

Aggiornamento dei Criteri di Helsinki 2014: l'amianto continua a essere una sfida per la prevenzione e l'attribuzione delle patologie

Helsinki Criteria update 2014: asbestos continues to be a challenge for disease prevention and attribution

Harri Vainio,^{1,2} Panu Oksa,¹ Timo Tuomi,¹ Tapio Vehmas,^{1,3} Henrik Wolff¹

¹ Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki

² College of Public Health, Kuwait University, Kuwait

³ Clinicum, Helsinki University, Helsinki

Corresponding author: Harri Vainio, harri.vainio@ttl.fi / harri.vainio@hsc.edu.kw



ENGLISH VERSION
AVAILABLE ON-LINE
WWW.EPIPREV.IT

INTRODUZIONE

L'amianto è per molti versi un materiale ideale: resistente, leggero, durevole, resistente al fuoco e molto economico. Considerato un tempo un "minerale magico", è stato ampiamente utilizzato in edilizia e nella produzione di materiali edili, in macchinari, mezzi di trasporto e prodotti di consumo. L'amianto ha storicamente usi che risalgono ad almeno 4.500 anni.

Il termine "amianto" include silicati minerali naturali di struttura cristallina e carattere fibroso. Il divieto totale al suo utilizzo è stato introdotto in oltre 50 Paesi: tra questi, i Paesi dell'Unione europea, Giappone, Australia e Sud Africa. Nonostante tali proibizioni, l'utilizzo globale di amianto si colloca ancora al livello di circa due milioni di tonnellate l'anno. Questo materiale è altamente tossico per inalazione. L'attuale uso di amianto riguarda quasi esclusivamente amianto crisotilo (bianco). Tuttavia, tutti i tipi di amianto, sia anfiboli (cioè crocidolite, amosite) sia crisotilo, sono fibrogenici e cancerogeni per l'uomo. Diversi fattori determinano la modalità con cui l'esposizione ad amianto colpisce l'individuo esposto. La dose è importante – quante fibre di amianto ha inalato un individuo – come pure la durata, e per quanto tempo un individuo ha lavorato in un'attività che lo ha esposto.

L'inalazione di fibre di amianto può causare diverse gravi malattie, maligne e non maligne. Si stima che circa 125 milioni di persone nel mondo siano attualmente esposte ad amianto sul lavoro. Secondo le più recenti stime dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) più di 107.000 persone muoiono ogni anno per tumori polmonari causati dall'amianto, mesotelioma o asbestosi derivanti da esposizioni sul lavoro. Si stima che in Finlandia circa la metà dei decessi per tumori professionali siano causati dall'amianto.^{1,2}

L'epidemia delle malattie da amianto è ben lungi dall'essere terminata. Mentre l'uso di amianto è vietato in molti Paesi in-

dustrializzati e la produzione è stata interrotta in altri, la produzione globale e i suoi usi rimangono a un livello elevato, oltre due milioni di tonnellate all'anno. L'amianto è tuttora ampiamente utilizzato in molti Paesi di recente industrializzazione o in rapido sviluppo.³ Esposizione a fibre di amianto può ancora verificarsi nei Paesi che hanno vietato ogni nuovo uso di amianto, per esempio in attività di demolizione e rimozione di tale materiale. La necessità di disporre e sviluppare procedure diagnostiche per le malattie da amianto e di rafforzare le conoscenze per l'attribuzione all'esposizione ad amianto è rilevante da decenni. L'elaborazione di Helsinki, iniziata nel 1997, rappresenta un approccio importante e di successo, a cui si è pervenuti attraverso la collaborazione internazionale.⁴

Il testo di questa elaborazione sintetizza gli aggiornamenti dello stato dell'arte relativamente ai criteri di diagnosi e attribuzione delle malattie correlate all'amianto.

Oltre al mesotelioma e al tumore del polmone, l'amianto è causa di tumori della laringe e dell'ovaio.^{5,6} E' ora pubblicato il *Consensus report Asbestos, Asbestosis and Cancer, Helsinki Criteria Update 2014*.⁷

I CRITERI DI HELSINKI

Un meeting di esperti «Asbestos, Asbestosis and Cancer» è stato convocato a Helsinki nel 1997,^{4,8} coinvolgendo 19 partecipanti provenienti da 8 Paesi. L'incontro aveva l'obiettivo di «discutere le patologie associate all'amianto e raggiungere un consenso sui migliori criteri per diagnosi e attribuzione in rapporto all'amianto». Sono state, inoltre, valutate questioni relative alla sorveglianza dei lavoratori esposti all'amianto. Il consenso raggiunto è stato intitolato *Asbestos, Asbestosis and Cancer: The Helsinki Criteria for diagnosis and attribution* (nel rapporto corrente sarà utilizzato un titolo più breve *Helsinki Criteria* o semplicemente *Criteria*). Nel 2000, a Helsinki è stato organizzato un ulteriore

meeting di esperti su nuovi progressi in radiologia e screening delle malattie correlate all'amianto.^{9,10}

Una notevole quantità di nuove conoscenze in materia di diagnosi e screening delle malattie da amianto si è accumulata dal 1997. Il Finnish Institute of Occupational Health ha, quindi, deciso di integrare questi nuovi dati negli *Helsinki Criteria*, aggiornamento svolto con l'aiuto di 35 esperti internazionali nel corso di due anni e un incontro finale a Espoo, in Finlandia, nei giorni dal 10 al 13 febbraio 2014. Il *Consensus Report Asbestos, Asbestosis and Cancer: Helsinki Criteria for Diagnosis and Attribution 2014: recommendation (2014)* riassume questi aggiornamenti. Gli *Helsinki Criteria* con i nuovi aggiornamenti sono pensati per essere utilizzati nei programmi e nelle attività di identificazione, diagnosi e attribuzione delle malattie correlate all'amianto.

Solamente una parte degli *Helsinki Criteria* del 1997 è stata oggetto di aggiornamento. E' utile conoscere i criteri originali per collocare gli aggiornamenti in una prospettiva. Non è possibile riprendere in questo testo nel dettaglio i criteri originali, peraltro molto dettagliati. Purtroppo, si riprendono alcune tra le considerazioni più generali.

■ «In generale, una ricostruzione approfondita della storia di lavoro fornisce la misura più pratica e utile dell'avvenuta esposizione all'amianto determinata dal lavoro».

■ «Utilizzare questionari strutturati, controlli incrociati e intervistatori addestrati favorisce l'identificazione delle persone che hanno avuto una storia di lavoro compatibile con una significativa esposizione all'amianto».

■ «La dose cumulativa a fibre espressa come fibre per centimetro cubico per anno rappresenta un parametro importante per la stima dell'esposizione ad amianto».

■ «L'analisi nel tessuto polmonare delle fibre di amianto e dei corpuscoli di amianto può fornire informazioni in grado di integrare la storia lavorativa».

Questi passaggi sottolineano l'importanza di disporre di una storia lavorativa quando si valuta l'esposizione all'amianto. Quasi per intero i circa due milioni di tonnellate estratti ogni anno sono attualmente rappresentati da crisotilo (amianto bianco), con una modesta estrazione di crocidolite (blu), amosite (marrone) e di altri tipi. La valutazione dell'esposizione a crisotilo attraverso la misura di fibre e corpuscoli di amianto è problematica a causa della *clearance* più veloce delle fibre di crisotilo e non è pertanto raccomandata. E', in genere, necessario un approccio multidisciplinare nella diagnosi delle malattie correlate all'amianto (*Asbestos related diseases*, ARDS). L'identificazione di una fibrosi polmonare diffusa, di ispessimento pleurico o tumore polmonare non porta di per sé informazioni sufficienti per l'eziologia della condizione patologica. Nella diagnosi di ARDS vi è bisogno, come nel caso di tutte le malattie professionali, di:

1. conoscenze sulla malattia con informazioni preliminari sul nesso di causalità con l'amianto;

2. conoscenze sull'esposizione professionale sul luogo di lavoro;

3. una diagnostica differenziale affidabile.

Da qui, l'esigenza di multidisciplinarietà che tipicamente comprende radiologi, anatomopatologi, medici del lavoro e pneumologi.

Gli aggiornamenti degli *Helsinki Criteria*¹¹ sono descritti in forma abbreviata nei paragrafi successivi. Una visione d'insieme degli aggiornamenti 2014 è presentata in tabella 1.

LO SCREENING PER IL CANCRO DEL POLMONE AMIANTO-CORRELATO

I seguenti disegni di studio consentono di includere simultaneamente in un programma di screening lavoratori esposti all'amianto:

A. lo screening viene offerto a lavoratori a elevato rischio conseguente a esposizione all'amianto, con o senza abitudine al fumo, quando il rischio di tumore del polmone è simile al rischio rilevato nello studio NLST e il risultato viene confrontato con quello di persone ad alto rischio sulla base della sola storia di fumo;¹²

B. quando sono avviati studi randomizzati controllati (RCT) su lavoratori esposti all'amianto con l'obiettivo di affrontare le questioni che necessitano di ottenere le evidenze che questo tipo di studi consente di affrontare: vengono condotti RCT nazionali o internazionali;

C. nelle situazioni in cui lo screening con tomografia assiale computerizzata a basso dosaggio (*Low-Dose Computed Tomography*, LDCT) è reso disponibile per i lavoratori esposti all'amianto: vengono seguiti protocolli standardizzati per i lavoratori esposti all'amianto che soddisfino criteri di inclusione sulla base dell'esposizione all'amianto, presenza o assenza di abitudine al fumo di tabacco (come definito al punto A) e si monitora il processo e l'occorrenza di malattia confrontando i risultati con gli studi RCT relativi ad adulti a rischio per tumore del polmone conseguente alla sola abitudine al fumo. In ciascuno dei successivi esempi dovranno essere studiati i benefici, i danni e gli aspetti economici dello screening con LDCT. Si consigliamo i seguenti gruppi per screening con LDCT:

■ lavoratori con qualsiasi esposizione all'amianto e abitudine al fumo uguale ai criteri di ingresso del studio NLST;¹²

■ i lavoratori con esposizione all'amianto, con o senza storia di fumo, che singolarmente o insieme causino un rischio stimato di tumore del polmone uguale a quello dei criteri di ingresso dello studio NLST.¹²

Resta da fare molto lavoro per quanto riguarda la stima del rischio per il tumore del polmone e l'ammissibilità allo screening, in particolare sull'interazione tra età, storia di fumo, altre esposizioni al fumo di tabacco, altri fattori di rischio derivanti dalla storia professionale o dalla predisposizione genetica. L'evidenza potrebbe risultare dalla modellazione dei dati già disponibili, in particolare quelli dello studio NLST.

ARGOMENTO	HELSINKI CRITERIA (1997)	AGGIORNAMENTO (2014)
CONSIDERAZIONI GENERALI	<ul style="list-style-type: none"> Linee guida per l'identificazione delle persone esposte ad amianto utilizzando intervista strutturata e attraverso misura delle fibre nel tessuto polmonare e in campioni di BAL. Linee guida per la diagnosi di asbestosi, danni pleurici, mesotelioma e tumore del polmone. Valutazione anatomopatologica e biomarcatori 	L'aggiornamento si concentra su: <ul style="list-style-type: none"> screening per il tumore del polmone correlato all'amianto; follow-up dei lavoratori esposti ad amianto e la diagnosi delle malattie non maligne correlate all'amianto; nuove entità patologiche legate all'amianto.
MALATTIE NON MALIGNE CORRELATE ALL'AMIANTO	<ul style="list-style-type: none"> Si raccomanda la classificazione CAP NIOSH modificata secondo Roggli-Pratt per l'asbestosi. Radiologia: piccole opacità di grado ILO 1/0 nel radiogramma considerate stadio iniziale di asbestosi, HRCT, in casi selezionati. Raccomandata la predisposizione di refertazione standardizzata di HRCT. 	<ul style="list-style-type: none"> Adottata una nuova classificazione istologica di asbestosi.¹⁴ Presentati criteri per l'uso di TC nella diagnostica delle malattie legate all'amianto. Si raccomanda di utilizzare la classificazione internazionale ICOERD CT negli studi internazionali. Fibrosi retroperitoneale descritta come una nuova entità causata dall'esposizione all'amianto (in determinate condizioni).
TUMORI CORRELATI ALL'AMIANTO		
Tumore del polmone	<ul style="list-style-type: none"> 4 tipi di tumore del polmone ritenuti associati all'esposizione all'amianto. L'esposizione cumulativa a 25 fibre/anno aumenta il rischio di tumore del polmone di 2 volte. 	<ul style="list-style-type: none"> L'attuale classificazione (WHO 1999) include 2 ulteriori tipi di tumore del polmone (sarcomatoidi e adenosquamosi). Questi vengono aggiunti ai tipi di tumore polmonare che possono verificarsi a seguito di esposizione ad amianto.
Mesotelioma	<ul style="list-style-type: none"> Stime di rischio anche in relazione al carico di fibre nel tessuto polmonare e ai corpuscoli di amianto nel BAL. Discussa la diagnosi istopatologica. 	<ul style="list-style-type: none"> Fornite raccomandazioni per la diagnosi istopatologica del mesotelioma epitelioide e sarcomatoide; raccomandazioni separate per il mesotelioma peritoneale.
Altre neoplasie	<ul style="list-style-type: none"> Discussa la necessità di ricerca 	<ul style="list-style-type: none"> Tumori della laringe e dell'ovaio considerati come patologie causate dall'amianto. Sono fornite linee guida per l'attribuzione.
SORVEGLIANZA E SCREENING	<ul style="list-style-type: none"> Discussa la possibilità di prevenzione primaria e secondaria (screening). Raccomandati studi scientifici sullo screening. Descritti requisiti tecnici per HRCT (Conferenza di Helsinki del 2000). Proposti diversi temi di ricerca. Si raccomanda lo screening con LDCT per i lavoratori esposti ad amianto con rischio di tumore del polmone sufficientemente elevato (vedi testo per i dettagli). 	<ul style="list-style-type: none"> Si raccomanda la sorveglianza medico-legale (inclusiva di spirometria) secondo la normativa nazionale, stratificata in relazione a intensità, latenza e durata dell'esposizione. Si raccomanda vaccinazione antinfluenzale e pneumococcica per i pazienti con asbestosi. Si raccomanda lo screening con LDCT per i lavoratori esposti all'amianto con rischio di tumore del polmone sufficientemente elevato (vedi testo per i dettagli). E' sottolineata l'importanza di ottenere dati standardizzati in un contesto internazionale.

Tabella 1. Confronto tra *Helsinki Criteria* del 1997 e aggiornamento del 2014.
Table 1. Comparison between Helsinki Criteria of 1997 and its update 2014.

FOLLOW-UP DI LAVORATORI ESPOSTI AD AMIANTO E DIAGNOSI DELLE MALATTIE CORRELATE AD AMIANTO NON MALIGNI

Si consiglia che ancora oggi ai lavoratori esposti ad amianto venga offerta una sorveglianza medico-legale che segua le normative o i criteri di indennizzo nazionali. Queste attività dovrebbero, quando possibile, essere organizzate in programmi nazionali e rese utilizzabili per la ricerca.

Lo schema generale di follow-up dei lavoratori esposti ad amianto dovrebbe essere stratificato in funzione di intensità, latenza e durata dell'esposizione. Una storia lavorativa affidabile fornisce lo strumento di valutazione più pratico e utile dell'esposizione lavorativa all'amianto. Forte priorità dovrebbe essere data ai gruppi ad alto rischio, comprendendo i lavoratori in pensione.

Proponiamo che il follow-up dei lavoratori fortemente esposti all'amianto prosegua fino a 30 anni dopo la cessazione dell'esposizione.

A tutti i lavoratori esposti ad amianto si consiglia ancora oggi di effettuare esame spirometrico e rispondere a questionari sull'esposizione pregressa o attuale e sui sintomi presenti, in modo da definire la situazione di base.

A fini clinici e medico-legali, è utile un regolare follow-up con spirometria a intervalli di 3-5 anni, a seconda del livello pregresso di esposizione, del tempo trascorso dalla cessazione dell'esposizione e dell'età. La determinazione della capacità di diffusione potrebbe essere utilizzata per stabilire un livello di base e va raccolta nei pazienti con asbestosi documentata, ma non ripetuta nel tempo, come fosse uno strumento di screening.

Si consiglia vaccinazione antinfluenzale e pneumococcica dei pazienti con asbestosi.

L'UTILIZZO DELLA TC NELLA DIAGNOSI DELLE MALATTIE AMIANTO-CORRELATE

Una TC può essere utile quando:

- viene rilevata una fibrosi polmonare dubbia (ILO 0/1-1/0);
- si è in presenza di una discrepanza, essendo stata rilevata una funzione polmonare indicativa di una restrizione, mentre la radiografia è valutata come normale;
- alterazioni pleuriche diffuse ostacolano gravemente la visibilità radiografica del parenchima polmonare.

La TC dovrebbe essere effettuata impiegando la migliore

tecnologia *scanner multislice* e algoritmi di ricostruzione ad alta risoluzione. L'esposizione a radiazioni ionizzanti deve essere mantenuta al più basso livello possibile. Per favorire il confronto internazionale negli studi, si raccomanda di utilizzare la classificazione ICOERD.¹³

Una fibrosi sufficiente per essere classificata come asbestosi secondo il sistema ICOERD potrebbe essere quella rappresentata dalla somma di opacità irregolari bilaterali nelle più basse aree polmonari di grado $\geq 2-3$ o a nido d'api bilaterale (somma di grado ≥ 2).

NUOVE ENTITÀ PATOLOGICHE LEGATE ALL'AMIANTO

Tumori amianto-correlati

Nel testo del rapporto è considerata l'evidenza per attribuire all'esposizione ad amianto un tumore della laringe, tumore dell'ovaio, tumore del colon retto e tumore dello stomaco. In molti Paesi, viene utilizzato lo standard legale del "più probabile che non", che equivale a un rischio relativo (RR) di 2, come valore soglia per l'attribuzione di causalità di una malattia in soggetti esposti a rischio; tale soglia è quella indicata negli *Helsinki Criteria* del 1997. Il *Consensus* 2014 raccomanda che la soglia del RR da utilizzare per l'attribuzione individuale non debba essere superiore a 2, ma possa essere stabilita a livelli inferiori. Con lo scopo di fornire flessibilità nell'impostazione del valore soglia del RR nella causalità individuale, il documento di consenso ha determinato la relazione tra il RR di ciascuna nuova entità tumorale e il RR del tumore del polmone, utilizzando i risultati degli studi di coorte che hanno valutato il RR per entrambi. Vengono riportati di seguito i risultati di questa valutazione e, nel caso interessi considerare se la patologia tumorale sia correlata all'amianto, quale sia il RR del tumore del polmone quando la patologia in questione raggiunga un RR di 2.

Tumore della laringe. Il Gruppo di lavoro ha concluso che il tumore della laringe dovrebbe essere considerato una patologia che può essere causata dall'amianto. Sulla base degli studi di coorte, è stato stimato che il RR per il tumore della laringe raggiunga il valore di 2 quando il RR per il tumore del polmone in una popolazione esposta è 2,8.

Tumore ovarico. Il Gruppo di lavoro ha concluso che il tumore ovarico dovrebbe essere considerato una patologia che può essere causata dall'amianto. Per il tumore dell'ovaio, viene stimato il raggiungimento di un RR di 2 quando il RR per il tumore del polmone in una popolazione esposta è circa intorno a 1,7.

Tumore del colon retto. Il Gruppo di lavoro ritiene che il tumore del colon retto non possa essere attualmente considerato con certezza una patologia causata dall'amianto.

Tumore dello stomaco. Il Gruppo di lavoro ritiene che il cancro dello stomaco non possa attualmente essere considerato con certezza una patologia causata da amianto.

Malattie amianto-correlate non maligne

Nel rapporto è stata valutata l'attribuibilità dell'esposizione ad amianto per due entità non maligne.

Insufficienza ventilatoria e ostruzione cronica delle vie aeree. Un danno restrittivo o misto ostruttivo/restrittivo della funzionalità ventilatoria associato a riduzione della FEV1 al di sotto del limite normale inferiore può essere considerato causato dall'amianto quando vi sia stata esposizione all'amianto e siano rilevati aspetti radiografici pleurici o reperti parenchimali compatibili con l'esposizione all'amianto. Non può essere considerata causata da amianto una compromissione ventilatoria in assenza di alterazioni radiografiche legate all'amianto. Non può essere considerata come causata da amianto l'insufficienza respiratoria puramente ostruttiva associata a una riduzione del FEV1 sotto il limite inferiore del normale.

Fibrosi retroperitoneale. Una fibrosi retroperitoneale (RPF) che si verifica in un individuo con reperti radiografici pleurici e/o parenchimali legati all'amianto deve essere considerata come causata dall'amianto. Una RPF insorta in un individuo con provata esposizione all'amianto, ma senza reperti radiologici legati all'amianto, può essere considerata come causata da questo agente quando non siano identificati altri fattori di rischio. Per tutti i pazienti con RPF è necessario valutare se sia stata presente esposizione ad amianto e ad altri fattori di rischio.

PATOLOGIA E BIOMARCATORI

Tipi di cancro polmonare

attribuibili all'esposizione all'amianto

Gli *Helsinki Criteria* del 1997 elencavano come associati all'esposizione all'amianto quattro principali tipi di tumore polmonare (carcinoma squamoso, adenocarcinomi, carcinoma a grandi cellule e carcinoma a piccole cellule); la classificazione attualmente in uso, introdotta nel 2004, menziona altri due tipi: carcinoma sarcomatoide e adenosquamoso. Si deve ritenere che ciascuno di questi sei principali tipi istologici sopra menzionati possa insorgere come conseguenza dell'esposizione ad amianto.

Asbestosi: criteri istologici

Per l'asbestosi, negli *Helsinki Criteria* del 1997 è stata utilizzata la classificazione PAC NIOSH modificata secondo Roggli-Pratt. Nel 2010 è stata introdotta una nuova classificazione, nella quale la fibrosi bronchiale è designata come «malattia delle vie respiratorie da amianto» (*asbestos airways disease*). L'aggiornamento degli *Helsinki Criteria* per quanto concerne l'attribuibilità delle condizioni fibrotiche dei polmoni dovute all'amianto è applicabile sia all'asbestosi, come definita dalla nuova classificazione, sia alla malattia delle vie respiratorie da amianto. Il testo fornisce, inoltre, indicazioni per gli anatomo-patologi sull'utilizzo dell'analisi delle fibre di amianto nella diagnosi differenziale tra asbestosi e altri tipi di fibrosi polmonare.

Biomarcatori per la diagnosi istopatologica di mesotelioma maligno

Il *Consensus Report* del 2014 fornisce una raccomandazione dettagliata sull'uso dei biomarcatori nella diagnosi istopatologica di mesotelioma. Il *Consensus* nota, inoltre, che la correlazione clinica con la distribuzione macroscopica del tumore assume un valore cruciale nella diagnosi di mesotelioma maligno e che nessuno dei marcatori immunoistochimici è del tutto specifico per tale diagnosi. Rileva, poi, che non vi sono marcatori immunoistochimici generalmente accettati per distinguere tra una proliferazione mesoteliale benigna e una maligna.

Biomarcatori per lo screening e la diagnosi precoce del mesotelioma

Alcuni biomarcatori esaminati nel *Consensus* potrebbero essere di utilità ai fini del trattamento di neoplasie e come strumento per il follow-up e potrebbero aiutare nella diagnosi clinica precoce. L'importante questione irrisolta è se una diagnosi precoce migliori il risultato del trattamento. Al momento attuale, non possono essere indicate raccomandazioni specifiche per quanto riguarda questi biomarcatori a fini di screening o per altri scopi.

Marcatori per l'attribuzione di esposizione all'amianto nel tumore del polmone

Il *Consensus* rileva che le alterazioni molecolari associate all'amianto osservate nel tumore del polmone sono coerenti con la capacità delle fibre di amianto di indurre danni al

DNA e anomalie cromosomiche. È stato, inoltre, osservato che in uno studio la presenza simultanea di tre anomalie cromosomiche (2p16, 9p33.1, 19p13) ha fatto emergere una chiara relazione dose-risposta tra carico di fibre polmonare e squilibrio allelico o alterazione del numero di coppie o entrambe in almeno due regioni, con una specificità molto elevata quando le tre regioni sono combinate. Prima di poter utilizzare questi biomarcatori a sostegno di un'attribuzione causale nei singoli casi, sono necessari ulteriori studi multicentrici internazionali che utilizzino metodologie standardizzate nei saggi molecolari e nella valutazione dell'esposizione.

CONCLUSIONE

Se abbiamo imparato una lezione dal passato, è che l'impatto negativo delle esposizioni ad amianto ha continuamente superato le previsioni.

Come accennato all'inizio del testo, la maggior parte dei criteri originali rimane invariata. Vi è un continuo accumularsi di nuove ricerche sull'amianto e risulta evidente che sarà necessario programmare per il futuro periodici aggiornamenti dei criteri.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Santonen T, Oksa P (eds). *Memorandum from the Occupational Cancer Working Group*. Helsinki, Finnish Institute of Occupational Health, 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.ttl.fi/en/publications/Electronic_publications/Documents/Memorandum_Cancer_2013.pdf
2. Finnish Institute of Occupational Health. *Prevention and Management of Asbestos-Related Diseases in Finland*. Helsinki 2014. Disponibile all'indirizzo: http://www.ttl.fi/en/publications/Electronic_publications/Documents/Asbestos.pdf
3. Kameda T, Takahashi K, Kim R et al. Asbestos: use, bans and disease burden in Europe. *Bull World Health Organ* 2014;92(11):790-7. Disponibile all'indirizzo: <http://www.who.int/bulletin/volumes/92/11/13-132118.pdf>
4. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Consensus Report*. *Scand J Work Environ Health* 1997;23(4):311-6.
5. 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. Lyon, IARC, 2012. Disponibile all'indirizzo: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf>
6. FIOH (Finnish Institute of Occupational Health) and IARC (International Agency for Research on Cancer). *The Helsinki Declaration on Management and Elimination of Asbestos-Related Diseases*. 2014. Disponibile all'indirizzo: http://www.ttl.fi/en/international/conferences/helsinki_asbestos_2014/Documents/20%20March%202014%20Final%20Signed%20Declaration%20for%20website.pdf
7. Wolff H, Vehmas T, Oksa P, Rantanen J, Vainio H. Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations. *Scand J Work Environ Health* 2015;41(1):5-15.
8. Tossavainen A, Huuskonen MS, Rantanen J, Lehtinen S (eds). Asbestos, asbestosis, and cancer. Proceedings of the International Expert Group Meeting, Helsinki FIOH. *People and Work*, Research Reports No. 14, 1997.
9. Tossavainen A. International expert meeting on new advances in the radiology and screening of asbestos-related diseases. *Scand J Work Environ Health* 2000;26(5):449-54.
10. Tossavainen A, Lehtinen S, Huuskonen MS, Rantanen J (eds). New advances in radiology and screening of asbestos-related diseases. Proceedings of the International Expert Meeting, FIOH, Helsinki 2000. *People and Work*, Research Reports No. 36, 2000.
11. Oksa P, Wolff H, Vehmas T, Pallasaho P, Frilander H. *Asbestos, Asbestosis and Cancer. Helsinki Criteria for Diagnosis and Attribution 2014*. Helsinki, Finnish Institute of Occupational Health, 2014. Disponibile all'indirizzo: http://www.ttl.fi/en/publications/Electronic_publications/Documents/Asbestos_web.pdf
12. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.
13. Suganuma N, Kusaka Y, Hering KG et al. Reliability of the proposed international classification of high-resolution computed tomography for occupational and environmental respiratory diseases. *J Occup Health* 2009;51(3):210-22. Disponibile all'indirizzo: <http://dx.doi.org/10.1539/joh.L8030>
14. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R et al. Pathology of asbestosis. An update of the diagnostic criteria. Report of the asbestosis committee of the College of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(3):462-80.