

L'esperienza della Medicina del Lavoro della Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana nella sorveglianza sanitaria degli ex-esposti ad amianto, alla luce delle linee di indirizzo della regione Toscana

GIOVANNI GUGLIELMI¹, ALESSANDRA BONOTTI¹, RUDY FODDIS², ALESSANDRA PISTELLI¹,
POUPAK FALLAHI³, ALFONSO CRISTAUDO^{1,2}

¹Unità Operativa di Medicina Preventiva del Lavoro, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

²Dipartimento di Ricerca Traslazionale e di Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa

³Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

KEY WORDS: Asbestos; health surveillance; previous exposed workers

PAROLE CHIAVE: Amianto; sorveglianza sanitaria; lavoratori ex-esposti

SUMMARY

«*Health surveillance of workers previously exposed to asbestos in the experience of Occupational Medicine at the Pisa University Hospital, according to Tuscany Region guidelines*». The Tuscany Region, according to Resolution 396/2016, offered workers residing in Tuscany and who were previously exposed to asbestos, a specific health surveillance program across the entire regional territory. The University Hospital of Pisa, as part of this program, plays a second level role in the health surveillance of asbestos workers, but directly follows a cohort of ex-exposed individuals (first level) in the occupational medicine care-service of the hospital as well. The aim of this study was to present the results of the health surveillance protocol for the exposed workers carried out by the Unit of Occupational Preventive Medicine. The health surveillance protocol consists essentially of health and work history, medical and instrumental examinations (i.e. performing pulmonary function and imaging tests), along with some experimental blood biomarkers such as Soluble Mesothelin-Related Peptides (SMRP) and osteopontin. The population currently followed by the Unit of Occupational Preventive Medicine of the University Hospital of Pisa consists of 1740 patients with an average age of 65.82 years (± 9.51) and an average time duration of asbestos exposure of 17.63 years. 20.2% of subjects suffered from benign lung asbestos-related disease, while 36% of subjects were affected by benign lung disease unrelated to asbestos exposure. In 1.93%, a neoplastic disease related or possibly related to a professional asbestos exposure was diagnosed. Our experience outlined and supported the need for a specific follow-up health program for asbestos workers based on less invasive diagnostic examinations.

RIASSUNTO

La Regione Toscana, con Delibera 396/2016, ha offerto ai lavoratori ex-esposti ad amianto residenti in Toscana un percorso di sorveglianza sanitaria organizzato e omogeneo su tutto il territorio regionale. L'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP), nell'ambito di tale delibera, svolge un ruolo di secondo livello, e attraverso la coorte di ex-esposti seguiti presso l'U.O. di Medicina Preventiva del Lavoro, anche un ruolo di primo livello. L'obiettivo del presente studio è la presentazione dei risultati del protocollo di sorveglianza sanitaria alla luce delle nuove dispo-

Pervenuto il 6.11.2017 - Accettato il 28.11.2017

Corrispondenza: Giovanni Guglielmi, Via Paradisa 2, 56124 Pisa - E-mail: g.guglielmi@ao-pisa.toscana.it

sizioni regionali. La sorveglianza sanitaria viene svolta sia tramite counseling che tramite indagini sanitarie con esecuzione di prove di funzionalità respiratoria, indagini radiologiche e dosaggio di marcatori sierici (mesotelina e osteopontina). I dati raccolti vengono inseriti in un database creato appositamente per lo studio MAREL. La popolazione per la sorveglianza di primo livello è rappresentata complessivamente da 1740 pazienti, con un'età media di 65,82 anni \pm 9,51 anni e con una media degli anni di esposizione di 17,63 anni. Il 20,2% dei soggetti è risultato essere affetto da patologia polmonare benigna asbesto-correlata, il 36% da patologia polmonare benigna non correlata all'esposizione ad asbesto. Nell'1,93% è stata diagnosticata una patologia neoplastica correlata o correlabile all'esposizione professionale ad amianto. L'esperienza da noi condotta ha permesso di ritenere importante la sorveglianza sanitaria degli ex-esposti, non solo per la diagnosi di patologie correlate all'amianto, e ha ribadito la necessità di affinare le metodologie di sorveglianza sanitaria utilizzando strumenti sempre meno invasivi e con minor detrimento sanitario per gli ex-esposti.

INTRODUZIONE

La Regione Toscana ha approvato (Delibera 396/2016) un percorso di sorveglianza sanitaria organizzato e omogeneo su tutto il territorio regionale per gli ex-esposti ad amianto di età compresa tra i 30-79 anni, che abbiano cessato l'esposizione a rischio da meno di trenta anni, residenti nel territorio regionale, in pensione o in attività in un'azienda diversa da quella dove sono stati esposti ad amianto. La sorveglianza sanitaria è realizzata sulla base di specifici piani operativi elaborati da un Gruppo di lavoro delle Aziende Sanitarie e Ospedaliere-Universitarie, che sono stati recepiti dalla Regione Toscana, nell'ottica di offrire omogeneità e appropriatezza delle prestazioni delle strutture sanitarie interessate dalla sorveglianza (ambulatori medicina del lavoro, radiologie, pneumologie, oncologie). I criteri per essere inseriti nel percorso di sorveglianza sanitaria, nonché le prestazioni sanitarie previste, riportate nelle specifiche Linee di indirizzo regionali, sono stati definiti in termini di appropriatezza sulla base di autorevoli documenti di consenso a livello internazionale (9).

Il ruolo dell'Azienda Ospedaliere-Universitaria Pisana (AOUP) in questo ambito è duplice, infatti svolge nell'ambito della suddetta delibera un ruolo di secondo livello per i soggetti residenti nell'area della ASL Toscana Nord Ovest già valutati dalle aziende territoriali, ma mantiene in carico la coorte di ex-esposti che effettuano un programma di sorveglianza sanitaria presso la U.O. Medicina Preventiva del Lavoro fin dal 2002, svolgendo quindi anche un ruolo di primo livello (5, 11-13).

METODI

Il protocollo di sorveglianza sanitaria è costituito essenzialmente da una parte anamnestico-clinica ed un'altra strumentale, con esecuzione di prove di funzionalità respiratoria, indagini radiologiche e dosaggio di marcatori sierici (mesotelina e osteopontina).

Nella parte anamnestica vengono raccolte le generalità del paziente, l'anamnesi patologica remota e prossima, con particolare riguardo alle malattie a carico dell'apparato respiratorio e le abitudini voluttuarie come il tabagismo, valutandone entità e durata. Particolare attenzione viene dedicata alla raccolta dell'anamnesi lavorativa mediante un questionario anamnestico specifico recentemente elaborato, che indaga i comparti lavorativi di appartenenza, le mansioni svolte, gli anni di esposizione, l'anzianità lavorativa totale e specifici determinanti di esposizione che permettono di giungere ad una stima semiquantitativa del livello di esposizione di ciascun soggetto.

Viene inoltre effettuata un'attività di *counseling* per i lavoratori che vengono informati sull'esistenza di patologie legate alla esposizione ad asbesto, sulla possibile attività di prevenzione primaria (es. cessazione del fumo), sulla opportunità delle vaccinazioni (antinfluenzali per esempio) e sulla necessità di effettuare un'ulteriore visita in caso di comparsa di nuovi sintomi respiratori per rivalutare la situazione e procedere agli accertamenti del caso.

Gli accertamenti strumentali eseguiti comprendono spirometria basale (spirometro modello Biomedin a campana) e Test del Transfert del CO con l'impiego del metodo del singolo respiro (modello

Biomedin modulo TICO). Viene inoltre eseguito un prelievo ematico per il dosaggio dei marcatori sierici, quali mesotelina e osteopontina. Presso l'U.O. di Radiodiagnostica dell'A.O.U.P. viene eseguita la Radiografia del Torace in due proiezioni (2p) per i lavoratori che non possiedono radiogrammi leggibili con criteri ILO (*International Labour Office*) eseguiti nei due anni precedenti. Gli esami radiologici, una volta effettuati, vengono tutti riesaminati secondo i criteri richiesti dalla Classificazione Radiologica ILO 80, al fine di identificare la presenza di alterazioni pleuroparenchimali compatibili con la pregressa esposizione ad amianto. Per i radiogrammi che pongono dubbi diagnostici, viene consigliata ai pazienti l'esecuzione di TC del Torace a basso dosaggio (LDTC).

La stima dell'entità di esposizione e l'insieme delle indagini effettuate, tenuto conto anche dei fattori extra-professionali, ci permette di stratificare i pazienti in base a diversi livelli di rischio di insorgenza di patologia pleurica o parenchimale, o di progressione, e quindi di pianificare la periodicità per la sorveglianza sanitaria.

Tutti i dati raccolti vengono inseriti in un *database* Access (MS Office), creato ed elaborato appositamente per lo studio MAREL (4).

Gli ex-esposti ad amianto giunti alla nostra osservazione dal 2002 al 2017 per valutazione sanitaria in merito a pregressa esposizione ad amianto sono stati 1740, la maggior parte afferenti dall'Area Vasta ex Nord Est della Regione Toscana, molti dei quali inviati dall'ASL 6 di Livorno e dai patronati

(INCA e INAS), in misura minore dagli specialisti pneumologi e dai medici curanti.(12-13).

In questo studio è stata analizzata una popolazione di 1603 soggetti dei 1740 sorvegliati, il 98,3% risulta di sesso maschile con una età media di 65,8 anni \pm 9,5 anni. La media degli anni di esposizione riscontrata è di 17,8 \pm 8,1. I comparti lavorativi (figura 1) maggiormente rappresentati sono quello chimico (16,4%), cantieristica navale (15,2%), metalmeccanico (13,5%), petrolchimico (11,4%), ceramiche/vetro (10,2%), energia (8,5%), supporto al trasporto marittimo (8,5%), siderurgico (6,8%). Altri settori sono quello edile (5,1%) e quello dei trasporti e comunicazioni (1,7%).

Il 30% del campione, tra i quali figurano tubisti, carpentieri, meccanici, era addetto alla manutenzione di impianti industriali e navali, il 20% operatore d'impianto, il 12% addetto alla manutenzione di impianti elettrici industriali, il 10% saldatore, il 6% portuale. Altre mansioni erano quelle di: addetto antincendio, magazziniere, falegname, idraulico, addetto tappezzeria di carrozze ferroviarie, impiegato (figura 2).

I pazienti sono stati classificati sulla base della presenza o meno di patologia polmonare:

1. patologia polmonare benigna asbesto-correlata (placche e ispessimenti pleurici, asbestosi, versamento pleurico monolaterale, atelettasia rotonda) distinta in pleurica, parenchimale e pleuro-parenchimale;
2. patologia polmonare benigna non asbesto-correlata (BPCO, silicosi, micronoduli ecc.) e

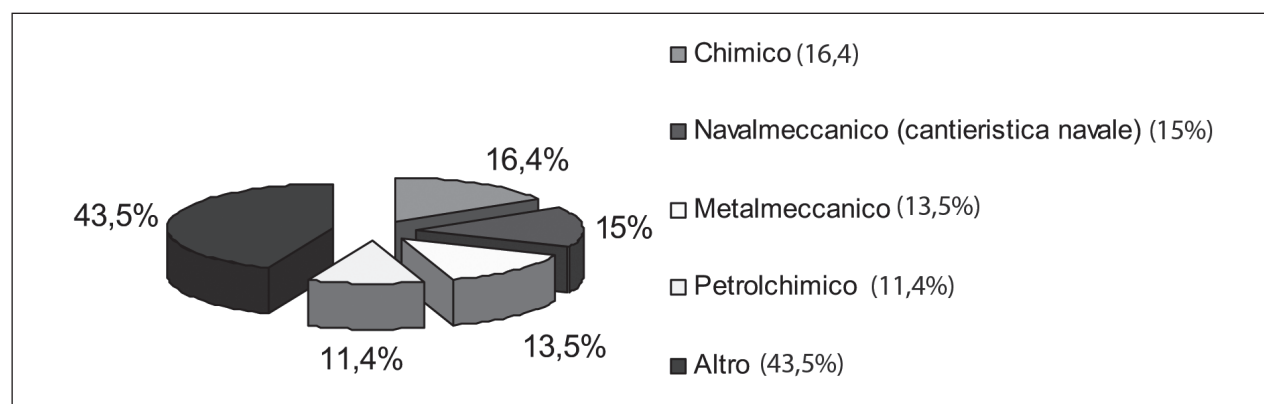


Figura 1 - Settori produttivi maggiormente rappresentati

Figure 1 - Main representative manufacturing areas

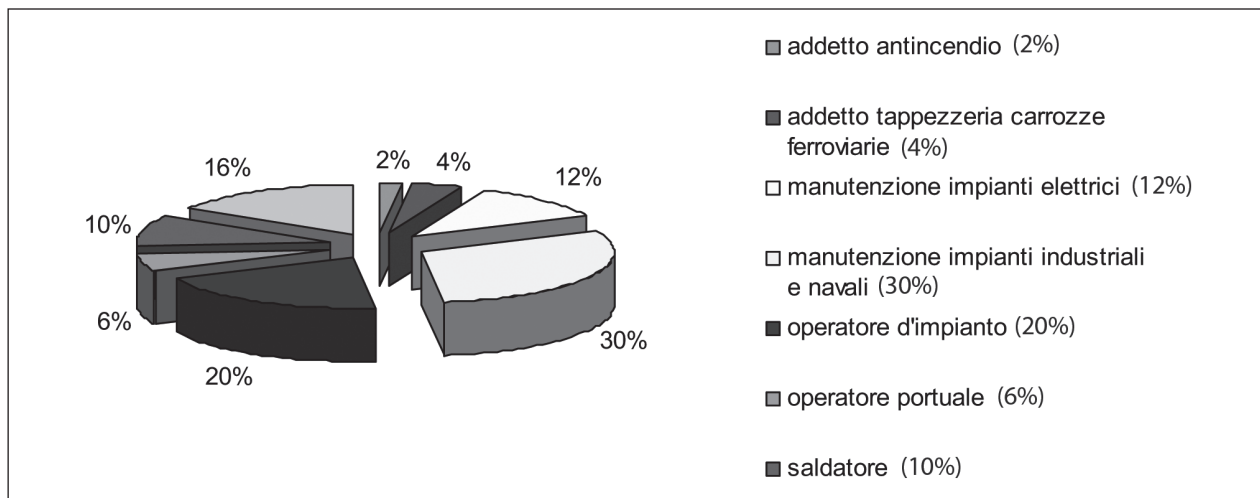


Figura 2 - Rappresentazione delle principali mansioni

Figure 2 - Schematic representation of main jobs

alterazioni della funzionalità respiratoria non correlate all'esposizione e non associate a patologie pleuroparenchimali polmonari (deficit respiratorio, riduzione della diffusione del CO);

3. patologia maligna asbesto-correlata e/o correlabile (mesotelioma pleurico maligno, carcinoma del polmone e carcinoma della laringe);
4. nessuna patologia polmonare.

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando SPSS v.20.0 (Statistical Package for Social Sciences). Tutte le variabili continue come l'età e gli anni di esposizione sono stati analizzati valutando la media e la deviazione standard. Le altre variabili sono state invece descritte mediante i rispettivi valori percentuali. La correlazione tra la media degli anni di

esposizione ad amianto e la presenza di patologia amianto-correlata è stata analizzata utilizzando il test T di Student per campioni non appaiati.

RISULTATI

Per quanto concerne gli ex-esposti afferenti alla nostra Unità operativa fin dal 2002 per una valutazione oggi definita "di primo livello", si rileva che il 42,7% dei soggetti non ha presentato alcuna patologia polmonare, come mostrato nella figura 3. Il 20,2% dei soggetti risulta affetto da patologia polmonare benigna asbesto-correlata: pleurica nell'81,5% dei casi, parenchimale nel 5,4% e pleuro-parenchimale nel 13,2%. Il 36% dei soggetti

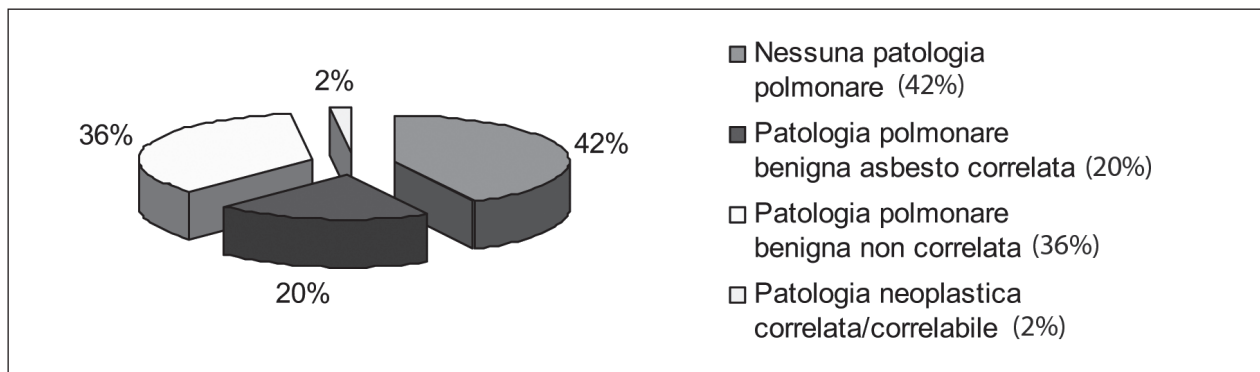


Figura 3 - Principali diagnosi nei lavoratori ex-esposti ad amianto

Figure 3 - Main diagnosis in workers previously exposed to asbestos

è risultato affetto da patologia polmonare benigna non correlata all'esposizione ad asbesto o presenta alterazioni della funzionalità respiratoria non correlate all'esposizione e non associate a patologie pleuroparenchimali polmonari. L'1,9% dei soggetti è risultato affetto da patologia neoplastica correlata e/o correlabile all'esposizione: 1 è risultato affetto da tumore laringeo, 23 sono risultati affetti da tumore polmonare, 7 da mesotelioma pleurico maligno.

Le classi di patologia sono state poi analizzate focalizzando l'attenzione sulle inferenze fra le patologie riscontrate e gli anni di esposizione, i settori lavorativi e gli altri possibili determinanti.

È stata riscontrata una maggior prevalenza di soggetti affetti da patologia pleurica benigna correlata ad amianto rispetto ai soggetti sani esposti per i settori navalmeccanico, chimico e metalmeccanico ($p < 0,05$), come mostrato in figura 4.

Come atteso, la media degli anni di esposizione correla significativamente con la presenza di patologia benigna pleurica amianto-correlata (figura 5) rispetto al gruppo senza alcuna patologia polmonare (21,3 vs 16,2 anni rispettivamente, $p < 0,05$).

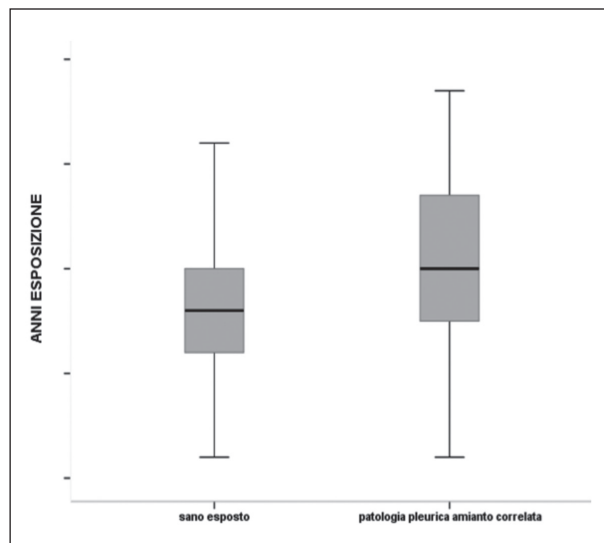


Figura 5 - Correlazione tra la media degli anni di esposizione ad amianto e la presenza di patologia amianto correlata.

Figure 5 - Correlation between mean of years of exposure and presence of asbestos-related disease

L'abitudine tabagica correla con entrambe le classi di patologia polmonare benigna (correlata e non correlata all'esposizione ad amianto) ($p = 0,002$)

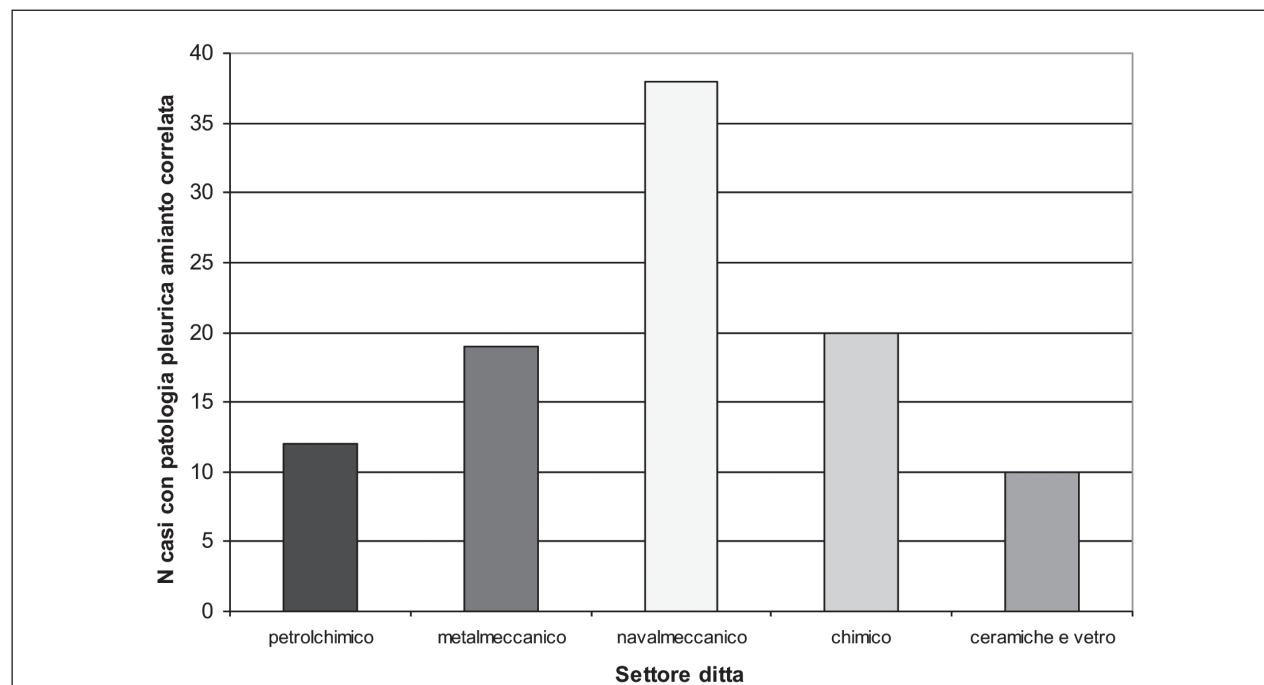


Figura 4 - Prevalenza della patologia amianto-correlata nei settori produttivi presi in esame

Figure 4 - The prevalence of asbestos-related disease in the studied manufacturing area

e con l'alterazione della funzionalità respiratoria ($p=0,007$).

Sono stati inoltre analizzati i referti delle spirometrie e dei TICO cui sono stati sottoposti gli esposti come previsto dal protocollo di sorveglianza sanitaria. Su un totale di 1089 spirometrie effettuate presso la nostra struttura il 69,8% risulta nella norma, mentre il 14,4% evidenzia un deficit respiratorio restrittivo, il 5,4% un deficit ostruttivo e il 3,0% un deficit misto. Su un totale di 1078 TICO il 78,9% risulta nella norma, il 12,5% ridotto con KCO normale e il 7,6% ridotto con KCO ridotto.

Infine è stata focalizzata l'attenzione sui referti dell'esame TC del torace ed in particolare sulle diagnosi di noduli polmonari. In accordo con i dati della letteratura attuale, il 6,9% della popolazione studiata (75 casi) presenta noduli polmonari non calcifici, dei quali 55 di diametro tra 6-9 mm e 20 di diametro ≥ 10 mm. Tali soggetti sono stati seguiti in *follow-up* secondo quanto previsto dalla letteratura.

Per i soggetti invece pervenuti presso la nostra struttura dai Servizi territoriali per una valutazione "di secondo livello", sono state effettuate 19 TAC Torace per la diagnosi differenziale per la patologia polmonare asbesto-correlata, indirizzando poi gli stessi pazienti verso il percorso multidisciplinare dedicato all'interno dell'Azienda.

DISCUSSIONE

Le esperienze di sorveglianza sanitaria dei soggetti con pregressa esposizione sono poco numerose e non esiste a tutt'oggi un indirizzo di riferimento comune sia a livello nazionale che internazionale.

Diversi sono stati i tentativi di monitorare gruppi di lavoratori e pensionati ex-esposti ad amianto, ma solo pochi hanno previsto un programma attivo comprendente iniziative per la cessazione del fumo di sigaretta o per una corretta informazione sui rischi legati all'amianto; più frequentemente si è trattato di indagini finalizzate unicamente alla registrazione degli "eventi". Allo stato attuale delle conoscenze, la sorveglianza sanitaria degli ex-esposti ad amianto può essere utilizzata a fini:

- etico-sociali, rendendo l'ex-esposto pienamente consapevole relativamente al rischio di accadimento di patologie asbesto-correlate, ed alla

possibilità di ridurre il rischio di contrarre quelle stesse patologie riducendo eventuali concomitanti esposizioni a fattori di rischio (es. fumo di tabacco);

- medico-assicurativi e medico-legali, consistenti in: (i) una tempestiva certificazione all'Istituto assicuratore di malattia professionale nel caso venga identificata una patologia correlata all'amianto; (ii) un'assistenza nelle fasi di valutazione del caso;
- di ricerca epidemiologica, poiché le informazioni raccolte possono produrre una migliore conoscenza dell'estensione e del livello di esposizione ad amianto nel mondo del lavoro.

Con l'accumulo nel tempo di evidenze clinico-anamnestiche si sono progressivamente evidenziati settori lavorativi nei quali in passato non era nota un'esposizione ad amianto (ad es. molte attività manutentive sono oggi riconosciute tra le attività a rischio, ma non lo erano fino a due decenni fa). Da non sottovalutare infine il ruolo che può essere svolto dalla partecipazione volontaria di lavoratori ex-esposti in studi longitudinali o *cross-sectional* per la validazione di marcatori biologici che potrebbero essere utilizzati nella diagnosi precoce o nella valutazione prognostica di patologie amianto-correlate.

Al contrario, allo stato attuale delle conoscenze la sorveglianza sanitaria degli ex-esposti ad amianto non può essere utilizzata a fini:

- di prevenzione primaria, in quanto trattasi di soggetti esposti nel passato e per i quali non è possibile modificare la storia di esposizione ad amianto, anche se è possibile ridurre alcuni rischi aggiuntivi (es. fumo);
- di vera e propria prevenzione secondaria, poiché non sono disponibili come per gli *screening* oncologici e non oncologici, singole indagini sanitarie in grado di modificare la storia naturale delle singole malattie asbesto-correlate.

Occorre comunque sottolineare che è possibile effettuare una diagnosi precoce delle principali patologie non neoplastiche correlate all'amianto (2) e in alcuni casi per il tumore del polmone. Per l'asbestosi è possibile, attraverso la sorveglianza sanitaria, giungere ad una diagnosi precoce della malattia, permettendo l'adozione di provvedimenti di prevenzione terziaria utili a limitare un inopportuno

aggravamento della funzionalità respiratoria dovuto ad altre cause sia professionali (es. esposizione ad altre polveri minerali) sia extraprofessionali (es. fumo di tabacco).

In questo ambito è importante sottolineare come all'interno della nostra Azienda Ospedaliero-Universitaria si sia sviluppato un percorso multidisciplinare per la definizione dei casi clinici con sospetta interstiziopatia. Infatti fin dal 2011 (15), raccogliendo le indicazioni delle principali società scientifiche dell'ambito respiratorio (ATS, ERS, JRS, ALAT), condivise più recentemente anche dalla SIML (Società Italiana di Medicina del Lavoro), a proposito della diagnosi e gestione della patologia polmonare interstiziale, si è creato un gruppo di lavoro multidisciplinare formato da diversi specialisti: pneumologo, radiologo, anatomopatologo, chirurgo toracico e medico del lavoro che a cadenza quindicinale discute le diagnosi differenziali tra forme primarie e secondarie (16). In tale gruppo vengono discussi anche i casi di interstiziopatia polmonare che si evidenziano negli ex-esposti, al fine di definire la natura primaria o secondaria della patologia, con un sensibile miglioramento della qualità della diagnosi.

Per quanto riguarda l'utilizzo di tecniche di diagnosi precoce delle patologie neoplastiche:

- per il mesotelioma pleurico (MPM) esse hanno attualmente una valenza solo di ricerca, costituendo un fondamentale strumento per ottimizzare il risultato di nuove tecniche terapeutiche basate su approcci multidisciplinari, in fase di sperimentazione (3, 6-8). È da rilevare comunque che, a dispetto dei dati di letteratura basati su casistiche dei precedenti decenni sottoposte a terapie dell'epoca, è oggi osservabile con sempre maggior evidenza, se non una franca riduzione della mortalità, almeno un miglioramento della sopravvivenza in associazione ad una qualità di vita non ipotizzabile precedentemente;
- per il tumore del polmone, i recenti risultati dello studio di *screening* del cancro polmonare negli USA che ha evidenziato come la LDCT (Low-Dose Computed Tomography) riduca in modo significativo la mortalità in gruppi selezionati di ex fumatori (età: 55-74 anni; fumo 30 *pack/years*), nonché l'aggiornamento dei Criteri di Helsinki per la diagnosi e l'attribuzione delle

patologie amianto-correlate (2, 14), apre nuove prospettive di discussione in merito proprio all'utilizzo della LDCT. Ad oggi non sono stati condotti trials clinici randomizzati su gruppi di ex-esposti, tuttavia una storia significativa di esposizione ad amianto e abitudine tabagica (30 *pack/years*) consente di identificare i soggetti ad elevato rischio di sviluppare tumore polmonare. Tuttavia, alla luce delle recenti evidenze scientifiche, si ritiene che un mirato programma di sorveglianza sanitaria che prevedesse LDCT al posto della radiografia del torace potrebbe essere appropriato (10).

I casi in cui è stata posta diagnosi di patologia di carattere neoplastico sono stati inseriti nel percorso multidisciplinare presente all'interno dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria, dove una *équipe* composta in prima fase dal gruppo Oncologico toracico e quindi dal gruppo Oncologico Multidisciplinare opera con un nuovo standard di qualità caratterizzato da:

- *efficacia*: diagnosi oncologica precoce e adeguatezza dei trattamenti;
- *efficienza*: riduzione dei tempi di diagnosi, stadiazione, trattamento;
- *servizio*: facilità di accesso al centro, centralità del paziente che trova tutto il necessario nella stessa struttura (*all-in-one*).

Per quanto concerne il mesotelioma pleurico, in particolare, il centro Universitario di Pisa è uno dei tre centri di eccellenza accreditati dalla Regione Toscana per cui è stato sviluppato un percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) dedicato.

CONCLUSIONI

La nostra esperienza ha fornito un interessante spaccato dello stato di salute attuale nella coorte di lavoratori ex esposti all'amianto in sorveglianza sanitaria presso l'AOUP. Ha evidenziato l'importanza della sorveglianza sanitaria che, tra l'altro, offre la possibilità di diagnosticare non solo patologie amianto-correlate, ma anche altre patologie polmonari non correlabili alla pregressa esposizione ma comunque meritevoli di *follow-up*. Questa esperienza ribadisce quindi l'importanza di effettuare una corretta informazione sui vantaggi di una sor-

veglanza attiva. Nel prossimo futuro la predisposizione dei protocolli di sorveglianza sanitaria per gli ex-esposti dovrà tenere in considerazione le nuove frontiere della biologia molecolare, con i promettenti panel di biomarcatori precoci oggi in sperimentazione e le nuove metodiche impiegate nelle indagini radiologiche, che comportano un minor rischio di esposizione indebita a radiazioni ionizzanti.

GLI AUTORI NON HANNO DICHIARATO ALCUN POTENZIALE CONFLITTO DI INTERESSE IN RELAZIONE ALLE MATERIE TRATTATE NELL'ARTICOLO

BIBLIOGRAFIA

1. American Thoracic Society. Diagnosis and initial management of non malignant disease related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 170: 691-715
2. Amianto asbestosi e cancro: I criteri di Helsinki per la diagnosi e attribuzione. 2014 Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health. 2014 www.ttl.fi/hcuasbestos.
3. Bonotti A, Foddìs R, Landi S, et al: A Novel Panel of Serum Biomarkers for MPM Diagnosis. *Dis Markers*. 2017; 2017: 3510984. doi: 10.1155/2017/3510984. Epub 2017 Feb 28
4. Campo G, Mattioli S, Cocco P, et al: Il progetto MAREL: la rete di ambulatori specialistici di Medicina del lavoro per il monitoraggio delle malattie e dei rischi emergenti sul lavoro. *G Ital Med Lav Erg* 2016; 38: 243-245
5. Cristaudo A, Foddìs R, Buselli R, et al: Medical surveillance of workers previously exposed to asbestos. *Med Lav* 2006; 97: 475-481
6. Cristaudo A, Bonotti A, Simonini S, et al: Combined serum mesothelin and plasma osteopontin measurements in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1587-1593
7. Cristaudo A, Bonotti A, Simonini S, et al: Soluble markers for diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Biomark Med* 2011; 5: 261-273
8. Cristaudo A, Bonotti A, Simonini et al: Combined serum mesothelin and plasma osteopontin measurements in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2011b; 6: 1587-1593
9. Delibera 396/2016 Regione Toscana: Linee di Indirizzo per la sorveglianza sanitaria degli ex esposti ad amianto. Regione Toscana
10. Fitzgerald N, Flanagan W, et al: Eligibility for low-dose computerized screening among asbestos- exposed individuals. *Scand J Work Environ Health* 2015; 41: 407-412
11. Guglielmi G, DiPalma N, Buselli R, et al: L'esperienza della Medicina del Lavoro della Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana nella sorveglianza sanitaria degli ex -esposti ad amianto. Atti Convegno: Le Patologie correlate all'amianto e la sorveglianza sanitaria degli ex esposti, Pisa 21-22 Aprile 2005. Pisa: Grafiche Caroti, 2005: 79-85
12. Guglielmi G, Foddìs R, Simonini S, et al: L'esperienza della medicina del lavoro della azienda ospedaliera universitaria pisana nella sorveglianza sanitaria degli ex esposti ad amianto. Atti del Convegno: La sorveglianza sanitaria degli ex-esposti e le patologie correlate all'amianto: up-date sui marcatori biologici e le novità diagnostico-terapeutiche, Pisa 11 Aprile 2008. Pisa: Grafiche Caroti, 2008: 145-152
13. Guglielmi G, Pantani E, Pistelli A et al: Sorveglianza sanitaria degli ex esposti ad amianto presso l'ambulatorio di Medicina del Lavoro di Pisa: risultati ed aspetti critici. Atti del Convegno: L'amianto e le patologie amianto correlate: diagnosi, terapia e sorveglianza sanitaria degli ex esposti, Pisa 21-22 settembre 2015. Pisa: Grafiche Caroti, 2016: 123-129
14. Kjuus H, Vehmas T, et al: Controlli successivi sui lavoratori esposti all'amianto e la diagnosi delle malattie da amianto non maligne 2014 Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health. 2014 www.ttl.fi/hcuasbestos
15. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al: An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824
16. SIML Documento di Consenso su asbesto e silice. In Press