



Il ruolo della dimensione delle fibre di amianto nella patogenesi e nella prevenzione del mesotelioma

The role of asbestos fibre dimensions in the pathogenesis and prevention of mesothelioma

Lorenzo Tomatis,¹ Susanna Cantoni,² Francesco Carnevale,³ Enzo Merler,⁴ Franco Mollo,⁵ Paolo Ricci,⁶ Stefano Silvestri,⁷ Paolo Vineis,⁸ Benedetto Terracini⁹

¹ International Society of Doctors for the Environment (ISDE)

² Servizio prevenzione negli ambienti di lavoro, AULSS, Milano

³ UO Prevenzione nei luoghi di lavoro, AULSS, Firenze

⁴ Registro regionale veneto dei casi di mesotelioma, Servizio prevenzione e sicurezza nei luoghi di lavoro, AULSS 16, Padova

⁵ Professore emerito, Università di Torino

⁶ UO Prevenzione nei luoghi di lavoro, AULSS, Mantova

⁷ Archivio regionale toscano dei mesoteliomi maligni, Centro per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze

⁸ Environmental Epidemiology, Imperial College, Londra, UK

⁹ Centro per la prevenzione oncologica, Torino

L'articolo verrà pubblicato anche sul primo numero 2007 dell'*International Journal of Occupational and Environmental Health*.

Sul prossimo numero di *Epidemiologia e Prevenzione* sarà pubblicata la risposta del professor Gerolamo Chiappino.

Corrispondenza: Lorenzo Tomatis

Cave 25/r, 34011 Aurisina (Trieste), Italy, e-mail: ltomatis@hotmail.com

Riassunto

Gli autori ritengono che sia necessario valutare criticamente il punto di vista espresso da Gerolamo Chiappino in un articolo, apparso sulla rivista *Medicina del lavoro*, incentrato sul ruolo delle dimensioni delle fibre di amianto nella genesi dei mesoteliomi nell'uomo e sulle possibilità di prevenzione fino alla metà degli anni Ottanta.

Una revisione della letteratura epidemiologica, sperimentale e molecolare suggerisce che quanto affermato da Chiappino sulla dose, la relazione dose-risposta e il ruolo della su-

scettibilità genetica esprima interpretazioni scientificamente non valide. Chiappino afferma che, qualora non si eliminassero totalmente uso ed esposizione ad amianto, la riduzione dell'intensità dell'esposizione ottenuta mediante sistemi ambientali di protezione o mezzi personali non avrebbe inciso sulla frequenza dei mesoteliomi negli esposti. Secondo gli autori, le assunzioni sottese a queste affermazioni non trovano riscontro in letteratura.

(*Epidemiol Prev* 2006; 30(4-5): 289-94)

Parole chiave: amianto, dimensione delle fibre, mesotelioma, prevenzione

Abstract

The particular point of view, recently published by Gerolamo Chiappino, on the pathogenetic role of asbestos fibres size in the origin of mesothelioma and on the possibility of mesothelioma prevention until the middle of the '80s needs to be critically clarified. The suggestion of an exclusive role of ultrashort and ultrathin fibres in the origin of mesothelioma is based on a biased interpretation of the literature. A review of the epidemiological, experimental, and molecular literature suggests that Chiappino's state-

ments on the role of dose, dose-response effect, and genetic susceptibility are scientifically unsound. Chiappino states that, in the past, in the workplaces where use and exposure to asbestos were not stopped, any reduction in the intensity of exposure by means of dust control measures or personal protective equipments would not have contributed to reduce the frequency of mesothelioma. In the authors' opinion the underlying assumptions are invalid. (Epidemiol Prev 2006; 30(4-5): 289-94)

Key words: asbestos, fibre dimensions, mesothelioma, prevention

In un recente articolo,¹ Gerolamo Chiappino espone una sua particolare valutazione del ruolo delle dimensioni delle fibre di amianto nell'origine dei mesoteliomi e delle possibilità di prevenzione dei mesoteliomi negli anni 1970-80. Questa interpretazione porta l'autore a formulare conclusioni che da un lato non sono condivisibili scientificamente e dall'altro potrebbero avere conseguenze ingiustificatamente assolutorie per chi ha avuto la responsabilità di mettere in atto misure di prevenzione disponibili e ha omesso di farlo.

Gli argomenti dell'interpretazione e valutazione di Chiappino che necessitano di un chiarimento, sono i seguenti:

- il ruolo della dimensione delle fibre (lunghezza e diametro);
- la presunta predittività, ma non prevenibilità, dei mesoteliomi fino agli anni Ottanta e il ruolo della dose e dell'effetto dose-risposta;

- il ruolo della suscettibilità genetica nel determinare il rischio di sviluppare un mesotelioma;

- la pretesa inutilità di interventi tecnici di riduzione delle esposizioni e l'inefficacia dei dispositivi di protezione personale dei lavoratori.

La presente nota intende controbattere molte delle affermazioni di Chiappino e porre nella giusta prospettiva la disponibilità che in passato vi è stata di prevenire gli effetti dell'esposizione ad amianto.

Il ruolo delle dimensioni delle fibre

Chiappino afferma come un dato certo che soltanto le fibre di amianto «ultracorte» e «ultrafini» possono raggiungere la pleura parietale e dare sviluppo al mesotelioma maligno, fondando questa sua affermazione principalmente su tre lavo-

ri²⁻⁴ che gli permettono di asserire che le fibre ultrafini sono «l'unica categoria dimensionale capace di superare la barriera polmone-pleura».

Invece, da una attenta lettura dei lavori sopra citati, risulta che:

■ secondo Paoletti et al.² «circa l'80% (48/60) delle fibre trovate erano più corte di 5 µm, e il 68% erano più sottili di 0,3 µm», mentre secondo Boutin et al.³ «a total of 22.5% of fibres were ≥ 5 µm in length in black spots» (una quantità pari al 22,5% del totale delle fibre risultava essere di lunghezza ≥ a 5 µm a livello delle piccole macchie puntiformi della pleura parietale in corrispondenza degli stomi linfatici). In queste sedi le fibre di 8 µm di lunghezza e più erano l'8%, quelle di 15 µm e più erano il 2,1%, e la lunghezza massima registrata era di 29 µm; la media geometrica del diametro era 0,13, maggiore di quella delle fibre rilevate nel polmone, che era 0,10 µm. Veniva concluso che «long amphibole fibres concentrated in the same structures of the parietal pleura that trap other particles such as coal dust» (le fibre lunghe degli anfiboli si concentrano nelle stesse strutture della pleura parietale che catturano particelle di altro genere come per esempio la polvere di carbone).

■ secondo Suzuki e Yuen⁴ «the majority of asbestos fibers detected in the lung and mesothelial tissues were shorter than 5 µm in length» (la maggioranza delle fibre di amianto trovate nei polmoni risultava di lunghezza minore di 5 µm). In realtà, nello studio pubblicato nel 2002 le fibre di lunghezza superiore a 5 µm rappresentavano il 10,5%, mentre in uno studio precedente⁵ raggiungevano il 18,6%. Le conclusioni erano che «such short, thin asbestos fibers should not be excluded from those contributing to the induction of human malignant mesothelioma» (queste fibre di amianto corte e fini non vanno escluse dal novero di quelle che contribuiscono nell'uomo all'induzione di un mesotelioma maligno) il che è ben diverso dall'affermare che esse sono l'agente esclusivo.

Anche in base a una più recente indagine su base anatomo-patologica⁶ viene confermato il principio della *contribution* – non dell'esclusività – delle fibre di lunghezza eguale o inferiore a 5 µm e diametro eguale o inferiore a 0,25 µm nello sviluppo del mesotelioma.

Non vi è dunque alcuna conferma che solamente le fibre ultrafini e ultracorte raggiungano la pleura. Esse costituiscono la maggioranza, sia nel materiale studiato dalle stesse indagini citate da Chiappino come fonte dell'assoluta selezione delle fibre in grado di raggiungere la pleura parietale, sia in altre indagini degli stessi autori citati. Tuttavia, negli stessi studi risulta anche la presenza di fibre di maggiori dimensioni.

D'altra parte la comune osservazione di *black spot* nella pleura parietale dimostra che la barriera polmone-pleura non è affatto invalicabile anche per particelle di dimensioni ben maggiori delle fibre «ultrafini» e «ultracorte». Questi agglomerati

merati pleurici parietali, che includono pigmenti carboniosi e fibre minerali, sono stati rilevati nel 92,7% di 150 autopsie consecutive di abitanti di aree urbane del Belgio.⁷

Chiappino osserva che tale reperto «non è fisiologico», e che è «verosimilmente collegato ad aumenti transitori di permeabilità di barriera polmone-pleura in occasione di fatti flogistici o di altre situazioni influenzanti la direzione del flusso linfatico». Ma non si comprende quale sia la rilevanza di tale ovvia affermazione per quanto riguarda l'esposizione all'amianto e la conseguente induzione del mesotelioma che non è certo un fenomeno fisiologico. Tra l'altro è ben noto che i versamenti benigni (appunto per trasudazione e/o esudazione pleurica) rappresentano la prima manifestazione reattiva che potrà portare successivamente a quegli esiti di fibrosi pleurica diffusa considerati tra gli indicatori di pregressa esposizione all'amianto.⁸⁻⁹

Inoltre, Gibbs et al.¹⁰ hanno trovato fibre lunghe di anfiboli commerciali nella fibrosi diffusa della pleura viscerale, mentre Dodson et al.¹¹ hanno rilevato fibre analoghe anche nelle placche pleuriche (parietali), peritoneali e mesenteriche di lavoratori esposti ad amianto.¹²

Quella indicata da Chiappino non è certamente l'unica via percorribile dalle fibre di amianto. Esse, a partire dal polmone, possono raggiungere altri organi per migrazione, diretta o mediata dai macrofagi, oppure per diffusione dai vasi linfatici e sanguigni.^{4,12-19} Inoltre le fibre di amianto, una volta raggiunto il polmone, possono andare incontro a processi di trasformazione e degradazione che si traducono in una riduzione sia della loro lunghezza sia del loro diametro.²⁰

Le nostre preoccupazioni per le affermazioni di Chiappino sono confortate da osservazioni di altri autori:

■ «Asbestos fibers of all lengths induce pathological responses and caution should be exerted when attempting to exclude any population of inhaled fibers, based on their length, from being contributors to the potential for development of asbestos-related diseases» (fibre di amianto di qualsiasi lunghezza sono in grado di provocare risposte patologiche e si deve essere cauti quando, basandosi sulla loro lunghezza, si ipotizza di escludere qualche sottogruppo di fibre inalate dal contributo allo sviluppo di malattie da amianto).²¹

■ «Clearly, fibers of the type and size known to be associated with the greatest risk of mesothelioma do in fact migrate to pleural tissues» (è chiaro che le fibre che possiedono quelle tipologie e dimensioni note per essere associate al più elevato rischio di mesotelioma effettivamente migrano fino al tessuto pleurico).²²

■ La grande maggioranza delle fibre identificate nell'omero e nel mesentere di venti soggetti affetti da mesotelioma, tra cui tre addetti a cantieri navali colpiti da mesotelioma peritoneale, risultavano di lunghezza maggiore di 5 µm.¹² Di conseguenza, il punto di vista di Chiappino non si applicherebbe ai mesoteliomi peritoneali, che rappresentano all'incirca il 10% dei mesoteliomi.

La presunta non prevenibilità dei mesoteliomi fino al 1980 e il ruolo della dose e dell'effetto dose-risposta

I primi articoli scientifici sulla cancerogenicità dell'amianto per il mesotelioma comparvero negli anni Sessanta sulla base di evidenze cliniche di lavoratori esposti.²³ Nel 1964 la Conferenza sugli effetti biologici dell'amianto, organizzata dalla New York Academy of Sciences, sancì il generale consenso della comunità scientifica sugli effetti cancerogeni dell'amianto. In Italia i primi casi di mesotelioma della pleura in lavoratori esposti all'amianto sono stati descritti e presentati alla Conferenza del 1964 dal professor Vigliani,²⁴ di cui Chiappino è stato allievo.

Nel 1977 la IARC inserì tutti i diversi tipi di amianto nel gruppo dei cancerogeni certi per l'uomo.²⁵

Già negli anni Sessanta, in molti paesi compresa l'Italia, i lavoratori esposti ad amianto dovevano essere obbligatoriamente sottoposti a sorveglianza sanitaria da parte dei medici del lavoro. Nessun medico del lavoro, a partire dalla metà degli anni Sessanta, poteva quindi ignorare il potere cancerogeno dell'amianto e conseguentemente la necessità di indicare ai responsabili aziendali rigorose misure di prevenzione ambientale e di protezione individuale.

Chiappino afferma che gli strumenti preventivi che potevano essere applicati fino agli anni Ottanta per eliminare o ridurre i rischi da esposizioni a polveri erano efficienti per prevenire l'asbestosi – causata dall'inalazione di fibre di tutte le dimensioni – ma non i mesoteliomi, causati – a suo avviso – esclusivamente da fibre ultrasottili. La scarsa sostenibilità di questo argomento è già stata sottolineata nel paragrafo precedente.

E' stato ripetutamente sostenuto che esposizioni lievi per intensità e/o di breve durata possono causare il mesotelioma.²⁶⁻³⁰

E' stata suggerita per gli anfibioli una soglia «in the region» delle 5 fibre/ml di aria/anni,³¹ ma un successivo, ampio studio epidemiologico condotto in Francia³² ha rilevato un significativo eccesso di mesoteliomi per livelli di esposizione cumulativa di 5f/ml/anni, corrispondenti a livelli di concentrazione nell'ambiente di lavoro ben al di sotto dei limiti adottati in molti paesi industriali negli anni Ottanta. Lo studio suggerisce che ci possano essere effetti anche a dosi di un ordine di grandezza inferiori (0,5 f/ml/anni).

Come già affermava la IARC nel 1977,²⁵ e come è stato ribadito da Doll e Peto nel 1985,³³ non v'è prova di un livello soglia al di sotto del quale non vi sia rischio di mesotelioma. Nell'edizione 2004 del trattato di Roggli et al. si afferma ancora una volta, citando l'esperienza di Selikoff,³⁴ che non v'è alcun livello di esposizione all'amianto che possa essere ritenuto sicuro.³⁵

Alcuni autori si sono dichiarati favorevoli ad ammettere che esiste un livello soglia basandosi sui presunti livelli di esposizione in casi di mesotelioma attribuiti all'amianto.³⁶ Hodgson e Darnton³⁷ osservano che è virtualmente impossibile pensare di ottenere una diretta conferma della presenza di una

soglia utilizzando gli studi nell'uomo, e che studi caso-controllo che hanno valutato nell'uomo il contenuto polmonare in fibre di amianto³⁸⁻⁴⁰ suggeriscono che non vi sia alcuna soglia e non rilevano una flessione verso il basso della curva dose-risposta all'estremità inferiore delle loro scale di esposizione.

Fin dalla fine degli anni Sessanta è stato osservato che il rischio di mesotelioma aumenta con l'aumentare sia dell'intensità sia della durata dell'esposizione e quindi della quantità di fibre complessivamente inalata.⁴¹⁻⁴³ Inoltre, la contestuale constatazione che con il decrescere della dose si determina un più lungo periodo di latenza nell'insorgenza del mesotelioma, ha portato a considerare che la riduzione della dose, e quindi la prevenzione, possa almeno differire nel tempo la sua insorgenza.⁴³⁻⁴⁶

Il recente studio dell'Ispettorato del lavoro inglese (HSE) sui lavoratori dell'amianto in Inghilterra e Galles, ha dimostrato che i lavoratori che avevano iniziato a essere esposti prima dell'introduzione della legislazione varata nel 1969, e hanno quindi subito esposizioni di intensità più elevata di quella che si è determinata successivamente, avevano una più elevata frequenza di mesoteliomi rispetto ai soggetti entrati al lavoro dopo il 1970, il che dimostra che la prevenzione, intesa come la riduzione dell'intensità dell'esposizione ad amianto, si accompagna a una riduzione della frequenza di mesotelioma.⁴⁷

Queste osservazioni hanno trovato nel tempo autorevole conferma tanto che si è pervenuti alla formulazione di una funzione matematica del rischio in relazione a dose e latenza.⁴⁸⁻⁴⁹

I dubbi sollevati da alcuni autori⁵⁰ sulla presenza di una relazione dose-risposta per il mesotelioma si riferiscono a casi particolari, spesso caratterizzate da esposizioni molto elevate, mentre le formule di Peto soddisfano la generalità delle osservazioni e sono accreditate pressoché unanimemente dalla comunità scientifica. In una coorte di 5 mila soggetti londinesi esposti ad amianto tra il 1933 e il 1980 è stata confermata una significativa correlazione dose-risposta per il mesotelioma pleurico.⁵¹ Diversi autori hanno infine verificato, con studi in microscopia elettronica,⁵²⁻⁵⁵ un significativo aumento del rischio di mesotelioma correlato con l'aumentare del carico polmonare di fibre di amianto.

Le evidenze epidemiologiche trovano poi conferma negli studi sperimentali che dimostrano come, riducendo la dose di amianto somministrata, si allunghi il periodo di latenza del mesotelioma e quindi se ne riduca l'incidenza, dato che la durata della latenza viene a superare quella della vita dei ratti.⁵⁶⁻⁵⁷ Anche gli studi in vitro⁵⁸ sull'effetto lesivo dei corpuscoli di amianto a livello del DNA, che risulta fortemente inibito dall'azione chelante dei leucociti, portano a sostenere l'importanza, per l'insorgenza del mesotelioma, di una inalazione continua di fibre «fresche».

Chiappino insiste sul ruolo della *trigger dose* in cancerogenesi pleurica da amianto, come un fenomeno di breve durata e ir-

reversibile. In realtà, le conoscenze su induzione e crescita dei tumori dimostrano che lo sviluppo progressivo e irreversibile del tumore non può aver luogo all'inizio dell'esposizione o poco dopo. Infatti, le modellistiche sul tempo di reduplicazione delle cellule tumorali – sviluppate in base a studi condotti su questo argomento,⁵⁹⁻⁶³ applicate per esempio alla data di inizio dell'esposizione per un mesotelioma di latenza superiore a 10 anni – porterebbero a dimensioni paradossali della massa tumorale. Sembra quindi estremamente poco probabile che la «autosufficienza» del processo neoplastico del mesotelioma si realizzi all'inizio del periodo di latenza. Se l'amianto, come generalmente ammesso, è un cancerogeno completo, cioè dotato di azione sia iniziante sia promotiva, la promozione a esso dovuta si deve perciò ritenere «efficace» fino a induzione completa e quindi per un periodo di esposizione prolungato. Contrariamente al pensiero di Chiappino, ne deriva quindi che il permanere dell'esposizione ad amianto successiva ai primi anni non può mai essere considerata irrilevante.

La rilevanza della suscettibilità genetica in cancerogenesi pleurica da amianto

L'argomentazione portata da Chiappino a favore di una grande importanza della suscettibilità genetica individuale è che se soltanto il 10% degli esposti ad amianto sviluppa un mesotelioma, allora deve esistere una suscettibilità individuale.¹ Questa proporzione, tuttavia, non è molto diversa da quella che si verifica in altri eventi di cancerogenesi ambientale nella specie umana, come la cancerogenesi polmonare da fumo attivo di tabacco. Inoltre, si tratta di un argomento debole perché non considera che l'esposizione non inizia con la nascita; che si assiste a latenze molto lunghe, superiori anche a 40 anni, prima della insorgenza del mesotelioma e che se si volesse osservare un'incidenza del 100% sarebbe necessario seguire nel tempo i soggetti per periodi ancora più lunghi di quelli dell'arco della loro vita.

Mentre il fatto che singoli individui sviluppino un mesotelioma dopo brevi esposizioni a bassi livelli di amianto⁶⁴ indubbiamente suggerisce un qualche ruolo della suscettibilità individuale, gli studi disponibili sui casi di mesoteliomi che presentano i caratteri della familiarità⁶⁵ soffrono di seri limiti⁶⁶ e producono un'evidenza che resta debole. I geni che si è ritenuto fossero meritevoli di essere studiati, finora, sono NAT2, GSTM1 e geni di riparazione del DNA. L'evidenza disponibile è contraddittoria (per esempio, sono stati indicati come ad alto rischio sia soggetti NAT2 acetilatori rapidi sia NAT2 acetilatori lenti), rendendo la plausibilità biologica altamente opinabile.

La presunta inutilità di misure di controllo della polvere per ridurre l'esposizione e l'inefficacia degli strumenti di protezione respiratoria personale

Chiappino afferma che «il mesotelioma possedeva negli anni Sessanta, Settanta e Ottanta il requisito della prevedibi-

lità, ma non era prevenibile con i mezzi tecnici all'epoca disponibili in ambito industriale» e denuncia un errore sistematico introdotto nel campo dell'igiene industriale quando si è deciso di considerare soltanto le fibre «regolamentate» trascurando tutte quelle al di sotto dei 5 µm di lunghezza, le sole, a suo avviso, responsabili delle reazioni biologiche. Egli sostiene che, paradossalmente, gli impianti di aspirazione dotati di filtri non in grado di trattenere le fibre ultrafini avrebbero aumentato il rischio proporzionalmente alla loro potenza, per il fatto di disgregare i fasci di fibre di amianto. Con questo si vuole accreditare l'affermazione che il mesotelioma sia provocato soltanto dalle fibre ultracorte e ultrafini che non sarebbero state eliminabili con le misure disponibili nei decenni 1960-80. A noi pare che, con queste affermazioni, Chiappino non abbia ben chiaro quale fosse la reale situazione degli ambienti di lavoro di quegli anni, mentre introduce elementi fuorvianti per quanto riguarda le caratteristiche degli impianti di aspirazione.

Negli ambienti di lavoro particolarmente polverosi era d'uso affidarsi alla ventilazione per diluizione assicurando un ricambio di aria attraverso estrattori d'aria a parete che espellavano aria inquinata direttamente all'esterno, senza alcun sistema di filtraggio. Estrattori di queste caratteristiche erano visibili fino a pochi anni fa in vecchi capannoni industriali dismessi (per esempio, in Italia, azienda Eternit a Casale Monferrato; azienda Breda a Pistoia). L'introduzione di sistemi di filtraggio, usualmente a maniche in tessuto, comportava l'installazione delle batterie filtranti all'esterno del luogo di lavoro senza reimmissione dell'aria all'interno.⁶⁷ Non vi era infatti necessità né convenienza nel riciclare l'aria contaminata in ambienti che di norma non erano né riscaldati né climatizzati.

Con riguardo alla riutilizzazione dell'aria di uscita dai sistemi filtranti, il manuale *Industrial Ventilation*, nell'edizione del 1970,⁶⁸ recita: «air recycling is not recommended in the cases where the extractor systems treat substances that have an effect on the worker's health. [...] Recirculation is accepted if the contaminants that are filtered are simply bothersome and do not pose a real health threat, and in any case only during the winter period in order to save on the cost of heating» (il riciclaggio di aria non è raccomandato nei casi in cui i sistemi di aspirazione trattino sostanze che abbiano effetti dannosi sulla salute dei lavoratori. [...] Il riciclaggio è accettato qualora i contaminanti filtrati abbiano un effetto di fastidio e non pongano un rischio reale per la salute e comunque soltanto durante il periodo invernale allo scopo di risparmiare sui costi del riscaldamento).

A differenza di quanto afferma Chiappino, i filtri HEPA (High Efficiency Particulate Arrestance), sviluppati negli anni Quaranta dalla Commissione per l'energia atomica negli Stati Uniti per rispondere alla necessità di ottenere un sistema efficiente ed efficace di filtrazione di contaminanti particolari radioattivi, erano in commercio in Italia fin dall'inizio

degli anni Cinquanta. Il loro uso riguardava il filtraggio dell'aria rilasciata nell'ambiente: non avrebbero avuto alcun ruolo, pertanto, nella protezione dei lavoratori all'interno degli ambienti di lavoro.

L'aspirazione localizzata, il confinamento fisico della sorgente inquinante per limitare l'aerodispersione degli inquinanti, il cosiddetto «ciclo chiuso» quando ragionevolmente possibile, hanno sempre rappresentato i criteri di elezione per la scelta degli interventi di bonifica degli ambienti di lavoro. Conseguentemente la prevenzione si è sempre basata sull'aspirazione e l'espulsione all'esterno dell'aria inquinata e non sulla sua filtrazione.

Senza portare a sostegno alcuna citazione bibliografica, Chiappino afferma che le maschere di protezione sono inefficaci per la protezione individuale. In realtà, esse non funzionano come un setaccio, ma sono in grado di trattenere anche particelle e fibre di dimensione decisamente inferiore a quella indicata dal produttore come capacità di abbattimento. Infatti, le fibre e le particelle di dimensioni molto piccole tendono a depositarsi intorno ai fori della trama del tessuto filtrante, per ragioni diffusionali ed elettrostatiche, realizzando quindi una protezione aggiuntiva rispetto a quella attesa per un semplice effetto setaccio.⁶⁹⁻⁷²

Conclusione

Chiappino afferma due punti:

- il mesotelioma pleurico è causato dalle sole fibre ultrafini e ultracorte;
- la persistenza dell'amianto nei tessuti umani è estremamente prolungata se confrontata con quella di altri cancerogeni noti.

Per quanto riguarda il primo punto, numerosi studi mostrano chiaramente che fibre di qualunque lunghezza e diametro giocano un ruolo nell'induzione del mesotelioma.

Per quanto riguarda la biopersistenza, il riconoscimento di questa effettiva proprietà dell'amianto non esclude la necessità di un'esposizione ripetuta e prolungata nel tempo per dare inizio dapprima, e promuovere poi, il processo di cancerogenesi che porterà alla fine allo sviluppo di un mesotelioma.

Tutte le conoscenze epidemiologiche, sperimentali (in vivo e in vitro) e molecolari portano a rigettare l'ipotesi patogenetica di Chiappino e, di conserva, le conseguenze che ne scaturirebbero in tutti i paesi del mondo sul piano della prevenzione. Per quanto riguarda gli aspetti legali, dall'ipotesi di Chiappino scaturirebbe l'indicazione di una completa e anticipata «assoluzione» di chi, avendone facoltà, non si preoccupa e non si preoccuperà di interrompere o almeno ridurre l'esposizione ad amianto, adducendo come giustificazione principi fatalistici che non trovano alcun riscontro nella letteratura scientifica internazionale.

Conflitti di interesse: nessuno

Bibliografia

1. Chiappino G. Mesotelioma: il ruolo delle fibre ultrafini e conseguenti riflessi in campo preventivo e medico legale. *Med Lav* 2005; 96: 3-23.
2. Paoletti L, Falchi M, Batisti D, Zappa M, Chellini E, Biancalani M. Characterization of asbestos fibres in pleural tissue from 21 cases of mesothelioma. *Med Lav* 1993; 84: 373-78.
3. Boutin C, Dumortier P, Rey F, Vialat JR, De Vuyst P. Black spots concentrate oncogenic asbestos fibers in the parietal pleura. Thoracoscopic and mineralogic study. *Am J Respir Crit Care* 1996; 153: 444-49.
4. Suzuki Y, Yuen SR. Asbestos fibers contributing to the induction of human malignant mesothelioma. *Ann NY Acad Sci* 2002; 982: 160-76.
5. Suzuki Y, Yuen SR. Asbestos tissue burden study on human malignant mesothelioma. *Ind Health* 2001; 39: 150-60.
6. Suzuki Y, Yuen SR, Ashley R. Short, thin asbestos fibers contribute to the development of human malignant mesothelioma: pathological evidence. *Int J Hyg Environ Health* 2005; 208: 201-10.
7. Mitchev K, Dumortier P, De Vuyst P. «Black Spots» and hyaline pleural plaques on the parietal pleura of 150 urban necropsy cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1198-206.
8. Levin SM, Kann PE, Lax MB. Medical examination for asbestos-related disease. *Am J Ind Med* 2000; 37: 6-22.
9. Peacock C, Copley SJ, Hansell DM. Asbestos-related benign pleural disease. *Clin Radiol* 2000; 55: 422-32.
10. Gibbs AR, Stephens M, Griffiths DM, Blight BJN, Pooley D. Fibre distribution in the lungs and pleura of subjects with asbestos related diffuse pleural fibrosis. *Br J Ind Med* 1991; 48: 762-70.
11. Dodson RF, Williams MG, Corn CJ, Brollo A, Bianchi C. Asbestos content of lung tissue, lymph nodes, and pleural plaques from former shipyard workers. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(4): 843-47.
12. Dodson RF, O'Sullivan MF, Huang J, Holiday DB, Hammar SP. Asbestos in extrapulmonary sites – omentum and mesentery. *Chest* 2000; 117: 486-93.
13. Godwin NMC, Jagatic J. Asbestos and mesothelioma. *Environ Res* 1970; 3: 391-416.
14. Cunningham HM, Pontefract RD. Placental transfer of asbestos. *Nature* 1974; 249: 177-78.
15. Lawrerys JM, Baret JH. Alveolar clearance and the role of the pulmonary lymphatics. *Am Rev Respir Dis* 1977; 625-83.
16. Brody AR, Hill LH. Interstitial accumulation of inhaled chrysotile asbestos fibers and consequent formation of microcalcification. *Am J Pathol* 1982; 109: 107-14.
17. Vialat JR, Raybuad F, Passarel M et al. Pleural migration of chrysotile fibers after intratracheal injection in rats. *Arch Environ Health* 1986; 41: 282-86.
18. Dodson RF, Williams MG, Corn CJ. A comparison of asbestos burden in lung parenchyma, lymphnodes and plaques. *Ann NY Acad Sci* 1991; 643: 53-60.
19. Haque AK, Vrazel DM, Burau KD. Is there transplacental transfer of asbestos? A study of 40 stillborn infants. *Pediatr Pathol* 1996; 877-92.
20. Lippman M. Effects of fiber characteristics on lung deposition, retention, and disease. *Environ Health Perspect* 1990; 88: 311-17.
21. Dodson RF, Atkinson MA, Levin JL. Asbestos fiber length as related to potential pathogenicity: a critical review. *Am J Ind Med* 2003; 44: 291-97.
22. Roggli VL, Sharma A. Analysis of tissue mineral fibre content. In: Roggli VL, Oury TD, Sporn TA. *Pathology of Asbestos-Associated Diseases*. New York, Springer, 2004: 309-54.
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: 260-71.
24. Vigliani EC, Mottura G-, Maranzana P. Association of pulmonary tumors with asbestosis in Piedmont and Lombardy. *Ann NY Acad Sci* 1965; 132(1): 558-74.
25. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemicals to humans. Volume 14. *Asbestos*. Lyon, IARC, 1977

26. Bertazzi PA, Piolatto G. Epidemiologia mondiale e italiana. In: *Mesotelioma Maligno*. Torino, Regione Piemonte Editore, 1985: 18-31.
27. Scansetti G, Piolatto G, Pira E. *Il rischio da amianto oggi*. Torino, Regione Piemonte Editore, 1985.
28. Gardner MJ, Saracci R. Effects on health of non-occupational exposure to airborne mineral fibres. In: Mignon J, Peto J, Saracci R (eds). *Non-occupational exposure to mineral fibres*. Lyon, IARC Scientific publication n. 90, IARC, 1989: 375-97.
29. De Vos Irvine H, Lamont DW, Hole DJ, Gillis CR. Asbestos and lung cancer in Glasgow and the West of Scotland. *Br J Med* 1993; 306: 1503-06.
30. Hillerdal G. Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med* 1999; 56: 505-13.
31. Browne K. Asbestos related malignancy and the Cairns hypothesis. *Br J Ind Med* 1991; 48: 73-76.
32. Iwatsubo Y, Paireon JC, Boutin C et al. Pleural mesothelioma: dose-relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 133-42.
33. Doll R, Peto J. *Asbestos: Effects on Health of Exposure to Asbestos*. London, Health and Safety Commission, HMSO 1985.
34. Selikoff IJ. Asbestos-associated disease. In: Rosenau M. (ed) *Public Health and Preventive Medicine*. 11th edition. New York, Appleton-Century-Crofts, 1986: 568-98.
35. Motley RL, Patrick CW Jr, McGuinness Kears A. Medico-legal aspects of asbestos-related diseases: a plaintiff's attorney's perspective. In: Roggli VL, Oury TD, Sporn TA. *Pathology of Asbestos-associated Diseases*. New York, Springer, 2004: 355-401.
36. Illgren EB, Browne K. Asbestos related mesothelioma: evidence for a threshold in animals and human. *Regul Toxicol Pharmacol* 1991; 13: 116-32.
37. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risk of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000; 565-601.
38. McDonald JC, Armstrong B, Case B et al. Mesothelioma and asbestos fibre type: evidence from lung tissue. *Cancer* 1989; 63: 1544-47.
39. Rödelsperger K, Weitowitz HJ, Brückel B, Arhelger R, Pohlabein H, Jöckel KH. Dose-response relationship between amphibole fiber lung burden and mesothelioma. *Cancer Detect Prev* 1999; 23: 183-93.
40. Rogers A, Leigh J, Berry G, Ferguson A, Mulder HB, Ackad M. Relationship between lung asbestos fibre type and concentration and relative risk of mesothelioma. *Cancer* 1991; 67: 1912-20.
41. Newhouse ML. A study of the mortality of workers in an asbestos factory. *Br J Ind Med* 1969; 26: 294-301.
42. Newhouse ML, Berry G. Predictions of mortality from mesothelial tumors in asbestos factory workers. *Br J Ind Med* 1976; 33: 147-51.
43. Seidman H, Selikoff IJ, Hammond EC. Short-term asbestos work exposure and long term observation. *Ann NY Acad Sci* 1979; 330: 61-89.
44. Leigh J, Davidson P, Hendri L, Berry D. Malignant mesothelioma in Australia 1945-2000. *Am J Ind Med* 2002; 41: 188-201.
45. Neumann V, Gunthe S, Mülle KM, Fisher M. Malignant mesothelioma – German mesothelioma register 1987-1999. *Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 393-95.
46. Bianchi C, Giarelli L, Grandi G, Brillo A, Ramani L, Zuch C. Latency periods in asbestos-related mesothelioma of the pleura. *Eur J Cancer Prev* 1997; 6: 162-66.
47. Hutchings S, Jones J, Hodgson J. Asbestos related disease. In: Driver F (ed). *Occupational Health. Decennial Supplement. The Registrar General's decennial supplement for England and Wales*. London, HMSO, 1995: 127-48.
48. Peto J, Seidman H, Selikoff IJ. Mesothelioma mortality in asbestos workers: implications for model of carcinogenesis and risk assessment. *Br J Cancer* 1982; 45: 124-35.
49. Goldberg M. Amiante et risque de cancer: relations expositions-effets pour les populations professionnellment exposees. *Arch Mal Prof* 1999; 60: 278-85.
50. Browne K. Asbestos-related disorders. In: Parkes WR (ed), *Occupational Lung Disorders*. 3rd edition, 1995 revised reprint. Oxford, Butterworth-Heinemann, 1995: 411-504.
51. Berry G, Newhouse ML, Wagner JC. Mortality from all cancers of asbestos factory workers in east London 1933-80. *Occup Environ Med* 2000; 57: 782-85.
52. Mowe G, Gylseth B, Hartveit F, Skaug V. Fiber concentration in lung tissue of patients with malignant mesothelioma. A case-control study. *Cancer* 1985; 56: 1989-2093.
53. Tuomi T, Huuskonen MS, Virtamo M et al. Relative risk of mesothelioma associated with different levels of exposure. *Scand J Work Environ Health* 1991; 404-08.
54. Berry G. Models for mesothelioma incidence following exposure to fibers in terms of timing and duration of exposure and the biopersistence of these fibers. *Inhal Toxicol* 1999; 11: 111-30.
55. Rogers AJ, Leigh MB, Berry G, Ferguson A, Mulder HB, Ackad M. Relationship between lung asbestos fiber type and concentration and relative risk of mesothelioma. A case-control study. *Cancer* 1991; 67: 1912-20.
56. Davis JMG, McDonald JC. Low level exposure to asbestos: is there a risk? *Br J Ind Med* 1988; 45: 505-08.
57. Pott F, Roller M, Ziem et al. Carcinogenicity studies on natural and man-made fibres with intraperitoneal test in rats. In: Bignon J, Peto J, Saracci R. (eds). *Non-occupational Exposure to Mineral Fibres*. Lyon, IARC Sci Publ n. 90, 1989: 173-79.
58. Governa M, Amati M, Fontana S. et al. Role of the iron in asbestos-body-induced oxidant radical generation. *J Toxicol Environ Health Part A* 1999; 58: 279-87.
59. Collins VB, Loeffler RK, Tivey H. Observations on growth rates of human tumours. *Am J Roent. Rad. Ther* 1956; 76: 988-1000.
60. Tannock IF. Biology and the tumor growth. *Hosp Pract* 1983; 18: 91-93.
61. Flora S, Vannucci A. La prevenzione primaria dei tumori. *Professione: Sanità Pubblica e Medicina Pratica* 1996; 4: 46-53.
62. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Neoplasia. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL (eds): *Robbins Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia, Saunders, 1999: 300-01.
63. Bregni M, Siena S, Bonadonna G. Principi di proliferazione cellulare. In: Bonadonna G, Robustelli della Cuna G (eds), *Medicina Oncologica*. Milano, Masson, 2000. 73-115
64. Hansen J, de Klerk NH, Musk AW, Hobbs MST. Environmental exposure to crocidolite and mesothelioma: exposure-response relationships. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 57: 9-75.
65. Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S et al. Genetic susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocia region of Turkey. *Lancet* 2001; 357: 444-45.
66. Saracci R, Simonato L. Familial malignant mesothelioma. *Lancet* 2001; 358: 1813-14.
67. Thieme B. *I sistemi di aspirazione localizzata per la bonifica degli ambienti di lavoro*. Milano, Clinica del Lavoro Devoto, 1980.
68. Committee on Industrial Ventilation. *Industrial Ventilation: a Manual of recommended Practice*. 11th edition. Michigan, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1970.
69. Plebani C, Di Luigi M, Caponi M. Efficienza di filtrazione di filtri antipolvere utilizzati nei respiratori in funzione della granulometria dell'aerosol. *Giornale degli Igienisti Industriali* 2005; 30: 253-59.
70. Spurny Kvetoslav R. (ed). *Advances in aerosol filtration*. Boca Raton, CRC Press, 1998.
71. Chen CC, Lettimaki M, Willike K. Aerosol penetration through filtering facepieces and respirator cartridges. *Am Ind Hyg Assoc J* 1992; 53: 566-74.
72. Chen CC, Lettimaki M, Willike K. Loading and filtration characteristic of filtering facepieces. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993; 54: 51-60.