto-patologica di un mesotelioma maligno con componente epitelioidale, siano utilizzati almeno due marcatori positivi (mesoteliali) e due negativi (carcinomatosi). Poiché l'utilizzo di questi marcatori non è stato ancora standardizzato si raccomanda che ciascun laboratorio che esegua studi di immunoistochimica determini quali marcatori positivi e negativi meglio si adattino alle sue esigenze. Si raccomanda inoltre che i marcatori utilizzati abbiano percentuali $\geq 80\%$ di sensibilità e specificità.

Nel caso dei tumori pleurici la principale diagnosi differenziale concerne i carcinomi del polmone. Per quanto concerne i mesoteliomi peritoneali è molto meno probabile che i carcinomi del polmone vadano considerati in una diagnosi differenziale. Di questo se ne

dovrebbe tenere conto nella scelta dei marcatori negativi. Si raccomanda inoltre che per le neoplasie peritoneali nelle donne, le colorazioni per ricettori di estrogeni (ER) e progesterone (PR) siano aggiunti al panel di marcatori.

I marcatori diagnostici utilizzati nei mesoteliomi epitelioidi sono molto meno utili nei mesoteliomi sarcomatoidi.

La positività alla citocheratina è un marcatore utile nella diagnosi differenziale tra un mesotelioma desmoplastico e un processo fibrotico (attraverso la dimostrazione di invasione), come pure nella diagnosi differenziale tra mesotelioma sarcomatoide e sarcomi. Questo marcatore non è utile per differenziare mesoteliomi sarcomatoidi da tumori polmonari sarcomatoidi.

Va notato che la correlazione clinica con la distribuzione macroscopica del tumore è fondamentale per la diagnosi di mesotelioma maligno, e nessuno dei marcatori immunoistochimici è del tutto specifico per la diagnosi.

Non vi sono marcatori immunoistochimici generalmente accettati per distinguere tra proliferazioni mesoteliali benigne e maligne.

Biomarcatori per lo screening e la diagnosi precoce del mesotelioma.

I biomarcatori ematici sarebbero teoricamente l'ideale per l'attività di screening. Diversi indicatori sono stati applicati con un certo successo; tuttavia, attualmente, nessuno è sufficientemente sensibile e specifico per finalità di diagnosi o di screening.

Per la diagnosi precoce è potenzialmente utile un set di biomarcatori da testare nel liquido pleurico. La combinazione di CCL2, galectina-3, e peptidi solubili correlati alla mesotelina (SMRP) può agevolare una diagnosi differenziale tra pazienti affetti da mesotelioma maligno e pazienti con adenocarcinoma metastatico o con versamento pleurico non maligno (21).

Allo stesso modo, l'ibridizzazione fluorescente in loco (FISH) per cancellazione omozigote del p16 (INK2A) è una promettente tecnica per

poter distinguere tra proliferazioni mesoteliali pleuriche benigne e maligne (22, 23). Alcuni di questi marcatori possono essere utili nel trattamento di neoplasie e come strumento il follow-up e potrebbero aiutare nella diagnosi clinica precoce. La grande questione irrisolta è se una diagnosi precoce migliori il risultato del trattamento. Al momento attuale, non possono essere indicate raccomandazioni specifiche per quanto riguarda questi biomarcatori a fini di screening o per altre finalità.

Marcatori per l'attribuzione all'esposizione di amianto nel tumore del polmone

Le alterazioni molecolari associate all'amianto, osservate nel tumore del polmone sono

coerenti con la capacità delle fibre di amianto di indurre danni al DNA e anomalie cromosomiche. La combinazione di tre anomalie cromosomiche (2p16, 9p33.1 e 19p13) ha mostrato una chiara relazione dose-risposta tra il carico polmonare di fibre e lo squilibrio allelico, l'alterazione del numero di copie o entrambe in almeno due regioni, con una specificità molto elevata quando le tre regioni sono combinate (24). Sono necessari studi multicentrici internazionali supplementari che utilizzino una metodologia standardizzata nei saggi molecolari e nella valutazione dell'esposizione, prima che questi biomarcatori possano essere utilizzati a sostegno di un'attribuzione causale nei singoli casi.

Tabella 1. Comparazione tra i criteri di Helsinki del 1997 e gli aggiornamenti al 2014 [BAL=lavaggio bronco- alveolare; CAP-NIOSH= College of American Pathologists-National Institute of occupational Safety and Health ; CT=Tomografia computerizzata; HRCT=Tomografia computerizzata ad alta risoluzione; ICOERD= classificazione internazionale delle malattie professionali e ambientali; ILO= Organizzazione Internazionale del Lavoro; LDCT=Tomografia computerizzata a bassa densità ; WHO=Organizzazione mondiale della sanità.]

Argomento	Criteri di Helsinki 1997	Aggiornamento al 2014
Considerazioni generali	Sono fornite linee guida per l'identificazione delle persone esposte all'amianto utilizzando intervista strutturata, fibre nei tessuti e in campioni di BAL. Sono fornite linee guida per la diagnosi di asbestosi, patologie pleuriche, mesotelioma e tumore del polmone	L'aggiornamento si concentra su: <ul style="list-style-type: none"> • screening per il tumore del polmone legato all'amianto; • follow-up dei lavoratori esposti all'amianto e diagnosi delle malattie non maligne causate dall'amianto • di nuove entità di malattie legate all'amianto; e • valutazione anatomo-patologica e biomarcatori.
Malattie non maligne legate all'amianto	Si raccomanda la modifica Roggli-Pratt della classificazione PAC-NIOSH dell'asbestosi. Radiologia: piccole opacità, con grado ILO 1/0 nelle radiografie, considerate come stadio iniziale di asbestosi HRCT in casi selezionati. Si raccomanda lo sviluppo di refertazione standardizzata delle scansioni HRCT	Viene formulata una nuova classificazione istologica dell'asbestosi (16). Presentati i criteri per l'uso di TC nella diagnostica delle malattie legate all'amianto. Raccomandazioni per l'utilizzo della classificazione internazionale ICOERD CT negli studi internazionali. Fibrosi retroperitoneale descritta come una nuova entità dovuta ad esposizione all'amianto (in determinate condizioni).
Malattie maligne legate all'amianto		
Tumore del polmone	Sono definiti quattro tipi di tumore del polmone associati con l'esposizione all'amianto. L'esposizione cumulativa a 25 fibre-anno raddoppia il rischio di tumore del polmone. Stime di rischio anche in relazione al carico di fibre nei tessuti e ai corpuscoli di amianto nel liquido BAL.	L'attuale classificazione (WHO 1999) include due ulteriori tipi di tumore del polmone (sarcomatoide e adenosquamoso). Questi sono stati aggiunti ai tipi di neoplasie polmonari che possono verificarsi in seguito ad esposizione ad amianto.
Mesotelioma	Discussa la diagnosi istopatologica	Fornite ulteriori raccomandazioni per la diagnosi istopatologica di mesoteliomi epitelioidi e sarcomatoidi; consigli a parte per mesoteliomi peritoneali.

Altre forme maligne	Discusse come necessità della ricerca	Tumori della laringe e ovaio sono stati inseriti tra i tumori che possono verificarsi a seguito di esposizione all'amianto. Fornite linee guida per l'attribuzione.
Sorveglianza e screening	<p>Discussa la possibilità di prevenzione primaria e secondaria (screening). Raccomandati studi sullo screening sui controlli. Descritti i requisiti tecnici per HRCT (conferenza di Helsinki nel 2000).</p> <p>Proposti diversi temi di ricerca.</p>	<p>Si raccomanda la sorveglianza medico-legale (tra cui spirometria) secondo la normativa nazionale stratificata a seconda dell'intensità, latenza e durata di esposizione.</p> <p>Si raccomanda la vaccinazione contro l'influenza e il pneumococco nei pazienti affetti da asbestosi.</p> <p>Si raccomanda lo screening LDCT per i lavoratori esposti all'amianto, in determinate circostanze (si veda per i dettagli il testo). E' sottolineata l'importanza di ottenere dati standardizzati in un contesto internazionale.</p>

Epilogo

Il processo di aggiornamento è stato svolto in associazione con la International Conference of Monitoring and Surveillance of Asbestos-Related Diseases, 10-13 Febbraio, Espoo, Finlandia. La conferenza è stata organizzata dalla FIOH insieme all'ICOH come co-organizzatore. Gli aggiornamenti sono basati sui lavori preparatori di quattro gruppi al meeting svolti prima del meeting. Il loro lavoro sarà pubblicato sotto forma di rassegne ed è disponibile sul sito web del FIOH (4, 12, 17, 20, 25). In aggiunta, la conferenza ha anche presentato una dichiarazione in cui si rimarca l'importanza della prevenzione primaria, della regolamentazione, della sorveglianza sanitaria e la diagnosi, della registrazione così come della ricerca e della collaborazione per gli

aspetti dell'esposizione ad amianto e sulla malattia (26).

Gran parte dei criteri originali (2) restano invariati, nonostante il gruppo per gli aggiornamenti dei criteri di Helsinki (HCU) 2014 abbia fatto alcune aggiunte su temi specifici, presentati nella Tabella 1, che riassume i principali punti dei criteri di Helsinki 1997 e gli aggiornamenti al 2014.

Il processo di aggiornamento ha ricevuto un finanziamento da parte della Società contro il Cancro della Finlandia, gli Istituti Federali di Assicurazione contro gli infortuni, la Federazione di società scientifiche finlandesi, e il Fondo per l'Ambiente e il Lavoro finlandese, che si ringraziano sentitamente.

Partecipanti

Harri Vainio*, Finnish Institute of Occupational Health, Finland, Chairman HCU 2014, Panu Oksa*, Finnish Institute of Occupational Health, Finland, Vice Chairman HCU 2014, Sisko Anttila*, HUSLAB, Finland, Murray Finkelstein, University of Toronto, Canada, Heikki Frilander*, Finnish Institute of Occupational Health, Finland, Per Gustavsson, Karolinska Institutet, Sweden, Gunnar Hillerdal*, Karolinska University Hospital, Sweden, Sergio Iavicoli*, INAIL, Italy, Kouki Inai*, Institute of Support Center of Remote Medicine, Japan, Agnes Kane*, Brown University, USA, Seong-Kyu Kang, Korea Occupational Safety and Health Agency, Republic of Korea, Takumi Kishimoto*, Okayama Rosai Hospital,

Japan, Helge Kjuus*, National Institute of Occupational Health, Norway, Chairman Area 2, Thomas Kraus*, Aachen University, Germany, Yukinori Kusaka*, University of Fukui School of Medicine, Japan, Sverre Langård, Oslo University Hospital Ullevål, Norway, Nea Malila*, Finnish Cancer Register, Finland, Steven Markowitz*, City University of New York, USA, Anthony B Miller*, Canada, Aubrey Miller*, National Institute of Environmental Health Sciences, USA, Paula Pallasaho*, Finnish Institute of Occupational Health, Finland, John Parker, West Virginia University, USA, Jorma Rantanen*, Finland, Victor L Roggli*, Duke University Medical Center, USA, Chairman Area 4, Lesley Rushton, Imperial College London, UK, Riitta Sauni*, Ministry of Social Affairs and Health, Finland, Robert A Smith*, American Cancer Society, USA, Chairman Area 1, Leslie Stayner, University of Illinois at Chicago, USA, Kurt Straif*, IARC, France, Ken Takahashi*, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Timo Tuomi*, Finnish Institute of Occupational Health, Finland, Axel Wannag*, Arbeidstilsynet (Dammen), Norway, Tapio Vehmas*, Finnish Institute of Occupational Health, Finland, David N. Weissman*, National Institute for Occupational Safety and Health, USA, Chairman Area 3, Henrik Wolff*, Finnish Institute of Occupational Health, Finland

*Presenti all'incontro di aggiornamento ad Helsinki
10-13 Febbraio 2014.

Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). Asbestos: elimination of asbestos-related diseases. Fact sheet no. 343. Paris:WHO; 2010. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs343/en/index.html>.
2. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Scand J Work Environ Health. 1997;23(4):311-6. <http://dx.doi.org/10.5271/sjweh.226>
3. Tossavainen A. International expert meeting on new advances in the radiology and screening of asbestos-related diseases. Scand J Work Environ Health. 2000;26(5):449-54. <http://dx.doi.org/10.5271/sjweh.567>
4. Asbestos Asbestosis and Cancer, the Helsinki Criteria for Diagnosis and Attribution 2014. Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health; 2014. Available from: www.ttl.fi/hcuasbestos.
5. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365(5):395-409. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>
6. American Lung Association. Providing guidance on lung cancer screening to patients and physicians. Washington DC: American Lung Association; 2012. Available from: <http://www.ttl.fi/hcuasbestos>.

- www.lung.org/lung-disease/lung-cancer/lung-cancerscreening-guidelines/lung-cancer-screening.pdf.
7. Wender R, Fontham ET, Barrera E, Jr., Colditz GA, Church TR, Ettinger DS, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(2):107-17. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21172>
 8. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e78S-92S.
 9. Moyer VA. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;160(5):330-8. <http://dx.doi.org/10.7326/M13-2771>
 10. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, Field JK, Jett JR, Keshavjee S, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(1):33-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.05.060>
 11. Wood DE, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L, Jackman D, Kazerooni E, et al. Lung cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(2):240-65.
 12. Kjuus H, Vehmas T, Finkelstein M, Kraus T, Kishimoto T, Frilander H, et al. Follow-up of asbestos exposed workers and diagnosis of non-malignant asbestos diseases. Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health; 2014. Available from: www.ttl.fi/hcuasbestos.
 13. International Labor Organization (ILO). Guidelines for the use of the ILO international classification of radiographs of pneumoconioses. Geneva: ILO; Revised edition 1980/2000
 14. Kusaka Y, Hering KG, Parker JE. International Classification of HRCT for occupational and environmental diseases. Tokyo: Springer; 2005.
 15. Suganuma N, Kusaka Y, Hering KG, Vehmas T, Kraus T, Arakawa H, et al. Reliability of the proposed international classification of high-resolution computed tomography for occupational and environmental respiratory diseases. *J Occup Health*. 2009;51(3):210-22. <http://dx.doi.org/10.1539/joh.L8030>
 16. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, Churg A, Popper H, Cagle P, et al. Pathology of asbestosis- An update of the diagnostic criteria: Report of the asbestosis committee of the college of American pathologists and pulmonary pathology society. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(3):462-80.
 17. Weissman D, Gustavsson P, Miller A, Rushton L, Stayner L, Pallasaho P, et al. New Asbestos Related Disease Entities. Helsinki: Finnish institute of Occupational Health; 2014. Available from: www.ttl.fi/hcuasbestos.
 18. A review of human Carcinogens. Arsenic, Metals, Fibres and Dust. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. 100 part C. Lyon: IARC; 2012.
 19. Travis W, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. The World Health Organization Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. 3rd ed. Berlin: Springer Verlag; 1999.
 20. Roggli VL, Anttila S, Kane A, Inai K, Wolff H. Pathology and Biomarkers. Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health; 2014. Available from: www.ttl.fi/hcuasbestos.
 21. Blanquart C, Gueugnon F, Nguyen JM, Roulois D, Cellerin L, Sagan C, et al. CCL2, galectin-3, and SMRP combination

improves the diagnosis of mesothelioma in pleural effusions.

J Thorac Oncol. 2012;7(5):883-9.

[http://dx.doi.org/10.1097/](http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e31824c9272)

JTO.0b013e31824c9272

22. Savic S, Franco N, Grilli B, Barascud Ade V, Herzog M, Bode

B, et al. Fluorescence in situ hybridization in the definitive

diagnosis of malignant mesothelioma in effusion cytology.

Chest. 2010;138(1):137-44.

23. Han J, Cao S, Zhang K, Zhao G, Xin Y, Dong Q, et al.

Fluorescence in situ hybridization as adjunct to cytology

improves the diagnosis and directs estimation of prognosis of

malignant pleural effusions. J Cardiothorac Surg. 2012;7:121.

<http://dx.doi.org/10.1186/1749-8090-7-121>

24. Nymark P, Aavikko M, Makila J, Ruosaari S, Hienonen-

Kempas T, Wikman H, et al. Accumulation of genomic

alterations in 2p16, 9q33.1 and 19p13 in lung tumours of

asbestos-exposed patients. Mol Oncol.

2013;7(1):29-40. [http://](http://dx.doi.org/10.1016/j.molonc.2012.07.006)

dx.doi.org/10.1016/j.molonc.2012.07.006

25. Vehmas T, Sauni R, Miller AB, Straif K, Malila N, Smith RA.

Screening for asbestos-related lung cancer.

Helsinki Finnish

Institute of Occupational Health; 2014.

Available from: [www.](http://www.ttl.fi/hcuasbestos)

[ttl.fi/hcuasbestos](http://www.ttl.fi/hcuasbestos)

26. The Helsinki Declaration on Management and Elimination

of Asbestos-Related Diseases. Available from: [http://www.](http://www.ichoweb.org/site_new/ico_news_detail.asp?id=86)

[ichoweb.org/site_new/ico_news_detail.asp?id=86](http://www.ichoweb.org/site_new/ico_news_detail.asp?id=86).

Relazione compilata da:

Henrik Wolff, MD, PhD 1

Tapio Vehmas, MD, PhD 1

Panu Oksa, MD, PhD 1

Jorma Rantanen, MD, PhD, 2

Harri Vainio, MD, PhD 1

per conto del Gruppo di Aggiornamento dei Criteri di Helsinki.

1 Istituto Finlandese di Medicina del Lavoro (FIOH), Helsinki,
Finlandia

2 Commissione Internazionale per la Salute sul Lavoro
(ICOH), Helsinki, Finlandia

Scrivere a: Dott Henrik Wolff, Finnish Institute of
Occupational Health (FIOH) Topeliuksenkatu 41aA 00250
Helsinki Finland. [E-mail Henrik.Wolff@ttl.fi]