

## EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI PRIMITIVI DELLA PLEURA

Enzo MERLER e Elisabetta CHELLINI

Unità Operativa di Epidemiologia, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, USL 10/E, Firenze

**Riassunto.** - *Nell'articolo vengono inizialmente riassunte le conoscenze epidemiologiche sui tumori primitivi pleurici. Nell'uomo questi tumori sono spiegati, nella grande maggioranza dei casi, da una pregressa esposizione a fibre di asbesto o asbestiformi. L'esposizione a fibre di asbesto deriva dall'utilizzo industriale di questo prodotto e le occasioni di esposizione sono, in ordine di importanza, quella lavorativa, paralavorativa ed ambientale. Nell'uomo il rischio di tumori pleurici è maggiore per l'esposizione a fibre di crocidolite, rispetto alla esposizione ad amosite e crisotilo. Il dato risulta in accordo con l'osservazione sperimentale di una maggiore cancerogenicità delle fibre fini e capaci di persistere, quando iniettate nella cavità pleurica. Gli autori considerano, quindi, le informazioni disponibili sul consumo di amianto e di prodotti a base di amianto avvenuto in Italia, per tipologia di prodotti e tipo di fibra. Viene sottolineata l'importanza della produzione di prodotti in cemento-amianto (stimolata, in Italia, dalla presenza della miniera di amianto-crisotilo di Balangero) e la rilevanza della pratica di spruzzare amianto per la coibentazione di natanti e mezzi ferroviari. Per quanto riguarda il consumo per tipo di fibra, si sottolinea che l'Italia, rispetto agli altri paesi europei, si è caratterizzata per l'intensità del consumo di crocidolite e non per averne proibito l'impiego fino al 1986. Vengono quindi ripresi i dati di epidemiologia descrittiva presentati nei precedenti lavori di questo numero monografico, ed in aggiunta sono presentati i tassi standardizzati della mortalità per tumore primitivo pleurico di alcuni paesi europei. Il trend di crescita nella mortalità osservato in Italia negli uomini è condiviso da molti paesi europei, mentre la mortalità per le donne assume tendenze differenti nei diversi paesi. Analizzando la mortalità per area geografica amministrativa, alcune province italiane si caratterizzano per i tassi più elevati nell'ambito dei paesi europei considerati. La mortalità per area è com-*

*mentata in relazione al numero di indennizzi per asbestosi attualmente in vigore. Infine gli autori sintetizzano gli studi di epidemiologia valutativa (di coorte e caso-controllo) finora svolti in Italia, sottolineano la tendenza presente ad un aumento dei sistemi di sorveglianza di questa neoplasia ed esprimono alcuni suggerimenti per la ricerca ancora da svolgere.*

PAROLE CHIAVE: epidemiologia, tumori primitivi pleurici, asbesto.

**Summary** (Epidemiology of primary tumours of the pleura). - *The authors briefly reviewed the literature concerning the risk factors for primary pleural tumors in humans. The results from the most relevant studies emphasize the fact that the large majority of mesotheliomas are associated with exposure to asbestos or asbestiform fibers. Exposure to asbestos is mainly through industrial use, and mesotheliomas result from occupational, para-occupational, or environmental exposure. Fibers of crocidolite, amosite, and chrysotile appear to be, in descending order, more carcinogenic for pleural tissues. The authors summarize the available data on consumption of asbestos and asbestos-based products in Italy. The chrysotile-asbestos mine in Balangero (Piedmont) stimulated the industrial production of asbestos-cement; asbestos has been largely sprayed among shipyards and used for insulating railroad coaches and carriages. Italy had the greatest consumption of crocidolite in Europe, which was not banned until 1986. The authors discuss the major findings derived from descriptive epidemiological data presented in previous papers dealing with this issue. In addition, standardized mortality rates of primary pleural tumors for European countries are shown. A clearly increasing trend for mortality is observed in Italy, which has also the provinces with the highest mortality rates in Europe. Among Italian provinces, the mortality rates are consistent with the number of asbestosis cases receiving workman's compensation. The*

*authors present the results of both cohort and case-control analytical studies performed in Italy, and provide suggestions for further research.*

KEY WORDS: epidemiology, primary pleural tumours, asbestos.

## Introduzione

I tumori primitivi della pleura (ma anche quelli di altre sierose, in particolare, peritoneale e pericardica) insorgono nell'uomo per l'esposizione ad un numero ristrettissimo di agenti esogeni; l'esposizione a questi agenti è in grado di spiegare nell'uomo la grande maggioranza dei tumori di questa sierosa.

Questa affermazione non implica che non esista margine per indagare sul ruolo giocato da altri fattori non ancora noti o sospetti. Significa semplicemente che, per i tumori di questa sede anatomica, si è nella posizione privilegiata di aver identificato con chiarezza i fattori di rischio più rilevanti; per giunta, questi risultano essere cause componenti (secondo la definizione di Rothman) [1] quasi sempre presenti nel determinare la patologia.

## Mesoteliomi maligni pleurici: i fattori di rischio noti

### *Sintesi delle conoscenze attuali*

Dati epidemiologici su un rischio neoplastico che riguardi il mesotelio pleurico sono disponibili ad oggi per le fibre minerali naturali, di asbesto o asbestiformi, e per le radiazioni ionizzanti. Per le fibre minerali naturali è possibile esprimere un giudizio sulla loro cancerogenicità sia basandosi su studi epidemiologici che su risultati di studi sperimentali.

Relativamente alle radiazioni ionizzanti si dispone di dati sperimentali positivi ma, per quanto riguarda l'uomo, solamente della segnalazione di alcuni casi clinici: mesoteliomi sono descritti dopo trattamenti per irradiazione e perché sostanze radioattive erano pervenute in sede intrapleurica, in seguito a manovre diagnostico-terapeutiche; in conclusione, la limitatezza delle osservazioni disponibili non rende possibile discuterne ulteriormente in questa rassegna.

L'esposizione a fibre minerali fonte di rischio è quella per inalazione. Per l'uomo, la causa della larga maggioranza di queste neoplasie è dovuta all'esposizione alle diverse fibre di amianto conseguente all'utilizzo industriale di questo prodotto. In ordine di importanza le occasioni di esposizione sono quella lavorativa, quella cosiddetta paralavorativa (per esempio derivante, nei familiari di soggetti esposti a causa del loro lavoro, dalla aereodispersione delle fibre di amianto presenti sugli abiti da lavoro portati a casa, e qui lavati ed asciugati o alla polvere trattenuta sul corpo) ed infine da quella ambientale.

Nell'ipotesi di una possibile predisposizione genetica per casi di mesoteliomi maligni istologicamente ben documentati in soggetti di età infantile, rilevati in casistiche o

cluster familiari, diversi autori hanno evidenziato un rilevante inquinamento da amianto in ambito familiare [2-4].

Come sarà meglio discusso di seguito, l'entità del rischio lavorativo è stata quantificata in numerosi studi; stime del rischio ambientale da amianto (in parte, probabilmente, riconducibili anche ad esposizioni paralavorative) sono invece poche e per lo più recenti [5-7].

Nel caso delle fibre di amianto è stato misurato, in coorti di soggetti che avevano avuto una esposizione lavorativa, un aumento lineare del rischio all'aumentare della esposizione [8]; la stima varia in funzione della attività produttiva (risulta maggiore per gli addetti all'industria manifatturiera rispetto ai minatori). Sia per le fibre di amianto che per quelle asbestiformi è stata inoltre osservata una relazione tra mortalità e tempo dalla prima esposizione (inizio della attività lavorativa o età nel caso di esposizioni ambientali) [9, 10].

Gli studi epidemiologici sembrano indicare (aspetto questo che si riferisce unicamente ai mesoteliomi) che le differenti fibre di amianto dispongono di una differente "potenza" cancerogena per il mesotelio pleurico dell'uomo: al primo posto sarebbero le fibre di crocidolite, poi quelle di amosite, infine quelle di crisotilo [11]. Questa opinione non è suffragata dai risultati degli studi sperimentali, dove semmai si rilevano come importanti le caratteristiche dimensionali delle fibre inalate [12-14]. La comprensione dei motivi di questa differenza potrebbe derivare da una migliore caratterizzazione sia del meccanismo biologico (ad esempio relativa alla distribuzione e persistenza delle fibre inalate o al meccanismo d'azione) che dell'inquinamento ambientale dall'altro, due aspetti complessi e relativamente poco esplorati.

Fibre asbestiformi sono presenti in natura nelle rocce di numerose aree geografiche. Una eccezionale frequenza di mesoteliomi maligni è presente negli abitanti di una ristretta area della Turchia e sembra trovare spiegazione nella esposizione dovuta all'uso di rocce contenenti erionite, un particolare tipo di zeolite (utilizzata per la costruzione di case, la loro imbiancatura con stucchi ricavati dalle rocce, la costruzione di strade) o a causa della naturale erosione. Dimensionalmente simili a quelle dell'asbesto, fibre di erionite sono risultate presenti ad alte concentrazioni nei polmoni dei casi di deceduti per mesotelioma, dove sembrano capaci di persistere a lungo [15]. Per fortuna, rocce contenenti zeoliti sembrano presenti - nei paesi dove questo è stato indagato, tra cui l'Italia [16] - solo in aree limitate.

Il talco costituisce un altro minerale fortemente usato industrialmente. Le rocce da cui è estratto possono contenere fibre di amianto o asbestiformi (in genere crisotilo o tremolite).

Sperimentalmente è stato osservato che altri agenti o sostanze chimiche possono, negli animali da esperimento, causare tumori mesoteliali quando iniettati nella cavità pleurica o peritoneale [17]. Non si conosce se esista per l'uomo la possibilità che questi agenti possano raggiungere il tessuto pleurico e non esistono dati epidemiologici per valutare se il mesotelio pleurico rappresenti, per questi

agenti, un organo bersaglio. Negli esperimenti di Stanton *et al.* [13, 14] sono state usate fibre fini e capaci di persistere, dimostrando così che a queste caratteristiche è legato il meccanismo carcinogenetico.

Tra le sostanze risultate positive ai tests di cancerogenicità, quelle che ovviamente destano più preoccupazione sono le fibre di vetro, poiché il loro uso sta rapidamente diffondendosi in sostituzione dell'amianto. Per quanto riguarda il rischio osservato nell'uomo, R. Doll ha affermato a conclusione di un recente incontro internazionale di studio "non vi è ragione di supporre che fibre minerali artificiali di alcun tipo abbiano causato mesoteliomi" [18].

#### *Sviluppo storico delle conoscenze epidemiologiche*

A circa 20 anni dall'inizio dell'utilizzo su scala industriale dell'amianto (avvenuto intorno al 1900), diversi ricercatori osservarono negli operai (maschi e femmine) di industrie di tessitura dell'amianto l'insorgenza di danni respiratori dovuti ad una fibrosi polmonare progressiva. L'esame autoptico mostrava un costante e cospicuo interessamento della sierosa pleurica con mammellonature su entrambi i lati ed aderenze pleuro-parenchimali. Negli anni trenta iniziarono le segnalazioni di una più elevata mortalità per "tumore polmonare" nei soggetti colpiti da questa fibrosi polmonare.

In diverse casistiche venivano descritti come tumori polmonari tumori originati in sede pleurica, di tipo epiteliale o sarcomatoso, non riconosciuti come tumori primitivi pleurici.

La prima segnalazione di un tumore pleurico come tale identificato, in un soggetto esposto ad amianto, è pubblicata solo nel 1947 [19].

Sulla base di questo "ritardo" la Classificazione Internazionale delle Malattie e Cause di Decesso inserisce il tumore primitivo pleurico come voce autonoma in quarta cifra con la VIII revisione, e come terza cifra con la IX. Nelle statistiche descrittive il numero di tumori primitivi pleurici è pertanto di difficile valutazione prima dell'effettivo utilizzo della VIII revisione, intorno al 1968.

Nel 1960 vengono pubblicati due fondamentali lavori: si tratta di una casistica di mesoteliomi [20] insorti in Sud Africa - dove venivano sfruttati grandi giacimenti di diverse fibre di amianto: crocidolite, amosite e crisotilo - e della casistica di mesoteliomi peritoneali identificata in un ospedale inglese [21].

Il primo studio, di Wagner *et al.* [20], suggerisce che i tumori pleurici possono insorgere negli esposti ad amianto *tout court*, lo siano per lavoro o per aver abitato in vicinanza di miniere o luoghi di trattamento del minerale o insieme a soggetti che portavano nell'abitazione un inquinamento da amianto. Tra esposizione lavorativa e paralavorativa è presumibile però che esista una differenza quantitativa di almeno un ordine di grandezza minore per la seconda (per altro, tra i pochi dati disponibili, quelli di Nicholson [22] indicano che l'inquinamento domestico potrebbe essere non irrilevante).

Il secondo articolo [21] riferisce di mesoteliomi peritoneali insorti in operai ed operaie in aziende tessili dell'amianto. Le fibre di amianto sono in grado di causare mesoteliomi in altre sierose, in particolare in quella peritoneale. Le donne costituiscono la manodopera di numerose aziende dove si utilizza amianto e risultano quindi a rischio anche per questi tumori.

Entrambi gli articoli si basano sulla descrizione di casistiche cliniche come metodo per affermare il nesso causale tra asbesto e mesoteliomi. E' originale che attraverso questo modello di studio il nesso di causalità sia stato unanimemente accettato: hanno contribuito a questo la rarità della neoplasia, il suo drammatico aumento in presenza di esposizione ad amianto, la elevatissima frequenza di esposizione nei soggetti affetti. La scarsa frequenza di altri modelli di studio rende ancora oggi difficile quantificare l'eccesso di rischio ed il rischio attribuibile ad altri fattori o a differenti modalità di esposizione.

Gli sviluppi successivi delle conoscenze sulla epidemiologia dei mesoteliomi possono essere così riassunti: il nesso causale viene evidenziato, per tutte le diverse fibre, attraverso indagini epidemiologiche in primo luogo con studi di coorte su lavoratori esposti ad amianto; esso trova conferma negli studi sperimentali, in particolare negli esperimenti attraverso iniezione intraperitoneale ed intrapleurica su topi; emerge, nei dati epidemiologici, una differente intensità del rischio di mesotelioma per i diversi tipi di fibra; la disponibilità del microscopio elettronico permette di utilizzare il conteggio delle fibre presenti nel parenchima polmonare come marcatore della progressiva esposizione.

#### **La rilevanza dei vari fattori di rischio in Italia**

La discussione sulla rilevanza dei fattori di rischio noti riguarderà solamente la diffusione delle fibre di amianto. Non esiste una raccolta di dati storici sistematici sul consumo di amianto e di prodotti a base di amianto in Italia e non sono disponibili dati storici adeguati a descrivere il numero complessivo degli esposti per tipologia di produzione. Si dispone unicamente di alcune sintesi trasversali recenti e riferite ai consumi di prodotti a base di amianto (non all'impiego di amianto) ed al numero corrispondente di addetti (non al numero di esposti ad amianto).

Dai dati raccolti negli anni '70, in occasione di un rapporto CEE sulla produzione di manufatti a base di amianto [23] e successivamente confermati [24, 25], emerge in Italia un consumo prevalentemente riferito al cemento-amianto (superiore al 70% del consumo totale) tendente alla diminuzione; seguono i consumi, in crescita, per pavimenti e pannelli in plastica (fino ad un 10% del totale); infine, l'impiego di amianto per materiali di attrito (circa il 3%) con un consumo stabile. I prodotti a base di amianto avrebbero comportato in Italia dal 1973 al 1979 un consumo annuo tra 130 000 e 160 000 tonnellate di fibra grezza impiegando circa 13 000 addetti.

In Italia, rispetto agli altri paesi CEE, sarebbe stato presente un consumo più elevato per "condotte forzate, tubazioni per fognature e scarichi, in fibro-cemento"; riesce però difficile credere che in Italia vi fosse stato un consumo di sole 4 000 tonnellate di amianto per "materiali di attrito" (freni e frizioni per vetture) contro le 17 000 del Regno Unito e le 15 000 della Germania occidentale. Nel 1973 in Italia vi sarebbe stato un consumo di circa 130 600 tonnellate di crisotilo, 6 200 di crocidolite, 2 200 di amosite. Il consumo di crocidolite risultava il più elevato tra i paesi CEE. Danimarca ed Inghilterra ne avevano già proibito l'uso.

Nel 1870 è iniziato in Italia, per la prima volta al mondo, lo sfruttamento di una miniera di amianto. La disponibilità di amianto-crisotilo - pur rilevante - non ha esaurito, fin dall'inizio, le richieste del mercato interno (per fornire una quantificazione su dati storici, nel 1910 la produzione italiana di fibra grezza era di 175 tonnellate, l'importazione di amianto grezzo e lavorato di 2050; nel 1929, di 3258 e 6418 tonnellate, rispettivamente). Pur essendo l'Italia produttrice di crisotilo si sono avute importazioni ed applicazioni diffuse di amosite e crocidolite; quest'ultima, poi, è stata usata fino al recepimento nel 1986 della Direttiva CEE del 1983 che ne limitava l'impiego.

Alcuni dati sulle principali applicazioni industriali di amianto avvenute in Italia sono presentati in Tab. 1. La estrazione di crisotilo ha avuto maggiore sviluppo e continuità nella miniera di Balangero (TO) (1916-1989) ma ha interessato, fino al secondo dopoguerra, diverse altre miniere dell'arco alpino (come le cave della Valmalenco e valli limitrofe in provincia di Sondrio). L'attività estrattiva ha favorito lo sviluppo in Italia dell'industria del cemento-amianto. L'Italia è ancora un importante paese produttore di talco industriale (al 1981 l'estrazione interessava 400 addetti, con una produzione di 160 000 tonnellate; le miniere sono localizzate nell'arco alpino ed in Sardegna). Mentre alcuni autori [26] affermano che i talchi di

queste miniere non sarebbero inquinati da fibre, campioni commerciali prelevati sul mercato mostrerebbero un frequente inquinamento da crisotilo [27].

Solo di recente l'amianto usato in freni e frizioni per autovetture è esclusivamente crisotilo. Dall'impiego di amianto in freni e frizioni deriva l'esposizione al rischio degli addetti nelle officine di riparazione, aspetto che rende difficile valutare il numero di esposti.

Solo di recente sono state attivate iniziative per valutare la diffusione, in ambito civile, di coibentazioni effettuate con amianto a spruzzo. Questo impiego è stato in Italia rilevante in particolare nella cantieristica navale [28] e per la decisione, presa dalle FFSS agli inizi degli anni '50, di procedere alla coibentazione con amianto di tutto il "parco rotabile" (motrici, carrozze passeggeri, letto e postali). Nei cantieri navali, a partire dal 1921, per ridurre il tonnellaggio di natanti di grande potenza, si è diffusamente usata amosite, invece del solo crisotilo; la tecnica di spruzzare amianto si è diffusa negli anni '30. Crocidolite è stata usata anche in materassi usati per rivestire caldaie.

I mezzi ferroviari sono stati coibentati con mescole di crisotilo, amosite e crocidolite. L'esposizione ha interessato le grandi aziende metalmeccaniche dove sono stati fabbricati motrici e carrozze, gli impianti FFSS dove viene svolta la piccola e grande manutenzione dei rotabili e le aziende metalmeccaniche dove tali lavori venivano appaltati [29, 30]. A partire dagli anni '80 l'esposizione ha interessato anche le aziende esterne alle quali sono state appaltate le attività di scoibentazione e rottamazione dei rotabili. Si tratta di stabilimenti industriali collocati in ogni parte d'Italia.

Anche nel settore dell'edilizia civile ed industriale si è usata crocidolite fino ad anni recenti. La prima macchina per produrre tubi in cemento-amianto è un brevetto italiano del 1912. Le aziende del cemento-amianto si sono sviluppate fin dall'inizio del '900 e stabilimenti importanti sono stati attivati anche al centro e sud Italia.

Tabella 1. - Alcuni dati sulle principali applicazioni industriali dell'amianto in Italia

Settore	Tipo fibra	Localizzazione impianti	Produzione/consumo	N. occupati in alcune situazioni
Estrattivo	Crisotilo	< 1950: arco alpino > 1950: Balangero (TO)	1984: 147 272 t (*) 1987: 100 334 t (*)	1946-87: miniera di Balangero circa 11 000 [68]
Freni, frizioni	Crisotilo Crocidolite	varia	4 000 t [24]	1982: 3 100 totali [24] (600 addetti al montaggio)
Coibentazioni e scoibentazioni navi	Crisotilo Amosite Crocidolite	porti	?	1940-1972 porto di Genova: esposti 20 000 [28]
Coibentazioni e scoibentazioni treni	Crisotilo Amosite Crocidolite	varia	1950-1983: 0.5-1 t x 8 000 carrozze	1963: 172 000 dipendenti FS [29] 1967: 6 400 dipendenti OGR FS [30]
Cemento-amianto	Crisotilo	varia	1973: 38 000 t [23]	1973: 6 500 [23]

(\*) British Geological Society. World Mineral Statistics 1983-1987, London 1989.

Questi impieghi non sono i soli rilevanti avvenuti in Italia. Ad esempio, deve essere ricordata la coibentazione delle condotte nelle industrie chimiche ed il largo impiego di amianto operato dall'ENEL nelle centrali elettriche, termoelettriche e geotermiche.

Manodopera femminile è stata occupata in aziende che producevano tessuti a base di amianto (in Piemonte e Lombardia, principalmente) e nelle aziende del cemento-amianto. In un recente volume [31] si riporta come una storica azienda torinese di tessitura dell'amianto abbia cercato manodopera femminile proveniente dal Sud Italia, imponendo un elevato tasso di avvicendamento. Pratiche di questo tipo possono contribuire a spiegare la elevata mortalità per mesotelioma pleurico nelle donne residenti in diverse parti d'Italia.

Recentemente, infine, è stato segnalato che un rilevante numero di italiani avrebbe lavorato nelle miniere di crocidolite dell'Australia [32], paese che si caratterizza per uno spiccato *trend* di crescita dei mesoteliomi [33-35]. Una parte di questi minatori potrebbe essere ritornato in Italia dopo un periodo di lavoro.

Ad un così diffuso uso dell'amianto non ha corrisposto una politica di censimento, quantificazione e controllo del rischio degli Enti preposti se si eccettua una inchiesta igienistica e sanitaria svolta dall'ENPI nel 1940 in 4 fabbriche torinesi tessili e di freni e frizioni [36]. L'inchiesta si poneva l'obiettivo di determinare un livello di esposizione tollerabile in ambiente di lavoro e dimostrò la presenza di livelli di esposizione "sconsigliabili" nella maggior parte delle lavorazioni. In Italia, in generale, fino alla metà degli anni '70 non risultano essere state eseguite misure ambientali o imposte puntuali misure igienistiche nelle principali aziende dove si è lavorato amianto [37]. Una sintesi di dati recenti sull'intensità dell'inquinamento in ambiente di lavoro è quella già citata di Marconi *et al.* [27]: i dati sono però stati raccolti con modalità non documentate, rendendo difficile valutarne la rappresentatività per area geografica e tipologia produttiva. Le misure sull'ambiente di vita disponibili in Italia sono veramente poche anche perché le caratteristiche dimensionali delle fibre impongono di effettuare le misure con strumentazioni solo di recente disponibili. Misure effettuate a Milano suggeriscono la presenza di un inquinamento più elevato rispetto a quello di altre città europee [38].

### Epidemiologia descrittiva

I dati di mortalità di alcuni paesi CEE, archiviati presso la IARC (Parkin, D.M., comunicazione personale), sono stati da noi utilizzati per ottenere il numero assoluto di decessi per tumori primitivi pleurici e per calcolare tassi standardizzati. Il periodo temporale considerato comprende quello nel quale, nei singoli paesi i decessi sono stati codificati utilizzando le Classificazioni che identificano con voce univoca i tumori primitivi pleurici (ICD VIII, 163.0; ICD IX, 163).

La mortalità per tumore primitivo pleurico nei paesi CEE presenta aspetti di grande interesse (Tab. 2). In tutti i paesi si assiste, nel periodo considerato, ad un costante

aumento dei tassi. La crescita è spiegata dal *trend* nei maschi e, per questo sesso, risulta maggiore in Inghilterra e Scozia. Per quanto riguarda le donne vi sono paesi in cui si assiste ad un decremento della mortalità (Germania, Belgio, Olanda) ed altri in cui si è in presenza di un *trend* temporale in crescita spiccata (Italia, Francia, Inghilterra). La Spagna si caratterizza per un pattern differente rispetto agli altri Paesi: nei due sessi non è presente alcun *trend* temporale, il tasso di mortalità è basso sia negli uomini che nelle donne. L'Italia si colloca tra i paesi con tassi più elevati tra i maschi e con *trend* in maggiore crescita nelle donne.

Gli studi per aree geografico-amministrative realizzati in diversi paesi europei sulla mortalità di questi tumori [39-43] ed i dati IARC indicano che attualmente le aree a più elevata mortalità per tumore primitivo pleurico sia nei maschi che nelle femmine si registrano in Italia. In particolare per gli uomini, emergono le province di La Spezia, Genova, Gorizia e Trieste. Solo al quinto posto appare l'area territoriale di Brema in Germania ed al nono quella di Zeeland in Olanda; le province di Alessandria, Savona e Taranto risultano essere rispettivamente al sesto, settimo e ottavo posto. Il rapporto tra il tasso di mortalità delle aree locali e tasso nazionale varia per le aree italiane sopra citate da 1.76 (Taranto) a 3.88 (Savona), mentre è di 3.81 per Brema e 1.81 per Zeeland in Olanda.

Analisi della mortalità riportate in questo stesso numero da Cislighi e Decarli *et al.* [44, 45] confermano la presenza di un *trend* temporale in crescita nella mortalità per tumore primitivo pleurico sia nei maschi che nelle donne. Decarli *et al.* indicano inoltre che le coorti dei soggetti nati a partire dal 1930 mostrano uno spiccato aumento nella crescita percentuale del tasso cumulativo. Nei nati successivamente al 1930 si sta cioè osservando una frequenza di mortalità per mesotelioma progressivamente crescente. Barchielli *et al.* [46] ricordano che il *trend* di crescita potrebbe trovare spiegazione anche in una migliore accuratezza diagnostica, come sembrano indicare alcuni studi per area geografica. Si sarebbe infatti verificata nel tempo una diminuzione dell'errore diagnostico, e quindi una riduzione nei dati di mortalità della sottostima del vero numero di tumori pleurici. I dati disponibili non permettono però di trarre conclusioni statisticamente significative sulla effettiva consistenza di questo fenomeno. Sarebbe molto interessante poter valutare, inoltre, la rilevanza di questo fattore nelle aree territoriali a più elevata mortalità.

In generale, è necessario rimarcare che le aree territoriali in cui si assiste alla più elevata mortalità sono quelle in cui, in conformità con la lunga latenza di questo tumore (mediamente sui 20 anni), si sono concentrate nel passato le attività industriali che hanno comportato un uso diffuso dell'amianto: coibentazione di natanti nei porti di La Spezia, Genova, Gorizia, Trieste, Taranto, Livorno, etc; industria del cemento-amianto ad Alessandria; industria tessile dell'amianto e freni-frizioni a Torino.

Non è possibile prevedere la durata della crescita nel tempo del *trend* di mortalità: mancano per ora attente valutazioni sui consumi e sui livelli di esposizione. Il fatto

Tabella 2. - Tassi standardizzati di mortalità per tumori maligni della pleura nei paesi della CEE in diversi periodi. Tassi per 1 000 000, standard: popolazione europea

Paese	Periodo	Maschi		Femmine	
		Tasso	N. decessi	Tasso	N. decessi
Italia	1968 - 1970	9.1	594	4.4	363
	1979 - 1981	13.4	1052	5.9	619
	1984 - 1986	16.5	1325	6.8	754
Belgio	1969 - 1971	2.9	41	2.4	43
	1979 - 1981	5.2	70	2.3	44
	1985 - 1986	9.9	96	2.0	28
Francia	1968 - 1970	8.9	596	4.6	449
	1979 - 1981	14.1	1075	5.5	617
	1986 - 1988	20.3	1649	6.1	728
Germania	1969 - 1971	10.1	822	7.1	841
	1979 - 1981	12.4	1092	5.6	752
	1986 - 1988	16.7	1509	5.3	785
Grecia	1969 - 1971	0.3	3	0.4	6
	1979 - 1981	0.5	8	0.6	11
	1986 - 1987	0.6	6	0.4	5
Inghilterra (England/Wales)	1968 - 1970	4.3	298	1.4	121
	1979 - 1981	8.2	605	2.0	177
	1986 - 1988	15.0	1160	2.0	199
Irlanda	1979 - 1981	1.2	3	0.8	5
	1985 - 1987	2.1	8	0.7	3
Scozia	1968 - 1971	3.1	20	0.9	8
	1979 - 1981	8.4	58	0.9	9
	1986 - 1988	16.2	117	1.8	20
Olanda	1979 - 1981	21.4	380	4.4	100
	1985 - 1987	27.8	526	3.0	77
Spagna	1979 - 1981	4.0	195	2.4	148
	1983 - 1985	3.9	201	2.5	167

Fonte: Dr. Parkin, IARC, comunicazione personale, nostra elaborazione.

che in Italia misure di controllo ambientale siano state introdotte solamente in anni recenti, comporta che il *trend* di crescita si manterrà ancora per alcuni decenni.

I cartogrammi riportati nel lavoro di Cislighi [44] sembrano far emergere un fenomeno di modifica nel tempo delle aree geografiche italiane con tassi più elevati, particolarmente nel Nord Italia, con un assottigliarsi dell'area a più elevato rischio in Piemonte e Liguria e l'emergere di nuove aree di rischio in Lombardia. Questa modificazione potrebbe trovare spiegazione nello svilupparsi di nuove attività produttive e nell'insediarsi in nuove aree di aziende per la produzione di manufatti in amianto o per converso nella contrazione di manodopera impiegata in aziende precedentemente rilevanti.

Recentemente abbiamo avuto la possibilità di accesso ai *files* delle rendite INAIL per silicosi ed asbestosi attive in Italia al 31-12-1989. A tale data circa 3300 soggetti risultavano percepire in vita un indennizzo per asbestosi polmonare. La distribuzione per provincia (sono riportate

solo le province con numero di indennizzi superiore a 5) e il settore produttivo prevalente al quale le rendite sono state attribuite è indicato in Tab. 3. Le rendite appaiono concentrate in alcune province (quelle con oltre 100 rendite risultano essere le province di Alessandria e Torino in Piemonte; Genova e La Spezia in Liguria; Napoli in Campania; Bari nella Puglia) e si riferiscono ad un numero limitato di attività lavorative. La più diffusa attività causa di asbestosi risulta essere la produzione di manufatti in cemento-amianto, seguita dall'aver lavorato nella cantieristica navale, alla produzione di freni e frizioni, nella tessitura di amianto, nella produzione di materiali isolanti.

Le rendite assegnate a donne sono concentrate in un numero ancora più ristretto di province; quasi la metà di esse è relativa alla zona di Alessandria ed è legata alla produzione di manufatti in cemento-amianto; rendite sono anche state assegnate per aver lavorato nell'industria tessile e nella lavorazione di freni e frizioni, sempre in prevalenza in aziende del Nord e Centro Italia.

Tabella 3. - Prevalenza di asbestosi indennizzate in vita al 31-12-89 (\*) per provincia e sesso; tassi standardizzati di mortalità per 100000 per tumore primitivo pleurico 1980-1983 (standard: popolazione europea) e rapporto tra i sessi (\*\*)

Regione	Provincia (***)	Settore lavorativo prevalente			Tassi			
		M	F	M+F	M	F	M/F	
Piemonte	Alessandria	554	229	783	manufatti edili	4.46	1.80	2.48
	Cuneo	16	-	16	manufatti edili; freni, frizioni	1.91	1.20	1.59
	Novara	12	-	12		1.12	0.42	2.67
	Torino	285	95	380	tessitura; miniera; freni, frizioni	2.57	1.10	2.34
	Vercelli	30	9	39	freni, frizioni; lavorazione gomma	1.93	1.22	1.58
Liguria	Genova	364	4	368	costruzione navi; riparazione navi	7.70	1.57	4.90
	La Spezia	408	1	409	costruzione, allestimento navi	5.38	1.01	5.33
Trentino A.A.	Trento	36	29	65	produzione materiale isolante	0.56	0.58	0.96
Lombardia	Bergamo	71	13	84	manufatti edili	1.37	0.64	2.14
	Brescia	7	-	7		1.08	0.59	1.83
	Cremona	6	19	25	tessitura	1.19	0.26	4.58
	Milano	40	3	43		1.56	0.58	2.69
	Pavia	34	3	37	manufatti edili	2.43	1.04	2.37
	Varese	47	1	48	produzione materiali isolanti	0.82	0.62	1.32
Veneto	Padova	8	2	10		1.28	0.43	2.98
	Venezia	9	-	9	riparazione caldaie, colonne processo	2.45	1.24	1.98
Friuli V.G.	Gorizia	70	-	70	trasformazione, riparazione navi	6.69	0.59	11.34
	Trieste	30	-	30	costruzione, allestimento navi	5.89	0.78	7.55
Emilia	Ferrara	11	-	11	manufatti edili	0.39	0.29	1.34
	Reggio Emilia	31	-	31	manufatti edili	0.57	0.79	0.72
Toscana	Firenze	6	-	6		0.94	0.61	1.54
	Massa Carrara	71	23	94	manufatti edili, carpenteria navale	1.09	0.15	7.27
Marche	Ancona	13	-	13	manufatti edili	1.83	0.45	4.07
Lazio	Roma	8	-	8	manufatti edili	0.91	0.50	1.82
Campania	Napoli	394	-	394	manufatti edili; produzione ferro ghisa, acciaio	1.27	0.49	2.59
Puglia	Bari	211	-	211	manufatti edili	1.11	0.56	1.98
Sicilia	Caltanissetta	17	-	17	manufatti edili	0.79	0.36	2.19
	Palermo	9	-	9	trasformazione, riparazione navi	0.97	0.30	3.23
	Siracusa	45	-	45	manufatti edili	0.70	0.26	2.69
Totale		2872	431	3303		1.40	0.77	1.82

(\*) Fonte INAIL, nostra elaborazione; (\*\*) fonte: Bruno, 1988, nostra elaborazione; (\*\*\*) sono incluse solo le province con più di 5 indennizzi.

Sembra importante segnalare che le province con elevato numero attuale di rendite per asbestosi siano anche quelle, sia negli uomini che nelle donne, con più elevati tassi di mortalità per tumore primitivo pleurico. Nella Tab. 3 è riportato il tasso standardizzato di mortalità per tumori primitivi pleurici negli anni 1980-83 [47]. Le 10 province con più elevati tassi di mortalità nella Tab. 3 identificano anche quelle con più elevato numero di asbestosi. Sono presenti però anche alcune province con tassi elevati per tumori pleurici in cui le rendite per asbestosi non risultano numericamente rilevanti di mortalità: Livorno (tasso standardizzato 4.05), Taranto (3.58), Piacenza (1.86), Sondrio

(1.61). Questa correlazione necessita pertanto di un approfondimento sulla base di dati storici degli indennizzi per asbestosi e della mortalità per tumori pleurici.

Ci sembra che sia i dati CEE sia la correlazione tra asbestosi come causa di invalidità riconosciuta e mortalità per tumore pleurico in Italia, inducano ad attenuare l'affermazione di McDonald [48] maturata sui dati di altri paesi, che l'incidenza e mortalità per questi tumori siano in crescita quasi esclusivamente nei maschi come effetto della loro esposizione lavorativa. Anche per le donne deve essere attentamente considerata la correlazione esistente tra esposizione lavorativa ed insorgenza di mesoteliomi.

## Studi di epidemiologia analitica svolti in Italia

Il primo caso di un tumore primitivo pleurico (insorto in asbestosico) viene presentato in Italia nel 1957 [49] come avverrà in quel periodo anche per altre casistiche per avanzare l'ipotesi di una associazione tra l'insorgenza di tumori polmonari ed esposizione ad amianto.

Negli anni successivi verrà valutata in più occasioni (si veda per tutti [50]) la frequenza percentuale e la causa di decesso di soggetti indennizzati per asbestosi, la cui esposizione era maturata in aziende del Piemonte, Liguria o Lombardia. Tra i 288 decessi per tumore dell'apparato respiratorio vengono riferiti 6 casi di tumore primitivo pleurico rilevati al 1967.

A partire dagli anni '70 autori italiani pubblicano studi descrittivi ed analitici sui tumori primitivi pleurici che mostrano la presenza di forti eccessi nella incidenza o mortalità per le popolazioni delle aree portuali di Trieste [51-54]; e Genova [55-58] e nella provincia di Torino [59, 60] (Tab. 4).

Studi di coorte su popolazioni esposte sono svolti negli anni '80 (Tab. 5) ed a partire da questo periodo sono presentate casistiche che utilizzano il mesotelioma come evento sentinella [61] attivando, quindi, sistemi di sorveglianza come quello istituito in Toscana con l'Archivio Regionale Toscano dei Mesoteliomi Maligni [62-65] o studi analitici [66-68].

In diversi studi di coorte svolti fino ad anni recenti su popolazioni lavorative esposte ad amianto e delle quali per questo veniva valutata la mortalità [56, 67-70] il basso numero assoluto di decessi per tumori primitivi pleurici (e/o la non disponibilità di tassi di riferimento) hanno comportato che i tumori pleurici identificati venissero poi associati a quelli polmonari nella valutazione della presenza di eccessi di mortalità.

Gli studi di coorte in cui formalmente viene valutato l'eccesso di tumori pleurici sono quelli di Magnani sugli occupati di un'azienda del cemento-amianto (rapporto tra decessi osservati e decessi attesi: negli uomini 28/1.07; nelle donne 15/0.19) [66] e di Piolatto sui minatori di Balangero (rapporto tra decessi osservati su decessi attesi: 2/0.3) [68].

In studi di coorte su popolazioni lavorative non indagate specificamente per la avvenuta esposizione ad amianto è stato notato un eccesso di decessi per tumore primitivo pleurico. Gli studi si riferiscono agli addetti di aziende per la produzione di cromati, aereoplani e pneumatici (rapporto tra decessi osservati ed attesi per i tumori primitivi pleurici: 3/0.1, 6/0.55, 9/0.82, rispettivamente). Secondo gli autori i casi potrebbero essere riconducibili a pregresse esposizioni ad amianto [71-73].

Solo pochi studi [67, 74] hanno effettuato una qualche quantificazione dell'esposizione per i soggetti inclusi in studio, costruendo un indice di esposizione. Si riferiscono ai minatori di Balangero ed agli occupati addetti alla produzione di materiale isolante a base di amosite.

Tabella 4. - Studi italiani descrittivi su casistiche di mesotelioma maligno - Anni 1970-1990

Rif. Bibl.	Fonte area	Anni	N. casi %	% Conferme istologiche	N. casi con storia lavorativa (%) (*)	% Esposti ad amianto
54	Ospedale Maggiore Trieste	1963-72	43	67.4	32 (74.4)	78.1
51	Ospedale Maggiore Trieste	1962-75	65	78.5	54 (83.1)	77.8
53	Anatomia Patologica Trieste	1971-77	26 (**)	100.0	25 (96.1)	88.0
52	Pneumologia Trieste	1972-77	51	86.3	50 (98.0)	90.0
62	Anatomia Patologica Firenze, Pisa, Siena	1970-87	106	100.0	80 (75.5)	81.2
73	Certificati ISTAT USL 1 Toscana	1983-88	6	n.n.	6 (100.0)	83.3
78	Ospedale + Certificati ISTAT Brescia	1978-89	38	52.6	35 (92.1)	86.9
79	Varie Italia	1984-88	575	92.0 uomini 89.0 donne	374 (65.0)	59.1
63	An. Patolog. Pisa, Firenze, Siena	1970-90	195	100.0	141 (87.0) (***)	68.8

(\*) Percentuale calcolata sul N. dei casi con storia lavorativa; (\*\*) solo casi pleurici; (\*\*\*) percentuale riferita ai soli casi da intervistare, cioè residenti in Toscana. n.n. = non noto.

Tabella 5. - Studi italiani di coorte su popolazioni di esposti ad amianto

Rif. Bibl.	Popolazione in studio	N. soggetti (persone anno)	Popolazione di riferimento	Periodo di follow-up	Risultati					
					Tumori pleurici			Tumori polmonari		
					O*	A*	O/A*	O	A	O/A
56	Portuali di Genova al 31.12.1951	2.348 (22188)	1) Genova 2) Osp. San Martino	1960 - 1969	n.r.	-	-	123	54.9	2.24
67	Minatori di Balangero 1930 - 1965	952 (n.r.)	Italia	1946-1975	1	-	-	11	10.4	1.06
70	Addetti azienda di cemento-amianto 1961 - 1980	176 (970)	Varese	1961 - 1980	-	-	-	7	1.3	5.38
69	Addetti OGR FS di Foligno all'1.1.1967	1037 (16145)	Perugia	1967 - 1983	1	-	-	11	12.7	0.87
66	Addetti azienda cemento-amianto Casale Monferrato 1950-1980	3367 (57496)	Piemonte	1964 - 1986	M 28 F 15	1.07 0.19	26.1 78.9	110 7	40.6 1.8	2.71 3.96
74	Addetti produzione materiale per coibentazione 1946-1973	360 (4632)	Italia Trento	1946 - 1983	M 1 F 1	- -	- -	10 -	4.2 -	2.4 -
69	Addetti OGR FS VR 1968 - 1984	2628 (33575)	Verona	1968 - 1984	2	1	2.1	27	32.0	0.84
68	Addetti miniera Balangero 1946-1987	- (27010)	Italia	1946 - 1987	2	0.3	6.7	22	19.1	1.1

Legenda: O = osservati; A = atesi; n.r. = non riferito; M = maschi; F = femmine.

Sono stati svolti in Italia alcuni studi caso-controllo sui mesoteliomi [50, 55, 64, 75], i cui risultati sono riportati nella Tab. 6; per confronto (Tab. 7) sono riportati i risultati di studi caso-controllo svolti in altre nazioni [76].

Gli studi caso-controllo svolti in Italia hanno sempre incluso casi con diagnosi confermate istologicamente: anche nel caso di studi di popolazione non risultano, tuttavia, effettuati tentativi di ricercare eventuali falsi negativi (ad es., verifiche su tumori pleurici metastatici o polmonari). La storia professionale ed extraprofessionale di esposizione è sempre stata raccolta attraverso interviste, per lo più ai parenti prossimi. Tra i casi, la percentuale di esposti ad amianto, documentata dalle interviste, risulta variare dal 22 al 62%.

Sembra interessante notare che se si applicassero agli studi caso-controllo i criteri di definizione dell'esposizione utilizzati oggi dall'Archivio Regionale Toscano dei Mesoteliomi Maligni (che, per quanto imprecisa, è frutto di una più aggiornata riflessione sulle caratteristiche dell'esposizione ad amianto avvenuta in Italia ed utilizza l'esperienza di igienisti industriali che conoscono la realtà locale) la percentuale di esposti per motivi professionali risulterebbe quasi raddoppiata rispetto a quella originariamente valutata dagli autori.

La frequenza di esposizione ad asbesto misurata nei controlli viene di fatto assunta come rappresentativa di quella avvenuta nella popolazione generale.

Negli studi svolti in altri paesi, l'esposizione lavorativa ad amianto ha interessato fino al 18% dei controlli, negli studi italiani, fino al 21%. Si tratta, quindi, di frequenze elevate. Agli studi caso-controllo italiani già citati va aggiunto quello sui residenti di due comuni della Valle di Ledro (Trento) svolto per quantificare la percentuale di tumori che sarebbero stati evitabili se non fosse esistita l'esposizione lavorativa in una fabbrica per la produzione di materiali coibenti in amosite [77]. Il Rischio Attribuibile per i tumori respiratori nella popolazione generale era risultato essere del 53%.

### Prospettive di ricerca

Per quanto riguarda argomenti di ricerca sulle fibre di amianto, gli studi attualmente in corso sono incentrati sulla quantificazione del rischio per differenti dosi (risk assessment), sulla quantificazione del rischio a basse dosi e dell'inquinamento dell'ambiente di vita, sull'utilizzo di metodiche per la determinazione del carico di fibre nel

Tabella 6. - Studi italiani caso-controllo sul mesotelioma maligno effettuati negli anni 1970-1990

Rif. Bibl.	Fonte	Area	Anni	N. casi in studio	N. controlli (criteri di appaiamento)	% Esposti (*)	
						Casi	Controlli
60	Chir. toracica Div. medica	Torino	1960-70	50 (maschi+ femmine)	50 (sesso, età, stesso reparto di ricovero)	22	2
55	Autopsie	Genova	1960-73	60 (a) (maschi)	120 (sesso, età)	59 (b)	10 (b)
75	Autopsie	Lombardia	1978 -82	40 (maschi + femmine)	40 (sesso, età, stesso Servizio di Anatomia Patologica decesso)	32 (c)	21 (c)
64	Archivio Anatomia Patologica	Firenze	1979-84	13 (maschi)	52 (sesso, età, residenza, ospedale e anno ricovero)	62 (d)	10 (d)

(\*) Storie di esposizione raccolte tramite intervista; (a) solo casi a sede pleurica; (b) solo portuali; (c) percentuali calcolate solo sui casi a sede pleurica e sui relativi controlli; (d) addetti al tessile e abbigliamento, occupazione prevalente.

Tabella 7. - Principali studi caso-controllo sul mesotelioma maligno effettuati in altri paesi

Rif. Bibl.	Fonte	Area	Anni in studio	N. casi	N. controlli (criteri di accoppiamento)	% Esposti (*)	
						Casi	Controlli
81	Ospedale	Londra		76	76 (sesso, età, ospedale)	67.1	18.4
5 (*)	Bureau Vital Records State Health Department	New York State	1967-1977	52	52 (sesso, età, residenza, stato civile, anno decesso, razza)	28.8	5.8
82	Pathology Department	Canada USA	1960-1975 1972	557	557 (sesso, età, anno decesso)	36.6	15.4

Fonte: Gardner, 1989 (modificata); (\*) solo soggetti di sesso femminile.

tessuto polmonare e pleurico. Una certa enfasi è posta da alcuni gruppi di ricerca sulla valutazione del rischio per tipo di fibra di amianto.

La attivazione di sistemi di sorveglianza e la crescente disponibilità di microscopi elettronici per il conteggio delle fibre fanno pensare che si avranno maggiori possibilità di ricerca nel prossimo futuro.

La disponibilità di sistemi di sorveglianza potrà inoltre consentire di valutare l'impatto di misure di contenimento nell'uso di prodotti a base di amianto.

E' stata recentemente recepita, con un Decreto Legislativo, la Direttiva CEE del 1983 che imponeva agli stati membri di istituire un Registro Nazionale dei mesoteliomi

e delle asbestosi: le modalità di istituzione sono delegate ad un futuro decreto e si indica che il Registro raccoglierà la documentazione clinica ed anatomico-patologica dei casi di mesotelioma asbesto-correlati. Il Decreto consentirà presumibilmente di porre le basi per un sistema di sorveglianza ad estensione nazionale.

In particolare nel caso dell'asbesto (anche se si tratta di una valutazione che vale più in generale per la ricerca sui cancerogeni usati nei luoghi di lavoro), si potrebbe dire che si è assistito allo sviluppo delle ricerche possibili piuttosto che allo sviluppo delle ricerche necessarie. Spesso, liste nominative di esposti non vengono rese disponibili o

risultano incomplete. E' importante invece che dati utili a sviluppare le ricerche epidemiologiche ancora necessarie siano raccolti, conservati con cura e resi disponibili.

La presenza di *trend* temporali di mortalità per tumori primitivi pleurici in netta crescita, in Italia, sia negli uomini che nelle donne, conferma la necessità di rafforzare sistemi di sorveglianza per questi tumori e di favorire studi sul numero di casi da attendersi negli anni a venire, in funzione di una attenta lettura del rischio e del numero di esposti.

La realizzazione di un eventuale studio caso-controllo cooperativo tra più istituzioni europee sui mesoteliomi pleurici potrebbe consentire di disporre di una adeguata potenza per affrontare anche una valutazione dei fattori di rischio in età giovanile.

#### Ringraziamenti

Desideriamo ringraziare la Dr.ssa Eva Buiatti per gli utili suggerimenti.

Lavoro presentato su invito.

Accettato il 15 ottobre 1991.

### BIBLIOGRAFIA

1. ROTHMAN, K.J. 1986. *Modern epidemiology*. Little, Brown and Company, Boston.
2. MARTENSON, G., LARSSON, S. & ZETTERGREN, L. 1984. Malignant mesothelioma in two pairs of siblings: is there a hereditary predisposing factor? *Eur. J. Respir. Dis.* **65**: 179-184.
3. LI, F.P., LOKICH, S., LAPEY, J., NEPTUNE, W.B. & WILKINS, E.W. 1978. Familiar mesothelioma after intense asbestos exposure at home. *JAMA* **240**: 4674.
4. RISBERG, B., NICKELS, J. & WAGERMARK, J. 1980. Familiar clustering of malignant mesothelioma. *Cancer* **45**: 2422-2427.
5. VIANNA, N.J. & POLAN, A.K. 1978. Non-occupational exposure to asbestos and malignant mesothelioma in females. *Lancet* **i**: 1061-1063.
6. ZWI, A.B., REID, G., LANDAU, S.P., KIELKOWSKI, D., SITAS, F. & BECKLAKE, M.R. 1989. Mesothelioma in South Africa, 1976-84: Incidence and case characteristics. *Int. J. Epidemiol.* **18**: 320-329.
7. MAGNANI, C., BORGO, G., BETTA, G.P., BOTTA, M., IVALDI, C., MOLLO, F., SCELZI, M. & TERRACINI, B. 1991. Mesothelioma and non-occupational environmental exposure to asbestos. *Lancet* **338**: 50.
8. FEDERAL REGISTER. 1986. *Occupational exposure to asbestos, tremolite, anthophyllite and actinolite. Final rules*. Friday June 20, U.S. Government Printing Office.
9. PETO, J., SEIDMAN, H. & SELIKOFF, I.J. 1982. Mesothelioma mortality in asbestos workers: implication for models of carcinogenesis and risk assessment. *Br. J. Cancer* **45**: 124-135.
10. SARACCI, R., SIMONATO, L., BARISY, M., ARTVINLI, M. & SKIDMORE, J. 1982. The age-mortality curve of endemic pleural mesothelioma in Kairai, central Turkey. *Br. J. Cancer* **45**: 147-149.
11. BIGNON, J. 1989. Mineral fibers in the non-occupational environment. In: *Non-occupational exposure to mineral fibers*. J. Bignon, J. Peto & R. Saracci. (Eds). 1989. IARC Scientific publication No. 90, IARC, Lyon. pp. 3-29.
12. DAVIS, J.M.C. 1989. Mineral fibre carcinogenesis: experimental data relating to the importance of fiber type, size, deposition, dissolution and migration. In: *Non-occupational exposure to mineral fibers*. J. Brignon, J. Peto & R. Saracci (Eds). 1989. IARC Scientific Publication No. 90, IARC, Lyon. pp. 33-45.
13. STANTON, M.F. & WRENCH, C. 1972. Mechanisms of mesothelioma induction with asbestos and fibrous glass. *J. Natl. Cancer Inst.* **48**: 797-821.
14. STANTON, M.F., LAYARD, M., TERGERIS, A., MILLER, E., MAY, M. & KENT, E. 1977. Carcinogenicity of fibrous glass: pleural response in the rat in relation to fiber dimension. *J. Natl. Cancer Inst.* **58**: 587-603.
15. BORIS, Y.I. 1991. Fibrous zeolite (erionite) related diseases in Turkey. *Am. J. Ind. Med.* **19**: 374-378.
16. PAROTTO, M., VERDEL, V. & ANDRETTA, P. 1984. Diffusione e mappatura delle rocce contenenti materiali fibrosi nell'Italia centrale. *Riv. Infort. Mal. Prof.* **3**: 347-354.
17. PELMAR, P.V. 1988. Further evidence of non-asbestos related mesothelioma. *Scand. J. Work Environ. Health* **14**: 141-144.
18. DOLL, R. 1989. Mineral fibers in the non-occupational environment: concluding remarks. In: *Non-occupational exposure to mineral fibers*. J. Bignon, J. Peto & R. Saracci (Eds). 1989. IARC Scientific publication No. 90, IARC, Lyon. pp. 511-518.
19. CASE 33111. Case records of the Massachusetts General Hospital. 1947. *N. Engl. J. Med.* **236**: 407-412.
20. WAGNER, J.C., SLEGGES, C.A. & MARCHAND, P. 1960. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western cape province. *Br. J. Ind. Med.* **17**: 260.

21. KEAL, E.E. 1960. Asbestosis and abdominal neoplasm. *Lancet* 3: 1211-1216.
22. NICHOLSON, W.J. 1989. Airborne mineral fibre levels in the non-occupational environment. In: *Non-occupational exposure to mineral fibers*. J. Bignon, J. Peto & R. Saracci (Eds). 1989. IARC Scientific Publication No. 90, IARC, Lyon. pp. 239-262.
23. CEE. 1977. *Relazione presentata a nome della commissione per la protezione dell'ambiente, la sanità pubblica, la tutela dei consumatori sui pericoli dell'amianto per la salute*. Relatore: On.le Lupo Evass. Parlamento Europeo. Documenti di seduta. Documento 344/1977.
24. BOCCA, M. et al. 1986. *A come amianto. Lavorazione rischi inquinamento. Cosa si fa, cosa bisogna fare*. Ediesse, Roma.
25. MARCONI, A. 1987. Esposizione lavorativa all'asbesto in Italia: considerazioni sulla base dei dati disponibili. In: *Il rischio neoplastico da amianto nei luoghi di lavoro e nell'ambiente di vita*. G. Parolari, A. Gherson, A. Cristofolini & E. Merler (Eds). Verona. pp. 159-169.
26. VERDEL, U., SPERUTO, B. & LAURINI, C. 1984. Italian talcs and associated minerals. In: *Proceedings of the XXI International Congress on Occupational Health*. Sept. 9-14 1984, Dublin, Ireland. p. 648.
27. MARCONI, A., MACCIONE, M. & ROSSI, L. 1976. Asbesto e talco: determinazione del contenuto di particelle minerali fibrose in polveri di talco commerciali mediante tecniche associate di microscopia ottica. *Med. Lav.* 77: 496-510.
28. ZANNINI, D., BOGETTI, B. & OTTENGA, F. 1972. Il rischio e la prevenzione dell'asbestosi nelle lavorazioni navali. *Med. Lav.* 5-6: 221-244.
29. MENOTTI, A. & PUDDU, V. 1979. Ten-years mortality from coronary heart disease among 172000 men classified by occupational physical activity. *Scand. J. Work Environ. Health* 5: 100-106.
30. SECCARECCIA, F., MONTI, M., COLANTUONI, G. & MENOTTI, A. 1984. Mortalità per tumori maligni e per altre cause tra gli operai delle officine delle ferrovie dello stato. *Boll. Collegio Medici Italiani Trasporti* 1: 14-20.
31. SASSO, C. 1990. *Digerire l'amianto*. Tip. Melli. Susa.
32. PACI, R. 1990. Australia, asbestosi: e finalmente anche l'Italia si muove. *Emigrazione* 11: 50-53.
33. ARMSTRONG, A., MUSK, A., BAKER, E., HURT, S.M., NEWALL, C.C., HENZELL, H.R., BLUDSON, B.S., CLARKE-HUNDLEY, M.D., WOODWARD, S.D. & HOBBS, M.T.S. 1984. Epidemiology of malignant mesothelioma in Western Australia. *Med. J. Austr.* 141: 86-88.
34. MUSK, A.W., DOLIN, P.J., ARMSTRONG, B.K., FORD, J.M., de KLERK, N.H. & HOBBS, M.T.S. 1989. The incidence of malignant mesothelioma in Australia, 1947-1980. *Med. J. Austr.* 150: 242-246.
35. XU, Z., ARMSTRONG, B.K., BLUNDSON, B.J., ROGERS, J.M., MUSK, A.W. & SHILKIN, K.B. 1985. Trends in mortality from malignant mesothelioma of the pleura and production and use of asbestos in Australia. *Med. J. Austr.* 143: 185-187.
36. VIGLIANI, E.C. 1940. *Studio sull'asbestosi nelle manifatture di amianto*. Ente Nazionale di Propaganda per la Prevenzione Infortuni. Ciriè.
37. MERLER, E., RICCI, P., SILVESTRI, S., BALDASSERONI, A., CARNEVALE, F., CAVONE, D., CHELLINI, E., CIAPINI, C., COSTA, G., GIAROLI, C., LOI, F., MASALA, G. & VENTURA, F. 1991. Aggiornamento dei casi di mesotelioma dovuti all'esposizione all'amianto usato nel settore dei trasporti ferroviari. *Rass. Med. Lav.* 20: 3-14.
38. CHIAPPINO, G., FRIEDRICH, K.H. & TODARO, A. 1990. L'inquinamento da amianto a Milano ed il carico alveolare e polmonare da fibre in soggetti con vario grado di esposizione. In: *L'inquinamento da amianto nell'ambiente di vita*. G. Chiappino (Ed.). Fondazione Carlo Erba Milano. pp. 11-27.
39. ANDERSSON, M. & OLSEN, J.H. 1984. Malignant mesothelioma in Denmark 1943-1980. *Ugeskr. Laeger* 146: 1085-1087.
40. GARDNER, M.J., ACHESON, E.D. & WINTER, P.D. 1982. Mortality from mesothelioma of the pleura during 1968-78 in England and Wales. *Br. J. Cancer* 46: 81-88.
41. GREENBERG, M. & LLOYD DAVIES, T.A. 1974. Mesothelioma register 1967-68. *Br. J. Ind. Med.* 31: 91-104.
42. OTTO, H. 1980. Das berufsbedingte mesotheliom in der BDR. *Pathologe* 2: 8-18.
43. PLANTEYDT, H.T. 1979. Netherlands mesothelioma Register. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 330: 467-471.
44. CISLAGHI, C. 1992. Analisi della distribuzione geografica della mortalità in Italia per tumori dell'apparato respiratorio. *Ann. Ist. Super. Sanità* 28(1): 35-44.
45. DECARLI, A., NEGRI, E., LA VECCHIA, C., FERRARONI, M. & CAPOCACCIA, R. 1992. Andamenti della mortalità per tumore dell'apparato respiratorio in Italia, 1969-1987. *Ann. Ist. Super. Sanità* 28(1): 21-34.
46. BARCHIELLI, A. & GEDDES, M. 1992. Uso dei dati di mortalità per lo studio della diffusione dei tumori dell'apparato respiratorio in Italia: caratteristiche e qualità dei dati. *Ann. Ist. Super. Sanità* 28(1): 13-20.
47. BRUNO, C., COMBA, P., DE SANCTIS, M. & MALCHIODI, F. 1988. *Mortalità per tumore maligno della pleura in Italia: 1980-83*. Istituto Superiore di Sanità, Roma. (Rapporti ISTISAN 88/24).

48. MCDONALD, A.D. 1979. Mesothelioma registries in identifying asbestos hazard. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **330**: 441-454.
49. FRANZIA, A. & MONARCA, G. 1956. Asbestosi e carcinoma polmonare. *Min. Med.* **98**: 1950-1959.
50. VIGLIANI, E.C., GHEZZI, I., MARZANA, P. & PERNIS, B. 1968. Epidemiological study of asbestos workers in Northern Italy. *Med. Lav.* **8-9**: 325-329.
51. BIAVA, P.M., FERRI, R., SPACAL, B. & DE GENNARO, R. 1976. Cancro da lavoro a Trieste: il mesotelioma della pleura. *Sapere* **8**: 41-45.
52. BIAVA, P.M., SPACAL, B. & DE GENNARO, R. 1978. I mesoteliomi della pleura e l'esposizione all'asbesto nella provincia di Trieste. *Epidemiol. Prev.* **4**: 45-48.
53. BIANCHI, C., GRANDI, G. & DIBONITO, L. 1978. Diffuse pleural mesothelioma in Trieste. A survey based on autopsy cases. *Tumori* **64**: 565-570.
54. GOBBATO, F. & FERRI, R. 1973. Ricerca epidemiologica sull'incidenza del mesotelioma della pleura nella provincia di Trieste. *Lav. Um.* **25**: 161-171.
55. PUNTONI, R., VALERIO, F. & SANTI, L. 1976. Il mesotelioma pleurico tra i lavoratori del porto di Genova. *Tumori* **62**: 205-210.
56. PUNTONI, R., RUSSO, L., ZANNINI, D., VERCELLI, M., PARODI GAMBARO, R., VALERIO, F. & SANTI, L. 1977. Mortality among dockyard workers in Genoa, Italy. *Tumori* **63**: 189-212.
57. VALENTI, S. 1979. Il mesotelioma pleurico (rilievi su 86 casi di osservazione personale). *G. Ital. Med. Lav.* **1**: 17-30.
58. ZANARDI, S. & FONTANA, L. 1971. Osservazioni su possibili rapporti tra asbesto e tumori pleuropolmonari in Liguria. *Med. Lav.* **62**: 336-343.
59. GHEZZI, I., ARESINI, G. & VIGLIANI, E.C. 1972. Il rischio di asbestosi in una miniera di amianto crisotilo. *Med. Lav.* **63**: 189-212.
60. RUBINO, G.F., SCANSETTI, G., DONNA, A. & PALESTRO, G. 1972. Epidemiology of pleural mesothelioma in North-Western Italy (Piedmont). *Br. J. Ind. Med.* **29**: 436-442.
61. RUSTEIN, D.D., MULLAN, R.J., FRAZIER, T.M., HALPERIN, W.E., MELIUS, J.M. & SESTITO, J.P. 1983. Sentinel health events (occupational): a basis for physicians recognition and public health surveillance. *A.J.P.H.* **73**: 1054-1062.
62. BUIATTI, E., CHELLINI, E., MERLER, E., PAOLETTI, L., SENIORI COSTANTINI, A. & ZAPPA, M. 1989. Results of an epidemiological study on mesothelioma in Tuscany. *Acta Oncol.* **10**: 259-261.
63. CHELLINI, E., MERLER, E. & SENIORI COSTANTINI, A. 1991. Il contributo dell'Archivio regionale toscano dei mesoteliomi maligni all'identificazione di esposizioni lavorative ad amianto. In: *Amianto in Toscana: piano mirato per l'identificazione degli usi lavorativi e l'intervento di prevenzione*. E. Merler, S. Silvestri & S. Baccetti (Eds). Firenze. (in stampa).
64. PACI, E., DINI, S., BUIATTI, E., SENIORI COSTANTINI, A., LENZI, S. & ZAPPA, M. 1987. Malignant mesothelioma in non-asbestos textile workers in Florence. *Am. J. Ind. Med.* **11**: 249-254.
65. PACI, E., ZAPPA, M., PAOLETTI, L., BUIATTI, E., CHELLINI, E., MERLER, E. & SENIORI COSTANTINI, A. 1991. Further evidence of an excess of risk of pleural malignant mesothelioma in textile workers in Prato (Italy). *Br. J. Cancer* **64**: 377-378.
66. MAGNANI, C., TERRACINI, B., BERTOLONE, G.P., CASTAGNETO, B., COCTTO, V., DE GIOVANNI, D., PAGLIERI, P. & BOTTA, M. 1987. Mortalità per tumore e altre malattie del sistema respiratorio tra i lavoratori del cemento-amianto a Casale Monferrato. Uno studio di coorte storico. *Med. Lav.* **78**: 441-453.
67. RUBINO, G.F., PIOLATTO, G., NEWHOUSE, M.L., SCANSETTI, G., ARESINI, G.A. & MURRAY, R. 1979. Mortality of chrysotile asbestos workers at the Balangero Mine, Northern Italy. *Br. J. Ind. Med.* **36**: 187-194.
68. PIOLATTO, G., NEGRI, E., LA VECCHIA, C., PIRA, E., DE CARLI, A. & PETO, J. 1990. An update of cancer mortality among chrysotile asbestos miners in Balangero, northern Italy. *Br. J. Ind. Med.* **47**: 810-814.
69. MAGNANI, C., NARDINI, I., GOVERNA, M. & SERIO, A. 1986. Uno studio di coorte degli addetti ad una Officina di Grandi Riparazioni (OGR) delle Ferrovie dello Stato. *Med. Lav.* **77**: 154-161.
70. SARTEO, F., ZAMBON, P., MASTRANGELO, G. & RIGHIETTO, G.F. 1982. Studio epidemiologico prospettico storico sulla mortalità per tumori di una coorte di soggetti esposti a cemento-asbesto. *Epidemiol. Prev.* **17-18**: 58-59.
71. DEMARCO, R., BERNARDINELLI, L. & MANGIONE, M.T. 1988. Rischio di morte per tumore dell'apparato respiratorio in lavoratori addetti alla produzione di cromati. *Med. Lav.* **79**: 368-376.
72. COSTA, G., MERLETTI, F. & SEGNAN, N. 1989. A mortality cohort study in a North Italian aircraft factory. *Br. J. Ind. Med.* **46**: 738-743.
73. NEGRI, E., PIOLLATO, G., PIRA, E., DE CARLI, A., KALDOR, J. & LA VECCHIA, C. 1989. Cancer mortality in a Northern Italian cohort of rubber workers. *Br. J. Ind. Med.* **46**: 624-628.

74. PAROLARI, E., MERLER, E., BERTAZZI, P.A., ZOCCHETTI, C., CARNEVALE, F. & BERRINO, F. 1987. Gli effetti dell'esposizione ad amianto amosite tra gli ex lavoratori di una fabbrica di coibenti: 2. Indagine epidemiologica sulle cause di morte. In: *Il rischio neoplastico da amianto nei luoghi di lavoro e nell'ambiente di vita*. G. Paolari, A. Gherson, A. Cristofolini & E. Merler (Eds). Verona. pp. 123-135.
75. CHIAPPINO, G., RIBOLDI, L., TODARO, A. & SCHULZ, L. 1985. Indagine sul mesotelioma in Lombardia nel periodo 1978-1982. *Med. Lav.* **76**: 454-465.
76. GARNER, M.J. & SARACCI, R. 1989. Effects on health of non-occupational exposure to airborne mineral fibers. In: *Non-occupational exposure to mineral fibers*. J. Bignon, J. Peto & R. Saracci (Eds). IARC Scientific publication No. 90, IARC, Lyon. pp. 375-398.
77. PAROLARI, G., MERLER, E. & RICCI, P. 1988. Mortalità per tumore attribuibile all'esposizione lavorativa ad amianto-amosite in una comunità. *Epidemiol. Prev.* **37**: 32-37.
78. BARBIERI, P.G. 1990. Mesoteliomi e asbesto a Brescia. *Boll. SNOP* **17**: 32-33.
79. VETRUGNO, T., COMBA, P., SAVELLI, D., BELLI, S. & MAGNANI, C. 1990. Sorveglianza epidemiologica del mesotelioma pleurico in Italia. *Ann. Ist. Super. Sanità* **27**: 319-324.
80. NEWHOUSE, M.L. & THOMPSON, H. 1985. Mesothelioma of pleura and peritoneum following exposure to asbestos in the London area. *Br. J. Ind. Med.* **22**: 261-269.
81. Mc DONALD, A.D. & Mc DONALD, J.C. 1980. Malignant mesothelioma in North America. *Cancer* **46**: 1650-1656.