UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Tecniche della Prevenzione nell'Ambiente e nei Luoghi di Lavoro

Esposizione all'asbesto: uso di biomarcatori nella valutazione del rischio

Relatore:

Prof.ssa Lory Santarelli

Tesi di Laurea di:

Alessandro Gimignani

Correlatore:

Dott. Marco Tomasetti

A.A. 2021/2022

A mio nonno Antonio Gimignani
vittima dell'asbesto

Indice

INTRODUZIONE 5

1: ESPOSIZIONE AD ASBESTO IN AMBITO LAVORATIVO ED AMBIENTALE 7

1.1 Le caratteristiche dei minerali asbestiformi 9

1.2 Impieghi dell'asbesto in passato 13

1.3 I riferimenti relativi all'asbesto nel Decreto Ministeriale (D.M.) del 06/09/1994 14

1.4 Esposizione lavorativa attuale all'asbesto in Italia 15

1.4.1 Attività in cantieri di bonifica di MCA friabili 16

1.4.2 Valutazione dello stato di conservazione di coperture in cemento asbesto. 17

1.4.3 Attività in cave di ofioliti e/o ex miniere di asbesto 17

1.4.4 Attività del settore impiantistico in presenza di asbesto 18

1.5 Esposizione ambientale attuale all'asbesto 18

1.5.1 Sopralluogo e campionamento di materiale sospetto nelle attività del settore territoriale 19

1.5.2 Le Emergenze Ambientali 19

1.5.3 Campionamento in presenza di asbesto (materiali solidi, aerodispersi, acque) 20

1.5.4 Trasferimento e trasporto campioni 20

1.5.5 Accettazione campioni, attività di laboratorio e stoccaggio finale 21

1.6 Fibre di asbesto idro-disperse 22

1.7 I Rifiuti Contenenti Asbesto 23

1.7.1 rifiuti di cemento-asbesto 26

1.7.2 rifiuti contenenti asbesto in matrice non stabile 27

1.8 Regolamentazione dell'asbesto in base alla legislazione italiana 34

2: PATOLOGIE ASBESTO CORRELATE BENIGNE E MALIGNE 34

2.1 Le patologie asbesto correlate benigne 37

2.1.1 Asbestosi 37

2.1.2 Ispessimento pleurico 37

2.1.3 Placche pleuriche 37

2.2 Le patologie asbesto correlate maligne cancerose 38

2.2.1. Mesotelioma pleurico 38

2.2.2 Carcinoma polmonare asbesto correlato 39
2.3 Incidenza e mortalità delle patologie asbesto correlate 42
2.4 Biomarcatori 49
2.4.1 Biomarcatori di esposizione 50
2.4.2 Biomarcatori di effetto precoce 53
2.4.3 Biomarcatori di diagnosi e prognosi 55
2.4.4 Biomarcatori molecolari: 59
3: VALUTAZIONE DEL RISCHIO: RUOLO DEI BIOMARCATORI 62
3.1 Biomarcatori nella prevenzione e nel monitoraggio dei lavoratori esposti all'asbesto 70
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA 75

INTRODUZIONE

"Dall'antichità fino all'epoca moderna, l'asbesto è stato usato per scopi "magici" e "rituali". I Persiani e anche i Romani disponevano di manufatti in asbesto per avvolgere i cadaveri da cremare, allo scopo di ottenere ceneri più pure e chiare. Una credenza popolare diceva che l'asbesto fosse la "lana della salamandra", l'animale che per questo poteva sfidare il fuoco senza danno.

Marco Polo ne 'Il Milione' sfata questa leggenda e racconta che nella provincia cinese di Chingitalas, filando questo minerale si otteneva un tessuto impiegato per confezionare tovaglie.

Risale al '600 la ricetta del medico naturalista Boezio che dimostra l'uso dell'asbesto nelle medicine dell'epoca.

"Dall'asbesto si fa spesso un unguento miracoloso per il lattime e per le ulcerazioni delle gambe. Si prendono quattro once di asbesto, due once di piombo, due once di ruta e vengono bruciate, quindi ridotte in polvere vengono macerate in un recipiente di vetro con l'aceto ed ogni giorno, per una volta al giorno per un mese l'impasto viene agitato; dopo un mese si deve far bollire per un'ora e lo si lascia riposare finché non diventi chiaro: poi si mescola una dose di codesto aceto bianco con una ugual dose di olio di rosa finché l'unguento sia ben amalgamato: allora si unge tutto il capo del fanciullo per farlo rapidamente guarire: per la scabbia e le vene varicose le parti vengono unte al tramonto finchè non sopravvenga la guarigione. Se questo minerale viene sciolto con acqua e zucchero e se ne somministra una piccola dose al mattino tutti i giorni alla donna quando ha perdite bianche, guarisce subito".

L'asbesto è rimasto presente nei farmaci sino ai recenti anni '60 per due tipi di preparati: una polvere contro la sudorazione dei piedi ed una pasta dentaria per le otturazioni.

La prima utilizzazione dell'asbesto da parte dell'industria risale agli ultimi decenni dell'800. L'incremento nell'estrazione e nell'impiego (e quindi nel suo accumulo progressivo nell'ambiente di vita e di lavoro) è ben illustrato dalla seguente tabella proposta da Clarelli, 1999 [1] e che riguarda la situazione degli Stati Uniti d'America. Il consumo è espresso in tonnellate, la prima cifra si riferisce al consumo nel decennio, la

seconda cifra dà il valore cumulativo dei consumi a partire dal primo decennio considerato (**Tabella 1**) [1].

Tabella 1: Consumo di asbesto dal 1890 al 1970 negli USA

Anno	Consumo nel decennio (t)	Consumo cumulativo a partire dal primo decennio (t)
1890-1899	64.500	64.500
1900-1909	265.000	329.500
1910-1919	986.000	1.316.000
1920-1929	1.995.500	3.315.000
1930-1939	1.880.000	5.195.000
1940-1949	4.654.000	9.849.500
1950-1959	7.417.000	17.266.500
1960-1969	7.561.000	24.827.500

Nel 1893 inizia in Austria la produzione del cemento-asbesto. Grande clamore ebbe nel 1903, in seguito ad un incendio che aveva causato 83 morti, la sostituzione nella Metropolitana di Parigi di materiali infiammabili o che producevano scintille, con manufatti contenenti asbesto, compresi i freni delle carrozze. Lo stesso avvenne nella metropolitana di Londra e poi nel 1932 per la coibentazione del transatlantico Queen Mary. Questi eventi furono molto reclamizzati tanto da indurre una eccessiva confidenza con l'asbesto fino a favorirne una massiccia diffusione in scuole, ospedali, palestre, cinema oltre che in tutti i settori industriali.

Nel 1912 un ingegnere italiano costruisce per primo una macchina per la produzione di tubi in cemento-asbesto. In Italia, nella seconda metà degli anni '50, si coibentarono con l'asbesto le carrozze ferroviarie, fino ad allora isolate con sughero. La tendenza alla crescita si è interrotta decisamente soltanto a partire dalla seconda metà degli anni 70 [1].

1: ESPOSIZIONE AD ASBESTO IN AMBITO LAVORATIVO ED AMBIENTALE

In greco la parola asbesto significa immacolato e incorruttibile e asbesto, che di fatto è equiparato ad asbesto, significa perpetuo e inestinguibile.

L'asbesto, chiamato perciò anche indifferentemente asbesto, è un minerale naturale a struttura microcristallina e di aspetto fibroso appartenente alla classe chimica dei silicati e alle serie mineralogiche del serpentino e degli anfiboli.

È presente in natura in diverse parti del globo terrestre e si ottiene facilmente dalla roccia madre dopo macinazione e arricchimento, in genere in miniere a cielo aperto [2].

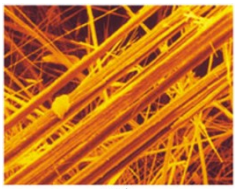
Per la normativa italiana (D.lgs 81/2008 – Titolo IX : "Sostanze pericolose" – Capo III : "Protezione dai rischi connessi all'esposizione all'asbesto" – art. 247 : "Definizioni" sotto il nome di asbesto sono compresi 6 composti distinti sia in termini mineralogici che in base al loro numero del registro del CAS (Chemical Abstract Service). I 6 composti sono distinti in due grandi gruppi: anfiboli e serpentino.

Gli ANFIBOLI (silicati di calcio e magnesio) comprendono:

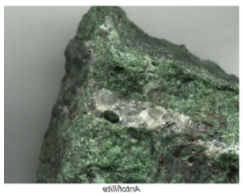
- la Crocidolite (asbesto blu - $Na_2(Mg,Fe)_7Si8O22(OH)_2$ - dal greco: fiocco di lana - Varietà fibrosa del minerale riebeckite - n. CAS 12001-28-4);

Crocidolite

- l'Amosite (asbesto bruno - $(Mg,Fe)_7Si8O22(OH)_2$ - Acronimo di "Asbestos Mines Of South Africa" - Nome commerciale dei minerali grunerite e cummingtonite - n. CAS 12172-73-5);


Amosite

- l'Antofillite ($(Mg,Fe)_7Si_8O_{22}(OH)_2$ – dal greco: garofano - n. CAS 77536-67-5);



- l'Actinolite ($Ca_2(Mg,Fe)_5Si_8O_{22}(OH)_2$ - dal greco: pietra raggiata - n. CAS 77536-66-4);

- la Tremolite ($Ca_2Mg_5Si_8O_{22}(OH)_2$ - dal nome della Val Tremola in Svizzera - n. CAS 77536-68-6).

Il SERPENTINO (silicati di magnesio) comprende:

- il Crisotilo (asbesto bianco - $Mg_3Si_2O_5(OH)_4$- dal greco: fibra d'oro - n. CAS 12001-29-5).

1.1 Le caratteristiche dei minerali asbestiformi

Le caratteristiche fisiche e chimiche dell'asbesto sono riportate in **Tabella 2** [3]**.**

Tabella 2: Proprietà chimico fisiche dei minerali asbestiformi e loro classificazione (IARC)

Nome Comune	N° CAS	Sinonimi	Minerali analoghi non asbestiformi	Formula chimica di massima	T di fusione (°C)	Altre proprietà delle fibre
Amianto	1332-21-4*	Non specificati		Non specificata		
Minerali del gruppo del Serpentino (in acqua stabili con carica +)						
Crisotilo	12001-29-5*	Amianto Bianco	Lizardite, antigorite	$[Mg_3Si_2O_5(OH)_4]_n$	600–850	Flessibili, Ricurve, cave al centro e degradabili dagli acidi, lunghezza:1/2 mm - 10 cm;
Minerali del gruppo degli anfiboli (fibre a doppia catena stabili in acqua con carica -)						
Crocidolite	12001-28-4*	Amianto blu	Riebeckite	$[NaFe^{2+}{}_3Fe^{3+}{}_2Si_8O_{22}(OH)_2]_n$	400–900	Flessibili, filabili, resistenti agli acidi e non al calore e contengono IPA
Amosite	12172-73-5*	Amianto bruno	Grunerite	$[(Mg,Fe^{2+})_7Si_8O_{22}(OH)_2]_n$	600–900	Lunghe, filabili e resistenti agli acidi
Antofillite	17068-78-9*	Ferroanto-fillite	Antofillite	$[(Mg, Fe^{2+})_7Si_8O_{22}(OH)_2]_n$	NR	Fragili, resistenti agli acidi, presenti come impurezze nei depositi di talco
Actinolite	12172-67-7*	Non specificati	Actinolite	$[Ca_2(Mg,Fe^{2+})_5Si_8O_{22}(OH)_2]_n$	NR	Fragili, non resistenti agli acidi, sono derivate ferro-sostituite della tremolite e presenti come impurezze nei depositi di amosite
Tremolite	14567-73-8*	Non specificati	Tremolite	$[Ca_2Mg_5\ Si_8O_{22}(OH)_2]_n$	950-1040	Fragili, resistenti agli acidi e presenti come impurezze nei depositi di crisotilo e talco

* = identificati come asbesto nel registro CAS; NR = non riportata; IPA: Idrocarburi Policiclici Aromatici

I più grandi produttori mondiali di asbesto sono stati: Canada (Crocidolite), Africa del Sud (Crocidolite, Crisotilo ed Amosite), Russia (Crisotilo), Stati Uniti (Crisotilo), Finlandia (Antofillite) e l'Italia principalmente con la cava di Balangero (Crisotilo) in provincia di Torino. La Tremolite e l'Actinolite commercialmente erano meno importanti [2].

La miniera di Balangero a Torino

Miniera di amianto, Balangero (TO)

I siti d'interesse nazionale con asbesto (SIN) sono attualmente 10. La concentrazione maggiore si rileva nell'Italia del Nord, in relazione all'intensiva attività industriale. Questo accade anche nei territori al Sud con particolare attenzione nelle città con una massiccia presenza di impianti siderurgici e petrolchimici: Bari, Siracusa, Taranto, Manfredonia e Biancavilla.

Nelle città di Broni e Casale Monferrato, è stato rilevato un incremento del tasso di mortalità relativo all'aumento delle patologie asbesto correlate, tra cui mesotelioma pleurico, rispetto al resto della regione. In queste zone, a causa della presenza dei due tra i maggiori impianti di produzione di materiali in cemento asbesto/eternit. Tutti coloro che hanno lavorato in questi stabilimenti (Casale Monferrato - epicentro dell'epidemia di asbesto, piuttosto che Fibronit di Broni; Napoli Bagnoli - Eternit, piuttosto che Fibronit di Bari) sono ormai deceduti.

L'epidemia ora colpisce coloro che hanno abitato in queste città ovvero nei dintorni di questi stabilimenti.

La Fibronit di Bari era collocata al centro della città e, solo nel 2016 è stata ultimata la bonifica. Ancora oggi, giorno dopo giorno, si susseguono e si ripetono i casi di malattie asbesto correlate tra coloro che hanno perfino solo abitato nei dintorni di questi stabilimenti.

Ancora, nel 2019, nella città di Casale Monferrato sono stati censiti circa 40 casi di mesotelioma tra coloro che sono soltanto residenti e questa malattia è solo la punta dell'iceberg [4].

Ora l'uso dell'asbesto è vietato nei seguenti Paesi: Algeria, Arabia Saudita, Argentina, Australia, Austria, Bahrain, Belgio, Brasile, Brunei, Bulgaria, Canada, Cile, Cipro,

Colombia, Corea del Sud, Croazia, Danimarca, Egitto, Estonia, Finlandia, Francia, Gabon, Germania, Giappone, Gibilterra, Gibuti, Grecia, Giordania, Honduras, Iraq, Irlanda, Islanda, Israele, Italia, Kuwait, Latvia, Lituania, Lussemburgo, Macedonia, Malta, Mauritius, Moldavia, Monaco, Mozambico, Nepal, Norvegia, Nuova Caledonia, Nuova Zelanda, Olanda, Oman, Polonia, Portogallo, Qatar, Regno Unito, Repubblica Ceca, Romania, Serbia, Seychelles, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Sud Africa, Svezia, Svizzera, Taiwan, Turchia, Ungheria e Uruguay [5].

Le fibre di asbesto sono molto addensate ed estremamente sottili. Infatti, se in un centimetro lineare è possibile disporre affiancati 250 capelli, oppure 500 fibre di lana, oppure 1.300 fibre di nylon è anche possibile disporre ben 335.000 fibre di asbesto.

La struttura fibrosa conferisce all'asbesto sia una notevole resistenza meccanica sia un'alta flessibilità.

L'asbesto resiste al fuoco e al calore, all'azione di agenti chimici e biologici, all'abrasione e all'usura (termica e meccanica).

È facilmente filabile e può essere tessuto.

È dotato inoltre di proprietà fonoassorbenti oltreché termoisolanti.

Si lega facilmente con materiali da costruzione (calce, gesso, cemento) e con alcuni polimeri (gomma, PVC).

Perciò l'asbesto è un minerale praticamente indistruttibile, non infiammabile, molto resistente all'attacco degli acidi, flessibile, resistente alla trazione, dotato di buone capacità assorbenti e facilmente friabile.

Le caratteristiche proprie del materiale e il costo contenuto ne hanno favorito un ampio utilizzo industriale. Generalmente è stato utilizzato insieme con altri materiali in diverse percentuali, al fine di sfruttare al meglio le sue caratteristiche. Pertanto, per anni è stato considerato un materiale estremamente versatile a basso costo, con estese e svariate applicazioni industriali, edilizie e in prodotti di consumo.

In tali prodotti, manufatti e applicazioni, le fibre possono essere libere o debolmente legate: si parla in questi casi di asbesto in matrice friabile, oppure possono essere

fortemente legate in una matrice stabile e solida (come il cemento-asbesto o il vinil-asbesto): si parla in questo caso di asbesto in matrice compatta.

Se, come visto, la consistenza fibrosa dell'asbesto è alla base delle sue ottime proprietà tecnologiche, essa conferisce al materiale anche, purtroppo, delle proprietà di rischio essendo essa stessa causa di gravi patologie a carico prevalentemente dell'apparato respiratorio.

La pericolosità consiste, infatti, nella capacità dei materiali di asbesto di rilasciare fibre potenzialmente inalabili e inoltre nella estrema suddivisione cui tali fibre possono giungere. Non sempre l'asbesto, però, è pericoloso. Lo è certamente quando si trova nelle condizioni di disperdere le sue fibre nell'ambiente circostante per effetto di qualsiasi tipo di sollecitazione meccanica, eolica, da stress termico, dilavamento di acqua piovana.

Per questa ragione l'asbesto in matrice friabile, il quale può essere ridotto in polvere con la semplice azione manuale, è considerato più pericoloso dell'asbesto in matrice compatta che per sua natura è un materiale duro che può essere sbriciolato o ridotto in polvere solo con l'impiego di attrezzi meccanici (dischi abrasivi, frese e trapani) e presenta dunque una scarsa o scarsissima tendenza a liberare fibre [2].

Le ottime proprietà tecnologiche riconosciute a questo materiale e la sua economicità ne hanno favorito un ampio utilizzo industriale.

Per anni infatti è stato considerato un materiale estremamente versatile a basso costo, con estese e svariate applicazioni industriali, edilizie e in prodotti di consumo.

In edilizia l'asbesto è stato largamente utilizzato unitamente al cemento per la produzione di manufatti in "Cemento-Asbesto" noti con il nome commerciale di Eternit, dalla omonima società produttrice (con sedi a Casale Monferrato e Siracusa).

1.2 Impieghi dell'asbesto in passato

In **Tabella 3** sono riportati gli impieghi principali di questo materiale avvenuti in passato [6].

Tabella 3: Impieghi dell'asbesto in Italia prima della messa al bando nel 1992

Industria	Edilizia	Prodotti di uso domestico	Mezzi di trasporto
Materia prima per produrre innumerevoli manufatti ed oggetti	Materiale spruzzato per il rivestimento (ad es. di strutture metalliche, travature)	Asciuga-capelli, forni, stufe e ferri da stiro	Freni
Isolante termico nei cicli industriali con alte temperature (centrali termiche, fonderie, nell'industria chimica, siderurgica, vetraria, della ceramica e laterizi e alimentare)	Nelle coperture sotto forma di cemento-amianto (eternit) in lastre piane o ondulate, tubazioni e serbatoi, canne fumarie	nelle prese e guanti da forno	Frizioni
Isolante termico nei cicli industriali con basse temperature (impianti frigoriferi, impianti di condizionamento)	Come elementi prefabbricati sia sottoforma di cemento-amianto (tubazioni per acquedotti, fognature, lastre e fogli) sia di amianto friabile	Nei cartoni posti in genere a protezione degli impianti di riscaldamento come stufe, caldaie, termosifoni, tubi di evacuazione fumi	Schermi parafiamma
Isolante termico e barriera antifiamma nelle condotte per impianti elettrici	Nella preparazione e posa in opera di intonaci con impasti spruzzati e/o applicati a cazzuola		Guarnizioni di treni, navi e autobus
Materiale fonoassorbente	Nei pannelli per controsoffittature		Nelle vernici e mastici "antirombo"
	Nei pavimenti costituiti da vinil-amianto in cui tale materiale è mescolato a polimeri		Nella coibentazione di treni, navi e autobus
	Come sottofondo di pavimenti in linoleum		

La tabella seguente (**Tabella 4**) riporta i tipi di Materiali Contenenti Asbesto di utilizzazione collettiva presenti negli edifici ad uso civile, commerciale, industriale e i luoghi dove è presente l'asbesto [7].

Tabella 4: Materiali contenenti asbesto e luoghi dove è stato utilizzato l'asbesto

Materiali che rivestono superfici applicati a spruzzo o a cazzuola	Rivestimenti isolanti di tubi e caldaie	Una miscellanea di altri materiali comprendente pannelli ad alta densità (cemento-amianto) e pannelli a bassa densità (cartoni) e prodotti tessili

Per le caratteristiche di fonoassorbenza	Per le caratteristiche di resistenza al fuoco	Per le caratteristiche di termoisolanza
Edifici civili e industriali, cinema, chiese, mense, ospedali, palestre, ristoranti, scuole, teatri.	Edifici civili e industriali, autorimesse, carrozze ferroviarie, centrali elettriche e termiche, navi.	Edifici civili e industriali, carrozze ferroviarie, capannoni industriali, navi.

1.3 I riferimenti relativi all'asbesto nel Decreto Ministeriale (D.M.) del 06/09/1994

Viene qui di seguito riportato quanto indicato nell'allegato del Decreto del Ministero della Sanità, 6 settembre 1994: "***Normative e metodologie tecniche di applicazione dell'art. 6, comma 3, dell'art. 12, comma 2, della legge 27 marzo 1992, n. 257, relativa alla cessazione dell'impiego dell'asbesto***" [8].

In **Tabella 5** vengono riportati i materiali contenenti asbesto e la loro capacità di rilasciare le fibre nell'ambiente.

Tabella 5: Principali tipi di materiali contenenti asbesto e loro potenziale di rilascio delle fibre

TIPO DI MATERIALE	NOTE	FRIABILITÀ
Ricoprimenti a spruzzo e rivestimenti isolanti	Fino all'85% circa di amianto. Spesso Anfiboli (amosite, crocidolite), prevalentemente Amosite spruzzata su strutture portanti di acciaio o su altre superfici come isolanti termo-acustici	Elevata
Rivestimenti isolanti di tubazioni o caldaie	Per rivestimenti di tubazioni tutti i tipi di amianto, talvolta in miscela al 6-10% con silicati di calcio. In tele, feltri, imbottiture in genere al 100%	Elevato potenziale di rilascio di fibre se i rivestimenti non sono ricoperti con strato sigillante uniforme e intatto
Funi, corde e tessuti	In passato sono stati usati tutti i tipi di amianto. In seguito solo Crisotilo al 100%	Possibilità di rilascio di fibre quando grandi quantità di materiali vengono immagazzinati
Cartoni, carte e prodotti affini	Generalmente solo Crisotilo al 100%	Sciolti e maneggiati, carte e cartoni, non avendo una struttura molto compatta, sono soggetti a facili abrasioni ed a usure
Prodotti in amianto-cemento	Attualmente il 10-15% di amianto in genere Crisotilo. Crocidolite e Amosite si ritrovano in alcuni tipi di tubi e di lastre	Possono rilasciare fibre se abrasi, segati, perforati o spazzolati, oppure se deteriorati
Prodotti bituminosi, mattonelle di vinile con intercapedini di carta di amianto, mattonelle e pavimenti vinilici, PVC e plastiche rinforzate ricoprimenti e vernici, mastici, sigillanti, stucchi adesivi contenenti amianto.	Dallo 0,5 al 2% per mastici, sigillanti, adesivi, al 10-25% per pavimenti e mattonelle vinilici.	Improbabile rilascio di fibre durante l'uso normale. Possibilità di rilascio di fibre se tagliati, abrasi o perforati

1.4 Esposizione lavorativa attuale all'asbesto in Italia

La materia asbesto risulta regolamentata dal Decreto Legislativo 9 aprile 2008, n. 81 e s.m.i. recante "Attuazione dell'articolo 1 della Legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro", in particolare dal Capo III inerente la "Protezione dei rischi connessi all'esposizione all'asbesto".

L'articolo 246 del suddetto decreto, "Campo di applicazione", esplica che: "Fermo restando quanto previsto dalla legge 27 marzo 1992, n. 257, le norme del presente decreto si applicano a tutte le rimanenti attività lavorative che possono comportare, per i lavoratori, un'esposizione ad asbesto, quali manutenzione, rimozione dell'asbesto o dei

materiali contenenti asbesto, smaltimento e trattamento dei relativi rifiuti, nonché bonifica delle aree interessate" [9].

Le attività che prevedono un'esposizione ad asbesto per via occupazionale (lavorativa) e che necessitano dell'effettuazione di sopralluoghi ed il campionamento di materiali sospetti di contenere asbesto sono: gli interventi in cantieri di bonifica, i controlli in cave di estrazione di ofioliti ed ex miniere di asbesto, le attività nel settore impiantistico in presenza di asbesto e la valutazione dello stato di degrado di manufatti contenenti asbesto (MCA) in sede (prevalentemente coperture a seguito di esposti) [10].

1.4.1 Attività in cantieri di bonifica di MCA friabili

Generalmente si tratta di attività richieste dalle Aziende Sanitarie Locali (ASL), quali supporto al collaudo del cantiere, all'ispezione visuale ed effettuazione di campionamenti finalizzati alla certificazione di restituibilità, proprie dei cantieri di bonifica di asbesto in matrice friabile.

Tale tipologia di bonifica, la cui metodica di intervento prevede la realizzazione di aree confinate sia staticamente (impiego di teli in polietilene) sia dinamicamente (depressione dell'aria di cantiere a mezzo estrattori) e l'adozione di specifiche procedure di accesso e uscita dallo stesso attraverso l'unità di decontaminazione (UDC), sono dettagliatamente trattate nel Decreto Ministeriale 6 settembre 1994.

Il suddetto Decreto specifica in merito a tali attività che il collaudo del cantiere, che consiste nella valutazione della corretta tenuta dei teli (a mezzo prove con fumogeni) e della depressione, avviene prima dell'inizio della bonifica ossia con i MCA ancora in opera.

Le attività di ispezione visuale ed effettuazione di campionamenti finalizzati alla certificazione di restituibilità avvengono invece ad ultimazione dei lavori di rimozione per verificare l'idoneità della pulizia effettuata dall'impresa e l'assenza di residui di MCA [10].

1.4.2 Valutazione dello stato di conservazione di coperture in cemento asbesto.

L'attività di valutazione dello stato di conservazione di coperture in cemento asbesto, a seguito di esposti/segnalazioni, risulta in generale aumento a fronte da un lato dell'avanzamento del degrado dei manufatti col trascorrere del tempo e dall'altro della crescente sensibilità della popolazione al problema asbesto.

L'espletamento dell'attività comporta l'effettuazione di uno o più sopralluoghi nel corso dei quali l'operatore dovrà acquisire dal proprietario/amministratore tutte le informazioni utili allo svolgimento in sicurezza della propria attività. In particolare, dovrà verificare l'adeguatezza, anche in relazione alla vigente normativa, di scale e percorsi per accedere al tetto; a questo proposito, trattandosi nella maggior parte dei casi di attività classificabile come lavoro in quota, l'operatore dovrà essere opportunamente formato ed addestrato all'uso di dispositivi anticaduta. Qualora non sia possibile accedere in sicurezza per altre vie alla copertura per effettuare l'esame ravvicinato ed il prelievo di campioni (costituiti in genere da manufatto, materiale nel canale di gronda, stalattiti fibrose) dovrà essere utilizzata apposita piattaforma di lavoro elevabile (PLE) [10].

1.4.3 Attività in cave di ofioliti e/o ex miniere di asbesto

Gli asbesti, in particolare crisotilo, tremolite ed actinolite, possono essere presenti in natura nelle formazioni rocciose indicate genericamente come ofioliti comprendente il sottogruppo delle cosiddette "pietre verdi". La norma che regolamenta i controlli necessari per attività estrattive in tali ambiti è il Decreto Ministeriale 14/05/1996 recante "Normative e metodologie tecniche per gli interventi di bonifica, ivi compresi quelli per rendere innocuo l'asbesto, previsti dall'art. 5, comma 1, lettera f), della legge 27 marzo 1992, n.257, recante Norme relative alla cessazione dell'impiego dell'asbesto", in particolare l'allegato 4 riportante "Criteri relativi alla classificazione ed all'utilizzo delle "pietre verdi" in funzione del loro contenuto di asbesto" [10].

1.4.4 Attività del settore impiantistico in presenza di asbesto

Nel caso di attività inerenti, le verifiche impiantistiche e il rischio di incidente rilevante è possibile che gli operatori, nel corso delle ispezioni degli impianti, siano esposti a rischio asbesto (in impianti industriali nel corso di verifiche di attrezzature a pressione e impianti termici per presenza di coibentazioni, guarnizioni ed altri isolamenti o in aree con asbesto naturale quali cave o cantieri di scavo per verifica di apparecchi di sollevamento) [10].

1.5 Esposizione ambientale attuale all'asbesto

Le fibre di asbesto possono essere immesse nell'atmosfera da sorgenti naturali e/o antropiche.

L'azione degli agenti atmosferici sulle rocce contenenti asbesto è la prima fonte di emissione naturale, sebbene non sia definibile una stima specifica dei quantitativi. Nell'ambito delle sorgenti, va considerata la notevole presenza sul territorio di manufatti contenenti asbesto (MCA); che con l'uso e l'invecchiamento tendono a rilasciare fibre in ambiente. È pertanto necessario controllare nel tempo lo stato di degrado e valutare l'eventuale rischio per l'ambiente circostante (sia esso indoor o outdoor).

La concentrazione di fibre aerodisperse, in prossimità di queste possibili sorgenti, può essere anche di alcuni ordini di grandezza superiore al fondo ambientale. Per tale motivo queste aree di potenziale diffusione devono essere attentamente considerate ed eventualmente monitorate.

Data la valenza di sito-specificità della contaminazione, la concentrazione di asbesto in atmosfera è variabile a seconda della tipologia del sito e delle condizioni ambientali, fatta salva l'armonizzazione delle tecniche analitiche di prelievo ed analisi.

I livelli tipici di concentrazione di fibre aerodisperse in aree rurali sono 10 fibre/m^3 mentre in aree urbane si misurano in genere concentrazioni circa 10 volte più elevate. In ambienti indoor, l'aria contiene livelli variabili di fibre di asbesto nel range 30–6000 f/m^3, a seconda della tipologia di MCA e delle condizioni di mantenimento.

La contaminazione del suolo, se non è di origine naturale, è soprattutto imputabile alla presenza di rifiuti contenenti asbesto illecitamente stoccati.

La contaminazione degli acquiferi superficiali e sotterranei ha generalmente origine dall'erosione e dal dilavamento di rocce circostanti contenenti asbesto, oppure (ma non è generalmente il caso italiano) può essere causata dallo scarico dei reflui delle lavorazioni industriali [11].

1.5.1 Sopralluogo e campionamento di materiale sospetto nelle attività del settore territoriale

Nel corso di attività ambientali sul territorio quali ad esempio quelle di verifica di rifiuti abbandonati e campionamento, attività in discarica o altre attività in aree con presenza di asbesto naturale, è possibile che gli operatori siano esposti al rischio asbesto [10].

La presenza sul territorio nazionale di discariche (sia controllate che abusive), di siti contaminati, la movimentazione di rocce e terreni contenenti asbesto, nonché le azioni di rimozione, trasporto e stoccaggio (provvisorio e definitivo) possono causare una dispersione delle fibre di asbesto con conseguente contaminazione delle matrici ambientali aria, terra ed acqua [11].

1.5.2 Le Emergenze Ambientali

La mera presenza di asbesto (asbesto presente in MCA e la sua tipologia) in ambiente non confinato non riveste la caratteristica di "emergenza ambientale"; tuttavia in caso di incendio a strutture contenenti manufatti in asbesto è possibile una dispersione in aria, insieme ad altri prodotti della combustione, di fibre di asbesto. Le normative in materia di Protezione Civile (Legge 225/1992 e D.P.C.M. del 3 dicembre 2008) e quella in materia di attività a rischio di incidenti rilevanti (D.Lgs. 334/99 e s.m.i.) prevedono che le competenze di intervento di primo di livello in caso di situazioni di emergenza siano affidate ai soggetti del Corpo Nazionale dei Vigili del Fuoco. Alle Agenzie Ambientali sono invece affidati compiti in sede di previsione, prevenzione, controllo e interventi in

emergenza a supporto delle varie autorità competenti ai sensi del D.Lgs. 334/99 e s.m.i. e del D.P.C.M. del 25 febbraio 2005.

Di conseguenza le Agenzie Ambientali sono impegnate a fornire in modo uniforme su tutto il territorio di propria competenza il supporto in tempo reale, anche di notte e nei giorni festivi, a tutti i soggetti che si trovano a gestire situazioni di emergenza ambientale intervenendo sul posto, quantomeno con personale tecnico adeguatamente attrezzato e formato. Agli operatori delle Agenzie Ambientali non spettano dunque compiti esecutivi in campo, con eccezione dell'effettuazione di prelievi in area sicura; gli operatori non sono chiamati ad interagire con il cuore dell'emergenza ma a fornire un contributo in termini di conoscenze relativamente al territorio e alle possibili cause dell'evento, per permettere ai coordinatori dell'intervento di giungere ad una efficace gestione dell'emergenza [10].

1.5.3 Campionamento in presenza di asbesto (materiali solidi, aerodispersi, acque)

Il campionamento di materiali con asbesto riguarda solitamente il prelievo di materiale aerodisperso oppure il prelievo di solidi in particolare manufatti, terreni o rifiuti.

Meno frequentemente si manifesta l'esigenza di campionare matrici liquide per valutare la presenza di asbesto in corsi d'acqua e generalmente, per quanto noto, si ricorre al supporto di personale adeguatamente formato a campionare in alveo [10].

1.5.4 Trasferimento e trasporto campioni

L'esecuzione dell'attività di sopralluogo e campionamento comporta, normalmente, lo spostamento delle necessarie attrezzature di campionamento e/o misura nella località in cui è l'oggetto del controllo (discarica, sito industriale dismesso, siti di bonifica di asbesto e territorio in generale) ed il trasporto dei campioni prelevati.

La strumentazione in oggetto è quella relativa alle specifiche attività che si devono svolgere (campionatori ambientali ad alto flusso o personali e relativi accessori, scala e carotatori manuali).

Si evidenzia che è necessario verificare che gli eventuali contenitori siano idonei, ben posizionati ed assicurati stabilmente nell'autoveicolo, contro il rischio di capovolgimento e/o rottura.

La normativa a cui ci si riferisce durante i trasferimenti è costituita principalmente dal codice della strada. Ovviamente andranno anche seguite le norme specifiche relative alla strumentazione utilizzata o quelle previste per l'eventuale trasporto di sostanze pericolose [10].

1.5.5 Accettazione campioni, attività di laboratorio e stoccaggio finale

Per quanto riguarda l'accettazione dei campioni, l'analisi e la gestione degli stessi fino allo smaltimento finale si possono configurare due diversi scenari a seconda che vi sia un Polo/Centro con laboratorio specifico che tratti unicamente il parametro asbesto piuttosto che un Polo/Centro con un laboratorio generico in cui si ricerchino molteplici parametri. Le differenze si avranno a partire dalla fase di accettazione del campione in quanto chiaramente in presenza di un Polo/Centro specialistico ogni campione ricevuto sarà da considerare come potenziale MCA essendo indagato proprio in funzione del parametro asbesto e quindi ci sarà un unico percorso analitico (seppure con diverse metodiche). Nel caso invece di un laboratorio che ricerca più parametri i campioni potenzialmente contenenti asbesto dovranno essere segnalati in fase di accettazione in modo tale che possano seguire un percorso specifico evitando operazioni pericolose e contaminazioni in genere [10].

1.6 Fibre di asbesto idro-disperse

Per ciò che concerne la pericolosità di fibre di asbesto idro-disperse si consideri quanto segue. In base alle informazioni disponibili sul profilo tossicologico della sostanza in oggetto aggiornato alle più recenti evidenze e in relazione alle vie di esposizione, sui dati di epidemiologia ambientale rilevati, sullo scenario di contaminazione ad oggi definito e sulle possibili misure di prevenzione e mitigazione del rischio nella filiera idro-potabile, si ritiene di riportare le seguenti considerazioni:

• non esiste un valore limite su base normativa per fibre idro-disperse di asbesto. L'esame della letteratura e le più recenti valutazioni dell'OMS indicano infatti che non sussiste necessità di fissare un valore guida sanitario per l'asbesto nelle acque destinate al consumo umano, stanti le attuali conoscenze; in accordo, organizzazioni di riferimento internazionali (quali le più recenti Linee guide Canadesi ed Australiane) ed altri Stati Membri Europei non raccomandano valori health-based o concentrazioni soglia, anche per fini di monitoraggio; il valore di riferimento attualmente considerato a livello internazionale è stato stabilito in sede EPA a: 7×10^6 f/L;

• non sussiste ad oggi l'obbligo di monitoraggio della concentrazione di fibre di asbesto nell'acqua potabile, fatte salve specifiche prescrizioni stabilite dalla ASL competente in base all'art. 8 comma 3 del D.Lgs. 31/2001 e s.m.i., parametro di ricerca supplementare in seguito ad una valutazione del rischio;

• in corrispondenza di opere di manutenzione che si rendano necessarie sulle reti, si ribadisce la necessità di procedere a sostituzioni di sezioni di impianti della filiera idro-potabile contenenti asbesto con materiali a norma del DM 174/2004. In questi casi si sottolinea di porre la necessaria attenzione alla prevenzione dei rischi da esposizione ad asbesto aerodisperso sia dei lavoratori che effettuano manutenzione e/o sostituzione delle tubazioni della rete idrica sia della popolazione generale potenzialmente esposta durante i suddetti lavori [11].

1.7 I Rifiuti Contenenti Asbesto

I rifiuti di asbesto o contenenti asbesto (RCA) sono definiti dal comma 1, lettera c), dell'articolo 2 "**Norme relative alla cessazione dell'impiego dell'asbesto"** della legge 27 marzo 1992, n. 257, come i: «materiali di scarto delle attività estrattive di asbesto, i detriti e le scorie delle lavorazioni che utilizzano asbesto, anche provenienti dalle operazioni di decoibentazione nonché qualsiasi oggetto contenente asbesto che abbia perso la sua destinazione d'uso e che possa disperdere fibre di asbesto nell'ambiente in concentrazioni superiori a quelle ammesse dall'articolo 3». L'articolo 3 di tale decreto è stato abrogato ed il valore limite di esposizione a fibre di asbesto è stabilito dall'articolo 254 del d.lgs. 81/08 e fissato a 0,1 ff/cm^3 di aria, misurato come media ponderata nel tempo di riferimento di otto ore [7].

Per quanto riguarda i materiali contenenti asbesto in matrice compatta o cementizia (cemento-asbesto o eternit), occorre considerare "l'asbesto liberabile", ovvero la parte di asbesto che non si presenta in fibre ma che può dar luogo a fibre a seguito di eventuali sollecitazioni meccaniche.

Il D.Lgs. 5 febbraio 1997, n. 22 di "Attuazione delle direttive 91/156/CEE sui rifiuti, 91/689/CEE sui rifiuti pericolosi e 94/62/CEE sugli imballaggi e sui rifiuti dì imballaggio" (cosiddetto decreto Ronchi, modificato dal D. Lgs. 8 novembre 1997, n. 389, cosiddetto decreto Ronchi bis) abrogando la normativa esistente (all'art. 56), sostituisce la precedente classificazione dei rifiuti in speciali / tossici e nocivi con la nuova che li distingue in rifiuti pericolosi e non pericolosi.

In base a questo decreto:

- i rifiuti di costruzioni e demolizioni - materiali di costruzione a base di asbesto (con codice C.E.R. - Catalogo Europeo dei Rifiuti - 17 06 05), (Materiali contenenti Asbesto in matrice compatta) sono considerati rifiuti (speciali) non pericolosi;

- i rifiuti di costruzioni e demolizioni - materiali isolanti contenenti asbesto (codice C.E.R. 17 06 01), (Materiali contenenti Asbesto in matrice friabile) sono invece considerati rifiuti (speciali) pericolosi [12].

In **Tabella 6** sono riportati i codici CER (Catasto Europeo dei Rifiuti) degli RCA. I codici CER sono stati istituiti con la Decisione 2000/532/CE il quale contiene l'elenco completo dei rifiuti; sono 839 codici composti da 6 cifre riunite in coppie [7].

Tabella 6: Codici CER rifiuti specificamente contenenti asbesto - rifiuti pericolosi

06 07 01*	Rifiuti dei processi elettrolitici, contenenti amianto
06 13 04*	Rifiuti della lavorazione dell'amianto
10 13 09*	Rifiuti della fabbricazione di amianto cemento, contenenti amianto
15 01 11*	Imballaggi metallici contenenti matrici solide porose pericolose (ad esempio amianto), compresi i contenitori a pressione vuoti
16 01 11*	Pastiglie per freni, contenenti amianto
16 02 12*	Apparecchiature fuori uso, contenenti amianto in fibre libere
17 06	Materiali isolanti e materiali da costruzione contenenti amianto
17 06 01*	Materiali isolanti contenenti amianto
17 06 03*	Altri materiali isolanti contenenti o costituiti da sostanze pericolose
17 06 05*	Materiali da costruzione contenenti amianto

Per una conoscenza esaustiva in merito al trattamento dei RCA si riporta quanto adottato dalla Giunta Regionale della Lombardia, con Deliberazione n° 6/36262 del 22 maggio 1998; linee guida per la gestione del rischio asbesto.

Al Capitolo 5 di questo provvedimento vengono trattati i rifiuti di asbesto. Il rifiuto è classificato nell'una o nell'altra categoria in funzione del suo stato fisico e della relativa possibilità di disperdere fibre di asbesto nell'ambiente, a seguito di semplice manipolazione meccanica.

Come riportato nella suddetta delibera i rifiuti contenenti asbesto, possono essere classificati in base allo stato fisico nel seguente modo:

Rifiuti speciali non pericolosi: sono i rifiuti in pezzatura contenenti asbesto legati in matrice stabile o resa tale, avente densità > 1 kg/dm^3, derivanti da manufatti diversi di spessore superiore a 3 mm.

Rientrano in questa categoria:

- le lastre di asbesto piane o ondulate;

- i tubi, le canalizzazioni e i contenitori per il trasporto e lo stoccaggio di fluidi, ad uso civile e industriale;

- i pavimenti vinilici, il PVC e le plastiche rinforzate contenenti asbesto.

Rifiuti speciali pericolosi: sono i rifiuti in pezzatura contenenti asbesto in matrice non stabile e/o avente densità < 1 kg/dm^3, oppure di stato intermedio fangoso/solido non rientrante nella categoria dei fanghi. Sono rappresentati da:

-i rifiuti provenienti essenzialmente dalle lavorazioni svolte negli stabilimenti di produzione, come ad esempio materiali di scarto dalla pulizia delle macchine;

-i rifiuti polverulenti risultanti da processi di filtrazione ed abbattimento, o rifiuti contenenti asbesto legato in matrice, che non soddisfano i requisiti dei rifiuti in pezzatura;

-i fanghi intesi come miscuglio di asbesto con altri materiali con tenore d'acqua superiore al 30 %;

-gli imballaggi ovvero i sacchi e i contenitori utilizzati per il confezionamento di asbesto commerciale.

Rientrano in questa categoria:

- le guarnizioni di attrito di ricambio per veicoli a motore, veicoli ferroviari, macchine e impianti industriali;

- le guarnizioni di attrito di ricambio per veicoli a motore, veicoli ferroviari, macchine e impianti industriali con particolari caratteristiche tecniche;

- le guarnizioni delle testate per motori di vecchio tipo;

- i giunti piatti statici e le guarnizioni dinamiche per elementi sottoposti a forti sollecitazioni;

- i filtri e i mezzi ausiliari di filtraggio per la produzione di bevande;

-i filtri ultrafini per la sterilizzazione e per la produzione di bevande e medicinali;

-i diaframmi per processi di elettrolisi.

Per quanto concerne gli edifici, i materiali contenenti asbesto possono essere suddivisi in tre grandi categorie:

1) materiali che rivestono superfici applicati a spruzzo o a cazzuola;

2) rivestimenti isolanti di tubi e caldaie;

3) miscellanea di altri materiali comprendente, in particolare, pannelli a bassa densità (cartoni) e prodotti tessili.

Per ciò che attiene poi all'accumulo e deposito nei luoghi di formazione, la citata delibera della G.R. Lombardia prescrive che i rifiuti contenenti asbesto devono essere opportunamente raccolti ed accumulati, separatamente da altri rifiuti di diversa natura.

Se poi diverse categorie di rifiuti contenenti asbesto vengono accumulate tutte nello stesso luogo, è obbligatorio che le stesse siano accumulate separatamente.

Le modalità di accumulo presso i luoghi di formazione dipendono dai tipi di rifiuti, e precisamente: rifiuti di cemento asbesto e rifiuti contenenti asbesto in matrice non stabile [12].

1.7.1 rifiuti di cemento-asbesto

Per i rifiuti di cemento – asbesto occorre accertare l'effettivo stato di degrado dei materiali e applicare uno strato incapsulante in modo tale che il rifiuto possa essere considerato a tutti gli effetti come rifiuto speciale non pericoloso; il rifiuto viene rimosso e ammassato a piede di cantiere.

Il deposito deve avvenire comunque ordinatamente, e precisamente:

- le lastre devono essere sovrapposte, collocate su pallets, avvolte in materiale protettivo plastico (meglio termoretraibile) e bloccato con successiva reggiatura;

- le tubazioni di dimensioni considerevoli devono essere avvolte con semplice copertura di materiale plastico resistente allo strappo;

- gli sfridi, di pezzatura non inferiore ai 10 dm^2, devono essere inseriti in big-bags con chiusura ermetica.

In ogni caso i rifiuti devono essere ammassati al coperto [12].

1.7.2 rifiuti contenenti asbesto in matrice non stabile

Per tali rifiuti negli stabilimenti di produzione deve essere predisposta un'area opportunamente pavimentata e delimitata, nella quale verrà accumulato il rifiuto.

Il pavimento dell'area dovrà avere una leggera pendenza per la raccolta delle acque piovane e di quelle di eventuale bagnatura; occorre poi predisporre intorno all'area prese d'acqua da utilizzare per una eventuale bagnatura del rifiuto al momento del carico sul mezzo che lo trasporterà in discarica.

Il rifiuto dovrà essere collocato nell'area ordinatamente, evitando per quanto possibile l'accumulo alla rinfusa.

Con riferimento ai luoghi di utilizzo dei prodotti la raccolta può essere eseguita secondo una duplice modalità:

- il rifiuto viene direttamente caricato al momento della sua formazione sull'automezzo con il quale verrà trasportato in discarica. L'operazione deve avvenire in modo da rendere minimo il rilascio di polveri; pertanto, il materiale dovrà essere trattato a strati successivi con sostanze fissanti per evitare eventuali dispersioni;

- il rifiuto viene accumulato, per un tempo minimo indispensabile e successivamente trasportato in discarica. La zona di stoccaggio deve essere preclusa all'accesso e delimitata con opportuna segnaletica.

I rifiuti polverulenti devono essere raccolti in modo da limitare per quanto possibile il rilascio di fibre di asbesto nell'ambiente; la loro raccolta dovrà pertanto essere eseguita a tenuta stagna. Il rifiuto polverulento deve essere collocato in contenitori a perdere, sigillati, pre-stampati con etichettatura conforme alla direttiva (CEE) n. 87/478.

I contenitori per questo tipo di raccolta e trasporto devono rispondere ai seguenti requisiti:

- resistenza non inferiore a quella del polietilene ad alta densità di spessore 8/10 mm;

- capacità non superiore a 30 l;

- chiusura con termosaldatura o doppio legaccio;

- opportuna etichettatura dei contenitori.

Inoltre, i rifiuti in pezzatura devono essere raccolti in contenitori metallici o in materiale plastico, a chiusura ermetica, costruiti in modo tale da non permettere caduta di materiale all'esterno durante la movimentazione, né la colatura dell'eventuale acqua di imbibizione.

La movimentazione e lo stoccaggio dei rifiuti devono essere effettuati evitando e riducendo al minimo il rilascio di fibre nell'ambiente; occorre inoltre mantenere umidi questi rifiuti durante la loro permanenza nell'area di accumulo.

Gli imballaggi che hanno contenuto d'asbesto devono essere trattati come i rifiuti polverulenti. .(Il comma 1 dell'art. 35 del D.Lgs n. 22/97 definisce imballaggio: "il prodotto, composto di materiali di qualsiasi natura, adibito a contenere e a proteggere determinate merci, dalle materie prime ai prodotti finiti, a consentire la loro manipolazione e la loro consegna dal produttore al consumatore o all'utilizzatore, e ad assicurare la loro presentazione, nonché gli articoli a perdere usati allo stesso scopo");

Per quanto riguarda il Trasporto dei rifiuti, il D.Lgs n. 22/97 prevede all'art. 15 che durante il trasporto i rifiuti siano accompagnati da un formulario di identificazione, numerato e vidimato dall'ufficio del registro o dalla camera di commercio, in cui siano indicati i seguenti dati:

a) nome ed indirizzo del produttore e del detentore;

b) origine, tipologia e quantità del rifiuto;

c) impianto di destinazione;

d) data e percorso dell'istradamento;

e) nome ed indirizzo del destinatario.

Inoltre, durante la raccolta ed il trasporto i rifiuti pericolosi devono essere imballati ed etichettati in conformità alle norme vigenti in materia.

La citata delibera della G.R. Lombardia sottolinea l'attenzione che occorre prestare alle modalità di imballaggio per evitare eventuali dispersioni delle fibre nell'ambiente.

In fase di trasporto il rifiuto in pezzatura con matrice stabile deve essere caricato imballato sull'automezzo; per lunghi percorsi è opportuna l'applicazione di telone di copertura del carico.

I rifiuti polverulenti contenuti in involucri di plastica come detto in precedenza, possono essere imballati in:

- fusti o taniche di materiale plastico;

- fusti o taniche in acciaio;

- fusti in alluminio.

Inoltre, gli imballaggi vuoti non bonificati devono essere chiusi, presentare le stesse caratteristiche di tenuta stagna come se fossero pieni, e devono recare le stesse etichette di pericolo di cui alla Direttiva (CEE) 83/478.

I rifiuti in pezzatura a matrice non stabile saranno trasportati con modalità analoghe a quelle già viste per i rifiuti in pezzatura a matrice stabile.

Per quanto riguarda poi i requisiti del mezzo di trasporto, in base alle disposizioni vigenti in materia di circolazione, il trasporto dei rifiuti contenenti asbesto deve avvenire con mezzi di classe 9.

Comunque, nel caso del trasporto di rifiuti contenenti asbesto, le linee guida in esame raccomandano tra l'altro l'osservanza delle seguenti misure:

- pianale di carico corredato da sponde (preferibilmente con la sponda posteriore ribaltabile con meccanismo elevatore - sponda di caricamento);

- utilizzo di transpallets per la movimentazione;

- utilizzo di teloni per la copertura del carico.

Inoltre, in caso di trasporto di fango, il materiale, dopo essere stato imballato, dovrà essere sistemato in modo da evitare lo spandimento anche accidentale del liquido.

Per quanto riguarda poi le informazioni da fornire al personale addetto al trasporto, queste dovranno incentrarsi sostanzialmente sui rischi per la salute derivanti dall'esposizione all'asbesto, sulle procedure da seguire e sui mezzi di protezione individuale (D.P.I.) da utilizzare in caso di emergenza.

Durante il trasporto, devono essere presenti sull'automezzo i seguenti mezzi di protezione individuale (D.P.I.):

- mascherina antipolvere del tipo 3M.8710 od equipollente;

- tuta ad un pezzo in Tiwek, completa di calzari e cappuccio;

- semimaschera facciale dotata di filtro per polveri del tipo P3.

A bordo dell'automezzo dovranno anche essere presenti schede riportanti tutte le istruzioni specifiche relative sia al corretto uso dei mezzi di protezione sia ai casi nei quali gli stessi devono essere utilizzati.

Per quanto riguarda poi i criteri per lo smaltimento finale dell'asbesto, le linee guida della Regione Lombardia prescrivono innanzitutto che esso debba evidentemente avvenire riducendo al minimo possibile sia il rilascio e la dispersione di fibre nell'atmosfera sia l'eventuale inquinamento di falde acquifere.

Ovviamente il problema del rilascio riguarda essenzialmente i rifiuti con asbesto friabile le cui fibre non sono legate in matrice stabile e che hanno una densità < 1 g/cm^3, (asbesto spruzzato, pannelli isolanti leggeri, i materiali di risulta dalle operazioni di scoibentazione ossia di rimozione di piccole superfici di coibentazione come tubazioni, valvole o giunzioni).

Gli altri rifiuti contenenti asbesto in matrice stabile con densità > 1 g/cm^3 presentano questo problema in misura estremamente ridotta (manufatti in cemento-asbesto, guarnizioni, composti bituminosi, plastiche e/o resine rinforzate).

Il comma 1 dell'art. 5 del D.P.R. 8 agosto 1994, "Atto di indirizzo e coordinamento alle regioni ed alle province autonome di Trento e di Bolzano per l'adozione di piani di protezione, di decontaminazione, di smaltimento e di bonifica dell'ambiente, ai fini della difesa dai pericoli derivanti dall'asbesto" stabilisce che "I rifiuti di asbesto classificati sia speciali che tossici e nocivi, ai sensi del decreto del Presidente della Repubblica 10

settembre 1982, n. 915, devono essere destinati esclusivamente allo smaltimento mediante stoccaggio definitivo in discarica controllata".

Pertanto, tale destinazione ultima è tassativa, nel senso che non è ammissibile alcuna forma di smaltimento che non sia rappresentata dalla deposizione in discarica controllata.

Comunque, le discariche che possono ospitare i rifiuti contenenti asbesto, si distinguono in:

- Discarica di seconda categoria di tipo A: sono smaltiti soltanto rifiuti inerti costituiti da sfridi di materiali da costruzione e da materiali provenienti da demolizioni, costruzioni e scavi, materiali ceramici cotti, vetri di tutti i tipi, rocce e materiali litoidi da costruzione. E' comunque vietato lo scarico di rifiuti polverulenti o finemente suddivisi in assenza di specifici sistemi di contenimento.

- Discarica di seconda categoria di tipo B: sono smaltiti sia rifiuti speciali non pericolosi sia alcuni rifiuti speciali pericolosi. Nel caso poi che si abbia la ragionevole certezza, in base a specifiche caratteristiche del terreno, di non provocare l'inquinamento delle acque superficiali e di falda, in questo tipo di discarica è possibile smaltire anche altri rifiuti pericolosi di cui all'allegato al D.P.R. n. 915/1982 che rispettino precisi limiti di cui alla tabella A della Legge n. 319/1976. In queste discariche possono inoltre essere smaltiti rifiuti contenenti polveri o fibre libere di asbesto in concentrazioni non superiori a 10.000 mg/kg; (1%).

- Discarica di seconda categoria di tipo C: sono smaltiti rifiuti speciali pericolosi tra i quali l'asbesto in concentrazioni superiori a 10.000 mg/kg (polveri e fibre libere). - possono essere smaltiti, oltre quelli indicati nei punti precedenti del presente paragrafo i rifiuti speciali di cui ai punti 1) e 5) del quarto comma dell'art. 2 del d.P.R. 915/1982, nel caso trattasi di fanghi, questi devono essere stabilizzati e palabili.

Il citato DPR 8.8.94, al punto 3 dell'art. 6, stabilisce che è consentito lo smaltimento in discariche di seconda categoria di tipo A dei rifiuti contenenti asbesto legati in matrice cementizia o resinoide, provenienti da attività di demolizione, costruzioni o scavi, purchè questi risultino classificabili quali rifiuti speciali non pericolosi come i materiali contenenti asbesto in fibre libere inferiore a 100 mg/kg. In tal caso devono essere adottate

apposite norme tecniche e di gestione atte ad evitare l'affioramento dei rifiuti contenenti asbesto durante la movimentazione.

La Regione Lombardia, con circolare ECOL/SAN prot. 38790 del 5 giugno 1995 ha fornito alle Province Lombarde precise direttive e prescrizioni tecniche:

i materiali contenenti asbesto in matrice cementizia (eternit) vengono conferiti in discariche di seconda categoria di tipo A. ("Lastre piane o ondulate, di grande formato" e "tubi, canalizzazioni e contenitori per il trasporto e lo stoccaggio di fluidi, ad uso civile e industriale"). Non è per essi indispensabile determinare mediante analisi il contenuto di fibre di asbesto o di fibre liberabili;

è necessaria almeno una discarica in ogni provincia per il conferimento di manufatti in cemento-asbesto, al fine di ridurre i costi del trasporto, evitando però l'eccessivo proliferare delle discariche;

le discariche devono possedere un'elevata disponibilità residua totale (200.000 - 300.000 m^3) per permettere facilmente l'individuazione nel loro ambito di uno specifico settore, di volumetria complessiva compresa tra 10.000 - 20.000 m^3 (in linea di massima), in cui mettere a dimora i rifiuti di cemento-asbesto;

il materiale che perviene alla discarica deve essere avvolto in teli/films di materiale termoplastico, deve poggiare su pallets e deve essere movimentato in modo da evitare sia la frantumazione sia la dispersione eolica;

il rifiuto deve essere collocato in un settore specifico della discarica, chiaramente identificato sulla planimetria allegata all'atto autorizzativo, lontana da zone di transito di veicoli pesanti;

all'interno del settore individuato la coltivazione della discarica deve avvenire a piccole porzioni e i rifiuti messi a dimora giornalmente devono essere coperti con uno strato di materiali inerti di almeno 20 cm;

ultimato il riempimento del settore fino al livello del piano di campagna, dovranno essere stesi un primo strato finale di materiali inerti di cava di almeno 50 cm ed un secondo strato di 50 cm di terra di coltivo; l'opera viene compiuta con il recupero a verde dell'area che evidentemente non potrà più essere oggetto di escavazione;

per quanto riguarda la gestione amministrativa, devono essere attivati il registro di carico e di scarico dei rifiuti speciali (art. 4 della L. R. 21/94);

ad ogni messa a dimora di una partita di rifiuto, l'ente che gestisce la discarica deve rilasciare una dichiarazione attestante l'avvenuto deposito, che il titolare del cantiere di provenienza del rifiuto dovrà a sua volta trasmettere all'ASL che ha autorizzato l'intervento di bonifica;

i materiali contenenti asbesto in matrice friabile, a seconda del contenuto di asbesto, devono essere smaltiti nelle discariche adeguate al tipo di rifiuto (di seconda categoria di tipo B o di tipo C). Tutte le fibre di questi materiali sono da considerarsi libere [12].

1.8 Regolamentazione dell'asbesto in base alla legislazione italiana

In **Tabella 7** sono riportati i valori minimi di fibre di asbesto in diversi ambienti di vita e lavorativi [7].

Tabella 7: Valori limite di asbesto stabiliti dalla legge per i seguenti ambiti con il relativo metodo di analisi

Ambito	Valore limite	Metodo di analisi	Norma di riferimento
Inquinamento da amianto			
Interno edifici - ambienti di vita (come media di 3 campionamenti)	20 fibre/litro	MOCF	D.M. 6/9/1994, punto 2c
	2,0 fibre/litro	SEM	
Esposizione lavoratori			
Ambienti di lavoro - Valore limite di esposizione in otto ore	0,1 fibre/cm^3	MOCF	TU Sicurezza (d.lgs. 81/08), art. 254, comma 1
Monitoraggi ambientali durante le attività di bonifica			
Aree circostanti il cantiere di bonifica / Soglia di pre-allarme	Concentrazione di fibre aerodisperse in aumento	MOCF	D.M. 6/9/1994, punto 11/1
Aree circostanti il cantiere di bonifica / Soglia di allarme	50 fibre/litro	MOCF	D.M. 6/9/1994, punto 11/2
Monitoraggio ambientale per la restituibilità degli ambienti alla fine delle attività di bonifica			
Interno cantiere di bonifica	2,0 fibre/litro	SEM	D.M. 6/9/1994, punto 6/b
Siti contaminati da amianto			
CSC di amianto nel suolo e sottosuolo	1.000 mg/kg	Diffrattometria a Raggi X o FTIR	Codice Ambiente Parte IV – TitoloV - Allegato 5 - Tabella 1
Materiali sostitutivi dell'amianto			
Omologazione materiali sostitutivi	0	SEM	D.M. 12/2/1997
Emissioni in atmosfera			
Scarichi in atmosfera	0,1 mg/m^3 di aria emessa	Gravimetrico	D.Lgs.n.114/1995, art. 1, comma 1
	2,0 fibre/millilitro	MOCF	D.Lgs.n.114/1995, Allegato A, II
Effluenti liquidi			
Effluenti liquidi da attività industriali e di bonifica	30 g / m^3 di effluente liquido	Filtrazione su membrana	D.Lgs.n.114/1995, art. 2, comma 1
Siti estrattivi di pietre verdi			
Valore limite	0,1	Indice di rilascio (% amianto liberata / % densita' relativa)	D.M. 14/5/1996, Allegato 4

2: PATOLOGIE ASBESTO CORRELATE BENIGNE E MALIGNE

Le malattie da asbesto possono essere distinte in due categorie: malattie non neoplastiche e malattie neoplastiche. Le non neoplastiche comprendono le placche pleuriche, gli ispessimenti pleurici e l'asbestosi, quelle neoplastiche il cancro del polmone e il mesotelioma. Queste sopraggiungono attraverso meccanismi molecolari che non sono del tutto compresi ma è possibile affermare che le fibre di asbesto una volta inalate

raggiungono gli alveoli polmonari depositandosi sulle cellule epiteliali del parenchima polmonare o sulle cellule mesoteliali della pleura. In prima istanza, le fibre determinano un danno meccanico con conseguente morte cellulare, successivamente attivano un processo infiammatorio diretto con la liberazione delle specie radicaliche dell'ossigeno da parte delle fibre stesse (Reactive Oxygen Species, ROS) o indiretto mediato dalle cellule infiammatorie (macrofagi) che richiamate dai tessuti circostanti o dal torrente circolatorio raggiungono la sede del danno e nel fagocitare le fibre liberano ROS. In seguito a questi processi infiammatori, la maggior parte delle cellule andranno incontro a morte (apoptosi) generando zone fibrotiche che determineranno la formazione delle placche o ispessimenti pleurici nel caso in cui tali zone interessino la pleura o l'asbestosi nel caso in cui la fibrosi interstiziale interessi il parenchima polmonare.

In questo contesto, l'azione meccanica della fibra e la presenza di ROS determinano un danno al DNA della cellula causando mutazioni e aberrazioni cromosomiche che alterano alcuni specifici geni, tra cui gli oncosoppressori, determinando così la trasformazione neoplastica delle cellule. Infatti, in certe circostanze, una piccola frazione di cellule con un accumulato danno al DNA non va incontro a morte, e attivando un sistema di sopravvivenza riesce a proliferare e crescere generando masse tumorali.

I meccanismi d'azione relativi all'asbestosi, al cancro dei polmoni e al mesotelioma differiscono a seconda del tipo di fibra, clearance (capacità di smaltimento) polmonare e dalla genetica. Il quadro della cancerogenesi indotta dall'asbesto è complesso e determinato da molti tipi e risultati di aberrazioni molecolari [13]. Quando la polvere di asbesto interagisce con le cellule umane, i silicati di asbesto attirano e si legano ai cationi; nei polmoni, le fibre di asbesto trattengono gli ioni sulla loro superficie, contribuendo così alla lisciviazione dell'ambiente cellulare [14]. Si possono così generare specie reattive dell'ossigeno (ROS), che avviano i processi di danno cellulare e di danno al DNA [15, 16]. Ci sono almeno tre fonti di produzione di ROS in seguito all'esposizione ad asbesto, tra cui (a) la reattività superficiale delle fibre, (b) il rilascio da parte del sistema immunitario delle cellule immunitarie, in particolare i macrofagi alveolari, e (c) i ROS mitocondriali rilasciati dalle cellule immunitarie e da altre cellule bersaglio, come le cellule epiteliali polmonari e le cellule mesoteliali [3].

L'alto contenuto di ferro in alcune fibre di asbesto e la tendenza dell'asbesto ad assorbire il ferro in vivo hanno portato all'ipotesi che le reazioni di Fenton indotte dal ferro contribuiscano anche ad un aumento delle ROS, dell'infiammazione e della carcinogenesi [17]. Probabilmente, sono i ROS e lo stress ossidativo che si sviluppa a seguito della loro azione che sono alla base del danno al tessuto polmonare [18]. Lo stress ossidativo può promuovere l'apoptosi, le mutazioni geniche, le aberrazioni cromosomiche e, in definitiva, la trasformazione cellulare [19, 17] perché può attivare vie di segnalazione, tra cui chinasi proteiche attivate da mitogeni, fattore nucleare kB (NF-kB) e proteina attivatrice 1, che controllano la proliferazione cellulare, l'apoptosi e la risposta infiammatoria [20, 21]. L'infiammazione, come accennato in precedenza, è un'altra importante fonte di produzione di ROS, dato che tutte le forme di asbesto attivano la generazione di ROS da parte di neutrofili e macrofagi alveolari durante la cosiddetta fagocitosi frustrata, un processo che è accompagnato dal rilascio di citochine, chemochine, proteasi e fattori di crescita che contribuiscono allo sviluppo di una risposta infiammatoria [20]. I ROS possono anche essere originati dai mitocondri delle cellule bersaglio delle fibre. I mitocondri dei macrofagi alveolari e delle altre cellule bersaglio producono l'acqua ossigenata (H_2O_2) che determina l'apoptosi delle cellule stesse [22, 23]. Le ROS generate dai mitocondri delle cellule bersaglio chiave mediano la tossicità polmonare dell'asbesto. Carter e colleghi hanno dimostrato un ruolo importante nella produzione di H_2O_2 da parte dei mitocondri di macrofagi alveolari utilizzando un modello animale di asbestosi [24]. Un alto livello di apoptosi, a sua volta, può innescare lo sviluppo di processi infiammatori nel tessuto polmonare a causa di un altro tipo di acidi nucleici a circolazione libera: il DNA mitocondriale a circolazione libera (fc mtDNA) [23, 24]. Il numero di copie del mtDNA fc cambia in diversi tipi di neoplasie maligne, incluso il cancro del polmone. Il mtDNA fc, attraverso i recettori TLR-9, può anche mediare l'attivazione della via di segnalazione NF-kB e, di conseguenza, sviluppare infiammazione asettica.

Tuttavia, il ruolo del mtDNA fc nella patogenesi del cancro del polmone indotta dall'esposizione alla polvere di asbesto rimane inesplorato, nonostante il fatto che, come accennato in precedenza, i mitocondri stessi siano direttamente coinvolti nello sviluppo degli effetti cellulari e molecolari dell'asbesto [25].

2.1 Le patologie asbesto correlate benigne

2.1.1 Asbestosi

L’asbestosi è una fibrosi interstiziale del polmone causata da fibre di asbesto. È caratterizzata dalla formazione di tralci fibrosi (cisti polmonari) che conferiscono ai polmoni l’aspetto di un alveare, peculiarità di questa malattia. I sintomi sono: difficoltà respiratoria, tosse, dolore toracico, dita a bacchetta di tamburo (apice rigonfio) e negli stadi avanzati cianosi. Solo in Italia ogni anno l'asbestosi miete non meno di 600 decessi. L'asbestosi esordisce in modo insidioso dopo 15 o 20 anni dall'inizio dell'esposizione ad asbesto [26].

2.1.2 Ispessimento pleurico

L’ispessimento pleurico da asbesto è una fibrosi localizzata nella pleura manifestata appunto attraverso un ispessimento della pleura stessa.

Quando l’ispessimento è di lieve entità è asintomatico, mentre nei casi più gravi, in cui la fibrosi risulta massiva, si associa ad una sindrome respiratoria restrittiva manifestata con dispnea da sforzo, tosse secca e dolore toracico [26].

2.1.3 Placche pleuriche

Le placche pleuriche sono reazioni fibrotiche delle cellule mesoteliali caratterizzate dalla presenza di collagene, elastina, laminina e fibronectina assemblate insieme a formare la placca fibrocalcifica. Per le placche pleuriche i sintomi sono: difficoltà respiratorie e senso di soffocamento anche se in alcuni casi risultano pressoché asintomatiche. I tempi di latenza medi sono di circa 15 anni [26].

2.2 Le patologie asbesto correlate maligne cancerose

Le neoplasie associate all'esposizione all'asbesto maggiormente rappresentative sono il mesotelioma maligno della pleura e adenocarcinoma del polmone, mentre quelle a bassa incidenza sono il tumore ovarico, il tumore della laringe, tumore esofageo e tumore del colon.

2.2.1. Mesotelioma pleurico

Il mesotelioma maligno (MM) è una neoplasia che colpisce le membrane sierose in particolare il mesotelio pleurico, ovvero la membrana sierosa che riveste i nostri polmoni. L'unica causa di questo cancro è costituita dall'esposizione a fibre di asbesto. Il cancro del mesotelio della pleura si diffonde nei tessuti limitrofi e porta alla morte per asfissia. Tra tutte le forme di mesotelioma maligno quello pleurico è il più frequente, rappresentando da solo circa l'80% di tutti i mesoteliomi [27].

Dal momento dell'esposizione all'asbesto a quello di diagnosi clinica del MM trascorre un lungo periodo di latenza, tale condizione suggerisce che potrebbero essere necessarie più modifiche genetiche somatiche per la conversione delle cellule mesoteliali in cellule tumorali. L'evidenza di una complessa eterogeneità della struttura delle aberrazioni cromosomiche nel MM sembra riflettere una predisposizione intrinseca delle cellule ad accumulare danno genomico [28, 29]. La difficoltà nella diagnosi e nella stadiazione, in particolare della malattia precoce, ha ostacolato lo sviluppo di un approccio terapeutico universalmente accettato. Il MM è notoriamente refrattario alle diverse modalità di trattamento disponibili. Opzioni terapeutiche usate da sole o combinate sono state ampiamente testate nella gestione del MM [30]. La chirurgia radicale tramite la pneumonectomia extra pleurica e i trattamenti adiuvanti è diventata l'opzione preferita per trattare la malattia in stadio precoce e produrre effetti benefici a lungo termine [31]. Nei casi non trattabili con chirurgia radicale, la chemioterapia è la prima scelta oltre alle cure di supporto, mentre la terapia di combinazione a base di platino con pemetrexed (Alimta®) rimane la terapia di riferimento [32]. La gestione dei pazienti con MM è complicata, prima di tutto perché il tumore è notoriamente difficile da diagnosticare.

L'esordio dei sintomi è spesso insidioso e non specifico. Pertanto, una diagnosi accurata è importante al fine di scegliere un intervento terapeutico appropriato e garantire una corretta documentazione epidemiologica. Siccome il mesotelioma è ben associato all'esposizione ad asbesto e questa solitamente avviene sul posto di lavoro, si ipotizza che il monitoraggio di una popolazione ad alto rischio possa rilevare pazienti in uno stadio più precoce e più trattabile e determinare l'aumento dell'aspettativa di vita oltre la mediana attuale di 12 mesi dall'inizio della terapia. Pertanto, l'attenzione si è concentrata sulla ricerca di marcatori tumorali nel sangue e altri fluidi biologici che possono essere utilizzati in associazione alla radiografia per la rilevazione non invasiva di MM [33].

2.2.2 Carcinoma polmonare asbesto correlato

Il tumore del polmone è la neoplasia dei bronchi, bronchioli e alveoli. Può essere a grandi cellule (NSCLC) e a piccole cellule (SCLC). Entrambe queste tipologie hanno origine dal tessuto epiteliale che riveste le strutture polmonari. Il carcinoma NSCLC è la neoplasia polmonare più frequente. Si differenzia dal tumore polmonare a piccole cellule per l'aspetto delle sue cellule al microscopio. Il NSCLC si divide in carcinoma polmonare a cellule squamose, adenocarcinoma polmonare e carcinoma polmonare indifferenziato. L'adenocarcinoma polmonare è la forma più diffusa tra i non fumatori.

La *Consensus Conference* di Helsinki del 1997 [34] e l'aggiornamento del 2014 [35] hanno definito i criteri di attribuzione di un carcinoma polmonare all'esposizione all'asbesto. Tutti e sei i tipi istologici principali (squamoso, adenocarcinoma, carcinomi a grandi cellule e piccole cellule, adenosquamoso e sarcomatoide) possono essere correlati all'asbesto; la sede di localizzazione del tumore nell'ambito dei polmoni non è considerata importante per attribuirlo all'esposizione all'asbesto; l'esposizione cumulativa, su una base di probabilità, dovrebbe essere considerata il criterio principale per l'attribuzione di un contributo sostanziale da parte dell'asbesto al rischio di cancro al polmone.

Le fibre di asbesto sono agenti di infiammazione in quanto inducono l'attivazione del Nod-like receptor-family protein 3 (NLRP3), costituente l'inflammasoma nei macrofagi tissutali. Il carcinoma polmonare è la prima causa di morte per cancro nei paesi industrializzati. La neoplasia polmonare colpisce maggiormente nella fascia di età tra i 70 ed i 74 anni.

Quando il carcinoma polmonare è in uno stato avanzato può diffondersi e formare metastasi nel resto dell'organismo, per esempio linfonodi ai polmoni, ossa, cervello, fegato e ghiandole surrenali. Le metastasi possono causare ulteriori problemi respiratori e/o aggravarli, dolori alle ossa, dolori addominali o mal di schiena, mal di testa, debolezza, convulsioni e/o difficoltà nel parlare [36].

Per la diagnosi della stadiazione del tumore al polmone si distingue in due livelli di diffusione:

- malattia localizzata e confinata ad un emitorace;
- malattia in stadio avanzato, presente al di fuori di un emitorace (tumore al polmone non operabile) [37].

Le mutazioni causate dagli agenti cancerogeni, tra cui le fibre di asbesto, portano alla formazione del carcinoma polmonare.

Gli oncogeni interessati sono K-ras, c-Myc, che causano anomalie nella trasduzione del segnale del recettore per i fattori di crescita e inibiscono l'apoptosi o inibiscono i geni oncosoppressori, facendo sì che le cellule anomale proliferano.

Il carcinoma polmonare può originare a livello dei bronchi di calibro minore. Gli organi che possono essere colpiti dalla metastatizzazione del tumore possono essere fegato, surreni, ossa, reni, pancreas, milza e cute. In caso di neoplasia polmonare con metastasi diffuse nell'area polmonare, si presentano i seguenti sintomi: ostruzione delle vie aeree, versamento pleurico e sindrome della vena cava superiore. Nel caso in cui l'invasione arriva all'area addominale: tumore di Pancoast (dolore alla spalla o alle braccia), dolore addominale, ittero, disturbi gastrointestinali, insufficienza epatica. In caso di metastasi cerebrali: modificazioni comportamentali, mal di testa, vertigini, stato confusionale, afasia (perdita della capacità di comporre o comprendere il linguaggio) e coma.

L’adenocarcinoma polmonare può essere suddiviso in: adenocarcinoma acinare polmonare, adenocarcinoma papillare polmonare e carcinoma bronchiolo alveolare [38].

L'esposizione professionale all'asbesto può essere la causa principale di mortalità per adenocarcinoma polmonare. Due ampi studi clinici randomizzati negli Stati Uniti e in Europa dimostrano in modo conclusivo che lo screening annuale della TC toracica a basse dosi (LDCT) riduce la mortalità del cancro polmonare [39, 40]. L'età e il fumo sono i principali fattori di rischio testati negli studi LDCT, ma numerosi modelli di previsione del rischio che incorporano ulteriori fattori di rischio del cancro del polmone hanno mostrato prestazioni eccellenti [41, 42, 43]. Gli studi LDCT in popolazioni esposte ad asbesto riportati da Markowitz in: “Lung Cancer Screening in Asbestos-Exposed Populations” [44] stabiliscono che la promozione dell’attività di screening basata su LDCT tra i lavoratori esposti all'asbesto è una priorità urgente. Markovitz esplica quanto segue. Oltre 70 anni di ricerca hanno dimostrato che l'esposizione professionale all'asbesto è un'importante causa di mortalità per il cancro ai polmoni. Di conseguenza, oggi si verificano morti per cancro ai polmoni a seguito di esposizione diffusa negli ultimi decenni e persisterà a causa della continua esposizione ad asbesto in molti paesi. La scansione TC annuale a basse dosi riduce la mortalità per cancro ai polmoni nella popolazione generale, come dimostrato in modo conclusivo in studi che si concentrano sull'età e sul fumo come principali determinanti del rischio di cancro ai polmoni. In effetti, l'età e il fumo rimangono fattori di rischio fondamentali per lo screening del cancro del polmone attualmente negli Stati Uniti. I modelli predittivi di rischio sviluppati da ampi studi sul cancro del polmone offrono l'opportunità di far includere ulteriori fattori di rischio come l'esposizione ad asbesto per definire le popolazioni ammissibili, ma la loro implementazione sul campo è iniziata solo di recente. L'uso di LDCT fino ad oggi nelle popolazioni esposte all'asbesto ha mostrato risultati coerenti con i risultati degli studi NLST e NELSON, ma gli studi sono stati per lo più modesti in termini di dimensioni, design, variabili e follow-up a breve termine. Dato lo stato attuale della ricerca di LDCT, è discutibile se sono necessari, fattibili o etici ampi studi controllati di LDCT tra popolazioni esposte all'asbesto. Vi sono incognite sul tema in merito a questioni quali le modalità di implementare al meglio la LDCT tra i lavoratori esposti all'asbesto, compreso come identificare tali lavoratori, per organizzare e finanziare programmi di screening, per informare e motivare le persone allo screening e di influenzare la pratica sanitaria per

aumentare il riconoscimento dei fattori di rischio occupazionali del cancro del polmone nel processo decisionale. Lo Screening dei lavoratori di età pari o superiore a 50 anni con una storia di 5 o più anni esposizione all'asbesto in combinazione con (a) una storia di fumo (compresi quelli che hanno fumato 10 o più pacchetti all'anno e coloro che non fumano da 15 o più anni), o (b) altri fattori di rischio del cancro del polmone (fibrosi correlata all'asbesto; ostruttiva cronica o patologia interstiziale polmonare; una storia familiare di cancro ai polmoni; storia personale di cancro; esposizione a più cancerogeni polmonari professionali) è un approccio ragionevole, date le attuali conoscenze. Per i lavoratori con meno di 5 anni di esposizione all'asbesto ma la cui esposizione è stata particolarmente intensa dovrebbe essere preso in considerazione lo screening LDCT. Lo screening LDCT dei lavoratori esposti all'asbesto ma che non hanno mai fumato e non sono stati esposti ad altri fattori di rischio di cancro ai polmoni è giustificato ed è incerto e richiede ulteriori ricerche e analisi. Lo screening basato su LDCT è un'opportunità senza precedenti per intervenire nella naturale storia di una malattia professionale letale. La sua promozione e il suo utilizzo dovrebbero essere una priorità urgente [44].

2.3 Incidenza e mortalità delle patologie asbesto correlate

Fazzo e colleghi in uno studio del 2022 "Burden of Mortality from Asbestos-Related Diseases in Italy" hanno stimato l'ammontare annuo dei decessi da malattie asbesto correlate (ARD) in Italia [45]. Nello studio è riportato quanto segue. L'importo globale delle ARD è stato stimato a circa 231.000 casi/anno [46]. Le morti per cancro ai polmoni attribuibili all' esposizione ad asbesto sono state stimate utilizzando studi caso-controllo basati sulla popolazione esaminata. Attraverso studi di coorte su popolazioni italiane occupazionali sono state stimate le malattie polmonari e le morti per cancro ovarico attribuibili all'esposizione professionale. Nel periodo 2010–2016 4400 decessi/anno imputabili all'asbesto sono stati stimati nel modo seguente: 1515 da mesotelioma, 58 da asbestosi, 2830 da polmone e 16 da cancro ovarico. Le stime basate su coorti occupazionali hanno mostrato che ogni anno erano attribuibili all'esposizione occupazionale ad asbesto nei settori industriali 271 decessi da mesotelioma, 302 da cancro ai polmoni e 16 da cancro ovarico. Lo studio specifica che in Italia, nel periodo

2010-2016, sono morti 10.607 soggetti (7660 uomini, 2947 donne) per MM, corrispondente a tassi di 3,84 (IC 95%: 3,76–3,93) nei maschi e 1,11 (IC 95%: 1,07–1,15) nelle femmine, in riferimento ad un campione di 100.000 persone. La media annuale era di 1094 maschi e 421 femmine deceduti. L'andamento temporale annuale nel periodo considerato è in aumento tra gli uomini mentre è rimasto stabile tra le donne (**Figura 1**).

La distribuzione dei tassi di mortalità standardizzati da MM per regione è mostrato nella **Tabella 9**.

Figura 1: Andamento temporale dei tassi di mortalità standardizzati (SR) da mesotelioma maligno e asbestosi (principale causa di morte) in Italia. Periodo 2010–2016.

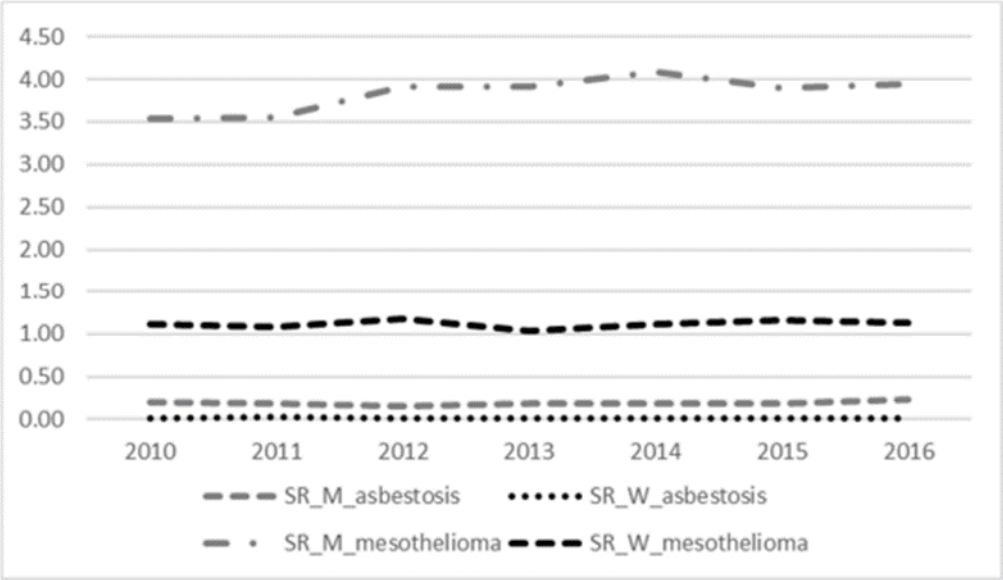


Tabella 9: Mortalità da mesotelioma maligno (codice ICD-10: C45), suddivisa per Regioni e per genere. Periodo 2010 – 2016

REGION	Men		Women	
	Cases	SR (95% CI)	Cases	SR (95% CI)
Piedmont	954	5.84 (5.48-6.24)	497	2.33 (2.13-2.56)
Aosta Valley	20	4.47 (2.73-7.65)	10	1.76 (0.83-3.50)
Lombardy	1737	5.48 (5.22-5.75)	927	2.10 (1.96-2.24)
Bolzano	22	1.42 (0.89-2.36)	12	0.62 (0.32-1.11)
Trento	32	1.95 (1.33-2.89)	18	0.79 (0.46-1.30)
Veneto	585	3.67 (3.38-3.99)	219	1.04 (0.90-1.19)
Friuli-Venezia Giulia	329	7.31 (6.54-8.18)	61	0.98 (0.75-1.29)
Liguria	757	11.65 (10.83-12.54)	183	1.90 (1.63-2.23)
Emilia-Romagna	605	3.80 (3.51-4.13)	220	1.05 (0.91-1.21)
Tuscany	457	3.26 (2.96-3.58)	140	0.75 (0.63-0.90)
Umbria	105	3.18 (2.59-3.88)	14	0.29 (0.15-0.54)
Marche	155	2.74 (2.32-3.23)	50	0.70 (0.52-0.94)
Latium	359	1.95 (1.75-2.17)	157	0.64 (0.55-0.76)
Abruzzo	61	1.32 (1.01-1.73)	21	0.36 (0.22-0.57)
Molise	20	1.72 (1.05-2.73)	9	0.67 (0.30-1.39)
Campania	418	2.56 (2.32-2.84)	121	0.58 (0.48-0.69)
Apulia	368	2.86 (2.58-3.18)	111	0.68 (0.56-0.83)
Basilicata	28	1.42 (0.94-2.13)	6	0.29 (0.11-0.68)
Calabria	95	1.50 (1.21-1.85)	31	0.39 (0.26-0.56)
Sicily	421	2.69 (2.44-2.97)	104	0.52 (0.42-0.63)
Sardinia	132	2.38 (1.99-2.85)	36	0.53 (0.37-0.75)
ITALY	**7,660**	**3.84 (3.76-3.93)**	**2,947**	**1.11 (1.07-1.15)**

Casi: numero di decessi; SR: Tasso standardizzato per 100.000 abitanti (popolazione europea 2013); CI: Intervallo di confidenza

Tassi di mortalità significativamente superiori alla media nazionale sono state riscontrati nelle Regioni del Nord: Piemonte, Lombardia, Friuli Venezia-Giulia e Liguria per gli uomini e Piemonte, Lombardia e Liguria per le donne [45].

Nello stesso periodo, 405 soggetti (361 uomini, 44 donne) sono deceduti per asbestosi, corrispondenti a 0,19 (IC 95%: 0,17–0,22) e 0,01 (IC 95%: 0,01–0,02) in riferimento ad un campione di 100.000 persone, rispettivamente nella popolazione maschile e femminile. Le regioni Piemonte, Liguria e Toscana hanno mostrato tassi di mortalità da asbestosi superiore alla media nazionale per gli uomini; tra le donne, solo Piemonte ha avuto un tasso superiore alla media nazionale (**Tabella 10**).

Tabella 10: Mortalità in Italia da asbestosi (codice ICD-10: J61), per Regione suddivisa per Regioni e genere. Periodo 2010 – 2016

REGION	Men		Women	
	Cases	SR (95% CI)	Cases	SR (95% CI)
Piedmont	56	0.37 (0.28-0.50)	16	0.07 (0.04-0.12)
Aosta Valley	0	0.00 (0.00-0.00)	1	0.13 (0.00-1.28)
Lombardy	33	0.13 (0.08-0.19)	7	0.01 (0.01-0.03)
Bolzano	1	0.07 (0.00-0.73)	0	0.00 (0.00-0.00)
Trento	0	0.00 (0.00-0.00)	2	0.13 (0.08-0.19)
Veneto	4	0.13 (0.08-0.19)	3	0.01 (0.00-0.05)
Friuli-Venezia Giulia	13	0.31 (0.16-0.58)	0	0.00 (0.00-0.00)
Liguria	82	1.31 (1.03-1.65)	2	0.13 (0.08-0.19)
Emilia-Romagna	16	0.11 (0.06-0.19)	3	0.01 (0.00-0.05)
Tuscany	44	0.31 (0.23-0.43)	3	0.01 (0.00-0.06)
Umbria	6	0.18 (0.07-0.45)	0	0.00 (0.00-0.00)
Marche	7	0.14 (0.05-0.31)	0	0.13 (0.08-0.19)
Latium	8	0.04 (0.02-0.10)	0	0.00 (0.00-0.00)
Abruzzo	2	0.04 (0.00-0.20)	1	0.13 (0.08-0.19)
Molise	0	0.00 (0.00-0.00)	0	0.00 (0.00-0.00)
Campania	31	0.13 (0.08-0.19)	1	0.13 (0.08-0.19)
Apulia	15	0.13 (0.07-0.24)	0	0.00 (0.00-0.03)
Basilicata	2	0.10 (0.01-0.48)	1	0.04 (0.00-0.31)
Calabria	1	0.01 (0.00-0.12)	1	0.01 (0.00-0.09)
Sicily	35	0.22 (0.16-0.32)	3	0.01 (0.00-0.04)
Sardinia	5	0.09 (0.03-0.24)	0	0.00 (0.00-0.09)
ITALY	**361**	**0.19 (0.17-0.22)**	**44**	**0.01 (0.01-0.02)**

Casi: numero di decessi; SR: Tasso Standardizzato per 100.000 abitanti (popolazione Europea 2013); CI: intervallo di confidenza al 95%.

I casi di cancro del polmone correlati all'asbesto nella popolazione generale, stimati dai risultati degli studi caso-controllo basati sulla popolazione italiana, sono riportati nella **Tabella 11**, nella quale viene riportato il numero dei casi esposti, il rischio di malattia da asbesto (Odd Ratio, OR) e le frazioni attribuibili (AFp) da ciascuno studio. L'AFp associato ai decessi per cancro del polmone è stata dell'11% (range: 7–12%) negli uomini, mentre nelle donne, l'AFp medio è stato dell'1% [45].

Tabella 11: Numero stimato di decessi per cancro ai polmoni correlati all'asbesto (ARLC) per anno, mediante studi caso-controllo e loro raggruppamento e analisi per genere. Periodo: 2010 – 2016

Gender	Case-Control Study	Proportion of Exposed Cases	OR (95% CI)	AFp	ARLC/Year *
Males	EAGLE (Lombardy)	0.40	1.45 (1.21–1.74)	0.12	3041
	ROMA	0.50	1.16 (0.78–1.72)	0.07	1677
	TORINO-VENETO	0.57	1.21 (1.00–1.48)	0.10	2430
	POOL	0.47	1.31 (1.16–1.49)	0.11	2718
Females	EAGLE (Lombardy)	0.11	1.11 (0.67–1.86)	0.01	95
	ROMA	0.03	Not reported		
	TORINO-VENETO	0.16	1.14 (0.55–2.33)	0.02	177
	POOL	0.12	1.12 (0.74–1.70)	0.01	112

CI: Intervallo di confidenza; Afp: frazione attribuibile all'asbesto nella popolazione; ARLC/anno: decessi per cancro ai polmoni correlati all'asbesto per anno.

I rapporti tra ARLC e MM (R = ARLC/MM) per ogni settore lavorativo di coorti occupazionali, insieme alle morti stimate per ARLC e MM nelle corrispondenti categorie ReNaM, sono riportate in **Tabella 12**. Complessivamente, sono stati stimati 1814 decessi per ARLC nel periodo 2010–2015. Il maggior numero di maschi è stato stimato nei settori dei cantieri navali e porti (778), cantieri navali (467), industria del cemento-asbesto (229) e vetreria (220), seguono la costruzione di materiale rotabile (79) e l'arredamento di navi (9). Per quanto riguarda le femmine, sono stati stimati 16 decessi per ARLC nell'industria del cemento-asbesto e nel materiale rotabile del settore edile [45].

Tabella 12: Decessi stimati per carcinoma polmonare correlato allasbesto (ARLC) e mesotelioma maligno (MM) nelle categorie del mondo del lavoro per genere. Periodo: 2010 – 2015

Occupational Cohorts	Gender	R (95% CI)	MM Cases in the ReNaM Occupational Categories (Corresponding to Those of Italian Cohorts)		MM Deaths	ARLC Deaths (95% CI)
			Incident Cases	% of Exposed *		
Shipyards	Males	0.94 (0.18–1.57)	319	7.30	497	467 (90–780)
	Females	-	6	0.92	24	-
Asbestos-cement	Males	1.13 (1.01–1.24)	130	2.98	203	229 (205–252)
	Females	0.17 (0.07–0.25)	23	3.54	94	16 (6–23)
Crocidolite miners	Males	0.08 (0.00–0.46)	4	0.09	6	0.5 (0.0–2.9)
	Females	-	1	0.15	4	-
Ship furniture	Males	1.21 (0.00–2.44)	5	0.11	8	9 (0–19)
	Females	-	0	0.00	0	-
Dockyards and harbours	Males	2.71 (1.86–3.35)	184	4.21	287	778 (532–961)
	Females	-	1	0.15	4	-
Asphalt rolls production	Males	0.00	0	0.00	0	-
	Females	-	0	0.00	0	-
Rolling stock construction	Males	0.26 (0.00–0.60)	196	4.49	305	79 (0–182)
	Females	1.3 (0–4.21)	3	0.46	12	16 (0–51)
Glassworks	Males	1.91 (0.00–4.11)	74	1.69	115	220 (0–474)
	Females	-	17	2.62	69	-

Si sono riscontrati anche casi di cancro ovarico. Novantasei decessi per cancro ovarico attribuibili all'esposizione all'asbesto, nel periodo 2010–2015, sono stati stimati nei due settori lavorativi considerati (asbesto-cemento e vetreria).

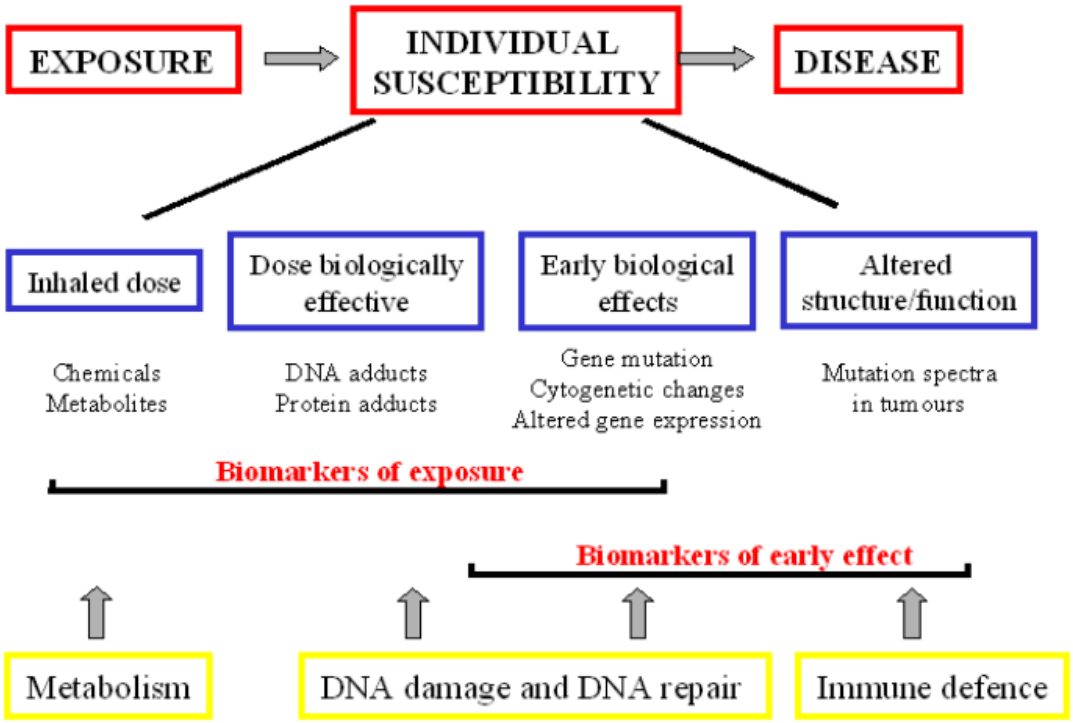
Complessivamente in Italia sono stati stimati circa 4400 decessi all'anno dovuti a malattie asbesto correlate, di cui 3860 maschi e 550 femmine, nel periodo 2010–2016. Si sono osservati in particolare 1515 decessi per mesotelioma/anno, 58 decessi per asbestosi/anno e la stima dei decessi per cancro ai polmoni e alle ovaie è stata rispettivamente di 16 casi/anno (2830 totali nel periodo 2010-2016). I decessi per cancro ai polmoni possono essere stimati a livello di popolazione mentre le morti per cancro ovarico si riferiscono solo alle coorti occupazionali di cemento-asbesto e vetreria, per il periodo 2010-2015. Le stime annuali non sono probabilmente influenzate dalla differenza di un anno nei periodi considerati [45]. Nelle analisi per genere, il rapporto di ARD tra maschi e femmine è di circa 7:1. Il più alto rapporto M:F è stato trovato per i decessi da ARLC, pari a circa 24:1. L'AFp dei decessi per tumore al polmone stimato tra le donne, sulla base del pool degli studi caso-controllo, è circa dieci volte inferiore rispetto a quello degli uomini (0,01 vs 1,11). Il livello inferiore di esposizione all'asbesto della popolazione femminile rispetto a quella maschile è considerato tra le possibili spiegazioni per cui vi è una associazione più

debole tra il cancro del polmone e l'asbesto nelle donne e della differenza nell'effetto congiunto dell'esposizione all'asbesto e del fumo: moltiplicativo negli uomini e più che additivo nelle donne [47]. Il rapporto M:F di circa 3:1 per i decessi da mesotelioma, calcolati sulla base della banca dati Istat, sono in accordo con il rapporto dei casi di incidenza del MM per genere, riportato nel ReNaM [48]. I decessi ARLC dovuti all'esposizione professionale in ambito industriale nei settori con livelli elevati di esposizione all'asbesto sono stati stimati in circa 302 decessi all'anno. Il rapporto tra le morti per MM e le morti per ARLC stimato in questo studio è di circa 1:2, più alto rispetto alla precedente stima nel periodo 1980-2002 per il contesto italiano [49]. I decessi stimati per ARLC rappresentano l'8,4% di tutti i decessi per cancro ai polmoni, osservati nello stesso periodo (2830 ARLC, rispetto a 33.524 decessi totali per cancro ai polmoni). Questa percentuale è inclusa nell'intervallo stimato nella metanalisi degli studi europei [50]. Si precisa a proposito che McCormack ha stimato il carico di ARLC utilizzando i dati sulla mortalità per mesotelioma da coorti occupazionali di asbesto, calcolando i rapporti tra il numero assoluto di ARLC e morti per mesotelioma e il rischio relativo di cancro ai polmoni in eccesso alla mortalità per mesotelioma per 1000 decessi non correlati all'asbesto [51]. Per l'Italia, utilizzando questi due rapporti, sono stati stimati, in percentuale, due intervalli di Proportion Attributable Fraction (PAF) per ARLC negli uomini di età tra i 40 e 84 anni esposti a fibre miste di asbesto: 4,5–5,7 e 7,0–8,7 [51]. Moon ha stimato la PAF ad ARLC per regione, utilizzando il rischio meta relativo di cancro ai polmoni da esposizione all'asbesto e la prevalenza dell'esposizione all'asbesto [52]. I PAF differiscono nelle popolazioni delle diverse regioni, considerando rispettivamente l'esposizione occupazionale e ambientale, con meta-RR pari a 1,88 e 1,06. Per l'Europa, i PAF variavano da circa il 5% al 25%, con una prevalenza dell'esposizione variabile dal 5 al 50% [52]. Per ciò che concerne la stima dei decessi per asbestosi (58/anno) vi è un'elevata differenza rispetto ai casi ospedalizzati in Italia (4959 soggetti di cui 4603 uomini e 356 donne circa per una media di 620 casi/anno nel periodo 2010 – 2017) a seguito della bassa mortalità della malattia. Pur considerando i limiti e l'incertezza delle stime lo studio riportato fornisce la prova di un importante carico continuo di malattie legate all'asbesto in Italia, nonostante la messa al bando nel 1992.

2.4 Biomarcatori

Un biomarcatore è definito come "una caratteristica che può essere oggettivamente misurata e valutata come un indicatore di processi normali e patologici o di risposte farmacologiche" [53]. Sebbene il termine "biomarcatore" sia relativamente nuovo, i biomarcatori sono già stati utilizzati nella ricerca e nella diagnosi preclinica da un tempo considerevole. I biomarcatori sono stati ampiamente utilizzati per prevedere, rilevare e monitorare le malattie del cancro. La cancerogenesi è il risultato di una complessa serie di interazioni tra fattori esogeni (ambientali o occupazionali) e processi endogeni, modulati dal corredo genetico. L'esposizione cronica ad agenti mutageni esogeni può determinare conseguenze sulla salute a lungo termine compreso lo sviluppo del cancro. Pertanto, l'interesse si è concentrato sull'identificazione di biomarcatori che possono essere utilizzati per monitorare una popolazione esposta per migliorare la previsione del rischio di cancro (biomarcatori di esposizione e biomarcatori di effetto). Altri obiettivi principali includono l'uso delle informazioni sui biomarcatori per chiarire il meccanismo di induzione della malattia e per fornire segnali che possono essere utilizzati nella diagnosi o nei protocolli terapeutici (biomarcatori funzionali e diagnostici). Diverse categorie di biomarcatori sono state identificate durante l'arco temporale che va dall'esposizione ai cancerogeni allo sviluppo della malattia (**figura 2**).

Figura 2: Biomarcatori di esposizione, suscettibilità e diagnosi



2.4.1 Biomarcatori di esposizione

Addotti del DNA

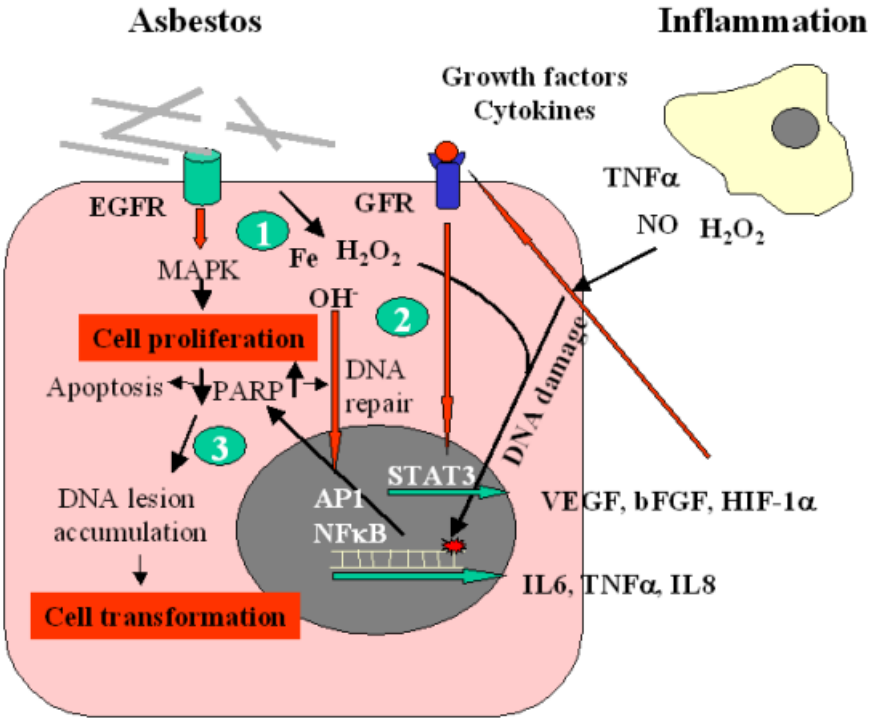
È noto che le fibre di asbesto inalate con determinate proprietà fisico-chimiche inducono il mesotelioma. Gli effetti genotossici dell'asbesto possono derivare da una serie di meccanismi, di cui si ritiene che la formazione di specie reattive dell'ossigeno o dell'azoto (ROS/RNS) sia il meccanismo più importante.

A seguito dell'inalazione di fibre di asbesto, ROS e RNS possono essere generati nel polmone sia tramite reazioni di tipo Fenton catalizzate dal ferro presente sulla superficie della fibra, sia tramite l'infiammazione cronica indotta come risultato della prolungata attività fagocitotica dei macrofagi nei confronti delle fibre bio-persistenti [33].

Le fibre di asbesto possono produrre una varietà di lesioni nel DNA cellulare, come rotture a singolo - doppio filamento (SSBs-DSBs), legami tra i due filamenti del DNA e danno alle basi azotate [54]. L'addotto 8-idrossi-2'- deossiguanosina (8OHdG), un prodotto importante di tale danno ossidativo [55], provoca le trasversioni G→T e A→C

[54]. Queste sostituzioni sono state riportate come sedi di spontanee espressioni oncogene e possono essere in gran parte responsabili dell'insorgenza di carcinogenesi e proliferazione cellulare, portando infine alla manifestazione del cancro [55]. I meccanismi coinvolti nella patogenesi del MM sono riassunti nella **Figura 3**.

Figura 3: Schema che illustra la patogenesi del mesotelioma maligno



(1) Il recettore epidermico del fattore di crescita (EGFR) è un bersaglio iniziale delle fibre di asbesto che portano all' attivazione di MAPK e induzione della proliferazione. (2) Generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) direttamente dall'asbesto e indirettamente dall'infiammazione indotta dall'attivazione di fattori trascrizionali (AP1, NF-κB) che contribuiscono alla regolazione delle citochine infiammatorie, che a loro volta interagiscono con i loro recettori stimolando la produzione di fattori di crescita, come VEGF. (3) I radicali liberi generati dall'infiammazione causano danni al DNA, comprese le mutazioni puntiformi nei geni correlati al cancro, le modifiche delle proteine cellulari coinvolte nella riparazione del DNA e l'apoptosi. Le lesioni mutagene del DNA che non vengono riparate si accumulano nel DNA genomico delle cellule portando così alla loro trasformazione.

L’8OHdG è una delle forme predominanti di lesioni ossidative indotte dai radicali liberi, e quindi è stata ampiamente utilizzata come biomarcatore per lo stress ossidativo e la cancerogenesi [56, 57]. Il biomarcatore 8OHdG è un marker fondamentale per misurare l'effetto del danno ossidativo esogeno ed endogeno al DNA e come fattore di inizio e promozione della cancerogenesi. Takahashi ha misurato livelli elevati di 8OHdG nel DNA dei leucociti del sangue periferico di una popolazione professionalmente esposta all'asbesto e ha scoperto che il contenuto di 8OHdG era correlato al grado di asbestosi ed esposizione cumulativa individuale [58]. Al contrario, altri autori hanno mostrato che l'elevato livello di 8OHdG nel DNA dei leucociti circolanti nei lavoratori dell’asbesto non era correlato con i possibili fattori confondenti, come la presenza di malattie benigne associate all'asbesto, la durata dell'esposizione all'asbesto, il periodo di latenza, la dose cumulativa fissa di polvere fibrosa (fibre annue), età, stato di fumatore, infezioni febbrili acute, medicinali, aspirina, calcio (Ca^{2+}), magnesio (Mg^{2+}) e l'assunzione di ormoni e vitamine. Ciò indica che la precedente inalazione di fibre di asbesto era il principale fattore responsabile della differenza nel danno ossidativo al DNA osservata tra i lavoratori esposti all'asbesto e i soggetti non-esposti utilizzati come controlli [59]. Sebbene 8OHdG sia ampiamente utilizzato per stimare il danno al DNA dopo l'esposizione ad agenti cancerogeni, come fumo di tabacco, fibre di asbesto e metalli pesanti [60], l'idoneità per misurare 8OHdG come biomarcatore di esposizione dipende da una serie di variabili che possono pregiudicare l'interpretazione dei dati. Una di queste è il metodo utilizzato per il rilevamento di 8OHdG. I metodi più comuni per l'analisi quantitativa sono la cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC), rivelazione elettrochimica (ED) [61], gascromatografia-spettrometria di massa (GC-MS) e HPLC in tandem con la spettrometria di massa [62]. Tuttavia, tutti questi metodi sovrastimano la quantità di lesioni dovute all'ossidazione artificiale indotta da 8OHdG durante la procedura di isolamento e purificazione di prodotti ossidativi del DNA. Recentemente, utilizzando il rilevamento della citometria a flusso, sono stati analizzati i livelli di 8OHdG nelle cellule del sangue periferico dei lavoratori esposti all'asbesto e confrontati con i livelli di 8OHdG dei sani di pari età utilizzati come controllo e con i livelli di 8OHdG dei pazienti con MM [63, 64]. È stato riscontrato che l'esposizione alle fibre di asbesto aumentava significativamente il contenuto di 8OHdG nel DNA dei linfociti dei lavoratori esposti all'asbesto. L’analisi della regressione multipla ha rivelato che l'età, lo stato di fumatore,

i cambiamenti fibrotici e le placche pleuriche non erano importanti fattori che influenzano i livelli di 8OHdG. Per valutare se il contenuto di 8OHdG è utile nella previsione di MM in soggetti esposti all'asbesto, sono state valutate le curve caratteristiche operative del ricevitore ROC (Receiver Operating Characteristic). Il biomarcatore 8OHdG era in grado di discriminare in modo significativo la popolazione esposta all'asbesto da quella sana ma non dai pazienti con MM. È interessante notare che i livelli di 8OHdG non sono stati valutati nelle cellule target (mesoteliali) ma nelle cellule circolanti (linfociti). Pertanto, l'analisi di 8OHdG fornisce informazioni solo sullo stato sistemico che potrebbe essere influenzato dallo stato dei linfociti, dalla riparazione del DNA, dalla divisione cellulare e turnover [57]. Diversi studi [63, 64, 65], pertanto, supportano l'idea che il biomarcatore 8OHdG rileva il danno ossidativo del DNA che è coinvolto nell'eziologia del MM, ma non può essere utilizzato per discriminare tra individui esposti all'asbesto con e senza MM.

2.4.2 Biomarcatori di effetto precoce

L'esposizione all'asbesto è la principale causa dello sviluppo del MM. Tuttavia, l'interazione tra fattori ambientali e suscettibilità genetica potrebbe svolgere un ruolo critico nell'eziologia di questa neoplasia [66]. Differenze ereditabili nella resistenza dell'organismo ai cambiamenti genetici possono essere identificate in diverse fasi del processo cancerogeno, cioè capacità di riparazione del DNA, stabilità cromosomica, cambiamenti citogenetici, espressione genica modificata, spettri di mutazione in tumori o cellule precancerose.

Capacità di riparazione del DNA

I meccanismi di riparazione del DNA svolgono un ruolo chiave nel limitare l'entità del danno al DNA e l'accumulo di basi danneggiate. La riparazione in vitro di 8OHdG [67] è stata testata come biomarcatore per studiare la capacità di riparazione del DNA nei lavoratori delle fabbriche che producono asbesto e fibre artificiali [68]. 61 lavoratori esposti all'asbesto sono stati confrontati con 21 operai non esposti. Gli autori non hanno riscontrato differenze nell'efficienza di riparazione tra i lavoratori esposti all'asbesto e i lavoratori non esposti, sebbene l'attività di riparazione del DNA nelle lavoratrici esposte

abbia mostrato un tasso di riparazione inferiore rispetto alle donne non esposte. Lo studio è stato esteso ai lavoratori di una fabbrica adibita alla lavorazione della lana di roccia in cui è stato riscontrato che l'esposizione all'asbesto non influisce sulla capacità di riparazione del DNA [69]. In un altro studio [33], la capacità di riparazione del DNA, valutata come la persistenza del danno al DNA nel tempo, è stata valutata nei linfociti del sangue periferico di 42 soggetti esposti all'asbesto e 25 pazienti con MM e confrontati con 30 soggetti di controllo di pari età. Nessuna differenza nel tasso di riparazione del DNA è stata osservata tra soggetti esposti all'asbesto e non esposti (soggetti di controllo). Tuttavia, c'era un ritardo significativo nella riparazione del DNA trovato nei pazienti con MM. In alcuni è stata valutata la relazione tra riparazione del DNA e rischio di insorgenza del tumore [33]. Utilizzando il test 'comet assay', Leprat e colleghi [70] hanno monitorato la riparazione del DNA a seguito delle rotture del DNA indotte da radiazioni nei linfociti di pazienti con cancro alla tiroide e hanno scoperto che la capacità di riparazione era inferiore rispetto ai linfociti dei sani (casi di controllo). Sebbene l'esposizione ambientale e le malattie cancerose alterino la capacità di riparazione del DNA individuale vi sono altre variabili che influenzano la stessa come età, sesso, stile di vita e alimentazione. Quindi la mancanza di metodi sensibili, specifici, affidabili, robusti e convalidati rende il test di riparazione del DNA un biomarcatore discutibile [33].

Saggio citogenetico.

Il danno citogenetico, misurato come aberrazioni cromosomiche nei linfociti del sangue periferico, costituisce un biomarcatore affidabile per il rischio di cancro indipendentemente dall'esposizione ad agenti cancerogeni [71, 72]. Evidenze scientifiche suggeriscono l'utilità del test dei micronuclei come test di screening per i portatori di specifiche mutazioni nella valutazione della suscettibilità al cancro [73]. È stato riscontrato la presenza di micronuclei nei pazienti con MM mentre l'esposizione all'asbesto non era associata ai micronuclei [74]. Poiché, circa il 20% dei casi di MM si verifica in soggetti senza esposizione all'asbesto [75] e solo una piccola percentuale di individui esposti sviluppa la malattia, altri fattori possono svolgere un ruolo nello sviluppo del mesotelioma. Pertanto, ciò supporta il ruolo della suscettibilità individuale nella determinazione del rischio di MM. In alternativa, la malattia stessa può in qualche modo svolgere un ruolo nel determinare l'alto tasso di micronuclei nei linfociti di pazienti

con MM e la mancanza di una relazione tra tasso dei micronuclei e progressione della malattia rafforza l'ipotesi che l'alto tasso di micronuclei sia un fattore predisponente [33].

2.4.3 Biomarcatori di diagnosi e prognosi

Un biomarcatore ideale per MM dovrebbe identificare i pazienti con MM e differenziarli dai pazienti con altri tumori maligni e soggetti ad alto rischio di sviluppare la malattia (soggetti esposti all'asbesto). Il biomarcatore dovrebbe essere misurabile in campioni biologici raccolti utilizzando metodi minimamente o non invasivi come il prelievo di sangue o liquido pleurico. Infine, dovrebbe avere un costo accettabile. Ad oggi, sono stati proposti diversi biomarcatori per la diagnosi precoce di MM e la loro performance (sensibilità e specificità) è valutata come capacità di discriminare i pazienti con MM da soggetti senza neoplasia. Le curve ROC sono state utilizzate per analizzare i valori diagnostici di marcatori singolarmente o in combinazione (**Tabella 13**).

Biomarcatori convenzionali: Diversi marcatori tumorali sono stati valutati nel siero e nel liquido pleurico per distinguere versamenti maligni da quelli benigni. Tra questi,il frammento di citocheratina (CYFRA 21-1), l'antigene carcinoembrionario (CEA), antigene dei carboidrati 15-3 (CA 15-3), l'antigene dei carboidrati 15-9 (CA 15-9), l'antigene polipeptidico tissutale (TPA) e l'acido ialuronico (HA) sono di significativo valore diagnostico [76, 77, 78].

Osteopontina: L'osteopontina (OPN) è un promettente biomarcatore per la diagnosi precoce di MM [79, 80]. L'OPN è una glicoproteina coinvolta nelle interazioni cellula-matrice e nel segnale cellulare legandosi con l'integrina e i recettori CD44 [81], è regolata dalle proteine nelle vie di segnalazione cellulare associate alla cancerogenesi indotta dall'asbesto. I livelli sierici di OPN sono stati misurati per la prima volta in 69 soggetti esposti all'asbesto, 45 soggetti non esposti all'asbesto e 76 pazienti con MM [79]. Non ci sono state differenze significative dei livelli di OPN sierica tra soggetti di pari età esposti all'asbesto e quelli non esposti.

La neoangiogenesi può essere considerata una fase critica nello sviluppo del MM. PDGF e VEGF sono fattori di crescita autocrini nel MM e il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) appare notevolmente espresso in questo tumore. È stato segnalato

che i pazienti affetti da MM con livelli sierici di PDGF inferiori o superiori 49,8 ng/mL hanno avuto una in mediana una sopravvivenza rispettivamente compresa tra 13,1 e 7,9 mesi [82]. I livelli più alti di PDGF non erano tuttavia associati in maniera significativa a una sopravvivenza più breve se aggiustati per età, sesso, istologia e conta piastrinica. Diversi studi hanno riportato che il VEGF svolge un ruolo importante nell'angiogenesi dei MM [83, 84]. Rimane tuttavia da capire se VEGF sia in rapporto con la sua prognosi. I livelli sierici di VEGF sono risultati inversamente proporzionali alla sopravvivenza dei pazienti con MM ma l'utilità clinica del VEGF come fattore prognostico non è stata valutata [84]. EGFR è una delle famiglie ErbB di tirosin-chinasi recettoriali. Questi recettori della membrana cellulare giocano un ruolo centrale nella proliferazione, differenziazione, migrazione, adesione e sopravvivenza cellulare [85]. L'espressione immunoistochimica dell'EGFR è significativamente associata a una sopravvivenza più lunga, non indipendente da altri fattori prognostici [86, 87]. L'assenza di immunoreattività dell'EGFR è anche correlata con la presenza di altri predittori ben consolidati di prognosi infausta, come la presenza di dolore toracico, perdita di peso e scarso stato delle prestazioni immunitarie [87]. Conclusioni simili sono state tratte per quanto riguarda il recettore degli estrogeni-β (ER-β). L'analisi immunoistochimica ha rivelato una ridotta intensità della colorazione nucleare ER-β nelle pleure dei tessuti tumorali [33].

Peptidi solubili correlati alla mesotelina (SMRP): La mesotelina è stata suggerita come un promettente biomarcatore per MM [88, 89]. La mesotelina è una proteina precursore di 71-kDa, che subisce una scissione fisiologica da parte di una proteasi simile alla furina, formando due proteine principali. Alti livelli di SMRP sono associati a MM, cancro ovarico [90] e cancro del pancreas [91]. Diversi autori concordano con l'idea che gli SMRP risultino un utile marker diagnostico per MM. L'analisi ROC ha rivelato che i livelli di SMRP possono discriminare i pazienti con MM sia da quelli esposti all'asbesto che da quelli non esposti con una sensibilità del 60–90% e una specificità dell'80–85% [63, 89, 92, 93, 94].

Tabella 13: Valore clinico dei biomarcatori nel distinguere i soggetti esposti all'asbesto dai pazienti con mesotelioma maligno

Studies	N°	Sample	Biomarker cut-off (ng/mL)	Sensitivity %	Specificity %	AUC
OPN						
Pass *et al.* [45]	193	serum	43.3	77.6	85.5	0.89 (0.83–0.93)
Paleari *et al.* [55]	94	plasma	60.8	40.0	100.0	0.60 (0.47–0.72)
Grigoriu *et al.* [52]	208	serum	68.0	95.0	50.0	0.74 (0.68–0.79)
Creany *et al.* [74]	107	serum	18.0	47.0	95.0	0.76 (0.67–0.85)
SMRPs						
Grigoriu *et al.* [52]	208	serum	1.7	40.0	100.0	0.74 (0.68–0.80)
Scherpereel *et al.* [61]	137	serum	1.1	71.7	69.8	0.79 (0.73–0.85)
Rodriguez *et al.* [65]	362	serum	1.1	24.0	97.2	0.75 (0.68–0.83)
Amati *et al.* [24]	170	plasma	1.0	90.0	78.0	0.93 (0.88–0.97)
Iwahori *et al.* [66]	121	serum	93.5	59.3	86.2	0.71
Beyer *et al.* [67]	497	serum	1.0	68.2	77.0	–
Cristaudo *et al.* [68]	369	serum	1.0	68.2	80.5	0.77 (0.71–0.83)
Creany *et al.* [74]	107	serum	1.6	73.0	95.0	0.92 (0.87–0.97)
Hollevoet *et al.* [75]	507	serum	2.0	–	64.0	0.87
Creaney *et al.* [77]	233	serum	1.4	–	67.0	0.77
MPF						
Iwahori *et al.* [65]	121	serum	19.1	74.1	90.4	0.88
Creany *et al.* [74]	107	serum	1.0	34.0	95.0	0.61 (0.51–0.72)
Hollevoet *et al.* [75]	507	serum	12.4	–	68.0	0.85

Osteopontina OPN, peptidi solubili correlati alla mesotelina SMRP, fattore di potenziamento dei megacariociti MPF, area sotto la curva AUC.

La proteina ‘High Mobility Group Box 11 (HMGB1)’ è una molecola molto interessante che mostra un grande potenziale nell’applicazione come biomarcatore per scopi diagnostici, prognostici e come biomarcatore di esposizione. Yang e colleghi [95] hanno mostrato che le fibre di asbesto inducono la traslocazione di HMBG1 dal nucleo al citoplasma e nell'ambiente extracellulare, che a sua volta induce i macrofagi a secernere TNF-α, contribuendo alla risposta infiammatoria coinvolta nella cancerogenesi dell'asbesto. Altri studi hanno provato ulteriori meccanismi di risposta infiammatoria tramite Nalp3 che provoca l’attivazione dell'inflammasoma e secrezione di IL-1b [96, 97, 98]. L'osservazione per cui l'inibizione di HMGB1 o degli anticorpi monoclonali [99] o dall' etilpiruvato è in grado di far sopprimere il fenotipo maligno del mesotelioma in coltura cellulare [100], supporta il ruolo strategico di questa molecola nella progressione del tumore. I livelli di siero totale HMBG1 (cioè la somma dei livelli di HMBG1 sia acetilato che non acetilato) nei pazienti con MM è stato trovato significativamente più

alto nei soggetti esposti all' asbesto o non esposti [95, 101], supportando il ruolo di biomarcatore diagnostico. È interessante notare che l'HMBG1 totale è stato suggerito anche come biomarcatore di esposizione, poiché i livelli sierici medi trovati sono stati significativamente maggiori negli esposti ad asbesto rispetto ai soggetti non esposti con alte prestazioni di accuratezza [area sotto la curva (AUC): IC 95%] [101]. Particolarmente alta è stata l'accuratezza diagnostica dell'iperacetilato HMBG1 mostrata da Napolitano, che ha raggiunto una sensibilità del 100%, nella diagnosi di mesotelioma, tra 22 casi e 20 sani volontari. Questi risultati sono molto promettenti anche se necessitano di essere confermati con una popolazione più numerosa. La maggior parte dei casi di MM (fino all'80-90%) sono associati all' esposizione occupazionale o ambientale a fibre di asbesto o ad altre particelle minerali allungate nell'ambiente, come l'erionite asbestiforme [102]. Nonostante, multipli casi di MM in soggetti della stessa famiglia possono riscontrarsi sporadicamente in assenza di una precedente esposizione a fibre minerali cancerogene. Testa e colleghi [103] hanno scoperto che le mutazioni germinali in BRCA1 che codifica per la proteina associata 1 (BAP1), ereditata in modo autosomico dominante predispongono all'insorgenza del MM. In animali sperimentali, le mutazioni nella BAP1 aumentano l'incidenza di mesotelioma dopo esposizione a dosi molto basse di asbesto [104]. BAP1 potrebbe promuovere lo sviluppo del cancro a causa del suo ruolo nella progressione del ciclo cellulare e nell' attività soppressiva del tumore [105, 106]. La prevalenza del MM nel modello sperimentale si è alzata fino ad una percentuale maggiore al 70% in animali con BAP1 mutata dopo l'esposizione a fibre di asbesto, mentre il tasso di insorgenza spontanea nei mutanti germinali non esposti è stato del 2,2% [107]. Questi dati suggeriscono che le mutazioni della linea germinale BAP1 rendono gli individui più suscettibili allo sviluppo di MM sporadico e aumentano fortemente il rischio di sviluppare tale neoplasia. Inoltre, le mutazioni della linea germinale BAP1 possono essere responsabili degli aneddoti in merito alle segnalazioni di MM nei gruppi di familiari non esposti all'asbesto, come dimostrato dallo studio di due famiglie di ad alto rischio di mesotelioma indagate negli Stati Uniti [103]. Uno studio pubblicato nel 2013 ha mostrato una prevalenza di mutazioni somatiche della proteina BAP1 nel 20% dei casi con MM analizzati [108]. Questi risultati sono stati replicati anche nei 2 anni successivi ossia le mutazioni somatiche si sono riscontrate nel 23% dei casi di MM [109]. La mutazione germinale di BAP1 può essere considerata come "marcatore di suscettibilità", non solo

per MM ma anche per lo sviluppo di uno spettro di diversi tipi di tumore, inclusi alcuni tumori della pelle (atipiche lesioni melanocitiche benigne, melanoma cutaneo, carcinoma basale delle cellule), melanoma uveale e alcuni altri tumori del sistema nervoso centrale, del rene, del polmone e della mammella [107].

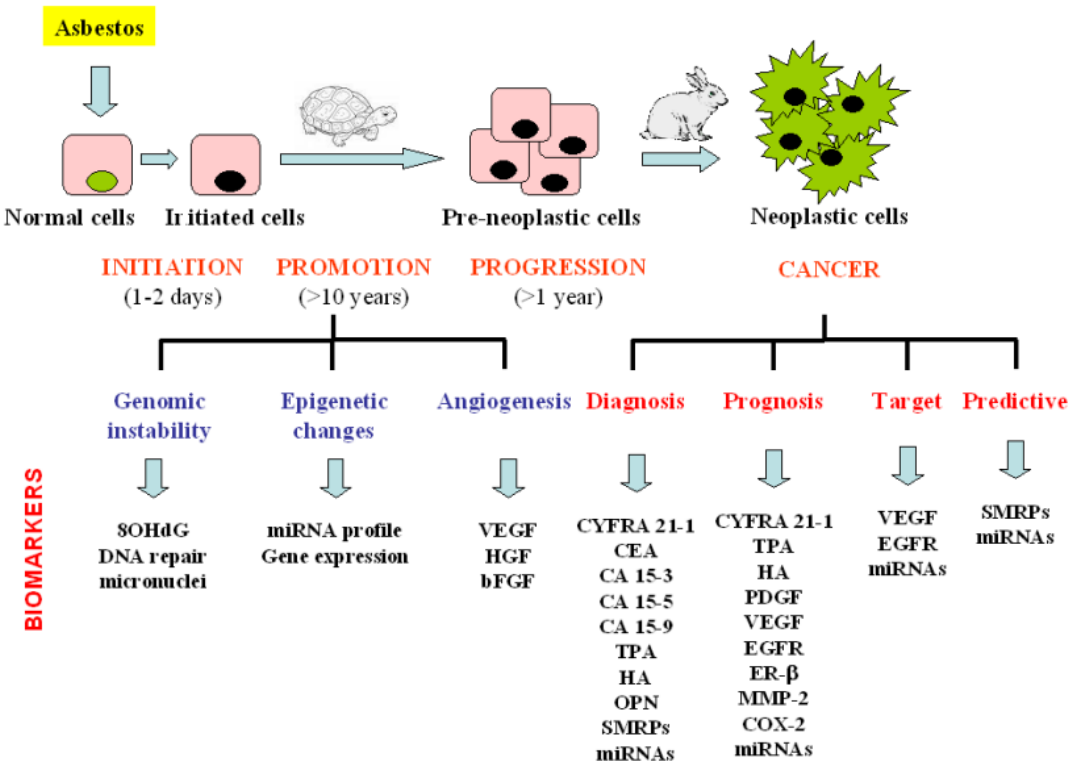
2.4.4 Biomarcatori molecolari:

Recentemente i micro-RNA (miRNA) sono stati trovati deregolati nei tumori; pertanto, sono stati proposti come biomarcatori precoci di malattia. I miRNAs sono costituiti da 20-25 nucleotidi, sono molecole di RNA non codificanti, che regolano l'espressione genica accoppiandosi con i siti complementari del corrispondente mRNA [110]. Ogni miRNA può regolare l'espressione di più geni, sia quelli coinvolti nei meccanismi fisiologici (proliferazione cellulare, differenziamento, metabolismo, senescenza) che quelli coinvolti in meccanismi patologici (trasformazione del cancro e invasione) [111, 112]. Finora, diversi miRNA sono stati suggeriti come biomarcatori per la diagnosi di diversi tipi di cancro, compreso il MM. Sebbene, diversi autori hanno dimostrato che miRNA deregolati (sia in quantità eccessiva che in scarsa quantità), rilevati in entrambi i campioni di tessuto e di sangue, discriminano i pazienti con MM dai controlli sani con notevole accuratezza. Busacca e colleghi [113] hanno dimostrato che miRNA-17-5p, miRNA-21, miRNA-29a, miRNA-30c, miRNA-30e-5p, miRNA-106 e miRNA-143 sono espressi in modo differente nel tessuto affetto da mesotelioma e nelle colture di cellule mesoteliali realizzate dai campioni di sangue. Sfortunatamente, la ricerca successiva non ha riprodotto una conferma di miRNA coerente né nel tessuto né nei campioni di sangue. Una ricerca successiva condotta da Santarelli e colleghi ha suggerito che il livello di miRNA126 nei campioni di sangue può essere un marker diagnostico per il MM, lo stesso gruppo ha confermato questa ipotesi [114] precisando che ai fini diagnostici tale miRNA deve essere combinato con altri biomarcatori [115]. Bononi e colleghi nel 2016 hanno proposto tre microRNA circolanti, miR-197-3p, miR-1281 e miR-32-3p come nuovi potenziali biomarcatori per il MM [116]. Weber e colleghi [117] hanno dimostrato che la combinazione di miR-132-3p circolante con miR-126 migliora le prestazioni diagnostiche del MM, mentre miR-20b, miR-28-3p e miR-146b-5p non hanno mostrato una differenza statisticamente significativa tra i controlli costituiti dai soggetti esposti

all'asbesto e i pazienti con mesotelioma. De Santi e colleghi hanno confermato, dopo l'esecuzione di un test di validazione, un'espressione significativa di miR-185, miR-197 e miR 299 nei pazienti con MM e ha identificato due miRNA che possono essere utilizzati come biomarcatori prognostici quali Let-7c-5p e miR-151a-5p [118]. Nonostante i risultati degli studi basati sull'approccio del "miRNomic" siano molto intriganti non sono di sufficiente coerenza complessiva. Questo può essere dovuto al fatto che probabilmente sono stati testati pannelli di microarray diversi ovvero sono stati proposti miRNA diversi di volta in volta. Inoltre, ogni volta che sono stati studiati gli stessi miRNA, le differenze nelle metodologie, processo di normalizzazione, matrice biologica per estrazione (siero o plasma), hanno determinato limitazioni nel loro confronto incrociato [114]. Ciò nonostante, i dati disponibili indicano la probabile utilità futura dei miRNA come biomarcatori di predizione, diagnosi, prognosi e, sulla base di esperimenti in vitro come biomarcatori oncogenici. L'inibizione dei miRNA e la sostituzione di quelli tumorali con i miRNA soppressivi del tumore può far sì che questi vengano utilizzati anche come biomarcatori di trattamento [119].

Il MM è caratterizzato da un lungo periodo di latenza che va dal tempo di esposizione alla diagnosi clinica, in **Figura 4,** sono rappresentati i biomarcatori che possono essere rilevati durante il processo carcinogenico [33].

Figura 4: Presentazione schematica dei biomarcatori valutati dall'esposizione all'asbesto allo sviluppo del MM



8-idrossi-2'-deossiguanosina (8OHdG), fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), epatocita fattore di crescita (HGF), fattore di crescita dei fibroblasti di base (bFGF), frammento di citocheratina (CYFRA 21-1), antigene carcinoembrionico (CEA), antigene carboidrati 15-3 (CA 15-3), antigene carboidrati 15-5 (CA 15-5), antigene carboidrati 15-9 (CA 15-9), antigene polipeptidico tissutale (TPA), acido ialuronico (HA), osteopontina (OPN), peptidi solubili correlati alla mesotelina (SMRP), megacariociti fattore di potenziamento (MPF), fattore di crescita dei derivati piastrinici (PDGF), fattore di crescita epidermico recettore (EGFR), metalloproteinasi-2 della matrice (MMP-2), ciclo-ocigenasi-2 (COX-2).

3: VALUTAZIONE DEL RISCHIO: RUOLO DEI BIOMARCATORI

Il Testo Unico della salute e sicurezza nei luoghi di lavoro (d. lgs. 81/2008) prevede che la valutazione dei rischi di un'attività lavorativa è un obbligo non derogabile del datore di lavoro (articolo 17 - comma 1, lettera a). All'articolo 28 "Oggetto della valutazione dei rischi" è specificato che:

"1) la valutazione dei rischi di cui all'articolo 17, comma 1, lettera a), anche nella scelta delle attrezzature di lavoro e delle sostanze o dei preparati chimici impiegati, nonché nella sistemazione dei luoghi di lavoro, deve riguardare tutti i rischi per la sicurezza e la salute dei lavoratori, ivi compresi quelli riguardanti gruppi di lavoratori esposti a rischi particolari, tra cui anche quelli collegati allo stress lavoro-correlato, secondo i contenuti dell'accordo europeo dell' 8 ottobre 2004, e quelli riguardanti le lavoratrici in stato di gravidanza, secondo quanto previsto dal decreto legislativo 26 marzo 2001, n. 151, nonché quelli connessi alle differenze di genere, all'età, alla provenienza da altri Paesi.

2) Il documento di cui all'articolo 17, comma 1, lettera a), redatto a conclusione della valutazione, deve avere data certa e contenere:

a) una relazione sulla valutazione di tutti i rischi per la sicurezza e la salute durante l'attività lavorativa, nella quale siano specificati i criteri adottati per la valutazione stessa;

b) l'indicazione delle misure di prevenzione e di protezione attuate e dei dispositivi di protezione individuali adottati, a seguito della valutazione di cui all'articolo 17, comma 1, lettera a);

c) il programma delle misure ritenute opportune per garantire il miglioramento nel tempo dei livelli di sicurezza;

d) l'individuazione delle procedure per l'attuazione delle misure da realizzare, nonché dei ruoli dell'organizzazione aziendale che vi debbono provvedere, a cui devono essere assegnati unicamente soggetti in possesso di adeguate competenze e poteri;

e) l'indicazione del nominativo del responsabile del servizio di prevenzione e protezione, del rappresentante dei lavoratori per la sicurezza o di quello territoriale e del medico competente che ha partecipato alla valutazione del rischio;

f) l'individuazione delle mansioni che eventualmente espongono i lavoratori a rischi specifici che richiedono una riconosciuta capacità professionale, specifica esperienza, adeguata formazione e addestramento.

L'articolo 29 "Modalità di effettuazione della valutazione dei rischi" sancisce quanto segue.

"1. Il datore di lavoro effettua la valutazione ed elabora il documento di cui all'articolo 17, comma 1, lettera a), in collaborazione con il responsabile del servizio di prevenzione e protezione e il medico competente, nei casi di cui all'articolo 41", (la valutazione è eseguita anche con il medico competente quando i lavoratori sono esposti in ragione della propria attività lavorativa a rischi che richiedono l'accertamento del loro status di salute mediante l'esecuzione della sorveglianza sanitaria di cui all'articolo 41 del Testo Unico).

2. Le attività di cui al comma 1 sono realizzate previa consultazione del rappresentante dei lavoratori per la sicurezza.

3. La valutazione e il documento di cui al comma 1 debbono essere rielaborati, nel rispetto delle modalità di cui ai commi 1 e 2, in occasione di modifiche del processo produttivo o dell'organizzazione del lavoro significative ai fini della salute e della sicurezza dei lavoratori, o in relazione al grado di evoluzione della tecnica, della prevenzione e della protezione o a seguito di infortuni significativi o quando i risultati della sorveglianza sanitaria ne evidenzino la necessità. A seguito di tale rielaborazione, le misure di prevenzione debbono essere aggiornate.

4. Il documento di cui all'articolo 17, comma 1, lettera a), e quello di cui all'articolo 26, comma 3, Documento Unico di Valutazione dei Rischi da Interferenze (DUVRI), devono essere custoditi presso l'unità produttiva alla quale si riferisce la valutazione dei rischi [9].

Nell'ambito della valutazione dei rischi per la sicurezza e la salute nei luoghi di lavoro il Decreto Legislativo 81/08 e s.m.i. disciplina il rischio di esposizione ad asbesto al Titolo IX, Capo III (Protezione dai rischi connessi all'esposizione ad asbesto).

La finalità di tale valutazione ha lo scopo di stabilire se i lavoratori sono esposti in ragione della propria mansione a fibre di asbesto. Detta valutazione tende ad accertare il livello di esposizione alla polvere proveniente da materiali/manufatti che possono contenere asbesto, individuando eventualmente i punti di emissione di dette polveri ed i punti a

maggior probabilità di rischio delle aree lavorative anche se tale individuazione non è sempre possibile.

Per le valutazioni tecniche e per attivare le conseguenti misure di cautela previste dalla vigente normativa si dovrebbe fare riferimento alle informazioni sui rischi specifici esistenti nel sito di oggetto di indagine, fornite dal responsabile dello stesso o suo delegato (se esistenti), in relazione alla propria attività, e a dati pregressi, tutto ciò preventivamente alla programmazione dell'attività. Tale iter può risultare di difficile applicazione per le tempistiche necessarie e difficoltà intrinseche.

A seguito di quanto sopra, è opportuno che vengano attuate le azioni seguenti:

• effettuare formazione ed informazione preventiva relativamente ai rischi per la salute dovuti all'esposizione alla polvere proveniente dall'asbesto o dei materiali contenenti asbesto, le specifiche norme igieniche da osservare, le modalità di pulitura e di uso degli indumenti protettivi e dei mezzi individuali di protezione e le misure di precauzione particolari da prendere per ridurre al minimo l'esposizione;

• adottare misure tecniche, organizzative e procedurali specifiche, quali l'impiego di quantitativi analitici di matrici non superiori alle necessità e la cura nel non accumularli sul luogo di lavoro, la gestione delle lavorazioni in modo che non vi sia emissione di polvere nell'aria, la conservazione e il trasporto dell'asbesto dei materiali che lo contengono in adeguati imballaggi chiusi; sono da programmare, se ritenuto necessario, misurazioni della concentrazione della polvere nell'aria;

• mettere a disposizione dei lavoratori adeguati indumenti di lavoro o protettivi;

• rimuovere gli scarti ed i residui delle lavorazioni dal luogo di lavoro il più presto possibile in appositi imballi chiusi e non deteriorabili, su cui è apposta un'etichetta indicante che contengono asbesto;

• curare la pulizia del materiale utilizzato per campionamenti ed analisi ed attuare opportune procedure di vestizione e svestizione dei DPI da parte degli operatori.

Come previsto dall'art. 248 del D.Lgs. 81/08, prima di intraprendere lavori di demolizione o di manutenzione, il datore di lavoro deve adottare anche chiedendo

informazioni ai proprietari dei locali, ogni misura necessaria volta ad individuare la presenza di materiali a potenziale contenuto d'asbesto.

Se vi è il minimo dubbio sulla presenza di asbesto in un materiale o in una costruzione, il datore di lavoro provvede ad applicare le disposizioni previste dal capo III del D.Lgs 81/08 e s.m.i.

Come previsto al comma 1 dell'art. 249 del D.Lgs. 81/08, il datore di lavoro deve valutare i rischi dovuti alla polvere proveniente dall'asbesto e dai materiali contenenti asbesto, al fine di stabilire la natura, il grado dell'esposizione e le misure preventive e protettive da attuare.

I datori di lavoro provvedono affinché nessun lavoratore sia esposto a una concentrazione di asbesto nell'aria superiore al valore limite di 0,1 ff/cm^3. Quando il valore viene superato, il datore di lavoro individua le cause del superamento e adotta il più presto possibile le misure appropriate per ovviare alla situazione.

Il lavoro può proseguire nella zona interessata solo se vengono prese misure adeguate alla protezione dei lavoratori interessati. Per verificare l'efficacia delle misure prese, il datore di lavoro procede immediatamente ad una nuova determinazione della concentrazione di fibre di asbesto nell'aria. In ogni caso, se l'esposizione non può essere ridotta con altri mezzi è necessario l'uso di un dispositivo di protezione individuale delle vie respiratorie con fattore di protezione operativo tale da garantire tutte le condizioni previste dall'articolo 251, comma 1, lettera b); l'utilizzo dei DPI deve essere intervallato da periodi di riposo adeguati all'impegno fisico richiesto dal lavoro; l'accesso alle aree di riposo deve essere preceduto da idonea decontaminazione di cui all'articolo 256, comma 4, lettera d). Nell'ipotesi di cui al comma 4, il datore di lavoro, previa consultazione con i lavoratori o i loro rappresentanti, assicura i periodi di riposo necessari, in funzione dell'impegno fisico e delle condizioni climatiche [10].

In particolare, tra le disposizioni di cui al Titolo IX Capo III del Testo Unico sono di fondamentale importanza gli articoli 250, 251, 255, 256, 259 e 260.

- Art. 250 – Notifica: ai comma 1 e 2 di tale articolo è stabilito che prima dell'inizio dei lavori comportanti l'esposizione ad asbesto il datore di lavoro presenta una notifica all'organo di vigilanza competente per territorio contenente: a)

ubicazione del cantiere, b) tipi e quantitativi di asbesto manipolati, c) attività e procedimenti applicati, d) numero di lavoratori interessati, e) data di inizio dei lavori e relativa durata, f) misure adottate per limitare l'esposizione dei lavoratori all'asbesto.

- Art. 251 – Misure di prevenzione e protezione:

  1) In tutte le attività lavorative (manutenzione, rimozione, incapsulamento, bonifica di MCA, smaltimento e trattamento di RCA) comportanti l'esposizione ad asbesto la concentrazione nell'aria della polvere di tale minerale nel luogo di lavoro deve essere ridotta al minimo e, in ogni caso, al di sotto del valore limite di 0,1 ff/cm^3, in particolare mediante le seguenti misure:

  a) il numero dei lavoratori esposti o che possono essere esposti alla polvere proveniente dall'asbesto o da materiali contenenti asbesto deve essere limitato al numero più basso possibile;

  b) i lavoratori esposti devono sempre utilizzare dispositivi di protezione individuale (DPI) delle vie respiratorie con fattore di protezione operativo adeguato alla concentrazione di asbesto nell'aria. La protezione deve essere tale da garantire all'utilizzatore in ogni caso che la stima della concentrazione di asbesto nell'aria filtrata, ottenuta dividendo la concentrazione misurata nell'aria ambiente per il fattore di protezione operativo, sia non superiore ad un decimo del valore limite (0,01 ff/cm^3);

  c) l'utilizzo dei DPI deve essere intervallato da periodo di riposo adeguati all'impegno fisico richiesto dal lavoro, l'accesso alle aree di riposo deve essere preceduto da idonea decontaminazione;

  d) per la protezione dei lavoratori addetti alle lavorazioni che aumentano significativamente il rischio di esposizione a polveri di asbesto, si adottano i DPI con le caratteristiche di cui sopra;

  e) i processi lavorativi devono essere concepiti in modo tale da evitare di produrre polvere di asbesto o, se ciò non è possibile, da evitare emissione di polvere di asbesto nell'aria;

  f) tutti i locali e le attrezzature per il trattamento dell'asbesto devono poter essere sottoposti a regolare pulizia e manutenzione;

g) l'asbesto o i materiali che rilasciano polvere di asbesto o che contengono asbesto devono essere stoccati e trasportati in appositi imballaggi chiusi;

h) i rifiuti devono essere raccolti e rimossi dal luogo di lavoro il più presto possibile in appropriati imballaggi chiusi su cui sarà apposta un'etichettatura indicante che contengono asbesto. Detti rifiuti devono essere successivamente trattati in conformità alla vigente normativa in materia di rifiuti pericolosi.

- Art. 255 – Operazioni lavorative particolari

  1. Nel caso di determinate operazioni lavorative in cui, nonostante l'adozione di misure tecniche preventive per limitare la concentrazione di asbesto nell'aria, è prevedibile che questa superi il valore limite di cui all'articolo 254, il datore di lavoro adotta adeguate misure per la protezione dei lavoratori addetti, ed in particolare:

  a) fornisce ai lavoratori un adeguato dispositivo di protezione delle vie respiratorie e altri dispositivi di protezione individuali tali da garantire le condizioni previste dall'articolo 251, comma 1, lettera b);

  b) provvede all'affissione di cartelli per segnalare che si prevede il superamento del valore limite di esposizione;

  c) adotta le misure necessarie per impedire la dispersione della polvere al di fuori dei locali o luoghi di lavoro;

  d) consulta i lavoratori o i loro rappresentanti di cui all'articolo 46 sulle misure da adottare prima di procedere a tali attività.

- Art. 256 – Lavori di rimozione o demolizione dell'asbesto:

  1. I lavori di demolizione o di rimozione dell'asbesto possono essere effettuati solo da imprese rispondenti ai requisiti di cui all'articolo 212 del decreto legislativo 3 aprile 2006, n. 152.

  2. Il datore di lavoro, prima dell'inizio di lavori di demolizione o di rimozione dell'asbesto o di materiali contenenti asbesto da edifici, strutture, apparecchi e impianti, nonché dai mezzi di trasporto, predispone un piano di lavoro.

  3. Il piano di cui al comma 2 prevede le misure necessarie per garantire la sicurezza e la salute dei lavoratori sul luogo di lavoro e la protezione dell'ambiente esterno.

4. Il piano, in particolare, prevede e contiene informazioni sui seguenti punti:

a) rimozione dell'asbesto o dei materiali contenenti asbesto prima dell'applicazione delle tecniche di demolizione, a meno che tale rimozione non possa costituire per i lavoratori un rischio maggiore di quello rappresentato dal fatto che l'asbesto o i materiali contenenti asbesto vengano lasciati sul posto;

b) fornitura ai lavoratori di idonei dispositivi di protezione individuale;

c) verifica dell'assenza di rischi dovuti all'esposizione all'asbesto sul luogo di lavoro, al termine dei lavori di demolizione o di rimozione dell'asbesto;

d) adeguate misure per la protezione e la decontaminazione del personale incaricato dei lavori;

e) adeguate misure per la protezione dei terzi e per la raccolta e lo smaltimento dei materiali;

f) adozione, nel caso in cui sia previsto il superamento dei valori limite di cui all'articolo 254, delle misure di cui all'articolo 255, adattandole alle particolari esigenze del lavoro specifico;

g) natura dei lavori, data di inizio e loro durata presumibile;

h) luogo ove i lavori verranno effettuati;

i) tecniche lavorative adottate per la rimozione dell'asbesto;

l) caratteristiche delle attrezzature o dispositivi che si intendono utilizzare per attuare quanto previsto dalla lettera d) ed e).

5. Copia del piano di lavoro è inviata all'organo di vigilanza, almeno 30 giorni prima dell'inizio dei lavori. Se entro il periodo di cui al precedente capoverso l'organo di vigilanza non formula motivata richiesta di integrazione o modifica del piano di lavoro e non rilascia prescrizione operativa, il datore di lavoro può eseguire i lavori. L'obbligo del preavviso di trenta giorni prima dell'inizio dei lavori non si applica nei casi di urgenza. In tale ultima ipotesi, oltre alla data di inizio, deve essere fornita dal datore di lavoro indicazione dell'orario di inizio delle attività.

6. L'invio della documentazione di cui al comma 5 sostituisce gli adempimenti di cui all'articolo 250 (obbligo di notifica).

7. Il datore di lavoro provvede affinché i lavoratori o i loro rappresentanti abbiano accesso alla documentazione di cui al comma 4.

- Art. 259 – Sorveglianza sanitaria: ai commi 1,2,3 e 4 è sancito che:
  1. i lavoratori addetti alle opere di manutenzione, rimozione dell'asbesto o dei materiali contenenti asbesto, smaltimento e trattamento dei relativi rifiuti, nonché bonifica delle aree interessate, prima di essere adibiti allo svolgimento dei suddetti lavori e periodicamente, almeno una volta ogni tre anni, o con periodicità fissata dal medico competente, sono sottoposti a sorveglianza sanitaria finalizzata anche a verificare la possibilità di indossare dispositivi di protezione respiratoria durante il lavoro.
  2. I lavoratori che durante la loro attività sono stati iscritti anche una sola volta nel registro degli esposti sono sottoposti ad una visita medica all'atto della cessazione del rapporto di lavoro; in tale occasione il medico competente deve fornire al lavoratore le indicazioni relative alle prescrizioni mediche da osservare ed all'opportunità di sottoporsi a successivi accertamenti sanitari.
  3. Gli accertamenti sanitari devono comprendere almeno l'anamnesi individuale, l'esame clinico generale ed in particolare del torace, nonché esami della funzione respiratoria.
  4. Il medico competente, sulla base dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche e dello stato di salute del lavoratore, valuta l'opportunità di effettuare altri esami quali la citologia dell'espettorato, l'esame radiografico del torace o la tomodensitometria. Ai fini della valutazione dell'esposizione ad asbesto il medico competente privilegia gli esami non invasivi e quelli per i quali è documentata l'efficacia diagnostica.

- Art. 260: Registro di esposizione e cartelle sanitarie e di rischio. Al comma 1 è sancito che il datore di lavoro, per i lavoratori esposti ad asbesto, che nonostante le misure di contenimento della dispersione di fibre nell'ambiente e l'uso di idonei DPI, nella valutazione dell'esposizione accerta che l'esposizione è stata superiore a quella di 0,01 ff/cm^3, e qualora si siano trovati ad affrontare un'esposizione non prevedibile all'asbesto, li iscrive nel registro degli esposti al rischio asbesto e ne invia copia agli organi di vigilanza e all'INAIL. L'iscrizione nel registro deve

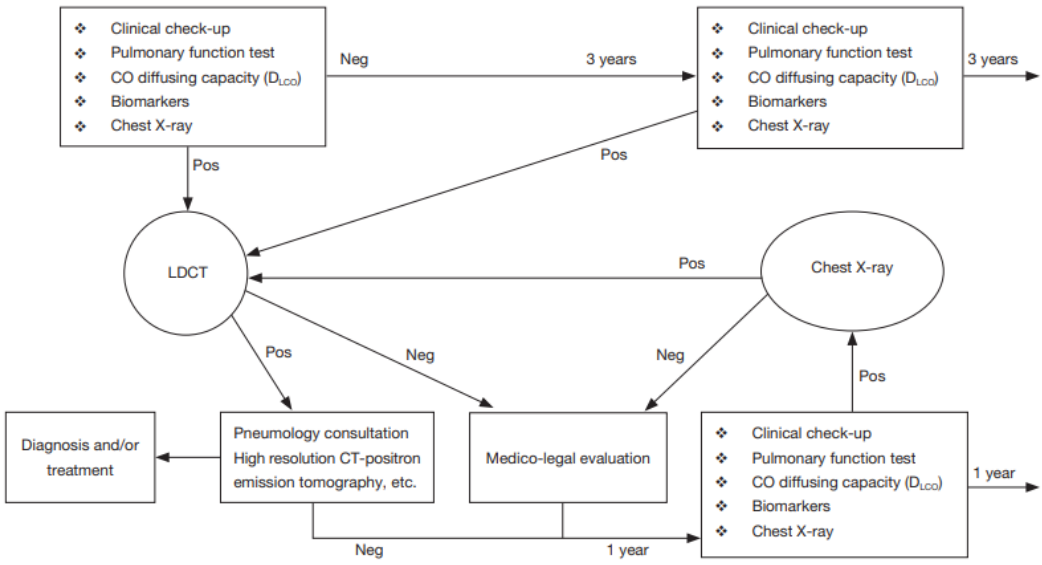
intendersi come temporanea dovendosi perseguire l'obiettivo della non permanete condizione di esposizione superiore a 0,01 ff/cm^3 [9].

3.1 Biomarcatori nella prevenzione e nel monitoraggio dei lavoratori esposti all'asbesto

Da un punto di vista preventivo le persone ad alto rischio di cancro possono essere ricercate attraverso due approcci differenti: programmi di screening e sorveglianza sanitaria. In generale, lo screening mira a diagnosticare il cancro o le sue lesioni precursori in soggetti apparentemente sani e asintomatici per mezzo di test (ad es. esame del sangue occulto nelle feci per il cancro del colon-retto), esami (es. Pap test per il cancro cervicale), imaging (ad es. mammografia per il cancro alla mammella) o altre procedure che possono essere applicate rapidamente e che siano ampiamente accessibili dalla popolazione target. La diagnosi di cancro allo stadio iniziale di un soggetto asintomatico è di solito l'unico obiettivo dell'intero programma. Al contrario, per "sorveglianza sanitaria", si intende un sistema di diversi controlli sanitari in corso volti a soddisfare una gamma di ambiti più ampia. Nel caso dei lavoratori dell'asbesto, gli obiettivi dei programmi di sorveglianza non è solo la diagnosi precoce delle neoplasie maligne del polmone ma anche la diagnosi di malattie polmonari benigne indotte dall'asbesto e qualsiasi altra patologia clinica (che inducono ad es. a smettere di fumare e promuovere la vaccinazione contro il pneumococco), medico-legale (come ad es. la compensazione) o finalità epidemiologiche [119]. Secondo le linee guida ATS, per identificare l'insorgenza di malattie toraciche benigne correlate all'asbesto, le persone che sono state esposte per un minimo di 10 anni all'asbesto anche senza una malattia apparente, dovrebbero sottoporsi ad un monitoraggio preventivo attraverso film toracici e test respiratori volti a determinare la funzionalità polmonare ogni 3-5 anni [120]. Sebbene molti lavoratori di tutto il mondo siano stati periodicamente esposti all'asbesto in passato ed ora sono attualmente monitorati tramite gli esami della radiografia del torace e della tomografia computerizzata (TC), ci sono ancora inadeguate evidenze di alcuna efficacia dell'uso di queste tecniche per la diagnosi del cancro toracico. Finora, gli screening per le neoplasie toraciche mediante radiografia periodica del torace o la TC nelle persone esposte non sono stati raccomandati [120, 121]. La tomografia computerizzata ad alta risoluzione o a basse dosi è stata proposta solo come procedura diagnostica di seconda

linea ogni volta che il film del torace risultava alterato. Tuttavia, recentemente il National Lung Screening Trial (NLST) [39] ha dimostrato che attraverso l'uso della TC annuale a basse dosi (LDCT) in ex fumatori o attuali ad alto rischio si verifica una riduzione del tasso di mortalità dovuto al cancro polmonare, la stessa suggerisce che i soggetti che si trovano sulla soglia di rischio stabilita per la partecipazione al NLST o al di sopra della stessa, indipendentemente dalla natura del rischio (determinato esclusivamente dall'asbesto o dall'effetto più che aggiuntivo dell'esposizione combinata all'asbesto e al fumo), potrebbero trarre vantaggio dall'uso della NLST per essere iscritti a programmi di monitoraggio dedicati (criteri Helsinki 2014) [122]. Il protocollo periodico degli esami radiologici dovrebbe essere impostato su un rapporto rischio/beneficio, considerando sia il rischio intrinseco per la salute causato dall'imaging che il rischio sottostante di cancro dovuto possibilmente all'esposizione all'asbesto e ad altri fattori (es. abitudine al fumo). Un esempio esplicativo della sorveglianza sanitaria di una popolazione esposta all'asbesto ad alto rischio è stato segnalato da Guglielmi nel 2012 [123] e mostrato **in Figura 5**.

Figura 5: Un possibile approccio alla sorveglianza sanitaria preventiva dei lavoratori precedentemente esposti all'asbesto. Pos, positivo; Negativo, negativo; LDCT, tomografia computerizzata a basse dosi



Questo protocollo di sorveglianza sanitaria è basato su una dettagliata raccolta di dati storici relativi ai lavori eseguiti tramite l'utilizzo dell'asbesto, finalizzata ad una stratificazione del rischio, esecuzione di test della funzionalità respiratoria, esecuzione

della radiografia toracica e/o LDCT. Insieme a questi esami viene svolto un programma di ricerca per valutare il ruolo di alcuni biomarcatori sierici. La frequenza degli esami radiologici e del dosaggio dei marker può cambiare in base all'andamento (positivo o negativo) del precedente test clinico [119].

A partire dal 2003 quando Robinson e colleghi [88] hanno suggerito l'utilizzo della mesotelina come primo biomarcatore diagnostico la necessità di trovare un biomarcatore affidabile per la diagnosi precoce del MM ha spinto in tal senso la ricerca di tutto il mondo. Da quel momento diversi biomarcatori diagnostici sono stati proposti. Tuttavia, nessuno di loro è stato particolarmente efficace ossia caratterizzato dalla necessaria combinazione di sensibilità e specificità per legittimarli nell'uso clinico preventivo e traduttivo. Per questo motivo, alcuni studi hanno iniziato ad indagare l'utilità di combinare diversi biomarcatori scelti tra i più promettenti. Una delle prime prove della efficacia di questo approccio è stata fornita da uno studio pubblicato nel 2011 a dimostrazione di un miglioramento significativo delle prestazioni diagnostiche combinando la mesotelina sierica ed il dosaggio plasmatico di OPN [124]. Il miglior risultato è stato dato dalla combinazione di sei biomarcatori: SMRP, OPN plasmatica, interluechina-6 (IL6), vimentina, desmina e fattore crescita degli epatociti (HGF). Quindi, la combinazione di più marcatori potrebbe essere molto utile piuttosto che l'uso di singoli marcatori nella diagnosi del MM [119].

Il lungo periodo di latenza insieme alla possibilità di identificare popolazioni molto ben definite ad alto rischio per lo sviluppo del cancro, poiché l'asbesto è quasi l'unico fattore eziologico, fanno del MM un tumore paradigmatico per testare biomarcatori di diagnosi precoce. Pertanto, biomarcatori sensibili e specifici per il MM sono urgentemente necessari per lo screening dei soggetti esposti all'asbesto, dal momento che i pazienti con diagnosi precoce possono beneficiare di una maggiore sopravvivenza. Tuttavia, biomarcatori per la diagnosi precoce di routine e lo screening non sono ancora disponibili. Infatti, l'SMRP, che è il marcatore sierico più ampiamente valutato per la prima diagnosi di mesotelioma maligno, anche se del tutto specifico, ha mostrato una sensibilità relativamente scarsa. Anche altri biomarcatori (es. OPN, MPF, acido ialuronico, ecc.) su cui l'attenzione è stata guidata dalla maggior parte dei ricercatori hanno mostrato di mancare di adeguata specificità o sensibilità. Alcuni biomarcatori del mesotelioma recentemente scoperti sono presunti molto promettenti (ad es. Fibulina-3, HMGB,

miRNA) in quanto presentano una migliore prestazione diagnostica in confronto a quelli più “tradizionali”, ma necessitano di ulteriori conferme. In particolare, HMGB, se confermato in una popolazione più ampia e altri biomarcatori se confermati da gruppi di ricerca indipendenti, potrebbero essere molto utili anche come marker di esposizione all'asbesto. Secondo i Criteri di Helsinki del 2014 per la diagnosi e l'attribuzione, alcuni dei biomarcatori studiati sono promettenti ma comunque necessitano di ulteriori conferme attraverso la sperimentazione in popolazioni più ampie e/o in screening longitudinali di individui esposti all'asbesto piuttosto che singoli riferimenti di valutazione. Coerentemente con questo punto di vista, il terzo Consenso Nazionale Italiano sul Mesotelioma, tenutosi a Bari nel giugno 2015, ha dichiarato che sebbene allo stato attuale la determinazione della mesotelina circolante non è consigliato come strumento di screening di routine, dovrebbe essere incoraggiato all'interno di un contesto di ricerca [119]. Nonostante queste affermazioni che alcuni autori suggeriscono, specialmente sui marcatori con elevata specificità, o quando questi sono inaspettatamente aumentati o mostrano una tendenza all'aumento all'interno di saggi seriali, i biomarcatori sono catalogati nel secondo livello di procedure di imaging relative al MM [125]. È comunque importante sottolineare che i risultati molto promettenti ottenuti dalla combinazione di più marcatori possono aumentare la capacità delle prestazioni complessive. Tuttavia, ci sono alcuni problemi relativi sia alla progettazione degli studi che all'interpretazione dei valori dei biomarcatori in coorti di lavoratori esposti all'asbesto, che vale la pena affrontare. È un dato di fatto che il test di diagnosi precoce dovrebbe essere caratterizzato dalla più alta sensibilità e specificità possibile. Tuttavia, è estremamente raro che un singolo biomarcatore possa realizzare entrambi questi requisiti, e la sensibilità e la specificità si riferiscono all'accuratezza del test, ma ovviamente non alla probabilità di accadimento della malattia. Come regola generale dell'epidemiologia, il positivo valore predittivo (PPV), ovvero la percentuale di persone positive al test che effettivamente presenta la malattia, sarà inevitabilmente bassa, nel caso di una malattia rara, anche con test estremamente accurati e precisi. Il MM è una forma rara di cancro nella popolazione generale, dunque, lo screening generalizzato non è ragionevolmente applicabile per eseguire una campagna volta alla diagnosi del MM. Tanto più il rischio di MM è elevato negli individui arruolati per lo screening e migliore sarà il PPV. Perciò, una corretta classificazione dell'esposizione all'asbesto è chiaramente un punto cruciale soprattutto

nella prospettiva di buon auspicio studiata da seguire per verificare il valore delle misurazioni seriali dei biomarcatori. In secondo luogo, quando testato in individui ad alto rischio, è preferibile istituire un punto di cut-off dei presunti biomarcatori di diagnosi precoce, favorendo la specificità a scapito della sensibilità, al fine di minimizzare il tasso di falsi positivi e il conseguente disagio psicologico, nonché l'aumento dei non necessari esami diagnostici. Si precisa anche che nell'interpretazione dei valori dei biomarcatori dovremmo sempre tenere conto per quanto possibile dei fattori confondenti (es. filtrazione glomerulare, indice di massa corporea e aplotipo genetico specifico) e che la maggior parte del credito deve essere visionato nell'ottica di una tendenza crescente e non nell'ottica di un singolo occasionale aumento di valore. Poiché il MM ha un inizio rapido vi è un ritardo da 6 a 12 mesi in merito al riscontro della sua diagnosi e perciò la ricerca dei biomarcatori di diagnosi precoce dovrebbe essere indirizzata alla scoperta di test più efficaci. In conclusione, le ricerche aggiornate suggeriscono che il ruolo prognostico insieme a quello di monitoraggio consolidato dei biomarcatori nel sangue, specialmente se combinati in un pannello specifico, sono molto promettenti anche nel campo della prevenzione e non solo, dunque la ricerca è altamente raccomandabile [119].

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

[1] S. Clarelli, «Storia dell'asbesto,» ASSOASBESTO, 1999. [Online]. Available: http://www.assoamianto.it/storia_amianto.htm. [Consultato il giorno 01 Luglio 2022].

[2] S. Clarelli, «I tipi di asbesto,» ASSOASBESTO, 1999. [Online]. Available: https://www.assoamianto.it/amianto.htm. [Consultato il giorno 01 Luglio 2022].

[3] IARC, «A review of human carcinogens.,» *Arsenic, metal, fibres, and dusts,* vol. 100 C, pp. 219 - 294, 2012.

[4] E. Bonanni, «Asbesto - amianto,» Osservatorio Nazionale Asbesto, 13 Luglio 2017. [Online]. Available: https://www.osservatorioamianto.com/asbesto-amianto/. [Consultato il giorno 01 Luglio 2022].

[5] S. Clarelli, «Home page,» ASSOASBESTO, 1999. [Online]. Available: http://www.assoamianto.it/indice.htm. [Consultato il giorno 01 Luglio 2022].

[6] S. Clarelli, «Utilizzo dell'asbesto,» ASSOASBESTO, 1999. [Online]. Available: http://www.assoamianto.it/utilizzo_dell.htm. [Consultato il giorno 01 Luglio 2022].

[7] S. Clarelli, «ASBESTO. Guida operativa alla gestione del rischio: documentazione e criteri per la scelta degli operatori.,» *Ambiente & Sicurezza,* vol. 10, n. 01, pp. 12 - 53, 2010.

[8] Costa, «Decreto Ministeriale 06/09/1994,» Ministero Della Salute, 06 Settembre 1994. [Online]. Available: https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1994/09/20/094A5917/sg. [Consultato il giorno 05 Luglio 2022].

[9] G. Amato e F. Di Fiore, «Testo Unico Salute e Sicurezza,» Gennaio 2020. [Online]. Available: https://www.ispettorato.gov.it/it-it/in-evidenza/Documents/Testo-unico-salute-sicurezza-gennaio-2020.pdf. [Consultato il giorno 05 Luglio 2022].

[10] ISPRA, «Manuale operativo per la valutazione del rischio asbesto nelle agenzie ambientali,» 22 Aprile 2015. [Online]. Available: https://www.isprambiente.gov.it/it/pubblicazioni/manuali-e-linee-guida/manuale-operativo-per-la-valutazione-del-rischio-amianto-nelle-agenzie-ambientali. [Consultato il giorno 15 Luglio 2022].

[11] C. Paolillo, «I parametri di qualità delle acque,» 6 Ottobre 2016. [Online]. Available:

https://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/acquepotabili/parametri/Val_Amianto_documento_completo.pdf. [Consultato il giorno 15 Luglio 2022].

[12] S. Clarelli, «Smaltimento dei rifiuti contenenti asbesto,» ASSOASBESTO, Febbraio 1999. [Online]. Available: http://www.assoamianto.it/smaltimento_dei_rifiuti_contenen.htm. [Consultato il giorno 15 Luglio 2022].

[13] S. Markowitz, «Asbestos-related lung cancer and malignant mesothelioma of the pleura: Selected current issues.,» *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine,* vol. 36, n. 03, pp. 334 - 346, 2015.

[14] A. Baldys e A. E. Aust, «Role of Iron in Inactivation of Epidermal Growth Factor Receptor after Asbestos Treatment of Human Lung and Pleural Target Cells,» *American Journal of Respiratory Cells and Molecular Biology (AJRCMB),* vol. 32, n. 05, pp. 436 - 442, 2004.

[15] A. Aljandali, H. Pollack e A. Yeldandi, «Asbestos causes apoptosis in alveolar epithelial cells: Role of iron-induced free radicals,» *Translational Research; Journal of Laboratory and Clinical Medicine,* vol. 137, n. 05, pp. 330 - 339, 2001.

[16] D. Upadhyay e D. Kamp, «Asbestos-Induced Pulmonary Toxicity: Role of DNA Damage and Apoptosis,» *Experimental Biology and Medicine,* vol. 228, n. 06, pp. 650 - 659, 2003.

[17] G. Liu, P. Cheresh e D. Kamp, «Molecular Basis of Asbestos-Induced Lung Disease,» *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease,* vol. 08, pp. 161 - 187, 2013.

[18] C. Norbet, A. Joseph e S. Rossi, «Asbestos-Related Lung Disease: A Pictorial Review,» *Current Problems in Diagnostic Radiology,* vol. 44, n. 04, pp. 371 - 382, 2015.

[19] D. Ospina, V. Villegas, G. Rodriguez-Leguizamon e M. Rondon-Lagos, «Analyzing biological and molecular characteristics and genomic damage induced by exposure to asbestos,» *Cancers Management and Research,* vol. 11, pp. 4997 - 5012, 2019.

[20] S. X. L. Huang, M. Jaurand, D. Kamp, J. Whysner e T. Hei, «Role of Mutagenicity in Asbestos Fiber-Induced Carcinogenicity and Other Diseases,» *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B,* vol. 14, n. 1 - 4, pp. 179 - 245, 2011.

[21] B. Mossman, M. Lippmann, T. Hesterberg, K. Kelsey, A. Barchowsky e J. Bonner, «Pulmonary Endpoints (Lung Carcinomas and Asbestosis) Following

Inhalation Exposure to Asbestos,» *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B,* vol. 14, n. 1 - 4, pp. 76 - 121, 2011.

[22] S. Murthy, A. Ryan, C. He, R. Mallampalli e C. AB, «Rac1-mediated Mitochondrial H2O2 Generation Regulates MMP-9 Gene Expression in Macrophages via Inhibition of SP-1 and AP-1*,» *Journal of Biological Chemistry (JBC); PubMed,* vol. 285, n. 32, pp. 25062 - 25073, 2010.

[23] C. He, S. Murthy, M. McCormick, D. Spitz, A. Ryan e A. Carter, «Mitochondrial Cu,Zn-Superoxide Dismutase Mediates Pulmonary Fibrosis by Augmenting H2O2 Generation*,» *Journal of Biological Chemistry (JBC),* vol. 286, n. 17, pp. 15597 -1 5607, 2011.

[24] O. Bulgakova, A. Kussainova, A. Kausbekova e R. Bersimbaev, «The free-circulating mtDNA copies number in plasma of patients with NSCLC,» *Annals of Oncology,* vol. 30, n. 09, p. 467, 2019.

[25] R. Bersimbaev, O. Bulgakova, A. Aripova, A. Kussainova e O. Ilderbayev, «Role of microRNAs in Lung Carcinogenesis Induced by Asbestos,» *Personalized medicine ,* vol. 11, n. 97, p. 23, 2021.

[26] E. Bonanni, «Malattie da asbesto,» Osservatorio Nazionale Asbesto, 13 Luglio 2017. [Online]. Available: https://www.osservatorioamianto.com/patologie/tumore-alle-ovaie/. [Consultato il giorno 15 Luglio 2022].

[27] S. M. Certelli, «Malattie - asbesto,» Osservatorio Nazionale Amianto, 08 Marzo 2022. [Online]. Available: https://onaresponsabilitamedica.it/malattie-asbesto/. [Consultato il giorno 15 Luglio 2022].

[28] M. Musti, E. Kettunen, S. Dragonieri, P. Lindholm, D. Cavone, G. Serio e S. Knuutila, «Cytogenetic and molecular genetic changes in malignant mesothelioma,» *Cancer Genet Cytogenet,* vol. 170, n. 01, pp. 9-15, 2006.

[29] H. Shin, D. Shin, E. Tarco e N. Sneige, «Detection of numerical aberrations of chromosomes 7 and 9 in cytologic specimens of pleural malignant mesothelioma,» *Cancer,* vol. 99, n. 04, pp. 233 - 239, 2003.

[30] A. Scherpereel, P. Astoul, P. Baas, T. Berghmans, H. Clayson, P. de Vuyst, H. Dienemann, F. Galateau–Salle, C. Hennequin, G. Hillerdal, C. Le Péchoux, L. Mutti, J. Pairon, R. Stahel, P. van Houtte, J. van Meerbeeck, D. Waller e W. Weder, «Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma,» *Eur Respir J.,* vol. 35, n. 03, pp. 479 - 495, 2010.

[31] G. Ceresoli, C. Gridelli e A. Santoro, «Multidisciplinary treatment of malignant pleural mesothelioma,» *Oncologist,* vol. 12, n. 07, pp. 850 - 863, 2007.

[32] G. Scagliotti e S. G., «Advances in diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma,» *Oncology Reviews,* vol. 01, pp. 91 - 102, 2007.

[33] M. Tomasetti e L. Santarelli, «Biomarkers for Early Detection of Malignant Mesothelioma: Diagnostic and Therapeutic Application,» *Cancers,* vol. 02, pp. 523 - 548, 2010.

[34] D. Henderson, J. Rantanen, S. Barnhart, J. Dement, P. De Vuyst, G. Hillerdal, M. Huuskonen, L. Kivisaari, Y. Kusaka, A. Lahdensuo, S. Langård, G. Mowe, T. Okubo, J. Parker, V. Roggli, K. Rödelsperger, J. Rösler, A. Tossavainen e H. Woitowitz, «Consensus Report. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution,» *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health,* vol. 23, n. 04, pp. 311 - 316, 1997.

[35] H. Vainio, P. Oksa, T. Tuomi, T. Vehmas e W. H., «Helsinki Criteria update 2014: asbestos continues to be a challenge for disease prevention and attribution,» *Epidemiologia & Prevenzione,* vol. 40, n. 01, pp. 15 - 19, 2016.

[36] E. Bonanni, «Tumore ai polmoni,» Osservatorio Nazionale Asbesto, 13 Luglio 2017. [Online]. Available: https://www.osservatorioamianto.com/dipartimenti/tumore-ai-polmoni-cura-e-tutela-legale/. [Consultato il giorno 25 Luglio 2022].

[37] E. Bonanni, «Carcinoma polmonare a piccole cellule,» Osservatorio Nazionale Asbesto, 13 Luglio 2017. [Online]. Available: https://www.osservatorioamianto.com/assistenza-carcinoma-polmonare-a-piccole-cellule/. [Consultato il giorno 25 Luglio 2022].

[38] E. Bonanni, «Carcinoma polmonare non a piccole cellule,» Osservatorio Nazionale Asbesto, 13 Luglio 2017. [Online]. Available: https://www.osservatorioamianto.com/assistenza-carcinoma-polmonare-non-a-piccole-cellule/. [Consultato il giorno 25 Luglio 2022].

[39] National Lung Screening Trial Research Team., D. Aberle, A. Adams, C. Berg, W. Black, J. Clapp, R. Fagerstrom, I. Gareen, C. Gatsonis e P. Marcus, «Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening,» *The New England Journal of Medicine,* vol. 365, n. 05, pp. 395 - 409, 2011.

[40] H. De Koning, C. van der Aalst, P. de Jong, E. Scholten, K. Nackaerts, M. Heuvelmans, J. Lammers, C. Weenink, U. Yousaf-Khan, N. Horeweg, S. Westeinde e M. Prokop, «Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT

Screening in a Randomized Trial,» *New England Journal of Medicine,* vol. 382, n. 06, pp. 503 - 513, 2020.

[41] A. Cassidy, J. Myles, M. van Tongeren, R. Page, T. Liloglou, S. Duffy e J. Field, «The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer,» *British Journal of Cancer,* vol. 98, n. 02, pp. 270 - 276, 2008.

[42] M. Ollier, A. Chamoux, G. Naughton, B. Pereira e F. Dutheil, «Chest CT Scan Screening for Lung Cancer in Asbestos Occupational Exposure,» *CHEST Journal,* vol. 145, n. 06, pp. 1339 - 1346, 2014.

[43] P. Maisonneuve, C. Rampinelli, R. Bertolotti, A. Misotti, F. Lococo, M. Casiraghi, L. Spaggiari, M. Bellomi, P. Novellis e M. Solinas, «Low-dose computed tomography screening for lung cancer in people with workplace exposure to asbestos.,» *Lung Cancer Journal,* vol. 131, pp. 23 - 30, 2019.

[44] S. B. Markowitz, «Lung Cancer Screening in Asbestos-Exposed Population,» *Environmental Research and Public Health,* vol. 19, n. 05, pp. 1- 15, 2022.

[45] L. Fazzo, A. Binazzi, D. Ferrante, G. Minelli, D. Consonni, L. Bauleo, C. Bruno, M. Bugani, M. De Santis, I. Iavarone, C. Magnani, E. Romeo, A. Zona, M. Alessi, P. Comba e A. Marinaccio, «Burden of Mortality from Asbestos-Related Diseases in Italy,» *Environmental Research and Public Health,* vol. 18, n. 19, pp. 1 - 14, 2021.

[46] GBD 2017. Risk Factors Collaborators., «Global, regional and national comparative risk assessment of 84 behavioural,environmental,occupational and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories,1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017,» *The Lancet,* vol. 392, pp. 1923 - 1994, 2018.

[47] A. Olsson, R. Vermeulen, J. Schuz, H. Kromhout, B. Pesch, S. Peters, T. Behrens, L. Portengen, D. Mirabelli e P. Gustavsson, «Exposure–Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case–Control Studies,» *Epidemiology Journal,* vol. 28, n. 02, pp. 288 - 299, 2017.

[48] INAIL, «Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM) - VI rapporto - Inail,» 25 Settembre 2018. [Online]. Available: https://www.inail.it/cs/internet/comunicazione/pubblicazioni/catalogo-generale/pubbl-registro-nazionale-mesoteliomi-6-rapporto.html. [Consultato il giorno 20 Agosto 2022].

[49] A. Marinaccio, A. Scarselli, A. Binazzi, M. Mastrantonio, P. Ferrante e S. Iavicoli, «Magnitude of asbestos-related lung cancer mortality in Italy,» *British Journal of Cancer (JBC),* vol. 99, pp. 173 - 175, 2008.

[50] M. Albin, C. Magnani, S. Krstev, E. Rapiti e I. Shefer, «Asbestos and cancer: An overview of current trends in Europe,» *Environmental Helath Perspectives (EHP),* vol. 107, n. 02, pp. 289 - 298, 1999.

[51] V. McCormack, J. Peto, G. Byrnes, K. Straif e P. Boffetta, «Estimating the asbestos-related lung cancer burden from mesothelioma mortality,» *British Journal of Cancer (JBC),* vol. 106, pp. 575 - 584, 2012.

[52] E. Moon, M. Son, Y.-W. Jin, S. Park e W. Lee, «Variations of Lung Cancer Risk from Asbestos Exposure: Impact on Estimation of Population Attributable Fraction,» *J-STAGE,* vol. 51, n. 01, pp. 128 - 133, 2013.

[53] Biomarkers Definitions Working Group., «Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework,» *Clinical Pharmacology & Therapeutics,* vol. 69, n. 03, pp. 89 - 95, 2001.

[54] M. Jaurand, «Mechanisms of fiber-induced genotoxicity,» *Environmental Health Perspectives (EHP),* vol. 105, n. 05, pp. 1073 - 1084, 1997.

[55] K. Unfried, C. Schurkes e J. Abel, «Distinct spectrum of mutations induced by crocidolite asbestos: clue for 8-hydroxydeoxyguanosine-dependent mutagenesis in vivo,» *Cancer Research,* vol. 62, n. 01, pp. 99 - 104, 2002.

[56] B. Halliwell, «Oxidative stress and cancer: have we moved forward?,» *The Biochemical Journal,* vol. 401, n. 01, pp. 1 - 11, 2007.

[57] B. Halliwell, «Can oxidative DNA damage be used as a biomarker of cancer risk in humans? Problems, resolutions and preliminary results from nutritional supplementation studies,» *Free Radical Research,* vol. 29, n. 06, pp. 469 - 486, 1998.

[58] K. Takahashi, G. Pan, H. Kasai, T. Hanaoka, Y. Feng, N. Liu, S. Zhang, Z. Xu, T. Tsuda, H. Yamato, T. Higashi e T. Okubo, «Relationship between Asbestos Exposures and 8-Hydroxydeoxyguanosine Levels in Leukocytic DNA of Workers at a Chinese Asbestos-material Plant,» *International Journal of Occupational and Environmental Health,* vol. 03, n. 02, pp. 111 - 119, 1997.

[59] B. Marczynski, T. Kraus, P. Rozynek, H. Raithel e X. Baur, «Association between 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in DNA of workers highly exposed to asbestos and their clinical data, occupational and non-occupational confounding factors, and cancer,» *Mutation Research,* vol. 468, n. 02, pp. 203 - 212, 2000.

[60] A. Valavanidis, T. Vlachogianni e F. C., «8-hydroxy-2' -deoxyguanosine (8-OHdG): A Critical Biomarker of Oxidative Stress and Carcinogenesis,» *Journal*

of Environmental Science and Health. Part C, Environmental carcinogenesis & ecotoxicology reviews, vol. 27, n. 02, pp. 120 - 139, 2009.

[61] T. Takeuchi, M. Nakajima e K. Morimoto, «Relationship between the intracellular reactive oxygen species and the induction of oxidative DNA damage in human neutrophil-like cells,» *Carcinogenesis,* vol. 17, n. 08, pp. 1543 - 1548, 1996.

[62] L. Sabatini, A. Barbieri, M. Tosi, A. Roda e F. Violante, «A method for routine quantitation of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine based on solid-phase extraction and micro-high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry,» *Rapid Communications in Mass Spectrometry (RCM),* vol. 19, n. 02, pp. 147 - 152, 2005.

[63] M. Amati, M. Tomasetti, M. Scartozzi, L. Mariotti, R. Alleva, E. Pignotti, B. Borghi, M. Valentino, M. Governa, J. Neuzil e L. Santarelli, «Profiling tumor-associated markers for early detection of malignant mesothelioma: an epidemiologic study,» *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: a pubblication of the American Association for Cancer Research, consponsored by the American Society of Preventive Oncology ,* vol. 17, n. 01, pp. 163 - 170, 2008.

[64] M. Amati, M. Tomasetti, L. Mariotti, L. Tarquini, M. Valentino e L. Santarelli, «Assessment of biomarkers in asbestos-exposed workers as indicators of cancer risk,» *Mutation Research,* vol. 655, n. 1 - 2, pp. 52 - 58, 2008.

[65] G. De Iuliis, L. Thomson, L. Mitchell, J. Finnie, A. Koppers, A. Hedges, B. Nixon e R. Aitken, «DNA damage in human spermatozoa is highly correlated with the efficiency of chromatin remodeling and the formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, a marker of oxidative stress,» *Biology of the Reproduction,* vol. 81, n. 03, pp. 517 - 524, 2009.

[66] I. Roushdy-Hammady, J. Siegel, S. Emri, J. Testa e M. Carbone, «Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey,» *Lancet,* vol. 357, n. 9254, pp. 444 - 445, 2001.

[67] A. Collins, M. Dusinská, E. Horváthová, E. Munro, M. Savio e R. Stětina, «Inter-individual differences in repair of DNA base oxidation, measured in vitro with the comet assay,» *Mutagenesis,* vol. 16, n. 04, pp. 297 - 301, 2001.

[68] M. Dusinská, A. Collins, A. Kazimírová, M. Barancoková, V. Harrington, K. Volkovová, M. Staruchová, A. Horská, L. Wsólová, A. Kocan, J. Petrík, M. Machata, B. Ratcliffe e S. Kyrtopoulos, «Genotoxic effects of asbestos in humans,» *Mutation Research,* vol. 553, n. 1 - 2, pp. 91 - 102, 2004.

[69] M. Dusinská, M. Barancoková, A. Kazimírová, V. Harrington, K. Volkovová, M. Staruchová, A. Horská, L. Wsólová e A. Collins, «Does occupational

exposure to mineral fibres cause DNA or chromosome damage?,» *Mutation Research (MR),* vol. 553, n. 1 - 2, pp. 103 - 110, 2004.

[70] F. Leprat, C. Alapetite, F. Rosselli, A. Ridet, M. Schlumberger, A. Sarasin, H. Suarez e E. Moustacchi, «Impaired DNA repair as assessed by the "comet" assay in patients with thyroid tumors after a history of radiation therapy: a preliminary study,» *International Journal of Radiation, Oncology, Biology, phisics,* vol. 40, n. 05, pp. 1019 - 1026, 1998.

[71] S. Bonassi, L. Hagmar, U. Strömberg, A. Montagud, H. Tinnerberg, A. Forni, P. Heikkilä, S. Wanders, P. Wilhardt, I. Hansteen, L. Knudsen e H. Norppa, «Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer independently of exposure to carcinogens. European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health,» *Cancer Research,* vol. 60, n. 06, pp. 1619 - 1625, 2000.

[72] P. Rossner, P. Boffetta, M. Ceppi, S. Bonassi, Z. Smerhovsky, K. Landa, D. Juzova e R. Srám, «Chromosomal Aberrations in Lymphocytes of Healthy Subjects and Risk of Cancer,» *Environmental Health Perspectives (EHP),* vol. 113, n. 05, pp. 517 - 520, 2013.

[73] K. Trenz, A. Rothfuss, P. Schütz e G. Speit, «Mutagen sensitivity of peripheral blood from women carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation,» *Mutation Research (MR),* vol. 500, n. 1 - 2, pp. 89 - 96, 2002.

[74] C. Bolognesi, R. Filiberti, M. Neri, E. Perrone, E. Landini, P. Canessa, C. Simonassi, P. Cerrano, L. Mutti e R. Puntoni, «High frequency of micronuclei in peripheral blood lymphocytes as index of susceptibility to pleural malignant mesothelioma,» *Cancer Research,* vol. 62, n. 19, pp. 5418 - 5419, 2002.

[75] M. Carbone, R. Kratzke e J. Testa, «The pathogenesis of mesothelioma,» *Seminars in oncology,* vol. 29, n. 01, pp. 2 - 17, 2002.

[76] F. Alatas, O. Alatas, M. Metintas, O. Golak, E. Harmanci e S. Demir, «Diagnostic value of CEA, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA 21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions,» *Lung Cancer,* vol. 31, n. 01, pp. 9 - 16, 2001.

[77] M. Paganuzzi, M. Onetto, P. Marroni, R. Filiberti, E. Tassara, S. Parodi e R. Felletti, «Diagnostic value of CYFRA 21-1 tumor marker and CEA in pleural effusion due to mesothelioma,» *Chest,* vol. 119, n. 04, pp. 1138 - 1142, 2001.

[78] B. Grigoriu, C. Grigoriu, B. Chahine, T. Gey e A. Scherpereel, «Clinical utility of diagnostic markers for malignant pleural mesothelioma,» *Monaldi Archives for Chest Disease,* vol. 71, n. 01, pp. 31 - 38, 2009.

[79] H. Pass, D. Lott, F. Lonardo, M. Harbut, Z. Liu, N. Tang, M. Carbone, C. Webb e A. Wali, «Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin

levels,» *The New England Journal of Medicine,* vol. 353, n. 15, pp. 1564 - 1573, 2005.

[80] M. Cullen, «Serum Osteopontin Levels — Is It Time to Screen Asbestos-Exposed Workers for Pleural Mesothelioma?,» *The New England Journal of Medicine,* vol. 353, pp. 1617 - 1618, 2005.

[81] P. Wai e P. Kuo, «The role of Osteopontin in tumor metastasis,» *The Journal of Surgical Research,* vol. 221, n. 02, pp. 228 - 241, 2004.

[82] R. Filiberti, P. Marroni, M. Neri, A. Ardizzoni, P. Betta, M. Cafferata, P. Canessa, R. Puntoni, G. Ivaldi e M. Paganizzi, «Serum PDGF-AB in pleural mesothelioma,» *Tumor Biolgy: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine,* vol. 26, n. 05, pp. 221 - 226, 2005.

[83] K. Aoe, A. Hiraki, T. Tanaka, K. Gemba, K. Taguchi, T. Murakami, N. Sueoka, T. Kamei, H. Ueoka, K. Sugi, T. Yoshino e T. Kishimoto, «Expression of vascular endothelial growth factor in malignant mesothelioma,» *Anticancer Research,* vol. 26, n. 06 C, pp. 4833 - 4836, 2006.

[84] L. Strizzi, A. Catalano, G. Vianale, S. Orecchia, A. Casalini, G. Tassi, R. Puntoni, L. Mutti e A. Procopio, «Vascular endothelial growth factor is an autocrine growth factor in human malignant mesothelioma,» *The Journal of Pathology,* vol. 193, n. 04, pp. 468 - 475, 2001.

[85] Y. Yarden, «The EGFR family and its ligands in human cancer. signalling mechanisms and therapeutic opportunities,» *European Journal of Cancer ,* vol. 37, n. 04, pp. S3 - S8, 2001.

[86] H. Dazzi, P. Hasleton, N. Thatcher, S. Wilkes, R. Swindell e A. Chatterjee, «Malignant pleural mesothelioma and epidermal growth factor receptor (EGF-R). Relationship of EGF-R with histology and survival using fixed paraffin embedded tissue and the F4, monoclonal antibody.,» *British Journal of Cancer (BJC),* vol. 61, n. 06, pp. 924 - 926, 1990.

[87] J. Edwards, D. Swinson, J. Jones, D. Waller e K. O'Byrne, «EGFR expression: associations with outcome and clinicopathological variables in malignant pleural mesothelioma,» *Lung Cancer,* vol. 54, n. 03, pp. 399 - 407, 2006.

[88] B. Robinson, J. Creaney, R. Lake, A. Nowak, A. Musk, N. de Klerk, P. Winzell, K. Hellstrom e I. Hellstrom, «Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma,» *The Lancet,* vol. 362, n. 9396, pp. 1612 - 1616, 2003.

[89] A. Scherpereel, B. Grigoriu, M. Conti, T. Gey, M. Grégoire, M. Copin, P. Devos, B. Chahine, H. Porte e P. Lassalle, «Soluble mesothelin-related peptides

in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma,» *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,* vol. 173, n. 10, pp. 1155 - 1160, 2006.

[90] P. Hartge, «Designing Early Detection Programs for Ovarian Cancer,» *Journal of the National Cancer Institute,* vol. 102, n. 01, pp. 3 - 4, 2010.

[91] F. Johnston, M. Tan, B. J. Tan, M. Porembka, E. Brunt, D. Linehan, P. J. Simon, S. Plambeck-Suess, T. Eberlein, K. Hellstrom, I. Hellstrom, W. Hawkins e P. Goedegebuure, «Circulating mesothelin protein and cellular antimesothelin immunity in patients with pancreatic cancer,» *Clinical Cancer Research,* vol. 15, n. 21, pp. 6511 - 6518, 2009.

[92] R. Hassan, A. Remaley, M. Sampson, J. Zhang, D. Cox, J. Pingpank, R. Alexander, M. Willingham, I. Pastan e M. Onda, «Detection and quantitation of serum mesothelin, a tumor marker for patients with mesothelioma and ovarian cancer,» *Clinical Cancer Research,* vol. 12, n. 02, pp. 447 - 453, 2006.

[93] J. Rodríguez Portal, E. Rodríguez Becerra, D. Rodríguez Rodríguez, I. Alfageme Michavila, A. Quero Martínez, C. Diego Roza, A. León Jiménez, I. Isidro Montes e P. Cebollero Rivas, «Serum levels of soluble mesothelin-related peptides in malignant and nonmalignant asbestos-related pleural disease: relation with past asbestos exposure,» *Cancer Epidemiolgy, Biomarkers & Prevention: a pubblication of the American Association for Cancer Research, consponsored by the American Society of Preventive Oncology,* vol. 18, n. 02, pp. 646 - 650, 2009.

[94] K. Iwahori, T. Osaki, S. Serada, M. Fujimoto, H. Suzuki, Y. Kishi, A. Yokoyama, H. Hamada, Y. Fujii, K. Yamaguchi, T. Hirashima, K. Matsui, I. Tachibana, Y. Nakamura, I. Kawase e T. Naka, «Megakaryocyte potentiating factor as a tumor marker of malignant pleural mesothelioma: evaluation in comparison with mesothelin,» *Lung Cancer,* vol. 62, n. 01, pp. 45 - 54, 2008.

[95] H. Yang, Z. Rivera, S. Jube, M. Nasu, P. Bertino, C. Goparaju, F. G., M. Lotze, T. Krausz, H. Pass, M. Bianchi e C. M., «Programmed necrosis induced by asbestos in human mesothelial cells causes high-mobility group box 1 protein release and resultant inflammation,» *Proceedings of the National Academy of Sciences USA,* vol. 107, n. 28, pp. 12611 - 12616, 2010.

[96] M. Bianchi, «DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger,» *Journal of Leukocyte biology,* vol. 81, n. 01, pp. 1 - 5, 2007.

[97] M. Carbone e H. Yang, «Molecular pathways: targeting mechanisms of asbestos and erionite carcinogenesis in mesothelioma,» *Clinical Cancer Research,* vol. 18, n. 03, pp. 598 - 604, 2012.

[98] Y. Wang, S. Faux, G. Hallden, D. Kirn, C. Houghton, N. Lemoin e P. G., «Interleukin-1beta and tumour necrosis factor-alpha promote the transformation

of human immortalised mesothelial cells by erionite,» *International Journal of Oncology,* vol. 25, n. 01, pp. 173 - 178, 2004.

[99] S. Jube, Z. Rivera, M. Bianchi, A. Powers, E. Wang, I. Pagano, H. Pass, G. Gaudino, M. Carbone e H. Yang, «Cancer cell secretion of the DAMP protein HMGB1 supports progression in malignant mesothelioma,» *Cancer Research,* vol. 72, n. 13, pp. 3290 - 3301, 2012.

[100] L. Pellegrini, J. Xue, D. Larson, S. Pastorino, S. Jube, K. Forest, S.-J. Z.S., A. Napolitano, I. Pagano, N. V.S., M. Bianchi, P. Morris, H. Pass, G. Gaudino, M. Carbone e H. Yang, «HMGB1 targeting by ethyl pyruvate suppresses malignant phenotype of human mesothelioma,» *Oncotarget,* vol. 08, n. 14, pp. 22649 - 22661, 2017.

[101] A. Napolitano, D. Antoine, L. Pellegrini, F. Baumann, I. Pagano, S. Pastorino, G. C.M., K. Prokrym, C. Canino, H. Pas, M. Carbon e H. Yang, «HMGB1 and Its Hyperacetylated Isoform are Sensitive and Specific Serum Biomarkers to Detect Asbestos Exposure and to Identify Mesothelioma Patients,» *Clinical Cancer Research,* vol. 22, n. 12, pp. 3087 - 3096, 2016.

[102] B. Robinson, A. Musk e R. Lake, «Malignant mesothelioma,» *Lancet,* vol. 366, n. 9483, pp. 397 - 408, 2005.

[103] J. Testa, M. Cheung, J. Pei, J. Below, Y. Tan, E. Sementino, N. Cox, A. Dogan, H. Pass, S. Trusa, M. Hesdorffer, M. Nasu, A. Powers, Z. Rivera, S. Comertpay, M. Tanji, G. Gaudino, H. Yang e M. Carbone, «Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma,» *Nature Genetics,* vol. 43, n. 10, pp. 1022 - 1025, 2011.

[104] A. Napolitano, L. Pellegrini, A. Dey, D. Larson, M. Tanji, E. Flores, B. Kendrick, D. Lapid, A. Powers, S. Kanodia, S. Pastorino, H. Pass, V. Dixit, H. Yang e M. Carbone, «Minimal asbestos exposure in germline BAP1 heterozygous mice is associated with deregulated inflammatory response and increased risk of mesothelioma,» *Oncogene,* vol. 35, n. 15, pp. 1996 - 2002, 2016.

[105] R. Kittler, L. Pelletier, A. Heninger, M. Slabicki, M. Theis, L. Miroslav, I. Poser, S. Lawo, H. Grabner, K. Kozak, J. Wagner, V. Surendranath, C. Richter, W. Bowen, A. Jackson, B. Habermann, A. Hyman e F. Buchholz, «Genome-scale RNAi profiling of cell division in human tissue culture cells,» *Nature Cell Biology,* vol. 09, n. 12, pp. 1401 - 1412, 2007.

[106] M. Schlabach, J. Luo, N. Solimini, G. Hu, Q. Xu, M. Li, Z. Zhao, A. Smogorzewska, M. Sowa, X. Ang, T. Westbrook, A. Liang, K. Chang, J. Hackett, J. Harper, G. Hannon e E. S.J., «Cancer proliferation gene discovery through functional genomics,» *Science,* vol. 319, n. 5863, pp. 620 - 624, 2008.

[107] Y. Kadariya, M. Cheung, J. Xu, J. Pei, E. Sementino, C. Menges, K. Cai, F. Rauscher, A. Klein-Szanto e J. Testa, «Bap1 Is a Bona Fide Tumor Suppressor: Genetic Evidence from Mouse Models Carrying Heterozygous Germline Bap1 Mutations,» *Cancer Research,* vol. 76, n. 09, pp. 2836 - 2844, 2016.

[108] M. Zauderer, M. Bott, M. R., C. Sima, V. Rusch, L. Krug e M. Ladanyi, «Clinical characteristics of patients with malignant pleural mesothelioma harboring somatic BAP1 mutations,» *Journal of Thoracic Oncology : official pubblication of the Internationational Association for the Study of Lung Cancer,* vol. 08, n. 11, pp. 1430 - 1433, 2013.

[109] M. Bott, M. Brevet, B. Taylor, S. Shimizu, T. Ito, L. Wang, J. Creaney, R. Lake, M. Zakowski, B. Reva, C. Sander, R. Delsite, S. Powell, Q. Zhou, R. Shen, A. Olshen, V. Rusch e M. Ladanyi, «The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma,» *Nature Genetics,* vol. 43, n. 07, pp. 668 - 672, 2011.

[110] R. Pillai, S. Bhattacharyya e W. Filipowicz, «Repression of protein synthesis by miRNAs: how many mechanisms?,» *Trends in Cell Biology ,* vol. 17, n. 03, pp. 118 - 126, 2007.

[111] W. Kloosterman e R. Plasterk, «The diverse functions of microRNAs in animal development and disease,» *Development Cell,* vol. 11, n. 04, pp. 441 - 450, 2006.

[112] C. C.M., «Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer,» *Nature Review. Genetics.,* vol. 10, n. 10, pp. 704 - 714, 2009.

[113] S. Busacca, S. Germano, L. De Cecco, M. Rinaldi, F. Comoglio, F. Favero, B. Murer, L. Mutti, M. Pierotti e G. Gaudino, «MicroRNA signature of malignant mesothelioma with potential diagnostic and prognostic implications,» *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology,* vol. 42, n. 03, pp. 312 - 319, 2010.

[114] M. Tomasetti, S. Staffolani, L. Nocchi, N. J., E. Strafella, N. Manzella, L. Mariotti, M. Bracci, M. Valentino, M. Amati e L. Santarelli, «Clinical significance of circulating miR-126 quantification in malignant mesothelioma patients,» *Clinical Biochemistry,* vol. 45, n. 7 - 8, pp. 575 - 581, 2012.

[115] L. Santarelli, E. Strafella, S. Staffolani, M. Amati, M. Emanuelli, D. Sartini, V. Pozzi, D. Carbonari, M. Bracci, E. Pignotti, P. Mazzanti, A. Sabbatini, R. Ranaldi, S. Gasparini, J. Neuzil e M. Tomasetti, «Association of MiR-126 with soluble mesothelin-related peptides, a marker for malignant mesothelioma,» *PloS One,* vol. 06, n. 04, p. e18232, 2011.

[116] I. Bononi, M. Comar, A. Puozzo, M. Stendardo, P. Boschetto, S. Orecchia, R. Libener, R. Guaschino, S. Pietrobon, M. Ferracin, M. Negrini, F. Martini, M.

Bovenzi e M. Tognon, «Circulating microRNAs found dysregulated in ex-exposed asbestos workers and pleural mesothelioma patients as potential new biomarkers,» *Oncotarget,* vol. 07, n. 50, p. 82700 – 82711, 2016.

[117] D. Weber, G. Johnen, O. Bryk, K. Jöckel e T. Brüning, «Identification of miRNA-103 in the cellular fraction of human peripheral blood as a potential biomarker for malignant mesothelioma--a pilot study,» *PloS One,* vol. 07, n. 01, p. e30221, 2012.

[118] C. De Santi, O. Melaiu, A. Bonotti, L. Cascione, G. Di Leva, R. Foddis, A. Cristaudo, M. Lucchi, M. Mora, A. Truini, A. Tironi, B. Murer, M. Boldorini, M. Cipollini, F. Gemignani, P. Gasparini, L. Mutti e S. Landi, «Deregulation of miRNAs in malignant pleural mesothelioma is associated with prognosis and suggests an alteration of cell metabolism,» *Scientific Reports,* vol. 07, n. 3140, pp. 1-11, 2017.

[119] R. Foddis, A. Bonotti, S. Landi, F. P., G. Guglielmi e A. Cristaudo, «Biomarkers in the prevention and follow-up of workers exposed to asbestos,» *Journal of Thoracic Disease (JTD),* vol. 10, n. 02, pp. S360 - S368, 2018.

[120] American Thoracic Society, «Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos,» *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,* vol. 170, n. 06, pp. 691 - 715, 2004.

[121] M. Ollier, J. Garcier, G. Naughton, C. A., P. B. e D. F., «CT scan procedure for lung cancer screening in asbestos-exposed workers,» *Chest,* vol. 146, n. 02, pp. e76 - e77, 2014.

[122] H. Wolff, T. Vehmas, P. Oksa, J. Rantanen e H. Vainio, «Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations,» *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health,* vol. 41, n. 01, pp. 5 - 15, 2015.

[123] G. Guglielmi, E. Pantani, A. Pistelli, A. Bonotti, R. Foddis e A. Cristaudo, «[Report of medical surveillance of workers exposed to asbestos at the Operative Unit of Occupational Medicine in Pisa],» *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia,* vol. 34, n. 03, pp. 574 - 576, 2012.

[124] A. Cristaudo, A. Bonotti, S. Simonini, A. Vivaldi, G. Guglielmi, N. Ambrosino, A. Chella, M. Luchhi, A. Mussi e R. Foddis, «Combined serum mesothelin and plasma osteopontin measurements in malignant pleural mesothelioma,» *Journal o f Thoracic Oncology : official pubblication of the International Association for the Study of Lung Cancer,* vol. 06, n. 09, pp. 1587 - 1593, 2011.

[125] J. Creaney e B. Robinson, «Malignant Mesothelioma Biomarkers: From Discovery to Use in Clinical Practice for Diagnosis, Monitoring, Screening, and Treatment,» *Chest,* vol. 152, n. 01, pp. 143 - 149, 2017.