

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

WORKING GROUP "EPIDEMIOLOGIA E SANITÀ PUBBLICA"

PREMESSA

Questo documento di consenso è stato prodotto nell'ambito della II Consensus Conference Italiana per il Mesotelioma Maligno della Pleura, che si è tenuta presso l'Ospedale S.Luigi di Orbassano e l'Università di Torino il 25 Novembre 2011. Il documento è riferito in particolare al mesotelioma maligno (MM) della pleura ma gran parte delle valutazioni sono valide anche per il MM a diversa sede.

EPIDEMIOLOGIA DESCRITTIVA DEL MESOTELIOMA MALIGNO (MM)

Il MM è una patologia neoplastica ad insorgenza primitiva dalle sierose, prevalentemente pleurica, peritoneale e più raramente pericardica o della tunica vaginale del testicolo. Un tempo era considerato una patologia estremamente rara ma la sua frequenza è andata progressivamente aumentando, in particolare nei paesi industrializzati, ed è stata messa in relazione con l'esposizione ad amianto e la sua variazione nel tempo [Bertazzi, 2005; Montanaro et al., 2003; Park et al., 2011, Terracini et al, 2006]. Secondo una recente analisi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) l'Italia è uno dei tre paesi con il più elevato tasso di mortalità al mondo per mesotelioma [Delgermaa et al. 2011]. In Italia il tasso di incidenza standardizzato per età del MM della pleura stimato dal Registro Nazionale dei Mesoteliomi Maligni (ReNaM) per il 2008 era 3,6 casi ogni 100.000 persone-anno tra gli uomini e

1,3 tra le donne [Marinaccio et al. 2012]. Per il MM del peritoneo i corrispondenti tassi erano 0,2 e 0,1. La differenza tra i tassi negli uomini e nelle donne è attribuita alla diversità di esposizione lavorativa ad amianto tra i due generi. I tassi di incidenza presentano i valori più elevati nelle età più avanzate. La malattia è osservata eccezionalmente prima della classe di età 35-44 anni. L'analisi geografica dell'incidenza mostra una marcata disomogeneità, osservata in studi diversi e con l'applicazione di diversi metodi e che riflettono la distribuzione delle fonti di esposizione ad amianto [Mastrantonio et al., 2002; Maule et al., 2006; Marinaccio et al., 2010]. Il numero di casi di mesotelioma maligno (tutte le sedi) registrati in Italia nell'anno 2008 è stato complessivamente di 1.422 tra uomini e donne ma si tratta di una sottostima poiché non erano disponibili i dati di Trentino Alto Adige e Molise [Marinaccio et al., 2012].

CAUSE DI MM: ESPOSIZIONE AD AMIANTO

L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) e il National Toxicology Program – Report on Carcinogens (RoC) sono concordemente pervenuti alla valutazione che tutti i minerali inclusi nella definizione di amianto siano cancerogeni per la specie umana; tra le forme di neoplasia causalmente associate con l'esposizione a queste fibre è incluso il MM [IARC 1977 (pag 80), NTP 2011 (pag 53), International Agency for Research on Cancer 2011]. Amianto è un termine generale cui non corrisponde una precisa definizione mineralo-

gica, ma che è usato per definire merceologicamente una serie di minerali (silicati fibrosi) accomunati da caratteristiche chimico-fisiche che li hanno resi industrialmente interessanti. Preminenti tra queste caratteristiche sono la struttura fibrosa, che li rende filabili e la resistenza alla trazione, al calore, agli acidi. IARC, RoC ed Unione Europea hanno adottato decisioni tra loro coerenti a proposito di quali minerali includere nella definizione di amianto [IARC 1977 (pag 11), NTP 2011 (pag. 53), EU 2009]. Gli amianti si distinguono in due classi: anfiboli (crocidolite, amosite, tremolite, antofillite, actinolite) e serpentino (crisotilo) caratterizzate da diversi impianti cristallografici ed origine mineralogica [Case et al., 2011].

L'esposizione ad amianto è determinata principalmente dalle fibre aerodisperse che inalate raggiungono gli alveoli polmonari e da qui migrano alla pleura e ad altri organi. Ne consegue che l'entità dell'esposizione dipende dalla quantità di fibre aerodisperse, che è determinata da svariati fattori legati al tipo di amianto, dalla modalità di movimentazione che ha portato all'aerodispersione, dalle condizioni ambientali in cui l'esposizione avviene (es. ambiente chiuso, correnti d'aria, ecc), e dalla storia pregressa del materiale contenente amianto (es. se esposto a temperatura elevata diventa più friabile ecc.). Non sono state considerate in questo documento le altre possibili vie di ingresso delle fibre nell'organismo, ad esempio con l'ingestione.

Schematicamente possiamo individuare alcune tipologie di esposizione quali:

1. Esposizioni occupazionali di lavoratori impegnati in estrazione, lavorazione ed uso dell'amianto come materia prima (es. miniere di amianto, manifattura oggetti in amianto, coibentazione, cardatura e tessitura di fibre);
2. esposizioni occupazionali di lavoratori impegnati in attività che implicano in alcune fasi l'utilizzo di materiali contenenti amianto (es. edilizia, industria metalmeccanica);
3. attività lavorativa in ambienti dove sono presenti materiali in amianto, in particolare, ma non soltanto, per le coibentazioni (es. centrali elettriche);
4. esposizione domestica, delle persone convi-

venti di lavoratori esposti ad amianto (es. per pulizia e lavaggio delle tute di lavoro);

5. esposizione ambientale in prossimità di miniere di amianto o di aziende che lavoravano amianto o in luoghi contaminati dall'utilizzo indiscriminato di materiale (inclusi i residui di lavorazione) contenente amianto (tipico il caso della città di Casale Monferrato);
6. esposizione ad amianto naturale (*NOA Naturally occurring asbestos*): vi è evidenza di effetti sulla salute solo in luoghi dove vi è una notevole abbondanza di fibre (in genere tremolite) e sul terreno avvengono lavorazioni che le movimentano (es. Libby Montana negli USA);
7. occasioni di esposizione oltre quelle sopraindicate possono essere state varie a causa della diffusione di materiali contenenti amianto (es. edifici civili con presenza di amianto floccato, pannelli in amianto a protezione dal calore o dal fuoco, usati anche in ambito domestico).

Nella monografia 14 della IARC, dedicata alla valutazione del rischio cancerogeno per l'esposizione a fibre di amianto era riferita una stima di oltre 3000 prodotti industriali contenenti amianto [IARC 1977].

IL RUOLO EZIOLOGICO DEI DIVERSI TIPI DI AMIANTO E DELLE ALTRE FIBRE NATURALI ASBESTIFORMI

Circa il ruolo dei diversi tipi di fibre di amianto, esiste un generale consenso nel rilevare che gli anfiboli sono più patogeni del crisotilo per quanto riguarda il MM, anche se l'entità di tale differenza è ancora argomento di dibattito [Chrysotile Asbestos Expert Panel, 2007].

Il termine asbestiforme è riservato a quei minerali che si presentano sotto forma di fibre dalle caratteristiche simili a quelle degli amianti ma non appartenenti all'amianto come definito in precedenza [IARC 1977, pag 27]. Si tratta, in particolare, di minerali costituiti da fasci di fibre allungate, sottili, separabili le une dalle altre [Case et al. 2011]. Alcuni minerali fibrosi asbestiformi sono ritenuti causalmente associati con il MM negli esseri umani.

L'erionite è una zeolite fibrosa, abbondante in un'area della Cappadocia. Alcuni villaggi in quest'area erano costituiti originariamente da abitazioni ipogee, scavate in rocce in cui era presente il minerale. In periodi più recenti stanze ipogee erano ancora utilizzate. Gli abitanti di questi villaggi presentano incidenza e mortalità per mesotelioma molto elevate [Baris e Grandjean 2006]. È stato recentemente prospettato che l'erionite possa essere causa di mesotelioma anche in altre aree geografiche [Carbone et al., 2011].

Nella città di Biancavilla Etnea è stata osservata un'elevata mortalità per tumore maligno della pleura. Una successiva indagine ha confermato che la mortalità era dovuta a MM. L'induzione di mesotelioma è stata ricondotta ad un minerale asbesto simile: la fluoro-edenite, presente nella cava locale, da cui era ricavata un'importante parte del materiale da costruzione e per pavimentazione stradale usato nella città [Bruno et al. 2006].

I lavoratori della miniera di vermiculite di Libby, Montana (USA) e gli abitanti dell'area, hanno un'elevata mortalità per MM [Whitehouse et al. 2008]. La vermiculite locale è contaminata da diversi minerali fibrosi asbestiformi, classificati inizialmente come tremolite-attinolitite. Più recentemente sono state identificate richterite e winchite. Non è chiaro a quale minerale sia da attribuire la cancerogenicità del "Libby asbestiform amphibole" [McDonald et al. 2004].

ESPOSIZIONE AMBIENTALE NON LAVORATIVA DI ORIGINE ANTROPICA O NATURALE (NOA, NATURAL OCCURRING ASBESTOS) AD AMIANTO QUALE CAUSA DI MM

Gli studi sugli effetti dell'esposizione non lavorativa ad amianto possono essere suddivisi in relazione alle diverse sorgenti e modalità di esposizione, in particolare nelle categorie di esposizione paraoccupazionale, domestica ed ambientale, e distinguendo quest'ultima in esposizione ambientale di origine antropica e di origine naturale.

La più recente rassegna sugli effetti dell'esposizione non lavorativa ad amianto è riportata sulla monografia 100C della IARC [International

Agency for Research on Cancer 2011]. Il rischio di MM pleurico è aumentato in conseguenza dell'esposizione ambientale, sia antropica [International Agency for Research on Cancer 2011] sia di origine naturale [Pan et al. 2005], e dell'esposizione domestica [Ferrante et al. 2008; Howel et al. 1999] alle diverse forme di amianto (crisotilo ed anfiboli) [Kanarek 2011; International Agency for Research on Cancer 2011] ed a fibre asbesto simili (zeolite, richterite e winchite, e fluoro-edenite) [Baris & Grandjean, 2006; Whitehouse et al., 2008; Bruno et al., 2006].

Nella casistica del ReNaM l'8,3% dei casi di MM della pleura dei quali è stato possibile valutare l'esposizione è risultato attribuibile ad esposizione di natura non occupazionale, con ampie variazioni tra le diverse regioni [Mirabelli et al., 2010].

In conclusione, l'esposizione non lavorativa ad amianto è causa di MM della pleura e deve essere considerata attentamente nella valutazione anamnestica, in particolare per i soggetti che non hanno subito esposizioni in ambiente di lavoro.

FIBRE ARTIFICIALI DI NUOVA GENERAZIONE E HARNs (HIGH ASPECT RATIO NANOMATERIALS)

1. **Fibre artificiali**, in genere proposte come sostituti dell'amianto. Comprendono fibre e lane di vetro, lana di roccia, fibre ceramiche refrattarie (RCF) e fibre per applicazioni speciali (AES, HT wool ecc.). Sono amorfe e rimangono tali se scaldate a $T < 500^{\circ}\text{C}$. Fibre ad alto contenuto di silice e basso contenuto di ossidi alcalini-alcalino terrosi (RCF, AES ed alcune lane di roccia) cristallizzano a $T > 900^{\circ}\text{C}$. Le fibre ceramiche (alti contenuti di ossido di alluminio) sono più biopersistenti delle altre [Hesterberg et al., 1996].

Per alcuni materiali artificiali con aspetto fibroso, classificati con diverse evidenze di cancerogenicità [IARC, 2006], è stato avanzato il sospetto che possano essere causa di mesotelioma nella specie umana.

Mesoteliomi sono stati osservati in animali da laboratorio [IARC 2002, Utell 2010] per alcuni tipi di fibre ceramiche. Gli studi epidemiologici non

hanno indicato aumento del rischio di mesotelioma tra gli esposti a fibre ceramiche [IARC 2002, Utell 2010]. Aumento dell'incidenza di mesotelioma in ratti è stato osservato in seguito ad iniezione intraperitoneale di lane di scoria [IARC 2002]. Non vi sono evidenze di mesoteliomi indotti da fibre di vetro, né in studi sperimentali negli animali di laboratorio [IARC 2002; NTP 2009], né in studi epidemiologici [NTP 2009].

2. **Whiskers.** Sono materiali ceramici monocristallini caratterizzati da alti punti di fusione e piccoli diametri, ampiamente usati come materiali di rinforzo.

Le informazioni disponibili derivano solo da studi sperimentali sugli animali di laboratorio. Mesoteliomi sono stati osservati in criceti a seguito di inalazione di whiskers di ottatitanato di potassio [Lee et al., 1981; Adachi 2001] ed in ratti a seguito di iniezione intrapleurica di whiskers di carburo di silicio [Johnson 1996, Adachi 2001]. Non è stata trovata nessuna correlazione tra dimensioni dei whiskers di carburo di silicio e comparsa di mesotelioma.

3. **HARNs (High Aspect Ratio Nanomaterials).** Sono materiali di diversa composizione e caratteristiche chimiche [Donaldson et al. 2011; Fubini et al. 2011] aventi forma elongata con rapporto lunghezza:diametro superiore a 3:1 e diametri nanometrici (che rientrano quindi nella definizione di fibra WHO) [1986].

Le informazioni disponibili derivano solo da studi sperimentali sugli animali di laboratorio. I nanotubi di carbonio (CNT) presentano alcune caratteristiche simili all'amianto ed è stata evidenziata analoga capacità di traslocare, dopo inalazione, ai tessuti sub pleurici [Ryman-Rasmussen et al. 2009]. Mesoteliomi e lesioni delle sierose simili a quelle da amianto sono indotte dalla somministrazione di CNT intraperitoneale [Poland et al. 2008], intrapleurica [Tagaki et al. 2008] ed intrascrotale [Sakamoto et al., 2009]. Le lesioni sono indotte da CNT lunghi e non da CNT corti o aggrovigliati [Poland et al. 2008]. Muller et al [2009] non hanno evidenziato cancerogenicità in uno studio sperimentale di tossicità cronica (2 anni).

MECCANISMI DI CANCEROGENESI DA AMIANTO RILEVANTI PER L'INSORGENZA DI MM

La patogenicità delle fibre d'amianto è modulata in modo determinante dalle loro caratteristiche fisico-chimiche [International Agency for Research on Cancer 2011; NIOSH 2011]. Per quanto riguarda forma e dimensioni, studi sperimentali indicano che lo sviluppo di MM sia associato alle fibre con lunghezza maggiore di 5 μm e più sottili di 0,1 μm . Le osservazioni sperimentali di Stanton et al [1981] avevano indicato che la frequenza di MM dopo iniezione intrapleurica di fibre di amianto era massima per le fibre con lunghezza maggiore di 8 μm e più sottili di 0,25 μm ("Ipotesi di Stanton"). E' stata riscontrata anche la presenza di fibre molto corte nel tessuto polmonare e pleurico di pazienti il che suggerisce cautela nell'escludere totalmente il ruolo delle fibre più corte di 5 μm inalate o originatesi in loco dalla frammentazione di fibre più lunghe. La reattività di superficie delle fibre è influenzata da una serie di fattori tra i quali la struttura cristallina, la composizione chimica, l'origine del minerale, la presenza di ioni metallici e di contaminanti in traccia. Sono state descritte almeno tre tipologie di siti attivi di superficie che innescano, in presenza di ioni ferro, altrettanti meccanismi di generazione di radicali liberi capaci di evocare la risposta patogena alla presenza di fibre.

Le fibre di diametro più ridotto sono in grado di raggiungere e di depositarsi nei bronchioli terminali e negli alveoli. Loro iniziale bersaglio sono i macrofagi alveolari i quali riescono a fagocitare le fibre più corte ma non quelle di lunghezza superiore al loro diametro medio (circa 14-25 μm). Questa mancata ('frustrata') fagocitosi rende inefficiente uno dei principali meccanismi di rimozione delle fibre dalle vie aeree e genera, in aggiunta, specie reattive dell'ossigeno (ROS). Le fibre bio-persistenti (cioè non fagocitate efficacemente e non alterate/distrutte da processi chimico-fisici) possono essere traslocate nell'epitelio bronchiale, nell'interstizio, nella pleura, nel peritoneo e in sedi più lontane, dove hanno l'opportunità di interagire a lungo con le cellule dei tessuti target (epitelio polmonare, mesotelio, fibroblasti interstiziali, ecc.) [Bern-

stein 2005, Miserocchi 2008, International Agency for Research on Cancer 2011].

Una volta che le fibre hanno raggiunto il tessuto bersaglio, il MM si manifesta clinicamente, in media, dopo un periodo dell'ordine di alcuni (tre o più) decenni, nel corso del quale ha luogo una complessa serie di alterazioni genetiche e molecolari [International Agency for Research on Cancer 2011], solo in parte chiarite [Carbone et al. 2011b]. In questi complessi meccanismi un ruolo di rilievo sembrano giocare anche fattori legati all'ospite [Bianchi e Bianchi, 2008].

La mutagenesi è uno dei processi rilevanti per la cancerogenesi da amianto [Huang 2011]. Osservazioni *in vitro* hanno documentato l'esistenza di un'interazione diretta tra fibre d'amianto e cellule bersaglio con effetti genotossici. L'attivazione dei macrofagi alveolari prodotta dalle fibre conduce al rilascio persistente di radicali liberi, specie reattive dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RNS), che hanno capacità genotossica e producono mutazioni, rotture del DNA e ossidazione delle basi. In aggiunta, le fibre d'amianto sono in grado di interferire meccanicamente in modo diretto con il fuso mitotico, alterando la segregazione dei cromosomi durante la mitosi cellulare con possibili conseguenti aneuploidia o poliploidia.

Indagini in animali di laboratorio hanno messo in luce anche meccanismi indiretti rilevanti per la cancerogenesi da fibre d'amianto. In particolare, l'infiammazione persistente e lo stress ossidativo cronico sono stati associati con l'attivazione di meccanismi intracellulari di trasduzione dei segnali, resistenza all'apoptosi e stimolazione della proliferazione cellulare. La generazione di ROS e RNS favorisce anche il prodursi di lesioni tissutali e di alterazioni epigenetiche.

Nella patogenesi del MM, le alterazioni molecolari finora identificate con possibile rilevanza nella specie umana includono [Murthy e Testa 1999, Apostolou et al. 2006, International Agency for Research on Cancer 2011]:

- stimolazione autocrina della crescita cellulare con attivazione di geni che codificano per fattori di crescita e recettori (HGF/MET, EGFR, PDGF, IGF-1);
- inattivazione di geni oncosoppressori e conse-

guente perdita della capacità di regolare il ciclo cellulare e di mantenere l'integrità del genoma. Tra questi,

- delezione o ipermetilazione al locus *CDKN2A/ARF* del cromosoma 9p21 che contiene i geni oncosoppressori p15, p16^{INK4A} e p14^{ARF};
- inattivazione dell'oncosoppressore *NF2*;
- ipermetilazione e silenziamento degli oncosoppressori *RASSF1A* e *GPC3*.
- stimolazione dell'angiogenesi con aumento dell'espressione di *VEGF*;
- resistenza all'apoptosi con attivazione e aumento dell'espressione di *AKT* e *BCL-X*.

A differenza del tumore polmonare associato a fumo ed esposizione ad amianto, nel MM è raro osservare mutazioni dell'oncogene *K-RAS* e dell'oncosoppressore *p53*. Il MM non risulta associato all'esposizione a fumo.

Confrontando campioni di MM con campioni di tessuto pleurico sano di soggetti umani sono state osservate alterazioni epigenetiche che si ipotizza siano importanti per la trasformazione neoplastica cellulare e che includono ipo-metilazione globale del DNA e iper-metilazione dei promotori di geni specifici con conseguente loro inattivazione. In particolare è stata osservata iper-metilazione di geni regolatori del ciclo cellulare, di geni associati all'infiammazione e di geni dell'apoptosi: la metilazione di questi geni sembra conferire un vantaggio selettivo alle cellule mesoteliali pre-neoplastiche entro un microambiente caratterizzato da continue microlesioni tissutali e da stress ossidativo cronico [Christensen et al. 2009], un ambiente 'ideale' per l'evoluzione del processo di cancerogenesi.

Il ruolo dell'infiammazione nel causare la trasformazione neoplastica delle cellule è ben documentato [Balkwill e Mantovani 2001] e appare rilevante anche per la cellula mesoteliale. L'interazione tra fibre di amianto e macrofagi attiva la formazione di IL-1 β che a propria volta recluta e attiva ulteriori cellule pro-infiammatorie e altre citochine quali TNF- α , IL-6, IL-8 stabilendo uno stato di infiammazione persistente [Manning et al. 2002]. La liberazione di mediatori dell'infiammazione produce un microambiente infiammatorio che favorisce la promozione tumorale nei suoi

aspetti di proliferazione e sopravvivenza delle cellule maligne, angiogenesi, sviluppo di metastasi e alterazione delle risposte immunitarie [Mantovani et al. 2008]. Su queste basi è stato di recente chiarito come l'amianto, che causa la morte della maggior parte delle cellule mesoteliali esposte, possa causare altresì la trasformazione neoplastica. A differenza dell'apoptosi, la necrosi delle cellule mesoteliali prodotta dalle fibre d'amianto causa infiammazione e, tra altri eventi, produce la traslocazione della proteina HMGB1 (high mobility group box 1) dal nucleo nel citoplasma e nello spazio extracellulare. La proteina induce i macrofagi a secernere TNF- α che, a sua volta, attiva NF-kB e porta alla sopravvivenza della cellula che ha accumulato danni genetici per l'esposizione ad amianto: la risposta infiammatoria cronica e la sopravvivenza di cellule 'iniziate' concorrono a favorire la trasformazione neoplastica della cellula [Yang et al. 2010].

Nel complesso, i processi e le alterazioni che favoriscono lo sviluppo di MM dopo l'interazione delle fibre d'asbesto con le cellule target e l'attivazione dei macrofagi, possono essere così riassunti:

- creazione di microambiente di infiammazione persistente e stress ossidativo cronico;
- alterazioni genotossiche dirette e indirette;
- alterazioni cromosomiche;
- alterazioni epigenetiche.

Queste alterazioni producono:

- attivazione di pathways che regolano il ciclo cellulare;
- inattivazione di geni oncosoppressori;
- resistenza all'apoptosi;
- instabilità genomica acquisita;
- neo-angiogenesi.

IL RUOLO EZIOLOGICO DI ALTRI FATTORI CAUSALI PER IL MM

Tutte le principali casistiche di MM includono una proporzione, variabile tra uno studio e l'altro, di casi per cui non è identificabile esposizione a fibre di amianto. La ricerca sulle possibili cause del MM, a parte l'esposizione ad amianto, ha riguardato in particolare altre fibre minerali, radiazioni io-

nizzanti e virus. Alcuni studi hanno indagato le aggregazioni familiari di casi ed il possibile ruolo della componente familiare nella variazione interindividuale del rischio di MM. Studi recenti hanno indagato il possibile ruolo di caratteristiche genetiche nella variazione interindividuale del rischio di MM. La relazione tra MM e materiali fibrosi diversi dall'amianto è già stata valutata nei paragrafi precedenti.

Esposizione a radiazioni ionizzanti

L'esposizione a radiazioni ionizzanti quale possibile causa del MM è stata studiata in relazione a tre possibili categorie di soggetti:

- esposti a Thorotrast per indagini radiologiche con mezzo di contrasto;
- esposti a radioterapia a fasci esterni per trattamenti oncologici;
- esposti a radiazioni ionizzanti per cause occupazionali, in particolare nell'industria nucleare.

Una sintesi della letteratura è presentata nella rassegna di Goodman et al. [2009].

Sono stati reperiti in letteratura 5 studi di coorte su soggetti esposti a Thorotrast. In 2 si osserva un aumento della frequenza sia dei MM pleurici che di quelli peritoneali [Andersson et al. 1995, Becker et al. 2008], in 2 un aumento dei MM del peritoneo [Ishikawa et al. 1995; Travis et al. 2003] mentre uno non riporta informazioni sul rischio di MM [dos Santos Silva et al. 2003]. Tutti gli studi hanno un periodo di osservazione adeguato. L'uso di Thorotrast quale mezzo di contrasto è avvenuto nel periodo 1930 - 1955 [Goodman et al., 2009]. Non si sono reperite stime del numero di persone esposte a Thorotrast in Italia, senza le quali non è possibile calcolare il numero di casi attribuibili, comunque si propone una stima dell'ordine di grandezza sulla base delle informazioni pubblicate in letteratura, come segue. Il numero di esposti nelle coorti [Goodman et al. 2009; Becker et al. 2008], che includono studi condotti in Germania, Paesi Scandinavi, USA, Portogallo e Giappone è di 6.777 soggetti, con follow-up di durata superiore a 50 anni. Non è noto il numero di esposti in Italia ma sulla base del numero complessivo considerato negli studi internazionali si ritiene ragionevole una

stima del numero di esposti a Thorotrast in Italia non superiore a 10.000. Consideriamo che tutti i soggetti siano stati seguiti per 30 anni, e che il tasso medio di MM (nelle diverse sedi) tra i non esposti sia quello stimato dai registri tumori italiani [<http://www.registri-tumori.it/cms/?q=Rapp2006>], pari a 2,2/100.000 per anno. Applicando il range del RR osservato (da 5 a 14 nei diversi studi) si ritiene che in Italia il numero complessivo di casi di MM (nelle diverse sedi) attribuiti a Thorotrast sia compreso tra 30 ed 84 casi totali (in media 1-3 per ogni anno).

Diversi studi di coorti di lungosopravvissuti dopo una neoplasia hanno fornito indicazioni sul rischio di MM successivo a radioterapia. In particolare i risultati sono relativi alle persone che sono state trattate per linfoma di Hodgkin, linfoma non Hodgkin, tumore del testicolo e tumore della mammella. I RR riportati secondo la rassegna di Goodman et al. [2009] sono: linfoma di Hodgkin, da 6,6 a 25,7; linfoma non Hodgkin: da 0,8 a 2,24; tumore del testicolo: 4,0 e tumore della mammella: da 1,29 a 3,74. Non sono disponibili stime metanalitiche per nessuna di queste malattie. I trattamenti radianti per queste patologie potevano interessare sia la pleura sia il peritoneo, in relazione alla sede della patologia. La prevalenza di malati di tali tumori in Italia è stata stimata dalla rete dei Registri Tumori con riferimento al 2006: il numero di casi prevalenti di linfoma di Hodgkin era stimato in 42.723, quello di linfoma non Hodgkin in 95.250, quello di tumori del testicolo in 35.617 e quello di tumori della mammella in 522.235 [<http://www.registri-tumori.it/PDF/AIRTUM2010Prevalenza/>]. Il tasso di incidenza di MM (pleurico e peritoneale) standardizzato per età sulla popolazione italiana stimato dai registri tumori di popolazione (media del periodo 1998-2002) era 3,4 /100.000 tra gli uomini e 1,1 tra le donne (<http://www.registri-tumori.it/cms/?q=Rapp2006>). Sulla base di questi dati e del range di valori dei rischi relativi possiamo stimare il numero annuo di casi di MM conseguente a radioterapia in un range tra 6 e 25 dopo linfoma di Hodgkin, tra 2 e 5 dopo linfoma non Hodgkin, 5 dopo tumore del testicolo, tra 7 e 21 dopo tumore della mammella. Il numero complessivo è compreso tra 20 e 56 per anno.

Il numero annuo di casi incidenti di MM è stimato in circa 1.200 sulla base dei tassi forniti dai registri tumori italiani; la proporzione di casi di MM attribuibili ad esposizione a radiazioni ionizzanti iatrogena risulta quindi compresa tra 1,7% e 4,7%. Un contributo italiano fornito dal Registro Mesoteliomi del Veneto ha indicato che la proporzione di casi di MM della pleura attribuibile a trattamenti radianti è risultata essere di 0,47% tra gli uomini (4 casi su 843, di cui 2 con esposizione lavorativa ad amianto) e di 1,19% tra le donne (4 su 334, nessuna con esposizione lavorativa ad amianto) [Merler, comunicazione personale].

La letteratura scientifica riferisce anche di un aumento del rischio di MM tra i lavoratori esposti a radiazioni ionizzanti [Goodman et al., 2009], sia nell'industria nucleare sia in altre attività. Alcune di queste mansioni determinano anche esposizione ad amianto.

Infezione da virus

La possibile associazione del MM con l'infezione da virus SV40 è stata segnalata inizialmente da Carbone et al. [1994]. Gli autori delle prime osservazioni erano giunti alla conclusione che l'infezione da SV40 fosse presente nella maggior parte dei casi di MM e rappresentasse una fase essenziale dell'induzione del MM [Rassegna in Magnani, 2005]. Dopo un dibattito durato oltre 10 anni, con osservazioni relative in particolare alla ricerca di DNA virale in campioni di MM, gli studi più recenti non hanno confermato tale associazione [Shah 2006]. Recentemente sono state presentate ulteriori osservazioni non compatibili con la teoria della relazione causale tra SV40 e MM, in particolare: non si è osservata associazione tra la risposta anticorpale verso SV40 e MM in campioni di siero prelevati prima del sospetto diagnostico [Kjaerheim et al. 2007]; si sono osservate serie di casi di MM in cui non era identificabile DNA di SV40 [Lundstig et al. 2007 e referenze bibliografiche riferite]; non si è osservato RNA di SV40 in cellule di MM [Gee et al. 2010]. Lopez Rios et al. [2004] avevano allertato sulla possibilità che i risultati positivi nella ricerca di SV40 fossero prodotti da contaminazioni da altri virus avvenute in laboratorio.

Aggregazione familiare nell'eziologia del MM

Sono descritte in letteratura diverse aggregazioni familiari di casi di MM, che sono di interesse scientifico per le possibili informazioni sui fattori causali della malattia poiché l'osservazione di aggregazioni familiari potrebbe indicare una diversa suscettibilità individuale geneticamente determinata. L'interpretazione dei cluster familiari di MM richiede comunque la valutazione della eventuale comune esposizione ad amianto, prima che dell'aggregazione determinata da fattori ereditari. Ugolini et al. [2006] ed Ascoli et al. [2007] hanno presentato due rassegne recenti sull'argomento; il lavoro di Ascoli et al. [2007] ha incluso anche l'approfondimento di una serie di oltre 1500 casi di MM rilevati da 3 Registri di popolazione nel 1978-2005. In entrambe le rassegne l'esposizione ad amianto veniva confermata come il principale fattore causale per il MM. I cluster familiari hanno rappresentato l'1,38% dei casi di MM riferiti da Ascoli et al.

Rischio genetico nell'eziologia del MM

L'ipotesi di una suscettibilità individuale geneticamente determinata a MM scaturisce da due osservazioni generali: solo una piccola porzione degli esposti ad amianto sviluppa MM e in alcune famiglie l'aggregazione di casi riscontrata non è spiegata da una comune esposizione ad amianto.

Alcuni studi, condotti in particolare in Italia ed in Finlandia, hanno valutato se vi sia associazione tra rischio di MM e polimorfismi genetici, in particolare di geni che intervengono in meccanismi metabolici di risposta al danno ossidativo e di riparazione del DNA. Queste ricerche sono particolarmente rilevanti se si considera che le fibre di amianto determinano la produzione di radicali ossigeno e quindi un danno di tipo ossidativo. I risultati dei diversi studi non sono completamente coerenti ma suggeriscono la presenza di associazione tra polimorfismi dei geni che intervengono nel meccanismo di riparazione del DNA conseguente a danni di tipo ossidativo e rischio di mesotelioma. La presenza di tali polimorfismi determina un incremento di 2 - 4 volte del rischio determinato dal-

l'esposizione ad amianto [Neri et al. 2008; Gemignani et al. 2009; Betti et al. 2011].

Due recentissimi studi su BAP1, un gene oncosoppressore associato a diversi tipi di neoplasia, in particolare origine melanocitaria, hanno corroborato l'ipotesi di suscettibilità individuale su base genetica [Goldstein 2011]. Nello studio di Testa et al. [2011], mutazioni somatiche inattivanti del locus BAP1 sono state identificate in 12/53 (23%) tessuti di MM della pleura; in quello di Bott et al. [2011] in 12/68 MM della pleura (18%) e in linee cellulari (8/25 mutate, 32%). In entrambi gli studi l'esposizione ad amianto dei casi era frequente. Gli autori ipotizzano l'esistenza di una 'sindrome neoplastica BAP1 associata' nella quale il mesotelioma diverrebbe predominante nel caso di esposizione ad amianto [Testa et al. 2011].

LA RELAZIONE DOSE-RISPOSTA TRA ESPOSIZIONE AD AMIANTO E MM

Amianto e MM costituiscono per molti aspetti un modello di studio della cancerogenesi da agenti ambientali in cui l'osservazione epidemiologica può avvicinarsi al rigore della sperimentazione. Uno di questi aspetti è lo studio della relazione quantitativa tra esposizione e risposta. In tabella 1 sono riportate le caratteristiche degli studi per cui almeno un lavoro pubblicato su riviste indicizzate in MedLine riporta la mortalità, l'incidenza o il RR in funzione della dose di esposizione. Si tratta di due studi caso-controllo di popolazione, tre studi caso-controllo innestati su coorti, ed otto studi di coorte¹. Uno dei tre studi caso-controllo innestati su coorti interessa i minatori di crocidolite di Wittenoom (Western Australia), per i quali è disponibile anche l'analisi della mortalità attraverso un tradizionale approccio di coorte. La metrica utilizzata in questi studi è la

¹ Per brevità, in bibliografia è riportato il riferimento completo di uno solo tra i lavori pubblicati nel contesto dei diversi studi; si è scelto il lavoro in cui sono riportati in modo più completo i risultati sulla relazione dose-risposta e, a parità di altre condizioni, quello più recente

dose (o “dose cumulativa”)². Il quadro dei risultati è altamente coerente ed indica la proporzionalità della mortalità, o dell’incidenza, o del RR con la dose. Nello studio sui minatori di Wittenoom l’esposizione è stata valutata non come dose, ma come intensità e durata separatamente, ed è stata osservata proporzionalità sia con la durata, sia con l’intensità di esposizione [Musk et al. 2002].

In tabella 2 sono riportati gli studi che hanno messo in relazione il RR di MM con il carico polmonare di fibre d’amianto, quale indicatore di esposizione interna. Si tratta di sette studi caso-controllo basati su serie autoptiche di casi e controlli. Il quadro dei risultati è altamente coerente ed indica proporzionalità del RR con il carico polmonare di fibre. Ciò è a sua volta coerente con i risultati degli studi basati sulla valutazione retrospettiva dell’esposizione.

La stima dell’esposizione in termini di dose cumulativa è difficoltosa e può portare ad errori nella valutazione retrospettiva dell’esposizione, sia in studi di popolazione, sia in coorti di soggetti professionalmente esposti. Le difficoltà della valutazione retrospettiva dell’esposizione risiedono nella limitata disponibilità di misure storiche di concentrazione degli agenti di interesse. Il problema è di portata generale, ma nel caso dell’amianto esistono

ulteriori complicazioni specifiche: (i) il conteggio delle fibre in microscopia ottica è stato introdotto e standardizzato solo negli anni ’70; (ii) in precedenza era determinato il numero di particelle, la cui corrispondenza al numero di fibre è problematica; (iii) la microscopia ottica non sempre permette di discriminare agevolmente le fibre di amianto dalle altre; (iv) ad oggi il conteggio delle fibre in M.O. è limitato a quelle di lunghezza superiore a 5 μm – le cosiddette “fibre normate”; (v) fibre di amianto patogene possono avere diametro inferiore al limite di rilevabilità in microscopia ottica; (vi) la potenza cancerogena per il MM varia in funzione del tipo di fibra, ma non vi sono dati sufficienti a valutare l’esposizione separatamente per tipo di fibra. All’usuale difficoltà di modellazione retrospettiva dell’esposizione si somma perciò quella di modellare l’effettivo agente di interesse.

Anche la determinazione del carico polmonare di fibre in microscopia elettronica incontra una serie di problematiche ascrivibili alla tecnica di misura, che rendono difficile il confronto tra i risultati offerti da differenti laboratori; inoltre si pone la questione di quanto il carico polmonare di fibre al momento dell’analisi sia rappresentativo di quello presente nel corso della vita dell’individuo, nell’arco di tempo della cancerogenesi.

Queste considerazioni suggeriscono che alcune caratteristiche della relazione dose-risposta siano tuttora imperfettamente note, nonostante il notevole numero di studi disponibili ed i considerevoli sforzi profusi nella ricostruzione dell’esposizione e nell’analisi dei dati. Non vi sono, tuttavia, dubbi sull’interpretazione dell’evidenza disponibile nel senso dell’esistenza di una proporzionalità tra dose cumulativa e occorrenza di MM, sia pleurico che peritoneale. A questa conclusione sono pervenute anche rassegne [Boffetta e Stayner 2006], revisioni sistematiche e meta-analisi [Hodgson e Darnton 2000; Berman e Crump 2008].

RELAZIONE TEMPORALE TRA ESPOSIZIONE AD AMIANTO E MM

L’aumento dell’incidenza di MM dovuto ad un periodo di esposizione ad amianto è proporzionale

²La dose o “dose cumulativa” è una metrica ampiamente usata negli studi sugli effetti a lunga scadenza di esposizioni croniche ad agenti esogeni, in particolare quando vi siano basi biologiche per ritenere che gli effetti di interesse dipendano dall’accumulo di danni agli organi bersaglio. Le esposizioni in ambiente di lavoro, in particolare, sono caratterizzate da ampie variazioni nella concentrazione di inquinanti per reparto, mansione, e periodo storico (cambiamenti nei processi produttivi e nelle stesse materie prime). Inoltre i lavoratori cambiano mansione e reparto durante il loro periodo di lavoro. La dose cumulativa è l’integrale di tutte le diverse esposizioni che un lavoratore ha incontrato nella sua vita. In pratica, queste variazioni non sono mai conosciute in dettaglio, ma ad un lavoratore la cui carriera sia ricostruita in termini di successione di mansioni svolte è attribuibile l’esposizione media degli addetti a ciascuna mansione nel corrispondente periodo storico; il prodotto dell’esposizione media di ogni mansione per la relativa durata fornisce la dose cumulativa specifica di ogni particolare periodo di lavoro; la sommatoria delle dosi cumulative specifiche lungo l’intera carriera del lavoratore costituisce la sua dose cumulativa.

all'ammontare di tale esposizione e ad una potenza del tempo trascorso da quando l'esposizione è avvenuta. Il tempo trascorso dall'esposizione assegna un peso maggiore alle esposizioni più remote, a parità di altre condizioni. L'incidenza cresce con la terza o quarta potenza del tempo dalla prima esposizione.

Per spiegare come si è giunti a questa conclusione, occorre ricordare l'importanza generale della relazione temporale tra esposizione a cancerogeni e l'insorgenza di tumori: i casi indotti si manifestano come un'onda susseguente al verificarsi dell'esposizione stessa [Armenian e Lilienfeld 1983; Hayes e Vineis 1989].

Sono stati elaborati modelli matematici per prevedere l'incidenza di MM in seguito ad esposizioni ad amianto [Newhouse e Berry 1976; Peto 1978; Peto et al. 1982; Peto et al. 1985]. Il modello di relazione temporale proposto da Peto et al. [1985] è stato adottato in diverse rassegne, come quelle a cura dello Health Effects Institute (HEI) [1991] e di Boffetta e Stayner [2006]. Denotando con $I(t)$ l'incidenza di MM al tempo t , t_1 il tempo di inizio, t_2 quello di fine esposizione, f il livello medio di esposizione durante il/un periodo di esposizione, d la durata di esposizione e con k_m una costante caratteristica del tipo di fibra di amianto, sono state proposte le seguenti relazioni dose-risposta, [HEI 1991] a seconda che le esposizioni siano:

- Brevi (cosiddetto modello di base):
"L'aumento di incidenza conseguente ad una breve esposizione è proporzionale all'incremento della dose cumulativa moltiplicato per t^n , dove t è il tempo trascorso da quell'incremento, ed n vale 2 o 3". In questo testo si assume che l'esponente da assegnare a t sia 3.

Prolungate, con intensità costante durante tutto il periodo di esposizione:

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

- Prolungate, con intensità variabile da un periodo di esposizione all'altro, ma costante durante ogni periodo:

$$I(t) = k \cdot \sum f \cdot [(t - t_{1i})^n - (t - t_{2i})^n] \quad (2)$$

La (1) è il risultato dell'integrazione del modello di base, nel caso di esposizioni non brevi ed a livello costante. La (2) ha le stesse caratteristiche della (1), ed è la somma ponderata dei diversi contributi di periodi tra loro differenti per livello di esposizione.

Alcune varianti delle equazioni sopra riportate introducono anche una latenza minima, al di sotto della quale si assume che non si osservino casi di MM attribuibili all'esposizione di interesse, da diversi autori fissata convenzionalmente in 10 anni [Newhouse e Berry 1976; Peto et al. 1982; HEI 1991].

Caratteristica comune a tutti questi modelli è la previsione che l'incidenza di MM aumenti al trascorrere del tempo dall'esposizione e non vi sia limite a questo aumento. I modelli erano stati sviluppati per descrivere l'andamento temporale della mortalità per MM in alcune coorti [Newhouse e Berry 1976; Peto 1978]. In seguito furono applicati ad altri studi, verificandone la capacità di descrivere adeguatamente la mortalità per MM fino a circa 40 anni dall'inizio dell'esposizione, [Peto et al. 1982] ma non necessariamente oltre [Peto 1979].

La letteratura recente tiene conto di osservazioni più prolungate. Attualmente sono infatti disponibili i risultati dell'osservazione di molteplici coorti di lavoratori dell'amianto con follow-up di 50 anni ed oltre dall'inizio dell'esposizione. Per i MM pleurici è emersa sistematicamente un'attenuazione o un arresto dell'aumento previsto dai modelli tradizionali, aumento che invece si continua ad osservare nel caso dei MM peritoneali [Selikoff e Seidman 1991; Berry et al. 2004; McDonald et al. 2006; Magnani et al. 2008; Harding e Darnton 2010].

Sono stati proposti diversi approcci per adeguare i modelli tradizionali per il MM pleurico a queste osservazioni. Dapprima è stato proposto l'inserimento nelle equazioni (1) e (2) di una funzione di decadimento esponenziale che corregga l'incremento indefinito implicato dal modello tradizionale [Berry et al. 2004; Barone-Adesi et al. 2008]. Più recentemente è stata proposta e discussa dagli autori l'adozione di un modello del tipo a doppio stadio ed espansione clonale, che permetta di adattare funzioni distinte ai ratei, rispettivamente, di iniziazione, espansione clonale e progressione

neoplastica [Moolgavkar et al. 2009; Tan e Warren 2011].

BIOPERSISTENZA E CLEARANCE DEI DIVERSI TIPI DI FIBRE DI AMIANTO

Negli studi condotti in laboratorio sui roditori si è osservata una marcata differenza tra la biopersistenza nel polmone del crisotilo, che viene eliminato più rapidamente, e degli anfiboli, che permangono più a lungo. L'emivita delle fibre dipende da numerosi fattori come: località di provenienza, tipologia di lavorazione delle fibre, solubilità, disgregazione, ecc., tra cui fondamentali sono la lunghezza delle fibre - (come si è detto precedentemente l'eliminazione è assai più rapida per le fibre corte - clearance macrofagica- che per quelle lunghe) - ed il tipo di amianto [Hesterberg et al. 1996; Warheit et al. 1997; Searl 1997; Macdonald e Kane 1997]. Il periodo di persistenza nell'organismo delle diverse fibre (biopersistenza) dipende sia dall'efficacia dei meccanismi di rimozione dai compartimenti polmonare e pleurico sia da processi chimico-fisici - quali dissolvimento, frammentazione, trasformazione e traslocazione delle fibre -, che ne provocano la scomparsa. Tra i meccanismi di trasformazione delle fibre di amianto riveste un ruolo particolare la formazione dei corpuscoli dell'amianto, che sono il risultato di un processo di deposizione, non uniforme, di ioni ferro e materia organica proteica sulle fibre più lunghe, in particolare sulle fibre di anfiboli.

Le osservazioni sull'eliminazione delle fibre di amianto dai tessuti polmonari in soggetti umani si basano sulla misura della concentrazione di fibre in prelievi biotipici, autotipici o chirurgici, e sulla correlazione con il tempo dall'inizio dell'esposizione. Tutti i tipi di amianto presentano una riduzione della concentrazione polmonare con il tempo trascorso dalla cessazione dell'esposizione (clearance polmonare), ma in modo diverso per tipo di fibre: più rapida per il crisotilo e meno per gli anfiboli. Il numero di studi adeguati a valutare la variazione temporale della concentrazione polmonare delle fibre nei soggetti esposti ad anfiboli e di dimensioni sufficienti per fornire risultati sufficientemente precisi è limitato. Albin et al. [1994] hanno analizzato

le concentrazioni di crisotilo, tremolite e crocidolite nel tessuto polmonare di 69 lavoratori del cemento amianto deceduti e 96 controlli, con follow-up medio di 12 anni dalla fine dell'esposizione, osservando una riduzione della concentrazione di crisotilo nei soggetti deceduti dopo più di 3 anni dalla cessazione dell'esposizione, confrontati ai soggetti deceduti da meno di 3 anni, senza osservare una riduzione della concentrazione di anfiboli. Churg e Wright hanno effettuato una revisione di studi sulle concentrazioni relative di fibre di amianto nel tessuto polmonare, presentando anche dati originali, allo scopo di confrontare le proporzioni di anfiboli e crisotilo sul totale delle fibre rilevate nei tessuti polmonari. Al di là delle diverse metodologie utilizzate, con l'aumento del tempo dall'esposizione la concentrazione relativa degli anfiboli aumentava mentre diminuiva quella del crisotilo. In un gruppo di 161 lavoratori di cantieri navali e coibentisti, seguiti per 45 anni circa, il carico polmonare residuo era costituito per l'82% da anfiboli (77% amosite e crocidolite, 5% tremolite). Nei medesimi soggetti la stima del tempo di dimezzamento per gli anfiboli è stata di 20 anni [Churgh e Wright, 1994]. De Klerk et al. [1996] tra gli ex minatori della miniera di crocidolite di Wittenoom (Australia) seguiti mediamente per 28 anni (range 11-41) dalla fine dell'esposizione, hanno stimato una clearance del 9% per anno, pari ad un tempo di dimezzamento di 7,7 anni. Berry et al. [2009] riportano la variazione della concentrazione di fibre di amianto per tempo dall'esposizione tra gli addetti alla produzione di maschere militari antigas in Inghilterra, esposti per un periodo non superiore a 6 anni tra il 1940 ed il 1945 a sola crocidolite e seguiti fino al 2003. Il carico polmonare è stato misurato in 70 soggetti deceduti (50 per mesotelioma, 20 per altre cause), osservando una clearance media annua del 7,5% ed un tempo di dimezzamento di 9,2 anni. Berry et al. [1989] erano pervenuti, sia pur per via indiretta, a stimare un rateo di eliminazione del 15% per anno per la crocidolite. Finkelstein e Dufresne [1999] hanno stimato il rateo di eliminazione delle fibre dal polmone in un gruppo di 72 minatori di crisotilo e 42 soggetti di controllo, osservando una riduzione statisticamente significativa nella concentrazione del crisotilo ma non in quella di tremolite.

In base a questi risultati anche per le fibre di crocidolite si osserva una riduzione del carico polmonare, benché con un rateo di eliminazione inferiore rispetto a quello dell'amianto crisotilo. Poiché gli anfiboli sono resistenti nei tessuti biologici, la riduzione della loro concentrazione polmonare è determinata anche da meccanismi di traslocazione, la cui conoscenza è limitata [Miserocchi et al., 2008].

Le conoscenze sul meccanismo del passaggio delle fibre nel compartimento pleurico e sul rapporto tra concentrazione polmonare e pleurica sono ancora limitate. A questa conclusione sono giunte recenti rassegne, che hanno sottolineato la complessità metodologica della misura delle fibre di amianto nella pleura ed hanno ribadito i limiti delle attuali conoscenze sul rapporto tra concentrazione polmonare e pleurica delle fibre [Broadus et al. 2011] e l'incertezza sui meccanismi di passaggio delle fibre al compartimento pleurico [Donaldson et al. 2010]. Tali meccanismi possono agire in modo diverso sui diversi tipi di fibre. Sebastien et al. [1980] e Gibbs et al. [1991] segnalano che nel compartimento pleurico il conteggio delle fibre indicava una concentrazione inferiore al risultato misurato nel polmone, con una proporzione maggiore di fibre di crisotilo e di fibre più corte. Lo studio di Gibbs aveva incluso 13 soggetti affetti da asbestosi, lo studio di Sebastien 29 soggetti esposti ad amianto. A diverse conclusioni erano invece giunti Paoletti et al [2009], che in uno studio su 5 soggetti hanno osservato dimensioni simili delle fibre identificate nel polmone e nella pleura. Boutin et al. [1996] segnalano che le fibre nello spazio pleurico si concentravano intorno ai cosiddetti 'black spots'. Miserocchi et al. [2008] hanno ipotizzato che i meccanismi di traslocazione delle fibre seguano le regole della dinamica dei fluidi nei compartimenti dell'organismo: i black spots sono i punti di drenaggio del liquido pleurico verso il sistema linfatico. Alcuni autori infine hanno indagato sulla presenza di fibre nel tessuto patologico (placche pleuriche, MM) riscontrando che la proporzione di fibre di crisotilo era maggiore e quella di fibre corrispondenti per lunghezza e diametro all'ipotesi di Stanton (Lunghezza $\geq 8 \mu\text{m}$ e diametro $\leq 0,25 \mu\text{m}$ [Stanton et al., 1981]) era inferiore rispetto a

quanto riscontrato al prelievo polmonare [Dodson et al., 1990; Suzuki et al., 2005].

PROIEZIONI DELL'INCIDENZA DI MM IN ITALIA

Da un punto di vista di sanità pubblica vi è interesse a prevedere l'evoluzione dell'epidemia di MM in seguito alla progressiva adozione nei Paesi occidentali di misure di contenimento dell'esposizione ad amianto o di vero e proprio bando. Negli Stati Uniti ed in Svezia, dove i consumi di amianto sono diminuiti più precocemente, si assiste già ad una diminuzione dei tassi di mortalità e di incidenza [Moolgavkar et al. 2009]. In Paesi come Olanda o Gran Bretagna, invece, la frequenza di MM è ancora in crescita, pur con un possibile rallentamento [Burdorf et al. 2005; Montanaro et al. 2003]. Laddove i consumi sono cresciuti, come nei Paesi in via di sviluppo, le limitate statistiche disponibili suggeriscono che l'epidemia sia attualmente al suo esordio [Aguilar-Madrid et al. 2010].

Le prime proiezioni pubblicate per l'Italia riguardavano la mortalità per tumori maligni della pleura fra gli uomini [Peto et al. 1999]. L'andamento per coorte di nascita dei tassi di mortalità tra il 1970 ed il 1989 è stato usato per predire quello tra il 1995 ed il 2030 e calcolare il numero di casi attesi in quest'ultimo periodo. È stato previsto un picco di circa 1.000 decessi all'anno tra il 2010 ed il 2020, seguito da un declino relativamente rapido. In un successivo lavoro, queste previsioni furono confrontate con la mortalità osservata dal 1990 al 1999, che risultava inferiore alla previsione, con differenze più ampie per il periodo 1995-1999 e per la classe d'età 40-54 [Pelucchi et al. 2004].

Un gruppo di lavoro del ReNaM ha confrontato i risultati di due diversi modelli di previsione della futura mortalità per tumore maligno della pleura in Italia negli uomini [Marinaccio et al. 2005]. I dati di mortalità 1970-1999 sono stati analizzati applicando un modello età-periodo-coorte, per prevedere il numero di decessi attesi tra il 2000 ed il 2034. Era atteso un picco di circa 800 decessi all'anno dal 2015 al 2019, seguito da un declino relativamente rapido, con un andamento molto simile alla previsione di Peto et al. [1999], ma per un numero di

eventi attesi inferiore. Il secondo modello, del tutto differente, era basato sul consumo di asbesto pro-capite, definito dal bilancio tra produzione, importazione ed esportazione annuali. Per la previsione è stata usata la regressione tra consumo pro-capite per anno e numero di decessi/anno dopo 40 anni, con un picco atteso di poco più di 800 decessi/anno dal 2012 al 2025, seguito da un rapido declino. I due modelli, applicati alla stessa serie di dati di mortalità, hanno fornito previsioni molto simili, anche se nel secondo il picco è ipotizzato durare più a lungo. E' da notare che il declino del consumo di amianto in Italia è avvenuto in ritardo rispetto ad altri Paesi occidentali, e questo spiega direttamente le previsioni del secondo modello.

Dati di incidenza forniti dalla rete europea dei registri tumori sono stati usati per calcolare la variazione annuale media dei tassi di incidenza per paese negli uomini [Montanaro et al. 2003]. La variazione annuale media nel periodo 1988-97 nelle aree servite dal pool dei registri tumori italiani risultò del 3,2% all'anno, mentre nelle altre popolazioni europee era compresa tra 0,2 e 6,5%. Nei dieci anni precedenti (1978-87) era stata più alta, tra 3,5 e 10,5% ma per l'Italia non erano disponibili dati. I tassi di incidenza stavano ancora aumentando nel periodo più recente, ma ad un ritmo inferiore rispetto al passato; tale andamento era determinato dalle tendenze temporali nei Paesi Scandinavi ed in Inghilterra e Scozia³. Inoltre la variazione annuale media durante il decennio 1988-97 era modesta o nulla nella classe d'età 40-64 anni; non vi era quindi evidenza di aumento dell'incidenza in questa classe d'età, cui contribuivano le coorti di nascita più giovani (1945 e seguenti). La variazione annuale media era inversamente proporzionale al-

l'anno di adozione di misure di bando all'uso dell'amianto nei diversi Paesi.

Nella lettura di questi risultati occorre ricordare due importanti limiti: le stime sono medie nazionali e non considerano specificamente gruppi di popolazione in aree caratterizzate da particolari condizioni di esposizione; le stime per l'Italia sono limitate ai dati di mortalità negli uomini ed ai casi a localizzazione pleurica.

Le stime convergono verso un picco di occorrenza che è stato raggiunto, o sta per esserlo, ed un declino marcato a partire dal 2020.

RUOLO DEI SISTEMI DI SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA DEI MM

L'ampio utilizzo di amianto in numerose e diversificate attività industriali con consumi molto elevati e differiti nel tempo rispetto ad altri Paesi occidentali analoghi per dimensioni e storia industriale, determina in Italia una particolare attenzione alla questione del controllo delle malattie asbesto correlate. Anche per questa ragione nel nostro Paese è attivo un articolato sistema di sorveglianza epidemiologica e registrazione dei casi di MM, le cui procedure e modalità operative sono state definite dal DPCM n. 308/2002. Il sistema prevede presso le Regioni l'istituzione di un Centro Operativo (COR) con compiti di identificazione di tutti i casi di MM insorti nel proprio territorio e di raccolta della storia professionale, residenziale, familiare e ambientale dei soggetti ammalati e un Registro Nazionale (ReNaM) presso l'ISPESL (ora INAIL) con compiti di coordinamento della rete ed analisi dei dati nazionali.

Attualmente i COR sono attivi in tutte le Regioni ad eccezione del Molise e della Provincia Autonoma di Bolzano. In alcune Regioni (Abruzzo, Calabria, Sardegna) la raccolta dei dati non può essere considerata completa. L'archivio nazionale dispone di oltre 14.000 casi di MM registrati e per oltre il 75% di essi sono state approfondite le informazioni anamnestiche. Il tasso di incidenza annuo standardizzato sulla popolazione italiana nel 2004 (anno più recente disponibile) risultava pari a 3,4 casi (per 100.000 residenti) negli uomini e 1,1 nelle

³ Il gruppo di lavoro osserva che variazioni annuali medie dell'ordine del 10%, registrate in Inghilterra e Norvegia nel primo periodo, appaiono tanto alte da essere meglio spiegabili assumendo che vi abbia contribuito in modo importante il miglioramento della diagnosi e/o della registrazione. In tal caso, la differenza tra primo e secondo periodo in questi Paesi sarebbe in parte il risultato di un artefatto e l'entità della diminuzione nella variazioni annuali media dei due periodi sarebbe inferiore a quanto riportato nell'articolo.

donne, con un'estrema variabilità territoriale dell'incidenza che raggiunge il suo picco in Liguria con oltre 14 casi / 100.000 tra gli uomini. Le caratteristiche epidemiologiche dell'archivio sono state descritte in tre successivi rapporti [<http://www.ispesl.it/renam/Report.asp>]. Sono stati presentati nella letteratura internazionale temi di approfondimento specifico come la distribuzione della latenza [Marinaccio et al. 2007], le misure di sopravvivenza [Marinaccio et al. 2003; Montanaro et al. 2009; Mirabelli et al. 2009], le caratteristiche dei casi a localizzazione non pleurica [Marinaccio et al. 2010]; i settori di attività economica coinvolti nell'esposizione [Marinaccio et al. 2011].

Per ampiezza del territorio coperto dalla rilevazione, dimensioni dell'archivio e intensità dell'attività di diffusione dei risultati, il ReNaM si configura come una delle esperienze più rilevanti in campo internazionale in tema di sorveglianza delle malattie professionali. I risultati pubblicati hanno contribuito alla diffusione delle conoscenze epidemiologiche sulle malattie asbesto correlate e alla prevenzione dei rischi di esposizione ad amianto identificando circostanze di esposizione ad amianto sconosciute ed inattese. Il completamento della copertura territoriale della rete dei COR con il rafforzamento e l'estensione dei compiti nel senso previsto dalla Legge (art. 244 D. Lgs 81/2008) ed il progressivo sviluppo della registrazione dell'esposizione ad amianto (artt. 243 e 260 D. Lgs 81/2008) nei soggetti addetti allo smaltimento, rimozione e bonifica sono alcune delle linee di sviluppo auspicabili in tema di sorveglianza epidemiologica dei rischi e degli effetti dell'esposizione ad amianto nel nostro Paese.

Un aspetto cruciale dell'attuale sistema di sorveglianza epidemiologica dei MM è quello dell'adeguamento delle attuali procedure di classificazione e codifica della diagnosi, di raccolta dei dati anamnestici e di classificazione dell'esposizione, con particolare attenzione all'uniformità sul territorio nazionale. La tempestività della segnalazione da parte delle strutture di diagnosi è condizione fondamentale per la possibilità da parte degli operatori dei COR di identificare correttamente le esposizioni ad amianto precedenti la comparsa della malattia. Si sottolinea quindi come punto sensibile del siste-

ma la necessità di garantire tale tempestiva segnalazione dei MM, peraltro prevista espressamente per tutti i medici e le strutture sanitarie da specifica norma di legge⁴. Il MM è incluso, nella tabella delle malattie professionali di cui all'Art. 3 del D.P.R. 1124/1965, a partire dalla versione contenuta nel D.P.R. 13-4-1994 n 336. L'attuale versione della tabella è contenuta nel D.M. 11 dicembre 2009: il MM insorto in sede pleurica, pericardica, peritoneale e della tunica vaginale del testicolo, dopo 'lavorazioni che esponano all'azione di fibre di asbesto' nonché il MM pleurico dopo 'estrazione e utilizzazione di erionite', figurano tra le malattie per le quali è obbligatoria la denuncia stante l'elevata probabilità di origine professionale (lista 1, gruppo 6). Il periodo massimo di indennizzabilità dalla cessazione della lavorazione è illimitato e l'obbligo non ha pertanto scadenza temporale. Le relative notifiche assumono tre forme ciascuna delle quali ha una specifica finalità. Il primo certificato medico di malattia professionale⁵ ha finalità assicurativo-previdenziali e va inviato ad INAIL territoriale; un referto ex art.365 c.p. ed art 334 c.p.p. va inviato all'autorità giudiziaria entro 48 ore per segnalare l'esistenza di eventuali responsabilità penali; infine, in base all'art. 139 DPR 1124/65, va inviata alla struttura sanitaria locale la denuncia di malattia professionale, che costituisce una segnalazione di carattere conoscitivo-epidemiologico con finalità preventive. Indicazioni sulle procedure da seguire sono ottenibili da INAIL, Strutture Sanitarie Locali, COR Regionali. L'inserimento tra i dati rilevati anche delle informazioni relative allo stadio della malattia e alle terapie somministrate consentirebbe di sviluppare analisi epidemiologiche di maggiore efficacia informativa. Per questi aspetti è auspicabile che si consolidi il rapporto di collaborazione con la rete italiana dei registri tumori di popolazione ed il confronto con le altre esperienze internazionali di sorveglianza dei MM [Goldberg et al.; 2006].

⁴ obbligo di segnalazione MM al COR: cfr. art. 244, c. 2, DLgs 81/2008;

⁵ certificazione delle malattie professionali all'INAIL: cfr. art. 251, DPR 1124/1965 e DMinLav 9 Apr 2008 (GUff 21/07/2008, n° 169)

L'IMPATTO ECONOMICO DEL MM

I costi per diagnosi e cura dei soggetti affetti da MM costituiscono un rilevante impegno economico per il Servizio sanitario [Russo et al. 2007]. L'assistenza dalla diagnosi al decesso relativa a 100 pazienti affetti da MM in Scozia nel 2000, ha determinato la spesa di circa 15.000 € a persona [Watterson et al. 2006], mentre costi più elevati risultano per i casi trattati utilizzando nuovi chemioterapici, come il pemetrexed [Goudar 2007; Cordony et al. 2008].

Nella sentenza n° 24 del 13/01/2011 della Corte d'Appello di Venezia, relativa a soggetti affetti da MM o tumore polmonare che avevano lavorato nella cantieristica navale (in parte sottoposti a trattamenti trimodali, che includono la pleuropneumonectomia) il costo medio per diagnosi e cura dei pazienti affetti da MM è stato quantificato in 24.000 € [Merler et al. 2011]. Alla luce di queste valutazioni e tenuto conto delle proiezioni dell'incidenza del MM in Italia, si può stimare che l'impatto economico annuale per il SSN sia dell'ordine di circa 25 milioni di €.

I costi indicati non includono quelli relativi al risarcimento assicurativo e quelli per risarcimenti civili del danno, le cui valutazioni, quando presenti, variano a seconda delle realtà nazionali. I costi per l'economia USA a causa dei risarcimenti per i casi di MM nei prossimi 40 anni sono stati stimati in 200 miliardi di dollari mentre per l'Europa la previsione è di 80 miliardi di dollari [Robinson et al. 2005a]. Si prefigura che i costi economici per l'indennizzo delle patologie asbesto correlate nei prossimi decenni potrebbero aggirarsi intorno a 300 miliardi di dollari nel mondo occidentale [Robinson et al. 2005b].

LA SORVEGLIANZA SANITARIA DEGLI ESPOSTI ED EX ESPOSTI AD AMIANTO

La sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti ad amianto è un obbligo previsto dalla Direttiva CE n. 18 del 27 marzo 2003 recepita con D. Lgs, n. 257 del 25 luglio 2006, che dispone di proseguire la sorveglianza sanitaria anche dopo la cessazio-

ne dell'esposizione. In alcune regioni sono state promulgate normative specifiche. L'istituzione di Registri regionali esposti ed ex esposti all'amianto risponde alle finalità epidemiologiche e di prevenzione previste da tali norme.

Dal punto di vista diagnostico, gli strumenti disponibili consentono interventi di diagnosi precoce dell'asbestosi. Sono in corso studi per valutare se interventi di diagnosi precoce condotti con l'offerta di TAC spirale a soggetti asintomatici portino ad una riduzione della mortalità per tumore polmonare tra i fumatori ma non risulta che i promettenti risultati siano stati testati anche in relazione all'esposizione ad amianto. Per il MM sulla base delle conoscenze attuali non sono disponibili strumenti di diagnosi precoce dotati di sufficiente validità e predittività (v. capitolo relativo alla diagnosi) e mancano evidenze di impatto favorevole di una diagnosi precoce sulla mortalità. E' necessario anche considerare i gravi risvolti psicologici che una tale diagnosi avrebbe sulla qualità di vita dei pazienti. Anche se può apparire scontato, si ricorda che l'attività di sorveglianza sanitaria non deve configurarsi come offerta di interventi di efficacia non dimostrata e/o con possibili effetti avversi collaterali sproporzionati rispetto al vantaggio atteso. Pertanto si ritiene che la sorveglianza sanitaria, che si rivolge a soggetti asintomatici, non possa avere attualmente lo scopo di effettuare una diagnosi precoce di MM.

Lo scopo principale e realistico della sorveglianza è di fornire una risposta a richieste, anche solo di natura informativa, che gli ex-esposti rivolgesse- ro al Servizio Sanitario Regionale. In particolare la sorveglianza sanitaria degli ex esposti deve:

- informare il singolo soggetto sui rischi legati alla passata esposizione;
- ricostruirne la storia di esposizione in modo da indagare la possibile origine professionale, sia in caso di MM sia di altre malattie;
- informare sulle possibilità diagnostiche, terapeutiche e medico-legali disponibili per il MM e per le altre eventuali patologie associate ad amianto;
- favorire il riconoscimento e l'indennizzo dell'eventuale malattia professionale.

Ulteriori ricadute di tale sorveglianza riguardano:

- favorire l'adozione di stili di vita più sani, facilitata dalla situazione 'a rischio'; attività di counselling e di promozione della salute dovrebbero essere svolte insieme alla sorveglianza sanitaria;
- il controllo di altre patologie che possono trarre vantaggio da una diagnosi tempestiva incluso, potenzialmente, il tumore polmonare;
- costituire condizioni, ipotesi e strumenti utili per future ricerche su tecniche di diagnosi precoce;
- la conoscenza del problema da parte della popolazione e del personale sanitario;
- l'acquisizione di dati epidemiologici utilizzabili per ricerca.

Pertanto, anche se nel caso di MM una reale diagnosi precoce non è possibile e anche se una sua eventuale anticipazione non sembra in grado di cambiare sostanzialmente la prognosi, ugualmente la sorveglianza sanitaria degli ex-esposti ad amianto riveste numerosi caratteri di utilità per gli esposti, per la società e per la ricerca.

ANALISI DELLA SOPRAVVIVENZA

Gli studi epidemiologici hanno fornito la valutazione della sopravvivenza delle persone affette da MM a livello di popolazione, ad esempio sui casi identificati dalla rilevazione del ReNaM o dei registri tumori. La malattia ha un esito invariabilmente infausto e la sopravvivenza del MM pleurico raramente supera un anno: secondo i dati del ReNaM, tra i casi diagnosticati nel 1990-2001 in Italia la sopravvivenza mediana era 9,8 mesi. Meno del 10% dei pazienti era vivo a 3 anni ed il 5% era vivo a 5 anni [Montanaro et al. 2009]. La sopravvivenza dei casi di MM pleurico in Italia comunque è simile a quanto osservato in studi internazionali [Howlader et al. 2011; Gatta et al. 2006].

I principali determinanti che influenzano la sopravvivenza per MM sono relativi alle caratteristiche della malattia, in particolare l'istotipo, ed alla sua estensione alla diagnosi. Per condurre analisi della sopravvivenza a livello di popolazione che consentano una valutazione metodologicamente corretta dell'impatto delle terapie e delle eventuali

differenze tra gruppi diversi è necessaria una rilevazione dei fattori prognostici uniforme per tutti i centri clinici, secondo un metodo ed un modello di rilevazione dati comune, che deve essere integrato nella documentazione clinica.

PARERI DISCORDANTI

E. Pira ha inviato la nota seguente:

Come illustrato nelle sezioni precedenti, l'incidenza di mesotelioma è funzione del tipo di fibre, approssimativamente lineare della dose, e della terza quarta potenza della latenza.

Alcuni studi hanno peraltro considerato il concetto di dose cumulativa. Se per dose cumulativa si intende il semplice prodotto di dose per durata, ciò rappresenta una grossolana semplificazione, poiché il fattore temporale rilevante per il mesotelioma è la latenza e non la durata, e l'effetto della latenza è ordini di grandezza superiore a quello della dose.

Cionondimeno, il rischio di mesotelioma tende verosimilmente a salire con una misura che include in sé due fattori (dose, e durata come proxy della latenza) che sono entrambi associati all'incidenza di mesotelioma.

In sintesi, la dose cumulativa è una misura ingannevole, che può essere giustificata solo in assenza di dati che consentano di distinguere dose da fattori temporali.

Tabella 1 - Sintesi degli studi sulla relazione dose-risposta tra esposizione ad amianto e mesotelioma maligno. Studi basati su indici di esposizione esterna. Si è scelto il lavoro in cui sono riportati in modo più completo i risultati sulla relazione dose-risposta e, a parità di altre condizioni, quello più recente. Abbreviazioni: MM mesotelioma maligno, OR odds ratio, RR rate ratio, SMR (standardized mortality ratio) rapporto standardizzato di mortalità, TSFE (time since first exposure) tempo dalla prima esposizione, TSLE (time since last exposure) tempo dalla fine esposizione.

Articoli	Popolazione	Esito	Esposizione	Risultati	Casi di MM	Soggetti o controlli	Follow-up	Commento ai risultati
Berry et al 2000	Studio di coorte. Lavoratori Cape Asbestos, Barking, Londra	Mortalità - Mesoteliomi pleurici e peritoneali, trattati insieme ⁶	Indicatore empirico: (a) intensità alta, durata ≥ 2 anni, (b) intensità alta, durata < 2 anni, (c) intensità bassa, durata ≥ 2 anni, (d) intensità bassa, durata < 2 anni	Incidenza MM per 100.000 per anno, corretta per latenza, uomini: ⁷ (a) 308 (b) 104 (c) 133 (d) 38 Test per il trend, MM: pleura P = 0.011 peritoneo P < 0.001	Pleura 52 Peritoneo 48	5400	1951-1980	Proporzionalità tra mortalità e indicatori di durata e intensità. Prima formulazione relazione dose-risposta: Incidenza = $k * c * (TSFE-9)^2$ c = combinazione degli indicatori empirici di intensità e durata
Peto et al 1985	Studio di coorte. Lavoratori Turner & Newall, Rochdale	Mortalità - Mesoteliomi pleurici e peritoneali, trattati insieme ⁸	Intensità media in particelle per millilitro, durata e dose cumulativa.	Confronto tra casi osservati e casi previsti dal modello "cubic residence time": adattamento del modello considerato soddisfacente.	Pleura 10 Peritoneo 0	3211 ⁹	1933-1983	Relazione dose-risposta: Mortalità = $k * Livello * (TSFE - TSLE)^4$ Il modello di relazione dose-risposta è stato adattato considerando ogni anno di osservazione e periodo di impiego di ogni persona.
Langer, 2001	Studio di coorte. Lavoratori UNARCO, Paterson, New Jersey, USA	Mortalità - Mesoteliomi pleurici e peritoneali	Intensità media e durata, combinate come dose cumulativa, espressa in fibre al millilitro per anno (f/inly)	Distribuzione dei decessi per MM pleurici e peritoneali per categorie di dose cumulativa: casi concentrati nelle tre categorie più elevate ¹⁰	Pleura 7 Peritoneo 7	820	1941-1982	Tutti i decessi per MM sia pleurico che peritoneale erano concentrati nelle tre categorie di dose cumulativa più elevate

⁶ L'incidenza è stata standardizzata a 25 anni di TSFE, ed era sovrapponibile per le due localizzazioni

⁷ Sono calcolabili i seguenti rapporti tra tassi. Effetto della durata, a pari intensità: da 2,9 (lunga vs breve durata, con alta intensità) a 3,5 (lunga vs breve durata, con bassa intensità). Effetto dell'intensità, a pari durata: da 2,3 (alta vs bassa intensità, con lunga durata) a 3,5 (alta vs bassa intensità, con breve durata)

⁸ I casi inclusi nell'analisi sono tutti a sede pleurica

⁹ Coorte principale: lavoratori con 5 o più anni in aree controllate o in manutenzione, più un campione casuale del 10% di tutti i lavoratori. La lista di operai uomini era di circa 21.000 soggetti, più circa 10.000 operarie. In totale si erano verificati 46 casi di MM pleurico ed 1 di MM peritoneale. Nella coorte principale vi furono 14 decessi per MM, di cui 2 occorsi dopo la data di chiusura del follow-up, 1 in un lavoratore trasferito poi ad un altro stabilimento della compagnia, 1 in un operaio impiegato per soli 4 mesi e deceduto dopo solo 4 anni dalla dimissione: questi 4 casi sono stati esclusi dall'analisi.

¹⁰ Utilizzati per l'analisi i 7 casi pleurici e 7 peritoneali in Seidman et al 1979, Seidman et al (1986) riferiscono su 8 casi pleurici e 9 peritoneali.

(continua)

Tabella 1 (continua) - Sintesi degli studi sulla relazione dose-risposta tra esposizione ad amianto e mesotelioma maligno. Studi basati su indici di esposizione esterna. Si è scelto il lavoro in cui sono riportati in modo più completo i risultati sulla relazione dose-risposta e, a parità di altre condizioni, quello più recente. Abbreviazioni: MM mesotelioma maligno, OR odds ratio, RR rate ratio, SMR (standardized mortality ratio) rapporto standardizzato di mortalità, TSFE (time since first exposure) tempo dalla prima esposizione, TSLE (time since last exposure) tempo dalla fine esposizione.

Articoli	Popolazione	Esito	Esposizione	Risultati	Casi di MM	Soggetti o controlli	Follow-up	Commento ai risultati
Finkelsiein et al 2010	Studio di coorte. Lavoratori Raybestos Manhattan, industria materiali attrito, Connecticut, USA	Incidenza MM pleura (Finkelstein 2010)	Dose cumulativa espressa in milioni di particelle per piede cubo per anno (mppcfy).	La proporzione di decessi per MM sulla mortalità attesa, per f/mly (0.002), era paragonabile a quella riportata per South Carolina (Hein et al 2007; 0.007) e minatori del Canada (0.001)	Pleura ¹¹ 2 Peritoneo 0	4500	~2000	Rischio unitario (% decessi per MM / esp cumulativa media) comparabile a quelli dei minatori del Quebec e dei tessitori di amianto di Charlestown, South Carolina
De Klerk et al 1989	Studio caso controllo innestato nella coorte. Minatori ABA di Wittenoom Gorge, Australia	Incidenza MM pleurici. Analisi caso controllo innestata nella coorte. ¹² Controlli: membri della coorte non noti come deceduti.	Intensità media, espressa in fibre al millilitro (f/ml), e durata di esposizione.	OR per categorie di durata (rif. < 6 mesi): 6-12 13.8 (3.7-50.8) 12-24 13.8 (3.7-51.2) 24-60 8.1 (1.8-37.0) ≥ 60 11.7 (2.2-62.3) OR per (log)durata -variabile continua: 1.8 (1.4-2.4) ¹³ OR per (log)intensità -variabile continua: 1.3 (0.9-1.7)	Pleura 31 Peritoneo 0	580	1943-1980	Relazione dose-risposta con l'intensità media e la durata di esposizione, corretta per latenza. Modelli di regressione logistica basati su modelli di relazione dose-risposta secondo Peto et al (1985); adeguato adattamento ai dati della relazione dose-risposta. Aggiunzione dell'intensità media: adattamento ai dati non varia, ed OR aumenta per categorie crescenti di intensità (trend P = 0.11). ¹⁴
Albin et al 1990	Studio di coorte e studio caso controllo innestato nella coorte. Lavoratori industria del cemento amianto, Svezia	Mortalità e incidenza - MM pleurici. Studio con coorte parallela ed ulteriore analisi caso controllo innestata nella coorte.	Dose cumulativa espressa in fibre al millilitro per anno (f/mly)	RR per MM pleurico per categorie di dose cumulativa: < 15 1.9 (0.2-21.3) 15-39 21.2 (2.5-178) ≥ 40 22.8 (2.4-212) RR per durata - variabile continua: 1.1 (1.06-1.15) OR per esposizione cumulativa - variabile continua - nelle categorie di latenza (in anni): 30-39 1.1 ≥ 40 1.9	Pleura 14 Peritoneo 0	1465	1927-1986	Mortalità ed incidenza di MM proporzionali alla dose cumulativa, oltre che alla durata di esposizione. Nello studio caso controllo innestato, basato su 14 casi incidenti, il rischio di MM era funzione della dose cumulativa, stratificando per TSFE. La relazione era evidente nelle categorie di oltre 40 e 30 - 39 anni di TSFE, non in quelle inferiori.

¹¹ Articolo 2010: almeno 7 casi di MM erano noti tra i lavoratori, di cui almeno 2 appartenenti alla coorte di McDonald et al.

¹² Stato in vita (al 1980) noto solo per 73% della coorte.

¹³ OR corretto per latenza: 1.7 (1.3-2.4)

¹⁴ Interessante rielaborazione del modello Peto et al (1985): $I = k * F * [T^1 - (T-D)^1]$, da cui: $I = k * F * (4 * D * T^{*3} * e^{-1.5 * DT^{*3}})$ e pertanto: $\log(I) = \log(k) + \log(F) + \log(D) + 3\log(T) - 1.5 D/T$

(continua)

Tabella 1 (continua) - Sintesi degli studi sulla relazione dose-risposta tra esposizione ad amianto e mesotelioma maligno. Studi basati su indici di esposizione esterna. Si è scelto il lavoro in cui sono riportati in modo più completo i risultati sulla relazione dose-risposta e, a parità di altre condizioni, quello più recente. Abbreviazioni: MM mesotelioma maligno, OR odds ratio, RR rate ratio, SMR (standardized mortality ratio) rapporto standardizzato di mortalità, TSFE (time since first exposure) tempo dalla prima esposizione, TSLE (time since last exposure) tempo dalla fine esposizione.

Articoli	Popolazione	Esito	Esposizione	Risultati	Casi di MM	Soggetti o controlli	Follow-up	Commento ai risultati
Pira et al 2009	Studio di coorte. Minatori di crisotilo Balangero	Mortalità - Tumori maligni della pleura, trattati insieme	Dose cumulativa espressa in fibre al millilitro per anno (f/mly)	Decessi per MM presenti solo nella categoria massima di latenza (> 30 anni). SMR per categorie di durata: < 10 1.55 10-19 -- ≥ 20 6.64 (P < 0.05) SMR per categorie di dose cumulativa: < 100 0 100-400 2.09 ≥ 400 6.80 (P < 0.05)	Pleura 4 Peritoneo 1	1056	1946-2003	Articolo 1990 riporta solo 2 decessi per tumore pleurico. Articolo 2009 estende follow-up al 2003 (o all'80mo anno di età); 4 decessi per tumore pleurico e 1 peritoneale, analizzati insieme. Stratificazione per dose cumulativa: chiaro aumento SMR in funzione della dose.
Finkelstein 1991	Studio caso controllo innestato nella coorte. Lavoratori industria del cemento amianto, Ontario, Canada ¹⁵	Incidenza - MM pleurici. Analisi caso controllo innestata nella coorte.	Dose cumulativa espressa in fibre al millilitro per anno (f/mly)	Modello di regressione logistica basato su modello di relazione dose-risposta secondo de Klerk et al (1989); adeguato adattamento ai dati della relazione dose-risposta.	Pleura 31 Peritoneo 14	225		La relazione dose risposta tra OR e dose cumulativa è sub-lineare (fig. 2)
Musk et al 2002	Studio di coorte. Minatori ABA di Wittenoom ¹⁶ Gorge, Australia	Mortalità e incidenza - MM pleurici e peritoneali, trattati insieme	Dose cumulativa espressa in fibre al millilitro per anno (f/mly) Musk et al 2002: analisi per intensità e durata separatamente	Musk et al 2002, incidenza MM: RR per log(giorni di esposizione): 1.6 (1.4-1.8) RR per intensità media unitaria 1.013 (1.009-1.018)	Pleura 192 Peritoneo 32	6908	1943-2000	Musk et al (2002): mortalità proporzionale sia ad intensità che a durata. MM pleurici e peritoneali trattati insieme. Berry et al (2004): L'incidenza di MM osservata in seguito, fino al 2000, era inferiore a quella prevista dalla relazione dose-risposta. I = k * Dose * (TSFE-10) ^{1,8} Necessario introdurre un termine per l'eliminazione o inattivazione delle fibre.
McDonald et al 1993	Studio di coorte. Minatori di crisotilo del Quebec (coorte originale: 11.000 minatori nati 1891-1920 e viventi al 1936. Coorte studiata in McDonald et al: viventi al 1976)	Mortalità - Tumore pleurico, con verifica dei dati clinici e validazione come MM	Dose cumulativa in milioni di particelle per piede cubico per anno (mppcfy).	Tasso di mortalità per MM (e numero di casi) per 1000 per anno, in funzione della miniera e della dose cumulativa: a) Asbestos < 100 0.15 (2) 100-300 0.28 (1) ≥ 300 0.97 (3) b) Theford Mines < 100 0.16 (2) 100-300 0.99 (6) ≥ 300 0.92 (6)	Pleura 25 Peritoneo 0	5335	1976-1989	La mortalità per MM è proporzionale alla dose (McDonald et al 1993). Aggiornamento (Liddell et al 1997): la relazione dose risposta non è interpretabile, a causa dell'instabilità delle stime conseguente alla suddivisione in troppe combinazioni di miniera e categoria di dose.

(continua)

Tabella 1 (continua) - Sintesi degli studi sulla relazione dose-risposta tra esposizione ad amianto e mesotelioma maligno. Studi basati su indici di esposizione esterna. Si è scelto il lavoro in cui sono riportati in modo più completo i risultati sulla relazione dose-risposta e, a parità di altre condizioni, quello più recente. Abbreviazioni: MM mesotelioma maligno, OR odds ratio, RR rate ratio, SMR (standardized mortality ratio) rapporto standardizzato di mortalità, TSFE (time since first exposure) tempo dalla prima esposizione, TSLE (time since last exposure) tempo dalla fine esposizione.

Articoli	Popolazione	Esito	Esposizione	Risultati	Casi di MM	Soggetti o controlli	Follow-up	Commento ai risultati
Hansen et al 1998	Studio di coorte. Residenti di Wittenoom (Australia Occidentale)	Mortalità e incidenza - MM pleurici e peritoneali, trattati insieme	Dose cumulativa in fibre al millilitro per anno (f/mly).	RR per esposizione cumulativa: 1-7 1 7-20 1.9 (1.2-3.1) ≥ 20 3.6 (1.3-9.5) e, come variabile continua, per log(f/mly): 1.6 (1.1-2.3) RR per durata (in mesi): 1-11 1 12-60 2.6 (1.4-4.7) ≥ 60 6.7 (2.0-22.2) e, come variabile continua, per log(mese): 1.6 (1.1-2.3)	Pleura 27 Peritoneo 0	4659	1943-1993	Hansen et al 1998: l'occorrenza di MM era proporzionale alla dose. Risultato confermato in Reid et al 2007, con follow-up aggiornato al 2002 e 67 casi osservati: RR = 1.8 (1.3-2.6) per esposizione cumulativa, espressa come log(f/mly).
Iwatsubo et al 1998	Studio caso controllo multicentrico, Francia, 405 casi e 387 controlli ospedalieri	Incidenza - Mesoteliomi pleurici	Dose cumulativa in fibre al millilitro per anno (f/mly).	OR a latenza > 20 anni per esposizione cumulativa: 0.01-0.49 1.2 (0.8-1.8) 0.50-0.99 4.2 (2.0-8.8) 1 - 9.9 5.2 (3.1-8.8) ≥ 10 8.7 (4.1-18.5) OR a latenza > 20 anni per durata: 1-7 1.7 (1.1-2.6) 8-19 2.0 (1.3-3.1) ≥ 20 5.4 (3.2-8.9)	Pleura 405 Peritoneo 0	387	--	Intervista personale su storia professionale e caratteristiche dell'attività svolta, sulla cui base un esperto (igienista industriale) ha stimato intensità e dose cumulativa. Aumento del rischio di MM con l'aumento dell'intensità e della durata di esposizione ad amianto, dopo esposizioni sia intermittenti che continue; la tendenza era più marcata per esposizioni continue.
Rodelsperger et al 2001	Studio caso controllo, Amburgo, 125 casi e 125 controlli di popolazione.	Incidenza- Mesoteliomi pleurici	Dose cumulativa in fibre al millilitro per anno (f/mly).	OR per esposizione cumulativa fino a 20 anni prima dell'osservazione: 0-0,15 9.2 (2.4-35.0) 0.15-1.5 20.5 (5.8-72.6) 1.5-15 32.2 (8.5-122) ≥ 15 43.8 (7.1-269) OR per durata: 0-10 10.4 (2.9-37.1) 10-20 16.5 (4.1-65.6) 20-30 27.7 (5.8-132) ≥ 30 43.7 (10.8-177)	Pleura 125 Peritoneo 0	125	--	Intervista personale su storia professionale e caratteristiche dell'attività svolta, sulla cui base un esperto (igienista industriale) stima intensità e dose cumulativa. Rischio di MM è risultato funzione della dose cumulativa.

Tabella 2 – Sintesi degli studi sulla relazione dose-risposta tra esposizione ad amianto e mesotelioma maligno. Studi basati su indici di esposizione interna. Abbreviazioni: MM mesotelioma maligno, OR odds ratio, RR rate ratio.

Articoli	Popolazione	Esposizione	Risultati	Casi	Controlli	Commento ai risultati
McDonald et al 2001	Non definita. Casi giovanili (età eguale o inferiore a 50 anni), rilevati tramite il sistema di sorveglianza SWORD, attivo in UK: 115 casi, per 73 dei quali disponibili campioni di tessuto. Controlli: deceduti per incidenti e morti improvvise, noti agli stessi patologi che avevano refertati i casi. Numero di controlli eleggibili non riportato.	Concentrazione polmonare di fibre di crocidolite, amosite, tremolite e crisotilo (lunghezza minima non indicata). Come variabile categorica o continua, in modelli non aggiustati o aggiustati reciprocamente per tipo di fibra.	OR per milione di fibre per grammo, aggiustati reciprocamente: crocidolite 40.0 (2.6-388) amosite 14.3 (2.2-113) tremolite 29.6 (0-340) crisotilo 2.2 (0.6-8.4)	69	57	Proporzionalità tra carico polmonare di crocidolite, di amosite e di crisotilo e rischio di MM.
Rodelsperger et al 1999	Non definita. Studio su soggetti deceduti in cinque ospedali di altrettante città della Germania: 66 casi (su 324 di uno studio multicentrico sul MM in Germania) e 66 controlli (tratti da 315 controlli ospedalieri con resezione polmonare, in genere casi di tumore del polmone)	Concentrazione polmonare di fibre di anfiboli e crisotilo (analisi statistiche limitate a fibre con lunghezza minima 5 µm). Come variabile categorica in modelli di regressione logistica non condizionata, aggiustato per il carico di anfiboli nel caso del crisotilo.	OR per milione di fibre/grammo, anfiboli: 0.05-0.1 2.4 (0.8-7.6) 0.1-0.2 4.5 (1.1-17.9) 0.2-0.5 10.3 (2.6-40.2) ≥ 0.5 98.7 (11.8-826) OR per milione di fibre/grammo, crisotilo: 0.05-0.1 1.7 (0.3-8.6) 0.1-0.2 1.2 (0.3-4.9) 0.2-0.5 0.5 (0.1-2.0)	66	66	Proporzionalità tra carico polmonare di fibre di anfiboli e rischio di MM.
Rogers et al 1991	Non definita. Casi tratti da quelli (697) notificati al programma australiano di sorveglianza tra il 1980 ed il 1985 e 359 controlli autopatici o di resezione polmonare, tratti da una serie consecutiva di 391 soggetti (esclusi casi di pneumoconiosi, polmonite, enfisema, tumori gastrointestinali).	Concentrazione polmonare di fibre di crocidolite, amosite e crisotilo (lunghezza minima 2 µm).	OR per Log ₁₀ (fibre/g), crisotilo, l < 10 µm: 5.3-5.5 1.6 (0.7-3.6) 5.5-6 2.6 (1.4-4.9) 6-6.5 6.3 (2.0-21.9) OR per Log ₁₀ (fibre/g), crisotilo, l ≥ 10 µm: 5.3-5.5 9.5 (1.3-194) 5.5-6 12.0 (1.8-259) OR per Log ₁₀ (fibre/g), amosite, l < 10 µm: 5.3-5.5 2.3 (1.0-5.2) 5.5-6 5.3 (2.3-12.3) 6-6.5 5.4 (1.7-19.2) 6.5-7 6.9 (1.9-30.1) OR per Log ₁₀ (fibre/g), amosite, l ≥ 10 µm: 5.3-5.5 3.2 (1.0-11.3) 5.5-6 3.8 (1.2-13.2) 6-6.5 6.3 (1.4-40.1) OR per Log ₁₀ (fibre/g), crocidolite, l < 10 µm: 5.3-5.5 0.7 (0.3-1.7) 5.5-6 1.2 (0.6-2.3) 6-6.5 16.5 (4.6-70.1) OR per Log ₁₀ (fibre/g), crocidolite, l ≥ 10 µm: 5.3-5.5 1.1 (0.5-2.6) 5.5-6 10.5 (2.4-64.8) 6-6.5 27.0 (3.9-537)	221	359	Proporzionalità tra carico polmonare di fibre di crocidolite, amosite e crisotilo e rischio di MM.

(continua)

Tabella 2 (continua) – Sintesi degli studi sulla relazione dose-risposta tra esposizione ad amianto e mesotelioma maligno. Studi basati su indici di esposizione interna. Abbreviazioni: MM mesotelioma maligno, OR odds ratio, RR rate ratio.

Articoli	Popolazione	Esposizione	Risultati	Casi	Controlli	Commento ai risultati
Tuomi et al 1991	Non precisata. 57 casi autoptici, dei quali 51 intervistati e 30 con campioni di tessuto polmonare. 51 controlli non autoptici (casi di sarcoïdosi, con le sole storie lavorative) e controlli con misure della concentrazione di fibre: 13 autoptici, 43 pazienti operati con resezioni per tumore polmonare	Concentrazione polmonare di fibre (natura e lunghezza minima non indicate).	OR, concentrazione $\geq 1.000.000$ fibre/g, controlli autoptici: 14.4 (2.5-178) ¹⁷ OR, concentrazione $\geq 1.000.000$ fibre/g, controlli tum polm: 3.1 (1.3-7.5) OR, concentrazione $\geq 10.000.000$ fibre/g, controlli tum polm: 7.2 (2.5-23.4)	30	13 autoptici e 43 con resezioni per tumore del polmone	Proporzionalità tra carico polmonare di fibre e RR di MM.
Albin et al 1990	Studio innestato su un'industria del cemento amianto in Svezia (deceduti tra lavoratori, di cui alcuni per MM, confrontati con serie autoptica dell'ospedale di Lund, da cui sono stati estratti controlli appaiati per sesso ed età).	Concentrazione polmonare di fibre, inclusi crocidolite, amosite e crisotilo (lunghezza minima non indicata).	Confronto della distribuzione di frequenza delle concentrazioni, per tipo di fibra, in tre gruppi: casi di MM (7), controlli membri della coorte (69), controlli non membri della coorte (96). Significatività delle differenze tra casi e controlli non membri della coorte: - crocidolite $P \leq 0.001$ - amosite $P \leq 0.001$ - crisotilo $P = 0.01$ Significatività delle differenze tra casi e controlli membri della coorte: - crocidolite $P = 0.003$ - amosite $P = 0.08$ - crisotilo $P = 0.08$	7	69 (interni) 96 (esterni)	Il carico polmonare di fibre tra i lavoratori dello stabilimento deceduti per cause diverse dal MM era maggiore che nei controlli di popolazione, ma era inferiore a quello dei lavoratori deceduti per MM.
McDonald et al 1989	Non precisata. Reclutamento mediante invito a patologhi canadesi di 78 soggetti deceduti per mesotelioma con autopsia o campioni di tessuto polmonare. Selezione di 78 controlli estratti dagli stessi registri autoptici dei casi, appaiati per sesso, data di morte e di nascita e tipo di tessuto.	Concentrazione polmonare di fibre, inclusi crocidolite, amosite e crisotilo (lunghezza minima non indicata).	OR per milioni fibre/g, anfifoli, $l < 8 \mu\text{m}$: 0-1 2.0 1-10 2.6 OR per milioni fibre/g, anfifoli, $l \geq 8 \mu\text{m}$: 0-1 1.4 1-10 9.1 OR per milioni fibre/g, crisotilo, $l < 8 \mu\text{m}$: 0-1 0.8 1-10 0.8 10-100 1.2 OR per milioni fibre/g, crisotilo, $l \geq 8 \mu\text{m}$: 0-1 0.9 1-10 1.5 10-100 5.1 OR unitario, per milione fibre/g, $l < 8 \mu\text{m}$: crocidolite 93.7 (20-500) amosite 24.9 (1.4-120) OR unitario, per milione fibre/g, $l \geq 8 \mu\text{m}$: crocidolite 13.5 (0-980) amosite 1.6 (0-110)	78	78	Proporzionalità tra carico polmonare di fibre di anfifoli e rischio di MM.
Mowé et al 1985	Hordaland, Norvegia. Studio su 14 casi (86% gli uomini, 1970-79) e 28 controlli autoptici, appaiati per sesso, età e anno di morte, e contea di residenza	Concentrazione polmonare di fibre (natura e lunghezza minima non indicate)	OR per concentrazione ≥ 1 milione fibre/g: 8.5 (2.3-31.1)	14	28	Relazione di proporzionalità tra carico polmonare di fibre e RR di MM

BIBLIOGRAFIA

- Adachi S, Kawamura K, Takemoto K. A trial on the quantitative risk assessment of man-made mineral fibers by the rat intraperitoneal administration assay using the JFM standard fibrous samples. *Ind. Health* 2001; 39: 168-174.
- Aguilar-Madrid G, Robles-Pérez E, Juárez-Pérez CA et al. Case-control study of pleural mesothelioma in workers with social security in Mexico. *Am J Ind Med.* 2010; 53:241-51.
- Albin M, Jakobsson K, Attewell R et al. Mortality and cancer morbidity in cohorts of asbestos cement workers and referents. *Br J Ind Med* 1990; 47: 602-10.
- Albin M, Johanssen L, Pooley FD et al. Mineral fibres, fibrosis, and asbestos bodies in lung tissue from deceased asbestos cement workers. *Br J Ind Med.* 1990; 47:767-74
- Albin M, Pooley FD, Strömberg U et al. Retention patterns of asbestos fibres in lung tissue among asbestos cement workers. *Occup Environ Med.* 1994; 51:205-11.
- Andersson M, Wallin H, Jonsson M et al. Lung carcinoma and malignant mesothelioma in patients exposed to Thorotrast: incidence, histology and p53 status. *Int J Cancer* 1995; 63::330-336.
- Apostolou S, Balsara BR, Testa JR, et al. Cytogenetics of malignant mesothelioma. In: *Malignant Mesothelioma: Advances in Pathogenesis, Diagnosis and Translational Therapies* New York: Springer Science & Business Media, Inc., 2006; 101-111.
- Armenian HK, Lilienfeld AM. Incubation period of disease. *Epidemiol Rev.* 1983; 5:1-15.
- Ascoli V, Cavone D, Merler E et al. Mesothelioma in Blood Related Subjects: Report of 11 Clusters Among 1954 Italy Cases and Review of the Literature. *Am J Ind Med*; 2007
- Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539-545.
- Baris YI, Grandjean P. Prospective study of mesothelioma mortality in Turkish villages with exposure to fibrous zeolite. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:414-7.
- Barone Adesi F, Ferrante D, Bertolotti M et al. Long-term mortality from pleural and peritoneal cancer after exposure to asbestos. Possible role of asbestos clearance. *Int J Cancer* 2008;123:912-16
- Becker N, Liebermann D, Wesch H, Van Kaick G. Mortality among Thorotrast-exposed patients and an unexposed comparison group in the German Thorotrast study. *Eur J Cancer.* 2008; 44:1259-68.
- Berman DW and Crump KS. A Meta-Analysis of Asbestos-Related Cancer Risk That Addresses Fiber Size and Mineral Type. *Crit Rev Toxicol* 2008; 38:49-73.
- Bernstein D, Castranova V, Donaldson K et al. Testing of fibrous particles: short-term assays and strategies. ILSI Working Group on short term fibre testing. *Inhal Toxicol* 2005; 17:497-537.
- Bernstein DM, Hoskins JA The health effects of chrysotile: current perspective based upon recent data. *Regulatory Toxicology Pharmacology* 45: 252-264; 2006.
- Berry G, de Klerk NH, Reid A et al. Malignant pleural and peritoneal mesotheliomas in former miners and millers of crocidolite at Wittenoom, Western Australia. *Occup Environ Med* 2004; 61:e14.
- Berry G, Newhouse ML, Wagner JC. Mortality from all cancers of asbestos factory workers in east London 1933-80. *Occup Environ Med.* 2000; 57:782-5
- Berry G, Pooley F, Gibbs A, et al. Lung fiber burden in the Nottingham gas mask cohort. *Inhal Toxicol* 21: 168-172; 2009.
- Berry G, Rogers AJ, Pooley FD. Mesotheliomas--asbestos exposure and lung burden. *IARC Scientific Publication* n. 90, 1989:486-96.
- Bertazzi PA. Descriptive Epidemiology of Malignant Mesothelioma. *Med Lav* 2005; 96: 287-303.
- Betti M, Ferrante D, Padoan M et al. XRCC1 and ERCC1 variants modify malignant mesothelioma risk: a case-control study. *Mutat Res.* 2011; 708:11-20.
- Bianchi C, Bianchi T. Susceptibility and resistance in the genesis of asbestos-related mesothelioma. *Indian J Occup Environ Med* 2008; 12:57-60.
- Boffetta P, Stayner LT. Pleural and peritoneal neoplasms. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF (eds) *Cancer Epidemiology and Prevention*. Third edition, Oxford University Press 2006. Pp. 659-673
- Bott M, Brevet M, Taylor BS, et al. The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma. *Nat Genet.* 2011;43:668-672.
- Boutin C, Dumortier P, Rey F, et al: Black spots concentrate oncogenic asbestos fibers in the parietal pleura. Thoracoscopic and mineralogic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153:444-449.
- Broaddus VC, Everitt JI, Black B, Kane AB. Non-Neoplastic and Neoplastic Pleural Endpoints Following Fiber Exposure *J Toxicol Environ Hlt B*; 14: 153-178; 2011
- Bruno C, Comba P, Zona A. Adverse health effects of fluoro-edenitic fibers: epidemiological evidence and public health priorities. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 ;1076:778-83.
- Burdorf A, Järholm B, Englund A. Explaining differences in incidence rates of pleural mesothelioma between Sweden and the Netherlands. *Int J Cancer.* 2005; 113: 298-301
- Carbone M, Baris YI, Bertino P, et al. Erionite exposure in North Dakota and Turkish villages with mesothelioma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:13618-23.
- Carbone M, MH Ly, RF Dodson, et al. Malignant me-

- sothelioma: Facts, Myths and Hypotheses. *J cellular Physiology* 2011 DOI 10.1002/jcp.22724
- Carbone M, Pass HI, Rizzo P, et al. Simian virus 40-like DNA sequences in human pleural mesothelioma. *Oncogene* 9:1781-1790; 1994
 - Case BW, Abraham JL, Meeker G, et al. Applying definitions of "asbestos" to environmental and "low dose" exposure levels and health effects, particularly malignant mesothelioma. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2011; 14:3-39.
 - Christensen BC, Houseman EA, Godleski JJ, et al. Epigenetic profiles distinguish pleural mesothelioma from normal pleura and predict lung asbestos burden and clinical outcome. *Cancer Res.* 2009; 69:227-234.
 - Chrysotile Asbestos Expert Panel. Chrysotile Asbestos Consensus Statement and Summary Montreal, Quebec November 13–14, 2007
 - Churg A, Wright JL. Persistence of natural mineral fibers in human lungs: an overview. *Environ Health Perspect.* 1994; 102 Suppl 5:229-33.
 - Cordony A, Le Reun C, Smala A, et al. Cost-effectiveness of pemetrexed plus cisplatin: malignant pleural mesothelioma treatment in UK clinical practice. *Value Health.* 2008; 11 :4-12.
 - de Klerk NH, Armstrong BK, Musk AW, Hobbs MS. Cancer mortality in relation to measures of occupational exposure to crocidolite at Wittenoom Gorge in Western Australia *Br J Ind Med* 1989; 46:529-36.
 - de Klerk NH, Musk AW, Williams V, et al. Comparison of measures of exposure to asbestos in former crocidolite workers from Wittenoom Gorge, W. Australia. *Am J Ind Med* 1996; 30:579-587
 - Delgermaa V, Takahashi K, Park E et al Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. *Bull World Health Organ* 2011 89: 716- 724C
 - Dodson RF, Williams MG Jr, Corn CJ, et al. A comparison of asbestos burden in lung parenchyma, lymph nodes, and plaques. *Ann N Y Acad Sci.* 1991; 643:53-60.
 - Donaldson K, Murphy F, Duffin R., Poland CA. Asbestos, carbon nanotubes and the pleural mesothelium: a review of the hypothesis regarding the role of long fibre retention in the parietal pleura, inflammation and mesothelioma. *Part Fibre Toxicol* 2010, 7, 5-22.
 - Donaldson K, Murphy F, Schinwald A, et al. Identifying the pulmonary hazard of high aspect ratio nanoparticles to enable their safety-by-design. *Nanomedicine* 2011, 6, 143-156.
 - dos Santos Silva I, Malveiro F, Jones ME, Swerdlow AJ Mortality after radiological investigation with radioactive Thorotrast: a follow-up study of up to fifty years in Portugal. *Radiat Res* 2003; 159:521–534.
 - EU. DIRECTIVE 2009/148/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 30 November 2009 on the protection of workers from the risks related to exposure to asbestos at work Official Journal of the European Union, 16.12.2009 L 330/28.
 - Ferrante D, Bertolotti M, Todesco A et al. Cancer mortality and incidence of mesothelioma in a cohort of wives of asbestos workers in Casale Monferrato, Italy. *Environ Health Perspect.* 2007; 115:1401-5.
 - Finkelstein MM, Dufresne A. Inferences on the kinetics of asbestos deposition and clearance among chrysotile miners and millers. *Am J Ind Med.* 1999; 35 :401-12.
 - Finkelstein MM, Meisenkothen C. Malignant mesothelioma among employees of a Connecticut factory that manufactured friction materials using chrysotile asbestos *Ann Occup Hyg* 2010;54:692-6.
 - Finkelstein MM. Analysis of the exposure-response relationship for mesothelioma among asbestos-cement factory workers. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 643:85-9.
 - Fubini B., Fenoglio I., Tomatis M., Turci F. Effect of chemical composition and state of the surface on the toxic response to high aspect ratio nanomaterials *Nanomedicine* 2011, 6, 899–920.
 - Gatta G, Ciccolallo L, Kunkler I et al; EUROCARE Working Group. Survival from rare cancer in adults: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2006; 7:132-40.
 - Gee GV, Stanifer ML, Christensen BC, Atwood WJ, Ugolini D, Bonassi S, Resnick MB, Nelson HH, Marsit CJ, Kelsey KT. SV40 associated miRNAs are not detectable in mesotheliomas. *Br J Cancer.* 2010; 103:885-8.
 - Gemignani F, Neri M, Bottari F, et al. Risk of malignant pleural mesothelioma and polymorphisms in genes involved in the genome stability and xenobiotics metabolism. *Mutat Res.* 2009;671:76-83.
 - Gibbs AR, Stephens M, Griffiths DM, et al. Fibre distribution in the lungs and pleura of subjects with asbestos related diffuse pleural fibrosis. *Br J Ind Med.* 1991; 48: 762-70.
 - Goldberg M, Imbernon E, Rolland P et al. The French National Mesothelioma Surveillance Program. *Occupational and Environmental Medicine* 2006; 63:390-395.
 - Goldberg M, Luce D. The health impact of nonoccupational exposure to asbestos: what do we know? *Eur. J Cancer Prev.* 2009; 18: 489-503.
 - Goldstein AM. Germline BAP1 mutations and tumor susceptibility. *Nat Genet.* 2011;43:925-926.
 - Goodman JE, Nascarella MA, Valberg PA. Ionizing radiation: a risk factor for mesothelioma. *Cancer Causes Control* 2009; 20:1237-54.
 - Goudar RK. Management options for malignant pleural mesothelioma. *Drugs* 2007; 67: 1149-1165.
 - Guthrie GD, Mossman BT, Ribbe PH. Health effects of

- mineral dusts. Washington, DC: Mineralogical Society of America; 1993.
- Hansen J, de Klerk NH, Musk AW, Hobbs MS. Environmental exposure to crocidolite and mesothelioma: exposure-response relationships. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:69-75.
 - Harding AH, Darnton AJ. Asbestosis and Mesothelioma Among British Asbestos Workers (1971-2005). *Am J Ind Med* 2010;53:1070-1080.
 - Hayes RB, Vineis P. Time dependency in human cancer. *Tumori*. 1989; 75:189-95
 - HEI Health Effects Institute - Asbestos Research. Asbestos in public and commercial buildings. Health Effects Institute - Asbestos Research. Cambridge (MA); 1991
 - Hein MJ, Stayner LT, Lehman E, Dement JM. Follow-up study of chrysotile textile workers: cohort mortality and exposure-response. *Occup Environ Med*. 2007; 64:616-25.
 - Heintz, N. H., Janssen-Heininger, Y. M., and Mossman, B. T. Asbestos, lung cancers, and mesotheliomas: from molecular approaches to targeting tumor survival pathways. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 42: 133-139.
 - Hesterberg TW, Miller WC, Musselman RP, et al: Bio-persistence of man-made vitreous fibers and crocidolite asbestos in the rat lung following inhalation. *Fundamental And Applied Toxicology* 1996, 29:267-279
 - Hodgson JT, Darnton A. The Quantitative Risks of Mesothelioma and Lung Cancer in Relation to Asbestos Exposure. *Ann Occup Hyg* 2000;44:565-601.
 - Howel D, Gibbs A, Arblaster 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
 - Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011.
 - <http://www.registri-tumori.it/cms/?q=Rapp2006>
 - <http://www.registri-tumori.it/PDF/AIRTUM2010Prevalenza/>
 - Huang SXL, Jaurand MC, Kamp DW, et al. Role of Mutagenicity in Mineral Fiber-Induced Carcinogenicity and other Diseases. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2011; 14: 179-245.
 - ILSI report, Bernstein D, Castranova V, Donaldson K, Fubini B, Hadley J, et al. Testing of fibrous particles: short term assays and strategies. *Inhal Toxicol* 2005, 17:497-537.
 - Inail http://www.inail.it/Portale/appmanager/portale/desktop?_nfpb=true&_pageLabel=PAGE_SALASTAMPA&nextPage=Prodotti/Dossier_e_Speciali/DOSSIER_AMIANTO/Registro_Nazionale_Mesoteliomi/index.jsp
 - International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. Preamble. IARC, 2006. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/CurrentPreamble.pdf> (accessed on November 25th, 2011)
 - International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man: asbestos. IARC. 1977, vol 14.
 - International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A review of Human carcinogens: Metals, arsenic, dusts, and fibres. 2011, Vol. 100 Part C, WHO, IARC, Lyon.
 - International Agency for Research on Cancer. IARC: Man-made mineral fibres. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2002, 81:1-381.
 - Ishikawa Y, Mori T, Machinami R. Lack of apparent excess in malignant mesothelioma but increased overall malignancies of peritoneal cavity in Japanese autopsies with Thorotrast injection into blood vessels. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995; 121:567- 570.
 - Iwatsubo Y, Pairon JC, Boutin C et al. Pleural mesothelioma: dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1998; 148:133-42.
 - Johnson NF, Hahn FF Induction of mesothelioma after intrapleural inoculation of F344 rats with silicon carbide whiskers or continuous ceramic filaments. *Occup Environ Med*. 1996, 53:813-6.
 - Kanarek MS. Mesothelioma from chrysotile asbestos: update. *Ann Epidemiol*;21:688-697; 2011.
 - Kjaerheim K, Røe OD, Waterboer T, et al. Absence of SV40 antibodies or DNA fragments in prediagnostic mesothelioma serum samples. *Int J Cancer*. 2007;120:2459-65.
 - Langer AM. Health experience of some US and Canadian workers exposed to asbestos: foundation for risk assessment. In: Nolan RP, Langer AM, Ross M, Wicks FJ, Martin RF (eds). The health effects of chrysotile. Canadian Mineralogist Special Publication 5, 2001, 9-20.
 - Lee KP, Barras CE, Griffith FD, et al. Comparative pulmonary responses to inhaled inorganic fibers with asbestos and fiberglass *Environ Res*. 1981; 24:167-91.
 - Liddell FD, McDonald AD, McDonald JC. The 1891-1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers: development from 1904 and mortality to 1992. *Ann Occup Hyg*. 1997; 41:13-36
 - López-Ríos F, Illei PB, Rusch V, Ladanyi M. Evidence against a role for SV40 infection in human mesotheliomas and high risk of false-positive PCR results owing to presence of SV40 sequences in common laboratory plasmids. *Lancet*. 2004;364:1157-66.

- Lundstig A, Dejmek A, Eklund C, et al. No detection of SV40 DNA in mesothelioma tissues from a high incidence area in Sweden. *Anticancer Res* 2007; 27: 4159-4162.
- Macdonald JL, Kane AB. Mesothelial cell proliferation and biopersistence of wollastonite and crocidolite asbestos fibres. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 38: 173-183.
- Magnani C. SV40, genetic polymorphism and mesothelioma. Pathological and epidemiologic evidence. *Med Lav* 2005; 96:347 - 353.
- Magnani C, Ferrante D, Barone-Adesi F, et al. Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study of Italian asbestos cement workers. *Occup Environ Med*. 2008; 65:164-70
- Manning CB, Vallyathan V, Mossman BT. Diseases caused by asbestos: mechanisms of injury and disease development. *Int Immunopharmacol* 2002; 2:191-200.
- Mantovani A, Allavena P, Sica A et al: Cancer-related inflammation. *Nature* 2008, 454: 436-444.
- 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. *European Journal of Cancer* 2007;43: 2722-8
- Marinaccio A, Binazzi A, Di Marzio D, et al. Incidence of extrapleural malignant mesothelioma and asbestos exposure, from Italian National register. *Occupational and Environmental Medicine*. 2010; 67:760-5.
- Marinaccio A, Binazzi A, Di Marzio D et al. Pleural malignant mesothelioma epidemic. Incidence, modalities of asbestos exposure and occupations involved from the Italian national register. *Int J Cancer*. 2012;130:2146-54
- Marinaccio A, Montanaro F, Mastrantonio M, et al. Predictions of mortality from pleural mesothelioma in Italy: a model based on asbestos consumption figures supports results from age-period-cohort models. *Int J Cancer*. 2005;115:142-7.
- Marinaccio A, Nesti M & Regional Operational Centers. Analysis of survival for mesothelioma cases in the Italian register (ReNaM). *European Journal of Cancer* 2003; 39:1290-5.
- Marinaccio A et al (eds). *Registro Nazionale Mesoteliomi. Quarto Rapporto*. Roma. Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro. ISBN-978-88-7484-281-0. INAIL, Roma, 2012. Online: <http://www.inail.it/repository/ContentManagement/information/P60775387/ReNam.pdf>
- Mastrantonio M, Belli S, Binazzi A, Carboni M, Comba P, Fusco P, Grignoli M, Iavarone I, Martuzzi M, Nesti M, Trinca S, Uccelli R. La mortalità per tumore maligno della pleura nei comuni italiani (1988-1997) Rapporti ISTISAN 02/12. Istituti Superiore di Sanità, Roma. ISSN 1123-3117
- Maule M, Merletti F, Mirabelli D, La Vecchia C. Spatial variation of mortality for common and rare cancers in Piedmont, Italy, from 1980 to 2000: a Bayesian approach. *Eur J Cancer Prev*. 2006;15:108-16.
- McDonald JC, Armstrong B, Case B et al. Mesothelioma and asbestos fiber type. Evidence from lung tissue analyses. *Cancer* 1989; 63:1544-7.
- McDonald JC, Armstrong BG, Edwards CW et al. Case-referent survey of young adults with mesothelioma: I. Lung fibre analyses. *Ann Occup Hyg* 2001; 45:513-8.
- McDonald JC, Harris J, Armstrong B. Mortality in a cohort of vermiculite miners exposed to fibrous amphibole in Libby, Montana. *Occup Environ Med* 2004; 61: 363-366.
- McDonald JC, Harris JM, Berry G. Sixty years on: the price of assembling military gas masks in 1940. *Occup Environ Med*. 2006;63:852-5.
- McDonald JC, Liddell FD, Dufresne A, McDonald AD. The 1891-1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers: mortality 1976-88. *Br J Ind Med* 1993;50:1073-81.
- Merler E, Bressan V, Bilato AM, Marinaccio A, Gruppo regionale veneto sui mesoteliomi maligni. I fattori che influenzano in Italia la domanda e il riconoscimento dei mesoteliomi di origine professionale. *Epidemiol Prev*. 2011; 35:331-338.
- Mirabelli D, Cavone D, Merler E, et al. Non-occupational exposure to asbestos and malignant mesothelioma in the Italian National Registry of Mesotheliomas. *Occup Environ Med*. 2010; 67:792-4.
- Mirabelli D, Roberti S, Gangemi M, R et al. Survival of peritoneal malignant mesothelioma in Italy: a population-based study. *International Journal of Cancer*. 2009;124:194-200.
- Miseroocchi G, Sancini G, Mantegazza F, et al. Translocation pathways for inhaled asbestos fibers. *Environ Health* 2008;7: 4.
- Montanaro F, Bray F, Gennaro V, et al. Pleural mesothelioma incidence in Europe: evidence of some deceleration in the increasing trends. *Cancer Causes Control*. 2003; 14: 791-803.
- Montanaro F, Rosato R, Gangemi M et al. Survival of pleural malignant mesothelioma in Italy: A population-based study. *Int J Cancer*. 2009; 124, 201-207.
- Moolgavkar SH, Meza R, Turim J. Pleural and peritoneal mesotheliomas in SEER: age effects and temporal trends, 1973-2005. *Cancer Causes Control*. 2009;20:935-44
- Mowé G, Gylseth B, Hartveit F, Skaug V. Fiber Concentration in Lung Tissue of Patients With Malignant Mesothelioma: A Case-Control Study. *Cancer* 1985; 56: 1089-1093.
- Muller J, Delos M, Panin N, et al. Absence of carcinogenic response to multiwall carbon nanotubes in a 2 year

- bioassay in the peritoneal cavity of the rat. *Toxicol. Sci.* 2009; 110, 442-448.
- Murthy SS and Testa JR. Asbestos, chromosomal deletions, and tumor suppressor gene alterations in human malignant mesothelioma. *J Cell Physiol* 1999;180: 150-157.
 - Musk AW, deKlerk NH, Olsen N et al. Mortality in Miners and Millers of Crocidolite in Western Australia: Follow-up to 1999. *Ann. Occup. Hyg.* 2002;46 (Suppl 1): 90-92.
 - Musk AW, deKlerk NH, Reid A et al. Mortality of former crocidolite (blue asbestos) miners and millers at Wittenoom. *Occup Environ Med.* 2008; 65:541-3.
 - National Toxicology Program - NTP. Report on Carcinogens, Twelfth Edition 2011. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Downloaded from: <http://ntp.niehs.nih.gov/>.
 - National Toxicology Program - NTP. Report on carcinogens. Background document for Glass wool fibres. US dep. Health. Research Triangle Park, 2009
 - Neri M, Ugolini D, Dianzani I, et al. Genetic susceptibility to malignant pleural mesothelioma and other asbestos-associated diseases. *Mutat Res.* 2008; 659:126-36.
 - Newhouse ML, Berry G. Predictions of mortality from mesothelial tumours in asbestos factory workers. *Br J Ind Med* 1976;33:147-151.
 - NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health). 2011. Current intelligence bulletin: asbestos fibers and other elongate mineral particles: state of the science and roadmap for research, version 4. April 2011. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health. <http://www.cdc.gov/niosh/docket/archive/docket099C.html>
 - Pan XL, Day HW, Wang W, et al. Residential proximity to naturally occurring asbestos and mesothelioma risk in California. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172:1019-25.
 - Paoletti L, Bruni BM Size distribution of amphibole fibres from lung and pleural tissues sampled from mesothelioma cases due to environmental exposure. *Med Lav.* 2009; 100: 11-20.
 - Park E-K, Takahashi K, Hoshuyama T, et al. Global Magnitude of Reported and Unreported Mesothelioma. *Environ Health Perspect* 2011; 119:514-518.
 - Pelucchi C, Malvezzi M, La Vecchia C, et al. The Mesothelioma epidemic in Western Europe: an update. *Br J Cancer* 2004;90:1022-1024.
 - Peto J, Decarli A, La Vecchia C, et al. The European mesothelioma epidemic *Br J Cancer* 1999; 79:666-672.
 - Peto J, Doll R, Hermon C et al. Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. *Ann Occup Hyg* 1985; 29:305-55.
 - Peto J, Seidman H, Selikoff IJ. Mesothelioma mortality in asbestos workers: implications for models of carcinogenicity and risk assessment. *Br J Cancer* 1982;45:124-135
 - Peto J. Dose-response relationships for asbestos-related disease: implications for hygiene standards. Part II. Mortality. *Ann N Y Acad Sci.* 1979;330:195-203
 - Peto J. The hygiene standard for chrysotile asbestos. *Lancet* 1978;1:484-9
 - Piolatto G, Negri E, La Vecchia C, et al. An update of cancer mortality among chrysotile asbestos miners in Balangero, northern Italy. *Br J Ind Med.* 1990; 47:810-4
 - Pira E, Pelucchi C, Piolatto PG et al. Mortality from cancer and other causes in the Balangero cohort of chrysotile asbestos miners. *Occup Environ Med* 2009; 66:805-9.
 - Poland CA, Duffin R, Kinloch I, et al. Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestoslike pathogenicity in a pilot study. *Nat Nanotechnol* 2008, 3:423-428.
 - Reid A, Berry G, Heyworth J, et al. Predicted mortality from malignant mesothelioma among women exposed to blue asbestos at Wittenoom, Western Australia. *Occup Environ Med.* 2009; 66:169-74.
 - Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med.* 2005; 353:1591-603.
 - Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366 (9483): 397-408.
 - Rödelsperger K, Jöckel KH, Pohlabein H, et al. Asbestos and man-made vitreous fibers as risk factors for diffuse malignant mesothelioma: results from a German hospital-based case-control study. *Am J Ind Med* 2001;39:262-75.
 - Rödelsperger K, Woitowitz HJ, Brückel B et al. Dose-response relationship between amphibole fiber lung burden and mesothelioma. *Cancer Detect Prev* 1999; 23:183-93.
 - Rogers AJ, Leigh J, Berry G et al. Relationship between lung asbestos fiber type and concentration and relative risk of mesothelioma. A case-control study. *Cancer* 1991; 67:1912-20.
 - Russo A, Bisanti L. Rapporto sui tumori a Milano. ASL della Città di Milano; Ed. Zadig, 2007 Milano, XXXIII-IV, 74-79.
 - Ryman-Rasmussen JP, Cesta MF, Brody AR, et al. Inhaled carbon nanotubes reach the subpleural tissue in mice. *Nat Nano* 2009 advance online publication.
 - Sakamoto Y, Nakae D, Fukumori N, et al. Induction of mesothelioma by a single intrascrotal administration of multi-wall carbon nanotube in intact male Fischer 344 rats. *J Toxicol Sci,* 2009, 34:65-76.
 - Searl A. A comparative study of the clearance of respirable para-aramid, chrysotile and glass fibres from rat lungs. *Ann Occup Hyg.* 1997; 41: 217-233.
 - Sebastien P, Janson X, Gaudichet A, et al. Asbestos reten-

- tion in human respiratory tissues: comparative measurements in lung parenchyma and in parietal pleura. *IARC Sci Publ.* 1980;30:237-46.
- Seidman H, Selikoff IJ, Gelb SK. Mortality experience of amosite asbestos factory workers: dose-response relationships 5 to 40 years after onset of short-term work exposure. *Am J Ind Med.* 1986;10:479-514.
 - Seidman H, Selikoff IJ, Hammond EC. Short-term asbestos work exposure and long-term observation. *Ann N Y Acad Sci.* 1979; 330:61-89.
 - Selikoff IJ; Seidman H. Asbestos-associated deaths among insulation workers in the United States and Canada, 1967-1987. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;643:1-14
 - Shah KV. SV40 and human cancer: a review of recent data. *Int J Cancer.* 2007;120:215-23.
 - Stanton MF, Layard M, Tegeris A, et al. Relation of particles dimension to carcinogenicity in amphibole asbestos and fibrous minerals. *JNCI* 1981; 67, 965-975.
 - Suzuki Y, Yuen SR. Ashley R Short, thin asbestos fibers contribute to the development of human malignant mesothelioma: pathological evidence. *Int J Hyg Environ Health.* 2005;208:201-10.
 - Takagi A, Hirose A, Nishimura T, et al. Induction of mesothelioma in p53 +/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube. *J Toxicol Sci* 2008, 33:105-116.
 - Tan & Warren N. Mesothelioma mortality in Great Britain. The revised risk and two-stage clonal expansion models. Health and Safety Executive. (HSE) 2011; Research Report 876
 - Terracini B. The scientific basis of a total asbestos ban. *Med Lav.* 2006; 97:383-92.
 - Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet.* 2011; 43:1022-5.
 - Travis LB, Hauptmann M, Gaul LK et al. Site-specific cancer incidence and mortality after cerebral angiography with radioactive Thorotrast. *Radiat Res* 2003; 160: 691-706.
 - Tuomi T, Huuskonen MS, Virtamo M et al. Relative risk of mesothelioma associated with different levels of exposure to asbestos. *Scand J Work Environ Health* 1991; 17:404-8.
 - Ugolini D, Neri M, Ceppi M, et al. Genetic susceptibility to malignant mesothelioma and exposure to asbestos: the influence of the familial factor. *Mutat Res.* 2008;658:162-71.
 - Utell MJ, Maxim LD. Refractory ceramic fiber (RCF) toxicity and epidemiology: a review. *Inhal Toxicol* 2010, 22, 500-521.
 - Wakeford R, Tawn EJ. The meaning of low dose and low dose-rate. *J. Radiol. Prot.* 2010;30:1-3.
 - Warheit DB, Snajdr S, Hartski MA, Frame SR. Lung proliferative and clearance responses to inhaled para-Aramid RFP in exposed hamsters and rats: Comparison with chrysotile asbestos fibres. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 1219-1222
 - Watterson A, Gorman T, Malcolm C, et al. The economic costs of health service treatments for asbestos-related mesothelioma deaths. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1076: 871-81.
 - Whitehouse AC, Black CB, Heppe MS, et al. Environmental exposure to Libby Asbestos and mesotheliomas. *Am J Ind Med.* 51: 877-80; 2008.
 - WHO. Asbestos and other natural mineral fibres, In *Environmental Health Criteria 53.* World Health Organization Ed. Geneva 1986.
 - Yang H, Rivera Z, Jube S, et al. Programmed necrosis induced by asbestos in human mesothelial cells causes high-mobility group box 1 protein release and resultant inflammation. *PNAS* 2010;28:12611-12616.