

MESOTELIOMA: AGGIORNAMENTO SULLA SITUAZIONE ITALIANA

1. INTRODUZIONE

Il mesotelioma è una patologia tumorale a prognosi generalmente infausta, la cui incidenza è in aumento a livello mondiale, come risultato di una diffusa esposizione all'amianto. Il mesotelioma e le malattie amianto-correlate rimangono oggetto di grande attenzione nel nostro paese, a oltre venticinque anni dal bando di ogni forma di estrazione, lavorazione, importazione e commercio di asbesto. Infatti, è in corso in questo periodo (e ancora per qualche anno nelle previsioni epidemiologiche) la massima incidenza di mesoteliomi in Italia, in conseguenza dell'intenso uso del materiale dal secondo dopoguerra fino agli anni '80 e della lunga latenza della malattia.

L'Italia è uno dei paesi al mondo maggiormente colpiti dall'epidemia di malattie amianto-correlate, e in particolare di mesotelioma. Nel nostro paese da diversi anni è attiva una rete di rilevazione epidemiologica di eccellenza, che attualmente è completa e copre l'intero territorio nazionale per quanto concerne la sorveglianza e registrazione dei casi di mesotelioma maligno della pleura, del peritoneo, del pericardio e della tunica vaginale del testicolo. Il VI Rapporto del Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM), recentemente pubblicato dal Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale dell'INAIL, riporta i dati riferiti ai casi di mesotelioma rilevati dalla rete dei Centri Operativi Regionali (COR) del ReNaM con una diagnosi compresa nel periodo 1993 - 2015. In esso sono riportate informazioni relative a 27.356 casi di mesotelioma [1].

Il mesotelioma rimane una neoplasia di difficile approccio terapeutico, in cui i progressi della ricerca sono particolarmente lenti, per la relativa rarità dei casi in confronto ad altre forme tumorali e per la particolare complessità della biologia di malattia. Recentemente, diversi approcci terapeutici innovativi sono stati intrapresi, al fine di migliorare la prognosi particolarmente severa di questi pazienti [2].

2. DATI EPIDEMIOLOGICI

Oltre il 90% dei casi registrati è a carico della pleura; l'età media alla diagnosi è di 70 anni, senza differenze apprezzabili per genere. La percentuale di casi con un'età alla diagnosi inferiore a 45 anni è meno del 2% del totale. Il 36% dei soggetti ammalati ha un'età compresa tra 65 e 74 anni. Il rapporto di genere (M/F) è pari a 2,5; pertanto, il 72% dei casi è di sesso maschile. La percentuale di donne passa dal 27,4% per i mesoteliomi pleurici a 32,8% e 41,1% rispettivamente per i casi del pericardio e del peritoneo.

Complessivamente, il 70% presenta un'esposizione professionale all'amianto; per il 4,9% l'esposizione è stata familiare, per il 4,4% ambientale, per l'1,5% per un'attività di svago o hobby. Per il 20% dei casi l'esposizione è improbabile o ignota. La percentuale di casi di mesotelioma, quindi, per i quali l'analisi anamnestica ha rilevato un'esposizione ad amianto lavorativa, ambientale, familiare, o a causa di hobby è pari circa all'80%.

La mediana della latenza fra inizio dell'esposizione all'amianto e la diagnosi di mesotelioma è di 48 anni. Questo valore tende con regolarità ad aumentare negli anni, passando da 42 anni nel 1993 a 52 nel 2015. I settori di attività professionale maggiormente coinvolti sono l'edilizia, l'industria pesante, e in particolare la metalmeccanica, la metallurgia e le attività di fabbricazione di prodotti in metallo; i cantieri navali, l'industria del cemento-amianto, l'industria tessile, dei rotabili ferroviari e il settore della difesa militare. L'insieme di questi settori è responsabile di quasi il 60% circa dei casi registrati negli archivi del ReNaM. Il

restante quadro è molto variegato e frazionato, con la presenza di numerosi ambiti professionali nei quali l'esposizione è avvenuta per la presenza del materiale nel luogo di lavoro e non per uso diretto. Di particolare interesse sono i casi di soggetti ammalati per un'esposizione avvenuta inconsapevolmente per la presenza non nota del materiale in luoghi di lavoro spesso aperti al pubblico, quali Pubblica Amministrazione, Sanità, banche, poste e assicurazioni, scuole, alberghi, bar e ristoranti.■ La distribuzione nel tempo del quadro delle esposizioni ad amianto responsabili dell'insorgenza del mesotelioma non è costante, ma sta subendo evoluzioni. Il peso dei settori tradizionali (quali l'industria del cemento-amianto e la cantieristica navale) è diminuito significativamente. E' invece in crescita la quota di soggetti con esposizione nell'edilizia, che produce oggi il maggior numero di casi, e che desta preoccupazioni anche per la possibilità di esposizioni attuali.

L'incidenza complessiva negli ultimi anni di mesotelioma in Italia è di circa 1500-1600 nuovi casi/anno. Le regioni di massima incidenza sono Lombardia (21% del totale), Piemonte (17%), Liguria (11%), Emilia Romagna e Veneto; fra le regioni del centro-sud quelle più interessate sono Puglia, Sicilia, Lazio e Campania. Il picco di incidenza è previsto, secondo gli studi più accreditati, nel 2020, con una lenta decrescita negli anni successivi [3].

3. TERAPIA E PROGNOSI

Il mesotelioma è un tumore a prognosi severa. La sopravvivenza mediana del mesotelioma pleurico, la forma notevolmente più frequente (oltre il 90%), è di 12-18 mesi, secondo lo stadio alla diagnosi e il sottotipo istologico. Esiste una frazione ridotta (5-10%) di pazienti con sopravvivenza più prolungata. Per le modalità anatomiche di crescita e diffusione del tumore, il ruolo delle terapie loco-regionali (chirurgia e radioterapia, nell'ambito di trattamenti multi-modali di associazione alla chemioterapia) è tuttora oggetto di discussione a livello scientifico e di pratica clinica. L'unico trattamento consolidato, secondo varie linee guida, è la chemioterapia di associazione fra anti-folati (principalmente il pemetrexed) e sali di platino (cisplatino, carboplatino) [4,5]. Nei pazienti che recidivano dopo tale trattamento non vi sono terapie standard, e viene proposto nella pratica clinica un ulteriore trattamento chemioterapico [6]. La ricerca preclinica e clinica stanno indagando da anni nuove possibilità terapeutiche, quali inibizione dell'angiogenesi, terapia targeted verso mesotelina o altri bersagli molecolari, immunoterapia con immune checkpoint inhibitors [2]. Quest'ultimo indirizzo appare il più promettente, anche se la biologia del tumore (con elevata componente immunosoppressiva) crea notevoli problemi di resistenza ai farmaci [7].

4. STRATEGIE DI IMPLEMENTAZIONE

a) Dal punto di vista della sorveglianza epidemiologica, la rete di rilevazione è oggi completa e l'intero territorio nazionale è coperto dalla sorveglianza e registrazione dei casi di mesotelioma. Tuttavia la rilevazione non presenta caratteri omogenei di classificazione e codifica in tutte le Regioni, e in qualche caso l'operatività dei COR è limitata dall'inadeguatezza delle condizioni operative. Rimangono aperte questioni importanti, che riguardano la capacità di intervistare rapidamente tutti i soggetti ammalati o i loro familiari, e di garantire completa uniformità delle procedure. E' fondamentale garantire ai COR le condizioni strutturali per la completa operatività e la possibilità di accesso tempestivo agli archivi sanitari regionali.

b) La patologia amianto-correlata di maggiore importanza, in termini di numero di malati, è rappresentata dal tumore del polmone. Sono noti da tempo gli effetti additivi di fumo ed esposizione ad amianto nella patogenesi di questa malattia. Studi di screening nei soggetti a rischio per tumore polmonare con tomografia computerizzata a bassa dose (LDCT) in Nord-America, ma anche in Europa [8], hanno evidenziato l'efficacia dello screening stesso nel ridurre la mortalità del tumore polmonare. Esistono già segnalazioni a livello internazionale [9] ed anche italiano [10] dell'efficacia di questo tipo di screening nei lavoratori esposti ad amianto, relativamente al tumore polmonare. Il quadro complessivo suggerisce la necessità di pianificare programmi di screening in questi soggetti, come indicato anche da un "position paper" europeo [11].

c) Per quanto attiene la ricerca pre-clinica e clinica sul mesotelioma, è necessario supportare gli sforzi delle singole Istituzioni e Centri in una effettiva rete di condivisione di dati e protocolli a livello nazionale, la cui utilità è stata ampiamente dimostrata da esperienze internazionali.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. VI Rapporto del Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM), INAIL 2018.
2. Yap TA et al., Nat Rev Cancer 2017.
3. Mensi C et al., Occup Environ Med 2016.
4. Vogelzang N et al. J Clin Oncol 2003.
5. Santoro A. et al., J Thorac Oncol 2008.
6. Novello S et al., Crit Rev Oncol Hematol 2016.
7. Ceresoli GL, Mantovani A, Lancet Oncol 2017.
8. De Koning HJ et al., Presented at WCLC Toronto, Canada, 2018.
9. Markowitz SB et al., Am J Public Health 2018;108:1296-1302.
10. Barbone F et al., Int J Epidemiol 2018 (in press).
11. Oudkerk M et al., Lancet Oncol 2017; e754-e766.