

Incidenza del mesotelioma maligno (1980-1999) ed esposizione ad amianto in 190 casi diagnosticati in residenti nella provincia di Brescia

P.G. BARBIERI, S. LOMBARDI, A. CANDELA, C. PEZZOTTI, I. BINDA

Servizio Prevenzione e Sicurezza degli Ambienti di Lavoro, Azienda Sanitaria Locale Provincia di Brescia

KEY WORDS

Mesothelioma incidence; asbestos exposure; occupational risk; cancer surveillance

SUMMARY

«Incidence of malignant mesothelioma (1980-1999) and asbestos exposure in 190 cases diagnosed in the population of the Province of Brescia». Several cases of malignant mesothelioma (MM) previously unknown to the Occupational Health and Safety Service were recognised in the Province of Brescia after an active surveillance program carried out during the first nineteen years of operation; a large proportion of the cases involved workers occupationally exposed to asbestos. A local Mesothelioma Register was subsequently set up in 1993 and by the end of 1999, 190 MM cases had been collected. The annual incidence ratio (standardized on the Italian population, census 1981, $\times 100,000$ person-years) was calculated in the 1980-1999 period and showed an increasing trend for location in the pleura in both sexes; in the 1996-1999 period the incidence ratio was 2.95 for males and 1.35 for females. In the same period, this trend was not observed for peritoneal location, with an incidence ratio of 0.17 and 0.37 for males and females respectively. 161 pleural MM (84.7%) and 28 peritoneal MM (14.7%) are described; histopathologic diagnosis was performed in 161 cases (84.7%). Anamneses were collected for 88% of the cases but with direct information from patients only in 65% of these in the recent period. Only 7 cases of asbestosis were diagnosed in the MM cases, whereas 31 cases of pleural abnormalities were observed but only 17 of these were observed in workers occupationally exposed to asbestos. Occupational asbestos exposure was evaluated as certain, probable or possible in 45% of total cases and in 54% of recently (1996-1999) observed cases, which were ten times more frequent in males. Exposure occurred in sectors works where asbestos was not used as raw material, such as construction, iron and steel and metal working. MM's from environmental and non-occupational exposure to asbestos were very few, 1.5% and 0.5% respectively. In 65 MM's asbestos exposure was unknown (34.2%); 50% of these concerned females; for whom the industry and jobs are discussed. The distribution of histologic types of MM was similar in asbestos exposed and non exposed cases. No association between peritoneal mesotheliomas and heavy exposure to asbestos was observed. Ten cases of MM were diagnosed in subjects under 45 years old (5.2%) with only one case occupationally exposed. 2 cases were exposed to radiation therapy (1%) and 2 cases to thoracic trauma (1%). Although in Italy MM has been included in the list of compensatable occupational diseases by law since 1994, a large number of cases occupationally exposed to asbestos are still not recognised by the National Insurance Institute (INAIL). A number of problems limiting work of the the Mesothelioma Register and its usefulness are discussed. The Lombardy Mesothelioma Register set up in January 2000 should be able to overcome the limits identified in the past.

Pervenuto il 19.1.2001 - Accettato il 11.6.2001

Corrispondenza: P.G. Barbieri, Servizio PSAL ASL Provincia di Brescia, Via Pericoli 4 - 25058 Sulzano, Brescia
Tel. 030 9887311 - fax 030 9887283 - E-mail: clarar@tin.it

RIASSUNTO

La ricerca attiva di mesoteliomi maligni (MM) diagnosticati in provincia di Brescia, dove erano attive aziende produttrici di manufatti in amianto, ha consentito di individuare molti casi sconosciuti al Servizio di Prevenzione e Sicurezza degli Ambienti di Lavoro, buona parte dei quali riguardanti lavoratori esposti ad amianto in numerose attività produttive. Su questa base è stato istituito nel 1994 il locale Registro Mesoteliomi che descrive 190 casi diagnosticati fino al 1999. E' stato possibile stimare nella popolazione residente e per il periodo 1980-1999 l'incidenza della neoplasia che, pur non risultando particolarmente elevata, mostra un netto incremento nell'ultima decade solo per la sede pleurica; i tassi annui standardizzati (su popolazione italiana al censimento 1981, $\times 100.000$) nel periodo 1996-1999 sono pari a 2,95 nei maschi e 1,35 nelle femmine. Per la sede peritoneale non si è osservato lo stesso trend e l'incidenza annua nello stesso periodo è risultata pari a 0,17 nei maschi e 0,37 nelle femmine. Sono descritti 161 MM pleurici (84,7%) e 28 peritoneali (14,7%); per 161 casi (84,7%) la diagnosi è istologica. Informazioni anamnestiche sono state ottenute nell'88% dei casi ma con interviste dirette ai pazienti solo nel 65% di essi nel più recente periodo. Solo 7 asbestosi parenchimali sono associate ai MM; si sono inoltre osservate 31 alterazioni pleuriche di cui solo 17 in lavoratori ritenuti esposti ad amianto. L'esposizione professionale ad amianto è stata associata al 45% dei casi totali e al 54% dei casi osservati dal 1996 al 1999, 10 volte più frequente per i maschi e principalmente avvenuta in settori lavorativi dove l'amianto non è stato usato come materia prima, come l'edilizia, la siderurgia, la metalmeccanica. MM associati ad esposizioni ambientali e non professionali sono pari solo a 1,5% e 0,5% rispettivamente. L'esposizione ad amianto è apparsa ignota in 65 casi (34,2%) e per circa il 50% riguarda le femmine; sono descritti i settori lavorativi e le mansioni riguardanti questi casi. La distribuzione degli istotipi dei MM è sovrapponibile tra esposti e non esposti ad amianto. Non si è confermata una associazione tra MM peritoneali ed esposizioni più intense ad amianto. 10 MM sono insorti in soggetti con età inferiore a 45 anni (5,2%) con 1 solo caso esposto professionalmente. In 2 casi sono risultati traumi (1%) e in 2 casi pregresse radioterapie al torace (1%). Dopo l'inclusione per legge (1994) del MM tra le neoplasie soggette ad indennizzo, ancora numerosi casi professionalmente esposti non risultano riconosciuti dall'Istituto Assicuratore. Vengono infine discussi alcuni problemi che limitano dell'attività del Registro MM e le sue potenzialità come strumento di conoscenza degli effetti dell'amianto sulla salute. Limiti che l'istituzione dal gennaio 2000 del Registro Mesoteliomi Lombardia potrebbe consentire di superare ottimizzando il lavoro svolto.

INTRODUZIONE

Dal 1989 è in corso nella provincia di Brescia la sorveglianza epidemiologica attiva del mesotelioma maligno (MM), considerato neoplasia "sentinella" di esposizioni ad amianto (13, 53). L'attività di rilevazione sistematica del mesotelioma è stata avviata dal Servizio di Prevenzione e Sicurezza negli Ambienti di Lavoro della Azienda Sanitaria Locale di Brescia sia dopo l'occasionale osservazione di alcuni casi insorti in lavoratori addetti alla produzione di manufatti in cemento-amianto e guarnizioni in amianto sia per la consistente frazione eziologica professionale del MM (42). La ricerca, estesa retrospettivamente fino al 1978, ha consentito di evidenziare numerosi casi di mesotelioma prima sconosciuti (3), buona parte dei quali con esposizioni ad amianto inattese e sottovalutate. Questi primi riscontri hanno sup-

portato la decisione di istituire, a partire dal 1994, un locale Registro Mesoteliomi di popolazione finalizzato a studiare l'incidenza della neoplasia tra i residenti, a valutare la rilevanza dell'esposizione ad amianto nei casi osservati, ad agevolare il loro riconoscimento assicurativo e a favorire iniziative di prevenzione e di informazione sul rischio (4).

La decisione è stata inoltre rafforzata dal fatto che il mesotelioma maligno è una patologia la cui notifica e registrazione sono disposte dal 1991 con il D.lgs. 277 e che una prima mappatura sui consumi di amianto realizzata a Brescia nel 1991 indicava inaspettatamente il consistente e diffuso utilizzo del minerale in svariati settori produttivi (14), tale da ipotizzare la futura insorgenza di mesoteliomi in lavoratori nei quali esposizioni professionali ad amianto potevano risultare inosservate o di difficile valutazione.

Scopo del presente lavoro è la presentazione dei dati aggiornati di incidenza della neoplasia nella popolazione e dei risultati delle ricerche volte all'identificazione della esposizione ad amianto in 190 casi di mesotelioma insorti dal 1978 al 1999 in residenti in una provincia fortemente industrializzata ma non caratterizzata da elevati tassi di mortalità per questo tumore (21).

METODI

Tra il 1978 ed il 1988 si erano osservati nella popolazione bresciana 48 nuovi casi di mesotelioma di cui solo 5 erano già noti ai Servizi territoriali di Medicina del Lavoro. Su questa base è stata organizzata la rilevazione sistematica dei casi che si è resa possibile grazie alle segnalazioni pervenute da parte delle strutture ospedaliere che collaborano al Registro ma soprattutto dall'attiva ricerca degli stessi attingendo alle fonti informative disponibili e con le modalità precedentemente descritte (4). Tra queste è prevista la raccolta sistematica delle schede di dimissione ospedaliera per le codifiche ICD IX 163, 164, 158, 187 e le certificazioni di morte ISTAT riguardanti MM pleurici, pericardici, peritoneali e della vaginale del testicolo.

Relativamente alla certezza diagnostica dei casi anche il Registro di Brescia include, in coerenza con gli orientamenti formulati da altri Autori e dallo ISPESL (16, 22), mesoteliomi con diversi gradi di evidenza secondo le seguenti categorie:

- MM certo - quadro clinico compatibile con MM con almeno un esame istologico positivo (o citologico con immunoistochimica);
- MM probabile - quadro clinico compatibile con MM con almeno un esame istologico o citologico dubbio o sospetto;
- MM possibile - quadro clinico compatibile con MM in assenza di documentazione istologica o citologica positiva.

Nei 48 casi diagnosticati nel periodo 1978-1988 è stata inoltre realizzata la revisione dei preparati istologici a cura di un locale *panel* di patologi per la possibile esclusione di casi non adeguatamente documentati.

E' stata effettuata l'analisi dell'incidenza per il MM pleurico (ICD IX 163) e peritoneale (ICD IX 158) relativamente al periodo 1.1.1980 - 31.12.1999 (popolazione residente al censimento 1981=1.017.093: 495.413 maschi e 521.680 femmine) calcolando i tassi annui medi $\times 100.000$, standardizzati con metodo diretto sulla popolazione italiana al censimento 1981.

L'incidenza della neoplasia è stata calcolata in accordo con i criteri utilizzati dai Registri Tumori, includendo i casi i con diversi livelli di evidenza diagnostica sopra descritta (32, 60).

La pregressa esposizione ai fattori di rischio noti per il mesotelioma è stata ricostruita attraverso l'intervista diretta ai soggetti o a parenti prossimi utilizzando un questionario predisposto *ad hoc*, sovrapponibile al modello proposto dallo ISPESL (16); esso prevede anche la raccolta di informazioni relative a pregresse pleuriti, traumi toracici, radio-terapie al torace. Il questionario è inoltre integrato da schede specifiche per settore lavorativo o mansione già utilizzate nello studio europeo multicentrico caso-controllo BIOMED sul Mesotelioma (41). L'adequatezza dell'informazione ottenuta è giudicata sulla base integrata di 3 livelli di completezza e 3 livelli di qualità con attribuzione di un punteggio da 1 a 6. In alcuni casi è stato possibile integrare le informazioni raccolte nell'intervista con notizie assunte dagli archivi dei Servizi territoriali di Medicina del Lavoro che hanno talvolta provveduto ad effettuare sopralluoghi negli ambienti di lavoro ancora attivi.

Laddove possibile le notizie anamnestiche sono state confermate e/o integrate con testimonianze rese da compagni di lavoro o tecnici aziendali a conoscenza dei cicli lavorativi.

La valutazione standardizzata ed omogenea dell'esposizione ai fattori di rischio noti dei casi di MM è stata operata, nell'ambito dell'attività del Registro Mesoteliomi di Brescia, da 3 medici del lavoro e da un igienista industriale con specifica esperienza sull'argomento, applicando i criteri di valutazione e le categorie indicate dallo ISPESL (16). Al fine di rendere omogenea la valutazione dell'esposizione ad amianto di tutti i casi è stata effettuata, con i criteri anzidetti, la revisione delle anamnesi dei MM diagnosticati prima del 1996.

Limitatamente ai casi giudicati con esposizione ignota è stato effettuato un calcolo della durata cumulativa degli anni lavorati per settore produttivo dei casi aggregati, escludendo gli ultimi 10 anni lavorativi precedenti la diagnosi, in accordo con i criteri indicati nel documento di consenso di Helsinki (1). Le informazioni concernenti gli esiti delle prime certificazioni di malattia professionale INAIL sono state ottenute dal locale Istituto assicuratore.

RISULTATI

Dal 1978 al 1999 sono stati osservati 190 casi di mesotelioma, di cui 161 pleurici, 28 peritoneali e 1 della vaginale del testicolo. La diagnosi è istologica in 161 casi (84,7%), citologica in 17 casi (8%) e autoptica/chirurgica in 4 casi (2%); per 4 casi (2%) la diagnosi è solo "clinica" e per 3 casi (1,5%) è desumibile dal solo certificato di decesso (DCO). Riguardo alla certezza diagnostica dei MM, secondo i criteri ISPEL, 158 casi sono considerati certi (83%), 21 casi probabili (11%) e 7 casi possibili (3%). Nel più recente periodo 1996-'99 i MM istologicamente accertati rappresentano l'85% degli 86 casi diagnosticati, tutti con immunoistochimica.

La tabella 1 illustra la distribuzione dei casi per sesso e per classi di età nel periodo 1980-'99 cui sono riferiti i tassi di incidenza della neoplasia. Il rapporto tra MM in maschi e femmine è risultato complessivamente pari a 2,1:1 per la sede pleurica e 0,7:1 per quella peritoneale.

Il rapporto tra MM pleurici e peritoneali è pari a 9,7:1 nei maschi e 3,1:1 nelle femmine.

L'incidenza media annua del MM nella provincia di Brescia dal 1980 al 1999 è illustrata dalla figura 1; si osserva un costante incremento in ambo i sessi per la sede pleurica, particolarmente rilevante nella seconda metà degli anni '90. I tassi standardizzati medi annui (per 100.000) nel periodo 1996-1999 risultano pari a 2,95 e 1,35 rispettivamente in maschi e femmine per la sede pleurica e pari a 0,17 e 0,37 rispettivamente in maschi e femmine per la sede peritoneale.

Nello stesso periodo i tassi annui di incidenza del MM pleurico risultano raddoppiati rispetto al quadriennio precedente; non così per la sede peritoneale.

La prognosi della neoplasia è molto severa, in accordo con quanto osservato a livello nazionale (44): la sopravvivenza percentuale a 5 anni è risultata pari a 0%, 3,3% e 2,3% rispettivamente per i

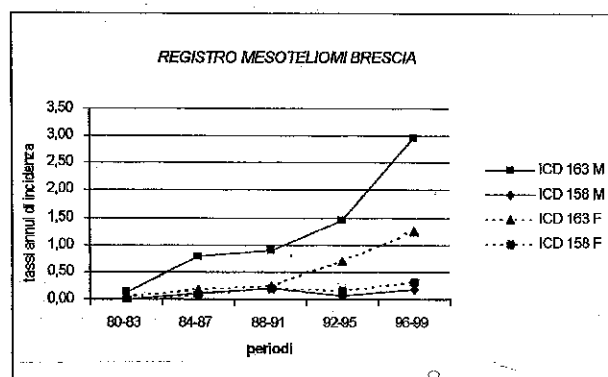


Figura 1 - Andamento dei tassi medi annui di incidenza (standardizzati per 100.000, Italia 1981) dei mesoteliomi (ICD IX 158 = peritoneo; ICD IX 163 = pleura) nel periodo 1980-1999

Tabella 1 - Distribuzione per sesso, classi di età e sede anatomica di 184 casi di mesotelioma diagnosticati tra i residenti della provincia di Brescia dal 1980 al 1999

ICD IX	Sede	Casi	Casi per classi d'età					
			0-34	35-44	45-54	55-64	65-74	+75
<i>Maschi</i>								
163	Pleura	107	0	5	13	32	38	19
158	Peritoneo	11	1	1	3	2	3	1
<i>Femmine</i>								
163	Pleura	50	0	2	7	11	17	13
158	Peritoneo	16	1	0	3	3	5	4

periodi di diagnosi 1980-'87 (26 casi), 1988-'91 (30 casi) e 1992-'95 (43 casi).

La raccolta delle informazioni anamnestiche con questionario standardizzato è stata possibile per 168 casi (88%); tra questi, le informazioni sono state ottenute con intervista diretta ai pazienti per 82 casi (48%), ai coniugi per 64 casi (38%), ai figli per 16 casi (9%) e ad altri soggetti per 6 casi (3%). Come descritto in tabella 2, pur essendo progressivamente aumentata nel tempo la proporzione di casi in cui l'intervista è stata effettuata direttamente al paziente, anche nel recente periodo 1996-'99 quest'ultima è stata possibile solo nel 65% dei casi. Nello stesso periodo circa il 30% delle anamnesi è stata ancora realizzata tramite i familiari dei pazienti.

Per quanto concerne la qualità delle interviste effettuate si è osservato che solo nel 17% dei casi l'intervista è risultata ottimale sia per la completezza che per la buona qualità dell'informazione. Nel 63% dei casi l'intervista è risultata al contrario incompleta e di media qualità.

Riguardo alla frequenza di casi di MM associati ad altri possibili fattori di rischio oltre all'esposizione ad amianto si è osservato che in 13 casi (6%) sono state riferite pregresse pleuriti e solo in 2 casi (1%) radioterapie in sede toracica per neoplasie della mammella e dell'esofago. Limitatamente agli 86 casi osservati nel periodo 1996-'99 sono stati inoltre documentati 2 casi (2,3%) con importanti traumi toracici omolaterali alla sede di insorgenza del mesotelioma pleurico. Per quanto concerne la frequenza di patologie asbesto-correlate diagnosticate tra i 190 casi di MM si segnala che solo in 7 pazienti è stata documentata una concomitante asbestosi parenchimale, pari a 12,7% dei casi giudicati con esposizione professionale certa e 3,6% di tutti i casi. Trattasi di 4 lavoratori addetti alla produzione di manufatti in cemento-amianto, di 1 addetto alla produzione di guarnizioni in amianto, 1 manutentore in tessitura di cotone e 1 manutentore di centrale idroelettrica. In 31 casi (16,3%) è risultata presente un'alterazione pleurica, con le tipiche caratteristiche morfologiche delle lesioni, documentata con TAC e/o toracosopia.

Un caso di mesotelioma peritoneale con diagnosi pregressa di asbestosi pleuro-parenchimale è sta-

to attribuito a esposizione professionale certa nella produzione di guarnizioni in amianto anche in assenza di intervista diretta.

La distribuzione per sesso delle categorie di esposizione ad amianto è osservabile nella tabella 3. Nel complesso, per 86 casi (45,2 %) è stata riconosciuta, pur con diversi livelli di evidenza, un'esposizione professionale ad amianto. L'esposizione professionale certa nelle donne è risultata circa di un ordine di grandezza inferiore a quella degli uomini, riguardando solo 2 casi di cui una lavoratrice in tessitura contaminata da amianto e una donna che produceva guanti in amianto a domicilio.

Rispetto agli uomini, l'esposizione giudicata ignota nelle donne è più che doppia.

La proporzione di MM associati ad esposizioni ambientali e domestiche è rispettivamente pari a 1,5% e 0,5%. In particolare, i 3 casi con esposizione ambientale ad amianto si riferiscono a:

- un mesotelioma peritoneale in uomo esposto come studente in aule di scuole elementari coibentate;
- un MM in donna residente dall'infanzia in casa attigua al magazzino di vendita di manufatti per l'edilizia del padre dove venivano anche tagliati manufatti in cemento-amianto;
- un MM in casalinga residente a 500 metri da cantiere navale nella città di Zara.

Riguardo alle esposizioni domestiche ad amianto è descritto solo il caso di una donna che ha lavato indumenti di lavoro del marito esposto ad amianto come autotrasportatore di manufatti in amianto e fibre minerali artificiali. Non si sono osservati casi con esposizione da *hobby*.

Due casi riguardanti uomini che effettuavano in attività extralavorativa posa e rimozione di coperture in cemento-amianto e due donne stiratrici a domicilio che hanno fatto uso prolungato di assi da stiro con coperture verosimilmente in amianto sono stati inclusi nelle esposizioni professionali rispettivamente certe e possibili.

Un tentativo di valutare il giudizio di esposizione ad amianto rispetto al periodo di incidenza dei 165 mesoteliomi di cui si dispone di informazioni anamnestiche è osservabile in tabella 4 dove le classi di esposizione ad amianto sono state raggruppate per semplicità di analisi.

Tabella 2 - Distribuzione per periodo delle interviste effettuate in 168 casi di mesotelioma osservati dal 1987 al 1999

	1978-87		1988-91		1992-95		1996-99	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Intervista diretta	2	7	8	36	19	51	53	65
Intervista coniuge	24	88	13	59	14	38	13	16
Intervista altri	1	3	1	5	4	11	16	19
Tot. soggetti intervistati	27	100	22	100	37	100	82	100

Tabella 3 - Distribuzione per sesso dell'esposizione ad asbesto in 190 casi di mesotelioma osservati tra i residenti della provincia di Brescia (1978-1999)

Esposizione ad asbesto	Maschi		Femmine		Totale	
	N. casi	%	N. casi	%	N. casi	%
1. Certa	53	43,4	2	3	55	29
2. Probabile	3	2	3	4,4	6	3
3. Possibile	20	16	5	7,3	25	13,1
4. Domestica	0	0	1	1,4	1	0,5
5. Ambientale	1	0,8	2	3	3	1,5
6. Hobby	0	0	0	0	0	0
7. Improbabile	7	6	3	4,4	10	5,2
8. Ignota	30	25	35	51,4	65	34,2
9. Non classificabile	8	6	17	25	25	13
Totale	122	100	68	100	190	100

Tabella 4 - Distribuzione dei 165 casi di mesotelioma con informazioni anamnestiche rispetto alla esposizione ad amianto e al periodo di osservazione

Esposizione ad amianto	Periodo di osservazione							
	1978-87		1988-91		1992-95		1996-99	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Professionale *	16	59	13	54	15	40,5	42	54,5
Non professionale °	1	3,7	1	4	0	0	3	3,9
Ignota	10	37	7	29	19	51,3	29	37,6
Improbabile	0	0	3	12	3	8	3	3,9
Totale	27	100	24	100	37	100	77	100

* certa, probabile, possibile; ° domestica, ambientale, hobby

Nel più recente periodo 1996-'99 l'esposizione professionale globale è pari al 54% ma contemporaneamente l'esposizione giudicata ignota è ancora pari al 37%.

La distribuzione dei casi di MM pleurico e peritoneale rispetto all'evidenza di esposizione ad amianto è riportata in tabella 5. Si osserva che nel 56% dei MM pleurici è attribuibile un'esposizione

ad amianto rispetto ai soli 5 casi (21,7%) di MM peritoneale, tutti in soggetti maschi. Tra i mesoteliomi peritoneali l'8,6% dei casi è associato ad esposizioni non professionali ad amianto ma oltre il 50% è stato attribuito ad esposizione ignota. La distribuzione degli istotipi dei MM è illustrata nella tabella 6; più frequente la varietà di MM epitelioide (53%) seguita dal MM bifasico (9,8%) e dal MM fibroso

(4,3%). Il 32,7% MM non specificati include anche casi con diagnosi citologica. Non si è osservata una differenza significativa nella distribuzione degli istotipi tra esposti e non esposti ad amianto. Riguardo ai prevalenti settori lavorativi cui è stata attribuita un'esposizione professionale certa, probabile e possibile ad amianto la tabella 7 fornisce un quadro d'insieme per gli 86 casi sui 190 totali.

La mediana della latenza per i 55 mesoteliomi con associazione certa ad amianto è risultata pari a 42 anni, con minimo di 20 e massimo di 70 anni. Infine, la distribuzione dei settori lavorativi o delle mansioni in cui sono risultati occupati i 65 casi con esposizione ignota, ottenuta cumulando gli anni trascorsi, dedotti gli ultimi 10 prima della diagnosi, è illustrata nelle tabelle 8 e 9. Risultano largamente prevalenti i settori dell'agricoltura e allevamento in

entrambe i sessi; la produzione di macchinari, di alimenti e il settore terziario negli uomini; il lavoro domestico, il settore tessile e delle confezioni, alberghiero, scolastico ed impiegatizio nelle donne.

Tabella 5 - Distribuzione dei 165 casi di mesotelioma pleurico e peritoneale in rapporto all'esposizione ad amianto

Esposizione ad amianto	N. casi	Pleura (ICD IX 163)		Peritoneo (ICD IX 158)	
		N.	%	N.	%
Professionale *	86	81	57	5	21,7
Non professionale°	4	2	1,4	2	8,6
Ignota	65	52	36,6	13	56,5
Improbabile	10	7	4,9	3	13
Totale	165	142	100	23	100

*certa, probabile, possibile; °domestica, ambientale, hobby

Tabella 6 - Distribuzione degli istotipi di mesotelioma maligno nei 183 casi diagnosticati e nei 90 casi esposti ad amianto

Istotipo	CIM-0	N.	%	Esposti	
				N	%
M. maligno	M 9050/3	60	32,7	19	21,1
M. fibroso/maligno	M 9051/3	8	4,3	5	5,5
M. epitelioide/maligno	M 9052/3	97	53	53	58,8
M. bifasico/maligno	M 9053/3	18	9,8	10	11,1
Totale		183	100	90	100

Tabella 7 - Distribuzione per sesso e per settore lavorativo* di 86 casi di mesotelioma con esposizione professionale ad amianto certa, probabile e possibile

Settore lavorativo*	Esposizione professionale ad amianto					
	Certa		Probabile		Possibile	
	M	F	M	F	M	F
Edilizia abitativa	12	-	-	-	8	-
Cemento amianto	7	-	-	-	-	-
Siderurgia	7	-	1	-	4	-
Idraulica	4	-	-	-	-	-
Guarnizioni amianto	4	-	-	-	-	-
Riparazione autoveicoli	4	-	-	-	-	-
Metalmeccanica	3	-	1	-	3	-
Forze armate	3	-	-	-	-	-
Tessile	1	2	-	2	1	-
Gomma-plastica	2	-	-	-	-	-
Chimica	1	-	1	-	-	-
Altri	5	-	-	1	4	5
Totale	53	2	3	3	20	5

* Settore cui è stata attribuita l'esposizione professionale ad amianto

Tabella 8 - Distribuzione degli anni lavorati per settore produttivo o mansione in 30 casi di mesotelioma in uomini con esposizione ad amianto ignota

Settore lavorativo o mansione	Anni	
	N.	%
Agricoltura/allevamento	223	21,9
Prod. macchinari meccanici	180	17,7
Impiegato	90	8,8
Produzione alimenti	80	7,8
Imprenditore	69	6,8
Trasporti terrestri	57	5,6
Lavorazione legno	45	4,4
Edilizia	36	3,5
Rappresentante di commercio	34	3,3
Commercio gomma plastica	32	3,1
Imbianchino	30	2,9
Alberghi/ristoranti/bar	24	2,3
Operatore cinematografico	24	2,3
Fruttivendolo	16	1,5
Sanità	16	1,5
Lav. minerali non metalliferi	15	1,4
Fonderia	14	1,3
Altro	26	2,5
Totale	1014	100

Tabella 9 - Distribuzione degli anni lavorati per settore produttivo o mansione in 35 casi di mesotelioma in donne con esposizione ad amianto ignota

Settore lavorativo o mansione	Anni	
	N.	%
Domestica/colf/casalinga	428	35,2
Agricoltura/allevamento	206	16,9
Tessile	139	11,4
Confezioni	98	8
Istruzione	56	4,6
Impiegata	54	4,4
Alberghi/ristoranti/bar	52	4,2
Produzione macchinari elettrici	30	2,4
Benzinaia	24	1,9
Lavorazione legno	22	1,8
Pubblica amministrazione	22	1,8
Religiose	20	1,6
Gomma plastica	17	1,3
Fioraia (vendita)	15	1,2
Altro	32	2,6
Totale	1215	100

DISCUSSIONE

Il mesotelioma rappresenta la neoplasia ad elevata frazione eziologica occupazionale più nota e ciononostante per molti anni si è verificata in Italia l'ampia sottonotifica del tumore dalla gran parte dei medici curanti; sottonotifica che nemmeno l'obbligo aggiuntivo introdotto dall'art. 36 DL 277/91 e le conoscenze scientifiche sul ruolo dell'esposizione ad amianto nella sua insorgenza sono riusciti a modificare sostanzialmente (2). Con la rilevazione attiva del MM effettuata retrospettivamente e la sorveglianza avviata con l'istituzione del Registro MM di Brescia si è inteso recuperare una parte consistente dei casi misconosciuti offrendo un possibile contributo alla conoscenza degli stessi e anticipando quanto successivamente sarebbe stato suggerito dallo ISPESL riguardo al ruolo dei Servizi di prevenzione nella sorveglianza nazionale del mesotelioma (47). Il lavoro di rilevazione dei casi esteso per circa un decennio sulle stesse fonti informative e con gli stessi criteri seguiti successivamente con l'avvio del Registro Mesoteliomi consente di ritenere sufficientemente completa la sorveglianza epidemiologica attiva realizzata e permette di considerare attendibili le stime di incidenza del mesotelioma fornite per la provincia di Brescia.

L'aggiornamento dei dati al 1999 permette di confermare l'analisi svolta precedentemente (4) sia per quanto riguarda la frequenza del MM che per il suo incremento negli anni. Non si può escludere che il raddoppio dell'incidenza osservata per il MM pleurico nel quadriennio 1996-'99 rispetto al periodo 1992-'95 rispecchi anche una maggiore accuratezza diagnostica e una maggiore notifica dei casi come osservato da alcuni (33).

Tuttavia, nella nostra esperienza questo può risultare più plausibile riguardo ai periodi più lontani ma è da ritenersi poco plausibile in epoca più recente, dove il ricorso a pratiche diagnostiche come la toracosopia e l'immunoistochimica è pratica corrente da circa 10 anni; in questo senso può essere presente una sottostima della reale incidenza per la prima metà degli anni '80 ma appare molto probabile un effettivo e importante incremento dell'incidenza della neoplasia negli anni '90 in entrambe i sessi, come osservato da altri Autori (25, 26, 40,

52). Inoltre, non si osserva ancora alcun accenno a una stabilizzazione dell'incidenza come osservato in altri paesi (35, 51).

Un incremento dell'incidenza del MM per ambo i sessi si è registrato anche per la classe di età 45-54 ma non si è osservato un importante aumento dell'incidenza nelle coorti di nascita più recenti come segnalato da altri (34).

L'incremento dell'incidenza del mesotelioma peritoneale è risultato nettamente più contenuto; non emergono ragioni plausibili per spiegare sia il differente *trend* d'incidenza del MM pleurico rispetto al peritoneale in ambo i sessi sia lo scarto dei tassi di incidenza tra i sessi osservato per la sede pleurica.

Gli indicatori di qualità utilizzati dal Registro di Brescia, in accordo con altre esperienze di registrazione dei tumori (60), consentono di apprezzare una elevata accuratezza diagnostica dei casi associata a una ottimale completezza nella loro rilevazione, in particolare negli anni '90.

Tuttavia, la mancata consultazione, per indisponibilità negli anni '80, delle schede di dimissione ospedaliera per individuare altri casi sfuggiti alla rilevazione condotta costituisce un limite del lavoro svolto e può aver comportato una sottostima dell'incidenza in quel periodo.

Riguardo alla mortalità per MM non si sono osservati eccessi a livello dei singoli comuni della provincia di Brescia come osservato dalle analisi compiute dall'Istituto Superiore di Sanità (21) che hanno suggerito l'effettuazione di indagini *ad hoc* (18). Eccessi di mortalità che, anche in Lombardia, hanno rappresentato lo stimolo ad avviare un'indagine retrospettiva su casistiche di mesoteliomi a cura di un Servizio di Prevenzione della ASL (10).

Il rapporto tra MM insorti in maschi e femmine è compreso nei limiti riscontrati in letteratura, oscillanti tra 2:1 e 6:1 (52); tuttavia, la proporzione di MM peritoneali rispetto ai mesoteliomi pleurici è risultata nettamente sbilanciata per il sesso femminile contrariamente a quanto osservato sulla casistica più numerosa del Registro Mesoteliomi Piemonte (33). L'elevata frequenza di MM peritoneali nel sesso femminile suggerisce la possibile presenza di una inaccuracy diagnostica e giustifica la revisione diagnostica dei casi già proposta ai Servizi di Anatomia Patologica.

Non si sono osservati MM insorti in più soggetti dello stesso nucleo familiare, come segnalato da altri (27).

Sono state valutate le asbestosi associate ai MM come indicatori di esposizione ad amianto; lo scarso numero di forme parenchimali, evidenziabili con le consuete modalità diagnostiche, può essere spiegato sia con la relativa rarità di esposizioni massicce ad amianto nel tessuto produttivo locale, eccetto per le 3 aziende che ne hanno fatto uso come materia prima, sia con la minore accuratezza diagnostica riguardante i casi osservati negli anni '80.

È risultato tuttavia significativo il numero di casi di MM con associate placche pleuriche (15,7%), con le caratteristiche di lesioni asbestosiche, che si segnala per il significato di queste lesioni come osservato in serie autoptiche di casi (7). Il criterio di attribuzione dell'esposizione professionale certa ad amianto usato dal Registro MM di Brescia, come proposto dallo ISPESL, non ha incluso la presenza di placche pleuriche come sicuro indicatore di esposizione ad amianto. I casi giudicati certamente esposti e contemporaneamente portatori di placche pleuriche sono pari a 17 (31%). E' di interesse osservare che nei rimanenti 14 casi l'esposizione ad amianto è risultata probabile per 1, possibile per 2, domestica per 2, ignota per 5 e non classificabile per 4. L'impossibilità di attribuire tutti i casi di asbestosi pleurica a pazienti certamente esposti ad amianto rappresenta una conferma della oggettiva difficoltà a valutare e documentare anamnesticamente pregresse esposizioni con la conseguente sottostima dei casi di MM globalmente attribuibili al minerale.

Per quanto riguarda l'esposizione professionale ad amianto, quantificata nel 54,5% sul periodo 1996-'99, si è osservata una proporzione di casi di mesotelioma sovrapponibile ad altre casistiche (26, 36, 37, 56) ma più contenuta rispetto ad altre situazioni italiane ed estere (6, 17, 19, 34, 35, 39).

Tra questi casi con esposizione professionale certa erano da attendersi mesoteliomi in esposti nei poli produttivi del cemento-amianto, delle guarnizioni e dei materiali di attrito; non si sono ancora osservati in addetti di quest'ultimo settore in cui la produzione è iniziata più tardivamente (1972). L'ipotesi che un maggior numero di interviste realiz-

zate direttamente con i pazienti e che il numero di casi associati ad esposizione ad amianto crescesse negli ultimi periodi non ha trovato per il momento conferma. In altre parole, il progressivo aumento dell'incidenza del MM pleurico non è stato seguito da un parallelo aumento della proporzione di casi associati ad esposizione ad amianto. Il settore lavorativo in assoluto più rappresentato per le esposizioni professionali certe è l'edilizia, seguito dalla siderurgia come osservato in altre casistiche (36, 43, 54); queste esposizioni lavorative risultano rilevanti perché diffuse, discontinue e non infrequentemente contenute. Qualche sorpresa ha suscitato la constatazione di *cluster* di casi nelle lavorazioni di idraulica e riparazione di autoveicoli; coerente con altre casistiche l'osservazione di casi nelle forze armate, con particolare riferimento alla marina.

La latenza nei 55 casi di esposizione certa è risultata elevata con intervallo tra 20 e 70 anni; non si sono registrati casi con latenze inferiori a 20 anni (17) e le latenze più brevi, comprese tra i 20 e i 30 anni, hanno riguardato 8 casi di cui 4 addetti alla produzione di manufatti in cemento-amianto con esposizioni ad amianto certamente consistenti, in accordo con quanto segnalato in letteratura (8). Nella casistica qui presentata non ha trovato riscontro l'osservazione di una concordanza tra le esposizioni ad amianto più intense e l'insorgenza del MM peritoneale (11, 12). Più della metà di questi casi è stata infatti assegnata alla categoria di esposizione ignota, che di per sé dovrebbe escludere consistenti esposizioni professionali che si realizzano generalmente nelle lavorazioni in cui l'amianto è utilizzato come materia prima o nelle operazioni di coibentazione, coinvolgendo essenzialmente personale di sesso maschile.

Relativamente agli istotipi associati ad esposizione professionale certa ad amianto, si conferma quanto osservato in altra casistica (19) circa l'assente correlazione con particolari aspetti istologici; la proporzione dei diversi istotipi nell'insieme dei casi rispecchia quella osservata in altre casistiche (26, 33).

Tra i numerosi casi con esposizione possibile si conferma ancora quanto osservato sopra riguardo ai settori edilizia e siderurgia, quest'ultimo particolarmente rilevante nella realtà produttiva bresciana,

con l'aggregazione di oltre la metà dei casi. Infine, è interessante rilevare che nei settori tessile e metalmeccanico si concentra un consistente numero di casi attribuiti all'insieme delle esposizioni professionali; edilizia e tessile sono i settori cui sono risultati prevalentemente associati MM rispettivamente in uomini e donne in Toscana (55). Edilizia e metalmeccanica risultano anche i settori cui è maggiormente attribuita l'esposizione professionale di MM indennizzati in Francia (54). L'attività di sorveglianza epidemiologica attiva del MM, estesa retrospettivamente per circa un decennio ha comportato la certificazione di numerosi casi di MM di origine professionale per l'INAIL. Di questo primo gruppo di certificazioni, redatte anche per lavoratori deceduti, si è già riferito (3) segnalando la scarsa proporzione di casi allora riconosciuti dall'INAIL e le motivazioni, spesso insostenibili, addotte dall'Istituto assicuratore rispetto alle conoscenze scientifiche sull'argomento, come osservato da altri (44). Nella nostra esperienza, fino al 1999 risultano certificati all'INAIL 47 casi di mesotelioma in professionalmente esposti ad amianto di cui 18 respinti.

Inoltre, dall'entrata in vigore della Nuova Tabella delle malattie professionali indennizzabili di cui al DPR 336/1994, che include anche il mesotelioma, sono risultati certificati all'INAIL 24 casi con esposizione professionale certa all'amianto. Tra questi sono stati indennizzati 14 casi e ne sono risultati respinti 6; tra le motivazioni del mancato accoglimento ricorre essenzialmente l'assenza di provata esposizione a rischio e sorprende che ciò riguardi casi analoghi ad altri dove al contrario l'esposizione è stata riconosciuta sulla base degli stessi elementi di valutazione. In definitiva, diversamente da altre situazioni (56) permangono ancora difficoltà nell'accoglimento all'indennizzo di alcuni casi che non sembrano tuttavia riguardare aspetti relativi alla certezza diagnostica o alla ricostruzione anamnestica dell'esposizione. Circa un terzo dei MM totali è stato attribuito alla categoria di esposizione ignota, come osservato in studi di popolazione (9), e per le femmine la proporzione raggiunge il 50%, analogamente a quanto descritto in altre casistiche (55). Qui si osserva il limite più rilevante dell'attività del Registro MM di Brescia che non è stato in grado di svolgere i possibili approfondi-

menti di questi casi, ancorché laboriosi e oggettivamente difficili riguardando periodi lontani, con esposizioni ad amianto difficilmente evidenziabili con le correnti indagini (20). E' tuttavia ragionevole presumere che una quota consistente di questi 64 casi sia in realtà stata coinvolta in esposizioni contenute e misconosciute ad amianto, in coerenza con il riscontro di alterazioni pleuriche. Esposizioni che possono essere consistite anche in contaminazione di ambienti di lavoro sconosciute (50), come constatato in numerosi piani di bonifica di amianto in matrice friabile presente come coibentante di edifici come banche, uffici, negozi; condizioni di esposizione più contenute e a maggior coinvolgimento delle lavoratrici (57). Al proposito, alcuni Autori riferiscono che in casi di MM con scarse evidenze anamnestiche di esposizione ad amianto sono state riscontrate concentrazioni di fibre polmonari significativamente superiori ai controlli (29). In un contesto territorialmente analogo, benché di dimensioni più contenute, e meno complesso quanto a possibili occasioni di esposizione al minerale, la quasi totalità dei MM incidenti in periodo sovrapponibile è stata attribuita alla esposizione professionale ad amianto (5) senza il riscontro di casi con esposizione ignota o improbabile. In questa situazione, il riscontro di una maggiore incidenza del MM nelle donne riflette il ruolo direttamente svolto dall'esposizione all'amianto, qui prevalentemente femminile, analogamente a quanto osservato in altri paesi (31).

Il tentativo svolto di aggregare i settori lavorativi dove sono risultati occupati i casi con esposizione ignota, dedotti gli ultimi 10 anni di lavoro, può rappresentare una parziale conferma di quanto sopra ipotizzato riguardo tanto ai settori già segnalati per esposizioni professionali, come nel caso del tessile, metalmeccanico, alimentare, quanto alle possibili esposizioni da contaminazione ambientale, plausibili negli ambienti lavorativi dei servizi. Rimane di incerta interpretazione l'elevata frequenza del settore agricoltura e allevamento, dove una possibile esposizione professionale ad amianto dovrebbe risultare plausibile per il sesso maschile. Una maggiore frequenza di casi di MM con esposizione ignota osservata nel sesso femminile potrebbe risultare coerente con la progressiva estensione della

popolazione esposta ad amianto in circostanze meno tradizionali che nel passato (30). Ancora, è da richiamare il fatto che oltre la metà delle interviste effettuate sono state giudicate non ottimali quanto a completezza e approfondimento, talvolta anche quando tardivamente rivolte ai pazienti stessi che versavano in assai precarie condizioni di salute.

Inoltre, nella scarsa attribuzione di possibili esposizioni ad amianto contenute e misconosciute, può aver giocato negativamente la minore capacità del Registro di approfondire adeguatamente le storie di vita dei casi che non presentavano esposizioni lavorative più tradizionali.

Per la provincia di Brescia, come in altre realtà (24, 28), non si sono osservate importanti esposizioni ambientali ad amianto diversamente da quanto rilevato in altre aree italiane (38, 46). Non si è riscontrata alcuna esposizione da *hobby* e si è propensi a ritenere che le occasioni di esposizione in ambiente domestico nello svolgimento di un lavoro, ancorché discontinuo o non retribuito, dovrebbero essere ascritte alle categorie di esposizione professionale o domestica, adeguando opportunamente le definizioni utilizzate. E' il caso di stiratrici a domicilio o di posatori di coperture in cemento-amianto osservati in questa casistica. Analogamente molto contenute risultano essere le esposizioni domestiche, come osservato da altri (23) e in apparente contrasto con le note segnalazioni riguardanti la cantieristica navale e la produzione di cemento-amianto (6, 38); la loro scarsa frequenza può derivare anche dalla maggiore difficoltà ad essere evidenziate con le comuni tecniche adottate. Nessun caso è per il momento insorto in mogli dei lavoratori più esposti all'uso del minerale come materia prima.

Riguardo ai casi di MM insorti in soggetti di età inferiore a 45 anni, 10 su 190 (5,2%), si segnala che solo 1 caso è risultato certamente esposto professionalmente su 7 con informazioni anamnestiche disponibili.

Nonostante sia stata segnalata in passato la presenza di altri possibili fattori di rischio nell'insorgenza del MM (48, 49) e più recentemente si siano formulate nuove ipotesi eziologiche sul mesotelioma (15) nell'insieme dei 190 casi qui analizzati ipotesi alternative al ruolo dell'esposizione all'amianto nell'insorgenza del MM possono essere

avanzate solo in due casi per quanto riguarda le radiazioni al torace e in due casi per la presenza di traumi toracici. Non sembra pertanto confermato un ruolo importante di queste circostanze e non emergono elementi a favore della presenza di altri fattori di rischio, tra quelli indagati, oltre all'amianto, analogamente a quanto segnalato da altri Autori (58).

CONCLUSIONI

L'attività del Registro Mesoteliomi della provincia Brescia, istituito nel 1994, si è innestata su una precedente esperienza di rilevazione attiva della neoplasia nel tentativo di studiarne l'incidenza nella popolazione residente e di valutare il ruolo svolto dai maggiori fattori di rischio noti, e in particolare dall'esposizione ad amianto, nella sua insorgenza. Sono stati così osservati 190 casi dal 1978 al 1999 ed è stato possibile documentare il costante incremento dell'incidenza in ambo i sessi e studiare la mortalità per questo tumore. La valutazione delle anamnesi dei pazienti ha anche consentito di stabilire la rilevanza dell'esposizione ad amianto, spesso inconsueta, e altri fattori di rischio ipotizzati agevolando i provvedimenti medico-legali e contribuendo alla registrazione nazionale dei MM in corso a cura dell'ISPEL.

Alcuni significativi limiti condizionano ancora l'attività del Registro impedendo l'espressione piena delle sue potenzialità. E' stata ancora limitata la capacità del Registro MM di garantire la sollecita effettuazione delle interviste dirette ai pazienti, che dovrebbero rappresentare la quasi totalità dei casi, per offrire le maggiori possibilità di raccogliere adeguate informazioni anamnestiche. Questo limite si spiega anche con l'incostante collaborazione dei medici curanti che non segnalando tempestivamente i casi non sempre permettono la somministrazione dei questionari standardizzati in condizioni di buona collaborazione del paziente. Se questo aspetto negativo può ragionevolmente essere superato, non altrettanto sembra per le difficoltà incontrate ad approfondire adeguatamente le storie di lavoro e di vita dei casi in cui non emergono evidenze ragionevolmente certe di esposizione ad

amianto. Ciò riguarda la maggior parte dei casi osservati e dipende essenzialmente dalla disponibilità di risorse aggiuntive da investire nelle circostanze in cui risulta ancora possibile la raccolta di ulteriore documentazione utile. E' ragionevole ritenere che questi limiti risulteranno superati grazie all'istituzione, dal gennaio 2000, del Registro Mesoteliomi Lombardia, la cui iniziativa più ampia potrà sopperire ad alcune carenze registrate a livello locale, apportando contributi operativi ed elementi consolidanti l'esperienza avviata. Permangono oggettive, e talvolta insuperabili, difficoltà ad evidenziare una pregressa esposizione ad amianto e a valutare il peso di questa rispetto ad altri ipotetici determinanti della neoplasia. La coesistenza di aree geografiche dove l'insorgenza di casi di MM è pressoché interamente spiegata da molteplici esposizioni ad amianto, senza distinzioni di genere, porta al ragionevole sospetto che la quota consistente di cui è stata attribuita un'esposizione ignota sia indicativa dell'incapacità o impossibilità di documentare l'avvenuta esposizione piuttosto che il preponderante ruolo svolto da altri fattori eziologici. Appare ancora inconsistente, come segnalato da altri (59) l'utilizzo dei dati prodotti dal Registro MM da parte dei medici di reparti e servizi a fini di valutazione dell'efficacia terapeutica e di ricerca.

BIBLIOGRAFIA

1. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Consensus Report. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23: 311-316
2. AA.VV: Presentation to the Collegium Ramazzini of the recent data on the epidemiology of asbestos-related cancer in Italy. *Med Lav* 1997; 88: 288-341
3. BARBIERI PG: Ricerca attiva e indennizzo dei tumori professionali: analisi di un'esperienza. *Rassegna MdL* 1993; 28: 35-40
4. BARBIERI PG, CANDELA A, LOMBARDI S: Il Registro Mesoteliomi Maligni della Provincia di Brescia. *Epid Prev* 1999; 23: 90-97
5. BARBIERI PG, M MIGLIORI, E MERLER: Incidenza del Mesotelioma Maligno (1977-1996) ed esposizione ad amianto nella popolazione di un'area limitrofa al lago d'Iseo, nord Italia. *Med Lav* 1999; 90: 762-775
6. BIANCHI C, BROLO A, RAMANI L, ZUCH C: Asbestos-

- related mesothelioma in Monfalcone, Italy. *Am J Ind Med* 1993; 24: 149-160
7. BIANCHI C, BROLLO A, RAMANI L: Pleural plaques as risk indicators for malignant pleural mesothelioma: a necropsy - based study. *Am J Ind Med* 1999; 32: 445-449
 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: Health effects of asbestos exposure in humans: a quantitative assessment. *Med Lav* 1998; 89: 471-480
 10. BONAZZINA R, AZARA M, GIANERA A, e coll: Storie di ordinaria epidemiologia: mesotelioma pleurico ed asbesto. *Epid Prev* 1997; 21: 279-282
 11. BROWNE K, SMITHER WJ: Asbestos-related mesothelioma: factor discriminating between pleural and peritoneal sites. *Br J Ind Med* 1983; 40: 145-152
 12. BRUNO C, DE SANTIS M, COMBA P, e coll: La mortalità per tumore maligno del peritoneo in Italia: ricerca di correlazioni con l'esposizione ad amianto. *Epid Prev* 1990; 45: 39-47
 13. BUIATTI E, KRIEBEL D: Almeno per le denunce di malattia professionale criteri esistono. *Med Lav* 1988; 79: 163-165
 14. CANDELA A, CHITTÒ G, DOMENEGHINI A: Prima mappatura del rischio amianto in Provincia di Brescia. Atti del Seminario *Prevenzione del rischio e censimento del danno da amianto: ruolo dei Servizi territoriali di Prevenzione*. Brescia, 28 maggio 1991
 15. CARBONE M, RIZZO P, GRIMELY PM, et al: Simian virus-40 large-T antigen binds p53 in human mesotheliomas. *Nat Med* 1997; 3: 908-912
 16. CHELLINI E, MERLER E, BRUNO C, e coll: Linee guida per la rilevazione e la definizione dei casi di Mesotelioma Maligno e la trasmissione delle informazioni all'ISPESL da parte dei Centri Operativi Regionali. Fogli d'Informazione ISPESL 1966; 1: 19-106
 17. CHIAPPINO G: Il mesotelioma: le facce del problema. In Focus on *Il mesotelioma pleurico maligno: diagnosi e terapia*. Milano, 27-28 settembre 1996: Acta 11-22
 18. COMBA P, BATISTI D, BRUNO C, e coll: Alta incidenza di mesoteliomi pleurici ed esposizione a tremolite nel comune di Biancavilla. Atti della *Conferenza Nazionale sull'Amianto*. Roma 1-5 marzo 1999: 76
 19. COTTELA AM, PRUZZO M, IVALDI GP, et al: Malignant pleural mesothelioma in Western Genoa 1980/1990. *Eur Respir Rev* 1993; 11: 82-83
 20. DE KLERK NH, MUSK AW, ECCLES JL, et al: Mesothelioma and exposure to asbestos in Western Australia. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 102-104
 21. DI PAOLA M, MASTRANTONIO M, CARBONI M, e coll: *La mortalità per tumore maligno della pleura in Italia negli anni 1988-1992*. Rapporti ISTISAN Istituto Superiore Sanità 1996: 40
 22. DINI S, SANTUCCI M, BIANCALANI M, et al: Pleural malignant mesothelioma in Tuscany Italy (1970-1988) I. Anatomico-pathologic aspects. *Am J Ind Med* 1992; 21: 569-576
 23. DODOLI D, DEL NEVO M, FIUMALBI C, et al: Environmental household exposure to asbestos and occurrence of pleural mesothelioma. *Am J Ind Med* 1992; 21: 681-687
 24. EDWARD AT, WHITAKER D, BROWNE K, et al: Mesothelioma in a community in the north of England. *Occup Environ Med* 1996; 53: 547-552
 25. GAFFURI E, MARANELLI G: Prospettive di comparsa del Mesotelioma pleurico in Italia. *Med Lav* 1991; 82: 155-159
 26. GENNARO V, MONTANARO F, LAZZAROTTO A, e coll: Registro Mesoteliomi della Liguria. Incidenza ed eziologia professionale in un'area ad alto rischio. *Epid Prev* 2000; 24: 213-218
 27. GIARELLI I, GRANDI G, BIANCHI C: Malignant mesothelioma of the pleura in the Trieste-Monfalcone area, with particular regard to shipyard workers. *Med Lav* 1997; 88: 316-320
 28. HENDERSON DW, RANTANEN J, BARNHART S, et al: Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23: 311-316
 29. HOWEL D, GIBBS A, ARTLASTER L, et al: Mineral fibre analysis and routes of exposure to asbestos in the development of mesothelioma in an English region. *Occup Environ Med* 1999; 56: 51-58
 30. HUNCHAREK M: Changing risk groups for malignant mesothelioma. *Cancer* 1992; 69: 2704-2711
 31. HUUSKONEN MS, KARJALAINEN A, TOSSAVAINEN A, et al: Asbestos and cancer in Finland. *Med Lav* 1995; 86: 426-434
 32. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESERCH ON CANCER: Cancer Incidence in Five Continents. DM Parkin, SL Whelan, J Ferlay, L Raymond, J Young (Eds) Vol VII. Lyon: IARC Scientific Publication No. 143, Lyon, 1997
 33. IVALDI C, DALMASSO P, NESTI M, MAGNANI C: Il registro dei mesoteliomi maligni del Piemonte. Incidenza nel periodo 1990-1995. *Epid Prev* 1999; 23: 308-315
 34. JARVHOLM B, ENGLUND A, ALBIN M: Pleural mesothelioma in Sweden: an analysis of incidence according to the use of asbestos. *Occup Environ Med* 1999; 56: 110-113
 35. KARJALAINEN A, PUKKALA E, MATTSON K, et al: Trends in mesothelioma incidence and occupational mesotheliomas in Finland in 1960-1995. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23: 266-270

36. LAVAL I, HARF R, DAVEZIES P, et al: Retrospective study of 224 cases of pleural mesothelioma in the Rhone-Alpes region, France, between 1980 and 1988. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 89-92
37. LETOURNEUX M, GALATEAU F, LEGENDRE C, et al: Malignant mesotheliomas diagnosed in Lower Normandy between 1980 and 1990. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 87-88
38. MAGNANI C, TERRACINI B, IVALDI C, et al: Pleural malignant mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos in Casale Monferrato, Italy. *Occup Environ Med* 1995; 52: 362-367
39. MAGNANI C, TERRACINI B, IVALDI C, e coll: Mortalità per tumori e altre cause tra i lavoratori del cemento-amianto a Casale Monferrato. *Med Lav* 1996; 87: 133-146
40. MERLER E, LAGAZIO C, BIGGERI A: Andamento temporale della mortalità per tumore primitivo pleurico e incidenza del Mesotelioma pleurico in Italia: una situazione particolarmente grave. *Epid Prev* 1999; 23: 316-326
41. MICHELI A, BALDASSERONI A, BRUZZI P, e coll: La sopravvivenza per tumori dell'apparato respiratorio: dati italiani su base di popolazione e confronti internazionali. *Ann Ist Super Sanità* 1992; 28: 71-90
42. MERLER E, CHELLINI E: Epidemiologia dei tumori primitivi della pleura. *Ann Ist Super Sanità* 1992; 28: 133-146
43. MERLER E, VINEIS P, MILIGI L: I tumori causati dal lavoro in Italia. *Epid Prev* 1998; 22: 12-25
44. MERLER E, BRIZZI S: Indennizzo delle malattie da lavoro e in particolare delle malattie da amianto nei Paesi della Comunità Economica Europea (CEE). *Epid Prev* 1994; 18: 170-179
45. MOLLO F, MAGNANI C: European multicentric case control study on risk for mesothelioma after non-occupational (domestic and environmental) exposure to asbestos. *Med Lav* 1995; 86: 496-500
46. MUSTI M, CAVONE D, CONVERTINI L, e coll: I dati del ReNaM - C.O.R. Puglia - La registrazione dei mesoteliomi in Puglia: le esposizioni ambientali. Atti 62° Congresso Nazionale Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale. Genova 29 settembre - 2 ottobre 1999. *Lavoro e Medicina*, 2, ECIG, 1999: 575-580
47. NESTI M: Art. 36 D.L. 277/91: Registro Nazionale dei casi accertati di Mesotelioma asbesto-correlati. Fogli di Informazione ISPESL 1993; 2: 7-16
48. PELNAR PV: Further evidence of nonasbestos-related mesothelioma: *Scand J Work Environ Health* 1988; 14: 141-144
49. PETERSON JT, GREENBERG SD, BUFFLER PA: Non asbestos-related malignant mesothelioma: a review. *Cancer* 1984; 54: 591-960
50. PINTO C, SOFFRITTI M, MALTONI C: Ignored occupational risk of asbestos mesotheliomas. *Med Lav* 1995; 86: 484-489
51. PRICE B: Analysis of current trends in United States mesothelioma incidence. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 211-218
52. RIBOLDI L, ZOCCHETTI C: Epidemiologia del Mesotelioma pleurico. In *Focus on Il mesotelioma pleurico maligno: diagnosi e terapia oggi*. Milano, 27-28 settembre 1996: acta
53. RUTSTEIN DD, MULLAN RJ, FRAZIER TD, et al: Sentinel health events (occupational): a basis for physician recognition and public health surveillance. *Am J Public Health* 1983; 73: 1054-1062
54. SANDRET N, PAIRON JC, ORLOWSKI E, et al: Caractérisation des expositions professionnelles des maladies liées à l'amiante réparées en France. *Arch Mal Prof* 1994; 55: 25-34
55. SENIORI COSTANTINI A, CHELLINI E: The experience of the mesothelioma registry of Tuscany in assessing health hazard associated with asbestos exposure. *Med Lav* 1997; 88: 310-315
56. SOLAROLI M, VALENTINI G, BALDISSERRI D, e coll: Denuncia ed indennizzo del mesotelioma da esposizione professionale ad asbesto in Romagna. *Med Lav* 1999; 90: 460-472
57. SPIRTAS R, HEINEMAN EF, BERNSTEIN L, et al: Malignant mesothelioma: attributable risk of asbestos exposure. *Occup Environ Med* 1994; 51: 804-811
58. TORNLING G, AHLBOM A: Occupational epidemiology of malignant pleural mesothelioma in Sweden. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 93-94
59. ZANETTI R: Incidenza dei tumori maligni. *Epid Prev* 1991; 48-49: 50-54
60. ZANETTI R, CROSIGNANI P, ROSSO S, eds: Il cancro in Italia. I dati di incidenza dei Registri Tumori, 1988-1992. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 1997; 2: 46-47

RINGRAZIAMENTI: Per la collaborazione offerta si ringraziano i colleghi del Servizio PSAL ASL di Brescia; S. Silvestri e E. Merler del CSPO di Firenze; S. Porru e D. Placidi della UOOML Spedali Civili di Brescia; i medici dei Servizi di Anatomia Patologica, dei reparti di Pneumologia, delle Direzioni Sanitarie degli ospedali; A. Milesi dell'INAIL di Brescia; M. Zorzi, Lega per la Lotta Contro i Tumori sez. di Brescia per il sostegno offerto. Un particolare ringraziamento ai pazienti ed ai loro familiari.