

## DOCUMENTO



Associazione Italiana di Epidemiologia

# Effetti dell'amianto sulla salute.

## Documento dell'Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE)

Effects of Asbestos on Human Health.  
Document of the Italian Epidemiological Association (AIE)

Gruppo di Lavoro «Amianto» dell'Associazione Italiana di Epidemiologia

Hanno contribuito alla stesura del documento i seguenti soci AIE:

Francesco Barone Adesi,<sup>1</sup> Caterina Bruno,<sup>2</sup> Roberto Calisti,<sup>3</sup> Elisabetta Chellini,<sup>4</sup> Pietro Comba,<sup>5</sup> Dario Consonni,<sup>6</sup> Lucia Fazzo,<sup>2</sup> Ugo Fedeli,<sup>7</sup> Francesco Forastiere,<sup>8</sup> Corrado Magnani,<sup>1</sup> Alessandro Marinaccio,<sup>9</sup> Enzo Merler,<sup>10</sup> Dario Mirabelli,<sup>11</sup> Paolo Ricci,<sup>12</sup> Benedetto Terracini<sup>13</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di medicina traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

<sup>2</sup> Dipartimento ambiente e salute, Istituto superiore di sanità, Roma

<sup>3</sup> Servizio prevenzione e sicurezza negli ambienti di lavoro – epidemiologia occupazionale, ASUR MARCHE, Civitanova Marche (MC)

<sup>4</sup> SS Epidemiologia dell'ambiente e del lavoro, Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica, (ISPRO), Firenze

<sup>5</sup> già Direttore, Reparto di epidemiologia ambientale e sociale, Dipartimento ambiente e salute, Istituto superiore di sanità

<sup>6</sup> UO epidemiologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

<sup>7</sup> Servizio epidemiologico regionale e registri - Azienda Zero, Regione del Veneto

<sup>8</sup> Direttore scientifico di *Epidemiologia&Prevenzione*

<sup>9</sup> Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale, Istituto per l'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro, Roma

<sup>10</sup> Registro regionale veneto dei casi di mesotelioma, Padova (ora in pensione)

<sup>11</sup> Epidemiologia dei tumori, CPO Piemonte e Università di Torino (ora in pensione)

<sup>12</sup> UOC osservatorio epidemiologico, ATS della Val Padana, Mantova

<sup>13</sup> già Professore di epidemiologia dei tumori, Università di Torino, Torino

**Corrispondenza:** Corrado Magnani; corrado.magnani@alice.it

### RIASSUNTO

**OBIETTIVI:** l'Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE) intende formulare valutazioni e raccomandazioni in merito agli aspetti più rilevanti e critici nella preparazione, conduzione e interpretazione delle indagini epidemiologiche sugli effetti dell'esposizione ad amianto e a fibre amianto simili.

**DISEGNO, SETTING E PARTECIPANTI:** il documento è stato preparato da un gruppo di lavoro degli associati AIE, con un ampio curriculum di indagini epidemiologiche, a partire dalla valutazione dell'evidenza scientifica, ed è stato successivamente valutato dalla segreteria AIE.

**RISULTATI:** gli argomenti trattati riguardano: • consumo e presenza di amianto; • associazione tra esposizione ad amianto e patologia; • sorveglianza epidemiologica in Italia; • funzione di rischio per le patologie da amianto; • incremento del rischio e anticipazione della malattia; • interazione tra amianto e altri cancerogeni; • diagnosi negli studi epidemiologici; • valutazione dell'esposizione ad amianto; • evidenza epidemiologica sulle patologie da esposizione ad amianto.

**CONCLUSIONI:** il documento si conclude con una sintesi delle conclusioni della ricerca scientifica condivise da AIE, con la riflessione sulla metodologia da seguire per l'applicazione a livello individuale dei risultati degli studi epidemiologici e con la proposta di temi su cui indirizzare la ricerca.

**Parole chiave:** amianto, fibre amianto-simili, mesotelioma, tumore polmonare, asbestosi

### ABSTRACT

**OBJECTIVES:** the Italian Epidemiological Association (AIE) intends to formulate assessments and recommendations on the most relevant and critical aspects in the preparation, conduct, and interpretation of epidemiological investigations on the health effects of exposure to asbestos and asbestos-like fibres.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS:** the document was prepared by a working group of AIE associates, with a broad curriculum of epidemiological investigations, starting from the evaluation of scientific evidence, and was subsequently evaluated by the AIE governing body.

**RESULTS:** the topics covered included: • consumption and presence of asbestos; • association between asbestos exposure and disease; • epidemiological surveillance of asbestos related diseases in Italy; • risk function for asbestos related diseases; • increased risk and anticipation of the disease; • interaction between asbestos and other carcinogens; • diagnosis in epidemiological studies; • assessment of exposure to asbestos; • epidemiological evidence on asbestos related diseases.

**CONCLUSIONS:** the document ends with a summary of the conclusions of scientific research shared by AIE, with reflection on the methodology to be followed for the application at individual level of the results of epidemiological studies, and the proposal of themes on which to direct research.

**Keywords:** asbestos, asbestos-like fibres, mesothelioma, lung cancer, asbestosis

## DOCUMENTO

## A I E

## PREMESSA

L'Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE) ritiene di doversi esprimere relativamente agli aspetti più rilevanti e critici nella preparazione, conduzione e interpretazione delle indagini epidemiologiche relative alla valutazione degli effetti dell'esposizione ad amianto e a fibre amianto simili, a partire da una valutazione dell'evidenza scientifica sui temi ritenuti di maggiore interesse al momento. Durante l'assemblea dei soci tenuta a Lecce il 25 ottobre 2018, AIE ha quindi costituito un gruppo di lavoro (GdL) dei propri associati sui temi della ricerca epidemiologica inerente gli effetti dell'esposizione ad amianto, indicato per brevità come "GdL Amianto". Il "GdL Amianto" ha incluso i componenti dell'associazione che si sono resi disponibili, con un ampio curriculum di indagini epidemiologiche sul tema. Essi hanno discusso tra loro e con la segreteria dell'AIE l'elaborato, che è stato diffuso ai soci dell'associazione dopo l'approvazione della segreteria e quindi inviato per pubblicazione.

Si premette che il documento, pur ampio, non spazia su tutti i possibili argomenti di interesse epidemiologico della relazione tra amianto e fibre di amianto o asbesto simili e salute umana; in particolare non sono stati inclusi gli aspetti relativi alla sorveglianza sanitaria degli ex esposti ad amianto e i possibili interventi per la diagnosi precoce (screening) delle patologie causate dall'esposizione ad amianto.

Nella stesura del documento ci si è attenuti alle seguenti indicazioni di metodo, che si ritiene debbano essere considerate quali prerequisiti di un documento di consenso.

**1** In generale, ma soprattutto nei documenti che ambiscono al ruolo di documenti di consenso, linee-guida e rappresentazione di posizioni ufficiali di Enti governativi o società scientifiche, è indispensabile che siano riferiti in modo chiaro ed esaustivo gli eventuali conflitti di interesse degli esperti che hanno contribuito alla loro redazione in qualità di autori, editori o revisori. Si tratta di una raccomandazione valida qualunque sia la natura specifica degli argomenti trattati, ma, a maggior ragione, quando questi siano connessi a importanti interessi economici. Tutti i conflitti di interesse devono essere chiaramente indicati e raccolti secondo un modello standard di dichiarazione, per esempio quello dell'International Committee of Medical Journal Editors, con la pubblicazione in forma sintetica delle dichiarazioni in appendice al documento di consenso e l'archiviazione delle dichiarazioni in originale presso la società scientifica o il promotore del documento, a disposizione per eventuali richieste di verifica.<sup>1</sup> La questione è oggi particolarmente sentita, non solo per il coinvolgimento di ricercatori in attività direttamente o indirettamente retribuite, ma anche in relazione al loro coinvolgimento in qualità di consulenti per le parti coinvolte in procedimenti giudiziari in sede penale e civile. Per questi motivi per questo documento sono state raccolte le dichiarazioni di conflitto di interesse di tutti gli autori.

**2** Gli estensori e i promotori, incluse le società scientifiche, devono garantire la diffusione dei risultati della ricerca scien-

tifica e soprattutto dei documenti di consenso, una volta che siano stati completati e abbiano ricevuto le necessarie approvazioni da parte del promotore. La modalità più appropriata è la diffusione attraverso riviste scientifiche, preferibilmente *open access*, nazionali o internazionali.

**3** Un documento di consenso o una raccomandazione devono riferire le modalità di costruzione, indicando se e quale suddivisione vi sia stata tra gli autori nei compiti di preparazione del lavoro, in modo che si possa verificare la disponibilità di adeguate competenze per gli obiettivi posti. In questo documento non è stata seguita alcuna suddivisione, perché i vari partecipanti hanno contribuito, in stretta dialettica tra loro, alla redazione di tutte le sue parti.

**4** Un documento di consenso deve trattare in modo equilibrato tutti gli argomenti ritenuti rilevanti all'inizio del processo elaborativo, verificando in corso d'opera e alla conclusione del lavoro il mantenimento di tale equilibrio.

**5** Infine si ritiene che un documento di riepilogo dell'evidenza scientifica debba riportare in modo equilibrato i diversi argomenti, pesando correttamente le evidenze scientifiche e fondando la loro raccolta esaustiva attraverso banche dati riconosciute, dando il giusto peso alle rassegne sistematiche della letteratura.

## EVIDENZA SCIENTIFICA

## SULLA RELAZIONE TRA AMIANTO E SALUTE UMANA

Nonostante gli effetti dell'amianto sulla salute siano noti da lungo tempo e molti Paesi ne abbiano proibito l'impiego,<sup>2</sup> l'attenzione della comunità scientifica e degli esperti di sanità pubblica è quanto mai viva, a giudicare dai numerosi documenti relativi alla valutazione dell'esposizione ad amianto, alle conseguenze sulla salute e alla comprensione dei meccanismi di azione. La rassegna esaustiva della letteratura scientifica sul tema è al di fuori delle possibilità di questo documento, basti considerare l'entità della produzione di letteratura primaria: inserendo in PubMed "asbestos" e "cancer", si ottengono 7.946 risultati senza limiti di data di pubblicazione e 4.323 limitando alla pubblicazione dopo il 01.01.2000. La ricerca sarebbe anche più estesa se fossero incluse tutte le fibre asbesto simili e non solo quelle indicate come "amianto". Ci si limita pertanto a considerare in questa introduzione i principali documenti di sintesi e di consenso che a tale letteratura fanno riferimento.

In ambito nazionale in particolare sono stati pubblicati, considerando solo l'ultimo decennio: il Quaderno 15 del Ministero della Salute "Stato dell'arte e prospettive in materia di contrasto alle patologie asbesto-correlate";<sup>3</sup> gli atti della 2° Conferenza governativa nazionale sull'Amianto tenuta a Venezia il 22-24 novembre 2012;<sup>4</sup> gli atti della I, II e III Consensus Conference Italiana sul Mesotelioma Maligno.<sup>5-7</sup> La III Conferenza governativa sull'amianto e le patologie correlate è stata tenuta a Casale Monferrato il 24-25 Novembre 2017.

## DOCUMENTO

## A I E

L'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) aggiorna annualmente le Linee Guida sul Mesotelioma Maligno, relative a eziologia, diagnosi e terapia.<sup>8</sup> Nel 2018 la Società Italiana di Medicina del Lavoro, ha diffuso un Position Paper Amianto (PPA), pubblicato nel 2019 sulla rivista *La Medicina del Lavoro*.<sup>9</sup> Successivamente sono stati pubblicati due interventi di commento su diversi aspetti del PPA.<sup>10,11</sup>

Tra i molti documenti pubblicati in ambito internazionale sempre nell'ultimo decennio sul tema delle conseguenze sanitarie dell'esposizione ad amianto e a fibre asbesto simili si segnalano la Seconda Consensus Conference di Helsinki;<sup>12</sup> le linee guida del International Mesothelioma Interest Group (IMIG) sulla diagnosi di mesotelioma,<sup>13</sup> le monografie per la valutazione del rischio cancerogeno per l'uomo dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) su amianto, erionite, fluoro-edenite, fibre minerali artificiali e fibre di carbonio.<sup>14-18</sup> L'International Programme on Chemical Safety dell'Organizzazione Mondiale per la Sanità (OMS) ha aggiornato nel 2014 i precedenti documenti sull'amianto e preparato un documento complessivo e di indirizzo generale.<sup>19</sup>

Ai documenti sopraelencati si devono aggiungere gli articoli, le rassegne di letteratura e i libri pubblicati sul tema dell'esposizione ad amianto e delle fibre asbesto simili e degli effetti sulla salute. L'elenco esaustivo esula dagli obiettivi di questo documento ma è utile richiamare alcuni capisaldi. Storicamente le conoscenze sugli effetti patogeni delle fibre di amianto sono state ottenute con il contributo di diverse discipline, tra le quali la ricerca epidemiologica è stata essenziale. Basti citare i primi studi epidemiologici di Richard Doll, Irving Selikoff e loro collaboratori che confermarono con ricerche epidemiologiche di popolazione le precedenti segnalazioni di casi di patologia respiratoria conseguenti all'esposizione ad amianto, il primo studio epidemiologico e clinico sul mesotelioma maligno e la rassegna sulla relazione del rischio di tumore polmonare e mesotelioma con l'esposizione cumulativa ad amianto.<sup>20-24</sup>

Più recentemente, un ruolo importante hanno avuto le indagini epidemiologiche nell'estendere le conoscenze sui danni conseguenti all'esposizione ad amianto, evidenziando in particolare la cancerogenicità non solo dell'esposizione lavorativa ma anche dell'esposizione extraprofessionale – domestica e dell'esposizione ambientale a fibre di amianto. Una sintesi è presentata nei rapporti delle II e III Consensus Conference sul Mesotelioma Maligno.<sup>5,6,25,26</sup>

L'evidenza scientifica sull'effetto delle fibre asbesto simili ha avuto un primo sviluppo con le indagini sull'epidemia di mesotelioma causata dall'esposizione ambientale a erionite in Turchia.<sup>15</sup> Indagini epidemiologiche condotte in Italia hanno evidenziato il rischio di mesotelioma conseguente all'esposizione ambientale a fluoro-edenite, una fibra anfibolica di nuova identificazione. Nel 2017, la IARC, sulla base di questi dati e dei risultati dei diversi studi epidemiologici svolti

nell'area di Biancavilla, corroborati da studi sperimentali, ha valutato la fibra anfibolica di fluoro-edenite come cancerogena per l'uomo (Gruppo 1).<sup>16</sup> Esistono in Italia aree caratterizzate dalla presenza di dispersioni ambientali di crisotilo e tremolite di modesta intensità, ma diffuse, in conseguenza della presenza di tali tipi di amianto nelle formazioni rocciose locali soggette a vari tipi di disturbo meccanico, soprattutto per estrazione di inerti e scavi stradali anche in galleria. Rischi per la salute associati a questa tipologia di esposizione sono stati segnalati in Piemonte e in Basilicata.<sup>27,28</sup>

### CONSUMO E PRESENZA DI AMIANTO

A livello internazionale l'uso di amianto è lungi dall'essere cessato, pur essendosi molto ridotto e malgrado un numero crescente di Paesi ne abbia vietato l'utilizzo. Si stima che nel 2019 siano state estratte 1,1 milioni di tonnellate di amianto.<sup>29</sup>

In Italia la legge 257/92 ha vietato l'estrazione, l'importazione, l'esportazione, la commercializzazione e la produzione di amianto, di prodotti di amianto, o di prodotti contenenti amianto.

La presenza di amianto "in opera", sia come amianto in matrice compatta sia come amianto friabile è differenziata tra i diversi Paesi, anche in relazione alle diverse politiche di bonifica e manca una quantificazione precisa, che sarebbe utile anche per la stima dell'impatto sanitario.<sup>19</sup>

Riconoscendo la persistenza a livello globale dell'impatto sanitario dell'amianto, i 53 Paesi della Regione Europea dell'OMS, durante la Sesta Conferenza Ministeriale Ambiente e Salute del 2017, si sono impegnati a intervenire per l'eliminazione delle malattie amianto-correlate, così come su altri settori ritenuti prioritari, per il raggiungimento degli obiettivi dell'Agenda delle Nazioni Unite 2030 sullo Sviluppo Sostenibile, in accordo con le linee guida dell'OMS e dell'ILO.<sup>30</sup>

Per tali motivi, si ritiene che ancora oggi le indagini epidemiologiche sugli effetti patogeni delle fibre di amianto e sull'efficacia delle misure di prevenzione, condotte o attualmente in corso in diversi Paesi del mondo, rivestano un particolare interesse per la sanità pubblica a livello sia locale che globale.

### ASSOCIAZIONE TRA ESPOSIZIONE AD AMIANTO E PATOLOGIA

L'esposizione ad amianto (in tutte le forme mineralogiche) causa con evidenza certa mesotelioma, neoplasie maligne del polmone, della laringe, dell'ovaio e con evidenza limitata della faringe, dello stomaco e del colon retto.<sup>14</sup> La relazione causale tra mesotelioma e amianto vale per tutte le sedi del mesotelioma: pleura, peritoneo, pericardio e tunica vaginale del testicolo e la relazione causale tra amianto e tumore polmonare vale per tutti i principali tipi istologici. L'esposizione ad amianto causa inoltre asbestosi e placche pleuriche.<sup>12</sup>

## DOCUMENTO

## A I E

## LA SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA IN ITALIA

In Italia esiste un sistema di sorveglianza dell'incidenza e delle cause del mesotelioma: il Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM). Il ReNaM, previsto dall'articolo 36 del Decreto Legislativo n. 277 del 1991, è stato reso operativo dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri n.308 del 2002 e definitivamente confermato presso l'Istituto nazionale per l'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro (Inail) dall'articolo 244 del Decreto Legislativo n.81 del 2008. Il ReNaM si articola su base regionale attraverso i Centri operativi (COR) con compiti di ricerca attiva dei casi di mesotelioma e di analisi della pregressa esposizione ad amianto ricostruita con l'intervista individuale ai soggetti ammalati o a loro familiari. Il Registro ha pubblicato sei rapporti nazionali che riferiscono dell'epidemiologia dei casi di mesotelioma nel nostro Paese e numerosi articoli scientifici che hanno approfondito i temi della curva epidemica, delle attività economiche e delle mansioni coinvolte nell'esposizione ad amianto, della latenza, delle misure e dei determinanti della sopravvivenza, della distribuzione dei cluster territoriali di casi di mesotelioma e del ruolo della sorveglianza epidemiologica per le politiche di prevenzione dei rischi e per l'efficienza del sistema di tutele assicurative e di welfare per i soggetti ammalati e per gli esposti.<sup>31</sup>

Dai primi anni Novanta, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) conduce un piano nazionale di sorveglianza epidemiologica della mortalità a livello comunale, fino al 2003 per i tumori maligni della pleura (codice nosologico che includeva i mesoteliomi pleurici prima dell'entrata in vigore in Italia della X revisione della Classificazione Internazionale delle Malattie) e successivamente per il mesotelioma maligno della pleura. I risultati del più recente aggiornamento (mortalità 2003-2014) sono stati presentati alla III Conferenza governativa nazionale sull'Amianto e pubblicati in due successivi articoli.<sup>32-34</sup>

Nel 2016 è stata pubblicata nell'ambito dello studio SENTIERI (Studio Epidemiologico Nazionale Territori e Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento) l'analisi dell'incidenza di mesotelioma, a partire dai dati ReNaM, nei siti di interesse nazionale per le bonifiche.<sup>35</sup>

## LA FUNZIONE DI RISCHIO

La funzione di rischio per le patologie causate dall'esposizione ad amianto è stata esaminata dai molteplici documenti tecnici precedentemente citati e a cui si rimanda.

I modelli di relazione tra esposizione e rischio possono essere sintetizzati in:

- Asbestosi: incremento dell'incidenza con la dose cumulativa, con un possibile livello minimo di esposizione per la comparsa della patologia. Il valore di tale soglia minima non è peraltro definito in modo univoco anche a causa delle differenze tra i diversi tipi di amianto<sup>36</sup> e della diversa risoluzione delle metodiche diagnostiche per la patologia.<sup>12</sup>

- Tumore del polmone: incremento dell'incidenza proporzio-

nale alla dose cumulativa, senza effetto soglia.<sup>37</sup> L'asbestosi non costituisce un fattore necessario per lo sviluppo del tumore polmonare dopo esposizione ad amianto.<sup>12</sup>

- Mesotelioma: incremento dell'incidenza proporzionale alla dose cumulativa e in funzione esponenziale (di potenza tra 3 e 4) con la latenza.<sup>37</sup> Il modello della relazione tra esposizione ad amianto e mesotelioma è stato presentato e discusso dalla II e III consensus conference italiana sul mesotelioma maligno.<sup>6,7,25,26</sup>

## INCREMENTO DEL RISCHIO E ANTICIPAZIONE DELLA MALATTIA

Un elemento rilevante nella relazione tra aumento dell'esposizione e aumento della frequenza di malattia (misurabile come tasso di incidenza, incidenza cumulativa o rischio, *odds* di incidenza, *hazard*), è che al crescere dell'esposizione corrisponde, ed è calcolabile attraverso la sua relazione matematica con le misure di occorrenza, l'anticipazione del tempo medio di insorgenza della malattia, già indicato come latenza.

L'approccio classico al calcolo dell'anticipazione si basa sui cosiddetti Accelerated Failure Time (AFT) models, modelli di regressione parametrici che includono i modelli esponenziale, log-normale, log-logistico e di Weibull.<sup>38</sup> Nei modelli esponenziale e di Weibull, l'effetto di un agente può essere espresso sia come *Hazard Ratio* (HR) sia come *Time Ratio* (TR, rapporto tra tempi mediani all'evento). In caso di agenti tossici,  $HR > 1$  (rischio aumentato) e quindi  $TR < 1$  (accelerazione o anticipazione), mentre in caso di esposizione benefiche,  $HR < 1$  (rischio diminuito) e  $TR > 1$  (decelerazione o posticipazione).<sup>39</sup> Il modello di Weibull è forse il più utilizzato per le sue proprietà statistiche che gli conferiscono flessibilità nell'adattarsi a diverse distribuzioni di frequenza empiriche.<sup>10,40,41</sup> Un approccio alternativo consiste nel calcolo del Risk (o Rate) Advancement Period (RAP), in cui viene calcolata la differenza tra i tempi a cui i soggetti più esposti raggiungono la stessa frequenza di malattia dei meno esposti.<sup>42,43</sup> Tale metodo è utilizzabile per varie scale temporali, inclusa l'età e la latenza, sfruttando i modelli di comune uso nell'analisi di studi epidemiologici (Poisson, Cox, logistico), sotto particolari assunti: l'aumento monotono del rischio/tasso con l'età/latenza e l'assenza di importanti rischi competitivi.<sup>44</sup> Tale metodo è stato proposto per due scopi principali: **1** superare la limitazione della "frazione di eccesso" (*excess fraction*), che è inferiore alla "frazione eziologica" (*etiologic fraction*) in quanto tiene conto solo dei casi in eccesso e non dei casi anticipati; **2** per la comunicazione del rischio, dove riportare il tempo di anticipazione della malattia (o del decesso) è più comprensibile e quindi efficace rispetto a riferirsi al rischio relativo.

In sintesi, mentre il calcolo del rischio relativo (RR, inteso in senso ampio come rapporto fra tassi, rischi, *odds*, *hazard*) si focalizza sull'eccesso di rischio dovuto all'esposizione, TR e RAP (in genere tecnicamente più complessi da calcolare perché basati su più assunzioni) si focalizzano sull'occorrenza

## DOCUMENTO

## A I E

prematura della malattia. Si tratta di due modi complementari di valutare la relazione tra esposizione ed effetti.

Va sottolineato che per il calcolo dell'anticipazione non è richiesta alcuna specificazione dei meccanismi biologici implicati, come a volte sostenuto.<sup>9,45,46</sup> Lo si può capire per almeno tre ordini motivi:

**1** se la conoscenza dei meccanismi non è richiesta per il rischio relativo, non lo è nemmeno per l'anticipazione, che come detto è un modo alternativo di vedere la relazione tra esposizione ed effetto;

**2** l'anticipazione è calcolabile anche per sistemi non biologici (per esempio meccanici o elettrici, in cui il focus è la durata di una apparecchiatura;

**3** stime dell'anticipazione (o posticipazione) di malattia sono state prodotte nella recente letteratura epidemiologica per numerosi fattori di rischio (fumo, inquinamento, ipertensione, dislipidemia, dieta) e malattie (tumori, malattie cardiovascolari e respiratorie, diabete), senza la necessità di dettagliare i meccanismi fisiopatologici implicati.

Il RAP è stato recentemente applicato alla relazione tra amianto e mesotelioma, in particolare ai diversi tassi di incidenza di mesotelioma pleurico in donne e uomini in Lombardia e Piemonte. L'aumento di 2-3 volte del rischio relativo di mesotelioma pleurico negli uomini (notoriamente e inequivocabilmente più esposti ad amianto nel passato, sia in termini di durata che di intensità) corrispondeva a una importante anticipazione, variabile tra 7 e 12 anni circa, rispettivamente tra le fasce più giovani e più avanzate di età.<sup>47</sup>

Ricordiamo che (come ribadito in numerosi testi e articoli) l'anticipazione non può essere calcolata in maniera valida calcolando la latenza media nei soggetti affetti da malattia provenienti da gruppi con diverse esposizioni.<sup>48-50</sup> Né, come a volte scorrettamente fatto, valutando la relazione tra durata di esposizione e latenza sempre nei soli soggetti affetti da malattia (la correlazione è necessariamente positiva essendo la durata parte della latenza).

Esattamente come per il calcolo di RR e altre misure epidemiologiche, l'unico approccio possibile per stimare l'anticipazione è pertanto quello di valutare la sua relazione con l'esposizione a livello di popolazione.

### INTERAZIONE TRA ESPOSIZIONE AD AMIANTO E ALTRI CANCEROGENI

Nel presentare i risultati di indagini e nel valutare la letteratura, sia primaria che secondaria, sull'interazione tra fattori di rischio occorre prestare attenzione a vari aspetti metodologici, a partire dalla terminologia con cui sono presentati i risultati relativi all'interazione. Infatti al concetto di interazione ci si può riferire sotto punti di vista differenti, tanto da portare al risultato apparentemente paradossale che ciò che certi autori definiscono assenza di interazione (sul piano statistico: nessuna deviazione da un modello di effetto combinato che si assume corretto, per esempio moltiplicativo nella scala

del rischio relativo, come per il fumo e l'amianto in molteplici studi), per altri è la dimostrazione di una sicura interazione (sul piano biologico, poiché l'effetto combinato di fumo e amianto è, appunto, moltiplicativo in quegli stessi studi). I due modelli di effetto combinato più semplici, interpretabili e studiati sono quelli additivo e moltiplicativo sulla scala del rischio relativo. Un effetto combinato moltiplicativo implica deviazione dal modello additivo, e viceversa. Tuttavia, la deviazione da un effetto combinato moltiplicativo non implica che l'effetto sia additivo (e viceversa): l'effetto combinato potrebbe infatti seguire una legge più complessa. Perciò studi originali e metanalisi il cui risultato è stato presentato solo come deviazione rispetto alle previsioni di un modello additivo o moltiplicativo non sono interpretabili.

L'interazione tra diversi tipi di fibre, incluse le fibre minerali diverse dall'amianto, nell'eziologia del mesotelioma è stata indagata in modo limitato anche se vi sono suggerimenti di interazione tra le diverse esposizioni.<sup>51</sup>

L'effetto sul rischio di carcinoma polmonare dell'esposizione congiunta a fumo di tabacco e fibre di amianto, entrambe sostanze cancerogene per il polmone è stato analizzato in molti studi di coorte e caso controllo nonché in metanalisi, analisi combinate e rassegne. Le conclusioni sono che le due esposizioni esercitano un effetto congiunto superiore alla somma dei singoli effetti e prossimo al loro prodotto.<sup>14,52-54</sup> Va rimarcato che è la scala additiva quella a cui riferirsi in materia di sanità pubblica: la presenza di una interazione sopra-additiva tra fumo e amianto implica l'occorrenza di casi aggiuntivi attribuibili esclusivamente alla azione sinergica tra i due fattori.<sup>55-57</sup>

### L'AFFIDABILITÀ DELLA DIAGNOSI

Un aspetto critico, che può eccedere le competenze di statistici, epidemiologi e medici del lavoro, riguarda la valutazione diagnostica dei singoli casi di patologia, alla base delle statistiche di mortalità o incidenza generate nel corso di uno studio. Sebbene si tratti di un argomento generale in epidemiologia, rispetto ad altre circostanze il tema è sollevato più frequentemente a proposito della diagnosi di mesotelioma, sia nel contesto dell'indagine epidemiologica in sé sia nell'uso dei risultati dell'indagine epidemiologica per la valutazione del rischio di gruppi o di singoli esposti.

Negli studi epidemiologici sul mesotelioma si raccomanda che siano inclusi esperti delle diverse discipline coinvolte nelle procedure diagnostico-terapeutiche: clinici, radiologi, patologi e altri esperti, oppure che si utilizzino documenti diagnostici validati, come per esempio le diagnosi istologiche redatte secondo criteri allo stato dell'arte.

Quando i ricercatori non hanno la possibilità di verificare le diagnosi dei singoli soggetti inclusi nello studio epidemiologico, i criteri di inclusione e di valutazione dei casi devono essere definiti nel protocollo dello studio, con l'eventuale partecipazione di esperti dei settori scientifico-sanitari inte-

## DOCUMENTO

## A I E

ressati, inclusi in particolare clinici e patologi. Sulla base di tali criteri, il ricercatore epidemiologo rileva i singoli casi e successivamente conduce la valutazione della documentazione disponibile per lo studio decidendo per la loro inclusione od esclusione, anche con la collaborazione di altri esperti e l'uso di appropriati strumenti statistici per la valutazione di sensibilità e specificità. Criterio metodologico principe è utilizzare tutte le informazioni disponibili, considerando il disegno dello studio che si intende condurre.

Negli studi di coorte retrospettivi, nei registri e negli studi descrittivi/ecologici di regola il processo diagnostico si è svolto precedentemente al disegno dello studio, o indipendentemente da esso, senza la presenza di epidemiologi nella formulazione delle procedure e nella valutazione dei casi. Mortalità e incidenza sono stimate sulla base di diagnosi effettuate in precedenza, anche molto tempo prima della conduzione della ricerca, per finalità cliniche o certificatorie o di registrazione. In tal caso devono essere tenuti in considerazione i criteri che rappresentavano lo stato dell'arte al momento della diagnosi. Se per l'indagine fossero adottati criteri diagnostici più restrittivi di quelli in uso quando sono state poste le diagnosi dei soggetti in studio si potrebbe determinare la perdita di casi, in particolare per sotto-segnalazione di patologie altamente specifiche per l'esposizione e rare nella popolazione non esposta: i mesoteliomi ne sono un esempio. La conseguente selezione sarebbe sistematica, con perdita di casi, e unidirezionale per sottostima della frequenza di malattia con sottovalutazione degli eventuali eccessi di rischio. Inoltre si introdurrebbe un'ulteriore distorsione se la rivalutazione fosse condotta solo per uno dei gruppi studiati, per esempio la coorte esposta, ma non per il gruppo di riferimento, spesso costituito dalla popolazione generale. Il problema è di interesse anche per le rilevazioni più recenti. I sistemi di sorveglianza epidemiologica in atto, ovvero i dati ReNaM, evidenziano ancora oggi casi di verosimile mesotelioma maligno che non raggiungono il livello di definizione diagnostica più elevato raccomandato dalle ultime Linee Guida AIOM poiché arrivano alla fase diagnostica in condizioni cliniche tali per cui non possono essere sottoposti a indagini invasive. Per tali casi le refertazioni mediche, supportate da indagini radiologiche, escludono patologie oncologiche di altra sede e concludono con diagnosi di probabile mesotelioma maligno che comporta trattamenti terapeutici conseguenti a tale diagnosi. Anche questi casi debbono essere valutati attentamente per poter giungere alla stima il più possibile corretta dell'incidenza e del rischio.

A proposito della diagnosi di mesotelioma, sono disponibili studi che hanno incluso la revisione diagnostica dei casi confermando la relazione tra esposizione ad amianto e mesotelioma,<sup>58-62</sup> nonché studi che hanno confrontato i dati di mortalità con quelli d'incidenza, osservando come i primi sottostimino l'incidenza di mesotelioma.<sup>63,64</sup>

Ogni volta che occorra una revisione dei casi dal punto di vi-

sta diagnostico prima della loro inclusione in uno studio è quindi raccomandabile la valutazione critica di tutte le informazioni disponibili, considerando la validità dei diversi strumenti diagnostici disponibili negli anni in cui i casi erano stati rilevati, con il contributo di esperti negli specifici settori e valutando l'effetto delle possibili distorsioni.

Nella sezione dedicata agli aspetti diagnostici del mesotelioma nel citato PPA della Società Italiana di Medicina del Lavoro sono enfatizzate le difficoltà di inquadramento diagnostico, soprattutto nel laboratorio di anatomia patologica, sostenendo in buona sostanza che si tratterebbe di una patologia diagnosticabile in modo affidabile solo grazie a metodologie introdotte di recente e ancora in evoluzione, senza peraltro che tale punto di vista sia stato espresso con il sostegno di esperti clinici o anatomopatologi.<sup>9</sup> Si tratta di un punto di vista che desta forte preoccupazione. Per le sue implicazioni è fortemente aversativo, persino distruttivo, nei confronti di tutta la ricerca epidemiologica finora svolta sul mesotelioma e, in prospettiva, anche di quella in corso attualmente. Ma è ingiustificato: nessun lavoro scientifico, nessun documento di consenso, nessuna linea guida offre supporto all'idea che la diagnostica del mesotelioma sia stata (e ancora sia) sostanzialmente aleatoria.

#### LA VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE

La valutazione dell'esposizione costituisce il secondo cardine degli studi epidemiologici. La metodologia per la valutazione retrospettiva dell'esposizione ha avuto un grande sviluppo a partire dalla fine degli anni Ottanta, soprattutto sotto lo stimolo delle necessità informative degli studi caso-controllo e della costituzione dei primi registri regionali dei mesoteliomi maligni. La valutazione dell'esposizione è passata progressivamente da valutazioni qualitative a valutazioni ordinali e quindi a stime quantitative. La valutazione dell'esposizione deve essere mirata non solo al riconoscimento della presenza di amianto ma al riconoscimento della presenza di inquinamento da fibre aerodisperse che possano essere state inalate dai soggetti in studio.

Il ricercatore deve utilizzare tutti gli strumenti di cui dispone, in particolare ricostruendo per quanto possibile la realtà lavorativa e dell'ambiente extralavorativo dei soggetti quale elemento fondante la stima dell'esposizione, in modo non differenziale per i sottogruppi considerati nello studio. È importante giungere per quanto possibile a una stima del profilo temporale dell'intensità di esposizione, da cui derivare le stime integrate quale l'esposizione cumulativa.

È importante che siano associati nel gruppo di ricerca esperti dei settori di interesse e che si utilizzino tutte le informazioni disponibili, a partire dall'anamnesi, in applicazione dei criteri indicati dalla Consensus Conference di Helsinki.<sup>12,65</sup> La ricerca epidemiologica può stimolare i medici del lavoro e gli igienisti industriali a fornire un valido contributo, utilizzando

## DOCUMENTO

## A I E

nei modi più opportuni le informazioni delle aziende presso cui svolgono o hanno svolto la loro attività.

Nell'ambito dello studio epidemiologico delle patologie da amianto sono importanti, oltre alle informazioni su durata e intensità di esposizione, quelle sulle caratteristiche delle fibre di amianto, sulla modalità di esposizione, diretta e indiretta (ambientale, interna al ciclo produttivo, o esterna), nonché sulle possibili fonti di esposizione meno note. Devono essere parimenti considerate le esposizioni extralavorative. Nelle indagini sul ruolo di queste ultime, la valutazione attenta dell'esposizione riveste un ruolo cruciale e può essere particolarmente complessa nel caso di esposizioni rare o poco prevedibili, la cui identificazione parte di regola da un'accurata anamnesi/intervista. Le interviste devono mirare alla massima sensibilità e specificità e pertanto devono essere raccolte da personale preparato con specifici programmi formativi sui diversi aspetti, tecnici e di relazione interpersonale, connessi all'indagine.

La valutazione dell'esposizione deve essere condotta nel modo più possibile esauriente. Nell'organizzazione degli studi e delle sorveglianze occorre mettere in atto tutti gli strumenti per consentire la raccolta delle interviste sull'esposizione dai diretti interessati, rendendo quanto più possibile tempestivo il processo di segnalazione dei casi. Nel caso dei registri epidemiologici previsti da norme di legge, occorre prevedere adeguate soluzioni normative per il loro funzionamento ottimale a questo riguardo. Occorre garantire la tempestività e l'obbligatorietà della segnalazione e la formazione degli operatori qualificati addetti alla rilevazione e alle interviste. Solo in questo modo è possibile raccogliere tutti i dettagli informativi che consentono il riconoscimento con adeguata sensibilità e specificità anche delle esposizioni meno comuni e ridurre la proporzione di soggetti con esposizione possibile ma non adeguatamente documentata. Devono essere superate le eventuali differenze tra regioni o aree geografiche nella qualità dell'informazione raccolta. Le difficoltà nella stima dell'esposizione aumentano per i soggetti esposti in settori o situazioni dove l'esposizione ad amianto è stata minore o meno costante. La valutazione dell'attendibilità delle fonti e dell'effetto indotto sui risultati da parte di possibili imprecisioni deve far parte del protocollo e del rapporto finale della ricerca. La conduzione di uno studio può richiedere compromessi in ragione d'informazioni sull'esposizione meno dettagliate di quanto sarebbe auspicabile, ma ciò non significa che uno specifico studio sia privo di capacità informative, se i dati sono analizzati appropriatamente e i limiti presentati con senso critico.

Per l'analisi dell'esposizione ad amianto, su cui c'è interesse scientifico alla valutazione degli aspetti temporali della stessa, è raccomandato che, ove possibile i risultati, oltre a presentare la relazione con l'esposizione cumulativa, riportino anche la relazione con le sue componenti di durata e intensità media, insieme ad altre variabili temporali, in particolare

il periodo di calendario. L'andamento negli anni delle caratteristiche quantitative e qualitative dell'esposizione può determinare andamenti temporali che devono essere valutati attentamente in studi con appropriato disegno epidemiologico di popolazione, in particolare per quanto riguarda la latenza e l'età alla diagnosi, oltre che al rapporto di genere e alla comparsa di casi giovanili che devono essere considerati quando vi sia sospetto di esposizioni ambientali.

La misura del carico polmonare di fibre o corpuscoli costituisce un utile complemento alle stime di esposizione esterna ed è pertanto raccomandata non solo nella valutazione di singoli casi ma anche nella ricerca epidemiologica. Tale misura risente peraltro di limiti, in particolare il possibile bias di selezione dei soggetti per cui la misura di carico polmonare è disponibile, la scarsa sensibilità quando l'esposizione sia stata a solo crisotilo, con possibili falsi negativi nella ricerca delle fibre o dei corpuscoli, l'impossibilità di scomporre la dose cumulativa stimata dal carico polmonare nelle componenti di intensità e durata, nonché l'effetto clearance soprattutto per le esposizioni remote.

Nel caso della ricerca osservazionale, epidemiologica nello specifico, è scontata la necessità di utilizzare informazioni sull'esposizione raccolte da soggetti esterni allo studio che hanno agito per finalità diverse dalla ricerca. Inoltre va considerato che gli strumenti per la misura della concentrazione ambientale di inquinanti e la valutazione dell'esposizione sono migliorati nel tempo, in generale e in particolare nel caso dell'esposizione ad amianto. Il ricercatore epidemiologo punta alla possibilità di integrare le informazioni dei diversi studi e delle diverse fonti, quindi fornisce i risultati con il dettaglio più appropriato per possibili confronti.

Su questi temi è stata svolta un'importante attività di ricerca, che deve essere utilizzata nei nuovi studi epidemiologici. Vale la pena al proposito richiamare la disponibilità di metodologie d'indagine sviluppate ormai da molti anni per:

- 1** utilizzare le informazioni delle misure di esposizione effettuate nelle aziende;<sup>66-68</sup>
- 2** contare le fibre dopo campionamento su membrana filtro con tecniche già adottate all'inizio degli anni Settanta;<sup>69-74</sup>
- 3** convertire misure effettuate secondo metriche diverse;<sup>75,76</sup>
- 4** ricostruire l'esposizione sulla base delle informazioni anamnestiche e sui cicli lavorativi raccolte in studi caso-controllo;<sup>77</sup>
- 5** utilizzare misure campionarie per valutare non solo i livelli di esposizione di gruppo, ma per stimare quelli dei singoli soggetti che lo compongono, interpretando le misure in funzione dell'ampiezza del loro ambito di variabilità, opportunamente integrate con le informazioni individuali anamnestiche e collettive, secondo un approccio che per altro ha caratterizzato tutta la storia dell'igiene industriale;
- 6** avvalersi di matrici esposizione-professione che nel caso dell'amianto sono risultate molto performanti in diversi studi;<sup>78,79</sup>

## DOCUMENTO

## A I E

**7** attingere a banche dati che riportano misure di esposizione per diverse mansioni corredate anche da intervalli di variabilità;

**8** analizzare il carico polmonare delle fibre e dei corpuscoli.<sup>80,81</sup>

Queste metodologie consentono di stimare l'intensità anche di esposizioni avvenute nel lontano passato, e forniscono quindi un contributo essenziale per la ricerca epidemiologica. Tra gli argomenti raccomandati per lo sviluppo metodologico della stima dell'esposizione per l'indagine epidemiologica si segnalano: il confronto tra diverse metriche di esposizione, l'analisi dell'esposizione accumulata nel corso del tempo e le sue componenti, l'uso e l'interpretazione delle misure del carico polmonare di fibre o corpuscoli.

Negli studi epidemiologici devono essere fornite informazioni sull'andamento del rischio nel tempo per le diverse categorie di esposizione. Con particolare dettaglio devono essere fornite le informazioni per le condizioni di esposizione su cui si dispone attualmente di minori conoscenze, per esempio le esposizioni più modeste o quelle cessate da tempo, anche in previsione di possibili analisi *pooled* o metanalisi.

Gli studi epidemiologici descrittivi sono utili sistemi di sorveglianza epidemiologica, che possono evidenziare aree geografiche o condizioni lavorative o sociali a maggior rischio di patologia associata all'esposizione ad amianto, sulle quali indagare per identificare possibili sorgenti di esposizione ancora ignote e generare ipotesi eziologiche che dovranno essere saggiate opportunamente da adeguati studi analitici. Un modello di integrazione tra le componenti di valutazione dell'esposizione e di valutazione del rischio per la tutela delle popolazioni esposte è rappresentato dalle proposte di "Environmental Public Health Tracking".<sup>82-84</sup> A tal fine, si raccomanda il coinvolgimento negli studi epidemiologici di esperti di monitoraggio ambientale e l'uso di modelli di diffusione/dispersione delle fibre per l'identificazione delle popolazioni maggiormente esposte, con una stima dei diversi livelli di esposizione.

L'esposizione ambientale a fibre di amianto è spesso la conseguenza di attività industriali, in tale contesto quindi gli igienisti industriali possono fornire utili conoscenze sui cicli produttivi che potrebbero aver determinato una dispersione delle fibre negli ambienti esterni. Tra i temi per cui vi è carenza di informazione in Italia si segnala quello dell'intensità di esposizione ambientale ad amianto causata da manufatti in fibrocemento in opera e degradati.<sup>85</sup> Per le aree interessate dalla presenza diffusa di fibre di amianto o altre fibre asbestiformi naturali il coinvolgimento dei geologi e dei mineralogisti potrà contribuire alla identificazione di specifiche fibre minerali di interesse sanitario presenti nel territorio. In queste indagini si raccomanda quindi la formazione di gruppi di lavoro con esperienze multisettoriali, come statistici, epidemiologi, chimici, geologi, clinici esperti nelle discipline che concorrono alla diagnosi, ed eventuali altri esperti per

la valutazione dell'esposizione ambientale e occupazionale. La legge 257/92 ha previsto un sistema di monitoraggio delle attività di bonifica e smaltimento dell'amianto, in merito alla quale non è noto il quadro nazionale dopo la pubblicazione del Quaderno 15 del Ministero della Salute nel 2012.<sup>3</sup> Si raccomanda anche l'integrazione delle valutazioni sull'esposizione con le informazioni sullo smaltimento dei materiali in amianto, raccolte ai sensi della legge 257/92 art 9.

I lavoratori coinvolti nelle bonifiche, per i quali si assume che svolgano la loro attività in sicurezza, rappresentano un gruppo di soggetti potenzialmente esposti ad amianto da indagare sia per quanto riguarda il rischio di patologia amianto correlata sia per quanto riguarda i livelli di esposizione.<sup>86,87</sup> La definizione di coorti di bonificatori è complessa, in particolare perché occorre escludere pregresse esposizioni ad amianto, che avrebbero un effetto di confondimento portando a sovrastima del rischio. Uno studio effettuato in Gran Bretagna ha mostrato un eccesso di mortalità per tutte le cause (SMR 123; IC95% 119-127), tutti i tumori tra cui carcinoma polmonare, mesotelioma e malattie circolatorie ma l'osservazione di alcuni casi di asbestosi porta a sospettare che fossero inclusi anche soggetti con esposizioni precedenti.<sup>88</sup> Si raccomanda pertanto, anche per rispondere a quesiti scientifici sull'effetto delle esposizioni più attuali, l'avvio di programmi di sorveglianza epidemiologica per questa categoria di lavoratori, che tengano conto anche delle informazioni prodotte dagli specifici protocolli di indagini cliniche.

La ricerca epidemiologica ha documentato in Gran Bretagna la progressiva riduzione del carico polmonare di fibre e la riduzione del rischio relativo per le coorti di nascita più recenti, verosimile effetto delle misure di riduzione dell'esposizione lavorativa e ambientale.<sup>89</sup>

### L'EVIDENZA EPIDEMIOLOGICA

Gli studi epidemiologici hanno documentato gli effetti della esposizione ad amianto sia per i lavoratori sia per le persone con esposizione ambientale e domestica. Queste ultime includono un'ampia gamma di occasioni di esposizione, in parte connesse a esposizioni determinate dall'uso industriale dell'amianto, come per esempio la pulizia degli indumenti di lavoro dell'amianto e in parte all'uso in ambito non lavorativo di materiali contenenti amianto, con esempi che vanno dall'uso di assi per stirare con copertura in tessuti di amianto a quello di polveri per modellare (DAS) contenenti fibre di amianto o materiali che possono contenere fibre, come nel caso del talco. Anche per quanto riguarda l'esposizione ambientale extralavorativa si osserva un ampio ventaglio di occasioni, che vanno dalla residenza in prossimità di miniere o siti industriali, alla presenza di manufatti con amianto in opera, alla vicinanza a detriti di materiali con amianto e infine la presenza di amianto nell'ambiente naturale. La ricerca epidemiologica quindi ha fornito e continua a fornire un fondamentale contributo alla conoscenza degli effetti sanitari



## DOCUMENTO

## A I E

dell'amianto e i nuovi studi contribuiscono alla crescita delle informazioni disponibili.

Per la principale bibliografia di riferimento oltre a quanto citato nel documento si rimanda ad alcune rassegne e conferenze di consenso.<sup>5-7,12,14-16,24-26,37,65,90-92</sup>

#### AIE RITIENE DI POTER CONDIVIDERE LE SEGUENTI CONCLUSIONI DELLA RICERCA SCIENTIFICA:

- 1** L'esposizione ad amianto è associata a un aumentato di rischio di ammalarsi di neoplasia. Si condivide la lista dei tumori per i quali questa associazione è attualmente riconosciuta prodotta dal programma 'IARC Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans', che comprende per quanto riguarda il giudizio di evidenza certa di cancerogenicità per l'uomo i mesoteliomi, i tumori polmonari, della laringe e dell'ovaio e per quanto riguarda il giudizio di possibile cancerogenicità i tumori della faringe, dello stomaco e del colon-retto.<sup>14</sup> È possibile che in futuro questa lista venga estesa, sulla base di nuove evidenze scientifiche.
- 2** Tutti i tipi di amianto sono associati a un aumento di rischio tumorale, seppur questa associazione vari di magnitudine a seconda dei diversi tipi di amianto e dell'organo bersaglio.
- 3** L'aumento dell'esposizione cumulativa ad amianto comporta l'aumento del rischio tumorale. Ciò si osserva per tutti i tumori causati dall'esposizione ad amianto in cui la relazione esposizione-risposta sia stata studiata in modo appropriato, inclusi i mesoteliomi.
- 4** La funzione di rischio varia per i diversi tipi di neoplasia ma non vi è attualmente una soglia al di sotto della quale il rischio tumorale da amianto sia nullo.
- 5** L'asbestosi non costituisce un fattore necessario per lo sviluppo del tumore polmonare dopo esposizione ad amianto.
- 6** L'effetto combinato dell'esposizione ad amianto e del fumo di tabacco sul rischio di tumore polmonare è più che additivo e prossimo al moltiplicativo, pertanto non vi è fondamento scientifico nel contrapporre i due fattori nella valutazione del rischio per i soggetti che presentano entrambe le esposizioni.
- 7** L'aumento del rischio di sviluppare una patologia corrisponde a un accorciamento del suo tempo medio di attesa.

#### INDIVIDUI E POPOLAZIONI

È ovvio per gli addetti ai lavori, ma non è sempre apprezzato in altre discipline, che l'obiettivo di fornire evidenze utili al singolo individuo è raggiungibile con studi epidemiologici, cioè collocando il punto di osservazione al livello di popolazione. L'epidemiologia studia le cause delle malattie con indagini di popolazione e fornisce conoscenze e indicazioni utili ad adottare misure di prevenzione, promozione della salute e politica sanitaria. Il suo contributo è di formulare valutazioni e previsioni utili per i singoli soggetti. L'obiettivo non è dissimile da quello degli studi clinici utilizzati quale base per le decisioni cliniche sul singolo paziente. Si tratta di trasferire agli individui le evidenze acquisite attraverso studi su gruppi

di soggetti o popolazioni, avendo cura di valutare se e quanto le loro caratteristiche personali possano differenziarne il comportamento rispetto a quanto stabilito dalla funzione di rischio costruita sulla popolazione che li comprende, alla luce della variabilità tra i soggetti compresi nello studio. I modelli causali, soprattutto quelli multivariati, forniscono un contributo alla valutazione del singolo a partire dai modelli sviluppati a livello di popolazione tenendo conto delle specificità individuali. Per esempio, la decisione di prescrivere per la prima volta un farmaco a un singolo paziente nasce da una stima del beneficio atteso e del rischio di effetti avversi basata sull'evidenza degli studi disponibili, generalmente trial clinici controllati.

La valutazione del rischio individuale per i soggetti esposti applica, in modo analogo, le evidenze sulla stima del rischio a livello di gruppo, utilizzando le varie misure epidemiologiche che esprimono la relazione esposizione-effetto a livello di popolazione. Tali misure epidemiologiche sono pertanto configurabili come le misure 'centrali' applicabili alla popolazione studiata e a popolazioni simili e, su un piano di probabilità, ad ogni individuo a esse appartenente. Analogamente si interpretano le stime dell'anticipazione di malattia in presenza di un'esposizione. La valutazione riferita allo specifico individuo (per esempio valutazione del nesso di causa in Medicina del Lavoro o in Medicina Legale) richiede, come in ogni ambito medico, la considerazione delle caratteristiche specifiche dell'individuo stesso, che includono senz'altro latenza, modalità, durata e intensità dell'esposizione (o delle esposizioni, nel caso di più periodi lavorativi) e della variabilità della relazione esposizione - malattia (stimata dalla misura epidemiologica) nella popolazione.

Nella valutazione della probabilità di un rischio (o di un beneficio) per un soggetto esposto (che non si è ancora ammalato ma potrebbe ammalarsi in futuro), hanno un ruolo preminente le misure di rischio relativo e quelle di anticipazione (come argomentato, una forma integrata di comunicazione del rischio).

Nel caso di un soggetto affetto da malattia, nella valutazione retrospettiva della probabilità che un fattore di rischio abbia causato la malattia hanno un ruolo essenziale la frazione eziologica e le stime di anticipazione della malattia. La frazione eziologica è difficilmente calcolabile, in quanto, oltre al calcolo dei casi in eccesso, richiede la quantificazione dei casi anticipati.<sup>93</sup> Nella pratica quella che viene calcolata è la frazione in eccesso (anche denominata frazione attribuibile) negli esposti. Nel caso in cui la quota dei casi anticipati sia ritenuta preminente, la frazione in eccesso sottostima l'effetto dell'esposizione. Viceversa, nel caso in cui la quota dei casi anticipati sia piccola, la frazione in eccesso costituisce una buona approssimazione della frazione eziologica.<sup>93</sup> In generale, è quindi utile che le stime di rischio relativo e di frazione attribuibile tra gli esposti siano integrate, ove fattibile, da stime del tempo di anticipazione dell'evento.

## DOCUMENTO

## A I E

**PRIORITÀ DELLA RICERCA EPIDEMIOLOGICA**

Nel disegno degli studi epidemiologici è opportuno che si considerino gli aspetti di maggiore interesse per la sanità pubblica, oltre che i quesiti di interesse scientifico. Gli aspetti che si ritengono di maggiore interesse per il consolidamento delle conoscenze scientifiche includono:

- studi ben caratterizzati per quanto riguarda il tipo di fibre, in particolare con l'analisi epidemiologica di gruppi di soggetti esposti a solo crisotilo, l'analisi dell'interazione tra fibre di tipo diverso e l'analisi delle fibre di amianto di dimensioni "non regolamentate";
- studi che considerano l'amianto in opera e quello in natura (pietre verdi e talchi inclusi) come causa di esposizioni attuali;
- presentazione dei risultati degli studi secondo metriche diverse che consentono non solo di valutare la relazione del rischio con l'esposizione cumulativa, ma anche con le variazioni nel tempo dell'esposizione;
- analisi dell'andamento del rischio delle patologie neoplastiche associate a esposizione ad amianto secondo diversi assi temporali, in particolare latenza, durata, tempo dalla cessazione, età al follow-up, età alla prima esposizione e periodo dell'esposizione;
- studi in cui si può disporre sia di metriche di esposizione esterna (quindi con approfondimenti anche sull'entità della dispersione di fibre) sia di metriche di esposizione interna (per esempio, carico polmonare di fibre) e che consentono quindi di approfondire la relazione tra le due metriche di stima dell'esposizione oltre che la relazione di ciascuna con il rischio di patologia;
- studi sulla interazione tra amianto e altri cancerogeni, incluse altre fibre minerali, nell'eziologia del tumore del polmone, della laringe e dell'ovaio;
- analisi del rischio di tumore del polmone tra gli esposti ad amianto in interazione con altre esposizioni a cancerogeni, lavorativi, ambientali o voluttuari;
- analisi delle patologie neoplastiche con evidenza limitata di associazione con l'esposizione ad amianto, in particolare quelle per cui l'associazione è classificata come "possibile";<sup>14</sup>

- sviluppo della sorveglianza epidemiologica di tutte le neoplasie amianto correlate (in particolare del polmone, della laringe e dell'ovaio) ai sensi di quanto previsto dall'articolo 244 del Decreto Legislativo n. 81 del 2008 attraverso la rete dei COR già attivi nella sorveglianza dei mesoteliomi;
- costruzione di coorti di lavoratori addetti *ab initio* a interventi di bonifica di edifici, impianti e aree con presenza di amianto, a partire dall'albo dedicato cui le imprese devono essere iscritte per vincolo normativo e dalle indicazioni della legge 257/92 articolo 9. Si ritiene prioritaria questa indicazione poiché la disponibilità di informazioni sugli interventi condotti, sulle tecniche di rimozione, incapsulamento e confinamento adottate, nonché sulle misure di esposizione rilevate secondo procedure standardizzate, possono consentire di studiare un rischio ancora attuale, seppure dovuto a intensità di esposizione certamente molto inferiori a quelle spesso correnti in passato, e quindi di notevole interesse per la sanità pubblica, in Italia e nel mondo. Nessuno studio epidemiologico è stato sinora effettuato in Italia su tali lavoratori, sebbene siano ormai passati quasi trenta anni dalle prime attività di smaltimento dell'amianto;
- nell'analisi e nella presentazione dei risultati si raccomanda di fornire dettagli sufficienti per il confronto con altri studi, usare categorie standard per l'analisi in classi e favorire la partecipazione a metanalisi o a studi *pooled*.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno degli estensori del documento riferisce conflitti di interessi di natura economica. RC, CM, EM, PC, DM, BT, FBA, PR hanno collaborato come consulenti per il pubblico ministero o per le parti civili in procedimenti civili e penali relativi a patologie causate dall'esposizione ad amianto.

**Authorship:** tutti i partecipanti hanno contribuito alla stesura e alla revisione critica del documento, senza suddivisione per settori di competenza. CM e PR hanno provveduto alla preparazione della prima bozza e alle successive revisioni per giungere al documento finale, sulla base delle osservazioni ricevute. Tutti i partecipanti hanno rivisto e approvato la proposta finale, poi sottoposta alla valutazione della Segreteria AIE. La Segreteria AIE ha valutato e approvato il documento il 2 settembre 2020.

**BIBLIOGRAFIA**

1. International Committee of Medical Journal Editors. Disponibile all'indirizzo: <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/> (ultimo accesso: 20.04.2020).
2. International Ban Asbestos Secretariat (IBAS). Disponibile all'indirizzo: [http://www.ibasecretariat.org/chron\\_ban\\_list.php](http://www.ibasecretariat.org/chron_ban_list.php) (ultimo accesso: 31.03.2020).
3. Quaderni del Ministero Salute. Stato dell'arte e prospettive in materia di contrasto alle patologie asbesto-correlate. n. 15, maggio-giugno 2012. Disponibile all'indirizzo: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_publicazioni\\_2570\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2570_allegato.pdf)
4. Ministero della Salute. Atti della II Conferenza governativa sull'amianto e le patologie asbesto-correlate Venezia, Fondazione Cini, 22-24 novembre 2012. Disponibile all'indirizzo: [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it)
5. Pinto C, Ardizzone A, Betta PG et al. Expert opinions of the first Italian consensus conference on the management of malignant pleural mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 2011;34(1):99-109.
6. Pinto C, Novello S, Torri V et al. Second Italian consensus conference on malignant pleural mesothelioma: state of the art and recommendations. *Cancer Treat Rev* 2013;39(4):328-39.
7. Novello S, Pinto C, Torri V et al. The Third Italian Consensus Conference for Malignant Pleural Mesothelioma: State of the art and recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;104:9-20.
8. AIOM. Linee Guida Mesotelioma Pleurico. 2019. Disponibile all'indirizzo: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019\\_LG\\_AIOM\\_Mesotelioma.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Mesotelioma.pdf) (ultimo accesso: 24.04.2020)
9. Apostoli P, Boffetta P, Bovenzi M et al. Position Paper on Asbestos of the Italian Society of Occupational Medicine. *Med Lav* 2019;110(6):459-85.
10. Duca PG. Modelli di rischio e analisi di dati epidemiologici. *Epidemiol Prev* 2020;44(1):18-22.

## DOCUMENTO

## A I E

11. Barbieri PG, Calisti R, Silvestri S et al. A proposito dell'amianto e del Position Paper della Società italiana di medicina del lavoro sull'amianto. *Epidemiol Prev* 2020;44(1):73-83.
12. Wolff H, Vehmas T, Oksa P, Rantanen J, Vainio H. Asbestos Asbestosis and Cancer, the Helsinki Criteria for Diagnosis and Attribution 2014: recommendations. *Scand J Work Environ Health* 2015;41(1):5-15. doi:10.5271/sjweh.3462.
13. Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(1):89-108.
14. International Agency for Research on Cancer. Asbestos. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2012;100-Pt C:219-309.
15. International Agency for Research on Cancer. Erionite. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2012;100-Pt C:311-16.
16. International Agency for Research on Cancer. Fluoro-edenite fibrous amphibole. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2017;111:215-42.
17. International Agency for Research on Cancer. Man made vitreous fibres. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2002;81:333-433.
18. International Agency for Research on Cancer. Carbon nanotubes. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2017;111:35-192.
19. International Programme on Chemical Safety. Asbestos. [www.who.int/ipcs/assessment/public\\_health/asbestos/en/](http://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/asbestos/en/) (ultimo accesso: 20.07.2020).
20. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 1955;12:81-86.
21. Selikoff IJ, Churg J, Hammond EC. Relation between exposure to asbestos and mesothelioma. *N Engl J Med* 1965;272:560-65.
22. Carnevale F. Amianto: una tragedia di lunga durata. Argomenti utili per una ricostruzione storica dei fatti più rilevanti. *Epidemiol Prev* 2007;31(4) Suppl 1:53-74.
23. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960;17(4):260-71.
24. 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.
25. Magnani C, Fubini B, Mirabelli D et al. Pleural mesothelioma: epidemiological and public health issues. Report from the Second Italian Consensus Conference on Pleural Mesothelioma. *Med Lav* 2013;104(3):191-202.
26. Magnani C, Bianchi C, Chellini E et al. III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of the Pleura. *Epidemiology, Public Health and Occupational Medicine related issues. Med Lav* 2015;106(5):325-32.
27. Mirabelli D, Cadum E. Mortalità in pazienti con tumori pleurici e peritoneali in Alta Val di Susa. *Epidemiol Prev* 2002;26(6):284-86.
28. Caputo A, DeSantis M, Manno V et al. Impatto sulla salute delle fibre di amianto presenti in affioramenti naturali nell'area del Pollino (Basilicata). *Epidemiol Prev* 2018;42(2):142-50.
29. US Geological Survey. Mineral commodity summaries 2020: Asbestos; pp 26-27. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.3133/mcs2020>
30. WHO Declaration of the Sixth Ministerial Conference on Environment and Health. 2017. Disponibile all'indirizzo: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/341944/OstravaDeclaration\\_SIGNED.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/341944/OstravaDeclaration_SIGNED.pdf?ua=1)
31. Marinaccio A, Binazzi A, Bonafede M et al. Sesto Rapporto. Il registro nazionale dei mesoteliomi. Milano, Inail, 2018.
32. Comba P, Fazzo L (eds). Mortalità per mesotelioma pleurico in Italia, 2003-2014. Rapporti ISTISAN 17/37. Roma 2017.
33. Fazzo L, Minelli G, De Santis M et al. Epidemiological surveillance of mesothelioma mortality in Italy. *Cancer Epidemiol* 2018;55:184-91.
34. Zona A, Fazzo L, Minelli G et al. Peritoneal mesothelioma mortality in Italy: spatial analysis and search for asbestos exposure sources. *Cancer Epidemiol* 2019;60:162-67.
35. Zona A, Fazzo L, Binazzi A, Bruno C, Corfiati M, Marinaccio A (eds). SENTIERI – Studio epidemiologico nazionale dei territori e degli insediamenti esposti a rischio di inquinamento: l'incidenza del mesotelioma. *Epidemiol Prev* 2016;40(5) Suppl 1.
36. Henderson DW, Rödelberger K, Woitowitz HJ, Leigh J. After Helsinki: a multidisciplinary review of the relationship between asbestos exposure and lung cancer, with emphasis on studies published during 1997-2004. *Pathology* 2004;36(6):517-50. doi: 10.1080/00313020400010955
37. Health Effects Institute (HEI). Asbestos Research. Asbestos in public and commercial buildings. Health Effects Institute – Asbestos Research. Cambridge (MA), 1991.
38. Marubini E, Valsecchi MG. Analysing survival data from clinical trials and observational studies. Cap. 8: Parametric regression models. Chichester, John Wiley and Sons, 1995.
39. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied survival analysis. Regression modeling of time to event data. Cap.8: Parametric regression models. New York, John Wiley and Sons, 1999.
40. Berry G. Relative risk and acceleration in lung cancer. *Stat Med* 2007;26:3511-17.
41. Naimi AI, Cole SR, Hudgens MG, Richardson DB. Estimating the effect of cumulative occupational asbestos exposure on time to lung cancer mortality using structural nested failure-time models to account for healthy-worker survivor bias. *Epidemiology* 2014;25(2):246-54.
42. Gellert C, Schöttker B, Hollecsek B, Stegmaier C, Müller H, Brenner H. Using rate advancement periods for communicating the benefits of quitting smoking to older smokers. *Tob Control* 2013;22(4):227-30. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2012-050572.
43. Brenner H, Gefeller O, Greenland S. Risk and rate advancement periods as measures of exposure impact on the occurrence of chronic diseases. *Int J Epidemiol* 1993;4(3):229-36.
44. Discacciati A, Bellavia A, Orsini N, Greenland S. On the interpretation of risk and rate advancement periods. *Int J Epidemiol* 2016;45(1):278-84.
45. Zocchetti C. Il mesotelioma e la anticipazione degli eventi. *Med Lav* 2015;106(6):431-46.
46. Zocchetti C. Aumento dell'esposizione e anticipazione degli eventi. *Med Lav* 2017;108(3):197-208.
47. Consonni D, Migliore E, Barone-Adesi F et al. Gender differences in pleural mesothelioma occurrence in Lombardy and Piedmont, Italy. *Environ Res* 2019;177:108636. doi: 10.1016/j.envres.2019.108636.
48. Consonni D, Barone-Adesi F, Mensi C. Comment on 'The latency period of mesothelioma among a cohort of British asbestos workers (1978-2005)': methodological problems with case-only survival analysis. *Br J Cancer* 2014;111(8):1674.
49. Dragani TA, Colombo F, Pavlisko EN, Roggli VL. Malignant mesothelioma diagnosed at a younger age is associated with heavier asbestos exposure. *Carcinogenesis* 2018;39(9):1151-56.
50. Oddone E, Terracini B, Mirabelli D, Mensi C, Consonni D, Barone-Adesi F. Comment on: Malignant mesothelioma diagnosed at a younger age is associated with heavier asbestos exposure. *Carcinogenesis* 2019;40(3):488-89. doi: 10.1093/carcin/bgy179.
51. Lacourt A, Rinaldo M, Gramond C et al. Co-exposure to refractory ceramic fibres and asbestos and risk of pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2014;44(3):725-33. doi: 10.1183/09031936.00079814.
52. International Agency for Research on Cancer. Personal Habits and Indoor Combustions. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2012;100 PTE.
53. Olsson AC, Vermeulen R, Schüz J et al. Exposure-Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Epidemiology* 2017;28(2):288-99. doi: 10.1097/EDE.0000000000000604.
54. Klebe S, Leigh J, Henderson DW, Nurminen M. Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update. *Int J Environ Res Public Health* 2019;17(1):258. doi: 10.3390/ijerph17010258.
55. Saracci R. Interaction and synergism. *Am J Epidemiol* 1980;112(4):465-66. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113014
56. Rothman KJ. *Epidemiology: An Introduction* (second edition). Oxford, Oxford University Press, 2012.
57. VanderWeele TJ. *Causal Explanation in Epidemiology. Methods for Mediation and Interaction*. Oxford, Oxford University Press, 2015.
58. Magnani C, Terracini B, Ivaldi C, Botta M, Mancini A, Andron A. Pleural malignant mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos in Casale Monferrato, Italy. *Occup Environ Med* 1995;52(6):362-67.
59. Betta PG, Andron A, Donna A et al. Malignant mesothelioma of the pleura. The reproducibility of the immunohistological diagnosis. *Pathol Res Pract* 1997;193(11-12):759-65.
60. Andron A, Magnani C, Betta PG et al. Malignant mesothelioma of the pleura: interobserver variability. *J Clin Pathol* 1995;48(9):856-60.
61. Goldberg M, Imbernon E, Rolland P et al. The French national mesothelioma surveillance program. *Occup Environ Med* 2006;63(5):390-95. doi:10.1136/oem.2005.023200.
62. Barbieri PG, Mirabelli D, Magnani C, Brollo A. On the diagnosis of malignant pleural mesothelioma: A necropsy-based study of 171 cases (1997-2016). *Tumori* 2019;105(4):304-11. doi: 10.1177/0300891618765538.
63. Magnani C, Ferrante D, Barone-Adesi F et al. Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study of Italian asbestos cement workers. *Occup Environ Med* 2008;65(3):164-70.
64. Loomis D, Richardson DB, Elliott L. Quantitative relationships of exposure to chrysotile asbestos and mesothelioma mortality. *Am J Ind Med* 2019;62(6):471-77.
65. Tossavainen A. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health* 1997;23(4):311-16. doi:10.5271/sjweh.226.

## DOCUMENTO

## A I E

66. Rubino GF, Piolatto G, Newhouse ML et al. Mortality of chrysotile asbestos workers at the Balangero Mine, Northern Italy. *Br J Ind Med* 1979;36(3):187-94. doi: 10.1136/oem.36.3.187.
67. Luberto F, Ferrante D, Silvestri S et al. Cumulative asbestos exposure and mortality from asbestos related diseases in a pooled analysis of 21 asbestos cement cohorts in Italy. *Environ Health* 2019;18(1):71. doi: 10.1186/s12940-019-0510-6.
68. Silvestri S, Ferrante D, Giovannini A et al. Asbestos Exposure of Chrysotile Miners and Millers in Balangero, Italy. *Ann Work Expo Health* 2020;64(6):636-44. doi: 10.1093/annweh/wxaa045.
69. Asbestosis Research Council. The measurement of airborne asbestos dust by the membrane filter method (Technical Note 1). London & Truro, Oscar Blackford, 1971.
70. Asbestosis Research Council. Dust sampling procedures for use with the asbestos regulations 1969 (Technical Note 2). London, Thomas Jenkins, 1971.
71. AIHA-ACGIH. Aerosol Hazards Evaluation Committee. *Am Ind Hyg Assoc J* 1975;36(2):83-90.
72. National Institute for Occupational Safety and Health. Manual of Analytical Methods, 2<sup>nd</sup> edition. Cincinnati, Center for Disease Control, 1977.
73. Asbestos International Association. Reference method for the determination of asbestos fibre concentrations at workplaces by light microscopy (membrane filter method), AIA Health and Safety Publication, Recommended Technical Method No. 1 (RTM1). London, Asbestos International Association, 1979.
74. Asbestos International Association. Method for the determination of airborne asbestos fibres and other inorganic fibres by scanning electron microscopy, AIA Health and Safety Publication, Recommended Technical Method No. 2 (RTM2). London, Asbestos International Association, 1984.
75. Schonfeld SJ, Kovalevskiy EV, Feletto E et al. Temporal trends in airborne dust concentrations at a large chrysotile mine and its asbestos-enrichment factories in the Russian federation during 1951-2001. *Ann Work Expo Health* 2017;61(7):797-808.
76. Feletto E, Schonfeld SJ, Kovalevskiy EV et al. A comparison of parallel dust and fibre measurements of airborne chrysotile asbestos in a large mine and processing factories in the Russian Federation. *Int J Hyg Environ Health* 2017;220(5):857-68.
77. Stewart PA, Stewart WF. Occupational case-control studies: II. Recommendations for exposure assessment. *Am J Ind Med* 1994;26(3):313-26.
78. Peters S. Although a valuable method in occupational epidemiology, job-exposure matrices are no magic fix. *Scand J Work Environ Health* 2020;46(3):231-34. doi:10.5271/sjweh.3894.
79. Peters S, Vermeulen R, Portengen L et al. SYN-JEM: A Quantitative Job-Exposure Matrix for Five Lung Carcinogens. *Ann Occup Hyg* 2016;60(7):795-811. doi: 10.1093/annhyg/mew034.
80. Merler E, Somigliana A, Girardi P, Barbieri PG. Residual fibre lung burden among patients with pleural mesothelioma who have been occupationally exposed to asbestos. *Occup Environ Med* 2017;74(3):218-27. doi: 10.1136/oemed-2015-103382.
81. Barbieri PG, Somigliana A, Chen Y et al. Lung Asbestos Fibre Burden and Pleural Mesothelioma in Women with Non-occupational Exposure. *Ann Work Expo Health* 2020;64(3):297-310.
82. International Network on Public Health and Environment Tracking (INPHET). Disponibile all'indirizzo: <https://www.epiprev.it/INPHET/isee-2016-rome> (ultimo accesso: 20.07.2020).
83. Mc Geejin MA, Qualters JR, Niskar AS. National Environmental Public Health Tracking Program: bridging the information gap. *Environ Health Perspect* 2004; 112(14):1409-13.
84. Fazzo L, Minelli G, De Santis M et al. Mesothelioma mortality surveillance and asbestos exposure tracking in Italy. *Ann Ist Super Sanità* 2012;48(3):300-10.
85. Szeszenia-Dabrowska N, Sobala W, Swiatkowska B et al. Environmental asbestos pollution – situation in Poland. *Int J Occup Med Environ Health* 2012;25(1):3-13. doi: 10.2478/s13382-012-0003-0.
86. Scarselli A, Corfiati M, Di Marzio D. Esposizione professionale nella rimozione e smaltimento di materiali contenenti amianto in Italia. *Int Arch Occup Environ Health* 2016;89(5):857-65.
87. Scarselli A, Marinaccio A, Corfiati M, Di Marzio D, Iavicoli S. Occupational asbestos exposure after the ban: a job exposure matrix developed in Italy. *Eur J Public Health* 2020;30(5):936-41.
88. Frost G, Harding AH, Darnton A, McElvenny D, Morgan D. Occupational exposure to asbestos and mortality among asbestos removal workers: a Poisson regression analysis. *Br J Cancer* 2008;99(5):822-29.
89. Gilham C, Rake C, Hodgson J et al. Past and current asbestos exposure and future mesothelioma risks in Britain: The Inhaled Particles Study (TIPS). *Int J Epidemiol* 2018;47(6):1745-56. doi: 10.1093/ije/dyx276.
90. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Some Inorganic and Organometallic Compounds. Asbestos 1973;2:17-47.
91. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man: asbestos. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man 1977;14:1-106.
92. Berman DW, Crump KS. A meta-analysis of asbestos-related cancer risk that addresses fiber size and mineral type. *Crit Rev Toxicol* 2008;38 Suppl 1:49-73. doi: 10.1080/10408440802273156.
93. Greenland S. Relation of probability of causation to relative risk and doubling dose: a methodologic error that has become a social problem. *Am J Public Health* 1999;89(8):1166-69. doi: 10.2105/ajph.89.8.1166.