

F. Spigno¹, R. Gentile², T. Valente¹, G. Capannelli³

Iter diagnostico nelle patologie asbesto correlate, considerazioni a margine di un caso clinico di sospetta neoplasia professionale

¹ DIMEL, Sezione di Medicina del Lavoro - Università degli Studi di Genova

² Anatomia Patologica Dipartimento dei Laboratori Biomedici - A.O.U. "S. Martino" - Genova

³ Dipartimento di Chimica e Chimica Industriale - Università degli Studi di Genova

RIASSUNTO. Nel nostro paese l'incidenza delle neoplasie asbesto correlate, in particolare mesotelioma pleurico e carcinoma del polmone, risulta in crescita; significativi i dati INAIL relativi alle denunce pervenute nel corso dell'anno 2006 di MP 56 ex Tabella D.P.R. 336/1994 (Malattie Neoplastiche causate dall'asbesto: mesotelioma pleurico, pericardico e peritoneale; carcinoma del polmone); tali denunce ammontano a 753 in tutto il territorio nazionale (135 nella sola Liguria e 384 nelle regioni del nord ovest). In effetti la questione sorveglianza sanitaria degli ex esposti è molto sentita dai medici del lavoro e di recente sono stati proposti protocolli al fine di individuare precocemente neoplasie asbesto correlate al fine di migliorarne la prognosi. Sul piano medico - legale il problema della definizione di criteri per la attribuzione eziologica all'amianto dei tumori del polmone in ex esposti è oggetto di accesi dibattiti e tuttora non vi è una posizione da tutti condivisa; l'occasionale riscontro di una "coin lesion" polmonare in un soggetto in passato esposto ad amianto e da anni in rendita per asbestosi ha spinto gli autori ad un approfondito studio del caso clinico e ad una revisione della letteratura sull'argomento, con particolare riguardo alle complesse implicazioni medico - legali.

Parole chiave: asbestosi, malattie asbesto correlate, corpuscoli dell'asbesto, liquido di lavaggio broncoalveolare, microscopia elettronica a scansione, analisi mineralogica.

ABSTRACT. In our country the rate of asbestos - related neoplasia, in particular pleural mesothelioma and lung cancer, is increasing; the data provided by INAIL concerning the complaints for occupational diseases filed in 2006 ex table D.P.R. 336/1994 (neoplastic diseases caused by asbestos: pleural, pericardial and peritoneal mesothelioma; lung cancer) are significant. The total number of such complaints in our country amounts to 753 (135 in Liguria and 384 in the north - western regions). As the issue of health following up of former exposed workers is actually an important concern of occupational medicine, some protocols have recently been proposed with the aim to early diagnose asbestos related neoplasia, thus getting a better prognosis. Under the medico - legal aspect, the need for fixing the proper criteria for aetiological attribution to asbestos of lung cancer in subjects previously exposed to that substance is a controversial issue, being the various approaches quite different; the incidental finding of a lung "coin lesion" in a subject who had been holding an annuity for years, as an indemnity granted by INAIL for asbestosis, has prompted the authors both to thoroughly go over such a clinical case and to review the literature on the topic, in particular as to the complex medico - legal implications.

Key words: asbestosis, asbestos related diseases, asbestos bodies, bronchoalveolar lavage fluid, scanning electron microscopy, mineralogical analysis.

Introduzione

Nonostante che nel nostro Paese le esposizioni professionali ad amianto siano in pratica cessate da circa quindici anni, le patologie asbesto - correlate rappresentano un'area di grande interesse nell'ambito della Medicina del Lavoro. Ciò è dovuto in parte ai tempi di latenza di queste malattie ed in parte al grande numero di lavoratori ex-esposti; se l'incidenza di asbestosi è in netto declino nella maggior parte delle nazioni dell'Europa Occidentale, Nuova Zelanda ed Australia, per il mesotelioma della pleura è previsto un picco di mortalità tra il 2010 ed il 2020, quando le generazioni nate tra il 1940 ed il 1950 avranno maturato il periodo di latenza che come noto è assai lungo (3). Tale fenomeno appare ancor più rilevante sul piano epidemiologico se si considera un'altra patologia amianto - correlata quale il carcinoma del polmone, che verosimilmente compare per livelli espositivi diversi (dose dipendenza) e con differenti tempi di latenza rispetto al mesotelioma (7). Se da un lato ciò ha rappresentato uno stimolo per i sostenitori della utilità della sorveglianza sanitaria degli ex esposti, anche nell'ottica di una diagnosi precoce delle neoplasie asbesto correlate al fine di migliorarne la prognosi (10), dall'altro la difficoltà di attribuzione eziologica del carcinoma del polmone all'amianto è responsabile di accese dispute in sede medico - legale; mentre per il mesotelioma della pleura è ammesso il ruolo causale dell'amianto anche per dosi estremamente basse (20), per quanto attiene la relazione causa - effetto tra esposizione ad asbesto e neoplasia polmonare essa si ritiene generalmente funzione dell'esposizione cumulata, con una stima di aumento del rischio pari all'1% per ogni fibra/ml-anno di esposizione (4). Una dose soglia al di sotto della quale la malattia non si manifesterebbe non è sicuramente identificabile, anche se la presenza di asbestosi polmonare e quindi di esposizioni significativamente elevate (25-100 fibre/ml°anni) aumenta grandemente la probabilità di induzione del carcinoma. In generale si può sostenere che se l'utilità dei modelli predittivi di rischio di tumore polmonare desumibili prevalentemente da studi di coorte risulta evidente in senso preventivo generale, nel singolo caso di cancro le indicazioni che tali modelli forniscono

devono essere considerate solo indicative (19). L'impiego di metodiche semi invasive quali la fibrobroncoscopia con raccolta di liquido proveniente da lavaggio bronco - alveolare o francamente invasive quali la biopsia transbronchiale permetterebbe di definire meglio l'effettivo carico di fibre; tali procedure, non giustificabili ai fini del perfezionamento di una diagnosi di malattia professionale, sono invece consentite e spesso indispensabili qualora vi sia il sospetto di una malattia neoplastica. Un caso di recente occorso alla nostra attenzione presentava i presupposti per un approfondimento diagnostico in tal senso ed i dati ottenuti hanno offerto lo spunto per alcune interessanti osservazioni.

Caso Clinico

M.A., 71 anni, maschio, fumatore di 20 sigarette al dì dai 20 ai 50 anni, nella cui storia clinica è da segnalare una gastro - resezione per ulcera peptica nel 1965 e da tempo imprecisato diabete di tipo 2, attualmente in terapia con antidiabetici orali (glibenclamide e metformina in associazione). Nel 1976 versamento pleurico benigno trattato in reparto pneumologico e nel 1978 riconoscimento di asbestosi da parte dell'INAIL.

Per quanto attiene l'attività lavorativa risulta che il p. prestò servizio militare in marina per complessivi 28 mesi (1955-1957) svolgendo attività di marinaio di coperta e che al termine della leva si rafferma per altri sei anni (1958 - 1964), sempre come marinaio di coperta. Nel 1964 M.A. si congedò e lavorò sino al 1984, epoca del pensionamento, per ditte che effettuavano lavori di coibentazione e scoibentazione in cantieri navali del porto di Genova. L'attività si svolgeva a bordo di navi in costruzione ed in manutenzione e consisteva nel posizionare materiali prefabbricati contenenti amianto quali coppelle, lastre, corde per tubazioni e guarnizioni che dovevano essere adattati sul posto mediante il taglio con sega a mano o circolare; talora M.A. impiegava anche impasti di amianto e tele di amianto. La scoibentazione richiedeva invece la rimozione dei manufatti usurati e la loro sostituzione. Dal 1976 veniva usata largamente, in impasti con amianto, cementi e collanti, anche lana di vetro.

Il p. è giunto alla nostra osservazione nel gennaio 2007, inviato dal Pronto Soccorso dell'Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino di Genova per il persistere di tosse stizzosa con associata iperpiressia (38,4°C) comparse una decina di giorni prima; l'esame obiettivo dell'apparato respiratorio evidenziava crepitii alle basi modificantisi con i colpi di tosse, mentre alla radiografia del torace eseguita in Pronto Soccorso erano presenti ispessimenti pleurici bilaterali ai campi polmonari medi più evidenti a sinistra ed una accentuazione bilaterale diffusa del piccolo interstizio. La spirometria evidenziava un deficit restrittivo di grado moderato con diminuzione del volume residuo (-28%) e la capacità di diffusione polmonare del CO, studiata con il metodo del respiro singolo, era sensibilmente ridotta (-40%). Nonostante la somministrazione di terapia antibiotica (levofloxacina 500 mg. e.v. e ceftriaxone 2 grammi e.v.) la

febbre non recedeva, mentre un accurato riesame della radiografia del torace poneva il sospetto di piccola formazione nodulare al piano superiore di sinistra, la cui presenza veniva confermata ad una TC spiroidea con tecnica ad alta risoluzione completata da studio con acquisizione volumetrica nelle scansioni di base (formazione nodulare di 18 mm al segmento apicale del lobo superiore sinistro). L'esame TC consentiva di evidenziare, oltre alla immagine nodulare, ispessimenti pleurici bilaterali in sede costale, mediastinica e ad entrambe le scissure interlobari nonché ispessimento dell'interstizio peri-broncovasale, con alterazioni bronchiolo - ectasiche prevalenti ai lobi inferiori; rilevati anche addensamenti fibrotico - distelectasici sub pleurici in sede dorsale ai lobi inferiori e rarefazione del disegno di tipo enfisematoso ai lobi superiori. Dei marcatori tumorali eseguiti (CEA, CA 19.9, CYFRA, NSE ed osteopontina, solo questa ultima presentava valori elevati (140 ng/ml). L'indagine fibrobroncoscopica evidenziava un quadro di flogosi bronchiale aspecifica mentre l'esame del bronco aspirato era negativo sia per quanto concerne il dosaggio di marcatori tumorali che per la ricerca di cellule atipiche. La ricerca dei corpuscoli dell'asbesto (CA) nel liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) mostrava 2 CA per ml, espressione di esposizione verosimilmente professionale ma di grado lieve (11). Lo stesso liquido di lavaggio è stato fatto passare su una membrana a micropori in policarbonato da 0,8 µm ed esaminato in microscopia ottica a 500 X per il riscontro di fibre libere asbestiformi: il reperto ha dato esito negativo; è stata invece rilevata solo una fibra di vetro isolata (diametro 6 µm, lunghezza 75 µm).

Persistendo il sospetto di lesione nodulare maligna, il p. veniva trasferito in Chirurgia Toracica e sottoposto ad intervento di asportazione del segmento contenente al suo interno il nodulo sospetto; l'analisi intraoperatoria del pezzo risultava negativa per malignità in atto e l'esame istologico definitivo evidenziava un tessuto con flogosi granulomatosa epitelioidica caratterizzato da cellule giganti plurinucleate da corpo estraneo inglobanti materiale aghiforme otticamente vuoto e non birifrangente (Fig. 1A-B). Si notava inoltre lieve antracosi, noduli di fibrosi concentrica e numerosi corpuscoli dell'asbesto in numero superiore a 50/cm² (Fig. 2); nel contesto della fibrosi gli epitelii bronchiolari intrappolati presentavano iperplasia talora micropapillare. La fibrosi (Fig. 3) secondo la classificazione del College of American Pathologists (9) è di grado 3 in quanto peribronchiale, perialveolare, perivascolare e a ponte tra i bronchioli; mentre secondo il documento di Consenso di Helsinki (8) per porre diagnosi di asbestosi è prevista semplicemente la presenza di fibrosi interstiziale diffusa, secondo Attanoos e Gibbs (1) è necessario che la fibrosi sia almeno di grado 3, criterio di gravità rispettato nel caso da noi descritto. La presenza di cellule giganti da corpo estraneo non è reperto caratteristico della fibrosi asbestosica; una reazione granulomatosa epitelioidica con cellule giganti è stata descritta in soggetti esposti a fibre di vetro ed interpretata come espressione di flogosi reattiva all'inalazione di fibre vetrose (14).

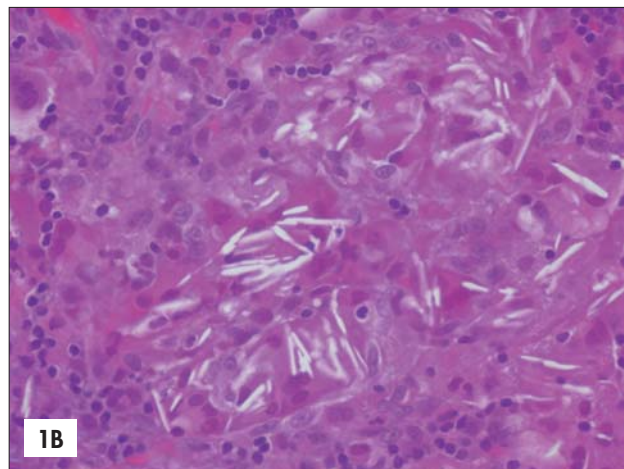
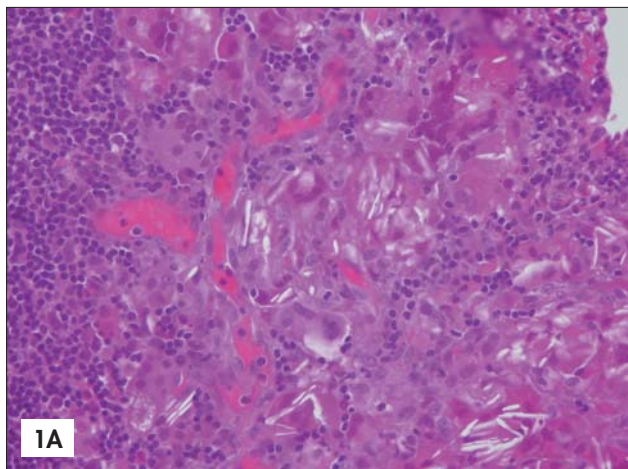


Figure 1A-B. Tessuto polmonare con flogosi granulomatosa epitelioidica, con cellule giganti plurinucleate da corpo estraneo inglobanti materiale aghiforme otticamente vuoto e non birifrangente. (E.E. 20X; 40X)

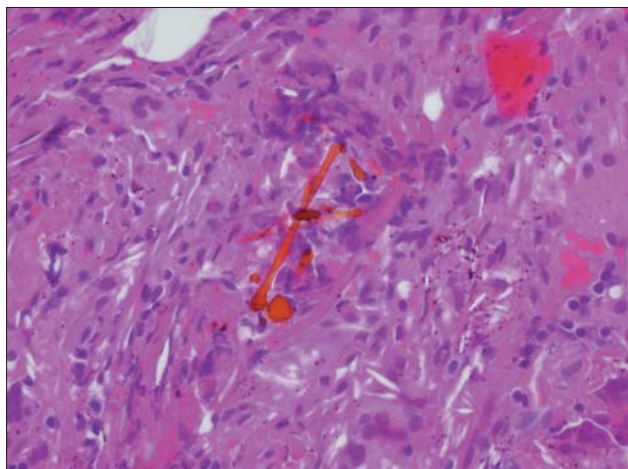


Figura 2. Corpuscoli dell'asbesto (E.E. 40X)

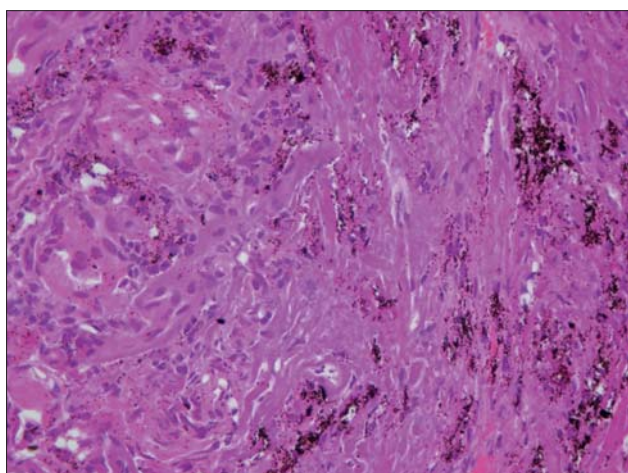


Figura 3. Antracosi e fibrosi peribronchiale, perialveolare, perivascolare e a ponte tra i bronchioli. (E.E. 20X)

La coesistenza di tali alterazioni con il quadro per altri versi tipico di una asbestosi diffusa di grado 3, può essere espressivo di una esposizione del ns. paziente sia ad amianto che a fibre vetrose, come risulta dalla anamnesi lavorativa.

Al fine di chiarire l'entità e la natura del materiale estraneo di aspetto fibroso una parte del preparato è stata omogeneizzata, essiccata e lavata, quindi trattata con acidi inorganici ossidanti (nitrico/perclorico) per distruggere la matrice organica e la soluzione finale contenente i minerali insolubili è stata filtrata su membrana in policarbonato con porosità 0,8 μm . Il materiale depositato sul filtro è stato analizzato mediante la microscopia elettronica (SEM) associata con analisi EDS (Stereoscan 440 della Leica-Cambridge accoppiato ad un sistema di microanalisi EDS - Energy Dispersive Spectroscopy della Link-Gun della Oxford). Dall'esame morfologico ed analitico eseguito sul materiale fibroso osservato con ingrandimenti compresi fra 500 e 25000, sono state individuate circa 150.000 fibre di amianti per grammo di tessuto polmonare secco.

A tale proposito si può ricordare che la linea di demarcazione tra soggetti esposti professionalmente e non è collocabile, secondo il documento di consenso di Helsinki, a livello di 100.000 fibre per grammo di tessuto secco che corrispondono a 1000 CA sempre per grammo (8). La maggior parte delle fibre rilevate apparteneva al gruppo degli anfiboli, meno rappresentato era il serpentino; non era invece confermata la presenza di fibre di vetro che il riscontro di cellule giganti poteva, in base dai dati della letteratura, far ipotizzare.

A seguito di questi riscontri, si è ritenuto opportuno approfondire la microanalisi del pezzo, sottoponendo ad analisi SEM con EDS due sezioni da 10 μm di spessore per meglio caratterizzare ed evidenziare la presenza di materiale fibroso. L'osservazione eseguita su 225 campi a 2000X (per un'area totale di 5 mm^2), ha fornito i risultati espressi nella Tabella I. In base alle analisi eseguite si può dedurre che sono presenti oltre 200 fibre di amianti per cm^2 di superficie di tessuto polmonare. Nelle Figure 4 e 5 sono raffigurate le indagini morfologiche su due fibre di amosite incapsulate nel tessuto dei due campioni analizzati.

Il rilievo nel siero di elevati livelli di osteopontina non consente previsioni prognostiche, in accordo con i dati che ritengono tale marcatore dotato di bassa specificità e pertanto responsabile di un numero molto alto di falsi positivi (5).

Tabella 1. Risultati dell'osservazione in SEM con EDS di due sezioni di tessuto polmonare

	Campo n°	Lunghezza* (mm)	Diametro (mm)	Tipo
CAMPIONE A	4	8,4	0,5	antofillite
	45	4,7	0,3	amosite
	45	3,2	0,3	amosite
	80	4,0	0,7	antofillite
	110	3,3	0,6	antofillite
	126	5,7	0,6	amosite
	160	53,0	0,7	amosite
	167	11,0	1,5	antofillite
	168	20,0	0,4	crisotilo
	168	5,9	0,2	amosite
	180	5,9	0,4	amosite
CAMPIONE B	2	9,3	0,7	amosite
	5	3,3	0,6	antofillite
	40	6,1	0,6	amosite
	84	6,3	0,5	amosite
	116	7,0	1,4	antofillite
	144	5,6	1,5	antofillite
	160	5,4	1,6	amosite
	202	2,0	0,5	amosite
	208	3,9	0,6	antofillite
	209	5,5	0,6	antofillite
	218	3,9	0,7	antofillite

(* parte della lunghezza delle fibre è immersa nella matrice)

Discussione e Conclusioni

Sul piano pratico la diagnosi di cancro polmonare professionale negli ex-esposti ad asbesto è comunemente accettata in caso di concomitante asbestosi; secondo gli interpreti più rigorosi di tale assunto la coesistenza di asbestosi

rappresenta un prerequisito fondamentale nelle vertenze medico-legali (1). Nel caso in oggetto il quadro istologico corrisponde ad una asbestosi di grado 3 secondo la classificazione del collegio dei patologi americani (9); pertanto, se l'indagine istologica nel caso da noi presentato avesse evidenziato la natura neoplastica della immagine nodulare rilevata alla TAC, sul piano medico- legale non vi sarebbero stati dubbi nella attribuzione eziologica. Diverso il discorso nel caso vengano rilevate lesioni fibrotiche iniziali, compatibili con quello che è stato indicato come asbestosi di grado 1 e che è un reperto non raro in serie autoptiche anche relativamente recenti (2); in tal caso è necessaria, per poter attribuire la causa della iniziale fibrosi ad amianto, la coesistenza di indicatori di esposizione quali i corpuscoli dell'asbesto, la cui importanza è nota da tempo (16, 17). Secondo i criteri delineati dal Documento di Consenso di Helsinki, per porre diagnosi istologica di asbestosi è necessario individuare una fibrosi interstiziale diffusa in un tessuto ben aerato, lontano dalla sede di un tumore o di una altra lesione massiva, associata alla presenza di almeno due corpuscoli dell'asbesto in una sezione di 1 cm² come requisito minimo (8).

In assenza di patologie asbesto-correlate ed in particolare di asbestosi, è ancora discussa da alcuni la possibilità di attribuzione del tumore all'amianto, anche quando l'esposizione sia comprovata dalla presenza di alte concentrazioni di cor-

puscoli di amianto in una sezione di 1 cm² come requisito minimo (8).

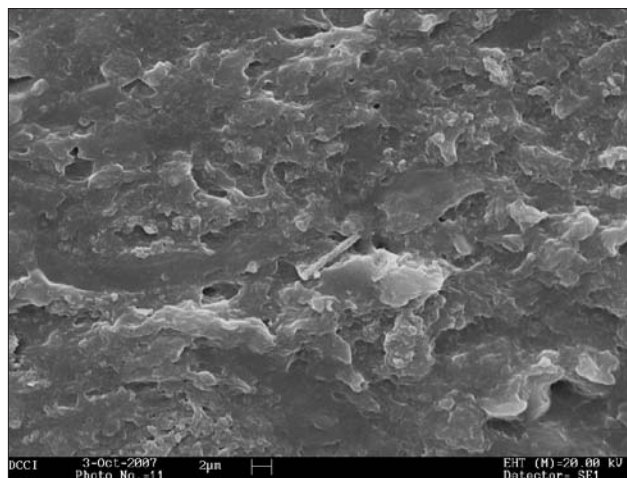


Figura 4. Fibra di amosite nel campione A
 (parte della lunghezza delle fibre è immersa nella matrice)

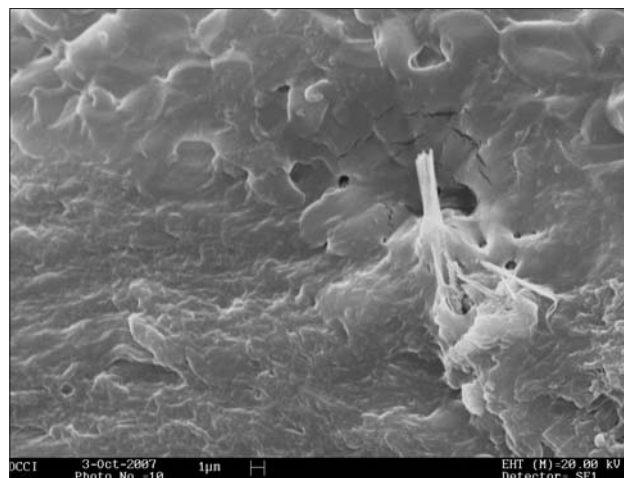


Figura 5. Fibra di amosite nel campione B
 (parte della lunghezza delle fibre è immersa nella matrice)

puscoli e fibre di asbesto nel tessuto polmonare (6). Altri invece sostengono che il cancro del polmone negli esposti non sia in relazione alla fibrosi di per se ma al carico di fibre (13), enfatizzando così l'importanza dei segni diretti di esposizione (dosaggio delle fibre di asbesto o dei corpuscoli di asbesto nel liquido di lavaggio broncoalveolare, in preparati istologici provenienti da biopsie, da materiale operatorio o da autopsia). Vanno peraltro tenuti ben presenti alcuni limiti di tali indagini: la determinazione dei CA nel BAL in microscopia ottica non riflette la presenza di fibre di crisotilo nel tessuto polmonare e per di più l'assenza di CA non esclude necessariamente la presenza di una esposizione (18). Inoltre la determinazione del numero di corpuscoli di asbesto nel BAL verosimilmente risente del tempo trascorso dalla fine dell'esposizione a causa di una diversa clearance polmonare rispetto alle fibre; per tale motivo si ritiene che il conteggio e la caratterizzazione mineralogica delle fibre mediante microscopia elettronica possa fornire una informazione più precisa ed una maggiore sensibilità (18). Infine, in riferimento alle indagini autoptiche, un ulteriore rilevante problema sul piano medico - legale deriva dalle incertezze riguardanti le possibili modificazioni post - mortali cui possono andare incontro i corpuscoli dell'asbesto nei tessuti e l'entità di tale fenomeno: Mollo et al. ritengono che l'esame di frammenti di polmone mantenuti in contenitori sino ad un anno e mezzo dopo la riesumazione possano condurre a falsi negativi (15), mentre i dati pubblicati da Dodson non rilevarebbero una significativa diminuzione di corpuscoli dell'asbesto in polmoni di cadaveri riesumati sino a otto mesi e mezzo dopo la morte; va detto che alcuni dei casi di Dodson riguardavano corpi che erano andati incontro a procedure di imbalsamazione (12).

In conclusione, per poter attribuire un carcinoma polmonare all'asbesto occorre documentare nel modo più preciso possibile l'esistenza e l'entità della pregressa esposizione; in assenza di asbestosi che è di per se espressione di esposizioni significativamente elevate, assunto che non può essere trasferito tout court alle placche pleuriche che sembrano poter derivare anche da basse esposizioni e pertanto non possono essere usate di per sé come indicatori di un carico di fibre rilevante, bisogna fare ricorso ad indicatori di dose cumulativa. Essi sono costituiti dai corpuscoli di asbesto e/o dalle fibre nude; la ricerca di tali indicatori nel BAL con le metodiche più convenienti, in particolare con il microscopio elettronico per l'esame mineralogico delle fibre consente, pur con i limiti sopra esposti, di avere una idea della pregressa esposizione. Quando invece si possa disporre di preparati istologici, una migliore caratterizzazione dell'esposizione cumulativa ad asbesto sembra derivare dall'impiego dei sopra citati indicatori in combinazione con la ricerca di lesioni fibrotiche da asbesto anche iniziali.

Bibliografia

- 1) Attanoos RL, Gibbs AR. asbestos - related deaths. *Current Diagnostic Pathology* 2002; 8: 373-383.
- 2) Bellis D, Andron A, Delsedime L, Mollo F. Minimal pathologic changes of the lung and asbestos exposure. *Hum Pathol* 1989; 20: 102-106.
- 3) Bertazzi P.A. Descriptive epidemiology of malignant mesotelioma. *Med Lav* 2005; 96, 4: 287-303.
- 4) Boffetta P. Health effects of asbestos exposure in humans: a quantitative assessment. *Med Lav* 1998; 89: 471-480.
- 5) Bogdan - Dragos Grigoriu, Scherpereel Arnaud et al. Utility of Osteopontin and Serum Mesothelin in Malignant Pleural mesotelioma Diagnosis and Prognosis Assessment. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2928-2935.
- 6) Cagle PT. Criteria for attributing lung cancer to asbestos exposure. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 9-15.
- 7) Chiappino G. Mesotelioma: il ruolo delle fibre ultrafini e conseguenti riflessi in campo preventivo e medico legale. *Med Lav* 2005; 95, 1: 3-23.
- 8) CONSENSUS REPORT. Asbestos, asbestosis and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23: 311-316.
- 9) Craighead JE, Abraham JL, Churg A, et al. The pathology of asbestos associated diseases: diagnostic criteria and proposed grading schema. Report of the Pneumoconiosis Committee of the College of American Pathologist and the National Institute for Occupational Safety and Health *Arch Pathol. Lab Med* 1982; 106: 544-5.
- 10) Cristaudo et al. Clinical significance of serum mesothelin in patients with mesothelioma and lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5076-81.
- 11) De Vuyst P, Dumortier P, Moulin E, et al. Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage reflect lung asbestos body concentration. *Eur Respir J* 1988; 1: 362-367.
- 12) Dodson RF, Atkinson MA, O' Sullivan M. Stability of ferruginous bodies in human lung tissue following death, embalming and burial. *Inhal Toxicol* 2005; 17: 789-795.
- 13) Henderson D W, De Klerk N H, Hammer S P et al. Asbestos and lung cancer: is it attributable to asbestosis or asbestos fibre burden? In: Corrin B (ed.). *Pathology of Lung Tumours*. London: Churchill Livingstone, 1997; 83-118.
- 14) Guber A, Shimson L, Yehuda L et al. Pulmonary fibrosis in patient with exposure to glass wool fibers. *Am J Ind Med* 2006; 49: 1066-1069.
- 15) Mollo F, Crivello M, Andreozzi A et al. Asbestos body burden in decomposed human lungs. *Am J Forensic Med Path* 2000; 21: 148-150.
- 16) Morgan A, Holmes A. the enigmatic asbestos body: its formation and significance in asbestos related disease. *Eviron Res* 1985; 38: 283-292.
- 17) Roggli VL, Pratt PC. Number of asbestos bodies on iron stained tissue sections in relation to asbestos body counts in lung tissue digest. *Hum Pathol* 1983; 14: 355-361.
- 18) Romeo R, Scancarello G, Cassano P, Cioni F, Bracaloni A, Sartorelli P. Stima dell'esposizione ad asbesto mediante analisi mineralogica del liquido di lavaggio broncoalveolare. *Med Lav* 2004; 95, 1: 17-31.
- 19) Sartorelli P, Romeo R, Cioni F. La diagnosi delle patologie asbesto-correlate. *Lavoro e Medicina* 2002; 1: 21-26.
- 20) Selikoff IJ, Lee DH. *Asbestos and disease*. New York: Academic Press, 1978.

Richiesta estratti: Prof. Fabio Spigno - Dipartimento di Medicina Legale e del Lavoro, Sezione di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Genova - Largo Rosanna Benzi 10 - 16132 Genova, Italy -Tel. +39 010 3537501 - Fax +39 010 3537473 - E-mail: fabio.spigno@unige.it