

Società Italiana di Medicina del Lavoro

Position Paper Amianto

PIETRO APOSTOLI¹, PAOLO BOFFETTA², MASSIMO BOVENZI³, PIER LUIGI COCCO⁴,
DARIO CONSONNI⁵, ALFONSO CRISTAUDO⁶, GIANLUIGI DISCALZI⁷, ANDREA FARIOLI⁸,
MAURIZIO MANNO⁹, STEFANO MATTIOLI¹⁰, ENRICO PIRA¹¹, LEONARDO SOLEO¹²,
GIUSEPPE TAINO¹³, FRANCESCO SAVERIO VIOLANTE¹⁴, CARLO ZOCCHETTI¹⁵

¹Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Brescia, Brescia, Italia

²Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna, Bologna, Italia

³Dipartimento Universitario Clinico di Scienze Mediche Chirurgiche e della Salute, Università degli Studi di Trieste, Trieste, Italia

⁴Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari, Cagliari, Italia

⁵UO Epidemiologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia

⁶Dipartimento di Ricerca traslazionale e delle nuove tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Pisa, Italia

⁷Medico specialista in Medicina del Lavoro, libero professionista

⁸Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna, Bologna, Italia

⁹Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia

¹⁰Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna, Bologna, Italia

¹¹Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino, Torino, Italia

¹²Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Sezione di Medicina del Lavoro "E.C. Vigliani", Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari, Italia

¹³Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCSS, Unità operativa Ospedaliera di Medicina del Lavoro (UOOML), Istituto di Pavia, Italia

¹⁴Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna, Bologna, Italia

¹⁵Ricerche e Studi in Sanità e Salute (ReSiS), Gallarate, Varese, Italia

I nominativi degli autori sono indicati in ordine alfabetico a significare il pari contributo di ognuno di loro alla stesura del Position Paper

KEY WORDS: Asbestos; Position Paper; SIML

PAROLE CHIAVE: Amianto; Position Paper; SIML

SUMMARY

«Position Paper on Asbestos of the Italian Society of Occupational Medicine». The Position Paper (PP) on asbestos of the Italian Society of Occupational Medicine (SIML) aims at providing a tool to the occupational physician to address current diagnostic criteria and results of epidemiological studies, and their consequences in terms of preventive and evaluation actions for insurance, compensation and litigation. The PP was based on an extensive review of the scientific literature and was compiled by a Working Group comprising researchers who have contributed to the international literature on asbestos-related diseases, as well as occupational physicians with extensive experience in the evaluation of risks and the medical surveillance of workers currently and formerly exposed to asbestos. The PP was drafted and reviewed between 2017 and 2018; its final version was prepared according to the guidelines of AGREE Reporting Checklist. All the members of the Working Group subscribed to the document, which was eventually approved by SIML's

Corrispondenza: Prof. Francesco Saverio Violante, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna, Bologna, Italia - Email: francesco.violante@unibo.it

Nota: Il testo integrale del Position Paper è stato pubblicato sul sito SIML nell'ottobre 2018.

Executive Committee. The first section addresses industrial hygiene issues, such as methods for environmental monitoring, advantages and limitations of different microscopy techniques, the potential role of microfibers and approaches for retrospective assessment of exposure, in particular in epidemiological studies. The second section reviews the biological effects of asbestos with particular attention to the diagnostic aspects of asbestosis, pleural changes, mesothelioma and lung cancer. In the following section the criteria of causal attribution are discussed, together with different hypotheses on the form of the risk functions, with a comparison of the opinions prevalent in the literature. In particular, the models of the risk function for mesothelioma were examined, in the light of the hypothesis of an acceleration or anticipation of the events in relation to the dose. The last section discusses topics of immediate relevance for the occupational physician, such as health surveillance of former exposed and of workers currently exposed in remediation activities.

RIASSUNTO

Il Position Paper SIML dedicato all'asbesto si propone di offrire uno strumento che consenta al Medico Competente un rapido orientamento sui criteri diagnostici attuali e sui risultati della ricerca epidemiologica con le conseguenti indicazioni per l'azione preventiva e di valutazione in contesti previdenziali, assicurativi e medico-legali. Partendo da una ampia revisione della letteratura scientifica in argomento e, nel corso delle riunioni del Gruppo di lavoro, costituito sia da ricercatori che hanno fornito un apporto di livello internazionale sul tema delle patologie asbesto-correlate sia da Medici del Lavoro con ampia esperienza nella valutazione del rischio e nella sorveglianza sanitaria di esposti ed ex-esposti ad amianto, sono stati discussi tra il 2017 ed il 2018 i diversi argomenti trattati con ampie e ripetute revisioni del testo. La versione definitiva è stata sottoposta alla valutazione abituale per le Linee Guida secondo lo standard metodologico AGREE. Il documento, su cui si è registrato l'unanime consenso del Gruppo di Lavoro ed è stato successivamente approvato dal Direttivo Nazionale della Società, si articola in alcune principali sezioni. La prima riguarda gli argomenti propri dell'Igiene Industriale quali le metodiche per il monitoraggio ambientale, i vantaggi e i limiti delle tecniche microscopiche disponibili, il potenziale ruolo delle microfibre e gli approcci per la valutazione retrospettiva dell'esposizione, specialmente a fini epidemiologici. La seconda gli effetti biologici da amianto con particolare attenzione agli aspetti diagnostici dell'asbestosi, delle alterazioni pleuriche, del mesotelioma e del tumore del polmone. La terza i criteri di attribuzione causale e discute le diverse ipotesi sulla forma delle funzioni di rischio, vengono confrontate le principali posizioni al riguardo disponibili in letteratura. In particolare sono stati approfonditi i modelli della funzione di rischio per il mesotelioma ed affrontato il tema dell'ipotesi di un effetto acceleratore e anticipazione della frequenza degli eventi in relazione alla dose. Infine sono stati trattati gli argomenti di attualità applicativa per il Medico Competente quali la sorveglianza sanitaria degli ex esposti ad amianto e di quella degli operatori attualmente esposti in attività di bonifica.

PREMESSA (A CURA DEL PAST PRESIDENT PROF. FRANCESCO SAVERIO VIOLANTE)

La Società Italiana di Medicina del Lavoro (SIML) ritiene necessario sintetizzare lo stato dell'arte sul tema dell'amianto. Molteplici gli aspetti di interesse, che spaziano dall'eziologia di patologie neoplastiche e non-neoplastiche alla sorveglianza sanitaria di esposti ed ex-esposti.

Per perseguire tale finalità, la Società ha incaricato alcuni Soci della redazione di un *Position Paper* (documento di posizione) da divulgare attraverso i canali propri della Società e mediante pubblicazione su riviste scientifiche. Come coordinatore del gruppo di lavoro, ho ritenuto necessario richiedere un contributo sia al mondo accademico, rappresentato, nel gruppo di lavoro, da ricercatori che hanno fornito un apporto di livello internazionale sul tema delle patologie asbesto-cor-

relate, sia a quello clinico, in quanto ai lavori hanno partecipato Medici del Lavoro con ampia esperienza nella sorveglianza sanitaria di esposti ed ex-esposti ad amianto. Ho ritenuto che la nostra prestigiosa Società, riferimento per la pratica della Medicina del Lavoro nel nostro Paese, dovesse, in primo luogo, utilizzare risorse interne, ossia assicurare la partecipazione dei Soci che da anni contribuiscono alle molteplici attività predisposte da SIML. Successivamente, per alcuni specifici aspetti tecnici, sono stati coinvolti stimati professionisti esterni alla Società, che hanno prestato opera altamente qualificata, volontaria e scientificamente indipendente. L'apporto di ogni membro del gruppo di lavoro è stato espresso nei documenti finali nel rispetto dei criteri di *authorship* e *contributorship* attualmente vigenti in ambito scientifico.

Per propria natura, il *Position Paper*, pur commissionato da SIML, si è basato sul parere degli esperti che hanno

partecipato volontariamente ai lavori. La Società, nella mia persona, in qualità di Presidente e coordinatore del gruppo di lavoro, ha valutato la presenza di eventuali conflitti di interesse che precludessero la stesura di un documento redatto secondo scienza e coscienza; ovviamente, a tale fase di controllo "interno", si è aggiunto il pieno adempimento delle procedure richieste dalla rivista *La Medicina del Lavoro*. Come coordinatore del gruppo di lavoro, ho garantito a tutti i partecipanti e firmatari del documento finale la possibilità di esprimere, circostanziare e illustrare eventuali posizioni discordanti. Occorre ricordare che i contenuti di un *Position Paper*, una volta accettato dalla Società, diventano posizione ufficiale; questa caratteristica differenzia il *Position Paper* dal documento di consenso, che può limitarsi ad esprimere l'opinione di una maggioranza (solitamente qualificata). Pubblicare un *Position Paper* rappresenta quindi un esercizio più difficile (e coraggioso) rispetto alla diffusione di un semplice documento di consenso; SIML ha ritenuto indispensabile prendere una posizione ben definita laddove le evidenze scientifiche lo permettessero. Tuttavia, in considerazione del dibattito pubblico e scientifico che ancora interessa alcuni dei temi propri dell'amianto, i membri del gruppo di lavoro hanno concordato sulla necessità di:

1. presentare chiaramente, nei documenti finali, l'eventuale grado di incertezza che accompagna ogni specifica posizione;
2. illustrare chiaramente le posizioni dei più noti e qualificati enti sovranazionali, laddove disponibili;
3. indicare, in calce ai documenti pubblicati, una data di retrazione; il documento dovrà essere riconsiderato, aggiornato o retratto entro tale data.

In considerazione dell'importanza che SIML attribuisce a questo documento, come Presidente, ho deciso di aggiungere ulteriori livelli di discussione e controllo rispetto alle procedure comunemente adottate in ambito scientifico. La struttura ed i contenuti della prima stesura del documento sono stati presentati e discussi pubblicamente al Congresso Nazionale SIML di Padova. È stata quindi redatta la versione del documento da inviare ad esperti nominati dalla Società per fornire un parere critico sui contenuti del testo. Sono stati incaricati due revisori esterni al gruppo di lavoro. I membri del gruppo di lavoro hanno agito secondo le prassi del processo di *peer-review*, predisponendo una risposta ai revisori, ottemperando alle loro richieste, laddove condivise, e fornendo un razionale scientifico in caso di discordanza. Solo a questo punto, il *Position Paper*, nella sua versione rivista ed approvata da tutti i membri del gruppo di lavoro, è stato inviato all'Editore per essere considerato per la pubblicazione. Tutto il materiale prodotto nel corso dei lavori, dai moduli per la dichiarazione del conflitto di interesse (redatti in ottemperanza alle procedure interne recentemente riviste dalla Società) alle versioni preliminari del presente docu-

mento, inclusi i commenti dei revisori interni, sono disponibili presso la Segreteria.

Sono convinto che il presente *Position Paper* sarà cosa gradita ai Nostri Soci e arricchirà il corpo di letteratura tecnico-scientifica che la Società predispone, grazie al contributo volontario e scientificamente indipendente dei membri dei gruppi di lavoro, per facilitare e promuovere una buona pratica della Medicina del Lavoro nel nostro Paese.

INTRODUZIONE

Considerazioni generali

La stesura di un "*Position Paper*" dedicato all'amianto potrebbe apparire come scelta anacronistica, dato che si tratta sicuramente di un importante fattore di rischio occupazionale ma con una particolare rilevanza in decadi remote. Il progressivo incremento di politiche di prevenzione ha portato alla scomparsa del quadro classico attribuibile a questo agente, ovvero la fibrosi polmonare di tipo interstiziale diffuso (asbestosi). Stante che, nel nostro Paese, dal 1992 ne è stato bandito l'impiego, in tutte le sue forme e in tutte le lavorazioni, permangono come attività a rischio gli interventi di rimozione di prodotti contenenti amianto avvenuta nel corso degli anni successivi, prevalentemente in edilizia. Ciò nonostante negli ultimi decenni è cresciuto l'interesse della comunità scientifica su particolari aspetti connessi all'esposizione ad amianto ed è aumentata, anche nel pubblico, l'attenzione per condizioni di esposizione, anche non professionale, con elevata percezione del rischio circa la possibilità di insorgenza di gravi forme neoplastiche (il mesotelioma) il cui sviluppo può essere associato a livelli di esposizione molto bassi, quali quelli che si possono riscontrare negli ambienti generali di vita¹.

Oggetto del presente "*Position Paper*" non è solo l'esame di alcuni aspetti controversi, in particolare riguardo al mesotelioma, ma si è ritenuto opportuno ampliare il documento estendendolo anche alla definizione delle attuali procedure di valutazione dell'esposizione e della diagnosi. Parrebbe pleonastico discutere oggi di criteri diagnostici per l'asbestosi, dato che dal 1992 è in vigore il bando dell'asbesto ma, a fronte dei numeri che ricaviamo dall'Istituto Assicuratore Nazionale, riteniamo che questo approccio possa risultare utile.

Dalla banca dati INAIL risulta infatti che in anni recenti (2012-2016) sono stati denunciati complessivamente 3688 casi di asbestosi (oltre 700, in media, per anno), di cui 1543 riconosciuti (con un massimo di 431 nel 2013 ed un minimo

¹ Si ricorda il consistente numero di casi di mesotelioma in soggetti con esclusiva esposizione ambientale registrati anche nel V Rapporto del ReNaM.

di 204 nel 2016). Sono numeri importanti che richiedono verifiche anche (e forse soprattutto) sull'aggiornamento dei criteri diagnostici.

Definizioni (si veda testo)

Scopi del documento

Il documento si propone di offrire uno strumento che consenta al Medico del Lavoro un rapido orientamento, ovviamente suscettibile di approfondimenti, sui criteri diagnostici attuali e sui risultati della ricerca clinica ed epidemiologica con le relative implicazioni preventive, di diagnosi e di interventi terapeutici precoci e di valutazione in contesti medico-legali e assicurativi: il documento si propone, quindi, di offrire una equilibrata sintesi di tutti i principali aspetti medico-scientifici delle patologie da amianto.

Destinatari

Medici del Lavoro, Medici Competenti e Operatori della Prevenzione.

IGIENE INDUSTRIALE

Con il termine generale di *Amianto* (o asbesto, *asbestos* = *indistruttibile, inestinguibile*) si intende un insieme di minerali naturali (silicati idrati) che cristallizzano e formano fibre lunghe e sottili che a loro volta possono separarsi longitudinalmente in fibrille ancora più sottili; è proprio quest'ultima particolarità, tipica degli amianti, che li distingue dagli altri silicati, caratterizzandone la pericolosità.

Per la normativa italiana solo sei minerali sono considerati amianti, suddivisi in due categorie mineralogiche: serpentino ed anfiboli.

Il crisotilo, conosciuto anche come amianto bianco, costituisce la varietà di asbesto più diffusa, è un silicato di magnesio $Mg_3Si_2O_5(OH)_4$ appartenente al gruppo dei serpentini, soffice e setoso, ha una struttura cilindrica.

Gli altri silicati fibrosi considerati amianti appartengono al gruppo degli anfiboli e si differenziano per il catione aggiuntivo: la crocidolite $Na_2(Mg,Fe)_6Si_8O_{22}(OH)_2$, conosciuta anche come amianto blu, si presenta sotto forma di fibre diritte e flessibili con una resistenza meccanica e una tenuta agli agenti acidi superiori a quelle degli altri tipi di amianto; l'amosite $(Mg,Fe)_7Si_8O_{22}(OH)_2$, conosciuta anche come amianto bruno, ha fibre lunghe, diritte e fragili, particolarmente stabili al calore, ed è stata utilizzata prevalentemente come isolante termico; la tremolite $Ca_2(Mg,Fe)_5Si_8O_{22}(OH)_2$ e l'actinolite $Ca_2(Mg,Fe)_5Si_8O_{22}(OH)_2$ sono anfiboli di calcio; l'antofillite $(Mg,Fe)_7Si_8O_{22}(OH)_2$ ha composizione chimica analoga all'amosite.

Gli amianti che sono stati sfruttati da un punto di vista industriale sono essenzialmente crisotilo, crocidolite, amosite ed antofillite in quanto erano presenti in giacimenti utilizzabili a questo scopo; non si è, invece, a conoscenza di depositi di tremolite ed actinolite che sono considerati solo degli inquinanti naturali.

Monitoraggio ambientale

Fino a tutti gli anni '70 le misure di fibre di amianto venivano condotte quasi esclusivamente nelle aziende in cui l'amianto veniva utilizzato come materia prima (cemento amianto, tessitura, ...); all'epoca non vi erano metodi standardizzati e i campionamenti venivano prelevati con sistemi molto imprecisi (Conimetri, Tyndallometri, Pompe a clessidra) che presentavano numerosi inconvenienti, soprattutto relativamente ai tempi di campionamento che spesso, come nel caso dei Conimetri, erano di brevissima durata, dell'ordine di secondi o minuti, con volumi di campionamento da 2,5 a 5 millilitri, quindi difficilmente utilizzabili per un confronto con un qualsivoglia valore assunto a limite di soglia.

Questi campionatori, non adatti alla misura personale, venivano utilizzati in posizioni fisse, solitamente vicino alle sorgenti di aerodispersione. Per stimare poi la concentrazione sulle otto ore (Time Weighted Average, TWA) i dati misurati venivano associati a ipotetici tempi di permanenza dei lavoratori presso le singole sorgenti. Spesso, inoltre, i campionamenti venivano eseguiti in condizioni rappresentative di specifiche situazioni a potenziale maggior esposizione ("caso peggiore"). È evidente l'elevata possibilità di errore nella stima delle esposizioni derivante dall'utilizzo di concentrazioni ottenute con questi strumenti, in queste condizioni e utilizzando tempi di esposizione poco rappresentativi.

Il primo metodo codificato che prevede il campionamento su membrana e il successivo conteggio in microscopia ottica a contrasto di fase (MOCF) è del 1979 [*Method for the determination of airborne asbestos fibres and other inorganic fibres by phase-contrast optical microscope AIA-RTM1*] e quello che prevede la lettura in microscopia elettronica è del 1984 [*Method for the determination of airborne asbestos fibres and other inorganic fibres by scanning electron microscope AIA-RTM2*].

La normativa Europea adotterà di fatto queste metodiche. In Italia i sistemi di campionamento e analisi sono inseriti nel Decreto Legislativo 277 del 1991 e nel Decreto del Ministro della Sanità di concerto con quello dell'Industria del Commercio e dell'Artigianato del 6 Settembre 1994, poi ripresi dal DLgs 81/08 (artt. 246, 247, 253, 254).

Il metodo da adottarsi per il controllo dell'esposizione consiste nella misurazione della concentrazione delle fibre di amianto nell'aria, espressa come media ponderata in rapporto ad un periodo di riferimento di otto ore (TWA); ai fini della misurazione si prendono in considerazione unica-

mente le fibre che hanno una lunghezza superiore a 5 µm, un diametro inferiore a 3 µm e con un rapporto lunghezza/diametro uguale o superiore a 3 (fibre abitualmente definite, pertanto, "normate"). Tuttavia, è stato osservato che fibre di dimensioni diverse, anche molto più piccole, potrebbero avere effetti patogeni. Infatti, anche le fibre corte e sottili misurabili in microscopia elettronica a trasmissione (TEM) potrebbero essere cancerogene per il polmone (5); Loomis et al (37) hanno rilevato una possibile significativa associazione tra fibre di asbesto $\leq 1,5$ µm in lunghezza e $< 0,25$ µm in diametro e cancro.

La tecnica di campionamento prevista dalla norma prevede la filtrazione di un volume noto d'aria su una membrana che trattiene le fibre aspirate. Le membrane possono essere di diverso tipo (esteri misti di cellulosa o policarbonato), con porosità di 0,8 µm e diametro di 25 mm o 47 mm a seconda del campionamento (personale o ambientale).

Trattandosi di un conteggio di fibre con un valore di concentrazione presumibilmente basso (almeno nelle decadi più recenti), è preferibile utilizzare membrane filtranti con un basso valore di sostanze interferenti. Particolare attenzione è riservata anche al supporto di filtrazione, dove è alloggiata la membrana durante il prelievo (porta membrana).

Generalmente si utilizza un porta membrana metallico o in plastica conduttrice dal diametro corrispondente al filtro utilizzato, corredato di cappuccio metallico cilindrico davanti al filtro, lungo tra 33 mm e 44 mm; durante l'uso il cappuccio è rivolto verso il basso.

La scelta dei substrati da utilizzare e del volume d'aria da campionare è in relazione all'analisi che deve essere effettuata.

Nella tabella 1 sono riportati alcuni esempi.

Per la scelta del metodo analitico occorre considerare in primo luogo il tipo di ambiente e il contesto in cui è effettuata la misurazione: in quelli di lavoro (rimozione o manutenzione manufatti), in cui si suppone ci siano concentrazioni relativamente elevate di fibre di amianto aerodisperse, la tecnica Microscopia ottica a contrasto di fase (MOCF) fornisce dati sufficienti, anche se non certi, per valutare l'esposizione dei lavoratori. Nei luoghi confinati in cui, in genere, la presenza di fibre è bassa, è preferibile ricorrere alla

microscopia elettronica, anche se le norme prevedono la possibilità di utilizzare entrambe le tecniche.

Nel caso della valutazione del rilascio di fibre in un ambiente in cui sono presenti manufatti contenenti amianto, i valori di riferimento sono diversi a seconda della tecnica adoperata: con la tecnica della MOCF si considera un ambiente con inquinamento in atto quando il conteggio delle fibre è superiore a 20 ff/l, mentre con la microscopia elettronica il limite considerato è di 2 ff/l.

Per gli ambienti di vita è necessaria l'analisi in Microscopia Elettronica a Scansione (SEM).

Qualunque sia la metodica scelta, non bisogna dimenticare che, in generale, tutti i metodi microscopici sono affetti da ampi margini di errore; in nessun caso è possibile attribuire un valore di concentrazione pari a ZERO; il valore minimo è pari o inferiore al Limite di Rilevabilità che dipende dal volume d'aria campionato e dalla superficie della membrana esplorata.

Microscopia ottica

È la tecnica più diffusa ed accessibile, anche se presenta limiti maggiori perché non permette di determinare con certezza la natura della fibra (errore di sovrastima) o di rilevare le fibre di dimensioni più piccole (errore di sottostima). Solo nel caso di campioni massivi la normativa prevede l'identificazione qualitativa delle fibre mediante la tecnica della dispersione cromatica in microscopia ottica.

Microscopia elettronica a scansione

L'uso della Microscopia elettronica a scansione corredata di microanalisi fornisce una caratterizzazione molto affidabile degli aspetti morfologici delle fibre e della loro composizione chimica.

È un'analisi che permette la determinazione quali/quantitativa delle fibre di amianto aerodisperse regolamentate, ed il risultato è espresso in concentrazione (fibre/volume); può essere effettuata su tutte le matrici: aria, acqua, suolo, rifiuti. È il metodo di elezione per la determinazione dell'amianto, in quanto consente l'attribuzione certa delle fibre di amianto

Tabella 1. Substrati e volumi d'aria da campionare in relazione all'analisi

Table 1. Substrates and air volumes to sample according to the analysis

Tipo di ambiente	Metodo analitico	Volume richiesto	Normativa vigente
Ambiente di lavoro (valutazione dell'esposizione)	MOCF	120 L	DLgs 81/2008
Ambiente di vita indoor (edifici, scuole,...)	MOCF E SEM (da preferire)	≥ 120 L	DM 6/9/94
Restituibilità ambienti bonificati	SEM	≥ 3000 L	DM 6/9/94
Ambienti esterni	SEM	≥ 3000 L	WHO

rispetto ad altre tipologie di fibre grazie al sistema di micro-analisi; può essere indicato per determinazione quantitativa in campioni massivi (MCA); in caso di presenza di amianto <1% in peso è il metodo analitico di riferimento previsto dalla normativa.

Tecniche per la determinazione ponderale in campioni massivi

Le tecniche per la determinazione ponderale dell'amianto sono la diffrazione a raggi X (DRX) e la spettroscopia infrarossa in trasformata di Fourier (FTIR).

Ambedue le tecniche necessitano di una preparazione del campione che prevede un trattamento fisico o chimico per ridurre al minimo l'effetto della matrice in cui si trova disperso l'amianto; questo è tanto più importante quanto più la concentrazione del materiale da misurare è vicina alla sensibilità delle tecniche analitiche (>1%). L'interferenza della matrice, in particolare con la tecnica FTIR, può determinare una incertezza nei risultati.

Per concentrazioni inferiori al Limite di Rilevabilità si ricorre alla SEM, peraltro con risultati piuttosto incerti in quanto, per la determinazione ponderale dell'amianto, occorre calcolare il volume delle fibre osservate e moltiplicarlo per la densità dell'amianto.

Ad oggi la soluzione al problema analitico per la determinazione dell'amianto in campioni in massa non esiste; è però sempre consigliabile accoppiare alla determinazione ponderale un esame microscopico che permetta di effettuare un riscontro morfologico delle fibre analizzate.

VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE

La grande maggioranza degli studi epidemiologici sul rischio da amianto si basa su una valutazione dell'esposizione con approccio retrospettivo.

La ricostruzione dell'esposizione pregressa ad una qualsiasi sostanza in ambienti di lavoro, per sua natura retrospettiva, comporta sempre notevoli difficoltà, anche quando fossero disponibili i risultati di misurazioni ambientali.

Metodi standardizzati per il campionamento dell'amianto sono disponibili, come già riportato, solo dall'inizio degli anni '80. In precedenza, nelle industrie dove venivano eseguiti campionamenti ambientali (in genere quelle dove l'amianto era utilizzato come materia prima), venivano utilizzati strumenti che fornivano valori istantanei o relativi a pochi minuti ed i risultati di queste misure venivano spesso forniti in particelle per centimetro cubo (pp/cc) e non in fibre per centimetro cubo (ff/cc).

Anche le tecniche di scelta del campione e della sua numerosità risalgono alla fine degli anni '70 [NIOSH 1978] e, per l'Europa, agli anni '90 [UNI-EN 689:1997].

I dati di esposizione più risalenti nel tempo devono essere trattati con prudenza in quanto risentono di una serie di errori derivanti dalla scelta della numerosità campionaria, dalla scelta del campione, dal sistema di campionamento e dal sistema di analisi; errori che determinano una maggiore o minore rappresentatività della situazione reale e introducono un limite interpretativo nella stima retrospettiva di esposizione.

Nel caso in cui non siano disponibili misure ambientali riferibili alla situazione in esame, si può far ricorso a dati di letteratura o a dati misurati in situazioni simili a quella considerata che possono riferirsi a categorie o a valori puntuali di concentrazioni di fibre nell'atmosfera.

Anche in questo caso è necessario prestare una particolare attenzione alla qualità ed alla rappresentatività dei dati per poterli applicare alla situazione in studio. In genere le informazioni che si possono trarre sono relative all'ordine di grandezza e non al valore puntuale.

Utilizzando i dati di letteratura per stimare esposizioni individuali è comunque necessario ricostruire nel modo più accurato possibile la frequenza delle operazioni e la loro durata. È inoltre necessario acquisire informazioni sugli impianti, sui processi e sulle mansioni. In questo caso è possibile formulare ipotesi ragionevoli seppure non precise; si potrà, ad esempio, definire un range di esposizione più o meno largo, anche se non si potrà con ragionevole certezza definire uno specifico valore di esposizione.

Spesso alla ricerca della letteratura viene affiancata la ricerca tramite banche dati che raccolgono e sistematizzano dati di letteratura di misurazioni di igiene industriale; spesso, tuttavia, in tali banche dati non sono riportate le informazioni necessarie alla valutazione della qualità della misura. Alcune banche dati forniscono anche una stima del range di esposizione per mansione (Ev@lutil (3), DatAmiant (17)).

A volte, per sopperire alla carenza di dati, vengono usate matrici mansione-esposizione che possono essere costruite in diversi modi (qualitativi/quantitativi) a seconda degli obiettivi che ci si pone e di conseguenza della loro utilizzazione. Le matrici mansione-esposizione possono essere specifiche per una data azienda o industria, ed in questo caso sono solitamente utilizzate in studi di coorte, ovvero possono essere costruite a priori sulla base di codifiche occupazionali ed industriali, e quindi generalizzabili nella loro applicazione in studi di popolazione, solitamente condotti con il disegno dello studio caso-controllo. Le stime di esposizione applicate si avvalgono di categorie di intensità, probabilità e frequenza, desumibili da risposte a specifiche domande da questionario, nozioni di tecnologia industriale e pubblicazioni e/o banche dati di igiene industriale. Le variabili di esposizione suddette possono essere combinate tra loro per produrre stime di tipo dicotomico (assente/presente), ordinale (assente, bassa, media, alta), score di esposizione cumulativa semi-quantitativa

(valori numerici che non esprimono una concentrazione), o quantitativa (concentrazione in fibre/ml).

L'assegnazione di un livello di esposizione ad una categoria non dovrebbe essere utilizzata per i casi singoli, ma, al più, collettivamente per gli addetti ad una mansione specifica in un determinato contesto. Infatti, l'esame dei casi singoli non può prescindere da una accurata raccolta anamnestica dei tempi di esecuzione di ciascuna operazione e della loro frequenza, suffragata, ogniqualvolta sia possibile, da dati obiettivi registrati. In particolare, le stime quantitative non basate su misure reali, sul campo, solo ottenute con valutazioni derivate per analogia, anche da altri contesti. Per questo motivo devono essere considerate con estrema cautela. È comunque opportuno che ad ogni categoria venga associato un ambito di variabilità numerico. Valutazioni di questo tipo possono essere usate in campo epidemiologico ma non possono essere ritenute valide per la definizione dell'esposizione nei singoli casi, in quanto espressione di stime su gruppi all'interno dei quali l'esposizione potrebbe essere stata eterogenea, anche non compresa nella stima fornita con l'ambito di variabilità.

È utile ricordare che l'utilizzo di dati basati su surrogate della misura dell'esposizione, come la mansione, possono produrre misclassificazioni delle esposizioni stesse, provocando errori di associazione causale (sovrastima o sottostima del rischio relativo), e pertanto possono trovare applicazione in ambito epidemiologico ma non nella valutazione di casi individuali.

La valutazione dell'esposizione retrospettiva non è basata su metodi standardizzati, perché il metodo di stima appropriata per uno studio dipende dal tipo di informazioni che sono disponibili, che varia da caso a caso. Tale valutazione dell'esposizione può essere soggetta ad errore (misclassificazione). È opinione diffusa che, negli studi caso controllo, l'eventuale misclassificazione dell'esposizione possa differire sistematicamente tra casi e controlli, con il risultato di generare una sovrastima o una sottostima dei rischi. Inoltre, anche nel caso di misclassificazione non-differenziale, il *bias* è nella direzione di una sottostima nel caso di variabile binaria (esposto/non esposto), ma può avere degli effetti più complessi nel caso di variabili categoriche o continue.

Nel caso di indicatori derivati di esposizione (matrici o valutazioni di esperti), in particolare quelli usati in studi di popolazione generale, l'errore si distribuisce in maniera non omogenea, in quanto la validità dell'informazione varia nel tempo (con stime migliori per periodi più recenti), così come in riferimento alle diverse industrie e mansioni nelle quali i dati ambientali sono più frequentemente disponibili nei luoghi di lavoro di medie-grandi dimensioni e, in queste, per le mansioni ad esposizione più elevata, mentre sono più frequentemente carenti nei luoghi di lavoro di piccole-medie dimensioni, dove le esposizioni potrebbero essere meno controllate e verosimilmente più elevate. L'errore che ne risulta a

livello delle stime per i soggetti in studio è quindi complesso, e di difficile valutazione.

Un ulteriore tipo di errore nella valutazione dell'esposizione è quello che risulta da stime quantitative che non siano basate su affidabili misure ambientali, ma poggino su modelli e valutazioni da parte di esperti. Il valore assoluto assegnato alle diverse categorie di esposizione (mansioni, o episodi lavorativi individuali) può essere sottostimato a causa del fatto che le misure ambientali sono disponibili da periodi relativamente recenti, quando le esposizioni erano in generale più basse. Una sottostima delle esposizioni nel passato comporta (in presenza di un'associazione) una sovrastima della relazione dose-risposta, e viceversa come illustrato in figura 1.

A fronte di queste incertezze nella stima quantitativa (o semi-quantitativa) dell'esposizione, i dati temporali (tempo dalla prima esposizione, tempo dalla cessazione dell'esposizione, durata di esposizione) potrebbero apparire più precisi e validi. Tuttavia, 1) tali dati temporali dovrebbero essere riferiti a specifiche mansioni ed operazioni, evitando di accomunare categorie espositive diverse (ad esempio capisquadra, operatori di impianti e manutentori meccanici); 2) in numerosi studi di coorte i dati temporali mancano o sono incompleti; e 3) in studi caso-controllo anche questa informazione può anch'essa essere soggetta a *bias* di ricordo. In altre parole, se i dati sui livelli di esposizione sono di bassa qualità, in particolare per quanto riguarda le esposizioni più vecchie, è ragionevole limitarsi ad una valutazione del rischio sulla base delle variabili temporali di esposizione.

Occorre infine ricordare che la valutazione dell'esposizione, per quanto importante, è solo una delle possibili sorgenti di *bias* negli studi epidemiologici sugli effetti dell'esposizione ad amianto. Altre fonti potenziali di *bias* comprendono:

- bassa rispondenza di soggetti, con differenze tra casi e controlli o tra esposti e non esposti (soprattutto in studi in popolazione generale);
- perdita elevata al follow-up (in studi di coorte);
- misclassificazione della malattia: questa fonte di *bias* è particolarmente importante negli studi su esposti ad amianto a causa della presenza di malattie e condizioni che sono patognomoniche (asbestosi) o fortemente associate all'esposizione (mesotelioma, placche pleuriche). La conoscenza di una condizione di esposizione presente o passata può influenzare la diagnosi;
- confondimento, per esempio da fumo di tabacco o da altre esposizioni professionali nel caso del tumore del polmone;
- pubblicazione selettiva di risultati positivi o statisticamente significativi (*bias* di pubblicazione).

Pertanto, pur sottolineando la grande importanza scientifica delle indagini epidemiologiche, si ricorda che si tratta sempre di studi osservazionali in cui manca la possibilità del controllo preciso dei valori e della durata dell'esposizione ne-

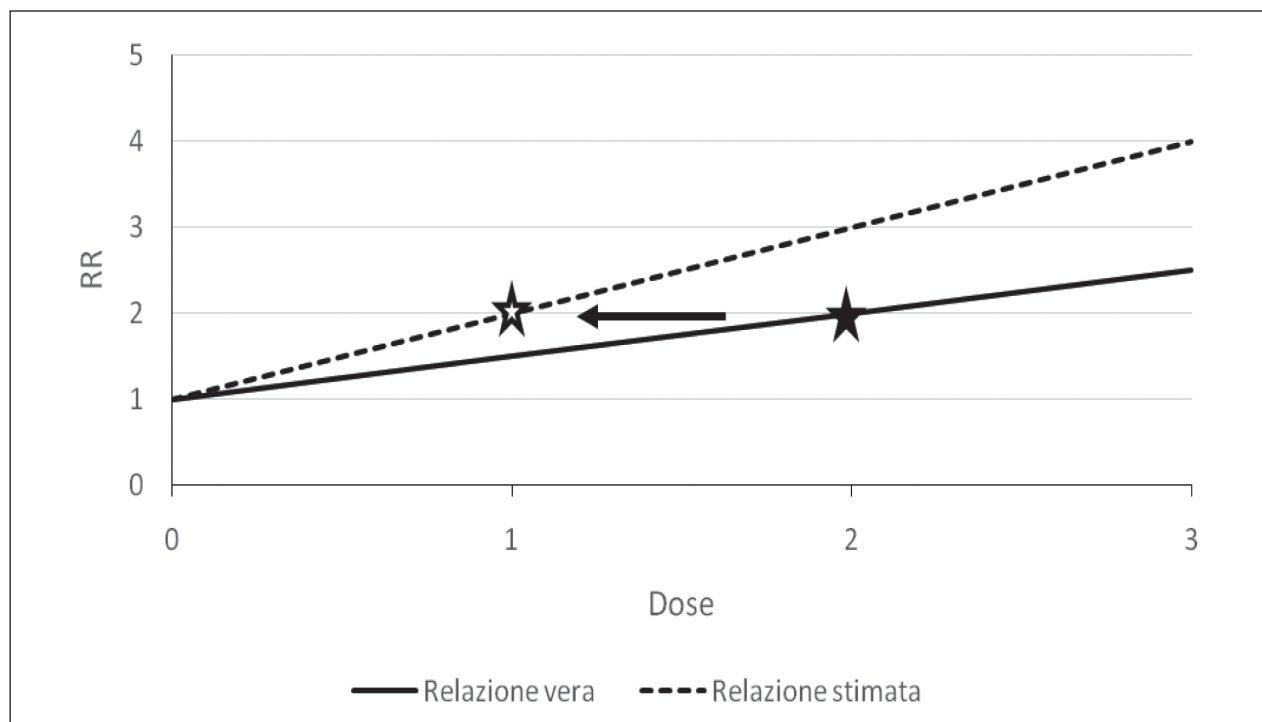


Figura 1 - La vera relazione dose risposta (basata su rischio relativo (RR)=2 a livello 2 della dose (stella piena) è indicata dalla linea continua. A causa della sottostima della dose (freccia), il RR=2 è associato al livello 1 della dose (stella vuota); la corrispondente relazione dose-risposta (sovrastimata) è indicata dalla linea tratteggiata

Figure 1 - Continuous line is referred to the true dose-response relationship (based on a relative risk (RR)=2 at dose 2 (black star). The dotted line shows the corresponding overestimated dose-response relationship at RR=2 and dose=1 (empty star), due to the underrated dose

gli esposti relativamente alle popolazioni di riferimento e a quelle di controllo.

Nonostante questi problemi la ricerca epidemiologica ha contribuito nel passato e può ancora contribuire al progresso delle conoscenze sull'origine delle patologie umane ed all'identificazione di strategie di prevenzione.

PATOLOGIE DA AMIANTO

Le classiche patologie da amianto, sia benigne non neoplastiche (asbestosi, placche ed ispessimenti pleurici, versamenti pleurici benigni, atelettasie rotonde) che neoplastiche (neoplasie polmonari e dei mesoteli) sono ormai ben conosciute, per cui non si ritiene opportuno, in questa sede, ritornare sulle loro definizioni, rimandando alla trattatistica consolidata più recente (41,2).

In questo capitolo si darà, invece, spazio alla diagnostica di talune di queste patologie, anche e soprattutto per le implicazioni terapeutiche e medico-legali che le medesime sottendono e che, di conseguenza, comportano la inderogabile necessità di addivenire ad una diagnosi di certezza.

Analogamente verranno approfonditi i criteri di attribuzione all'esposizione ad amianto di quelle patologie che riconoscono cause multifattoriali, ciascuna delle quali di per sé sufficiente a generare la patologia.

CONSIDERAZIONI SUL RUOLO DEGLI STUDI SPERIMENTALI NELLE MALATTIE NEOPLASTICHE DA AMIANTO

La valutazione del rischio nell'esposizione occupazionale e/o ambientale ad agenti chimici, ed in particolare ai cancerogeni, per ampio consenso della comunità scientifica si basa non solo sugli effetti sull'uomo (epidemiologia) ma anche e in taluni casi in maniera preponderante o anche esclusiva sugli studi sperimentali in vitro e in vivo sull'animale (tossicologia). Questi ultimi infatti sono l'unico strumento per capire come la sostanza agisce a livello molecolare, cellulare e tissutale nel determinare un dato effetto avverso (meccanismo d'azione).

La conoscenza del meccanismo d'azione, quando disponibile, è inoltre fondamentale per costruire la curva dose-risposta e definire (o quantomeno ipotizzare) la presenza o meno di una dose-soglia. Questi due fattori sono fonamen-

tali per poter scegliere il modello più appropriato di estrapolazione del rischio dalle alte alle basse dosi. Ovvero dai livelli di esposizione ai quali gli effetti sono misurabili direttamente a quelli per i quali non lo sono e devono pertanto essere inferiti.

Nel caso dei cancerogeni, in particolare, le conoscenze sul meccanismo d'azione della sostanza sono importanti inoltre per individuare le modalità con cui definire il valore limite di esposizione da adottare. Le principali agenzie o comitati internazionali concordano, pur con differenze apprezzabili, su due diversi tipi di meccanismi di cancerogenesi: uno generalmente indicato come "genotossico" per il quale non vi è evidenza dell'esistenza di una dose-soglia e l'altro definito "epigenetico" per il quale invece è ipotizzabile, o talora anche osservabile, una dose-soglia. Tale dicotomia, ancorché semplicistica, è utile dal punto di vista pratico nel decidere se un valore limite debba essere calcolato a partire da una dose-soglia (NOAEL, LOAEL, BMD) o piuttosto in base al livello di rischio "accettabile".

Nel caso dell'amianto, nonostante gli innumerevoli studi in vitro e in vivo svolti nell'arco di vari decenni, la questione del meccanismo rimane aperta. Sono stati infatti proposti diversi meccanismi di interazione tra le fibre di amianto e i suoi bersagli cellulari e tissutali ritenuti alla base del processo di cancerogenesi sul polmone e sul mesotelio. Tra questi ve ne sono sia di tipo genotossico che epigenetico, sia diretti sul DNA che indiretti, attraverso formazione di specie reattive dell'ossigeno, infiammazione cronica e aumento della proliferazione cellulare. L'evidenza disponibile suggerisce che meccanismi diversi contribuiscano a livelli diversi, in-

teragendo tra loro e sui bersagli, all'innescare e sviluppo degli effetti cancerogeni dell'amianto.

La questione, pertanto, di come sia meglio estrapolare i dati dalle alte alle basse dosi, non risolvibile sulla base dei soli studi epidemiologici, rimane anche sulla base dell'evidenza sperimentale tuttora aperta.

LA DIAGNOSI DI ALCUNE MALATTIE DA AMIANTO

• Asbestosi

Una delle principali difficoltà che si riscontra nel procedere alla diagnosi di asbestosi risiede nel fatto che si tratta di una patologia dal punto di vista clinico, della diagnosi per immagini e di quella istologica, indistinguibile da interstiziopatie di altra natura.

Nell'iter diagnostico il Gold Standard è rappresentato sicuramente dall'esame istologico che deve dimostrare la contestuale presenza di fibrosi e corpuscoli dell'asbesto (due o più in una sezione di tessuto polmonare di 1 cm²) (53,58).

La tabella 2 riassume la grande difficoltà dal punto di vista istologico di per sé di procedere a una diagnosi differenziale fra Usual Interstitial Pneumonia (UIP) o, più genericamente, fibrosi polmonare idiopatica, e asbestosi, secondo quanto affermato dall'*Asbestosis Committee of the College of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society* (53).

Sul medesimo documento viene riportato uno schema di grading istologico dell'asbestosi, riportato in tabella 3.

I Criteri di Helsinki 2014 (43) concordano sull'utilizzo di tale schema di *grading* al fine di garantire una comparabilità fra referti e studi clinici.

Tabella 2 - Elementi di Diagnostica Differenziale per Asbestosi e Polmoniti interstiziali idiopatiche (UIP) (Roggli et al (53), modificato)

Table 2 - Differential Diagnostic Features for Asbestosis and Idiopathic Interstitial Pneumonias (UIP) (Roggli et al (53), modified)

Caratteristiche istologiche	UIP	Asbestosi
Distribuzione	Accentuazione sub-pleurica, campi polmonari inferiori	Peribronchiolare con accentuazione sub-pleurica
Aspetto a nido d'ape	Comune	Poco comune, eccetto nei casi avanzati
Foci fibroblastici	Cospicui	Rari
Corpuscoli dell'asbesto	Assenti	Frequenti (a)
Infiammazione	Minima, tipicamente localizzata nelle zone a nido d'ape	Minima
Placche/ispessimenti pleurici	Poco comuni	Comuni

(a) In una piccola percentuale dei casi, i corpuscoli dell'asbesto non sono facilmente dimostrabili. L'analisi delle fibre è indicata in quei casi in cui la storia dell'esposizione è suggestiva.

Sempre i Criteri di Helsinki affermano che “Una diagnosi istologica di asbestosi richiede l'identificazione di una fibrosi interstiziale diffusa in campioni polmonari tecnicamente adeguati oltre alla presenza di 2 o più corpuscoli di amianto, in un tessuto con sezione di 1 cm², o un conteggio di fibre di amianto libere o rivestite che rientri nel range registrato per asbestosi da quello stesso laboratorio. Si segnala inoltre che, in rari casi, l'asbestosi può verificarsi senza la presenza di corpuscoli di amianto e che tali casi sono riconoscibili solo dalla quantità di fibre non rivestite” e consigliano il riferimento al “sistema CAP-NIOSH modificato secondo Roggli-Pratt”.

L'approccio seguito dagli estensori della revisione dei Criteri di Helsinki è senz'altro condivisibile anche se non mancano Autori che manifestano posizioni critiche relativamente alla obbligatorietà del rilievo dei corpuscoli dell'asbesto (5).

Un altro strumento importante nell'iter diagnostico dell'asbestosi è rappresentato dall'esame radiologico del torace, eseguito secondo i criteri fissati dalla Classificazione radiologica delle pneumoconiosi dell'ILO 1980 e successive modifiche (34). Le prime alterazioni individuabili nei radiogrammi sono rappresentate da fini opacità irregolari e/o lineari alle basi polmonari. Nelle fasi successive di malattia tali opacità tendono alla coalescenza fino a determinare quadri di fibrosi a “vetro smerigliato” e/o a “nido d'ape” (*honeycombing*). Queste alterazioni risultano tuttavia essere aspecifiche, e comuni a tutte le fibrosi polmonari interstiziali; nel caso particolare in cui si riscontri in aggiunta la presenza di placche pleuriche, la probabilità di trovarsi di fronte a un quadro di asbestosi aumenta.

Un esame radiologico di secondo livello, caratterizzato da maggior sensibilità, ma non specificità, è la tomografia computerizzata (CT) e, in particolare, la CT ad alta risoluzione (HRCT).

Nell'ultimo decennio è stata introdotta e validata la Classificazione Internazionale delle HRCT, ICOERD (35), allo scopo di standardizzare (e, quindi, rendere comparabile) la refertazione della HRCT delle interstiziopatie polmonari occupazionali.

Il modello ICOERD, analogamente alla classificazione ILO per i radiogrammi standard del torace, prevede come elementi classificativi principali per il parenchima polmonare: le piccole opacità nodulari o irregolari/lineari, le grandi opacità, le aree a vetro smerigliato e di *honeycombing*, l'enfisema e l'atelettasia rotonda. La profusione delle piccole opacità è stratificata in quattro gradi (0-3), da assegnare a ciascuna delle tre regioni di ogni singolo polmone (con un possibile range da 0 a 18). È poi prevista la registrazione delle anomalie pleuriche, distinte fra parietali e viscerali.

Per la classificazione ICOERD l'*imaging* HRCT tipico dell'asbestosi comprende l'ispessimento interstiziale intralobulare (cui corrisponde, istologicamente, la fibrosi peribronchiolare), l'ispessimento dei setti interlobulari, le lesioni puntiformi sub-pleuriche, le strie curvilinee sub-pleuriche, le bande parenchimali (che, peraltro, rifletterebero un ispessimento pleurico viscerale piuttosto che una fibrosi) (4,1).

L'uso della classificazione ICOERD è raccomandata nel Documento di consenso di Helsinki 2014 (61), secondo il quale può essere posta diagnosi di asbestosi in presenza di una somma dei punteggi relativi alle opacità irregolari bi-

Tabella 3 - Grading^(a) istologico dell'asbestosi (Craighead et al (14), modificato)

Table 3 - *Asbestosis histologic grading scheme* (Craighead et al (14), modified)

Grado	Descrizione
Grado 0	Fibrosi peribronchiolare non apprezzabile, o fibrosi limitata alla parete bronchiolare
Grado 1 ^(b)	Fibrosi limitata alle pareti dei bronchioli respiratori e al primo strato di alveoli adiacenti
Grado 2 ^(b)	Estensione della fibrosi che coinvolge i dotti alveolari e/o due o più strati di alveoli ai bronchioli respiratori, con risparmio, al più, di alcuni alveoli compresi tra bronchioli adiacenti
Grado 3	Ispessimento fibrotico delle pareti di tutti gli alveoli compresi tra due o più bronchioli respiratori adiacenti
Grado 4	Aspetto a nido d'ape

^(a): il punteggio medio per un singolo caso si ottiene sommando il punteggio per ogni vetrino (da 0 a 4) e poi dividendo il numero ottenuto per il numero di vetrini esaminati;

^(b): il Grado 1 e, in misura minore, il Grado 2 devono esser differenziati dalla fibrosi peribronchiolare indotta da fumo e dalle pneumoconiosi da polveri miste

lateralmente $\geq 2-3$ nelle aree inferiori o di *honeycombing* bilaterale di grado ≥ 2 .

Questa posizione appare in contrasto con quanto affermato nelle premesse del documento ICOERD in cui è riportato che *“Il Sistema di codifica deve essere applicato come un sistema strettamente descrittivo e non è diagnostico. È stato definito per coprire tutti gli aspetti delle patologie occupazionali ed ambientali che comportano anomalie parenchimali e pleuriche. Per quanto alcuni dei termini descrittivi siano classicamente associati alle pneumoconiosi, ad esempio le opacità tondeggianti alla silicosi, le linee settali interlobulari o non settali intralobulari e l’honeycombing all’asbestosi, queste sono immagini radiografiche che devono essere prese in considerazione con cautela per pervenire ad una corretta diagnosi differenziale”*.

Ed ancora: *“Lo scopo della Classificazione HRCT è quello di descrivere e codificare le manifestazioni parenchimali e pleuriche delle malattie respiratorie non maligne occupazionali ed ambientali. La Classificazione fornisce uno strumento semi quantitativo per la scoperta precoce di cambiamenti fibrotici indotti dalla esposizione a polveri in ambito occupazionale ed ambientale. Un risultato positivo ottenuto dalla Classificazione HRCT non sempre significa la presenza di una pneumoconiosi”*.

Sono quindi opportune valutazioni puntuali su ogni singolo caso, consapevoli degli intendimenti degli estensori del documento ICOERD.

Per quanto riguarda la diagnosi clinica di asbestosi (con ciò intendendo una diagnosi non confermata istologicamente), sono stati proposti nel tempo diversi protocolli. Si riporta qui di seguito quello proposto da Roggli et al (53):

1. storia di esposizione ad amianto, da moderata a forte, tipicamente, ma non sempre, professionale e spesso protratta per molti anni. Tuttavia, l’asbestosi non è il risultato univoco di significative o anche forti esposizioni ad amianto. In generale, quando l’esposizione cumulativa è stata da significativa a pesante, la probabilità di sviluppare un quadro clinico di asbestosi e la sua gravità sono maggiori, con un più breve intervallo di latenza tra l’inizio dell’esposizione e la conseguente insorgenza dei sintomi della patologia;
2. segni clinici di fibrosi interstiziale in forma di crepitii teleinspiratori all’auscultazione dei campi polmonari, soprattutto a livello delle basi;
3. riscontro di opacità diffuse reticolo-lineari a livello dei campi polmonari inferiori all’esame radiologico del torace;
4. classicamente, riscontro di deficit funzionale ristretto alle prove di funzionalità respiratoria o di riduzione della diffusione del monossido di carbonio (CO);
5. generalmente, ma non sempre, presenza di placche pleuriche e/o di fibrosi pleurica diffusa.

I criteri 1 e 3 sono obbligatori per la diagnosi clinica, che viene ulteriormente supportata dal criterio 5. Quando uno o

più dei criteri 5, 2, o 4 (in ordine di importanza decrescente) non sono soddisfatti, l’indice di fiducia per la diagnosi declina corrispondentemente.

• Placche pleuriche

La diagnosi “in vita” è, di norma, radiologica. L’esame diagnostico più sensibile è rappresentato dalla HRCT del torace senza mezzo di contrasto.

Nell’eseguire una diagnosi radiologica il rischio di “falsi positivi” alla radiografia del torace può essere determinato dai muscoli extrapleurici e dal grasso sub-pleurico (45,3), mentre nella CT il medesimo rischio è legato alla tecnica di esecuzione; è noto, infatti, che se l’esame viene eseguito in posizione supina possono comparire anomalie pleuriche focali e che la ripetizione delle scansioni stesse in posizione prona può portare alla scomparsa delle medesime (12).

• Atelettasia rotonda

La diagnosi di atelettasia rotonda viene posta quando le immagini HRCT dimostrano un’opacità tondeggianti o ellittica concomitante ad anomalie pleuriche, a sede periferica con un contatto significativo con la superficie pleurica anomala, associata ad incurvamento di vasi o bronchi nel bordo della lesione (il cosiddetto segno della cometa), e perdita di volume del lobo affetto (60).

• Mesotelioma pleurico

La diagnosi di mesotelioma, oggi più che mai indispensabile in considerazione delle nuove possibilità terapeutiche (56), presenta tutt’oggi notevoli difficoltà (31) anche in relazione al fatto che tutti i tumori, con l’eccezione per le neoplasie cerebrali, possono potenzialmente metastatizzare a livello pleurico. Dati recenti documentano un rapporto metastasi pleuriche/mesoteliomi pari a 130:1 (11); nei Paesi industrializzati solo l’1% dei versamenti pleurici maligni è causato dal mesotelioma maligno diffuso (59).

Inoltre, nel procedere alla diagnosi di mesotelioma pleurico, bisogna tener conto anche dell’esistenza di altre neoplasie primitive della pleura, benigne e maligne, così come illustrato nella tabella 4 (27).

Pertanto, le difficoltà che si riscontrano nell’iter diagnostico del Mesotelioma Pleurico Maligno (MPM) hanno condotto alla stesura di linee guida e documenti di consenso da parte di numerose società scientifiche internazionali e nazionali con lo scopo di fornire uno strumento utile per raggiungere diagnosi di certezza e di conseguenza guidare il paziente a sottoporsi a trattamenti mirati e specifici.

Fra questi si ricordano (in quanto più recenti e più autorevoli):

- Il documento di consenso dell’*International Mesothelioma Interest Group* (32), in cui si afferma che:

- l’anatomopatologo non deve essere in alcun modo influenzato nel suo percorso diagnostico, e pertanto

Tabella 4 - Neoplasie pleuriche primitive**Table 4** - Primary pleural neoplasia

-
1. Formazioni primarie pleuriche benigne
 - Tumore fibroso solitario
 - Tumore adenomatoso
 - Calcificazione fibrosa pseudotumorale
 - Miscellanea mesenchimale benigna
 - Pleurite eosinofila reattiva
 2. Neoplasie pleuriche maligne, diverse dal mesotelioma maligno, localizzate principalmente a livello pleurico
 - Mesotelioma maligno focale
 - Mesotelioma papillare ben differenziato
 - Tumore maligno fibroso solitario
 - Blastoma pleuropolmonare
 3. Localizzazione primaria di tumori maligni comunemente riscontrati in altre sedi
 - Sarcoma sinoviale
 - Angiosarcoma
 - Emangioendotelioma epitelioide
 - Linfoma associato a versamento pleurico
 - Linfoma associato a pitorace
 - Tumore maligno a piccole cellule della regione toraco-polmonare (tumore primitivo neuroectodermico o "Askin's Tumor")
 - Tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde
 - Liposarcoma pleurico
 - Presentazione pleurica del timoma
 - Tumore desmoide pleurico
 - Morbo di Rosai-Dorfman pleurico
-

non deve essere informato circa eventuali pregresse esposizioni ad amianto;

- la distinzione fra le proliferazioni mesoteliali benigne e maligne si basa sull'analisi delle caratteristiche istologiche e sui pannelli immunoistochimici che devono essere scelti e utilizzati in funzione delle diverse ipotesi di diagnosi differenziale;
- per la diagnosi sono di norma sufficienti due marcatori positivi per il mesotelioma e due marcatori tipici di altre neoplasie potenzialmente confondenti;
- in presenza di risultati dubbi o discordanti, devono essere impiegati ulteriori marcatori
- sono risultati essere di limitata utilità diagnostica: la citologia, le colorazioni istochimiche, la microscopia elettronica, e i marcatori molecolari.

Nelle tabelle 5 e 6, riprese a titolo di esempio dal citato documento, sono riassunti i marcatori fondamentali per la diagnosi differenziale fra mesotelioma pleurico epitelioide, adenocarcinoma polmonare e carcinoma polmonare squamoso metastatizzato alla pleura. La scelta è stata determinata dal fatto che la necessità di porre diagnosi differenziale trova questa condizione come la più frequente in assoluto.

- Il Terzo *Consensus Document* italiano sul mesotelioma (42), le cui conclusioni sono riassunte nella tabella 7.

Si sottolinea come la scelta dei marcatori sia estremamente complessa e costituisca materia in costante divenire. Il concetto fondamentale è che la scelta del pannello di marcatori deve essere guidata dagli orientamenti diagnostici differenziali più probabili (su base istomorfologica ed anche citomorfologica, se sono soddisfatti i criteri base (30)). Si rimarca inoltre che il numero di marcatori richiesto è di due positivi per mesotelioma e due negativi ma che il numero debba essere aumentato nei casi di maggior complessità e, comunque, ogni qual volta si voglia aumentare il valore predittivo di accuratezza diagnostica.

Si sottolinea come la scelta del tipo e del numero dei marcatori sia tutt'oggi particolarmente complessa e difficilmente standardizzabile nel caso delle forme sarcomatoidi (ed in particolare della variante desmoplastica).

Le già citate Linee Guida dell'*International Mesothelioma Interest Group* (32) indicano che "Un pannello immunoistochimico iniziale che può essere utile per escludere un sarcoma fuso cellulare comprende gli anticorpi AE1/3, OSCAR, KL1, CK18 o CAM 5.2. Marcatori positivi utilizzati nella valutazione dei

Tabella 5 - Marker immunoistochimici utilizzati nella diagnosi differenziale tra Mesotelioma Pleurico Epitelioide e Carcinoma Squamoso del Polmone*Table 5 - Immunohistochemical Markers Used in the Differential Diagnosis of Pleural Malignant Mesothelioma Versus Squamous Carcinoma of the Lung Involving the Pleura*

Marker	Utilità/Commenti
Mesotelioma epitelioide (markers positivi per mesotelioma)	
WT-1 (Wilms tumor 1)	Molto utile. Fino al 95% dei mesoteliomi risulta positivo a livello nucleare. I carcinomi squamosi sono negativi.
Calretinina	Parzialmente utile. Teoricamente tutti i mesoteliomi sono positivi, in particolare se aggressivi e diffusi, con espressione nucleare e citoplasmatica. Approssimativamente il 40% dei carcinomi squamosi del polmone sono positivi, ma spesso solo focalmente.
D2-40 (podoplanina)	Non utile. Approssimativamente l'80-100% dei mesoteliomi sono positivi, così come il 50% dei carcinomi squamosi del polmone.
Citocheratina 5 o 5/6	Non utile. Risulta positiva nel 75-100% dei mesoteliomi e nel 100% dei carcinomi squamosi polmonari.
Carcinoma squamoso del polmone (markers positivi per carcinoma)	
p63 o p40	Molto utile. Il 100% dei carcinomi squamosi del polmone esprime una forte e diffusa positività a livello nucleare. Tra il 2,5 ed il 7% dei mesoteliomi, rispettivamente, sono positivi, spesso solo focalmente.
Claudina 4	Molto utile. Circa il 95% dei carcinomi squamosi sono positivi. I mesoteliomi sono negativi.
MOC-31	Molto utile. Dal 95% al 100% dei carcinomi squamosi del polmone sono positivi. Dal 2 al 10% dei mesoteliomi esprimono positività focale.
BG8 (Blood Group 8) (Lewis γ)	Molto utile. L'80% dei carcinomi squamosi del polmone sono positivi. Dal 3 al 7% dei mesoteliomi esprimono positività focale.
Ber-EP4	Utile. Approssimativamente dall'85 al 100% dei carcinomi squamosi del polmone sono positivi. Meno del 20% dei mesoteliomi mostrano positività focale.
Citocheratina 5 o 5/6	Non utile. Il 100% dei carcinomi squamosi del polmone e tra il 75 e il 100% dei mesoteliomi sono positivi.

mesoteliomi epitelioidei come WT1 e CK5/6, così come marcatori positivi negli adenocarcinomi come claudina 4, MOC31, BER-EP4 e CEA, non sono utili nei tumori sarcomatoidi e dovrebbero essere evitati, in particolare quanto il tessuto è scarso. Podoplanina (D2-40) e calretinina possono essere espressi nei mesoteliomi sarcomatoidi in una percentuale variabile di casi: la calretinina è il marcatore più frequentemente positivo. Circa il 30% dei mesoteliomi sarcomatoidi esprime la calretinina, che può essere

estremamente focale. Quando positiva, la podoplanina (D2-40) dimostra una più elevata sensibilità e specificità nella diagnosi differenziale fra il mesotelioma pleurico sarcomatoide ed il carcinoma sarcomatoide polmonare. Tuttavia, la falsa positività costituisce il problema maggiore e può occorrere a seguito di una cattiva interpretazione di una reattività positiva della podoplanina (D2-40) nell'ambito di elementi linfatici benigni o elementi reattivi mesoteliali e fibrosi. Un tumore sarcomatoide istologicamente maligno

Tabella 6 - Markers immunoistochimici utilizzati nella diagnosi differenziale tra Mesotelioma Pleurico Epitelioide e Adenocarcinoma del Polmone

Table 6 - Immunohistochemical Markers Used in the Differential Diagnosis of Pleural Malignant Mesothelioma Versus Lung Adenocarcinoma Involving the Pleura

Marker	Utilità/Commenti
Mesotelioma epitelioide (markers positivi per mesotelioma)	
WT-1 (Wilms tumor 1)	Molto utile. Il 70-95% dei mesoteliomi risulta positivo a livello nucleare. Gli adenocarcinomi polmonari sono negativi.
Calretinina	Molto utile. È espressa in quasi tutti i mesoteliomi epitelioidei quando sono utilizzati anticorpi per la calretinina umana ricombinante. La positività è forte e diffusa, nucleare e citoplasmatica. Il 5-10% degli adenocarcinomi del polmone sono positivi, ma con tracciabilità spesso solo focale.
D2-40 (podoplanina)	Molto utile. Approssimativamente dal 90 al 100% dei mesoteliomi mostrano positività di membrana, mentre il 15% degli adenocarcinomi del polmone mostrano positività focale.
Citocheratina 5 o 5/6	Molto utile. Risulta positiva nel 75-95% dei mesoteliomi mentre il 2-20% degli adenocarcinomi polmonari mostrano positività focale.
Adenocarcinoma del polmone (markers positivi per carcinoma)	
Claudina 4	Molto utile. Di fatto tutti gli adenocarcinomi polmonari sono positivi. La positività è forte e diffusa, di membrana, continua o puntata. I mesoteliomi sono negativi.
CEA (monoclonale)	Molto utile. L'80-100% degli adenocarcinomi del polmone sono positivi. Meno del 5% dei mesoteliomi sono positivi focalmente.
MOC-31	Molto utile. Dal 95% al 100% degli adenocarcinomi del polmone sono positivi. Dal 2 al 10% dei mesoteliomi sono positivi focalmente.
BG8 (Blood Group 8) (Lewis ^y)	Molto utile. Il 90-100% degli adenocarcinomi del polmone sono positivi. Dal 3 al 7% dei mesoteliomi sono positivi focalmente.
Ber-EP4	Molto utile. Il 95-100% degli adenocarcinomi del polmone sono positivi. Fino al 20% dei mesoteliomi mostrano positività focale.
TTF-1 (Thyroid transcription Factor 1)	Molto utile. Il 75-85% degli adenocarcinomi del polmone mostrano positività nucleare (normalmente tutti gli adenocarcinomi polmonari non mucinosi sono positivi); non è espresso nei mesoteliomi.
B72.3	Molto utile. Il 75-85% degli adenocarcinomi polmonari sono positivi. Solo rari mesoteliomi sono positivi.
Napsin A	Molto utile. L'80-90% degli adenocarcinomi mostrano positività citoplasmatica. Non è espresso nei mesoteliomi.

Tabella 7 - Proposta per l'indagine immunoistochimica. Raccomandazioni per il pannello patologico e di laboratorio
Table 7 - Proposal for immunohistochemistry investigation. Recommendations of the pathology and laboratory panel

Proposta per l'indagine immunoistochimica	Raccomandazioni per il pannello patologico e di laboratorio
- Dovrebbe essere eseguita una batteria di anticorpi costituita da due marcatori positivi per mesotelioma (sempre inclusa la calretinina) e due marcatori per il carcinoma (di cui uno l'antigene carcinoembrionario/CEA). - Una seconda batteria di anticorpi utili per la diagnosi differenziale, sempre nel contesto delle evidenze microscopiche e delle informazioni cliniche, include D2-40, WT1, e CK5 per il fenotipo mesoteliale e claudina-4, BerEP4, CD15 (LeuM1), MOC31 e TTF1 per il fenotipo carcinoma. - I marcatori sopramenzionati non sono totalmente affidabili per il mesotelioma sarcomatoide: è raccomandata una prima indagine con anticorpi diretti contro le citocheratine; successivamente integrata da marcatori addizionali come calretinina, WT1 e D2-40. L'immunonegatività per tali marcatori non esclude la diagnosi di MPM, dal momento che il 30% presenta un fenotipo nullo.	- Un minimo di cinque biopsie profonde durante la toracosopia sono raccomandate, quando possibile. - La sola citologia è uno strumento diagnostico affidabile per i citopatologi esperti, preferibilmente con caratterizzazione immunocitochimica aggiuntiva. Tuttavia, la conferma su tessuto della diagnosi citologica è sempre preferibile, quando possibile. - L'esame intraoperatorio può essere utilizzato per definire l'adequatezza della rimozione del tessuto tumorale nel sospetto di MPM, ma non fornisce informazioni sul sottotipo di MPM. - Un referto standardizzato che includa il sottotipo di mesotelioma tra epitelioide, sarcomatoide e bifasico, è raccomandabile. - Pannelli di anticorpi dei marcatori immunoistochimici sono raccomandati per una più precisa classificazione dei sottotipi. - È ancora in corso di valutazione l'utilità di mesotelina, fibulina-3 e altri biomarcatori sierici (ad es. osteopontina) nell'iter diagnostico, nella valutazione prognostica e nel follow-up del MPM. Il loro utilizzo non è attualmente raccomandato nella pratica clinica.

che esprime in maniera forte e diffusa le citocheratine normalmente restringe la diagnosi differenziale al mesotelioma sarcomatoide, al carcinoma sarcomatoide del polmone e, talora, al sarcoma sinoviale, all'angiosarcoma o ad altri tumori sarcomatoidi extrapolmonari ... In particolare in caso di assenza di convincente positività delle citocheratine, la isolata positività di calretinina e/o podoplanina (D2-40) non dovrebbe essere interpretata come evidenza di differenziazione mesoteliomatosa. Questi marcatori sono variabilmente positivi in molti tipi differenti di sarcomi, per cui si rende necessario l'impiego di ulteriori marcatori".

Nel Terzo Consensus Document italiano sul mesotelioma (42) si raccomanda che, per il mesotelioma sarcomatoide a sede pleurica, il panel di marcatori immunoistochimici debba prevedere citocheratine ad ampio spettro, calretinina, WT-1 e D2-40.

Inoltre, è di fondamentale importanza, per raggiungere una diagnosi di elevata probabilità, prossima alla certezza, che nella formulazione del referto immunoistochimico sia specificato il grado di positività dei marcatori utilizzati tra quelli considerati "positivi per mesotelioma", e che venga inoltre definita la sede cellulare di colorazione (nucleare, citoplasmatica, entrambe).

L'ATTRIBUZIONE DI TALUNE PATOLOGIE ALLA ESPOSIZIONE ALL'AMIANTO

• Le neoplasie polmonari

La Consensus Conference di Helsinki del 1997 (29) e l'aggiornamento del 2014 (61) hanno definito i criteri di attribuzione di un carcinoma polmonare all'esposizione all'asbesto che sono di seguito riassunti:

1) tutti e sei i tipi istologici principali (squamoso, adenocarcinoma, carcinomi a grandi cellule e piccole cellule, adenosquamoso e sarcomatoide) possono essere correlati all'amianto;

2) la sede di localizzazione del tumore nell'ambito dei polmoni non è considerata importante per determinarne l'attribuibilità;

3) l'esposizione cumulativa, su una base di probabilità, dovrebbe essere considerata il criterio principale per l'attribuzione di un contributo sostanziale da parte dell'amianto al rischio di cancro al polmone. Anche molta letteratura scientifica conferma questo indirizzo (48, 50, 54). Nel Documento di consenso si ritiene che, affinché sia possibile attribuire un carcinoma polmonare all'asbesto, deve essere

dimostrata un'esposizione all'inalazione di fibre d'asbesto di almeno 10 anni. Gli Autori del Documento ritengono, inoltre, che un'esposizione cumulativa di 25 fibre/cc-anni² consenta di apprezzare un eventuale rischio relativo di circa 2 nella popolazione esposta. Studi recenti (44) suggeriscono possibili effetti anche ad esposizioni cumulative inferiori; tali studi, tuttavia, non sono basati su misurazioni dell'esposizione ma su ricostruzioni derivate da stime retrospettive di esposizione e, come tali, meno precise. In generale, storie lavorative attendibili, raccolte da personale esperto, forniscono lo strumento più pratico e utile per valutare l'esposizione lavorativa ad amianto. A titolo di esempio, secondo i Criteri di Helsinki, si considera "*pesante*" l'esposizione associata ad attività quali "*manifattura dei prodotti in amianto, spruzzatura dell'amianto, coibentazione con amianto, demolizione di vecchi edifici*", e "*moderata*" l'esposizione derivante da attività di "*costruzione o cantieristica navale*". Nella revisione dei Criteri di Helsinki del 2014 le citate indicazioni non sono state modificate;

4) ai livelli suddetti di esposizione possono verificarsi casi clinici di asbestosi. La presenza di asbestosi è un indicatore di alta esposizione. Tuttavia anche tra i non fumatori esposti all'amianto in assenza di asbestosi il rischio di cancro ai polmoni può risultare aumentato.

Questo concetto è espresso anche nella maggior parte della letteratura scientifica (55);

5) L'analisi, nel tessuto polmonare, di fibre nude e corpuscoli di amianto può fornire dati utili a integrare la storia lavorativa. A fini clinici, i Criteri di Helsinki forniscono le seguenti indicazioni al fine di identificare le persone che con elevata probabilità abbiano avuto un'esposizione di tipo professionale ad amianto: oltre 0,1 milioni di fibre di anfibolo ($>5 \mu\text{m}$) per grammo di tessuto polmonare secco (gps) o oltre 1 milione di fibre di anfibolo ($>1 \mu\text{m}$) per gps misurate mediante microscopia elettronica in un laboratorio qualificato o più di 1000 corpuscoli di amianto per gps (100 corpuscoli di amianto per grammo di tessuto umido) o oltre 1 corpuscolo di amianto per millilitro di liquido derivante da lavaggio bronco-alveolare misurati mediante microscopia ottica in un laboratorio qualificato;

6) ai fini dell'attribuzione causale di un cancro polmonare all'esposizione ad amianto, sempre nell'ottica del raddoppio del rischio, vengono indicati invece i seguenti valori: oltre 2 milioni di fibre di anfibolo ($>5 \mu\text{m}$) per gps o oltre 5 milioni di fibre di anfibolo ($>1 \mu\text{m}$) per gps misurate mediante microscopia elettronica o 5000-15000 corpuscoli di amianto per gps (100 corpuscoli di amianto per grammo di tessuto umido) o 5-15 corpuscoli di amianto per millilitro

di liquido derivante da lavaggio bronco-alveolare misurati mediante microscopia ottica in un laboratorio qualificato (quando la concentrazione di corpuscoli è inferiore a 10000 per gps viene raccomandata un'analisi in microscopia elettronica);

7) le placche pleuriche sono indicatori di esposizione alle fibre di amianto, in particolare se bilaterali e/o diaframmatiche. Poiché le placche pleuriche possono essere associate a bassi livelli di esposizione, le placche pleuriche da sole, senza un'importante storia di esposizione occupazionale, sono insufficienti per l'attribuzione del cancro del polmone all'amianto;

8) l'ispessimento pleurico diffuso bilaterale è spesso associato a un'esposizione moderata o elevata, come si è visto nei casi di asbestosi, e dovrebbe essere considerato di conseguenza in termini di attribuzione.

Non tutti i criteri di esposizione devono essere soddisfatti contemporaneamente ai fini dell'attribuzione. Ad esempio dovrebbe essere considerato l'elevato numero di fibre di amianto nel tessuto polmonare anche con una storia di lavoro incerta. Quando si considera il crisotilo, la ricostruzione anamnestica del lavoro svolto (fibre/cc-anni di esposizione) rappresenta probabilmente l'indicatore migliore del rischio di tumore del polmone rispetto all'analisi del contenuto polmonare in fibre in considerazione di un possibile maggior rateo di eliminazione polmonare del crisotilo. Questo argomento è stato oggetto di discussione in una recente pubblicazione (22).

Spesso viene utilizzato, specie in campo di controversie civili, lo standard legale del "più probabile che non" (concetto peraltro in discussione anche a livello epidemiologico (26)), che, sulla base dei Criteri di Helsinki del 1997, equivaleva ad un rischio relativo (RR) di 2, come valore soglia per l'attribuzione di causalità di una malattia in soggetti esposti a rischio. Il Consensus 2014 indica che la soglia del RR da utilizzare per l'attribuzione individuale possa essere stabilita anche a livelli inferiori cui peraltro corrisponde una frazione attribuibile inferiore al 50%. In termini generali, per le patologie neoplastiche, la formula suggerita per il calcolo della frazione attribuibile è $AF = (RR-1) / RR$.

Ricordiamo che il concetto di "più probabile che non" ricorre costantemente nella criteriologia medico-legale per l'attribuzione del nesso di causa ed è accettato nella giurisprudenza di merito in ambito civilistico. Ne consegue, a maggior ragione, la sua non applicabilità in contesti di giudizio penale nei quali vige il criterio dell'elevata probabilità logica e credibilità razionale, di fatto prossima alla certezza. Per tutte si veda la sentenza Franzese delle Sezioni Unite della Cassazione Penale (sentenza n° 30328 dell'11/9/2002), costantemente ripresa per la sua universale applicabilità nei diversi contesti del giudizio penale. Al punto 6 del paragrafo "Considerato in Diritto" della sentenza si legge:

² L'esposizione cumulativa è caratterizzata dal livello di esposizione espresso in fibre/cc moltiplicato per il numero degli anni di esposizione.

“Tutto ciò significa che il giudice, pur dovendo accertare ex post, inferendo dalle suddette generalizzazioni causali e sulla base dell'intera evidenza probatoria disponibile, che la condotta dell'agente 'è' (non 'può essere') condizione necessaria del singolo evento lesivo, è impegnato nell'operazione ermeneutica alla stregua dei comuni canoni di 'certezza processuale', conducenti conclusivamente, all'esito del ragionamento probatorio di tipo largamente induttivo, ad un giudizio di responsabilità caratterizzato da 'alto grado di credibilità razionale' o 'conferma' dell'ipotesi formulata sullo specifico fatto da provare: giudizio enunciato dalla giurisprudenza anche in termini di 'elevata probabilità logica' o 'probabilità prossima alla - confinante con la certezza'.”

Anche se il fumo di tabacco influenza il rischio totale di cancro ai polmoni, questo effetto non esclude il rischio di un cancro polmonare associabile all'esposizione all'amianto. Nei Criteri di Helsinki del 1997 e del 2014 non è stato fatto alcun tentativo di ripartire i relativi contributi dell'esposizione all'amianto e del fumo di tabacco.

L'INTERAZIONE AMIANTO/FUMO DI SIGARETTA NELLA GENESI DEL TUMORE DEL POLMONE

Si parla di interazione sinergica fra due agenti quando l'effetto della loro azione congiunta è differente dalla semplice somma delle singole azioni considerate separatamente, ovvero da come sarebbe previsto da un modello additivo di effetto congiunto (nel caso di fumo e asbesto: $RR_{ia} \neq 1 + (RR_f - 1) + (RR_a - 1)$, dove RR_{ia} , RR_f , e RR_a si riferiscono rispettivamente al rischio relativo in esposti ad asbesto fumatori, fumatori non esposti, e esposti non fumatori, usando i non esposti non fumatori come riferimento). Un caso particolare di interazione è il modello moltiplicativo ($RR_{ia} = RR_f \times RR_a$), in cui l'effetto congiunto dei due agenti è pari al prodotto degli effetti di ciascuno di essi.

Gli iniziali studi epidemiologici che hanno condotto a ipotizzare una interazione con modello moltiplicativo tra fumo e asbesto (28,57) erano stati condotti in soggetti con rilevante esposizione lavorativa: i due studi citati, infatti, erano riferiti a una popolazione di coibentisti americani, con livelli di esposizione particolarmente elevati ad amianti di anfibolo.

L'interazione fra asbesto e fumo di sigaretta è stata più volte sistematicamente rivalutata sulla base di studi più recenti (6,36). I risultati di tali lavori, basati su studi di coorte, sono compatibili con un'interazione intermedia tra il modello additivo e il modello moltiplicativo.

D'altra parte una recente analisi pooled di vari studi caso-controllo (44) ha prodotto risultati compatibili con il modello moltiplicativo negli uomini, e intermedi tra il modello additivo e quello moltiplicativo nelle donne. Ai livelli di esposizione considerati significativi per l'associazione causa-

le tra amianto e tumore del polmone, come quelli definiti in precedenza, la presenza di una interazione più che additiva fra abitudine al fumo ed esposizione ad amianto implica l'occorrenza di casi aggiuntivi a causa del sinergismo tra i due fattori.

ALTRI TUMORI. POSIZIONI DEI PRINCIPALI ORGANISMI INTERNAZIONALI

- **Tumori della laringe**
 - a. **IARC 2012:** “Evidenza sufficiente per ritenere l'amianto causalmente associato nell'uomo al tumore della laringe”
 - b. **Criteri di Helsinki 2014:** “il tumore della laringe deve essere considerato come una patologia causata dall'amianto”
- **Tumori della faringe**
 - a. **IARC 2012:** “Evidenza limitata, negli studi epidemiologici, sulla presenza di una associazione nell'uomo tra esposizione ad amianto e tumore della faringe”
 - b. **Criteri di Helsinki 2014:** Il tumore della faringe non viene discusso
- **Tumori dell'ovaio**
 - a. **IARC 2012:** “Evidenza sufficiente per ritenere l'amianto causalmente associato nell'uomo al tumore dell'ovaio”
 - b. **Criteri di Helsinki 2014:** “Il tumore dell'ovaio deve essere considerato come una patologia causata dall'amianto. Un mesotelioma peritoneale deve essere considerato tra le diagnosi differenziali in un sospetto tumore ovarico in donne che siano state esposte ad amianto, dato che le due condizioni possono presentare similitudini ed essere misclassificate. Sono necessarie ulteriori ricerche per valutare gli specifici tipi istopatologici di tumore ovarico causati dall'esposizione all'amianto”
- **Tumori dello stomaco**
 - a. **IARC 2012:** “Evidenza limitata, negli studi epidemiologici, sulla presenza di una associazione nell'uomo tra esposizione ad amianto e tumore dello stomaco”
 - b. **Criteri di Helsinki 2014:** “Il tumore dello stomaco non può al momento attuale essere considerato con certezza una patologia causata dall'amianto”
- **Tumori del colon-retto**
 - a. **IARC 2012:** “Evidenza limitata negli studi epidemiologici per valutare l'associazione nell'uomo tra l'esposizione ad amianto e tumore del colon-retto”
 - b. **Criteri di Helsinki 2014:** “Il tumore del colon-retto non può essere al momento attuale considerato con certezza una patologia causata da amianto”

FORMA DELLA FUNZIONE DI RISCHIO

Gli studi basati su coorti industriali possono fornire dati di esposizione anche quantitativi e quindi permettere di derivare risultati più affidabili sulla funzione di rischio. Gli studi nella popolazione generale (caso-controllo) non sono basati su misure quantitative di esposizione, ma spesso su informazioni autodichiarate o su matrici: questi studi sono certamente utili per identificare situazioni di rischio difficili da studiare con l'approccio di coorte (per es. i settori informali dell'economia o l'industria edilizia o delle costruzioni), per fornire stime a livello di popolazione generale (per es. di rischio attribuibile) e per il controllo dei fattori di confondimento e modificatori di effetto ma possono presentare maggiori criticità nello studio delle funzioni di rischio e delle relazioni dose-risposta.

Il rapporto dell'Health and Safety Executive (HSE) di Doll e Peto (20) ha fornito una preziosa sintesi dei dati disponibili in letteratura sulla funzione di rischio di asbestosi, tumore del polmone e mesotelioma in seguito all'esposizione ad amianto. Molte delle conclusioni di questo rapporto sono state rinforzate dai risultati di studi pubblicati negli ultimi 30 anni e mantengono la loro validità. In alcuni casi, in particolare per ciò che attiene al mesotelioma, per il quale è stato necessario attendere la maturazione delle coorti storiche disponibili, le conclusioni (riconosciute dagli autori come preliminari) sono state integrate da risultati più recenti.

• Asbestosi

Per quanto riguarda l'asbestosi, esiste un ragionevole consenso che il rischio è funzione dell'esposizione cumulativa al di sopra di 100 ff/cc-anni. La presenza di una soglia di esposizione al di sotto della quale una forma clinicamente rilevante di fibrosi polmonare non sembra essere presente si situa intorno a 25 ff/cc-anni. La funzione dose-risposta nell'intervallo tra 25 e 100 ff/cc-anni è soggetta a incertezza, a causa della possibilità che il riconoscimento dei sintomi e la diagnosi della malattia siano condizionati dalla conoscenza della pregressa esposizione (53). L'incertezza sulla funzione del rischio è destinata probabilmente a rimanere irrisolta a causa della difficoltà a organizzare nuovi studi reclutando soggetti esposti a livelli superiori a 25 ff/cc-anni.

• Tumore del polmone

La funzione di rischio per il tumore del polmone, secondo Doll e Peto, sembra essere principalmente determinata in maniera lineare dall'esposizione cumulativa ad amianto, con un coefficiente per l'eccesso di rischio dell'ordine di 0.01 per ff/cc-anni. I risultati di alcune coorti sembrano tuttavia suggerire un effetto più importante della dose rispetto a quello della durata, ed in generale non si nota un aumento del rischio durante i primi 10-20 anni dall'inizio dell'esposizione. Inoltre, in molte

coorti, non è stato osservato un aumento al di sotto di un valore di esposizione cumulativa dell'ordine di 25 ff/cc-anni.

Lo studio della funzione di rischio per il tumore del polmone è complicato dal ruolo predominante del fumo di tabacco come agente eziologico della malattia e dalla presenza di altri cancerogeni occupazionali o ambientali. In molte coorti occupazionali i dati sul fumo di tabacco erano mancanti o molto limitati e, pertanto, la funzione dose-risposta del rischio da amianto potrebbe essere sovrastimata negli studi che non hanno preso in considerazione le abitudini al fumo. L'esposizione contemporanea o in epoche successive ad amianto e ad altri cancerogeni polmonari potrebbe dar luogo a modificazioni dell'associazione tra esposizione ad amianto e tumore polmonare, in conseguenza dei quali potrebbero essersi determinate, almeno in parte, le differenze tra i risultati osservati in diverse coorti.

Un effetto della cessazione dell'esposizione sembra essere presente per quanto riguarda il tumore del polmone, con una diminuzione del rischio dopo 15 o 20 anni dalla cessazione (differenze nell'effetto della cessazione tra coorti diverse possono essere spiegate dalla diversa composizione in tipo di fibra, o dalla presenza di altri cancerogeni).

• Mesotelioma

I casi che si verificano negli esposti ad amianto sono molto più numerosi rispetto agli attesi, calcolati a partire dai tassi nella popolazione generale, con rischi relativi spesso superiori a 20 volte, e quelli in eccesso costituiscono pertanto la stragrande maggioranza (>95%) e non si sarebbero mai verificati in assenza dell'esposizione ad amianto.

Il modello classico della funzione di rischio di mesotelioma in esposti ad amianto è quello proposto da Peto all'inizio degli anni '80, sulla base dei risultati di una coorte americana di coibentisti (46) e di una coorte inglese di lavoratori tessili (47). Questo modello identifica il tempo dall'inizio dell'esposizione come determinante dell'incidenza di mesotelioma con una relazione alla terza o quarta potenza, il livello di esposizione con una relazione lineare, e un coefficiente specifico per il tipo di fibra, derivato empiricamente una volta fissati gli altri parametri. Il modello è stato ampliato per comprendere un secondo termine temporale per l'effetto del tempo dalla cessazione dell'esposizione, anch'esso elevato alla terza o quarta potenza: poiché però il tempo dalla cessazione è relativamente breve rispetto al tempo dall'inizio dell'esposizione, il contributo di questo secondo termine nel definire l'incidenza è relativamente modesto. Nel caso di episodi di esposizione a livelli diversi, questi vengono sommati per ricavare la stima complessiva di esposizione.

In letteratura, come indicatore di esposizione, sono stati utilizzati o la dose media o la durata di attività o l'esposizione cumulativa. In particolare sono diversificate le interpretazioni su utilizzo e significato dell'indicatore "dose-cumulati-

va". Bisogna inoltre tenere presente che il modello di rischio di Peto e colleghi è stato derivato sulla base dei risultati di coorti di lavoratori esposti a dosi molto elevate di amianto, ed errori nella stima del livello dell'esposizione possono aver portato ad una sovrastima dell'importanza dell'effetto della latenza rispetto a quello della dose stessa.

Alcuni studi hanno riportato un effetto della durata di esposizione sul rischio di mesotelioma. Tuttavia, una recente analisi combinata di sei coorti occupazionali e di due coorti con alta esposizione ambientale ha mostrato una relazione log-lineare tra incidenza di mesotelioma pleurico e tempo dall'inizio dell'esposizione (almeno per i primi 45/50 anni; l'effetto sembra attenuarsi per periodi più lunghi) e la mancanza di un effetto della durata di esposizione (51). Analoghi risultati per tempo dall'inizio dell'esposizione emergono da una recente analisi "pooled" di alcune coorti italiane (23) nella quale un eccesso di rischio è presente in tutte le classi di durata, anche se il rischio relativo negli uomini non aumenta dopo i primi 10 anni di durata. Altre interpretazioni suggeriscono che l'incidenza o il rischio relativo per mesotelioma tendano ad aumentare in funzione della durata di esposizione o della dose cumulativa indipendentemente dal tempo dall'inizio dell'esposizione (38,39).

I risultati di alcune coorti suggeriscono un effetto del tempo dalla cessazione dell'esposizione, con una diminuzione del rischio dopo 20-30 anni; altri risultati tuttavia non sembrano confermare questo fenomeno (49); questa discrepanza può essere spiegata dal numero relativamente piccolo di osservazioni con un tempo prolungato dalla cessazione dell'esposizione, dalla presenza di mortalità competitiva o dall'effetto biologico diverso del crisotilo rispetto agli anfibioli.

Una recente analisi dei dati internazionali di mortalità per mesotelioma mostra che continua a crescere la mortalità nei gruppi di soggetti che hanno avuto esposizioni in periodi remoti mentre si osserva l'opposto per i soggetti entrati più di recente nel modo del lavoro con conseguente drastica riduzione della probabilità di esposizione (9).

Il minore effetto di misclassificazione che caratterizza le variabili temporali (ed in particolare il tempo dall'inizio della esposizione) rispetto alle variabili che esprimono il livello di esposizione può avere influenzato la formulazione della funzione di rischio.

Raccomandazioni

La revisione dei risultati disponibili sulla forma della funzione di rischio ha messo in evidenza le carenze della letteratura disponibile. Per aspetti importanti non esistono in letteratura revisioni sistematiche recenti condotte secondo metodologie consolidate: si possono citare in particolare (i) la relazione tra livello di esposizione e rischio di mesotelioma (tenendo conto degli aspetti temporali), (ii) la presenza

di interazione tra tipo di fibra e altre variabili di esposizione, in particolare per il mesotelioma, (iii) la quantificazione del rischio di tumore del polmone per esposizioni cumulative inferiori a 100 ff/cc-anni, (iv) la presenza di un pericolo (*hazard*) per altre malattie, quali il tumore del colon-retto. Tali revisioni sistematiche, alcune delle quali già in corso, potrebbero essere condotte da gruppi di lavoro specifici sotto l'egida della SIML.

L'EFFETTO ACCELERAZIONE E LA ANTICIPAZIONE DELLA FREQUENZA DEGLI EVENTI NEL CASO DEL MESOTELIOMA

Questo tema ha richiesto un'ampia sezione dedicata in quanto rappresenta, nel nostro Paese, un argomento assai dibattuto in cui, sostanzialmente, si confrontano opinioni opposte.

Nella *III Conferenza di Consenso* sul Mesotelioma, nella sezione dedicata all'Epidemiologia e Sanità Pubblica, è proposto un approfondimento epidemiologico del problema (39), trattando il tema della anticipazione degli eventi in un paragrafo che ha come titolo "*L'esposizione influisce sulla latenza?*" e che fa parte di un più generale capitolo ("*Relazione temporale fra esposizione ad asbesto e rischio di mesotelioma maligno*") nel quale vengono discussi diversi elementi della relazione temporale tra esposizione ad amianto e rischio di insorgenza del mesotelioma.

Il testo della *III Conferenza di Consenso* inizia introducendo una distinzione tra anticipazione degli eventi e abbreviazione della latenza: "*Un certo numero di studi sono stati pianificati per fornire una risposta alla seguente domanda: un incremento dell'esposizione determina un'anticipazione dell'occorrenza del mesotelioma maligno o un aumento dell'incidenza fra i soggetti esposti? Comunemente, tuttavia, tale domanda è stata confusa e sostituita che sembra identica ma che, come dimostreremo, è completamente differente: Un aumento dell'esposizione accorcia la latenza?*". Tale distinzione è necessaria perché si tratta di dare risposta a due diverse domande, anche se tali domande sembrano (ma solo in apparenza) riguardare lo stesso tema. Sono di seguito entrambe discusse.

1. Un aumento dell'esposizione accorcia la latenza?

Come noto la latenza (convenzionale) è la distanza tra l'inizio dell'esposizione e la data di incidenza (o di morte). Nel caso del mesotelioma la latenza è molto lunga, con una mediana di circa 48 anni e con valori che variano tra 4 e 89 anni (33): la quota di casi con latenza inferiore a 25 anni, nel registro dei mesoteliomi italiano, è inferiore al 5% (40).

Studiando la latenza media di alcune casistiche qualche autore (8, 21) ha suggerito l'esistenza di una relazione tra esposizione e latenza, supportando l'idea che l'aumento della esposizione avrebbe l'effetto di ridurre la latenza; altri autori

(24) (sempre studiando alcune casistiche) hanno invece negato l'esistenza di questa relazione.

Entrambe le analisi sono state largamente criticate. La *III Italian Consensus Conference on malignant mesothelioma of the pleura*, anche alla luce di alcuni articoli comparsi in letteratura (si rimanda in proposito, per i dettagli, alla bibliografia citata nel Documento di Consenso), ha concluso la discussione nel modo che segue: *"L'esposizione influenza la latenza? Anche se l'analisi della latenza dei casi di mesotelioma maligno è attraente nell'ottica di una latenza minore per i maggiormente esposti, la stessa è errata in quanto i suoi risultati non dipendono dalla relazione fra esposizione e malattia ma dai termini temporali dell'osservazione ... In sintesi: l'idea che l'accelerazione del tempo all'evento possa essere stimata utilizzando la latenza media è forse intuitivamente attraente ma errata. Parimenti è errato inferire che quando non si osserva un cambiamento nella latenza non si verifica un'accelerazione del tempo all'evento"*.

In conclusione, lo studio della latenza convenzionale media calcolata nei soli casi (malati o deceduti) non consente di trarre conclusioni sulla presenza/assenza di un effetto di anticipazione. In aggiunta, non ha senso cercare un qualche segno di anticipazione correlando durata di esposizione e latenza in singoli lavoratori: alla motivazione appena citata si aggiunge l'errore insito nel fatto che la durata è una parte della latenza (durata di esposizione + tempo dall'ultima esposizione), quindi una correlazione positiva è attesa su basi puramente matematiche.

2. Un aumento dell'esposizione determina un'anticipazione dell'occorrenza del Mesotelioma Maligno (MM) fra i soggetti esposti così come un aumento dell'incidenza?

Come indicato nel titolo del paragrafo è bene evidenziare che il tema della anticipazione dell'occorrenza (non solo nel caso del MM) presenta due aspetti distinti ma complementari: da una parte l'anticipazione dell'evento nel singolo individuo e dall'altra l'anticipazione di una misura di frequenza della malattia nel gruppo di individui. Poiché nel singolo individuo non si può accertare direttamente la presenza di un effetto di anticipazione del momento dell'incidenza della patologia, il tema della anticipazione ha dato luogo sostanzialmente a considerazioni epidemiologico-statistiche.

In statistica il concetto di accelerazione (della comparsa della malattia e/o della morte) è abbastanza antico, mentre in ambito epidemiologico questo tema ha ricevuto nuovo impulso nell'ambito della discussione sulla frazione attribuibile (attributable fraction), con lo scopo di considerare tutti i casi di malattia attribuibili a una certa esposizione, non solo i casi in eccesso (cioè che non si sarebbero verificati in assenza di esposizione), ma anche i casi in cui la malattia potrebbe essere stata anticipata dall'esposizione stessa (25,52). Sem-

plificando, ed omettendo alcuni passaggi e dettagli tecnici piuttosto complessi, l'idea di fondo dell'accelerazione è quella di esprimere in modo diverso dal rischio relativo l'impatto di una esposizione nociva, ad esempio ai fini di una migliore comunicazione al pubblico. Sono stati quindi introdotti (o ripresi) concetti quali gli "anni di vita persi" (*"years of life lost"*) e i "periodi di anticipazione di rischi e tassi" (*"risk and rate advancement periods"*, RAP), come modi di comunicare con una diversa misura epidemiologica l'impatto di un'esposizione (15). In quest'ottica, un rischio aumentato (esempio: rischio relativo maggiore di 1) può essere interpretato come un effetto di accelerazione/anticipazione della frequenza di malattia.

Il legame, però, tra aspetti individuali ed aspetti epidemiologici nella tematica della anticipazione-accelerazione (come indicato nel titolo del paragrafo) segnala che sono presenti due differenti posizioni: i sostenitori della esistenza di una relazione tra esposizione (ad amianto) ed anticipazione della patologia ed i critici della esistenza di tale relazione.

I sostenitori della esistenza di una relazione tra esposizione (ad amianto) ed anticipazione della patologia si appoggiano principalmente a tre considerazioni: da una parte sull'esistenza di una relazione epidemiologica tra incidenza, esposizione e latenza convenzionale; in secondo luogo sull'assunto che tutti i casi tra gli esposti (o più esposti) sono anticipati; ed infine sull'utilizzo dell'approccio proposto nel 2007 da Berry (7) come strumento per calcolare il valore numerico della anticipazione (in media e nei singoli casi). Oltre a quello di Berry sono presenti in letteratura anche altri approcci nel calcolare l'anticipazione.

Il testo della *III Conferenza di Consenso* presenta (39), con l'aiuto della figura 2, gli argomenti che costituiscono il cuore del sostegno alla tesi della esistenza della anticipazione.

In sintesi, gli argomenti sono i seguenti:

- lo stesso tasso di incidenza negli esposti (o nei più esposti) avviene prima (anticipazione) rispetto ai non esposti (o meno esposti);
- tra gli esposti (o più esposti) ci sono più casi, e tutti i casi negli esposti (o più esposti) sono anticipati;
- aumento di incidenza e anticipazione di incidenza sono indistinguibili, e sono presenti contemporaneamente;
- un aumento di incidenza implica necessariamente una anticipazione degli eventi che può essere calcolata.

I critici della esistenza di una relazione tra esposizione (ad amianto) ed anticipazione della patologia si appoggiano alle seguenti considerazioni.

- Aumento di incidenza e anticipazione di incidenza sono indistinguibili; si tratta di due letture alternative (e non utilizzabili contemporaneamente) per rappresentare l'effetto di una esposizione nociva. Sta al ricercatore scegliere quale strada sia preferibile per descrivere l'effetto della esposizione (o della maggiore esposizione), ben sa-

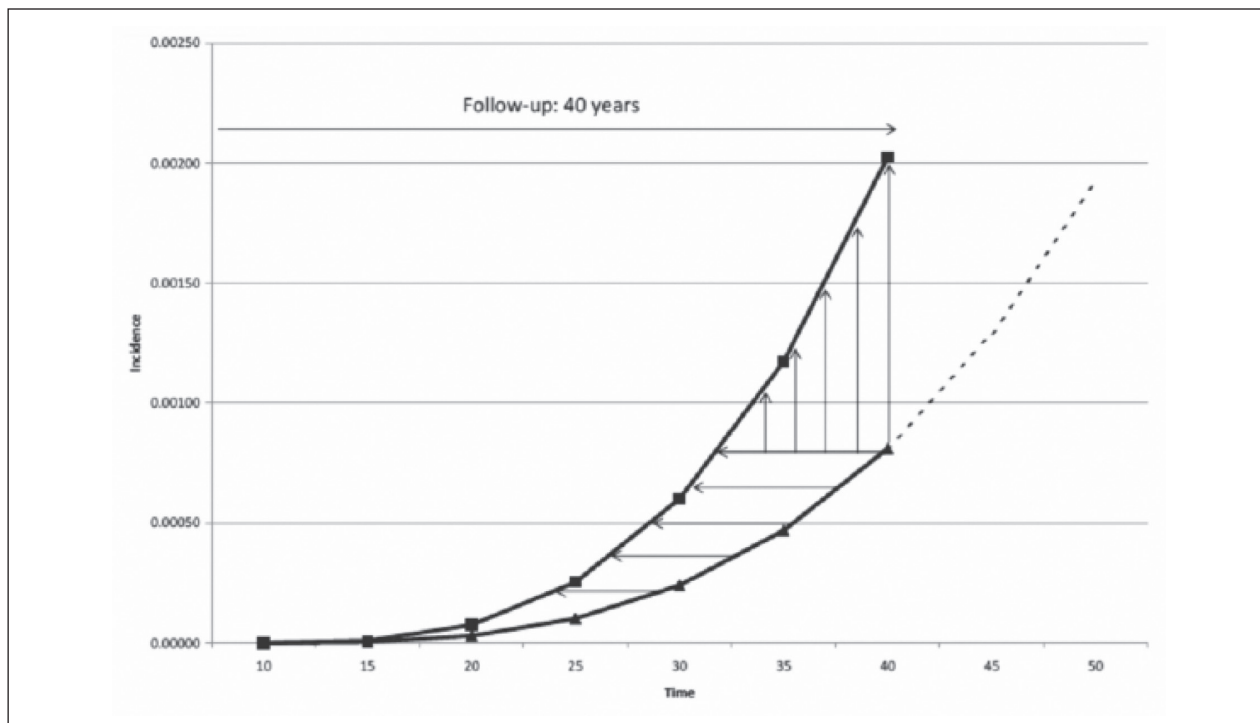


Figura 2 - La figura presenta la variazione di incidenza durante un tempo di osservazione fissato (40 anni) a seguito di esposizioni continue, a due livelli di esposizione di un fattore causale per la malattia. La figura è presa tal quale dalla Figura 2 di (39)

Figure 2 - The figure presents the variation of incidence during an observation time of fixed duration (40 years) after continuous exposures, at two levels of exposure of a causal factor for a disease. The figure is taken directly from Figure 2 of (39)

pendo che con l'epidemiologia non si potrà distinguere tra le due spiegazioni;

- Dai dati epidemiologici non è dato conoscere cosa succede ai singoli casi, che potrebbero essere anticipati, non anticipati o anticipati solo in parte;
- La dimostrazione della esistenza di anticipazione nei casi richiede la postulazione di una teoria biologica a supporto: nel caso del mesotelioma una tale teoria non esiste;
- Il modello di Berry (e così le altre proposte di letteratura) non dimostrano l'esistenza della anticipazione, ma assumono che l'anticipazione sia presente per tutti i casi e ne calcolano un valore medio;
- La anticipazione della incidenza non implica una accelerazione del processo biologico.

Le argomentazioni dei critici si trovano, in particolare, nei lavori di Zocchetti (62,63) (e nel dibattito che ne è seguito (10)).

LA SORVEGLIANZA SANITARIA DEGLI EX ESPOSTI AD AMIANTO

Nell'ambito del programma di attività del Centro Nazionale per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie

(CCM) del Ministero della Salute, per l'anno 2012, è stato individuato un ambito operativo inerente l'area "Sostegno alle Regioni per l'implementazione del Piano nazionale della Prevenzione e di Guadagnare Salute".

In tale ambito è stato approvato dai comitati CCM un progetto denominato "Sperimentazione e validazione di un protocollo di sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex-esposti ad amianto, ai sensi dell'art. 259, DLgs 81/08", che ha come obiettivo quello di definire una proposta di protocollo di sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex-esposti ad amianto.

Sono state coinvolte 19 Regioni italiane, il dipartimento di Medicina del Lavoro dell'INAIL ed il Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari dell'Università di Padova.

Sono stati valutati dati provenienti da 14 Regioni; ognuna ha trasmesso informazioni in merito a nuovi atti o delibere, dati epidemiologici, azioni intraprese e protocolli sanitari in essere che hanno riguardato circa 25.000 soggetti ex esposti ad amianto.

La Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, sulla base delle esperienze maturate a livello regionale (in particolare Friuli Venezia Giulia e Toscana) ha recentemente

(22/2/2018) approvato le procedure da attivare per il controllo dei lavoratori ex esposti all'amianto (13).

Tale protocollo, da applicarsi in esenzione di spesa, è articolato in due fasi. La prima, di controllo generale, consta di:

a) anamnesi fisiologica, familiare, patologica prossima e remota, finalizzata a raccogliere informazioni su altri possibili fattori di rischio, occupazionali e non;

b) anamnesi lavorativa: per ricostruire l'esposizione lavorativa e ottenere la massima integrazione delle informazioni disponibili, tali da permettere un'adeguata valutazione del livello di esposizione realizzatasi nel corso dell'attività lavorativa;

c) visita medica ed esame clinico con particolare riguardo all'apparato respiratorio;

d) esame spirometrico basale;

e) accertamento radiologico (Rx torace refertato, preferibilmente accompagnato da lettura e classificazione ILO-BIT eseguita da un B-reader), se non effettuato negli ultimi tre anni o non leggibile per la classificazione ILO-BIT o se giustificato in relazione al sospetto

Le attività c), d) ed e) vengono offerte solo qualora venga accertato lo stato di ex esposto in sede di anamnesi e vengono ripetute, con cadenza almeno triennale fino a 30 anni dalla cessazione dell'esposizione per i soggetti negativi dal punto di vista strumentale o con placche pleuriche minime.

I soggetti affetti da asbestosi o placche pleuriche diffuse devono effettuare con cadenza annuale controlli radiografici e DLCO.

La visita medica deve completarsi con attività di *Counseling* breve per la riduzione dei rischi da esposizioni occupazionali e voluttuarie (fumo), fornendo informazioni sulle patologie legate all'esposizione ad asbesto e sull'opportunità di sospendere l'esposizione a polveri o irritanti delle vie respiratorie, sull'importanza di stili di vita salutari e, in particolare, ai soggetti con asbestosi, sull'importanza di sottoporsi a vaccinazione contro l'influenza e lo pneumococco.

In relazione ai riscontri emersi nella prima fase e alla necessità di approfondimento diagnostico di sospetta patologia amianto correlata, sono effettuati ulteriori esami, che devono poter essere eseguiti con percorsi di accettazione facilitati, sempre in esenzione di spesa per l'interessato, adottando il *follow up* previsto per la specifica malattia quali:

f) l'esame della diffusione alveolo-capillare del CO, ove si sospetti la sussistenza di danni a carico della membrana alveolo capillare;

g) visite specialistiche (pneumologica, chirurgica, oncologica) o accertamenti radiologici (TAC, PET-TC, Eco addome ecc.) se giustificati da una precisa indicazione clinica (sintomi e/o obiettività positiva per problemi amianto correlati a carico dell'apparato respiratorio o di altri organi o apparati) e dalle evidenze di esposizione emerse dall'analisi dell'anamnesi occupazionale.

Secondo quanto indicato nel documento della Conferenza Stato Regioni i contenuti del protocollo sono da intendersi quali contenuti minimi e da riferirsi allo stato attuale delle conoscenze: qualora si rendessero disponibili nuove evidenze scientifiche a livello nazionale e internazionale è prevista la revisione delle procedure previste.

L'organizzazione di una campagna di sorveglianza sanitaria rivolta agli ex esposti ad amianto presenta numerose criticità.

Un aspetto cruciale è senz'altro rappresentato dalla metodologia di identificazione degli ex esposti in quanto non sembrerebbe necessario applicare una qualsiasi forma di sorveglianza indiscriminata a chi non ha conosciuto esposizioni professionali rilevanti ma che abbia ottenuto comunque, in qualche modo, il riconoscimento dei benefici previdenziali ex 257/92. Infatti, a fronte di una previsione di un numero massimo di circa 30000 lavoratori che avrebbero potuto accedere al beneficio previdenziale in quanto venivano dismesse le attività del settore, alla data del 15/6/05 le domande erano 607764 e si è registrato, negli anni successivi, un progressivo incremento del numero dei soggetti che hanno ottenuto tali benefici.

Fra gli approcci proposti in Italia può essere preso in considerazione quello che compare nel "*Documento Programmatico di proposta di un protocollo di sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex esposti ad amianto, ai sensi dell'art. 259 D.Lgs 81/08*" prodotto dalla Regione Veneto nell'ambito del "*Progetto CCM. Sperimentazione e validazione di un protocollo di sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex esposti ad amianto, ai sensi dell'art. 259 D.Lgs 81/08*", in cui l'assistenza di primo livello "*È offerta al lavoratore che viene valutato ex esposto avvalendosi sia dei codici ATECO dell'azienda presso cui il lavoratore ha svolto la sua attività, sia dei dati forniti dal rapporto ReNaM per valutare possibili attività svolte che presentano, anche se solo a livello territoriale, alta incidenza di mesoteliomi*".

Va quindi considerato che:

- le esposizioni del passato nel settore amiantiero vero e proprio sono cessate dal 1992 e che, dalla fine degli anni '70, le esposizioni, anche in quegli ambienti di lavoro, si erano significativamente ridotte;
- l'utilizzo di materiali contenenti amianto è comunque cessato per effetto della Legge 257/92, pur se non in maniera rapida ed uniforme su tutto il territorio nazionale (a causa dello smaltimento delle scorte di magazzino concesso dalla norma);
- un'esposizione a 100 ff/l protratta oltre un arco temporale di 10 anni, non comporta ipotesi di rischio per la patologia che maggiormente si gioverebbe di campagne di *screening*, ossia il tumore del polmone.

Un secondo aspetto critico è rappresentato dall'utilità di predisporre una sorveglianza sanitaria anche per soggetti che, pur avendo lavorato in condizioni di esposizione ri-

Visita medica preventiva*

Anamnesi / esame obiettivo	Accertamenti sanitari integrativi
Anamnesi personale e professionale	Spirometria completa di VR DLCO
Esame obiettivo con particolare attenzione al torace	Rx Torace ^o : solo se giustificato, previa valutazione delle risposte degli esami non invasivi

* In caso di visita medica preventiva per un'esposizione successiva alla prima è indispensabile il recupero della cartella sanitaria e di rischio precedente.

^o L'accertamento radiologico può essere eseguito in caso di pregressa esposizione all'amianto > 10 anni oppure sulla base dei dati anamnestici o dell'obiettività clinica con motivazione espressa nella cartella sanitaria e di rischio

Visita medica periodica

Anamnesi / esame obiettivo	Accertamenti sanitari integrativi	Periodicità
Raccordo anamnestico personale e professionale		Di norma <u>triennale</u> , potrà, su motivato parere riportato in cartella, avere periodicità inferiore
Esame obiettivo con particolare attenzione al torace.	Spirometria globale completa di VR	Triennale, alternata a spirometria semplice in caso di periodicità più ravvicinata in presenza di altri rischi
	DLCO	Triennale
	II livello Rx Torace ^o	Su motivato parere
	II Livello HRCT	Su motivato parere

^o L'accertamento radiologico può essere eseguito in caso di pregressa esposizione all'amianto > 10 anni oppure sulla base dei dati anamnestici o dell'obiettività clinica con motivazione espressa nella cartella sanitaria e di rischio

Visita medica a cessazione del rapporto di lavoro (quando prevista)

Anamnesi / esame obiettivo	Accertamenti sanitari integrativi
Anamnesi personale e professionale	Spirometria completa di VR DLCO
Esame obiettivo con particolare attenzione al torace	Rx Torace ^o : su motivato parere
Informazione al lavoratore sulla necessità di sottoporsi a controlli sanitari con regolarità	

^o L'accertamento radiologico può essere eseguito in caso di pregressa esposizione all'amianto > 10 anni oppure sulla base dei dati anamnestici o dell'obiettività clinica con motivazione espressa nella cartella sanitaria e di rischio

IMPORTANTE che il medico competente nel riportare le conclusioni di ogni accertamento sanitario svolto indichi, nel referto, oltre all'esito del singolo esame anche un riferimento rispetto al precedente accertamento (ad esempio: invariato, o, in caso contrario, indichi le modificazioni sopravvenute).

Figura 3 - Regione Friuli Venezia Giulia. Proposta di protocollo sanitario per i lavoratori esposti all'amianto

Figure 3 - Friuli Venezia Giulia Region. Proposal for medical surveillance in asbestos exposed workers

levante nel passato, non possano giovare oggi degli effetti predittivi di campagne di *screening* a causa di un'età ormai molto avanzata, che non consentirebbe approcci aggressivi di tipo chirurgico per il miglioramento prognostico di patologie neoplastiche del polmone: le campagne di *screening* per le neoplasie polmonari non coinvolgono, di regola, soggetti con oltre 75 anni di età e, comunque, non oltre gli 80 anni (19).

In parziale contrasto con tale assunto è la posizione della *Consensus Conference* di Helsinki (61) che afferma “*Noi proponiamo che il follow-up dei lavoratori altamente esposti ad amianto debba essere proseguita per almeno 30 anni dal termine dell'esposizione*”, affermazione che pone l'accento sulla obbligatorietà di definire l'entità dell'esposizione, riservando di fatto la sorveglianza sanitaria ai lavoratori “altamente esposti” e non indiscriminatamente a tutti (e si ritorna quindi al primo problema esposto in precedenza).

In tema di *screening* del cancro polmonare negli ex esposti ad amianto il Protocollo di sorveglianza sanitaria approvato dalla Conferenza Stato-Regioni afferma “*Ad oggi non esistono programmi validati di screening/diagnosi precoce del polmone a cui far afferire i soggetti ex-esposti ad amianto sottoposti a sorveglianza sanitaria. Qualora screening per il tumore del polmone fossero resi disponibili nell'ambito del SSN sarà valutata l'eleggibilità di adulti con esposizione all'amianto per tali screening*”.

Sul punto, l'aggiornamento 2014 del *Consensus* di Helsinki (43) conclude “*Ad oggi vi è limitata evidenza relativamente alla stima del rischio ed allo screening con LDCT nei lavoratori ad alto rischio di tumore del polmone a causa dell'esposizione all'amianto, fumatori o meno. Tuttavia, sulla base dei risultati favorevoli degli studi relativi allo screening con LDCT sul tumore del polmone, del rischio dose-risposta di tumore del polmone negli esposti ad amianto, e della relazione ben documentata di un contributo più che additivo al rischio negli adulti esposti sia all'amianto, sia al fumo di tabacco, è ragionevole raccomandare che gli adulti esposti ad amianto debbano essere sottoposti a screening per il tumore del polmone. I soggetti con precedente esposizione ad amianto che si trovano in ragionevolmente buona salute e che si trovano al livello o sopra il livello di rischio per l'ammissione allo studio NLST per quanto riguarda la storia tabagica [ndr: età 55-74, almeno 30 pacchi/anni di abitudine tabagica in fumatori o ex fumatori da meno di 15 anni], con la combinazione dell'esposizione all'amianto e l'abitudine tabagica o con la sola esposizione all'asbesto, dovrebbero essere presi in considerazione per lo screening del cancro polmonare*”.

Pertanto, riassumendo, un approccio logico potrebbe essere, almeno per quanto riguarda lo specifico obiettivo di ridurre la mortalità per cancro polmonare negli ex esposti ad amianto, quello di avviare a specifici programmi di sorveglianza sanitaria i soggetti con esposizioni medio alte (in altri termini, con esposizioni iniziate prima del 1985) e con età non superiore ai 75 anni.

Considerati i diversi approcci proposti dalle Regioni ed il recente documento della Conferenza Stato-Regioni, SIML auspicerebbe la promulgazione di una legge nazionale di indirizzo che consenta di uniformare protocolli e procedure ed avviare al contempo una valutazione epidemiologica sui soggetti arruolati in campagne di sorveglianza al fine di valutare ad oggi l'efficacia di un approccio indiscriminato e comprendere se esistono differenze negli *outcome* a seconda del settore di attività di provenienza.

Nella eventuale stesura di tale provvedimento sarebbe auspicabile l'attività di consulenza diretta da parte della SIML.

LA SORVEGLIANZA SANITARIA DEGLI ATTUALI ESPOSTI AD AMIANTO

Si tratta, sostanzialmente, degli addetti alla bonifica ed alla rimozione dell'asbesto.

Anche in questo caso sono stati proposti diversi protocolli operativi, peraltro, tutti molto simili fra loro.

A titolo di esempio, si riporta in figura 3 quello previsto dalla Regione Friuli Venezia Giulia nel 2013 (16).

DICHIARAZIONI CONFLITTO DI INTERESSE

PA dichiara di aver svolto attività di consulenza tecnica in giudizio, su incarico di parti, in procedimenti civili e penali aventi per oggetto esposizioni ad amianto o patologie a queste attribuite.

PB dichiara di aver svolto attività di consulenza tecnica in giudizio, su incarico di parti, in procedimenti penali aventi per oggetto esposizioni ad amianto o patologie a queste attribuite.

MB dichiara di aver svolto attività di consulenza tecnica in giudizio, su incarico della magistratura o di parti, in procedimenti civili e penali aventi per oggetto esposizioni ad amianto o patologie a queste attribuite.

PLC dichiara di aver svolto attività di consulenza tecnica in giudizio, su incarico della magistratura o di parti, in procedimenti penali aventi per oggetto esposizioni ad amianto o patologie a queste attribuite.

DC dichiara di aver svolto attività di consulenza tecnica in giudizio, su incarico della magistratura, in procedimenti penali aventi per oggetto esposizioni ad amianto e patologie a queste attribuite.

AC dichiara di aver svolto attività di consulenza tecnica in giudizio, su incarico della magistratura o di parti, in procedimenti civili e penali aventi per oggetto esposizioni ad amianto o patologie a queste attribuite.

GD dichiara di aver svolto attività di consulenza tecnica in giudizio, su incarico della magistratura inquirente e di Collegi di difesa, in procedimenti civili e penali aventi per oggetto effetti sulla salute da esposizione ad amianto.

AF dichiara di aver svolto attività di consulenza tecnica in

giudizio, su incarico delle parti, in procedimenti penali avvenuti per oggetto neoplasie di sospetta origine occupazionale o ambientale.

MM dichiara di non avere conflitti d'interesse in relazione a consulenze tecniche o di altro genere su lavoratori o pazienti con esposizioni ad amianto o patologie a queste attribuite.

SM dichiara di aver svolto attività di consulenza tecnica in giudizio, su incarico della magistratura o di parti, in procedimenti civili e penali aventi per oggetto esposizioni ad amianto o patologie a queste attribuite.

EP Dichiara di aver svolto attività di consulenza tecnica in giudizio, su incarico della magistratura giudicante ed inquirente, di Collegi di difesa e di Parti Civili, in procedimenti civili e penali aventi per oggetto effetti sulla salute da esposizione ad amianto.

LS dichiara di aver svolto attività di consulenza tecnica in giudizio, su incarico della magistratura o di parti, in procedimenti civili e penali aventi per oggetto esposizioni ad amianto o patologie a queste attribuite.

GT dichiara di non avere conflitti d'interesse in relazione a consulenze tecniche o di altro genere su lavoratori o pazienti con esposizioni ad amianto o patologie a queste attribuite.

FSV dichiara di aver svolto attività di consulenza tecnica in giudizio, su incarico della magistratura o di parti, in procedimenti civili e penali aventi per oggetto esposizioni ad amianto o patologie a queste attribuite.

CZ dichiara di aver svolto attività di consulenza tecnica in giudizio, su incarico di parti, in procedimenti penali aventi per oggetto esposizioni ad amianto o patologie a queste attribuite.

FONTE DI FINANZIAMENTO: NON FINANZIAMENTI DEDICATI

BIBLIOGRAFIA

1. Akira M, Morinaga K: The comparison of high resolution computed tomography findings in asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Ind Med* 2016; 59: 301-306
2. Alessio F, Franco G, Tomei F. *Trattato di Medicina del Lavoro*. Padova: Piccin Editore, 2015
3. American Thoracic Society. Diagnosis and initial management of non malignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 691-715
4. Arakawa H, Kishimoto T, Ashizawa K, et al: Asbestosis and other pulmonary fibrosis in asbestos-exposed workers: high-resolution CT features with pathological correlations. *Eur Radiol* 2016; 26: 1485-1492
5. Baur X, Weitowitz HJ, Budnik LT, et al: Asbestos, asbestosis, and cancer: The Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Critical need for revision of the 2014 update. *Am J Ind Med* 2017; 60: 411-421
6. Berry G, Liddell FDK: The interaction of asbestos and smoking in lung cancer: a modified measure of effect. *Ann Occup Hyg* 2004; 48: 459-462
7. Berry G: Relative risk and acceleration in lung cancer. *Stat Med* 2007; 26: 3511-3517
8. Bianchi C, Giarelli L, Grandi G, et al: Latency periods in asbestos-related mesothelioma of the pleura. *Eur J Cancer Prev* 1997; 6:162-166
9. Boffetta P, Malvezzi M, Pira E et al: International Analysis of Age-Specific Mortality Rates from Mesothelioma on the basis of the International Classification of Diseases, 10th Revision. *J Glob Oncol* 2017; 4: 1-15
10. Bugiani M, Calisti R, Magnani C, et al: Commento su: Zocchetti C. Il mesotelioma e la anticipazione degli eventi. *Med Lav* 2015; 106: 431-446, 2015. Lettera e risposta dell'Autore. *Med Lav* 2016; 107: 243-247
11. Cagle PT, Allen TC: Pathology of the Pleura: what the Pulmonologists need to know. *Respirology* 2011; 16: 430-438
12. Claude-Desroches M, Bierry G, Touitou-Gottenberg D, et al: Focal dependent pleural thickening at MDCT: pleural lesion or functional abnormality? *Diagn Interv Imag* 2012; 93: 360-364
13. Conferenza, permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e dl Bolzano. Intesa, ai sensi degli articoli 2, comma 1, lettera a), e 3 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sull'adozione del protocollo di sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex esposti all'amianto. Rep. Atti n. 39/CSR del 22 febbraio 2018
14. Craighead JE, Abraham JL, Churg A, et al: The pathology of asbestos associated disease of the lungs and pleural cavities: diagnostic criteria and proposed grading schema. Report of the Pneumoconiosis Committee of the College of American Pathologists and the National Institute for Occupational Safety and Health. *Arch Pathol Lab Med* 1982;106: 544-596
15. Discacciati A, Bellavia A, Orsini N, Greenland S: On the interpretation of risk and rate advancement periods. *Int J Epidemiol* 2016; 45: 278-284
16. Regione Friuli Venezia Giulia. Proposta di protocollo sanitario per i lavoratori esposti all'amianto. Disponibile online all'indirizzo <http://www.regione.fvg.it/rafvfg/cms/RAFVG/salute-sociale/promozione-salute-prevenzione/FOGLIA27/> (ultimo accesso il 19-09-2018)
17. DatAmiant. Disponibile online all'indirizzo: <http://www.iascin.it/download/datamiant.html> (ultimo accesso il 19-09-2018)
18. Ev@lutil. Disponibile online all'indirizzo: <http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/evalutil003/> (ultimo accesso il 19-09-2018)

19. Centers for Disease Control and Prevention. Lung Cancer Screening Guidelines and Recommendations. Disponibile online all'indirizzo: <https://www.cdc.gov/cancer/lung/pdf/guidelines.pdf> (ultimo accesso il 19-09-2018)
20. Doll R, Peto J: Asbestos. Effects on Health of exposure to Asbestos. HSE Report. 1985. Disponibile online all'indirizzo: <http://www.hse.gov.uk/asbestos/assets/docs/exposure.pdf> (ultimo accesso 13-09-2018)
21. Dragani TA, Colombo F, Pavlisko EN, Roggli VL: Malignant mesothelioma diagnosed at a younger age is associated with heavier asbestos exposure. *Carcinogenesis* 2018; Jun 30. doi: 10.1093/carcin/bgy089
22. Feder IS, Tischoff I, Theile A, et al: The asbestos fibre burden in human lungs: new insights into the chrysotile debate. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602534
23. Ferrante D, Chellini E, Merler E, et al: Italian pool of asbestos workers cohorts: mortality trends of asbestos-related neoplasms after long time since first exposure. *Occup Environ Med* 2017; 74(12): 887-898
24. Frost G: The latency period of mesothelioma among a cohort of British asbestos workers (1978-2005). *Br J Cancer* 2013; 109: 1965-1973
25. Greenland S, Robins JM: Conceptual problems in the definition and interpretation of attributable fractions. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 1185-1197
26. Greenland S: Relation of probability of causation to relative risk and doubling dose: a methodologic error that has become a social problem. *Am J Pub Health* 1999; 89: 1166-1169
27. Guinee DG, Allen TG: Primary pleural neoplasia. Entities other than diffuse malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1149-1170
28. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H: Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann NY Acad Sci* 1979; 330: 473-490
29. Henderson DW, Rantanen J, Barnhart S et al: Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Consensus Report. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23: 311-316
30. Hjerpe A, Ascoli V, Bedrossian CW, et al: Guidelines for the cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed-type malignant mesothelioma: Complementary Statement from the International Mesothelioma Interest Group, Also Endorsed by the International Academy of Cytology and the Papanicolaou Society of Cytopathology. *Diagn Cytopathol* 2015; 43: 567-576
31. Husain AN, Colby TV, Ordoñez NG, et al: Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma. A Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1317-1331
32. Husain AN, Colby TV, Ordoñez NG, et al: Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma. 2017 Update of the Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 89-108
33. INAIL. Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi. Quinto rapporto. Roma: INAIL, 2015
34. International Labour Office. Guidelines for the use of the ILO international classification of radiographs of pneumoconiosis. Revised Edition 2011. Geneva: ILO, Occupational Safety and Health Series 22, 2011
35. Kusaka Y, Hering KG, Parker JE (eds): International classification of HRCT for occupational and environmental respiratory diseases. Tokio: Springer, 2005 12
36. Liddell FDK: The interaction of asbestos and smoking in lung cancer. *Ann Occup Hyg* 2001; 45: 341-356
37. Loomis D, Dement J, Richardson D, Wolf S: Asbestos fibre dimensions and lung cancer mortality among workers exposed to chrysotile. *Occ Environ Med* 2010; 67: 580-584
38. Magnani C, Fubini B, Mirabelli D, et al: Pleural mesothelioma: epidemiological and public health issues. Report from the Second Italian Consensus Conference on Pleural Mesothelioma. *Med Lav* 2013; 104: 191-202
39. Magnani C, Bianchi C, Chellini E, et al: III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of the Pleura. Epidemiology, Public Health and Occupational Medicine related issues. Final Document. *Med Lav* 2015; 106(5). Disponibile online all'indirizzo: <http://www.mattioli1885journals.com/index.php/lamedicinadellavoro/article/view/4719> (ultimo accesso il 18-9-2018)
40. Marinaccio A, Binazzi A, Cauzillo G, et al: Analysis of latency time and its determinants in asbestos related malignant mesothelioma cases of the Italian register. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2722-2728
41. Mutti A, Corradi M: Lezioni di Medicina del Lavoro. Piacenza: Nuova Editrice Berti, 2014
42. Novello S, Pinto C, Torri V, et al: Third Italian Consensus Conference on Malignant Pleural Mesothelioma: State of the art and recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 104: 9-20
43. Oksa P, Wolff H, Vehmas T, et al: Asbestos, asbestosis, and cancer. Helsinki Criteria for diagnosis and attribution 2014. Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health, 2014
44. Olsson AC, Vermeulen R, Schüz J, et al: Exposure-Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Epidemiology* 2017; 28: 288-299
45. Peacock C, Copley SJ, Hansell DM: Asbestos-related Benign Pleural Disease. *Clin Radiol* 2000; 55: 422-432

46. Peto J, Seidman H, Selikoff IJ: Mesothelioma mortality in asbestos workers: implications for models of carcinogenesis and risk assessment. *Br J Cancer* 1982; 45: 124-135
47. Peto J, Doll R, Hermon C, Binns W, et al: Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. *Ann Occup Hyg* 1985; 29: 305-355
48. Pira E, Pelucchi C, Piolatto PG, et al: First and subsequent asbestos exposures in relation to mesothelioma and lung cancer mortality. *Br J Cancer* 2007; 97: 1300-1304
49. Pira E, Romano C, Violante FS et al: Updated mortality study of a cohort of asbestos textile workers. *Cancer Med* 2016; 5: 2623-2628
50. Pira E, Romano C, Donato F et al. Mortality from cancer and other causes among Italian chrysotile asbestos miners. *Occup Environ Med* 2017; 74: 558-563
51. Reid A, de Klerk NH, Magnani C et al: Mesothelioma risk after 40 years since first exposure to asbestos: a pooled analysis. *Thorax* 2014; 69: 843-850
52. Robins JM, Greenland S: Estimability and estimation of expected years of life lost due to a hazardous exposure. *Stat Med* 1991; 10: 79-93
53. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, et al: Pathology of Asbestosis – Un update of the diagnostic criteria. Report of the Asbestosis Committee of the College of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 462-480
54. Roggli VL: Carcinoma of the lung. In Oury TD, Sporn TA, Roggli VL (eds): *Pathology of asbestos-associated diseases*. New York: Springer, 2014: 157-166
55. Roggli VL, Sporn TA: Carcinoma of the lung in the absence of asbestosis: The value of lung fiber burden analysis. *Ultrastruct Pathol* 2016; 40:151-154
56. Scherpereel A, Wallyn F, Albelda SM, Munck C: Novel therapies for malignant pleural mesothelioma. *Lancet Oncol* 2018; 19: e161-e172
57. Selikoff IJ, Hammond EC, Churg J: Asbestos exposure, smoking and neoplasia. *JAMA* 1968; 204: 106-112
58. Sporn TA, Roggli VL: Asbestosis. In Oury TD, Sporn TA, Roggli VL (eds): *Pathology of asbestos-associated diseases*. New York: Springer, 2014: 53-80
59. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. WHO Classification of Tumours, N. 7. Lyon: IARC, 2015 23
60. Webb WR: Pneumoconiosi. In Webb WR, Higgins CB (eds): *Imaging del torace. Radiologia polmonare cardiovascolare*. Roma: Verduci, 2012: 517
61. Wolff H, Vehmas T, Oksa O et al: Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations. *Scand J Work Environ Health* 2015; 41: 5-15
62. Zocchetti C: Il mesotelioma e la anticipazione degli eventi. *Med Lav* 2013;106: 431-446
63. Zocchetti C: Aumento della esposizione e anticipazione degli eventi. *Med Lav* 2017; 108: 197-208