

Conferenza Regionale Amianto

La Prevenzione del Rischio Amianto: il quadro normativo, epidemiologico, le strategie per la gestione del rischio e la tutela della salute

Piano Amianto della Regione Emilia-Romagna

Rischio di tumore ed esposizioni di bassa intensità a fibre di amianto: stato delle conoscenze

CORRADO MAGNANI

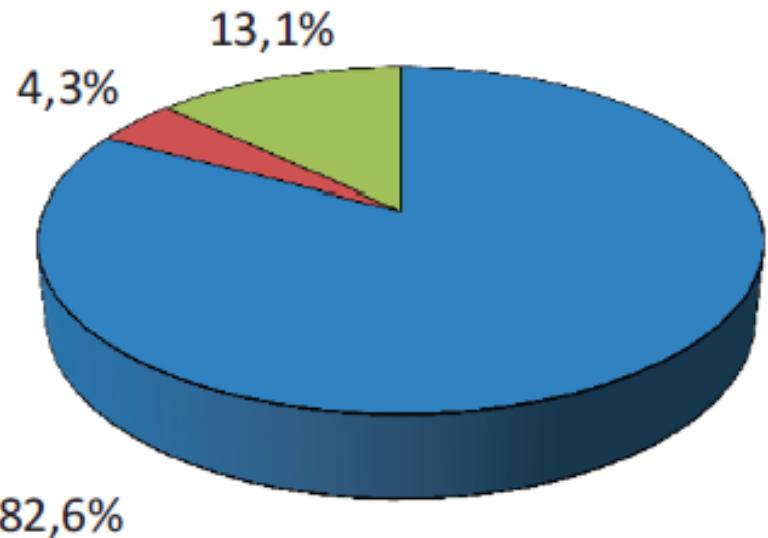
Università del Piemonte Orientale e CPO Piemonte
Novara

Sommario

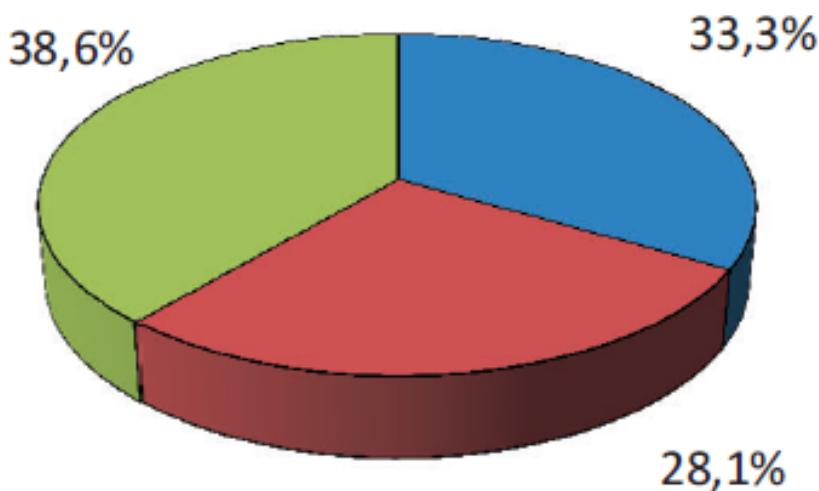
- Le indicazioni dalla distribuzione spaziale dei casi di MM
- La relazione dose-risposta tra amianto e MM
- Gli studi caso-controllo con stima del rischio a basse dosi cumulative
- I livelli di esposizione misurati in relazione ad esposizione ambientale a cemento amianto
- Conclusioni

**Percentuale del numero di casi di MM certo, probabile o possibile segnalati al ReNaM con esposizione definita per tipo di esposizione e genere
(1993 - 2012, N=16.511)**

UOMINI



DONNE

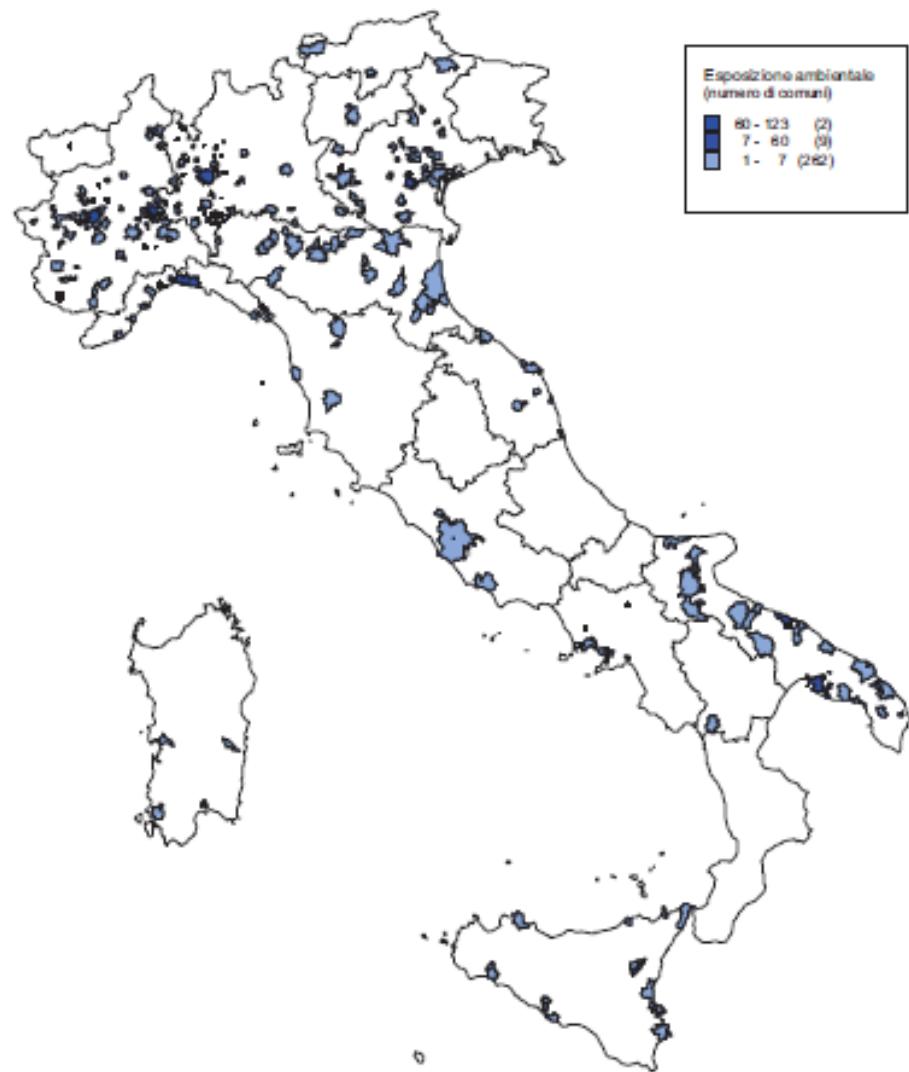


TIPO DI ESPOSIZIONE DEFINITA

- Esposizione professionale
- Esposizione non professionale
- Esposizione improbabile o ignota

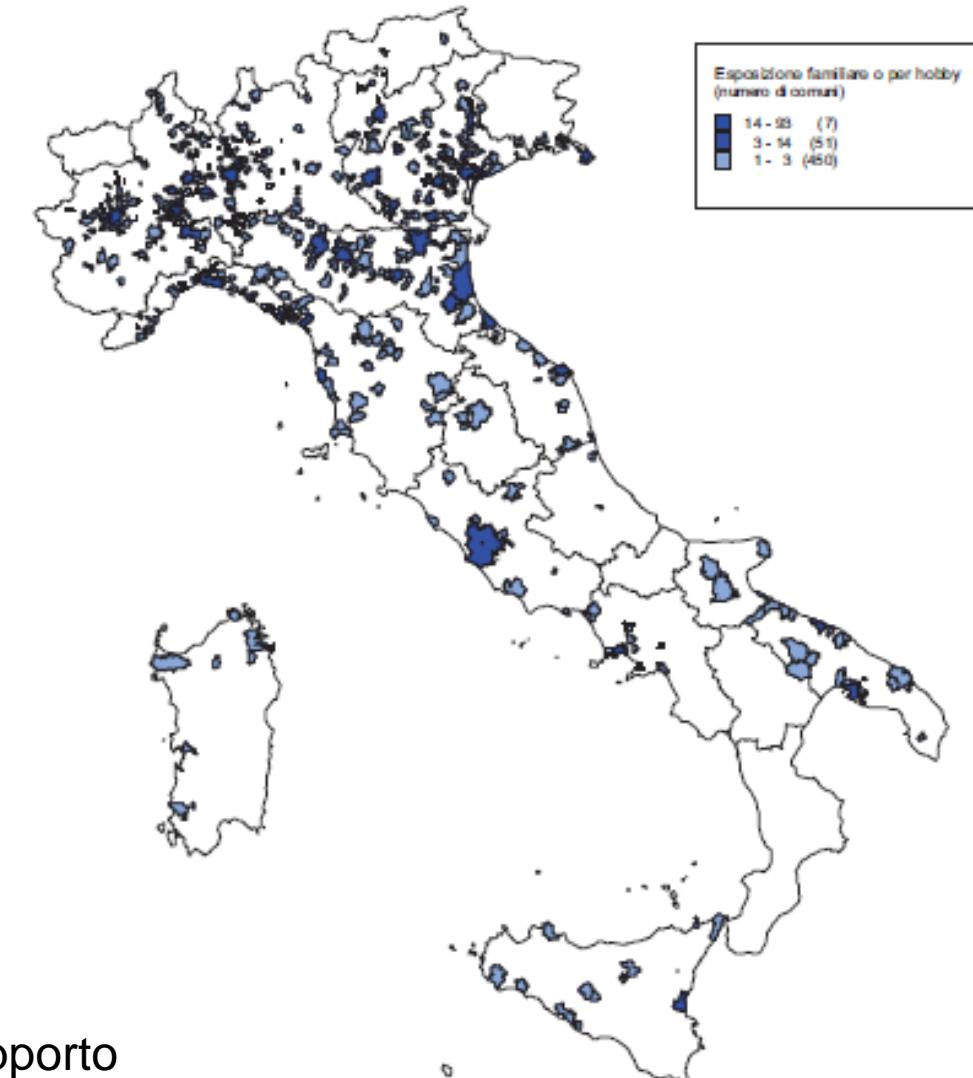
Mappa 13

Distribuzione comunale dei casi segnalati al ReNaM con esposizione ambientale.
Periodo di diagnosi 1993 - 2012. Diagnosi di mesotelioma certo, probabile o possibile,
tutte le sedi anatomiche, uomini e donne



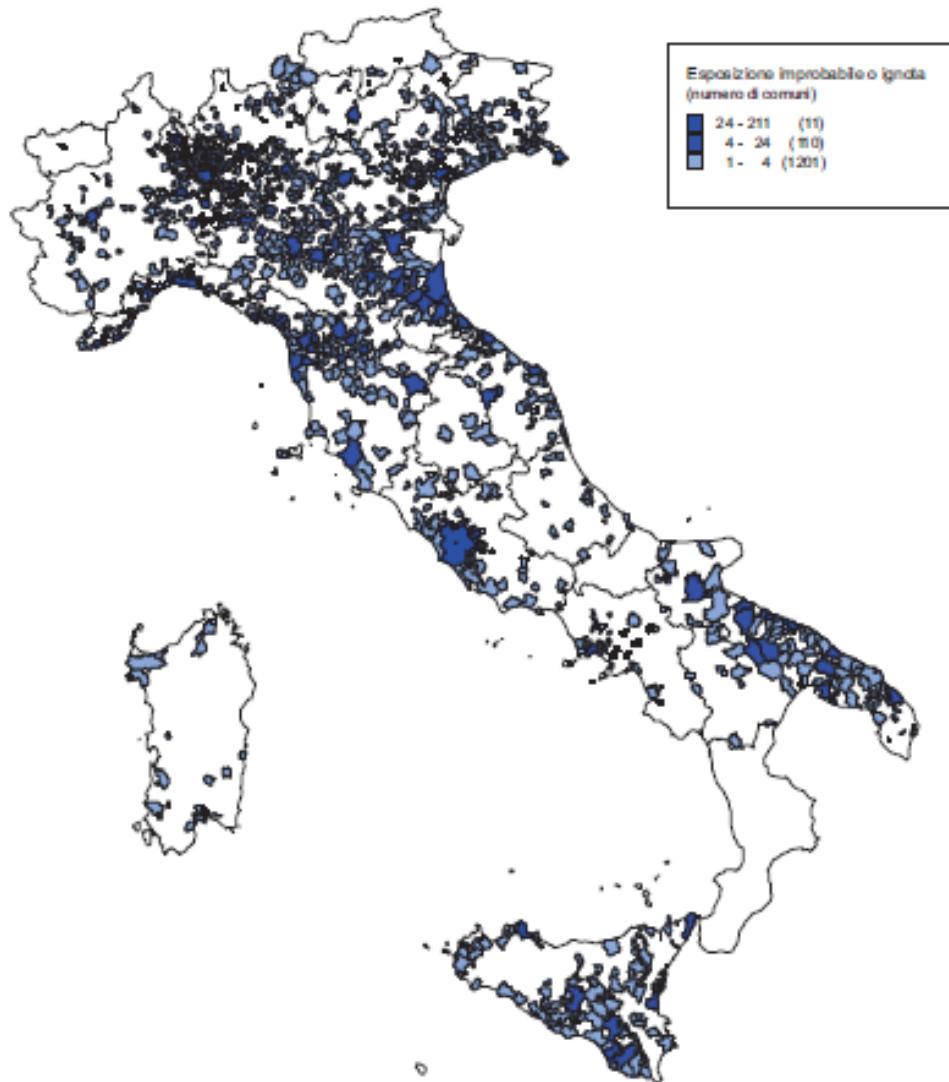
Mappa 14

Distribuzione comunale dei casi segnalati al ReNaM con esposizione familiare o per
un'attività di hobby. Periodo di diagnosi 1993 - 2012. Diagnosi di mesotelioma certo,
probabile o possibile, tutte le sedi anatomiche, uomini e donne



Mappa 15

Distribuzione comunale dei casi segnalati al ReNaM con esposizione improbabile o ignota.
Periodo di diagnosi 1993 - 2012. Diagnosi di mesotelioma certo, probabile o possibile,
tutte le sedi anatomiche, uomini e donne



Sommario

- Le indicazioni dalla distribuzione spaziale dei casi di MM
- **La relazione dose-risposta tra amianto e MM**
- Gli studi caso-controllo con stima del rischio a basse dosi cumulative
- I livelli di esposizione misurati in relazione ad esposizione ambientale a cemento amianto
- Conclusioni

**Il Mesotelioma Maligno della Pleura: quesiti Epidemiologici e per la Sanità Pubblica.
Rapporto della Seconda Conferenza di Consenso Italiana sul Mesotelioma della Pleura**

WORKING GROUP "EPIDEMIOLOGIA E SANITÀ PUBBLICA"

III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of the Pleura. Epidemiology, Public Health and Occupational Medicine related issues

C. MAGNANI^{1,20*}, C. BIANCHI³, ELISABETTA CHELLINI⁴, D. CONSONNI⁵, BICE FUBINI^{2,20}, V. GENNARO⁶, A. MARINACCIO⁷, M. MENEGOZZO⁸, D. MIRABELLI^{9,20}, E. MERLER¹⁰, F. MERLETTI^{2,9}, MARINA MUSTI¹¹, E. ODDONE¹², A. ROMANELLI^{14***}, B. TERRACINI^{9,20}, A. ZONA^{15***}, C. ZOCCHETTI¹⁶, M. ALESSI¹⁷, A. BALDASSARRE¹¹, IRMA DIANZANI^{18**}, MILENA MAULE⁹, CAROLINA MENSI^{4**}, S. SILVESTRI^{19*}

Il rischio di mesotelioma è proporzionale alla dose cumulativa ed alla latenza, elevata alla potenza di 3 – 4. Non c'è dose soglia.

$$I(t) = 1/4 \cdot k \cdot f \cdot [(t - t_1)^4 - (t - t_2)^4]$$



$$I(t) = 1/4 \cdot k \cdot f \cdot d \cdot (4 \cdot L^3 - 6 \cdot L^2d + 4 \cdot Ld^2 - d^3)$$

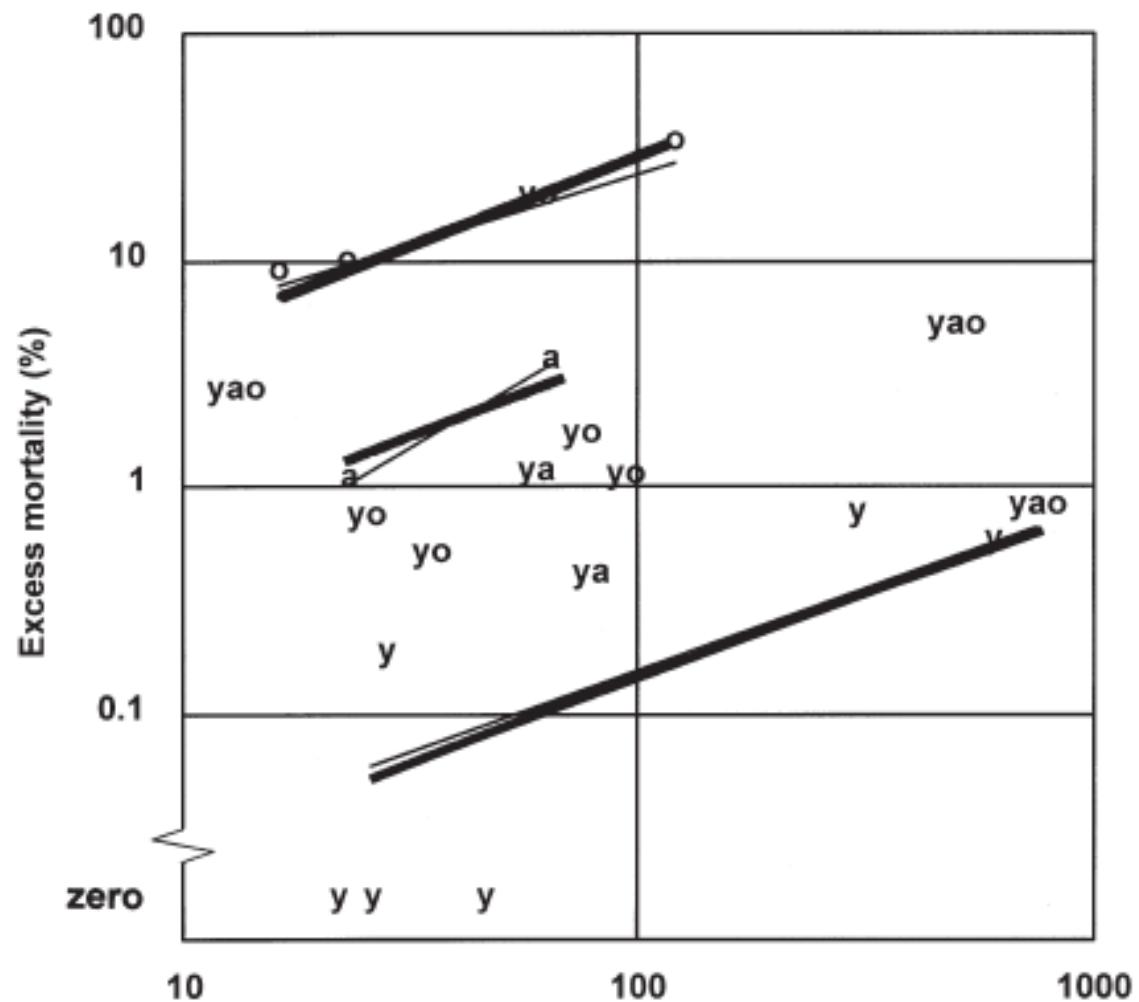


Fig. 6. Excess mortality from pleural mesothelioma against cumulative exposure, showing fibre type. Regression lines fitted to pure fibre cohort. Bold lines indicate fits with slope constrained to be common across fibre types, narrow lines are unconstrained fits.

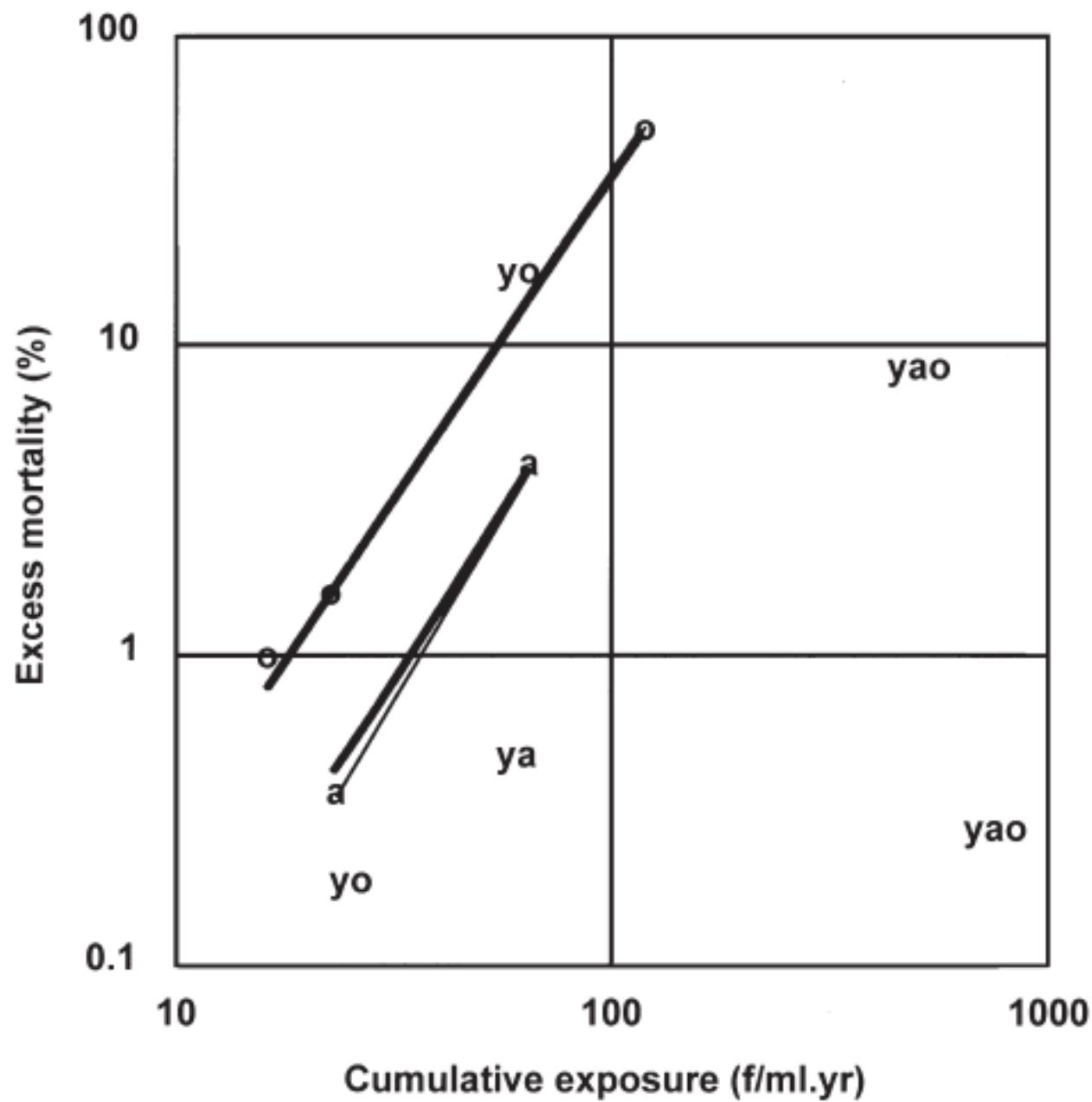


TABLE 4. Distribution of Fiber Concentration by Fiber Length: Transmission Electron Microscopic Analysis, Chrysotile

	<10 μm						$\geq 10 \mu\text{m}$					
	Mesothelioma cases		Controls		Odds ratio		Mesothelioma cases		Controls		Odds ratio	
	No.	Percent	No.	Percent	95% Cornfield CI		No.	Percent	No.	Percent	95% Cornfield CI	
f/g	0-<200,000	91	41.2	67	65.0		181	81.9	101	98.1		
\log_{10} (f/g)	5.3-5.5	26	11.8	12	11.7	1.6 (0.7-3.6)	17	7.7	1	1.0	9.5 (1.3-194)	
	5.5-6	70	31.7	20	19.4	2.6 (1.4-4.9)	18	8.1	1	1.0	12.0 (1.8-259)	
	6-6.5	26	11.8	4	3.9	6.3 (2.0-21.9)	3	1.4				
	6.5-7	2	0.9				2	0.9				
	7-8	6	2.7									
					$\chi^2_1 = 19.9 (P < 0.0005)$					$\chi^2_1 = 14.82 (P < 0.0005)$		
					(trend)					(trend)		

CI: confidence interval; f/g: fibers per gram of dried lung tissue.

Studio caso-controllo su carico polmonare di fibre e rischio di mesotelioma –
Gilham et al, 2016

Table 1 Distribution of asbestos lung burdens (million fibres longer than 5 µm per dry gram) in men and women

Source of sample	TEM asbestos lung burden in million fibres per dry gram (Average lung burden for lung cancers in brackets)*					
	0– (0.0092)	0.025– (0.0364)	0.05– (0.0854)	0.2– (0.2930)	0.5– (0.7690)	≥ 1.0 (2.0829)
Males						
Mesothelioma	18 (16.8%)	8 (7.5%)	33 (30.8%)	21 (19.6%)	15 (14.0%)	12 (11.2%)
Lung cancer	105 (57.7%)	22 (12.1%)	41 (22.5%)	8 (4.4%)	4 (2.2%)	2 (1.1%)
OR (95% CI)	1.00 (ref)	2.12 (0.82 to 5.49)	4.70 (2.38 to 9.25)	15.31 (5.89 to 39.8)	21.88 (6.52 to 73.4)	35.00 (7.22 to 169.6)

TABLE 5. Estimated RR and 95% CI for the Effect of Cumulative Fiber Exposure (20 yr lag), Presented by Quartiles of Exposure Experienced by All Decedents

Cause of Death	Cumulative Exposure Level (f/cc-y)	n	RR (95% CI)
Mesothelioma	<1.4	1	1.0
	1.4 to <8.6	2	1.9 (0.3–13.6)
	8.6 to <44.0	5	4.5 (0.8–24.6)
	≥44.0	11	17.1 (3.7–78.1)
	Model <i>P</i> -value		0.01
Asbestosis	<1.4	4	1.0
	1.4 to <8.6	8	2.8 (1.0–7.6)
	8.6 to <44.0	25	8.0 (3.2–19.5)
	≥44.0	32	11.8 (4.9–28.7)
	Model <i>P</i> -value		<0.0001

Residenti a Wittenoom nell'infanzia (Australia) - Reid et al., 2012

	Female		Male	
	N	Rate^a (95% CI)	N	Rate^a (95% CI)
Cum exposure (f/ml year)				
<5	3	11.1 (3.6–34.5)	9	33.0 (17.2–63.5)
5 to <10	2	22.5 (5.6–90.2)	10	95.6 (51.4–178)
10–64	7	73.2 (34.9–154)	9	96.8 (50.4–186)
Unknown	1	108.9 (15.3–773)	1	103.2 (14.5–733)

Quali dati abbiamo sul rischio di mesotelioma ed i livelli di esposizione conseguenti all'esposizione ambientale?

Coorte Mogli: MORTALITA'

Mortalità nel periodo 1965-2009

	OSS	SMR
Tutte le morti	813	1.02 (0.95-1.09)
Tumori Maligni	255	1.20** (1.06-1.36)
TM peritoneo	3	1.43 (0.30-4.19)
TM pleura	36	18.11** (12.68-25.07)
TM polmone	23	1.39 (0.88-2.08)

Incidenza di MM nel periodo 1990-2008

	OBS	SIR	IC 95%
TOT	14	18.56**	(10,15 – 31,14)

**p<0.01



Modeling Mesothelioma Risk Associated with Environmental Asbestos Exposure

Milena Maria Maule,¹ Corrado Magnani,^{2,3} Paola Dalmasso,⁴ Dario Mirabelli,^{1,3} Franco Merletti,^{1,3} and Annibale Biggeri⁵

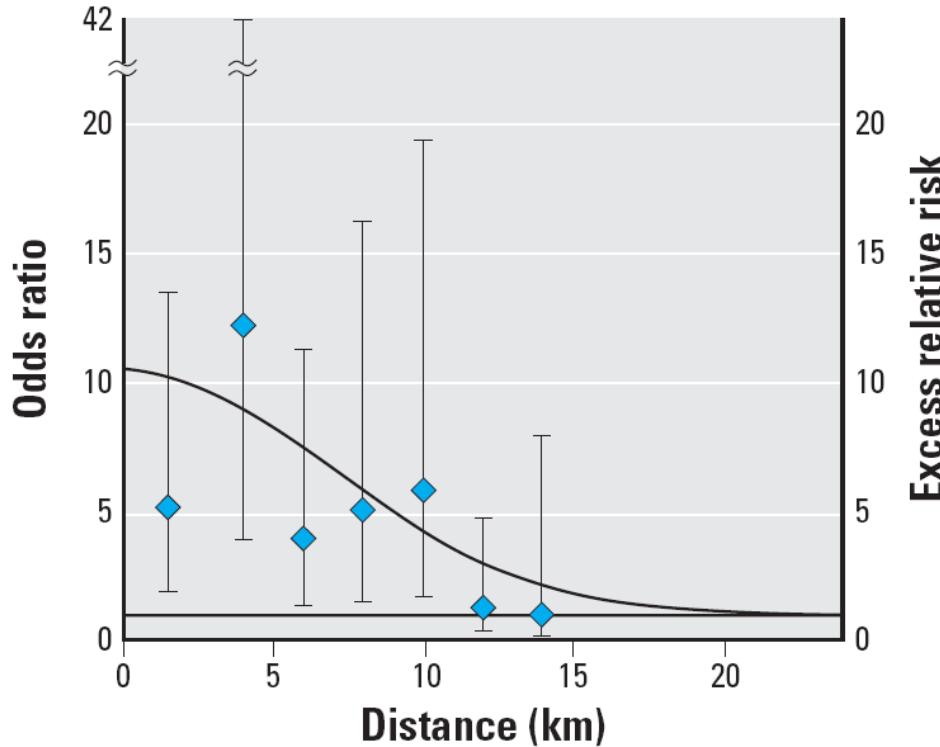


Figure 3. Risk of malignant mesothelioma of the pleura in Casale in relation to the distance of individuals' longest-held residence (after exclusion of

Sommario

- Le indicazioni dalla distribuzione spaziale dei casi di MM
- La relazione dose-risposta tra amianto e MM
- **Gli studi caso-controllo con stima del rischio a basse dosi cumulative**
- I livelli di esposizione misurati in relazione ad esposizione ambientale a cemento amianto
- Conclusioni

TABLE 5. Odds ratios for relations between pleural mesothelioma and asbestos exposure parameters among men, French Mesothelioma Case-Control Study, 1987–1993, with a latency period of 20 years

Asbestos exposure parameters	No. of cases	No. of controls	OR*	95% CI†
Cumulative exposure ("f/ml-year"‡)				
0.001–0.49	77	109	1.2	0.8–1.8
0.5–0.99	29	12	4.2	2.0–8.8
1–9.9	80	27	5.2	3.1–8.8
≥10	49	10	8.7	4.1–18.5

Iwatsubo et al, 1998

TABLE VII. Odds Ratios for the Relationship between Mesothelioma and Asbestos Exposure Together with the Number of Cases and Controls According to Different Parameters of the Asbestos Exposure

	125 Cases	125 Controls	Odds ratio^a	95%-CI
Cumulative exposure up to 20 years before end of observation				
not exposed	14	68	1	
>0–0.15	15	13	9.2	2.4–35.0
>0.15–1.5	44	24	20.5	5.8–72.6
>1.5–15	40	16	32.2	8.5–122
>15	12	4	43.8	7.1–269

Rodelsperger et al, 2001

Studio caso-controllo di popolazione in Francia – Lacourt et al., 2014

Uomini:

Occupational asbestos exposure	Men (1 086)						
	Cases (362)		Controls (724)		OR	99% CI	
	n	%	n	%			
Cumulative exposure (« fibres-years »)							
>0-0.1	54	14.9	181	25.0	4.0	1.9 to 8.3	
>0.1-1	68	18.8	121	16.7	8.3	3.8 to 17.7	
>1-10	115	31.8	68	9.4	22.5	10.4 to 48.7	
>10	97	26.8	27	3.7	67.0	25.6 to 175.1	

All subjects	Cases	Controls	OR (95% CI)
Fibres/ml-years	N (%)	N (%)	
background level (<0.1)	8 (4.0)	106 (30.5)	1 (ref)
>=0.1 - <1	26 (13.0)	108 (31.0)	4.4 (1.7-11.3)
>=1 - <10	113 (56.5)	115 (33.0)	17.5 (7.3-41.8)
>=10	53 (26.5)	19 (5.5)	62.1 (22.2-173.2)
Total	200 (100.0)	348 (100.0)	

Non-occupationally exposed only	Cases	Controls	OR (95% CI)
Fibres/ml-years	N (%)	N (%)	
background level (<0.1)	7 (8.3)	85 (42.3)	1 (ref)
>=0.1 - <1	15 (17.9)	58 (28.9)	3.8 (1.3-11.1)
>=1 - <10	57 (67.9)	56 (27.9)	14.8 (5.7-38.6)
>=10	5 (6.0)	2 (1.0)	23.3 (2.9-186.9)
Total	84 (100.0)	201 (100.0)	

Table 14. Estimates of mesothelioma risk resulting from lifetime exposure to asbestos

Risk of mesothelioma from 100 F*/m³	Values in original publication (risk for fibre concentration indicated)	Reference
1.0×10^{-5}	1.0×10^{-4} for 1000 F*/m ³	(3)
$\sim 2.0 \times 10^{-5}$	1.0×10^{-4} for (130–800) F*/m ³	(4)
$\sim 3.9 \times 10^{-5}$	1.56×10^{-4} for 400 F*/m ³	(5, 6)
$\sim 2.4 \times 10^{-5}$	2.75×10^{-3} (females) 1.92×10^{-3} (males)	(7)

WHO Library Cataloguing in Publication Data

Air quality guidelines for Europe ; second edition

(WHO regional publications. European series ; No. 91)

WHO stima che l'esposizione per tutta la vita (24 h x 7 gg) a 100 f/m³ determini tra 1 e 4 casi di MM ogni 100.000 persone così esposte.

$$100 \text{ f/m}^3 = 0,1 \text{ f/l}$$

$$\text{Lifetime exposure} = 0,1 \text{ f/l} \times 70 \text{ a} = 7 \text{ f/l} - a = 0,007 \text{ f/cc-aa}$$

Sommario

- Le indicazioni dalla distribuzione spaziale dei casi di MM
- La relazione dose-risposta tra amianto e MM
- Gli studi caso-controllo con stima del rischio a basse dosi cumulative
- I livelli di esposizione misurati in relazione ad esposizione ambientale a cemento amianto
- Conclusioni

Information on airborne asbestos concentration from Italian regions is scanty. A monitoring campaign conducted by ARPA Emilia Romagna in the city of Modena [Silvestri S], showed an average concentration around 0.1 ff/liter (100 ff/m³), similar to the one mentioned in the IARC monograph n. 100 for urban locations (IARC, 2012).





Fig. 2. Friable material in the gutter.

Table 4. Mean airborne asbestos fibres concentration measured in adjacent areas to buildings with asbestos cement roofs

Building's typology	Investigated buildings	Air samplings	C_{meap} (f l^{-1})	λ_L (f l^{-1})	λ_U (f l^{-1})
Farms	5	13	0.4	0.1	1.0
Industrial sheds	4	10	0.4	0.1	1.0
Repair shops	2	4	0.4	0.1	1.0
Industrial disused sites	7	30	0.6	0.2	1.4
Public buildings	2	6	0.0	0.0	0.4

Table 2. Numbers of sampling sites and air samples by type of area

Area	Provinces (n)	Sampling sites (n)	Air samples (n)
Standard	16	1 511	5 582
After hurricane	3	40	120
Asbestos-cement plant vicinity	6	83	260

Table 5. Average concentration of asbestos fibres (f/m³) in relation to type of area

Area	Concentration (f/m ³)		Sampling sites with fibres concentrations below the limit of detection	
	arithmetic mean	95% CI	n	%
Standard	472	445–502	120	7.9
After hurricane	585*	403–850	1	2.5
Asbestos-cement plant vicinity	732**	527–1 016	7	7.8

*p = 0.27, **p = 0.01.

N. SZESZENIA-DĄBROWSKA et al Int J Occup Med Environ Health 2008; 21(1): 10–16

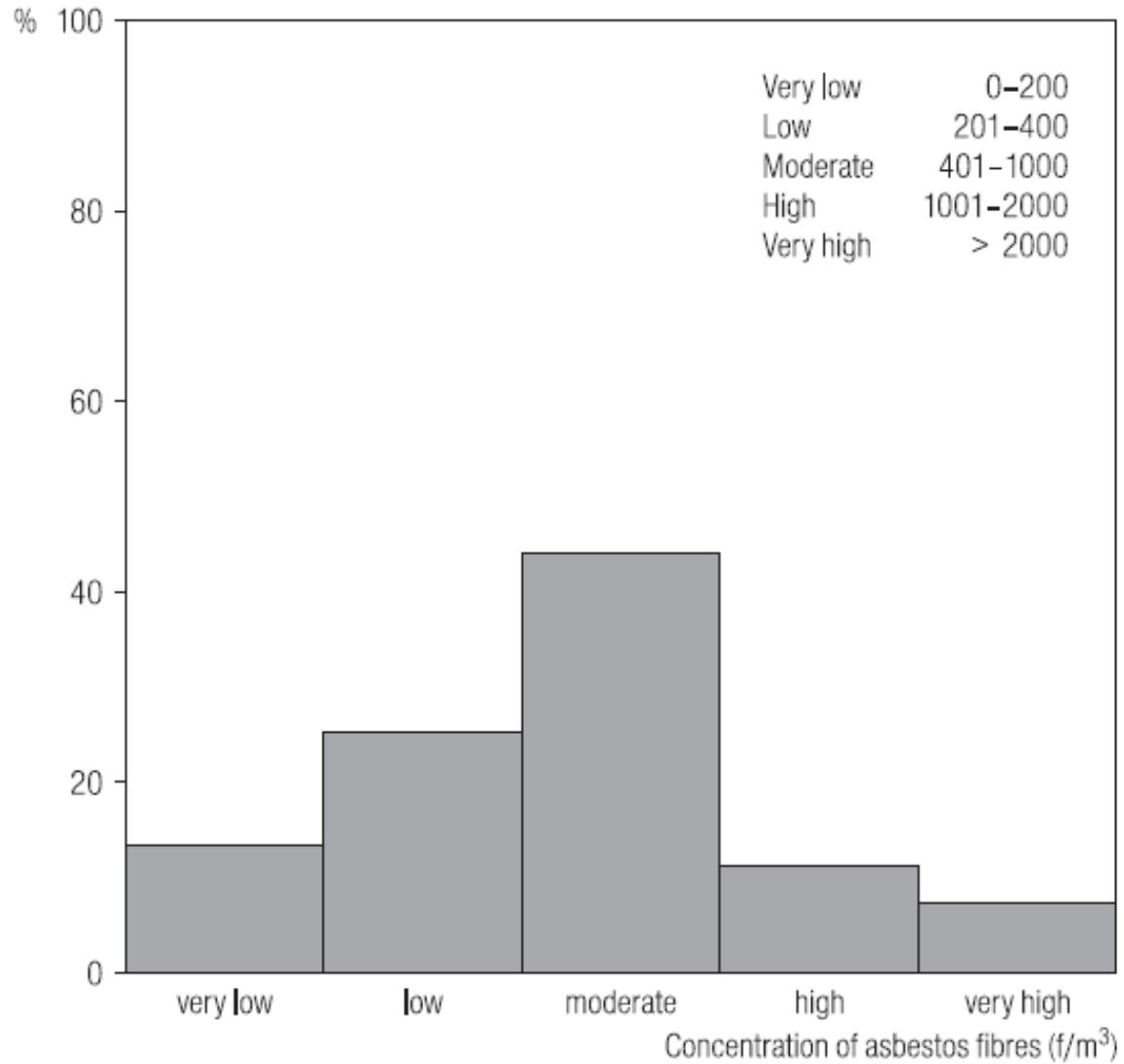


Fig. 4. Distribution of mean asbestos fibres concentrations
in sampling sites in Poland

Concentrazioni aerodisperse misurate tra 0,4 e 0,7 f/l in prossimità di materiali in cemento amianto in opera

WHO nel 2000 ha stimato che l'esposizione per tutta la vita (24 h x 7 gg) a 0,1 f/l determini tra 1 e 4 casi di MM ogni 100.000 persone così esposte.

Lifetime exposure = $0,1 \text{ f/l} \times 70 \text{ a} = 7 \text{ f/l} - a = 0,007 \text{ f/cc-aa}$

Questa stima del rischio (RR tra 2 e 5 - incidenza non esposti $0,5 \times 10^{-5}$) è superiore a quella fornita dagli studi caso controllo pubblicati successivamente, che comunque confermano la relazione dose risposta anche a dosi molto basse.

Conclusioni

- Il rischio di Mesotelioma è dose – dipendente.
- Un aumento del rischio si osserva anche a dosi cumulative inferiori a 0,5 f/ml – anno.
- Le stime WHO indicano tra 1 e 4 casi di MM ogni 100.000 persone esposte a 0,1 f/l per tutta la vita.
- Valori di intensità di esposizione di 0,4 – 0,7 f/l in prossimità di manufatti di cemento amianto.
- A tali esposizioni i rischi stimati sono molto bassi ma non zero.
- Il monitoraggio delle fibre aerodisperse in relazione a manufatti con CA è raccomandabile: fornirebbe dati per la pianificazione delle bonifiche e l'interpretazione dei dati epidemiologici.