

Un caso di neoplasia polmonare asbesto-correlata: criticità e discussione medico-legale del caso

A case of asbestos-related lung cancer: critical analysis and discussion of the medico-legal aspects

Dario MAZZARELLA¹, Pasquale BUONGIORNO², Pasquale VIETRI³

Affiliations

¹ Direzione territoriale di Caserta, INAIL, Caserta. E-mail: d.mazzarella@inail.it

² Direzione territoriale di Salerno, INAIL, Salerno. E-mail: p.buongiorno@inail.it

³ Istituto di Medicina Legale, Università Federico II di Napoli, Napoli. E-mail: vietri.pasquale.1990@gmail.com

Corresponding author

Dario Mazzarella. Direzione Territoriale di Caserta. Piazzale E. Maiorana, 81100 Caserta (CE). E-mail: d.mazzarella@inail.it

Dario Mazzarella et al. Published by Edizioni FS.

This article is published under the **Creative Commons Attribution (CC BY 4.0)** licence. Anyone may reproduce, distribute, translate and create derivative works of this article (for both commercial and non-commercial purposes), subject to full attribution to the original publication and authors. The full terms of this licence may be seen at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode>.

Authors declare that the paper has not been submitted elsewhere and is not under consideration by other journals.

Authors contributions: MB drafted the manuscript. TB and DAM revised the paper. All authors contributed equally to reviewing the manuscript and approved the final version of the paper.

Conflict of interests: none declared

Cite this article as: Mazzarella D, Buongiorno P, Vietri P. Un caso di neoplasia polmonare asbesto-correlata: criticità e discussione medico-legale del caso. *G Ital Psicol Med Lav.* 2021;1(1):85-94

Key words: Asbestos; adenocarcinoma; INAIL; lung cancer; medico-legal evaluation; occupational disease.

Abstract

Asbestos is a naturally occurring fibrous silicate mineral. There are six types, all of which are composed by long and thin fibrous crystals that can be released into the atmosphere by abrasion and other processes. Asbestos-related diseases include malignant conditions such as pleural and peritoneal mesothelioma and lung cancer, and possibly ovarian and laryngeal cancers. Nonmalignant asbestos diseases include asbestosis, chronic obstructive pulmonary disease, pleural plaques, pleural thickening, pleural effusion and atelectasis.

We present a case of asbestos-related lung cancer (adenocarcinoma originating in the right lower lobe) in a carpenter employed for fifteen years (from 1966 to 1981) in a train carriage manufacture. We analyzed the occupational history of the worker, and carried out a critical analysis of diagnostic criteria needed to recognize the causal relationship between exposure and disease, in the context of the medical examination for worker's compensation claim. The medico-legal evaluation made by the Medical Director employed at the Italian National Institute for Insurance against Accidents at work and occupational diseases (INAIL) resulted in the recognition of the disease as asbestos-related occupational cancer. In this case report, the occupational history, the presence of pleural plaques that are a pathognomonic indicator of exposure to asbestos, were sufficient for its recognition as an occupational disease related to asbestos, despite the concausal role played by cigarette smoking.

Riassunto

Il termine amianto, o asbesto, è utilizzato per indicare sei diversi minerali della classe dei silicati. In Italia l'utilizzo dell'amianto è vietato dal 1992 in quanto noto cancerogeno ma, negli anni precedenti è stato ampiamente utilizzato per le sue proprietà isolanti e di resistenza. L'esposizione ad asbesto risulta correlata a patologie non neoplastiche, quali fibrosi polmonare, placche pleuriche e asbestosi, e patologie neoplastiche come mesotelioma pleurico, pericardico e peritoneale, adenocarcinoma polmonare, tumore della laringe e dell'ovaio. Viene proposto un case report di neoplasia professionale polmonare (adenocarcinoma del lobo inferiore destro) in un carpentiere impiegato per quindici anni (dal 1966 al 1981) nel settore dell'allestimento dei vagoni ferroviari, attribuita ad esposizione ad amianto. E' stata ricostruita la storia del lavoratore con un'analisi critica dei criteri diagnostici. I dati sono stati ridiscussi alla luce delle conoscenze medico-legali attuali, per il riconoscimento della patologia in ambito assicurativo INAIL. In questo caso, è stata riconosciuta la neoplasia polmonare come di origine professionale, grazie alla ricostruzione dell'esposizione lavorativa, alla presenza di placche pleuriche quale segno radiologico patognomico di esposizione alle fibre di amianto, nonostante il ruolo concausale esercitato dal fumo di sigaretta.

INTRODUZIONE

Con il termine amianto si indicano i seguenti minerali appartenenti alla classe dei silicati: actinolite, amosite, antofillite, crisotilo, crocidolite e tremolite. In base alla composizione chimica, questi silicati sono suddivisi in due gruppi: i silicati che contengono calcio e magnesio sono detti anfiboli e comprendono actinolite, amosite (“amianto bruno”), antofillite, crocidolite (“amianto blu”) e tremolite; il crisotilo (“amianto bianco”), invece, è un silicato di magnesio che appartiene al gruppo del serpentino [1, 2]. Fino al 1930, sono state usate quantità relativamente ridotte di amianto (338.783 tonnellate nel 1930), ma i quantitativi sono andati progressivamente aumentando nei decenni successivi fino a raggiungere 5.159.000 tonnellate nel 1978 [3]. Il basso costo e il fatto che l’amianto sia molto resistente alla degradazione e al calore ne hanno favorito il successo commerciale. È stato usato per moltissime applicazioni industriali e civili. Le fibre che si ottengono per macinazione del minerale possono essere filate per produrre tessuti resistenti al fuoco. Un settore che ha fatto largo uso dell’amianto è l’edilizia che ne ha sfruttato le proprietà di isolante termico e acustico.

L’impiego di questo materiale è stato ampiamente diffuso per le sue caratteristiche di utilità tecnica fino al momento del divieto di legge che risale al 1992 [4].

La pericolosità dell’amianto è legata alla liberazione di fibre nell’aria e alla inalazione delle stesse. Quando vengono inalate, le fibre entrano in profondità nei polmoni ed essendo resistenti alla degradazione non vengono eliminate. La presenza delle fibre crea uno stato di infiammazione persistente e il processo di sviluppo del mesotelioma (periodo di latenza) può variare da 25 a 50 anni dall’inizio dell’esposizione all’amianto [5–7].

Attualmente le solide evidenze scientifiche fra esposizione nel lungo periodo e sviluppo di patologie asbesto correlate fanno sì che vi sia una consapevolezza maggiore nella tutela della salute dei lavoratori; ciononostante, le

pregresse esposizioni rappresentano ancora un problema di salute occupazionale in quanto contribuiscono a elevare l’incidenza delle malattie neoplastiche (in particolare di quelle del sistema respiratorio) in molte categorie di lavoratori, ormai in pensione [8]. Nel caso riportato vi è la storia clinica di C.C., falegname specializzato come allestitore dei vagoni del treno, deceduto per patologia oncologica.

CASO CLINICO

Il Sig. C.C. nato nel 1949 e deceduto nel 2018 per adenocarcinoma polmonare al IV stadio con metastasi ossea del femore destro, ha lavorato come apprendista e falegname specializzato nell’allestimento dei vagoni del treno dal 1966 al 1977 e, successivamente, presso la stessa ditta (che aveva cambiato denominazione), all’interno degli stessi ambienti di lavoro, con mansione di falegname allestitore delle carrozze ferroviarie fino all’epoca del pensionamento (2001). Solo negli ultimi anni ha svolto attività con gli adeguati dispositivi di protezione individuale. L’Istituto previdenziale adito ha riconosciuto i benefici previdenziali per l’esposizione all’amianto dal marzo 1966 al dicembre 1981.

Anamnesi familiare negativa per patologie oncologiche /polmonari.

Il lavoratore presenta storia clinica di BPCO, fumatore di 20 sigarette/die per 50 anni, dal 2010 è stato sottoposto a programma di follow up con TC torace senza mezzo di contrasto per diagnosi di placche pleuriche calcifiche.

In data 16/02/2018, la TC torace senza mdc evidenziava “grossolano addensamento parenchimale al segmento posteriore del lobo inferiore destro di 4,5 cm di diametro e stria di raccordo con la pleura parietale, con tumefazioni linfonodali in sede ilo-mediastinica”. La PET-TC eseguita il 02/03/2018 evidenziava “area subpleurica di intensa attività metabolica in corrispondenza della regione basale posteriore del lobo inferiore del polmone destro... il contiguo piano pleurico costale appare lievemente inspessito e metabolicamente iperattivo”.

In data 06/03/2018, il paziente ha effettuato

fibrobroncoscopia con evidenza al bronco lobare inferiore di “riduzione di calibro del segmento basale inferiore per compressione ab estrinseco ricoperto da mucosa edematosa”. In data 08/03/2018, dopo agobiopsia TC guidata al torace si evidenzia un referto istologico con diagnosi di presenza di cellule neoplastiche riferibili a metastasi di adenocarcinoma. In data 08/03/2018 nel referto istologico si legge: “secondo il quadro morfologico, alla caratterizzazione immunofenotipica, si osservano alcune cellule epiteliali atipiche (pan ck positive)”.

DISCUSSIONE

L'esposizione ad asbesto rappresenta un serio rischio per l'insorgenza di mesotelioma e neoplasia polmonare. Il rapporto tra l'esposizione ad asbesto e neoplasia polmonare in letteratura è ben conosciuto [9]. Sebbene l'adenocarcinoma è stato evidenziato in diversi studi come la forma di neoplasia polmonare con maggiore prevalenza, la revisione di letteratura da parte di Nielsen e collaboratori non ha mostrato differenze nella sede, nel tipo cellulare e nella prognosi tra le neoplasie polmonari indotte da asbesto e quelle che non lo sono [10]. La presenza di placche pleuriche dimostra una precedente esposizione ad asbesto ma non rappresenta una condizione precancerosa. L'asbestosi, tuttavia, causata da un'elevata esposizione ad amianto è stata associata in letteratura ad un aumentato rischio di sviluppare neoplasie polmonari [10]. Tutte le tipologie di asbestosi risultano essere associate alle neoplasie polmonari [10].

I fumatori affetti da asbestosi hanno anche un rischio maggiore di sviluppare neoplasie polmonari rispetto ai non fumatori. Anche se il fumo di sigaretta è il principale fattore di rischio per le neoplasie polmonari, la sua interazione con l'asbesto non è completamente chiara. Alcuni studi evidenziano un effetto moltiplicativo, altri studi suggeriscono un modello di tipo additivo [11–14].

Al fine di poter accertare se la causa di morte possa essere riconducibile a patologia professionale, è necessario analizzare una serie di dati desumibili dalla storia clinica, dalla

anamnesi, dall'iter diagnostico strumentale e da una razionale valutazione medica del quadro in esame. Nello specifico è necessario verificare se il caso oggetto di studio soddisfi i criteri del nesso causale:

1. Certezza diagnostica della malattia neoplastica: nel caso in esame, dall'anamnesi C.C, sino al 2008, è stato fumatore con una media di 1 pacchetto al giorno, a seguito di una febbre serotina resistente agli antipiretici sopraggiunta nel febbraio del 2017 viene ricoverato e vengono effettuati gli accertamenti clinici, strumentali e laboratoristici descritti sopra, che hanno consentito di giungere alla diagnosi certa di *adenocarcinoma del lobo inferiore polmonare destro con metastasi linfonodali mediastiniche e metastasi ossea singola al femore destro, trattata con radioterapia*. Nel caso in esame è soddisfatto il criterio di certezza diagnostica in quanto il quadro anamnestico, i riscontri radiografici istologici, istochimici molecolari hanno confermato una patologia riconosciuta in letteratura come asbesto correlata.
2. Potere cancerogeno della sostanza in esame: Le evidenze scientifiche relative alla cancerogenicità dell'amianto sono ben solide e strutturate tanto da aver comportato adeguamenti nelle normative relative all'igiene sul lavoro e ai benefici previdenziali; nel caso in esame il periodo di esposizione è precedente al 1992, data della messa al bando dell'amianto in Italia.
3. Presenza della sostanza sui luoghi di lavoro: è necessario comprendere compiutamente la natura della mansione svolta nell'epoca storica di riferimento, risalire agli oneri e ai rischi che questa ha comportato e capire se la stessa abbia o meno generato occasioni di esposizione al minerale; segue, quindi, la valutazione nello specifico della igiene dei luoghi di lavoro, utilizzando, se esistenti, i documenti di rischio redatti a seguito di campionamenti ambientali sul luogo di lavoro. Bisogna comprendere se gli spazi in cui sono state svolte le rilevazioni siano gli stessi frequentati dal dipendente e se la risposta è affermativa bisogna capi-

re il tempo di permanenza medio nei vari ambienti in cui poteva essere presente l'amianto e se era adeguatamente munito di DPI. Nel caso oggetto di studio, il lavoratore risulta essere stato esposto all'amianto con la mansione di falegname allestitore come si evince dalla consultazione della pratica redatta dall'Istituto assicuratore il 03/10/1996. Il periodo di esposizione all'amianto è compreso dal 28/03/66 al 31/12/1981 [15].

4. Criterio cronologico: è noto che il periodo di latenza dell'adenocarcinoma non è univoco né si è in grado di predirlo con certezza nel singolo paziente a causa dell'influenza di numerosissimi fattori di confondimento [16]. Per quanto concerne le placche pleuriche, queste lesioni, pur essendo patognomoniche di esposizione ad amianto, non sono però dose-dipendenti; esse sono spesso asintomatiche e repertate come incidentali nelle indagini effettuate per altre finalità; recenti studi hanno sottolineato come la presenza di placche pleuriche estese sia da attribuire al rinvenimento di frammenti asbestosici nel contesto delle vie respiratorie e che in relazione alla concentrazione riscontrata ci sia una forte predisposizione allo sviluppo in un secondo momento di patologie tumorali [17]. È stata proposta una classificazione (ICO-RED) basata sulla TC ad alta risoluzione per monitorare le lesioni toraciche associate a tutte le pneumoconiosi.
5. Criterio qualitativo e quantitativo sul nesso di causalità: le neoplasie del polmone da causa diversa dall'amianto (fumo, ecc.) non differiscono istologicamente da un tumore amianto correlato pertanto l'esistenza di una relazione causa effetto deve essere posta seguendo criteri scientificamente validi. La difficoltà di attribuzione eziologica del carcinoma del polmone all'amianto è responsabile di accese dispute in sede medico-legale; mentre per il mesotelioma della pleura è ammesso il ruolo causale dell'amianto anche per dosi estremamente basse [18]; per quanto attiene la relazione causa – effetto tra esposizione ad asbe-

sto e neoplasia polmonare, essa si ritiene funzione dell'esposizione cumulata, con una stima di aumento del rischio pari all'1% per ogni fibra/ml-anno di esposizione [19]. Per parlare di eziologia certa si rendono necessari indicatori biologici di esposizione pregressa (corpuscoli d'asbesto e fibre di asbesto) la presenza dei quali oltre a indicare la avvenuta esposizione permettono di quantificare l'esposizione stessa e di stimare un rischio di malattia neoplastica, soprattutto in assenza di una concomitante patologia asbesto correlata quale l'asbestosi. Da queste premesse si deduce facilmente che l'impiego di metodiche semi invasive quali la fibrobroncoscopia con raccolta di liquido proveniente dal lavaggio bronco-alveolare o francamente invasive quali la biopsia transbronchiale permetterebbero di definire meglio l'effettivo carico polmonare di fibre; tali procedure sono spesso indispensabili qualora vi sia il sospetto di una malattia neoplastica asbesto correlata [20]. I criteri di Helsinki del 1997 raccomandano di esprimere la dose cumulativa di esposizione come fibre-anno/cm³ e sottolineano come la ricerca delle fibre di amianto e dei suoi corpuscoli sia nel tessuto polmonare che nel liquido ottenuto mediante lavaggio bronco-alveolare possa essere un utile strumento per valutare l'avvenuta esposizione ed eventualmente integrare le informazioni ottenute all'anamnesi professionale [20]. A tal proposito, secondo le raccomandazioni del 1997, devono essere considerati come soggetti che con elevata probabilità hanno avuto una pregressa esposizione ad amianto [21] gli individui che presentano una o più delle seguenti condizioni: a) più di 0,1milioni di fibre di anfibolo (> 5 µm) per grammo di tessuto polmonare secco, b) più di 1 milione di fibre di anfibolo (> 1 µm) per grammo di tessuto polmonare secco misurate mediante microscopia elettronica, c) più di 1.000 corpuscoli di amianto per grammo di tessuto polmonare secco (100 corpuscoli di amianto per grammo di tessuto umido); d) più di 1 corpuscolo di

amianto per millilitro di liquido derivante da lavaggio bronco-alveolare misurato mediante microscopia ottica. In aggiunta alle summenzionate indicazioni per l'identificazione delle persone esposte ad amianto il documento di consenso si è occupato anche di fornire appropriate linee guida per la diagnosi di asbestosi, dei danni pleurici, del mesotelioma e del tumore del polmone. L'aggiornamento dei criteri di Helsinki del 2014 non rappresenta una rivalutazione sistematica dei criteri stabiliti nel 1997, ragione per la quale la maggior parte delle indicazioni originali è rimasta invariata. Tuttavia, in questo documento, tenendo conto dei cambiamenti occorsi negli ultimi anni nell'ambito della pratica medica e dei sistemi di classificazione e considerando i più recenti sviluppi delle metodologie diagnostiche, vengono fornite delle nuove indicazioni operative inerenti a specifiche aree tematiche. In questo contesto l'aggiornamento dei Criteri di Helsinki del 2014 raccomanda di effettuare tale tipologia di screening nelle seguenti categorie: a) lavoratori con qualsiasi esposizione all'amianto e abitudine al fumo uguale ai criteri di ammissione dello studio nLST; b) lavoratori con un'esposizione all'amianto (con o senza abitudine al fumo) che da sola o insieme al fumo causi un rischio stimato di tumore del polmone uguale a quello stabilito nei criteri di ingresso dello studio nLST [21]. Nei Criteri di Helsinki del 2014 viene inoltre ribadita l'opportunità di effettuare la sorveglianza medica periodica nei soggetti con pregressa esposizione ad amianto. Il follow up dovrebbe essere organizzato a livello nazionale e fornire dati utili alla ricerca scientifica, tenere conto dell'intensità e della durata dell'esposizione ed essere realizzato prioritariamente nei gruppi a elevato rischio. In linea di massima i controlli (esame spirometrico e somministrazione di questionari strutturati per la valutazione dell'esposizione e dei sintomi) dovrebbero proseguire fino a 30 anni dopo la cessazione dell'esposizione ed essere effettuati ogni 3/5 anni (in funzio-

ne dell'entità dell'esposizione, del tempo trascorso dalla cessazione dell'esposizione e dell'età del lavoratore). Infine, è importante sottolineare che l'aggiornamento dei Criteri di Helsinki del 2014 [21, 22] ha stabilito delle nuove indicazioni operative e suggerito adeguamenti in merito alle seguenti aree di interesse: a) tipologie di cancro polmonare attribuibili all'esposizione all'amianto; b) criteri istologici dell'asbestosi; c) biomarcatori per la diagnosi istopatologica di mesotelioma maligno; d) biomarcatori per lo screening e la diagnosi precoce del mesotelioma; e) marcatori per l'attribuzione di esposizione all'amianto nel tumore del polmone. Pertanto le novità introdotte dall'aggiornamento dei Criteri di Helsinki [23, 24] dimostrano la necessità di continuare ad effettuare un'intensa attività di ricerca scientifica in merito alle patologie amianto-correlate e ai criteri per la diagnosi e l'attribuzione in rapporto all'esposizione.

6. Criterio modale sul nesso di causalità: è stato rispettato il criterio in esame in quanto è presente esposizione a fibre di amianto, sono presenti placche pleuriche parietali alla TC del torace antecedenti alla diagnosi di adenocarcinoma e fibrosi polmonare asbesto correlata. Il criterio del nesso di causalità è sostenuto dalle evidenze scientifiche relative all'effetto dell'esposizione cumulativa ad amianto e rischio di tumore del polmone. La maggior parte degli studiosi è concorde nel ritenere che esista una relazione lineare tra la quantità totale di fibre di amianto respirate durante la vita (la cosiddetta dose cumulativa) e il rischio di tumore del polmone. Si assume, inoltre, che si tratti di una relazione senza soglia, ovvero dove anche una piccola esposizione sia associata a un aumento del rischio [24, 25]. Tali assunzioni si basano sui risultati di modelli matematici derivati dalla teoria della cancerogenesi multistadiale [26]. Tradizionalmente si è assunto che l'amianto agisca principalmente nelle ultime fasi di sviluppo del tumore del polmone, quella che storicamente veniva

chiamata «fase di promozione» [27]. Una recente metanalisi ha confermato una relazione lineare tra esposizione cumulativa ad amianto e rischio di tumore polmonare [28]. Inoltre, lo studio ha mostrato l'esistenza di aumentato rischio per tumore polmonare anche per livelli di esposizione relativamente bassi (dell'ordine di 4 fibre-anno/ml, equivalente all'esposizione cumulativa di una persona esposta a 0,15 fibre/ml per 27 anni), supportando l'assunzione che, perlomeno ai livelli di esposizione riscontrati in ambito lavorativo negli anni in cui ha operato il lavoratore oggetto di studio, non vi sia una soglia al di sotto della quale l'amianto non eserciti un effetto cancerogeno.

7. Criterio dell'esclusione delle altre cause: in relazione a questo aspetto è bene considerare che al fine di poter maturare un ricostruzione dei fatti quanto più coerente possibile con la veridicità degli eventi si devono ricostruire le dinamiche fisiopatologiche rispettando il criterio della maggiore probabilità piuttosto che di esclusione di una causa rispetto alle altre; tutto ciò è frutto di procedimento logico e scientifico più adeguato e comunque più coerente con i dati che si desumono dalla realtà fenomenica che si va ad indagare. La relazione di causa effetto tra esposizione ad asbesto e neoplasia polmonare si può ritenere funzione della esposizione cumulativa in base all'aumento di esposizione di ogni fibra/ml annua [28–31]. Il fatto che l'amianto permanga per molto tempo all'interno dell'organismo anche dopo la cessazione dell'esposizione esterna lo rende differente rispetto alla maggior parte degli altri cancerogeni, per i quali la cessazione dell'esposizione esterna corrisponde all'interruzione dell'esposizione a livello dell'organo bersaglio. Si ritiene plausibile che una cessazione dell'esposizione ad amianto si traduca in una graduale riduzione del rischio relativo di tumore polmonare, fino al punto che i livelli di rischio degli ex-esposti diventino paragonabili a quelli degli individui che non sono mai stati esposti.

In generale, infatti, i modelli matematici di cancerogenesi predicono che la cessazione dell'esposizione a un composto che agisce sulle ultime fasi della cancerogenesi si traduce in una brusca riduzione del rischio relativo [26]. Nel caso dell'amianto, è plausibile attendersi che tale riduzione sia più lenta di quanto predetto dai modelli matematici. Non bisogna trascurare, nella valutazione del criterio di esclusione di altre cause, il ruolo del fumo di tabacco, il quale, pur avendo agito in sinergia col cancerogeno occupazionale, non può non essere considerata una delle cause efficienti della patologia neoplastica polmonare.

CONCLUSIONE

Il case report proposto di neoplasia polmonare attribuita a esposizione ad amianto con analisi critica dei criteri diagnostici, con tutti i limiti connessi con la oggettiva difficoltà di ricostruire con esattezza la storia espositiva, permette di dedurre una ragionevole probabilità di danno derivante da esposizione ad amianto associata ad azione sinergica del fumo di sigaretta, in quanto i segni clinici, laboratoristici, strumentali confermano diagnosi di certezza di adenocarcinoma del lobo inferiore polmonare destro in soggetto esposto ad amianto dal 1966 al 1981. Inoltre, a suffragio di ciò, da quanto desumibile dalla storia clinica e dai referti delle indagini strumentali condotte già in epoca precedente lo sviluppo del carcinoma erano presenti placche pleuriche, segno radiologico patognomico di esposizione alle fibre di amianto. Inoltre, vi è evidenza dell'interazione tra fumo e amianto nella genesi del tumore polmonare e l'esistenza di un effetto più che additivo e secondo taluni moltiplicativo tra fumo e amianto nella genesi del tumore polmonare ormai riconosciuto da decenni [31]. Infine, i tumori polmonari amianto-correlati costituiscono un importante e in parte misconosciuto problema di sanità pubblica. Stime accurate dell'esatto numero di tumori polmonari dovuti all'amianto sono difficili da produrre, ed è presumibile che tale numero sia molto maggiore di quello dei mesoteliomi che insorgono spontaneamente nella popolazione

generale [32]. Studi epidemiologici recenti supportano l'opinione, largamente condivisa nella comunità scientifica, che esista una re-

lazione lineare senza soglia tra esposizione cumulativa ad amianto e rischio di neoplasie del polmone.

References

1. World Health Organization (WHO). Asbestos: elimination of asbestos-related diseases. Fact sheet no. 343. Parigi: WHO; 2010.
2. Selikoff IJ, Lee DH. Asbestos and disease. New York: Academic Press; 1978.
3. Marsili Daniela. Salute e sviluppo: il caso dell'amianto nei Paesi in via di sviluppo, Rapporti ISTISAN, 07/20. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007.
4. Ministero della salute. Legge 27 marzo 1992, n.257 (pubblicata sul Suppl. Ord. alla Gazzetta Ufficiale n. 87 del 13 aprile 1992). http://www.salute.gov.it/resources/static/primopiano/amianto/normativa/Legge_27_marzo_1992. (accessed 04/04/2021).
5. Boffetta P. Health effects of asbestos exposure in humans: a quantitative assessment. *Med Lav.* 1998;89(6):471–480.
6. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med.* 2005;48:419–431.
7. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, et al. The global burden of non-malignant respiratory disease due to occupational airborne exposures. *Am J Ind Med.* 2005;48:432–444
8. Chirico F. Health Surveillance in Italian workers formerly exposed to asbestos: a call to action for policy makers. *Ann Ig.* 2016 Sep-Oct;28(5):373–375. doi: 10.7416/ai.2016.2118.
9. Uguen M, Dwitte JD, Marcorelles P, et al. Asbestos-related lung cancers: A retrospective clinical and pathological study. *Mol Clin Oncol.* 2017;7(1):135–139.
10. Nielsen LS, Bælum J, Rasmussen J, et al. Occupational asbestos exposure and lung cancer a systematic review of the literature. *Arch Environ Occup Health.* 2014;69:191–206.
11. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci.* 1979;330:473–490.
12. Lee PN. Relation between exposure to asbestos and smoking jointly and the risk of lung cancer. *Occup Environ Med.* 2001;58:145–153.
13. Erren TC, Jacobsen M, Piekarski C. Synergy between asbestos and smoking on lung cancer risks. *Epidemiology.* 1999;10:405–411.
14. Samet JM, Epler GR, Gaensler EA et al. Absence of synergism between exposure to asbestos and cigarette smoking in asbestosis. *Am Rev Respir Dis.* 1979;120:75–82.
15. INAIL. Amianto. <https://www.inail.it/cs/internet/attivita/prevenzione-e-sicurezza/conoscere-il-rischio/polveri-e-fibre/amianto.html?id1=2443085355664>. (accessed 04/04/2021).
16. Hu JF, Liu YY, Yu YK. Estimation of latency period of lung cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 1994;16(1):18–21.
17. Yusa T, Hiroshima K, Kishimoto T, et al. Significant relationship between the extent of pleural plaques and pulmonary asbestos body concentration in lung cancer patients with occupational asbestos exposure. *Am J Ind Med.* 2015 Apr;58(4):444–455. doi: 10.1002/ajim.22430. Epub 2015 Feb 11.
18. Spigno F, Gentile R, Valente T, et al. Iter diagnostico nelle patologie asbesto correlate, considerazioni a margine di un caso clinico di sospetta neoplasia professionale. *G Ital Med Lav Erg.* 2008;30(4):324–328.
19. Boffetta P. Health effects of asbestos exposure in humans: a quantitative assessment. *Med Lav.* 1998;89(6):471–480.

20. Tossavainen A. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health*. 1997;23:311–316.
21. International agency for research on cancer. Asbestos (chrysotile, amosite, crocidolite, tremolite, actinolite and anthophyllite). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100C. Lione, Francia; 2012.
22. 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*. 2015;41:5–15.
23. Consensus Report. Asbestos, asbestosis and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health*. 1997;23:311–316.
24. De Matteis S, Consonni D, Lubin JH, et al. Impact of occupational carcinogens on lung cancer risk in a general population. *Int J Epidemiol*. 2012;41(3):711–721.
25. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg*. 2000;44(8):565–601.
26. Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods in cancer research. Vol 2 – The design and analysis of cohort studies*. Lyon: IARC; 1987.
27. van der Bij S, Koffijberg H, Lenters V, et al. Lung cancer risk at low cumulative asbestos exposure: meta-regression of the exposure-response relationship. *Cancer Causes Control*. 2013;24(1):1–12.
28. Berman DW, Crump KS. Update of potency factors for asbestos-related lung cancer and mesothelioma. *Crit Rev Toxicol*. 2008;38 Suppl 1:1–47.
29. Ahrendt SA, Decker PA, Alawi EA, et al. Cigarette smoking is strongly associated with mutation of the K-ras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung. *Cancer*. 2001;92(6):1525–1530.
30. Burns DM, Anderson CM, Gray N. Do changes in cigarette design influence the rise in adenocarcinoma of the lung? *Cancer Causes Control*. 2011;22(1):13–22.
31. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci*. 1979;330:473–490.
32. Ngamwong Y, Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, et al. Additive Synergism between Asbestos and Smoking in Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135798.

