

Linee di indirizzo per la sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti ad amianto

L'Italia è stata uno dei maggiori produttori ed utilizzatori di amianto dal dopoguerra fino al 1992, anno in cui è stato introdotto il divieto di estrazione, commercio, importazione, esportazione e produzione di amianto, di manufatti in amianto o di prodotti contenenti amianto.

L'inalazione di fibre di amianto è la causa di patologia neoplastica (mesotelioma in tutte le sedi e tumore al polmone, laringe e ovaio), oltre che di malattie non neoplastiche (asbestosi, placche pleuriche, ispessimento pleurico diffuso, versamento pleurico benigno). Il tasso standardizzato (casi X 100.000 residenti) di mesotelioma pleurico (certo, probabile o possibile secondo le Linee guida del RENAM) è pari a 3,6 negli uomini e a 1,4 nelle donne. La latenza è particolarmente lunga (oltre i 40 anni), non è identificabile un livello di esposizione sotto il quale il rischio sia assente e il rischio è correlato alla dose di amianto inalata. L'epidemiologia del tumore polmonare correlato con l'esposizione ad amianto è più complessa in ragione dell'ampio spettro di fattori genetici, ambientali e occupazionali che possono essere coinvolti nell'eziologia di tale neoplasia e che interagiscono fra di loro in maniera additiva o sinergica.

Il controllo sanitario dei lavoratori attualmente esposti ad amianto, ovvero dei lavoratori impiegati in aziende di bonifica e smaltimento amianto, è affidato al medico competente dell'azienda e la norma (D.lvo 81/08 all'art. 259) indica nell'anamnesi individuale, nell'esame clinico generale ed in particolare del torace (eventualmente completato con esami di funzionalità respiratoria), gli accertamenti minimi ai quali deve essere sottoposto il lavoratore. Sulla base dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche e dello stato di salute del lavoratore, il medico competente può sottoporre lo stesso ad altri accertamenti quali la citologia dell'espettorato, l'esame radiografico del torace o la tomografia assiale computerizzata e la norma evidenzia che "...ai fini della valutazione di cui al precedente capoverso il medico competente privilegia gli esami non invasivi e quelli per i quali è documentata l'efficacia diagnostica".

Il progetto "2.2.4- Valutazione del programma di sorveglianza sanitaria degli esposti ed ex esposti ad amianto" del Piano Regionale di Prevenzione 2013 aveva come obiettivo specifico quello di definire un protocollo di sorveglianza sanitaria nei lavoratori attualmente esposti ad amianto superando le criticità e le difformità presenti sul territorio regionale, garantendo appropriatezza, efficacia, sicurezza ed efficienza.

Il progetto prevedeva la valutazione complessiva dei protocolli di sorveglianza adottati dai diversi medici competenti di un campione di aziende di bonifica e smaltimento amianto che hanno lavorato nel corso dell'anno nel territorio umbro al fine di giungere, sulla base delle attuali conoscenze derivanti dalla letteratura scientifica, ad un protocollo sanitario da poter adottare nelle aziende del territorio.

Sono stati pertanto esaminati i **protocolli sanitari applicati in 32 aziende** e i risultati sono riportati nella tabella 1.

Tutti i protocolli sanitari prevedono la **visita medica** e la **spirometria semplice** con periodicità annuale (30 casi) o biennale (2 casi).

La valutazione della tipologia e della periodicità degli altri accertamenti dimostra invece una grande variabilità. In particolare:

- la spirometria è completata dal **test di diffusione alveolo capillare** per il monossido di carbonio solo in 12 casi su 32 (38%), con periodicità annuale (7 casi), biennale (4 casi) o triennale (1 caso);
- solo in 5 protocolli (17%) è programmata annualmente la **ricerca dei siderociti e dei corpuscoli dell'asbesto nell'espettorato**;
- la **visita otorinolaringoiatrica** è stabilita solo in due protocolli (6%), con periodicità annuale o triennale;
- in 4 protocolli non viene effettuato alcun accertamento radiologico (13%); la **radiografia del torace** è eseguita in 23 protocolli di sorveglianza sanitaria (72%), anche se con periodicità diversa, biennale (2 protocolli), triennale (10 protocolli), quadriennale (2 protocolli), quinquennale (4 protocolli). In un protocollo la radiografia del torace viene eseguita solo alla

visita preventiva e in tre protocolli solo su particolare indicazione. In 5 protocolli (16%) la radiografia del torace è sostituita dalla **TC del torace** (triennale in uno e quinquennale in 4 protocolli).

Tabella 1

		Visita medica	Spirometria semplice	Diffusione alveolo capillare per CO	Ricerca siderociti/corpuscoli asbesto nell'espettorato	Visita ORL	Rx torace	TC torace
		N°	N°	N°	N°	N°	N°	N°
Periodicità	Annuale	32	30	7	5	1	1	
	Biennale		2	4			2	
	Triennale			1		1	10	1
	Quadriennale						2	
	Quinquennale						4	4
	Solo preventiva						1	
	Solo su indicazione						3	
	Non effettuata			20	27	30	9	27

Gli attuali livelli di esposizione a fibre aerodisperse di amianto negli addetti alla bonifica e allo smaltimento sono molto bassi; la tabella 2 riporta i valori medi di fibre di amianto rilevati dalle imprese che hanno lavorato nel territorio umbro rispetto a quelli misurati dal Servizio di Prevenzione e Sicurezza negli Ambienti di Lavoro della Azienda USL Umbria 1 – Perugia. Sebbene si evidenzia una differenza rilevante fra i due gruppi di misure (5,6 ff/L versus 16,4 ff/L), i dati dimostrano comunque che l'esposizione dei lavoratori, seppur superiore a quella della popolazione generale, è molto bassa, nettamente inferiore al valore limite di esposizione, anche se non è da sottovalutare la possibilità di esposizioni più elevate correlate con incidenti durante il lavoro.

Tabella 2

ESPOSIZIONE DEI LAVORATORI A FIBRE REGOLAMENTATE (ff/L)					
CANTIERI MCA COMPATTO (*)	N.	MEDIA ARITMETICA	LF 95%	MEDIA GEOMETRICA	MIN/MAX
<i>Campionamenti personali delle Imprese</i>	268	5,6	4,1/7,0	5,37	0,1/65
<i>Campionamenti personali della ASL</i>	64	16,4	12,8/20	9,9	1/63,9
<i>T di Student</i>		p<0,001			
CANTIERI MCA FRIABILE (**)	N.	MEDIA ARITMETICA	LF 95%	MEDIA GEOMETRICA	MIN/MAX
<i>Campionamenti personali della ASL</i>	24	100,3	73,5/127,1	89,6	0,10/380
Campionamenti ed elaborazione Servizio PSAL Perugia - Azienda USL Umbria 1					

Tenuto conto di quanto detto, è opportuno inquadrare la sorveglianza sanitaria rispetto ai due gruppi di patologie asbesto correlate, non neoplastiche e neoplastiche.

Patologia asbesto-correlata non neoplastica

L'*asbestosi polmonare*, che in passato veniva diagnosticata in forma di fibrosi interstiziale di grado avanzato e a evoluzione peggiorativa, è oggi diagnosticata in forma paucisintomatica e con reperti radiologici estremamente lievi (forme 0/1, 1/0 e 1/1 della classificazione ILO Bit 2000) anche in soggetti con pregressa e documentata esposizione ad amianto. L'eventuale concomitante esposizione al fumo di sigaretta può influire sul grado e progressione della fibrosi e, in associazione con gli altri tossici per l'apparato respiratorio (poveri, silice, fumi etc) ai quali sono spesso esposti questi lavoratori, sulla possibilità di insorgenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Le *placche pleuriche*, le patologie da asbesto più diffuse, insorgono molto lentamente, ma dopo 3 o 4 decenni dall'iniziale esposizione ad asbesto possono essere dimostrate in oltre i 2/3 dei soggetti; gli studi indicano che la loro comparsa è dipendente dal tempo intercorso dalla prima esposizione all'asbesto piuttosto che dall'entità dell'esposizione. Al contrario gli *ispessimenti pleurici diffusi* sono decisamente più rari, coinvolgendo soltanto il 5% dei pazienti con una latenza molto più breve.

La sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti ad asbesto per la patologia non neoplastica deve tener conto quindi di diversi aspetti:

- le basse esposizioni e quindi l'esiguità dei quadri clinici rilevati, che spesso si manifestano in soggetti portatori di condizioni di ipersuscettibilità individuale o per esposizione contemporanea ad altre sostanze;
- la sostenibilità del protocollo, ovvero il rapporto costo-beneficio;
- il principio cardine della radioprotezione, ovvero il principio della giustificazione (art. 3 D.lvo187/2000): "E' vietata l'esposizione non giustificata. Le esposizioni mediche devono mostrare di essere sufficientemente efficaci mediante la valutazione dei potenziali vantaggi diagnostici o terapeutici complessivi da esse prodotti, inclusi i benefici diretti per la salute della persona e della collettività, rispetto al danno alla persona che l'esposizione potrebbe causare, tenendo conto dell'efficacia, dei vantaggi e dei rischi di tecniche alternative disponibili, che si propongono lo stesso obiettivo, ma che non comportano un'esposizione, ovvero comportano una minore esposizione alle radiazioni ionizzanti."

La nostra analisi ha evidenziato che, oltre alla visita medica, l'accertamento di funzionalità respiratoria più diffuso è la **spirometria**. In effetti molti studi si sono rivolti alla ricerca di una correlazione significativa tra il livello di esposizione a polveri (silice e asbesto) e la riduzione del FEV1 e del FVC; questi parametri mostrano una significativa associazione con la durata dell'esposizione e con le alterazioni radiologiche (Rx ILO con alterazioni di tipo 1/0 o più).

Alcuni studi hanno dimostrato che spesso la non corretta esecuzione dell'esame può generare errori di valutazione del loro stato di salute e che frequentemente le spirometrie non rispettano i requisiti delle Linee Guida ATS/ERS 2005, risultando inutili rispetto agli scopi per cui sono state effettuate (Quercia A). Si raccomanda quindi che la spirometria venga eseguita rispettando rigorosamente le criteri dell'American Thoracic Society (ATS 1995), soprattutto se si vogliono eseguire osservazioni longitudinali (Innocenti A).

La **diffusione alveolo capillare per il monossido di carbonio** permette una valutazione della permeabilità della membrana alveolo-capillare e può essere utilizzata per la diagnosi pre-clinica delle patologie polmonari interstiziali come l'asbestosi.

La **radiografia del torace (RxT)** costituisce ancora lo strumento più diffuso per la sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti a polveri e/o fibre e, anche nella nostra indagine, la maggior parte dei protocolli la prevedeva anche se con periodicità diverse. Tuttavia solo in un caso era specificata una lettura con classificazione ILO BIT.

Diversi studi hanno confermato la bassa sensibilità della RxT per la patologia pleurica rispetto alle diagnosi dei reperti istologici autoptici (American Thoracic Society); anche la specificità è risultata piuttosto bassa, soprattutto a causa di false positività legate all'accumulo di grasso extra-pleurico che può mimare placche pleuriche non calcificate (Lee G.). Ross sottolinea il basso valore predittivo positivo della radiografia (< 50%) per l'asbestosi (Ross RM).

La sensibilità e la specificità della **TC del torace** sono superiori a quelle della RxT come confermato da numerosi studi recenti (Tiitola M, Van Cleemput J, Lebedova J, Kishimoto T.). Ad esempio lo studio di Soulat ha evidenziato che la prevalenza di placche sulle radiografie era del 33% (56/170) contro il 66.5 % (113/170) in High Resolution CT (Soulat JM). Stesse considerazioni rispetto alla superiore sensibilità e specificità della TC del torace rispetto alla RxT valgono anche nella diagnosi di asbestosi. Tuttavia, nonostante la HRCT possa essere considerata la tecnica gold standard per la valutazione non invasiva delle patologie non neoplastiche asbesto correlate, una review sull'argomento (Ferretti G) evidenzia come, soprattutto per quadri pleurici ed interstiziali sfumati come quelli di attuale rilievo, vi sia una grande variabilità inter-osservatori nella diagnosi di placche pleuriche e asbestosi, che dimostra la necessità di una adeguata formazione dei radiologi e l'importanza di definire criteri di quantificazione standardizzati per le alterazioni evidenziate alla HRCT analoghi a quelli ILO BIT usati per la refertazione della RxT, al fine di evitare bias di interpretazione. Sebbene sia disponibile un documento di consenso per l'interpretazione delle immagini HRCT (Kusaka Y), questo non ha ancora ottenuto l'approvazione dell'ILO.

A tutt'oggi pertanto l'RxT eseguita con i criteri ILO 2000 si può considerare ancora un ottimo esame per la sorveglianza sanitaria, per il suo basso costo, la facile accessibilità e anche per la non trascurabile minore esposizione a radiazioni ionizzanti (una HRCT fornisce la dose di radiazioni ionizzanti di 350 RxT).

Purtroppo la qualità tecnica dei radiogrammi del torace per pneumoconiosi è molto spesso insoddisfacente (Manzari G).

Per evitare l'esecuzione di radiografie di scarsa qualità e quindi difficilmente interpretabili, è richiesto che il laboratorio di radiodiagnostica, pubblico o privato, rispetti i requisiti tecnici delle attrezzature raccomandati dall'ILO BIT e dall'Associazione Italiana di Radiologia Medica.

Viene inoltre fortemente raccomandata la refertazione secondo la classificazione ILO BIT, preferenzialmente da parte di due lettori B READER in doppio cieco. Il lettore B READER è un medico formato e certificato dal NIOSH, esperto per la lettura di radiogrammi del torace per pneumoconiosi secondo il metodo ILO BIT (Wagner et al).

Il metodo ILO BIT si basa sul confronto del radiogramma in esame con una serie di radiogrammi standard; si sostituisce pertanto la descrizione delle alterazioni parenchimali e pleuriche con la loro classificazione limitando così la variabilità intra e inter operatore, favorendo il confronto nel tempo e l'uniformità del linguaggio fra specialisti radiologi, medici del lavoro, pneumologi, medici di medicina generale etc.

Si raccomanda quindi la segnalazione da parte del medico competente al radiologo del quesito per cui viene richiesto l'accertamento (esempio "Radiografia del torace in soggetto esposto ad asbesto con classificazione ILO BIT").

La HRTC del torace va attualmente riservata ai soli casi in cui è necessario un approfondimento diagnostico.

Le "Linee guida per l'esposizione professionale a silice libera cristallina - documenti preparatori" del NIS (Network Italiano Silice) prevedono che la periodicità della radiografia del torace sia riferita alla durata dell'esposizione, biennale quando la durata dell'esposizione è > a 20 anni, quinquennale per una durata di esposizione ≤ 20 anni, riprendendo quanto stabilito dall'OSHA americano. Va detto che, mentre per l'esposizione a silice è documentato come in alcuni comparti produttivi (edilizia, miniere, lapidei, scavo gallerie, ecc.) o in particolari lavorazioni (sabbatura, quarzature di pavimenti industriali, ristrutturazioni edili con demolizioni, e tracciature di pareti o pavimenti in edilizia) vi è la possibilità di esposizioni molto elevate e concentrate nel tempo, tali da provocare, in assenza di adeguati provvedimenti di prevenzione, la comparsa anche di silicosi precoce (5-10 anni) ad evoluzione accelerata (CDC, 2002), al contrario i dati di esposizione dei lavoratori ad amianto evidenziano livelli di esposizione molto bassi, come dimostrato anche dalle misurazioni riportate nella tabella 3. In Francia i soggetti ex esposti ad amianto, quindi lavoratori con esposizione pregressa ben più elevata rispetto all'esposizione attuale, vengono sottoposti a controllo radiologico (TC del torace), che inizia dopo 20 o 30 anni dalla prima esposizione e con una cadenza ogni 5 o 10 anni a seconda del livello di esposizione pregressa (Laurent F.). Pertanto è ragionevole, anche in considerazione del rischio derivante dall'esposizione a radiazioni ionizzanti connesse con l'accertamento diagnostico, suggerire l'esecuzione della RxT ogni 5 anni.

Di una certa utilità come marker di esposizione può risultare il test per la **ricerca dei corpuscoli dell'asbesto nell'espettorato**, sebbene sia dotato di altissima specificità, ma di bassa sensibilità e la positività correli con l'intensità dell'esposizione.

Patologia asbesto-correlate neoplastica

Il *mesotelioma*, in particolare quello pleurico, presenta un periodo di latenza particolarmente lungo (20-40 anni) ed è associato ad esposizioni anche relativamente brevi di 1-2 anni o meno. Il rischio per questo tipo di tumore è massimo 40 anni dopo la prima esposizione e non è possibile fissare una dose soglia al di sotto della quale non vi sia rischio, anche se non vi sono dubbi sull'esistenza di una proporzionalità tra dose cumulativa e insorgenza. Ad oggi non sono disponibili strumenti di diagnosi precoce né con accertamenti radiologici né con biomarkers dotati di sufficiente validità e predittività e mancano ancora evidenze d'impatto favorevole di una diagnosi precoce sulla mortalità. Di conseguenza non vi sono ad oggi evidenze scientifiche sufficienti che giustifichino l'avvio di campagne di diagnosi precoce di tale neoplasia (Rosario CM, Muley T, Amati M, Bayram M, Berry G., Creaney J).

Il numero di casi di *tumore al polmone* riconosciuti in Italia come correlati con l'asbesto, come dimostrato da alcuni studi, è ampiamente sottostimato. L'entità dell'esposizione risulta il fattore di rischio principale; si stima infatti che il rischio di sviluppare il cancro polmonare sia correlato linearmente all'esposizione cumulativa all'asbesto, con un aumento pari all'1% per ogni fibra per millilitro per anno. Tuttavia, non è stato possibile definire se esista un valore soglia al di sotto del quale l'effetto cancerogeno non si realizza, anche se si stima che la dose sia più elevata rispetto al mesotelioma. La dose cumulativa di 25 fibre/ml/anno o un'anamnesi lavorativa equivalente permette

di concludere che il rischio relativo di carcinoma polmonare nei lavoratori esposti rispetto ai non esposti è ≥ 2 . I casi di tumore polmonare attribuibili all'esposizione ad asbesto si manifestano generalmente dopo un intervallo di almeno 15 anni dall'inizio dell'esposizione, ma il periodo di latenza presenta un'ampia variabilità. Gli studi retrospettivi che hanno consentito lunghi periodi di osservazione mostrano un aumento progressivo del rischio relativo al 30°-35° anno di osservazione e una riduzione nel periodo successivo; fatto, quest'ultimo, attribuibile in parte all'inattivazione parziale del residuo di fibre nel polmone (specie per il crisotilo) e in parte al possibile decesso dei forti fumatori e dei soggetti più esposti. È ampiamente dimostrato l'effetto sinergico del fumo di sigaretta e dell'esposizione all'asbesto sull'incidenza del tumore polmonare nelle popolazioni esposte. Da numerose indagini epidemiologiche è emerso che il rischio di tumore polmonare (11/100.000 persone/anno nella popolazione generale) è aumentato di 5 volte nei lavoratori dell'asbesto non fumatori, rispetto ai non esposti non fumatori, mentre negli esposti fumatori il rischio è addirittura 50 volte superiore. L'insorgenza di tumore polmonare può avvenire in soggetti con asbestosi (che quindi sono stati intensamente esposti ad amianto), tuttavia la comparsa di tale patologia avviene anche in assenza di segni radiologici di asbestosi. Pertanto, la presenza di asbestosi non è un requisito indispensabile per il tumore polmonare asbesto-correlato e, secondo i criteri diagnostici di Helsinki, non è necessario il riscontro radiologico o biptico di asbestosi per attribuire all'asbesto un ruolo causale nell'insorgenza del tumore polmonare.

Diversamente dal mesotelioma nel caso di tumore al polmone è molto più concreta la possibilità di prevenzione secondaria, soprattutto se destinata a particolari gruppi di soggetti ad elevato rischio (Bach PB). Nel 2011, negli Stati Uniti il National Lung Screening Trial (NLST), il più grande studio sinora avviato sull'argomento, che ha coinvolto oltre 50.000 soggetti fra i 55 e i 74 anni forti fumatori (almeno 30 packs years) o ex fumatori (che hanno smesso di fumare da non più di 15 anni), ha evidenziato una riduzione del 20% della mortalità per tumore del polmone nel gruppo di soggetti sottoposti a TC spirale a bassa dose all'anno per tre anni, rispetto al gruppo di soggetti sottoposti a radiografia del torace. Il numero di soggetti da sottoporre a screening per evidenziare un caso di tumore al polmone (NNS, Number needed to screen) è risultato comparabile a quello dello screening per CR mammella o per CR colon. Nonostante queste interessanti prospettive, il Ministero della Salute italiano ha più volte ribadito la non opportunità di avvio di screening con Tc spirale a basse dosi, neanche in soggetti a rischio: il Quaderno del Ministero della salute "Stato dell'arte e prospettive in materia di contrasto alle patologie asbesto-correlate" evidenzia che "...la TC potrebbe essere, secondo i dati presenti in letteratura, una metodica utile per la prevenzione secondaria del cancro polmonare, ma studi adeguati dovrebbero essere proposti al fine di trovare protocolli appropriati per la sua applicazione come esame di screening nei casi asbesto-correlati, cercando di conciliare la sua utilità diagnostica con i costi che comporta, nonché con i danni potenziali trattandosi di una tecnica diagnostica a base di radiazioni ionizzanti. Questi devono essere considerati in eventuali protocolli di ricerca e sorveglianza sanitaria, compresa la scelta della periodicità dell'esame." Il documento tecnico rispetto alle Azioni Centrali a supporto della programmazione, monitoraggio e valutazione degli interventi di prevenzione oncologica del PRP 2010-2012 indica che "allo stato delle attuali conoscenze lo screening per tumore al polmone con TC spirale a bassa dose deve essere scoraggiato al di fuori di progetti dimostrativi che siano avviati da centri di eccellenza in diagnostica polmonare e con protocolli di ricerca adeguati". Proprio sulla base di tale indicazione la Regione Umbria ha approvato con DGR n. 1336 del 2.12.2013 l'adesione ad uno studio multicentrico nazionale (Studio COSMOS II) per la diagnosi precoce del tumore del polmone.

Tenuto conto dell'ampio dibattito sull'argomento tuttora in corso a livello mondiale appare quindi evidente come al momento non sia ancora proponibile l'utilizzo della Tc spirale a basse dosi per la sorveglianza sanitaria periodica su lavoratori sani. Al momento attuale anche gli studi di screening di popolazione con l'utilizzo dei biomarcatori non sono sufficientemente definitivi e quindi non proponibili su vasta scala.

La letteratura dimostra invece che l'intervento di prevenzione più efficace rispetto al complesso delle patologie neoplastiche correlate all'asbesto, che comprendono oltre al mesotelioma (in tutte le sedi) e al cancro al polmone, anche il tumore all'ovaio e quello alla laringe, risulta il counselling breve per smettere di fumare, cioè l'intervento antifumo minimo, raccomandato nelle principali linee guida prodotte da organismi nazionali di diversi paesi europei ed extraeuropei, noto con la sigla delle "5 A:

ASK (chiedere se fuma), ADVISE (raccomandare di smettere) ASSESS (identificare i fumatori motivati a smettere), ASSIST (aiutare a smettere), ARRANGE (pianificare il follow up)” (Linee guida -ISS). Tale intervento può essere realizzato spendendo anche pochi minuti nel corso di una qualunque visita medica. Nel caso siano necessari o richiesti dal lavoratore interventi più intensivi, questi vanno realizzati da personale specializzato in strutture apposite ed il medico competente deve essere in grado di fornire al lavoratore tutte le informazioni necessarie per contattare queste strutture.

Alla luce di quanto descritto, il protocollo di sorveglianza sanitaria nei soggetti esposti ad amianto più appropriato sembra essere:

Visita preventiva

- Visita medica;
- Spirometria (lenta e forzata) con misurazione del volume residuo, eseguita secondo i criteri ATS;
- Diffusione alveolo-capillare per il monossido di carbonio;
- Radiografia del torace con lettura e refertazione ILO BIT;
- Counselling breve antifumo.

Visita periodica

- Visita medica, annuale;
- Spirometria (lenta e forzata), eseguita secondo i criteri ATS, annuale;
- Diffusione alveolo-capillare per il monossido di carbonio, biennale;
- Radiografia del torace con lettura e refertazione ILO BIT, quinquennale;
- Counselling breve antifumo, ad ogni visita.

Ovviamente ulteriori accertamenti, come ad esempio la ricerca dei corpuscoli dell’asbesto nell’espettorato, la TC del torace o la visita otorinolaringoiatrica, possono essere prescritti dal medico competente in ragione di condizioni di particolare esposizione e/o di condizioni cliniche da approfondire.

Bibliografia

- Amati M. et al. Profiling tumor-associated markers for early detection of malignant mesothelioma: an epidemiologic study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; Jan; 17(1): 163-70.
- American Thoracic Society. Standardization of spirometry (1994 update) *Am J Resp Crit Care Med* 1995 vol 152 1107-1136.
- American Thoracic Society. Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 691-715.
- Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA*. 2007 Mar 7;297(9):953-61.
- Bach PB, Niewoehner DE, Black WC. Screening for lung cancer. The guidelines. *Chest* 2003; 123 (1) supplement: 83s-88s.
- Bayram M. et al. Serum biomarkers in patients with mesothelioma and pleural plaques and healthy subjects exposed to naturally occurring asbestos. *Lung* 2013; oct 30.
- Berry G, Newhouse ML, Antoinis P. Combined effect of asbestos and smoking on mortality from lung cancer and mesothelioma in factory workers. *Br J Ind Med* 1985; 42: 12-48
- Berry G. e Liddel FD, : The interaction of asbestos and smoking in lung cancer: a modified measure of effect ; *Ann Occup Hyg*. 2004 Jul; 48 (5): 459-62
- CDC - Centers for Disease Control, DHHS(NIOSH) Silicosis in sandblasters – Publication Number 2002-105 (June 2002).
- Creaney J et al. Comparison of osteopontin, megakaryocyte potentiating factor, and mesothelin proteins as markers in the serum of patients with malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2008; 3: 851-857.
- Innocenti A, Quercia A, Roscelli F. *Appunti di Spirometria per la sorveglianza sanitaria dei lavoratori e dei fumatori*. Seconda edizione. Azienda USL Viterbo 2011.
- Lange NE, Mulholland M, Kreider ME. Spirometry. Don’t Blow it! *Chest* 2009; 136: 608-614

- International Labour Office: Guidelines for the use of ILO International Classification of Radiographs of pneumoconiosis. Geneva ILO, 2000.
- Kishimoto T. et al, The prevalence of pleural plaques and/or pulmonary changes among construction workers in Okayama Japan. *Am J Ind Med*, 37 (3) (2000), pp. 291–295.
- Kusaka Y, Hering KG, Parker JE. International classification of HRCT for occupational and environmental respiratory disease. Springer editore, 2005.
- Laurent F. Imagerie et suivi postprofessionnel après exposition a l’amiante: de nouvelles recommandations. *Journal de radiologie* 2011 92, 367-368.
- Lebedova J. et al, Lung function impairment in relation to asbestos-induced pleural lesions with reference to the extent of the lesions and the initial parenchymal fibrosis. *Scand J Work Environ Health*, 29 (5) (2003), pp. 388–395.
- Linee guida per l’esposizione professionale a silice libera cristallina-Documenti preparatori. Network Italiano Silice. Coordinamento Regioni – ISPESL – ISS – INAIL.
- Linee guida cliniche per promuovere la cessazione dell’abitudine al fumo – Istituto Superiore di Sanità <http://www.iss.it/binary/ofad2/cont/lgd.1105961067.pdf>
- Manzari G. e Al. Controllo di qualità tecnica sui radiogrammi del torace effettuati per la sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti al rischio dai pneumoconiosi: proposta di un metodo di screening qualitativo. *Med Lav* 2003; 2: 242-249.
- Muley T. et al. Combination of mesothelin and CEA significantly improves the differentiation between malignant pleural mesothelioma, benign asbestos disease, and lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013 jul; 8(7): 947-51.
- National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365:395-409.
- Occupational Exposure to Respirable Crystalline Silica. Review of Health Effects Literature and Preliminary Quantitative Risk Assessment Occupational Safety and Health Administration Docket OSHA-2010-0034.
- Quecia A. et al Il controllo di qualità della spirometria nella sorveglianza sanitaria dei lavoratori *G Ital Med Lav Erg* 2011; 33:3, Suppl, 283-285.
- Rosario CM et al. Mesothelioma – Update on diagnostic strategies. *Clin Pulm Med* 2012 november; 19(6): 282-288.
- Ross RM. The clinical diagnosis of asbestosis in this century requires more than a chest radiograph. *Chest* 2003; 124(3): 1120-8.
- Soulat JM, High-resolution computed tomography abnormalities in ex-insulators annually exposed to asbestos dust *Am J Ind Med*, 36 (6) (1999), pp. 593–601.
- Tiitola M. et al, Computed tomography of asbestos-related pleural abnormalities. *Int Arch Occup Environ Health*, 75 (4) (2002), pp. 224–228.
- Van Cleemput J et al, Surface of localized pleural plaques quantitated by computed tomography scanning: no relation with cumulative asbestos exposure and no effect on lung function. *Am J Respir Crit Care Med*, 163 (3 Pt 1) (2001), pp. 705–710.
- Wagner GR et al. The NIOSH B reader Certification Program, *JOM* 1992, 34, 9; 879-884.