

Accertamento dell'esposizione ad amianto nel primo caso di mesotelioma splenico

G. MISCETTI, PATRIZIA BODO, A. LUMARE, E.P. ABBRITTI, PATRIZIA GAROFANI, V. BURANI

Unità Operativa Complessa Prevenzione e Sicurezza negli Ambienti di Lavoro Area Sud, USLUmbra1 Perugia, Italia

KEY WORDS

Intra-splenic mesothelioma; asbestos; occupational exposure

PAROLE CHIAVE

Mesotelioma intrasplenic; amianto; esposizione occupazionale

SUMMARY

«*Asbestos exposure assessment in the first case of intrasplenic mesothelioma*». **Background:** In 2013 the *International Journal of Surgical Pathology* published a case report of intrasplenic malignant mesothelioma (MM) in a 48-year-old man: it was the first report in literature describing a case of primitive intra-splenic MM, described without a history of asbestos exposure. **Objective:** To verify the possible past exposure to asbestos, ignored by the patient himself, by studying in depth his environmental and occupational history. **Methods:** Information about the occupational and non-occupational history of the subject was collected by Experts of the Operational Unit of Occupational Health and Safety Control (UOC PSAL) of the Local Health Unit Umbria 1 - Perugia, using the Italian National Mesothelioma Register (ReNaM) questionnaire and guide lines; an inspection was carried out at the past canning industry where the patient worked in the period 1982-1990 and material was taken to be analysed by MOCF and SEM. **Results:** Samples showed the presence of asbestos fibres belonging to the amphibole class (amosite and crocidolite) and to the serpentine class (chrysotile). **Conclusions:** The survey described the past occupational exposure to asbestos in a canning industry, where the subject worked in the period 1982-1990, unknown to the patient himself. The authors strongly confirm the usefulness of standardized methods, such as the ReNaM Questionnaire, and the importance of technical expertise of the investigator to find and analyse the suspect materials and to demonstrate possible past occupational exposure to asbestos.

RIASSUNTO

Introduzione: Nel 2013 l'*International Journal of Surgical Pathology* ha pubblicato un lavoro in cui viene descritto un caso di mesotelioma maligno (MM) intrasplenic diagnosticato incidentalmente in un uomo di 48 anni a seguito di un esame ecografico dell'addome. Si tratta del primo caso con questa localizzazione descritto nella letteratura indicizzata e in quel contesto gli Autori avevano riferito l'assenza di una esposizione ad amianto (13). **Obiettivo:** Approfondire l'accertamento anamnestico ambientale ed occupazionale del lavoratore al fine di verificare una eventuale pregressa esposizione ad amianto misconosciuta anche all'interessato. **Metodi:** Personale del servizio di Prevenzione e Sicurezza negli Ambienti di Lavoro della USLUmbria1 di Perugia ha somministrato al lavoratore il questionario del Registro Nazionale Italiano dei Mesoteliomi (ReNaM). Sono inoltre stati effettuati sopralluoghi in un ex con-

Pervenuto il 22.10.2015 - Revisione pervenuta il 15.12.2015 - Accettato il 16.12.2015

Corrispondenza: Dott. Giorgio Miscetti, Direttore della Unità Operativa Complessa Prevenzione e Sicurezza negli Ambienti di Lavoro Area Sud, USLUmbria1, Parco Santa Margherita Perugia - Tel. 075 5412479 - E-mail: giorgio.miscetti@uslumbria1.it

servizio di pomodoro e analisi al MOCF ed al SEM di materiali prelevati al suo interno per la ricerca di fibre di amianto. Risultati: È stata accertata una esposizione indiretta ad amianto risalente agli anni '80, durante i lavori svolti all'interno di un conservificio nei mesi estivi per circa 6 anni. Nei campioni di materiale fibroso isolante, di malta cementizia intra-muraria e di intonaco, prelevati all'interno della struttura ancora esistente anche se sigillata, è stata reperita la presenza di fibre appartenenti alla tipologia dell'anfibolo (amosite e crocidolite) e del serpentino (crisotilo). Conclusioni: L'approfondimento effettuato dagli Autori del presente studio, ha consentito di accertare una esposizione occupazionale ad amianto, misconosciuta anche al lavoratore, e da ricondurre a lavori svolti negli anni '80 all'interno di un'azienda dove si effettuava la produzione di conserve di pomodoro. Viene confermata l'utilità per l'approfondimento espositivo di strumenti standardizzati, come il questionario ReNaM, e l'importanza che tali accertamenti siano effettuati da personale specializzato in grado di individuare ed analizzare materiali sospetti.

INTRODUZIONE

L'associazione tra esposizione ad amianto ed insorgenza di mesotelioma maligno (MM) nelle sierose di alcune sedi anatomiche (pleura, pericardio, peritoneo, testicolo) è ormai un fatto ampiamente dimostrato e universalmente riconosciuto dalla comunità scientifica internazionale (14, 17, 18, 20). In uno studio effettuato dal Registro Nazionale Italiano dei Mesoteliomi su un totale di 9166 casi di MM registrati nel periodo 1993-2004, il 92,6% aveva una localizzazione pleurica, il 6,7% peritoneale, lo 0,4% pericardica e lo 0,3% testicolare (19). La localizzazione extra-pleurica è di per sé pertanto infrequente e, nei casi pleurici e peritoneali, il processo neoplastico si presenta generalmente in forma espansiva, invadendo in maniera diffusa le sierose primitivamente coinvolte (17). Molto raramente il MM si presenta infatti in forma circoscritta nelle sierose (1) e ancor di più all'interno di un organo solido: le rare osservazioni descritte in letteratura a riguardo interessano il polmone, il testicolo, l'ovaio, il fegato ed il pancreas, per altro mostrando spesso una prognosi più favorevole rispetto alle forme diffuse (2, 11, 15, 23). Prima del 2013 non risultavano segnalazioni primitive a carico della milza, finché Giansanti e colleghi, hanno pubblicato uno studio sul primo caso di MM nodulare intra-splenico diagnosticato in un uomo di 48 anni, in assenza di altre localizzazioni sia delle sierose che degli altri organi addominali (13). Il caso, approfonditamente studiato dal punto di vista anatomo-patologico ed immunostochimico, era stato descritto come caratterizzato da assenza di esposizione ad amianto ed è giunto,

nel 2014, all'attenzione del Servizio di Prevenzione e Sicurezza nei Luoghi di Lavoro (PSAL) della USL Umbria1 (PG) dietro segnalazione del Centro Operativo Regionale (COR) dell'Umbria, il sistema di rilevazione regionale collegato al Registro Nazionale dei Mesoteliomi. Partendo da queste informazioni, il servizio PSAL ha attivato una indagine volta ad accertare più approfonditamente e sul campo una eventuale esposizione ad amianto del soggetto interessato, anche misconosciuta. Ciò tenendo conto sia dei recenti aggiornamenti della comunità scientifica in materia di patologie asbesto-correlate, che hanno confermato l'associazione per sedi diverse da quelle già note, come la laringe e l'ovaio (14, 24), sia di alcune osservazioni che propongono un'azione oncogena dell'amianto anche per altri apparati come quello urinario, gastro-intestinale e le vie biliari (6, 7, 16), ipotizzando una introduzione delle fibre di asbesto non solo per via aerea ma anche per via digerente, e una loro diffusione a distanza per via ematica e/o linfatica, secondo un processo di migrazione delle fibre già teorizzato anche per i mesoteliomi peritoneali (4). Sulla base di questa ipotesi, laddove l'esposizione ad amianto nel caso in questione fosse stata confermata, la patologia descritta avrebbe potuto assumere il significato di patologia correlabile all'amianto ed eventualmente anche di patologia di natura professionale.

MATERIALI E METODI

Ricevuta la notizia del caso di mesotelioma splenico attraverso il COR della Regione Umbria, l'in-

teressato è stato convocato da un medico del lavoro del servizio PSAL che ha provveduto, attraverso il questionario Re.Na.M. (22), ad acquisire tutte le informazioni anamnestiche utili ad esplorare una eventuale esposizione ad amianto, sia ambientale che occupazionale. E' stata acquisita la documentazione sanitaria del caso, e gli aspetti lavorativi di natura amministrativa sono stati approfonditi consultando anche gli archivi INPS ed INAIL. Successivamente, ricorrendo anche agli archivi di servizio, sono state ricercate specifiche informazioni sulla presenza di materiali contenenti amianto (MCA) nelle attività e nelle sedi di lavoro citate dall'intervistato e quindi si è proceduto all'accesso diretto ai luoghi di lavoro ritenuti di interesse. Durante il sopralluogo sono stati effettuati rilievi fotografici dell'ambiente e degli impianti; inoltre sono stati prelevati n. 6 campioni in massa di materiale sia fibroso che in polvere. I campioni sono stati sottoposti ad analisi qualitative in dispersione cromatica mediante Microscopia Ottica a Contrasto di Fase (MOCF), presso il "Laboratorio Amianto e Fibre" della UOC PSAL Area Sud USLUmbria1; un campione è stato anche analizzato mediante Diffrazione di Raggi X e Microscopia Elettronica a Scansione (SEM) presso il Dipartimento di Fisica e Geologia dell'Università degli Studi di Perugia, per la caratterizzazione mineralogica delle fibre individuate. Entrambi i laboratori partecipano al Circuito di Qualificazione promosso dal Ministero della Salute in collaborazione con INAIL (21) e il "Laboratorio Amianto e Fibre" rappresenta la struttura di riferimento della Regione Umbria per il Programma di Qualificazione dei Laboratori Pubblici e Privati che effettuano la determinazione qualitativa e quantitativa di fibre di amianto (8,10). I reperti anatomopatologici a disposizione, costituiti da sezioni di milza inclusi in paraffina, sia di tessuto neoplastico che di tessuto sano, non sono stati considerati adeguati per la ricerca diretta di fibre di asbesto secondo la procedura prevista per le matrici biologiche (generalmente tessuto polmonare) (3, 9,12). Qualora in futuro dovesse presentarsi la possibilità, sarà interessante approfondire anche tale aspetto al fine di acquisire ulteriori informazioni anche sulla via di penetrazione delle fibre di amianto nei casi di MM con localizzazione addominale come quello studiato.

RISULTATI

Aspetti sanitari

Soggetto di sesso maschile, nato nel 1964 in un piccolo comune dell'Umbria a vocazione prevalentemente agricola, fumatore di circa 20 sigarette/die dall'età di 20 anni e padre, insegnante e fumatore, deceduto nel 1990 per un adenocarcinoma polmonare. Affetto da alcuni mesi da epigastralgia con diagnosi endoscopica di esofagite, nel settembre 2012 viene sottoposto ad esofago-gastro-duodenoscopia di controllo, e l'endoscopista consiglia una ecografia addominale completa per lo studio del pancreas. In data 08/10/2012 viene sottoposto al primo esame ecografico dell'addome, negativo per fegato, pancreas e reni, mentre a livello del polo inferiore della milza viene repertata una neof ormazione rotondeggiante di circa 3 cm di diametro. La lesione viene confermata anche ad una successiva ecografia dell'addome superiore, eseguita con contrasto, che esclude la natura post-traumatica (ematoma) e l'origine ischemica della stessa. In data 19/11/2012 viene eseguita una PET-TC Total Body con 18F-FDG che conferma la presenza di una lesione eteroplasmica splenica, in assenza di accumulo di tracciato negli altri distretti corporei esplorati. In data 29/11/2012 il paziente viene sottoposto a splenectomia e sono prelevati, per l'esame istologico, campioni della neoplasia splenica e del liquido di lavaggio peritoneale. Quest'ultimo mostra la presenza di elementi mesoteliali attivati, in assenza di atipie, mentre il profilo immunoistochimico della neoplasia splenica risulta compatibile con un mesotelioma maligno di tipo epitelioide localizzato intrasplenico. Per ulteriori dettagli sulle approfondite procedure diagnostiche, si rimanda alla specifica pubblicazione (13). Ulteriori indagini strumentali hanno escluso la presenza di altre localizzazioni neoplastiche toraciche e addominali, sia delle sierose che parenchimali. Non è stato effettuato alcun altro intervento terapeutico e il soggetto, sottoposto a follow up longitudinale con PET-TC Total Body fino ad oggi negativo per ripresa di malattia, gode di buona salute a distanza di tre anni dalla diagnosi.

Aspetti espositivi

Il questionario ReNaM è risultato negativo per una ipotetica esposizione ad amianto domestica, ambientale, da hobby e militare. Per quanto riguarda la storia lavorativa, escluse le attività prive di esposizione ad amianto (attività impiegate di natura amministrativa in ambienti privi di MCA), è stata ritenuta significativa l'attività svolta nel periodo 1982-1990 presso una cooperativa agricola del territorio del lago Trasimeno ove si effettuava la produzione di conserve di pomodoro. L'attività, stagionale, iniziava nei mesi di marzo-aprile con la manutenzione degli impianti presenti all'interno dell'azienda, mentre la produzione vera e propria di concentrato di pomodoro veniva effettuata nel periodo agosto-novembre. La produzione veniva effettuata in un unico ambiente di lavoro e in particolare il lavoratore era adibito allo svuotamento manuale delle cassette di pomodoro all'interno dei vasconi di lavaggio ed al trasporto con muletto del prodotto finito (fusti di conserve): tali operazioni venivano eseguite senza manipolare direttamente materiali contenenti amianto (MCA), di cui il lavoratore ignorava totalmente la presenza all'interno della struttura, tanto da negare una possibile esposizione occupazionale nella fase di accertamento diagnostico. Attraverso l'approfondimento anamnestico del ReNaM ed anche sulla base delle notizie precedentemente raccolte dal servizio PSAL in occasione della bonifica da MCA di un analogo sito produttivo di pari epoca storica, è stato possibile evidenziare come nel ciclo di lavorazione in questione vi fosse una costante necessità di uso di calore e di vapore acqueo per esigenze correlate ad alcune fasi (scottatura, concentrazione, sterilizzazione, pastorizzazione) della produzione delle conserve. Il tutto determinando anche la necessità di utilizzare materiali in grado di resistere alle alte temperature e di garantire il mantenimento delle stesse lungo tutto il ciclo produttivo; ciò a partire dall'impianto di generazione del calore e del vapore, alla malta utilizzata per la muratura e intonacatura dei laterizi dei forni, alle guarnizioni dei portelli dei forni, della caldaia, degli sterilizzatori e pastorizzatori, alle flange di accoppiamento delle condotte, al rivestimento in malta o in tessuto delle tante tubazioni per il trasporto dei fluidi caldi. Le testimonianze di alcuni colleghi

di lavoro addetti alla manutenzione degli impianti, hanno confermato l'uso di amianto per tutte le attività di ripristino del materiale isolante sopra descritto e, in particolare, la presenza di sacchi di plastica con all'esterno la scritta "amianto" stoccati all'interno del magazzino, contenenti un materiale polveroso "tipo segatura" che veniva utilizzato a tale scopo. Tali lavori venivano svolti anche senza interrompere la produzione, quindi in presenza anche degli altri lavoratori e, a detta di questi ultimi, in assenza di misure e/o protezioni specifiche in quanto non informati della pericolosità dei materiali manipolati. L'attività della cooperativa è cessata all'inizio degli anni novanta e nonostante la presenza di un piano di bonifica amianto presentato circa 10 anni fa al servizio PSAL, il sito industriale, sigillato e sottoposto di recente a sequestro giudiziario, è rimasto tale quale per cui è stato possibile effettuare una ispezione mirata con delega dell'Autorità Giudiziaria. Nel corso dell'accesso, effettuato da operatori del servizio adeguatamente protetti, è stata rilevata la presenza di un forno, con adiacente un muro in laterizio in gran parte demolito e i resti dell'impianto di evaporazione (figura 1), residui di polvere biancastra proveniente dalla malta collocata nell'interstizio della muratura del forno e dall'intonacatura del laterizio (figura 2), materiale fibroso posto tra le intercapedini delle tubature (figura 3), altro materiale in corda fibrosa mischiato tra i detriti della muratura (figura 4), guarnizioni e flange di portelli e di tubazioni (figura 5), abbondante materiale fibro-cotonoso collocato in sacchi giacenti a terra (figura 6). Lesame al MOCF dei campioni del materiale prelevato consentiva di accertare quanto segue: presenza di fibre appartenenti alla tipologia dell'anfibolo (amosite) nel campione friabile proveniente dalla malta posta nell'interstizio della muratura del forno e dall'intonaco del laterizio; presenza di fibre appartenenti alla tipologia dell'anfibolo (crocidolite) e del serpentino (crisotilo) nel materiale fibroso posto ad isolamento delle tubature e reperito anche a terra mescolato tra i detriti; assenza di fibre asbestosimili nel materiale fibro-cotonoso giacente nel sacco a terra risultato costituito da materiale in lana minerale. L'analisi in diffrazione ed al SEM del campione friabile proveniente dall'intonaco della muratura vicina al forno ha confermato la natura anfibolica delle fibre



Figura 1 - Particolare dell'impianto di evaporazione e del forno, in gran parte demolito

Figure 1 - Detail of the evaporation plant and of the oven, mostly demolished

presenti, caratterizzate in particolare da amosite (figura 7).

COMMENTO E CONCLUSIONI

I risultati della indagine effettuata modificano in parte l'interpretazione eziopatogenetica del primo caso di MM intra-splenico pubblicato nel 2013 e



Figura 2 - Particolare della muratura del forno con la malta costituita da cemento-amianto

Figure 2 - Detail of masonry and mortar in asbestos-cement



Figura 3 - Materiale fibroso isolante che fuoriesce dai tubi dell'impianto di evaporazione

Figure 3 - Fibrous material from pipes of evaporation plant



Figura 4 - Particolare del materiale fibroso tipo corda disperso a terra e proveniente dall'isolamento delle tubature

Figure 4 - Detail of fibrous material from pipe insulation

rispetto al quale, inizialmente, era stata negata una esposizione ad amianto. Gli accertamenti posti in essere, infatti, hanno consentito di dimostrare come



Figura 5 - Guarnizioni in MCA delle tubazioni
Figure 5 - Sealing materials containing asbestos in pipes

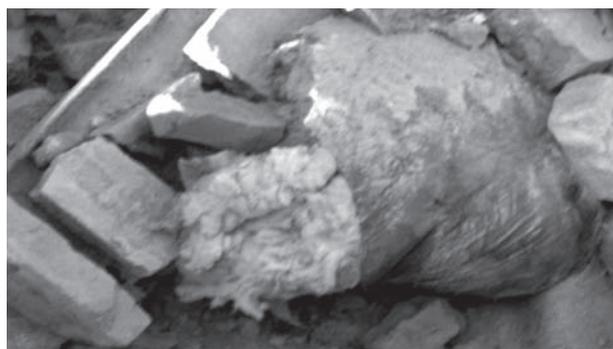


Figura 6 - Materiale in fiocco contenuto in sacchi a terra
Figure 6 - Staple material contained in bags on the ground

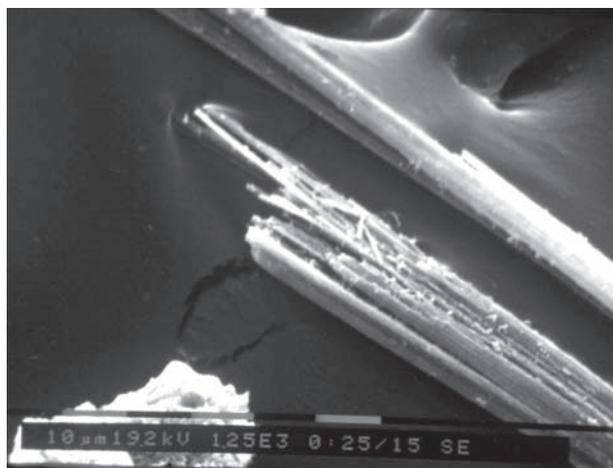


Figura 7 - Immagine in Microscopia Elettronica delle fibre di amianto (anfibioli, in particolare amosite) presenti nella matrice dell'intonaco

Figure 7 - Electron Microscopy Image of asbestos fibres (amphiboles, in particular amosite) in the plaster matrix

il soggetto interessato abbia operato in un ambiente di lavoro caratterizzato da largo uso di MCA, anche di tipo friabile. Analogamente a molte altre situazioni descritte in letteratura nel comparto alimentare come quello in questione (5, 20), anche in questo caso la condizione di rischio era legata alla presenza nel ciclo produttivo di impianti a caldo (caldaia, forni, sterilizzatori, pastorizzatori, impianto di evaporazione, tubazioni per fluidi caldi) e quindi alla necessità di utilizzare materiali isolanti che, negli anni ottanta, contenevano ancora amianto. Oltre al materiale fibroso diffusamente utilizzato per isolare le tubature ed alle guarnizioni e flange comunemente reperibili all'interno di macchine ed attrezzature, contenenti crocidolite e crisotilo, particolarmente suggestivo appare il reperto dell'amosite all'interno della malta cementizia utilizzata per la muratura del forno e per la intonacatura del laterizio: attività ripetuta periodicamente dai lavoratori addetti alla manutenzione per ripristinare le condizioni di isolamento termico necessarie e che, per le sue caratteristiche di polverosità, deve aver rappresentato in passato, ma ancor oggi stante la dispersione in tutto l'ambiente circostante, una importante fonte di inquinamento aereo. Se ne desume, pertanto, una significativa esposizione occupazionale sia dei soggetti direttamente addetti ad operazioni di manutenzione dell'impianto produttivo, che dei lavoratori addetti a mansioni diverse, ma operanti all'interno dello stesso contesto ambientale e peraltro senza procedure di sicurezza. Trattasi di una condizione espositiva largamente documentata in letteratura in associazione a casi di mesotelioma pleurico o altre neoplasie asbesto-correlate (20), non quantificabile in termini di ff/l, ma comunque certa e, anche se di tipo intermittente (stagionale) e di durata relativamente breve (tre mesi/anno per circa 8 anni di lavoro), verosimilmente efficace, sulla base anche delle attuali conoscenze sulla relazione dose effetto, ai fini della lesività cancerogena dell'amianto (7, 13, 17, 18, 20). Rilevante a tal fine appare anche il reperto tra i vari tipi di amianto degli anfibioli ritenuti caratterizzati da una maggiore potenza cancerogena rispetto al crisotilo (14, 17, 18, 24). Al COR dell'Umbria è stato pertanto inviato il questionario ReNaM con la conclusione, secondo le linee guida redatte a suo tempo dall'ISPESL, ora INAIL (22), di un caso

di Mesotelioma Maligno certo e con esposizione professionale certa. Per questo motivo, nonostante la localizzazione del tutto nuova del mesotelioma in questione, e tenendo conto anche di precedenti casi descritti in letteratura interessanti altri organi addominali in presenza di esposizione ad amianto, la patologia è stata recentemente riconosciuta come professionale ed associata ad amianto anche dall'INAIL. Il comportamento favorevole della neoplasia appare per altro in linea con quanto descritto in letteratura per analoghi casi di forme nodulari di mesotelioma (1, 2, 11, 23). In conclusione, l'accertamento effettuato ha permesso di ricollocare il primo caso di mesotelioma maligno nodulare intra-splenico, inizialmente presentato come orfano di esposizione, all'interno di un contesto lavorativo caratterizzato da un'ampia possibilità di inalazione di fibre di amianto, aprendo così la strada anche alla sua associazione con l'esposizione ad asbesto e, nella fattispecie, anche al suo riconoscimento professionale. Si conferma sotto questo aspetto, l'efficacia del questionario strutturato predisposto dal ReNaM per acquisire ed esplorare le notizie anamnestiche utili a verificare una esposizione ambientale o lavorativa ad amianto e l'opportunità che tali indagini vengano effettuate tempestivamente, con intervista diretta dell'interessato se possibile (5, 17, 20), e da parte di personale specializzato anche nella ispezione degli ambienti di lavoro e nella analisi dei materiali sospetti. Il caso, andando ad implementare il numero esiguo di MM finora descritti con localizzazione extra-pleurica, può rappresentare inoltre un importante contributo per la Comunità Scientifica impegnata nell'approfondimento delle conoscenze sulla eziopatogenesi di queste forme di neoplasia.

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED

BIBLIOGRAFIA

- Allen TC, Cagle PT, Churg AM, et al: Localized malignant mesothelioma *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 866-873
- Attanoos RL, Gibbs AR: Primary malignant gonadal mesotheliomas and asbestos. *Histopathology* 2000; 37: 150-159
- Barbieri PG, Somigliana A, Lombardi S, et al: Carico polmonare di fibre di asbesto e indici di esposizione cumulativa in lavoratori del cemento-amianto. *Med Lav* 2008; 99: 21-28, https://www.aslbrescia.it/.../04B_mesoteliomi_lav_cementamianto_2008.pdf
- Belpoggi F, Virzi S, Iusco D, et al: Mesotelioma peritoneale da amianto in operaio addetto al montaggio di pannelli isolanti. *Eur J Oncol* 2010; 15: 43-49
- Binazzi A, Scarselli A, Corfiati M, et al: Sorveglianza epidemiologica dei mesoteliomi per la prevenzione dell'esposizione ad amianto anche in attività non tradizionalmente coinvolte. *Epidemiol Prev* 2013; 37: 35-42
- Brandi G, Di Girolamo S, Belpoggi F, et al: Esposizione all'amianto in pazienti affetti da neoplasie delle vie biliari. *Eur J Oncol* 2008; 13: 171-179
- Cattaneo A, Cavallo DM, Foà V: Patologia umana conseguente all'inalazione di fibre di asbesto. *Rend Soc Geol It* 2006, Nuova Serie, 37-40
- Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano: Accordo ai sensi degli articoli 2, comma 1, lettera b) e 4, comma 1 del D.Lvo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente la qualificazione dei laboratori pubblici e privati che effettuano attività di campionamento ed analisi sull'amianto sulla base dei programmi di controllo di qualità, di cui all'art. 5 allegato 5 del decreto 14 maggio 1996. Rep. Atti n. 80/CSR del 7 maggio 2015
- De Vuyst P, Karjalainen A, Dumortier P, et al: Guidelines for mineral fibre analyses in biological samples: report of the ERS Working Group. *Eur Resp J* 1998; 11: 1416-1426
- Decreto Ministeriale 14 maggio 1996. Normative e metodologie tecniche per gli interventi di bonifica, ivi compresi quelli per rendere innocuo l'amianto, previsti dall'art. 5, comma 1, lettera f), della legge 27 marzo 1992, n. 257, recante: "Norme relative alla cessazione dell'impiego dell'amianto". GU Serie Generale n. 251 del 25-10-1996 - Suppl. Ordinario n. 178
- Espinal-Witter R, Servais EL, Klimstra DS, et al: Localized intrapancreatic malignant mesothelioma: a rare entity that may be confused with pancreatic neoplasms. *Virchows Arch* 2010; 456: 455-461
- Falchi M, Paoletti L: Metodiche e strumenti per l'analisi delle fibre di amianto in organi e tessuti umani. *Ann Ist Super Sanità* 1994; 30: 139-149
- Giansanti M, Bellezza G, Guerriero A, et al: Localized Intrasplenic Mesothelioma: A case report. *Int J Surg Pathol* 2013, <http://ijs.sagepub.com/content/early/2013/09/13/1066896913503492>
- International Agency for Research on Cancer (IARC): Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A review of human carcinogens arsenic, metals,

- fibers and dusts. *Volume 100C*, 2012: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php>
15. Jones MA, Young RH, Sculy RE: Malignant Mesothelioma of the tunica vaginalis. A clinicopathologic analysis of 11 cases with review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1995; *19*: 815-825
 16. Lauriola M, Bua L, Chiozzotto D, et al: Urinary apparatus tumours and asbestos: the Ramazzini Institute caseload. *Arch Ital Urol Androl* 2012; *84*: 189-195
 17. Magnani C, Fubini B, Mirabelli D, et al: Pleural Mesothelioma: Epidemiological and public health issues. Report from the Second Italian Consensus Conference on Pleural Mesothelioma. *Med Lav* 2013; *104*: 191-202
 18. Magnani C, Bianchi C, Chellini Elisabetta, et al: III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of the Pleura. *Epidemiology, Public Health and Occupational Medicine related issues. Med Lav* 2015; *106*: 325-332
 19. Marinaccio A, Binazzi A, Di Marzio D, et al: Incidence of extrapleural malignant mesothelioma and asbestos exposure from the Italian National register. *Occup Environ Med* 2010; *67*: 760-765
 20. Marinaccio A, Scarselli A, Binazzi A, et al: Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi - Quarto Rapporto INAIL, Roma 2012, <http://www.inail.it/repository/ContentManagement/information/P60775387/ReNam.pdf>
 21. Ministero della Salute: Programma di qualificazione dei laboratori che effettuano analisi sull'amianto. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id...amianto
 22. Nesti M, Adamoli S, Ammirabile F, et al: Linee guida per la rilevazione e la definizione dei casi di mesothelioma maligno e la trasmissione delle informazioni all'ISPESL da parte dei Centri Operativi Regionali. ISPESL 2005: <http://www.inail.it>
 23. Sasaki M, Araki I, Yasui T, et al: Primary localized malignant biphasic mesothelioma of the liver in a patient with asbestosis. *World J Gastroenterol* 2009; *15*: 615-621
 24. Wolff H, Vehmas T, Oksa P, et al: Asbestos, asbestosis and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations. *Scand J Work Environ Health* 2014, <http://www.sjweh.fi>