

Rischio di tumore del polmone negli ex-esposti ad amianto

Risk of lung cancer in individuals with previous exposure to asbestos

Francesco Barone-Adesi,¹ Dario Mirabelli,² Corrado Magnani³

¹ Dipartimento di scienze del farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara

² Unità di epidemiologia dei tumori, Centro per la prevenzione oncologica in Piemonte e Università di Torino

³ Dipartimento di medicina traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

Corrispondenza: Francesco Barone-Adesi, francesco.baroneadesi@uniupo.it

RIASSUNTO

I tumori polmonari amianto-correlati costituiscono un importante e in parte misconosciuto problema di sanità pubblica. La presente rassegna valuta le conoscenze epidemiologiche su alcuni aspetti di interesse nell'associazione tra amianto e tumore polmonare. Stime accurate dell'esatto numero di tumori polmonari dovuti all'amianto sono difficili da produrre, ma è verosimile che tale numero sia molto maggiore di quello dei mesoteliomi che insorgono nella popolazione. Studi epidemiologici recenti supportano l'opinione che esista un'esposizione lineare e senza soglia tra l'esposizione cumulativa ad amianto e il rischio di sviluppare una neoplasia polmonare.

Recentemente, le differenze di rischio associate ai diversi tipi di amianto sono state notevolmente ridimensionate. Come diretta conseguenza di ciò, appare ancora più evidente la necessità di promuovere il bando di tutti i tipi di amianto nei Paesi che ancora lo utilizzano. Il rischio di sviluppare un tumore polmonare associato all'esposizione ad amianto cambia nel corso del tempo, raggiungendo il valore massimo 10-15 anni dopo l'esposizione, per iniziare poi a ridursi. Ciò sottolinea l'importanza di cessare l'esposizione ad amianto il prima possibile, anche nel caso di individui che hanno subito un'esposizione di lunga durata.

La cessazione dell'abitudine al fumo è la più importante forma di prevenzione del tumore polmonare per gli individui che hanno avuto una precedente esposizione ad amianto. I risultati di studi recenti confermano che la cessazione del fumo è associata a una marcata riduzione del rischio tumorale negli ex-esposti ad amianto, in maniera simile a quanto osservato nella popolazione generale. Questo sottolinea l'importanza di promuovere interventi di cessazione del fumo mirati ai gruppi di ex-esposti ad amianto.

Parole chiave: amianto, tumore del polmone, fumo, esposti

ABSTRACT

Asbestos-related lung cancer is an important and partly unrecognized public health problem. The present review summarizes the knowledge regarding some specific aspects of the association between asbestos and lung cancer. It is difficult to estimate the exact number of lung cancers in a population that are attributable to asbestos exposure. However, this

number is likely to greatly exceed the number of mesotheliomas. Epidemiological studies suggest that there is a linear relationship between cumulative exposure to asbestos and risk of lung cancer.

Observed differences between different types of asbestos are lower than previously believed. This highlights the necessity of banning all types of asbestos worldwide. Risk of lung cancer changes with passing time from asbestos exposure, with the strongest effect observed 10-15 years after the exposure. This highlights the importance of quitting asbestos exposure as soon as possible, even for individuals with a long-term past exposure.

Quitting smoking is the most important preventive action to be taken by individuals with a past exposure to asbestos. Results of recent studies show that smoking cessation is associated with a substantial reduction of lung cancer risk among individuals exposed to asbestos. This highlights the importance of promoting smoking cessation programmes specifically targeted to individuals with a past exposure to asbestos.

Keywords: asbestos, lung cancer, smoking, exposed

COSA SI SAPEVA GIÀ

- L'amianto è un cancerogeno occupazionale e ambientale riconosciuto, oggetto soprattutto in passato di un'ampissima gamma di impieghi tecnologici.
- I tumori polmonari amianto-correlati costituiscono un importante e in parte misconosciuto problema di sanità pubblica.

COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

- Recentemente, le differenze di rischio associate ai diversi tipi di amianto sono state notevolmente ridimensionate.
- Il rischio di sviluppare un tumore polmonare associato all'esposizione ad amianto cambia nel corso del tempo, raggiungendo il valore massimo 10-15 anni dopo l'esposizione, per iniziare poi a ridursi.
- I risultati di studi recenti confermano che la cessazione del fumo è associata a una marcata riduzione del rischio tumorale negli ex-esposti ad amianto, in maniera simile a quanto osservato nella popolazione generale.

INTRODUZIONE

L'amianto è un cancerogeno occupazionale e ambientale riconosciuto, oggetto soprattutto in passato di un'ampissima gamma di impieghi tecnologici.¹ La produzione di cemento-amianto ha costituito in Italia il principale uso della fibra di amianto in termini quantitativi e ha determinato il maggior numero di lavoratori esposti. Attualmente l'uso dell'amianto è vietato in Italia dalla legge n. 257 del 13.04.1992, ma permane un interesse di sanità pubblica e scientifico per la stima del rischio associato con le esposizioni avvenute nel passato. E' noto da decenni che l'esposizione ad amianto può provocare diverse patologie, sia neoplastiche sia non neoplastiche.¹ La presente rassegna si concentrerà sull'associazione tra amianto e tumore polmonare. In particolare, verranno trattati quattro temi rilevanti in ambito di sanità pubblica:

1. la stima della proporzione di tumori polmonari causati dall'esposizione ad amianto;
2. la relazione tra esposizione cumulativa ad amianto e rischio di tumore polmonare;
3. l'andamento del rischio di tumore polmonare con il trascorrere del tempo dall'esposizione ad amianto;
4. l'effetto sinergico di fumo e amianto nella genesi del tumore polmonare e l'effetto della cessazione del fumo negli ex-esposti ad amianto.

La stima della proporzione di tumori polmonari causati dall'esposizione ad amianto

La stima del numero di tumori polmonari dovuti all'amianto è stata oggetto di numerosi studi in passato.²⁻⁵ Infatti, mentre si può ragionevolmente assumere che tutti i mesoteliomi che si sviluppano in una popolazione siano dovuti all'esposizione ad amianto, nel caso del tumore del pol-

mone la situazione è più complessa. L'esistenza di numerosi fattori di rischio per il tumore polmonare (primo tra tutti, il fumo di sigaretta), il fatto che la forza dell'associazione tra amianto e tumore del polmone sia di media entità (il rischio relativo è in genere attorno a 2) e l'incertezza che accompagna le stime di esposti ad amianto nella popolazione generale rendono difficile una stima univoca della proporzione di tumori polmonari direttamente dovuti all'esposizione ad amianto.⁶

Da un punto di vista metodologico, è possibile dividere gli studi che producono stime del numero di tumori polmonari dovuti all'esposizione ad amianto in due gruppi. Il primo utilizza dati da studi caso-controllo di popolazione per stimare il rischio attribuibile di popolazione.^{2,7,8} Il secondo gruppo di studi produce un'approssimazione del numero di tumori polmonari attribuibili all'amianto basandosi sul numero di mesoteliomi che si sviluppano nella popolazione e applicando un rapporto fisso tra tumori polmonari in eccesso e mesoteliomi pleurici.^{3,9,10} Quest'ultimo approccio è, però, problematico, perché si basa sull'assunzione che il rapporto polmone-pleura sia costante nel tempo e nelle diverse popolazioni. E', invece, plausibile attendersi che tale rapporto cambi in funzione di diversi fattori caratteristici della popolazione studiata, come per esempio la prevalenza di fumatori, l'intensità e la durata di esposizione ad amianto, il tipo di amianto usato e l'età dei soggetti all'inizio dell'esposizione.¹¹ Persino all'interno di una singola coorte di lavoratori questo rapporto cambia sostanzialmente nel corso del tempo. Elaborazioni basate sui dati della coorte Eternit di Casale Monferrato illustrano questo fenomeno (figure 1 e 2).

L'eccesso di tumori polmonari causati dall'esposizione ad

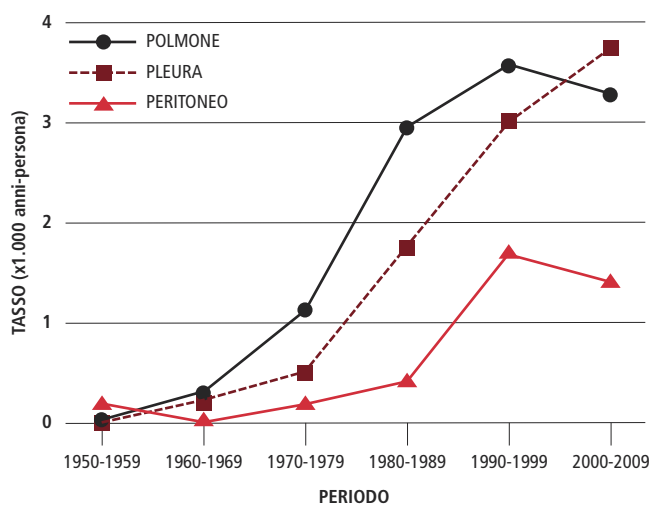


Figura 1. Tassi in eccesso per diversi tipi di tumore nella coorte Eternit, per periodo di follow-up. Uomini.

Figure 1. Excess rate for different types of cancer in the Eternit Cohort, stratified by period of follow-up. Men.

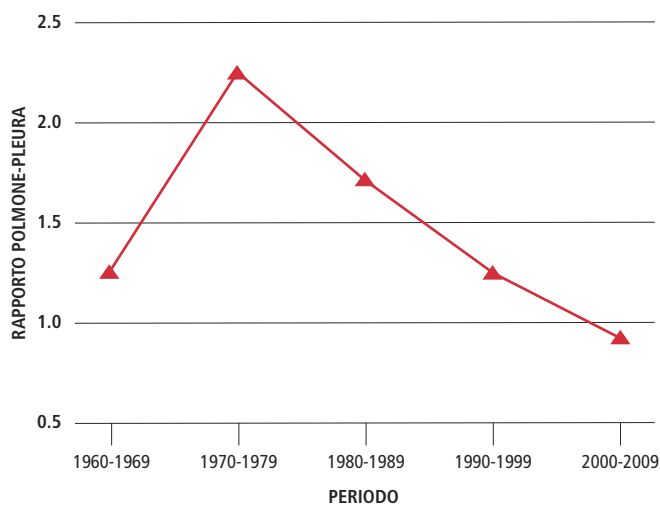


Figura 2. Rapporto dei tumori polmonari in eccesso sui tumori della pleura nella coorte Eternit, per periodo di follow-up. Uomini.

Figure 2. Ratio between excess lung cancer and pleural cancer in the Eternit cohort, stratified by period of follow-up. Men.

amianto è stato più precoce e meno duraturo dell'aumento dei tumori della pleura. Questo si traduce in un brusco aumento del rapporto polmone-pleura nel corso degli anni Sessanta, periodo in cui ha raggiunto un valore superiore a 2, seguito poi da una graduale diminuzione del rapporto nel corso dei decenni successivi, fino a diventare inferiore all'unità a partire dall'anno 2000. Appare, dunque, evidente che è ingiustificato assumere un rapporto polmone-pleura costante nella popolazione e che i risultati di studi basati su questo approccio sono difficilmente interpretabili.

Per cercare di stimare la proporzione di tumori del polmone dovuti all'amianto, l'unico modo scientificamente valido rimane, dunque, quello di utilizzare i risultati di studi caso controllo di popolazione. In Italia sono stati condotti 5 studi caso-controllo di popolazione che permettono di produrre stime di rischio di tumore polmonare attribuibile all'amianto.^{7,12-15} Il rischio attribuibile di popolazione stimato in questi studi varia dal 3% al 20%.

La forte eterogeneità di tali stime potrebbe in parte essere reale. Il rischio attribuibile è, infatti, considerato una statistica specifica per luogo e tempo, funzione di due parametri, la forza dell'associazione tra esposizione e malattia (che si assume essere costante nelle diverse popolazioni) e la prevalenza dell'esposizione nella popolazione studiata (che, invece, può variare sostanzialmente da una popolazione all'altra). Con l'eccezione dello studio EAGLE, gli studi sopraccitati sono stati condotti in aree di piccole dimensioni (a livello municipale o provinciale) nelle quali ci si attendeva un'alta prevalenza di esposizione ad amianto a causa delle attività industriali presenti sul territorio.^{7,12-15} E' difficile, quindi, estrapolare direttamente questi risultati alla popolazione generale italiana, verosimilmente caratterizzata da profili di esposizione molto differenti. Al contrario, lo studio EAGLE ha utilizzato come popolazione sorgente gli abitanti di una vasta area (216 Comuni delle Province di Milano, Monza, Brescia, Pavia e Varese) nel periodo 2002-2005.⁷ Gli autori dello studio hanno stimato per gli uomini un rischio attribuibile all'amianto del 18% (IC95% 13-23), un risultato simile a quanto riportato in grandi studi condotti nel Regno Unito e in Francia.^{7,16,17} Un rischio attribuibile del 18% si traduce in termini assoluti in circa 800 casi di tumore del polmone all'anno dovuti all'esposizione all'amianto in Lombardia, un numero sostanzialmente maggiore del numero medio annuo di mesoteliomi registrati tra gli uomini nella regione nello stesso periodo (circa 200 casi). Questi numeri mostrano anche una drammatica discrepanza tra il numero predetto di tumori polmonari dovuti all'amianto e il numero di casi che viene denunciato all'INAIL. In Lombardia, dal 1999 al 2004 circa 70 casi di tumore del polmone all'anno sono stati denunciati all'INAIL, perché di possibile origine professionale; solo la metà di questi è stata alla fine indennizzata.⁷

Effetto dell'esposizione cumulativa ad amianto e rischio di tumore del polmone

La maggior parte degli studiosi è concorde nel ritenere che esista una relazione lineare tra la quantità totale di fibre di amianto respirate durante la vita (la cosiddetta dose cumulativa) e il rischio di tumore del polmone.⁶ Si assume, inoltre, che si tratti di una relazione senza soglia, ovvero dove anche una piccola esposizione sia associata a un aumento del rischio.⁶ Tali assunzioni si basano sui risultati di modelli matematici derivati dalla teoria della cancerogenesi multistadiale.¹⁸ In estrema sintesi, questa teoria assume che lo sviluppo di un tumore sia un processo multistadio, nel quale una cellula somatica e la sua progenie acquisiscono una serie di mutazioni genetiche ed epigenetiche che si traducono nell'acquisizione di caratteristiche proprie della cellula tumorale. Quando la cellula ha subito tutte le mutazioni necessarie, la trasformazione è completata e una cellula neoplastica vera e propria inizia a replicarsi all'interno dell'organismo, fino a dare luogo a un tumore clinicamente osservabile.¹⁹ Basandosi su questa teoria, a partire dagli anni Cinquanta modelli matematici relativamente semplici sono stati sviluppati per descrivere gli andamenti di tumore nelle popolazioni.¹⁸ Tradizionalmente si è assunto che l'amianto agisca principalmente nelle ultime fasi di sviluppo del tumore del polmone, quella che storicamente veniva chiamata «fase di promozione». Tale assunzione ha portato i ricercatori a derivare la seguente formula per descrivere l'associazione tra amianto e tumore del polmone:

$$RR = 1 + L * C$$

dove C rappresenta l'esposizione cumulativa e L è una costante specifica del tipo di lavorazione.²⁰

I risultati degli studi epidemiologici disponibili concordano con le predizioni basate sui modelli matematici. Una recente metanalisi ha confermato una relazione lineare tra esposizione cumulativa ad amianto e rischio di tumore polmonare.²¹ Inoltre, lo studio ha mostrato l'esistenza di aumentato rischio per tumore polmonare anche per livelli di esposizione relativamente bassi (dell'ordine di 4 fibre-anno/ml, equivalente all'esposizione cumulativa di una persona esposta a 0,15 fibre/ml per 27 anni), supportando l'assunzione che, perlomeno ai livelli di esposizione riscontrati in ambito lavorativo, non vi sia una soglia al di sotto della quale l'amianto non eserciti un effetto cancerogeno.

Infine, la metanalisi ha confermato che gli anfibioli hanno un potenziale cancerogeno più alto di quello del crisotilo, ma in una misura sostanzialmente inferiore a quanto veniva tradizionalmente ritenuto. Un'esposizione cumulativa a 40 fibre-anno/ml di anfibioli era associata a un aumento del 23% del rischio di tumore, mentre nel caso del crisotilo questo era del 6%, quattro volte più piccolo. Tale risultato rap-

presenta un importante cambiamento rispetto alle stime proposte in passato. Un'importante revisione sistematica pubblicata nel 2000 aveva stimato che il potenziale degli amfiboli di causare tumore polmonare fosse 50 volte superiore a quello del crisotilo.⁶ Da allora, però, successive revisioni della letteratura hanno continuamente ridimensionato questo valore fino ad arrivare alla stima proposta da Van Der Bij e colleghi.²¹⁻²³ Ciò ha importanti conseguenze nell'ambito della salute pubblica. Infatti, considerata la grande quantità di crisotilo utilizzata in passato in Europa e Stati Uniti rispetto alla crocidolite, un fattore di 4 suggerisce che gran parte dei tumori polmonari dovuti ad amianto attualmente osservati nei Paesi occidentali sia stata causata principalmente dall'esposizione a crisotilo.

Effetto del tempo trascorso dall'esposizione ad amianto e rischio di tumore del polmone

Il fatto che l'amianto permanga per molto tempo all'interno dell'organismo anche dopo la cessazione dell'esposizione esterna lo rende differente rispetto alla maggior parte degli altri cancerogeni, per i quali la cessazione dell'esposizione esterna corrisponde all'interruzione dell'esposizione a livello dell'organo bersaglio. Viene, quindi, spontaneo chiedersi se nel caso dell'amianto la cessazione dell'esposizione esterna si traduca in una riduzione del rischio di sviluppare un tumore polmonare, così come accade, per esempio, nel caso dell'abitudine al fumo di tabacco.²⁴

Perché una riduzione del rischio sia possibile, sono necessarie due condizioni:

- l'amianto, seppur lentamente, deve essere eliminato dal tessuto polmonare (altrimenti la dose interna rimarrebbe costante nel tempo anche dopo la cessazione dell'esposizione esterna);

- la scomparsa delle fibre di amianto dal tessuto polmonare deve tradursi in una riduzione del rischio relativo di tumore. Per quanto riguarda la prima condizione, diversi studi autotattici condotti su ex-esposti ad amianto hanno mostrato una lenta eliminazione delle fibre nel corso del tempo. Le fibre di crocidolite (la varietà di amianto più persistente) vengono eliminate con un tasso dell'8% annuo.²⁵ Le fibre di crisotilo sono associate a tassi di eliminazione sostanzialmente più alti. Questi risultati sono anche in accordo con quelli di studi epidemiologici che utilizzano i tassi di mortalità per mesotelioma per stimare indirettamente il tasso di eliminazione delle fibre.^{26,27} Attualmente ci sono pochi dubbi sul fatto che l'amianto venga lentamente eliminato dal tessuto polmonare.

Per quanto riguarda la seconda condizione, è plausibile che una cessazione dell'esposizione ad amianto si traduca in una graduale riduzione del rischio relativo di tumore polmonare, fino al punto che i tassi degli ex-esposti diventino paragonabili a quelli degli individui che non sono mai stati

esposti. In generale, infatti, i modelli matematici di cancerogenesi predicono che la cessazione dell'esposizione a un composto che agisce sulle ultime fasi della cancerogenesi si traduce in una brusca riduzione del rischio relativo.¹⁸ Nel caso dell'amianto, è plausibile attendersi che tale riduzione sia più lenta di quanto predetto dai modelli matematici. Come già menzionato, infatti, la cessazione dell'esposizione esterna ad amianto non si traduce in un'immediata interruzione dell'esposizione a livello dell'organo bersaglio; quello che invece avviene è una lenta riduzione della dose interna, governata dai tassi di eliminazione delle fibre. I risultati di alcuni studi epidemiologici concordano con tale interpretazione.

Vari autori hanno riportato che il rischio relativo di tumore polmonare inizia a diminuire molti anni dopo l'esposizione ad amianto.²⁸⁻³⁰ Occorre, però, aggiungere che questi studi valutano l'andamento del rischio relativo a partire dalla prima o dall'ultima esposizione ad amianto. Tale approccio può avere problemi metodologici in caso di esposizioni prolungate nel tempo, che sono la norma nell'ambito delle esposizioni occupazionali.³¹ Recentemente, nuovi metodi statistici sono stati sviluppati per cercare di superare questo problema. Partendo da esposizioni prolungate nel tempo, i metodi per l'analisi della relazione esposizione-tempo-risposta permettono di valutare come il rischio associato con ogni singola esposizione cambi nel corso del tempo.^{32,33} Ciò consente di stimare correttamente la cosiddetta curva di latenza, caratteristica di ogni cancerogeno. È interessante notare che l'unico studio che finora ha utilizzato questo approccio per studiare gli effetti dell'amianto sul tumore polmonare ha prodotto risultati in accordo con quelli attesi dal punto di vista teorico. Utilizzando i dati di uno studio caso-controllo tedesco di grandi dimensioni, Hauptmann e colleghi hanno mostrato che il rischio relativo di sviluppare un tumore polmonare in seguito a ogni singola esposizione ad amianto aumenta nel corso dei primi 15 anni e poi si riduce gradualmente, fino a diventare simile a quello della popolazione generale nel corso dei successivi 20-30 anni.³⁴

Interazione tra fumo e amianto nella genesi del tumore polmonare ed effetto del tempo trascorso dalla cessazione dell'abitudine al fumo negli ex-esposti ad amianto

L'esistenza di un effetto moltiplicativo tra fumo e amianto nella genesi del tumore polmonare è conosciuto da decenni.³⁵ Studi più recenti hanno sostanzialmente confermato questa osservazione, suggerendo che l'effetto sia in realtà leggermente submoltiplicativo, con un *multiplicative index* di 0,91 (dove un valore di 1 indicherebbe un effetto esattamente moltiplicativo tra fumo e amianto).³⁶ Ciò ha conseguenze rilevanti da un punto di vista di sanità pubblica. Assumendo che il rischio di sviluppare un tumore del polmone

prima dei 75 anni di età sia del 18% per un tipico fumatore in Italia e usando i risultati degli studi di Van Der Bij e Ngamwong per stimare gli effetti dell'amianto e gli effetti sinergici di fumo e amianto, è possibile stimare che un'esposizione di 150 fibre-anno/ml a crocidolite in un fumatore si traduca approssimativamente in un rischio assoluto attorno al 30%.^{21,36,37} La cessazione dell'abitudine al fumo sembra, quindi, il più importante intervento preventivo da promuovere tra gli ex-esposti ad amianto.

Nonostante ciò, i benefici della cessazione del fumo tra ex-esposti ad amianto sono stati finora poco studiati in maniera formale. Mentre esistono molti studi epidemiologici sugli effetti della cessazione del fumo nella popolazione generale, ben pochi studi di questo tipo sono stati condotti specificamente su individui con una pregressa esposizione ad amianto. Ciò non deve di per sé stupire. Nella maggior parte delle coorti occupazionali che sono state utilizzate per valutare gli effetti dell'amianto, le informazioni sull'abitudine al fumo dei soggetti mancavano completamente, rendendo, quindi, impossibile questo tipo di valutazione. A conoscenza degli Autori, esistono in letteratura solo tre studi che hanno esplicitamente studiato l'andamento del rischio relativo di tumore polmonare in ex-esposti ad amianto con il trascorrere del tempo dalla cessazione dell'abitudine al fumo.³⁸⁻⁴⁰ I risultati di questi studi sono tra loro molto simili e vengono riportati in figura 3. Similarmente a quanto accade nella popolazione generale, tra gli ex-esposti ad

amianto si può osservare una riduzione del rischio relativo di tumore polmonare già 5-7 anni dopo la cessazione del fumo (figura 3). Dopo circa 30 anni, il rischio di tumore polmonare ritorna a essere paragonabile a quello dei non fumatori (figura 3). Appare, perciò, evidente che la promozione della cessazione del fumo deve rappresentare una priorità nell'ambito della sorveglianza sanitaria degli esposti ad amianto.

CONCLUSIONI

I tumori polmonari amianto-correlati costituiscono un importante e in parte misconosciuto problema di sanità pubblica. Stime accurate dell'esatto numero di tumori polmonari dovuti all'amianto sono difficili da produrre, ma appare chiaro che tale numero è molto maggiore di quello dei mesoteliomi che insorgono nella popolazione. Studi epidemiologici recenti supportano l'opinione, largamente condivisa nella comunità scientifica, che esista un'esposizione lineare e senza soglia tra l'esposizione cumulativa ad amianto e il rischio di sviluppare una neoplasia polmonare. Recentemente, le differenze di rischio associate ai diversi tipi di amianto sono state notevolmente ridimensionate. Come diretta conseguenza di ciò, appare ancora più evidente la necessità di promuovere il bando di tutti i tipi di amianto nei Paesi che ancora lo utilizzano. Il rischio di sviluppare un tumore polmonare associato all'esposizione ad amianto cambia nel corso del tempo, raggiungendo il valore massimo 10-15 anni dopo l'esposizione, per poi iniziare a ridursi. Ciò sottolinea l'importanza di cessare l'esposizione ad amianto il prima possibile, anche nel caso di individui che hanno subito un'esposizione di lunga durata. Oltre all'immediata interruzione dell'esposizione ad amianto, la cessazione dell'abitudine al fumo è la più importante forma di prevenzione del tumore polmonare per i soggetti esposti. I risultati di studi recenti confermano che la cessazione del fumo è associata a una marcata riduzione del rischio tumorale negli ex-esposti ad amianto, in maniera simile a quanto osservato nella popolazione generale. Questo sottolinea l'importanza di promuovere interventi di cessazione del fumo mirati ai gruppi di ex-esposti ad amianto.

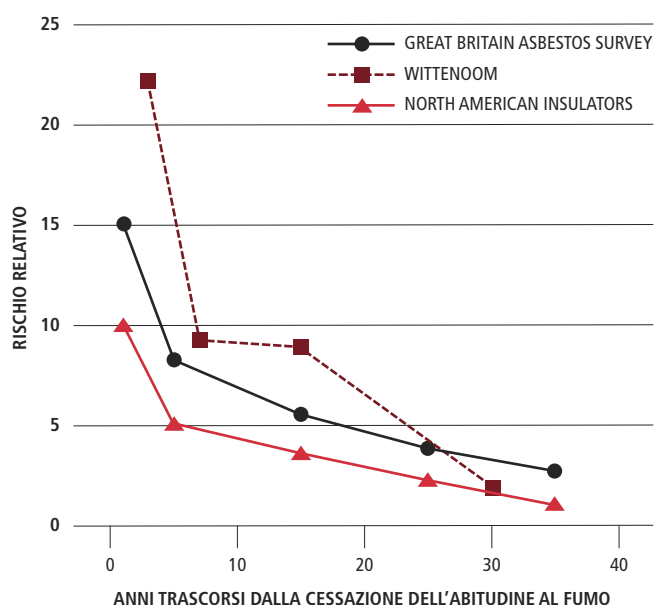


Figura 3. Andamento del rischio relativo di tumore polmonare in ex-esposti ad amianto, per tempo trascorso dalla cessazione dell'abitudine al fumo. Risultati di tre studi epidemiologici.³⁸⁻⁴⁰

Figure 3. Trends of relative risk of lung cancer in individuals with past exposure to asbestos, stratified by elapsed since smoking cessation. Results from three different epidemiological studies.³⁸⁻⁴⁰

Conflitti di interesse dichiarati: gli autori hanno svolto attività di consulenza tecnica per la Procura della Repubblica in processi riguardanti esposizioni professionali ad amianto.

BIBLIOGRAFIA

- IARC (International Agency for Research on Cancer). *Arsenic, metals, fibres, and dusts*. Volume 100C, A Review on human carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2012; vol 100C; pp. 11-465. Lyon, IARC, 2012. Disponibile all'indirizzo: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf>
- De Matteis S, Consonni D, Bertazzi PA. Exposure to occupational carcinogens and lung cancer risk. Evolution of epidemiological estimates of attributable fraction. *Acta Biomed* 2008;79 Suppl 1:34-42.
- McCormack V, Peto J, Byrnes G, Straif K, Boffetta P. Estimating the asbestos-related lung cancer burden from mesothelioma mortality. *Br J Cancer* 2012;106(3):575-84.
- Brown T, Darnton A, Fortunato L, Rushton L; British Occupational Cancer Burden Study Group. Occupational cancer in Britain. Respiratory cancer sites: larynx, lung and mesothelioma. *Br J Cancer* 2012;107 Suppl 1:556-70.
- Moon EK, Son M, Jin YW, Park S, Lee WJ. Variations of lung cancer risk from asbestos exposure: impact on estimation of population attributable fraction. *Ind Health* 2013;51(1):128-33.
- Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000; 44(8): 565-601.
- De Matteis S, Consonni D, Lubin JH et al. Impact of occupational carcinogens on lung cancer risk in a general population. *Int J Epidemiol* 2012;41(3):711-21.
- Barone-Adesi F, Richiardi L, Merletti F. Population attributable risk for occupational cancer in Italy. *Int J Occup Environ Health* 2005;11(1):23-31.
- Darnton AJ, McElvenny DM, Hodgson JT. Estimating the number of asbestos-related lung cancer deaths in Great Britain from 1980 to 2000. *Annals Occup Hyg* 2006;50(1):29-38.
- Marinaccio A, Scarselli A, Binazzi A, Mastrantonio M, Ferrante P, Iavicoli S. Magnitude of asbestos-related lung cancer mortality in Italy. *Br J Cancer* 2008;99(1):173-5.
- Albin M, Magnani C, Krstev S, Rapiti E, Shefer I. Asbestos and cancer: An overview of current trends in Europe. *Environ Health Perspect* 1999; 107 Suppl 2:289-98.
- Bovenzi M, Stanta G, Antiga G, Peruzzo P, Cavallieri F. Occupational exposure and lung cancer risk in a coastal area of northeastern Italy. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65(1):35-41.
- Fano V, Michelozzi P, Ancona C, Capon A, Forastiere F, Perucci CA. Occupational and environmental exposures and lung cancer in an industrialised area in Italy. *Occup Environ Med* 2004;61(9):757-63.
- Pastorino U, Berrino F, Gervasio A, Pesenti V, Riboli E, Crosignani P. Proportion of lung cancers due to occupational exposure. *Int J Cancer* 1984; 33(2):231-7.
- Ronco G, Ciccone G, Mirabelli D, Troia B, Vineis P. Occupation and lung cancer in two industrialized areas of northern Italy. *Int J Cancer* 1988; 41(3):354-8.
- Boffetta P, Autier P, Boniol M et al. An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. *J Occup Environ Med* 2010;52(4): 399-406.
- Rushton L, Bagga S, Bevan R et al. Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer* 2010;102(9):1428-37.
- Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods in cancer research. Vol 2 – The design and analysis of cohort studies*. IARC, Lyon, 1987. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/stat/sp82/>
- Weinberg RA. *The biology of Cancer*. Garland Science, Taylor and Francis Group 2007.
- Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). *Effects sur la santé des principaux types d'exposition à l'amianté*. Paris, Les éditions Inserm, 1997.
- van der Bij S, Koffijberg H, Lenters V et al. Lung cancer risk at low cumulative asbestos exposure: meta-regression of the exposure-response relationship. *Cancer Causes Control* 2013;24(1):1-12.
- Berman DW, Crump KS. Update of potency factors for asbestos-related lung cancer and mesothelioma. *Crit Rev Toxicol* 2008;38 Suppl 1:1-47.
- Lenters V, Vermeulen R, Dogger S et al. A meta-analysis of asbestos and lung cancer: is better quality exposure assessment associated with steeper slopes of the exposure-response relationships? *Environ Health Perspect* 2011;119(11):1547-55.
- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328(7455): 1519.
- Berry G, Pooley F, Gibbs A, Harris JM, McDonald JC. Lung fiber burden in the Nottingham gas mask cohort. *Inhal Toxicol* 2009;21(2):168-72.
- Barone-Adesi F, Ferrante D, Bertolotti M et al. Long-term mortality from pleural and peritoneal cancer after exposure to asbestos: Possible role of asbestos clearance. *Int J Cancer* 2008;123(4):912-6.
- Reid A, de Klerk NH, Magnani C et al. Mesothelioma risk after 40 years since first exposure to asbestos: a pooled analysis. *Thorax* 2014;69(9): 843-50.
- Hillerdal G, Henderson DW. Asbestos, asbestosis, pleural plaques and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 1997;23(2):93-103.
- Magnani C, Ferrante D, Barone-Adesi F et al. Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study of Italian asbestos cement workers. *Occup Environ Med* 2008;65(3):164-70.
- Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada. *Cancer* 1980;46(12):2736-40.
- Langholz B, Thomas D, Xiang A, Stram D. Latency analysis in epidemiologic studies of occupational exposures: application to the Colorado Plateau uranium miners cohort. *Am J Ind Med* 1999;35(3):246-56.
- Gasparrini A. Modeling exposure-lag-response associations with distributed lag non-linear models. *Stat Med* 2014;33(5):881-99.
- Hauptmann M, Wellmann J, Lubin JH, Rosenberg PS, Kreienbrock L. Analysis of exposure-time-response relationships using a spline weight function. *Biometrics* 2000;56(4):1105-8.
- Hauptmann M, Pohlmann H, Lubin JH et al. The exposure-time-response relationship between occupational asbestos exposure and lung cancer in two German case-control studies. *Am J Ind Med* 2002;41(2):89-97.
- Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci* 1979;330:473-90.
- Ngamwong Y, Tangamornsuksan W, Lohitnavy O et al. Additive Synergism between Asbestos and Smoking in Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(8):e0135798.
- Crispo A, Brennan P, Jockel KH et al. The cumulative risk of lung cancer among current, ex- and never-smokers in European men. *Br J Cancer* 2004;91(7):1280-6.
- Frost G, Darnton A, Harding AH. The effect of smoking on the risk of lung cancer mortality for asbestos workers in Great Britain (1971-2005). *Ann Occup Hyg* 2011;55(3):239-47.
- Markowitz SB, Levin SM, Miller A, Morabia A. Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer. New findings from the North American insulator cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(1):90-6.
- Reid A, de Klerk NH, Ambrosini GL, Berry G, Musk AW. The risk of lung cancer with increasing time since ceasing exposure to asbestos and quitting smoking. *Occup Environ Med* 2006;63(8):509-12.