

# MESOTELIOMA E ASBESTO NELLA PROVINCIA DI GORIZIA

C. BIANCHI\*, T. BIANCHI\*

## Introduzione

La Provincia di Gorizia è un territorio di 467 km<sup>2</sup>, situato nell'Italia nordorientale al confine con la Slovenia. Ha una popolazione di circa 140.00 abitanti. La principale attività industriale della zona è rappresentata dai cantieri navali di Monfalcone. Negli ultimi decenni la Provincia di Gorizia ha presentato un'incidenza di mesotelioma maligno tra le più elevate in Italia e nel mondo.

Il mesotelioma maligno nella Provincia di Gorizia e le sue cause sono stati oggetto di una lunga serie di ricerche svoltesi continuativamente nell'arco di oltre 30 anni. La ricostruzione delle conoscenze via via acquisite in questo lungo periodo è opportuna per cercare di comprendere le ragioni che hanno portato a un così grande dramma sociale, dramma che ha coinvolto numerosissime famiglie e l'intera comunità. I dati raccolti hanno pure importanti implicazioni sul piano medico-legale; non si può infatti prescindere da essi nell'accertamento delle responsabilità di istituzioni, società, singole persone.

## Dati di mortalità

I primi elementi indicativi del fenomeno mesotelioma nella Provincia di Gorizia sono emersi dai dati di mortalità. Nel 1986 Facchini et al. pubblicarono un'analisi della mortalità da mesotelioma pleurico in Italia relativa al decennio 1969-1978[1]. Gli autori rilevavano che sette Province si distinguevano marcatamente dalle restanti per tassi di mortalità elevati. Le Province in questione erano quelle di Alessandria, Savona, Genova, La Spezia, Gorizia, Trieste, Taranto. I dati relativi al quinquennio 1979-1983[2] confermavano l'elevata mortalità nelle Province indicate. Nel 1993 Facchini et al. analizzaro-

\* Centro di Studio e Documentazione sui Tumori Ambientali, Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, Monfalcone.

no l'intero ventennio 1969-1988<sup>[3]</sup>. Erano rilevabili un aumento dei tassi di mortalità durante tale arco di tempo e la spiccata concentrazione dei decessi da tumore pleurico in sei Province del Nord (Savona, Genova, La Spezia, Alessandria, Gorizia, Trieste), in una Provincia del Centro (Livorno) ed in una Provincia del Sud (Taranto).

Gli studi condotti presso l'Istituto Superiore di Sanità, in parte in collaborazione con altri enti (ENEA, ISPESL), esaminarono il periodo successivo fino al 1997 ed esplorarono la mortalità a livello comunale. Nel 2002 Mastrantonio et al. analizzarono la mortalità da tumore pleurico nel decennio 1988-1997<sup>[4]</sup>. Nel sesso maschile le variazioni riscontrate tra le varie Province in tale studio erano dell'ordine di 40 volte: da un tasso minimo di 3 per milione nella Provincia di Isernia si passava ad un massimo di 116 per milione nella Provincia di Gorizia. Più recentemente FAZZO *et al.* hanno analizzato la mortalità da mesotelioma in Italia nel periodo 1995-2002<sup>[5]</sup>. Tra le aree con i rischi più elevati è emersa la zona di Monfalcone (RR 7,43).

## Dati di incidenza

Nella Regione Friuli Venezia Giulia dati di incidenza sul mesotelioma maligno sono disponibili dal 1995. Per il periodo 1995-2007 sono stati pubblicati i dati raccolti dal Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia<sup>[6-9]</sup>. Tra gli elementi di maggior rilievo emerge la spiccata differenza di incidenza tra le Province di Trieste e Gorizia da una parte e quelle di Udine e Pordenone dall'altra (Tab. 1).

Tabella 1

*Incidenza del mesotelioma maligno nella Regione Friuli Venezia Giulia, 2006-2007 (tassi standardizzati sulla popolazione europea x 100.000)*

Provincia	Maschi	Femmine
Trieste-Gorizia	13,2	1,6
Udine	2,0	1,1
Pordenone	0,9	-

Presso il Registro Mesoteliomi della Regione Friuli Venezia Giulia sono stati registrati, nel periodo 1995-2009, 834 casi di mesotelioma maligno<sup>[10]</sup>. La distribuzione per Provincia era la seguente: Trieste con 371 casi, Gorizia con 252, Udine con 146 e Pordenone con 65.

## Studi di casistiche ospedaliere

La registrazione e l'analisi dei casi di mesotelioma diagnosticati presso l'Ospedale di Monfalcone è iniziata nell'ottobre 1979. La casistica via via raccolta è stata oggetto di numerose segnalazioni<sup>[11-21]</sup>. In alcuni studi i casi diagnosticati nella Provincia di Gorizia e quelli osservati nella Provincia di Trieste sono stati considerati insieme<sup>[22-23]</sup>. Nel periodo ottobre 1979-giugno 2002 a Monfalcone sono stati esaminati complessivamente 215 casi di mesotelioma pleurico (182 uomini e 33 donne, di età compresa tra 44 e 91 anni)<sup>[21]</sup>. La diagnosi era basata o confermata da reperti autoptici in 169 casi. In 132 casi erano stati isolati i corpi dell'asbesto dopo digestione chimica dei campioni di tessuto polmonare secondo il metodo di Smith-Naylor<sup>[24]</sup>. All'autopsia placche pleuriche furono osservate nel 90,4% dei maschi e nel 72,4% delle femmine. Corpi dell'asbesto furono osservati nelle sezioni di polmone di routine nel 71,9% degli uomini e nel 46,6% delle donne. Dopo isolamento i corpi dell'asbesto polmonari variavano tra 0 e circa 10 milioni di corpi per grammo di tessuto secco. Quantità superiori a 1.000 corpi per grammo furono osservate nell'86,3% degli uomini e nel 36,3% delle donne. Il numero medio annuo di casi era di 6,8 nel periodo 1980-90 e 12,5 nel periodo 1991-2001. Nei maschi la fonte principale di esposizione all'amianto era rappresentata dai cantieri navali (circa l'80% dei casi), mentre nelle femmine la fonte più frequente di esposizione era la pulitura di abiti da lavoro inquinati dal minerale (51,5%). Sulla base delle storie professionali e dei marcatori di esposizione (placche pleuriche e corpi dell'asbesto) tutti i casi furono definiti come asbesto-correlati. Una prevalenza così elevata si distacca da quelle osservate nella maggior parte delle altre casistiche ed è motivata da più fattori. Il primo è rappresentato dal fatto che l'attribuzione all'amianto è stata basata, come già accennato, non solo sull'analisi dettagliata della storia professionale e sociale ma anche sull'esame di marcatori obiettivi di esposizione all'asbesto; in secondo luogo la ricostruzione dei dati professionali è stata effettuata per lo più quando il paziente era ancora in vita e ottenendo quindi informazioni da lui stesso; in terzo luogo lo studio dell'esposizione all'asbesto nei mesoteliomi è stato inquadrato in un complesso di dati riguardanti l'esposizione al minerale nell'intera area monfalconese.

## Esposizione all'asbesto nell'area di Monfalcone

Una lunga serie di studi è stata condotta per caratterizzare l'esposizione all'asbesto verificatasi nell'area di Monfalcone<sup>[25-32]</sup>. Una serie di 3.640 autopsie consecutive effettuate presso l'Ospedale di Monfalcone in persone di età superiore ai 14 anni nel periodo ottobre 1979-settembre 1998 fu esaminata per analizzare alcuni marcatori di esposizione all'asbesto<sup>[32]</sup>. Le autopsie suddette rappresenta-

vano percentuali varianti tra il 30 e il 45% dei decessi avvenuti in Ospedale nel sesso maschile ed il 20-30% dei decessi nel sesso femminile. La cavità toracica venne accuratamente esaminata per rilevare l'eventuale presenza di placche pleuriche; queste ultime vennero classificate in tre gruppi in base all'estensione: piccole, discrete, grandi. Sezioni di tessuto polmonare allestite con i metodi di routine furono esaminate per evidenziare corpi dell'asbesto in tutti i casi. In 1.075 casi furono isolati e contati i corpi dell'asbesto dopo digestione chimica del tessuto polmonare. In 1.277 casi fu ottenuta l'intera storia professionale del paziente generalmente attraverso l'intervista dei suoi familiari e in molti casi sulla base del libretto di lavoro. Placche pleuriche furono osservate nel 70,5% nei maschi e nel 23,8% nelle femmine. La prevalenza di placche pleuriche non mostrava significative variazioni durante il periodo dello studio. La prevalenza di placche pleuriche nei maschi residenti nell'area di Monfalcone (73,7%) differiva significativamente da quella rilevata in soggetti residenti in altre aree (51,3%). Analogamente vi era una significativa differenza tra la prevalenza di placche pleuriche nelle donne dell'area di Monfalcone (26,4%) rispetto a quella delle donne residenti in altre aree (11%). Corpi dell'asbesto furono osservati sulle sezioni di tessuto polmonare nel 23,7% degli uomini e nel 3% delle donne. Differenze spiccate tra i due sessi furono pure osservate per quanto riguarda la quantità di corpi dell'asbesto polmonari; nel sesso maschile un numero di 10.000 corpi dell'asbesto o più venne osservato nel 36,2% dei casi mentre nelle femmine soltanto nel 4,3%. Le varie categorie professionali mostravano spiccate differenze per quanto riguarda la prevalenza dei marcatori di esposizione all'asbesto. I lavoratori dei cantieri navali che rappresentavano il gruppo professionale di gran lunga più numeroso presentavano placche pleuriche nell'86,7% dei casi e corpi dell'asbesto sulle sezioni istologiche di polmone nel 35,3%. Su 430 lavoratori dei cantieri in cui era stato effettuato l'isolamento dei corpi dell'asbesto polmonari il 49,1% presentava più di 10.000 corpi per grammo di tessuto secco. È inoltre da rilevare che in precedenti ricerche in cui i lavoratori dei cantieri erano stati suddivisi in gruppi, era emerso che le persone che avevano lavorato soltanto nei cantieri navali presentavano placche pleuriche nel 93,4% dei casi<sup>[30]</sup>. Nell'area di Gorizia uno studio condotto nel 1994 su 100 autopsie consecutive mostrò la presenza di placche pleuriche in un numero relativamente basso di casi (19,6% dei maschi e 5,1% delle femmine)<sup>[33]</sup>.

Dagli studi condotti nella Provincia di Gorizia emerge la grande rilevanza delle placche pleuriche. Le placche rappresentano non solo un indicatore di esposizione non banale all'asbesto, ma forniscono anche informazioni sull'intensità dell'esposizione. È stata infatti osservata una relazione tra estensione delle placche e gravità dell'esposizione<sup>[32]</sup>. Inoltre le placche possono essere considerate come un indicatore di rischio per lo sviluppo di mesoteliomi<sup>[19]</sup> e carcinomi polmonari asbesto-correlati<sup>[34]</sup>.

Le placche pleuriche mostrano che la sierosa coinvolta è andata incontro a una

sequenza di fenomeni infiammatori-riparativi, che si è continuata per decenni. È plausibile che tale complesso rimaneggiamento possa svolgere anche un ruolo nella patogenesi del mesotelioma<sup>[35]</sup>. Tuttavia su questo punto la discussione rimane aperta. La questione è se la placca pleurica, in quanto indice della sommaria di esposizioni verificatesi, sia soltanto un indicatore di rischio oppure rappresenti essa stessa un fattore di rischio. Le ricerche al riguardo hanno fornito risultati contrastanti. Uno studio condotto nell'area della miniera di crocidolite di Wittenoom, Australia, ha concluso che la placca pleurica è solo un indicatore e non un fattore di rischio<sup>[36]</sup>. Una ricerca recente condotta in Francia ha portato invece alla conclusione che le placche possano rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo del mesotelioma<sup>[37]</sup>.

Gli studi condotti sia a Monfalcone che a Gorizia hanno consentito oltre che di delineare le caratteristiche dell'esposizione all'asbesto nei cantieri navali, di identificare anche altre varie fonti di esposizione professionale all'asbesto prima non sospettate. Tra queste la più importante è rappresentata da un cotonificio di Gorizia. La rilevanza dell'esposizione all'asbesto nell'industria tessile non era riconosciuta. Casi di mesotelioma ricollegabili a tale attività nella Provincia di Gorizia sono stati segnalati all'inizio degli anni '90 del secolo scorso<sup>[16,18]</sup>. Altri siti a rischio identificati nell'area di Gorizia comprendevano una fonderia ed una distilleria di liquori<sup>[21]</sup>.

### **Prevalenza del mesotelioma nei lavoratori dei cantieri navali**

Come già sottolineato, la causa principale di mesotelioma maligno nella Provincia di Gorizia è stata la presenza di grandi cantieri navali. I cantieri di Monfalcone aperti nel 1907 sono diventati il più grande stabilimento cantieristico dell'area mediterranea. La produzione è stata intensa nel periodo tra le due guerre. Gravemente danneggiati dai bombardamenti nella Seconda Guerra Mondiale, i cantieri hanno ripreso la loro attività del dopoguerra, varando numerose unità di varia tipologia.

Una serie di studi è stata recentemente condotta per ottenere elementi sull'entità del rischio del mesotelioma maligno, connesso al lavoro nei cantieri di Monfalcone. Sono stati esaminati i libri matricola del cantiere relativi ad alcuni periodi (1942, 1950-69), identificando gli operai assunti nei periodi suddetti. Gli elenchi così ottenuti sono stati appaiati agli archivi degli Istituti di Anatomia Patologica degli Ospedali di Monfalcone e di Trieste. Sono stati quindi individuati gli operai dei cantieri che avevano avuto una diagnosi di mesotelioma. Nell'arco del 1942 erano state assunte 2.776 persone<sup>[38]</sup>. Di queste, 18 avevano avuto una diagnosi di mesotelioma pleurico nel periodo 1981-2005. In particolare su 557 operai che al momento dell'assunzione avevano 14-15 anni di età, sei avevano avuto un mesotelioma.

In un altro segmento dello studio sono stati identificati 1403 operai assunti dai cantieri di Monfalcone nel periodo 1950-59<sup>[39]</sup>. Di questi, 35 avevano avuto una diagnosi di mesotelioma (in 34 casi pleurico, in un caso peritoneale) tra il 1978 e il 2012. La percentuale più alta di mesoteliomi (3,4% degli assunti) fu osservata nelle persone che al momento dell'assunzione avevano un'età compresa tra 14 e 19 anni.

Nel terzo segmento dello studio sono stati considerati 1.367 operai assunti dai cantieri di Monfalcone nel periodo 1960-69<sup>[40]</sup>. Di questi, 17 avevano avuto una diagnosi di mesotelioma pleurico. I dati osservati sono riassunti nella Tabella 2:

Tabella 2

*Mesotelioma maligno negli operai dei cantieri navali di Monfalcone*

Periodo di assunzione	Numero assunti	Numero mesoteliomi diagnosticati	%
1942	2.776	18	0,6
1950-59	1.403	35	2,5
1960-69	1.367	17	1,2

La percentuale di mesoteliomi osservata nella ricerca suddetta variava notevolmente a seconda del periodo di assunzione. I dati più attendibili sono quelli relativi agli operai assunti nel periodo 1950-59. Infatti per quelli assunti nel 1942 è plausibile che vari casi di mesotelioma non siano stati diagnosticati o registrati, considerato che lo studio sui mesoteliomi nell'area di Monfalcone è iniziato solo nel 1979. Per quanto riguarda invece la forza lavoro assunta nel periodo 1960-69 l'intervallo trascorso dall'assunzione è ancora relativamente breve ed è da attendersi che altri casi si sviluppino nei prossimi anni.

Nei 70 casi di mesotelioma osservati in lavoratori dei cantieri navali assunti nei periodi suddetti, i periodi di latenza variavano tra 25 e 68 anni. I corpi dell'asbesto furono isolati dal polmone in 43 casi e variavano tra 150 e 886.000 corpi per grammo di tessuto secco.

È da notare che i mesoteliomi riesaminati nelle ricerche sopracitate rappresentano solo quelli insorti in operai assunti dai cantieri di Monfalcone. Accanto ai dipendenti dei cantieri hanno operato negli ultimi decenni numerosi dipendenti di ditte esterne. Ne consegue che la ricaduta dell'esposizione all'asbesto nei cantieri sullo sviluppo di mesoteliomi è molto maggiore di quanto emerga nel suddetto studio.

## Cofattori

L'incidenza del mesotelioma maligno in gruppi di persone intensamente esposte all'asbesto per motivi professionali rimane bassa. Nello spiegare tale fatto è innanzitutto da tener presente che l'asbesto è causa di un'ampia gamma di patologie. Queste comprendono l'asbestosi polmonare e uno spettro di tumori maligni che non è del tutto definito. Accanto alle neoplasie incluse nella lista ufficiale di tumori asbesto-correlati (mesotelioma maligno, carcinoma del polmone, carcinoma del laringe, tumori dell'ovaio) esistono svariati altri tipi tumorali, per i quali molti elementi indicano un rapporto eziologico con l'asbesto<sup>[41]</sup>. Inoltre alcuni studi suggeriscono che l'asbesto favorisca anche l'insorgenza di malattie cardiovascolari<sup>[42]</sup>. Lo sviluppo del mesotelioma maligno richiede tempi di latenza molto lunghi, che possono raggiungere anche i 60-70 anni. Ne consegue che molte persone esposte all'asbesto vengono colpite da malattie causate o favorite dal minerale stesso o indotte da altre cause prima di raggiungere "l'età del mesotelioma".

Questo ordine di considerazioni tuttavia non chiarisce del tutto la bassa incidenza del mesotelioma nelle popolazioni esposte all'asbesto. Nella genesi del mesotelioma asbesto-correlato svolgono evidentemente un ruolo anche altri fattori che cooperano con il minerale nel favorire l'insorgenza della neoplasia<sup>[43-44]</sup>. Numerosi studi sono stati dedicati al mesotelioma familiare. L'osservazione di più casi di mesotelioma in soggetti consanguinei risale almeno al classico studio di WAGNER *et al.* sul mesotelioma in Sudafrica<sup>[45]</sup>. Nei decenni successivi parecchie segnalazioni sono state pubblicate, in cui venivano per lo più descritte singole coppie o piccoli gruppi di mesoteliomi familiari. In due studi condotti in Italia la serie descritta faceva riferimento ad un denominatore<sup>[46-47]</sup>. Nel recente rapporto dello IARC<sup>[41]</sup> si sottolinea la bassa prevalenza di casi familiari in alcune serie come quella di ASCOLI *et al.*<sup>[47]</sup>. Tuttavia la percentuale di casi familiari in uno studio condotto nell'area di Trieste-Monfalcone era notevolmente più elevata<sup>[46]</sup>. Inoltre in una recente ricerca condotta nell'area di Wittenoom, Australia, le aggregazioni di casi nella stessa famiglia sono state osservate più frequentemente di quanto atteso<sup>[48]</sup>. Secondo gli autori dello studio il reperto suggerisce una componente genetica importante nell'origine del mesotelioma. Nello studio già citato condotto a Monfalcone sulle persone assunte nei cantieri navali nel periodo 1950-59, tra i 35 pazienti con mesotelioma figuravano quattro casi che avevano un consanguineo con lo stesso tumore<sup>[39]</sup>. Anche questo dato contribuisce a far ritenere che il fattore genetico svolga un ruolo rilevante nell'insorgenza del mesotelioma.

Un'altra linea di ricerca ha esplorato la coesistenza del mesotelioma maligno con altri tumori. Tale evenienza, risultata discretamente frequente, suggerisce l'esistenza nei soggetti con mesotelioma di una suscettibilità individuale allo sviluppo di neoplasie maligne, probabilmente condizionata da alterazioni dei meccanismi immunitari<sup>[49]</sup>.

## Conclusioni

Le caratteristiche del mesotelioma da asbesto nella Provincia di Gorizia sono ben definite. I dati finora disponibili non mostrano segni di riduzione nell'incidenza del tumore. Si rendono necessarie ricerche al fine di monitorare l'ulteriore evoluzione dell'epidemia e soprattutto al fine di identificare possibili cofattori, oltre a quelli genetici, che concorrono con l'asbesto nell'indurre il tumore. L'eliminazione di tali cofattori, ove realizzabile, potrebbe aprire qualche prospettiva per la prevenzione.

## RIASSUNTO

La Provincia di Gorizia (popolazione circa 140.000 abitanti) presenta un'incidenza di mesotelioma maligno tra le più elevate del mondo. I dati di mortalità relativi al periodo 1969-1978 sono stati tra i primi elementi a richiamare l'attenzione sull'epidemia. Nel periodo 1988-1997 la Provincia di Gorizia con tassi di mortalità di 116 per milione nei maschi risultava al primo posto tra le Province italiane. Dati di incidenza sono disponibili dal 1995. Studi di casistiche ospedaliere, iniziati presso l'Ospedale di Monfalcone nel 1979 e in larga parte basati su reperti autoptici, hanno permesso di definire le caratteristiche della neoplasia in quest'area. I mesoteliomi esaminati sono stati definiti come asbesto-correlati nel 100% dei casi. L'esposizione professionale all'asbesto nei cantieri navali di Monfalcone è emersa come la causa principale del mesotelioma. In parallelo sono state condotte ricerche sull'esposizione all'asbesto nell'intera popolazione dell'area monfalconese attraverso l'analisi di 3.640 autopsie consecutive; placche pleuriche furono osservate nel 70,5% dei maschi e nel 23,8% delle femmine; corpi dell'asbesto vennero riscontrati su sezioni istologiche di tessuto polmonare nel 23,7% dei maschi e nel 3% delle femmine. In una serie di studi recenti sono stati identificati i lavoratori assunti dai cantieri navali di Monfalcone in diversi periodi (1942, 1950-1969) e sono stati individuati gli operai che avevano avuto una diagnosi di mesotelioma. Nei 5.546 lavoratori assunti nei periodi suddetti, il tumore era stato diagnosticato in 70 casi. La prevalenza più elevata di mesoteliomi (2,5%) è stata osservata nelle persone assunte nel decennio 1950-1959. Attualmente l'epidemia di mesotelioma nella Provincia di Gorizia non mostra segni di attenuazione. La prevalenza relativamente bassa di mesoteliomi nelle persone esposte all'asbesto indica il ruolo di cofattori nella genesi del mesotelioma da asbesto. L'identificazione di tali cofattori diviene imperativa per trovare una via nella prevenzione del mesotelioma.

## SUMMARY

The Province of Gorizia is a small territory (area 147sq km, population about 140,000), located at the Northeastern border of Italy. The shipyards of Monfalcone are the most important industry in the area. In the Province of Gorizia mesothelioma incidence reaches rates that are among the highest in the world. One of the early alarms on the mesothelioma epidemic in this area came from the mortality data, regarding the decade 1969-1978. In the decade 1988-1997, Gorizia Province with mortality rates of 116 per million in males ranked first among the Italian Provinces. Incidence data are available since 1995. Studies of hospital case series, begun in Monfalcone in 1979 and largely based on necropsy findings, have delineated the features of mesothelioma in the area. The examined mesotheliomas were defined as asbestos-related in 100% of the cases. Exposure to asbestos occurred in the Monfalcone shipyards has emerged as the principal cause of mesothelioma in the Province. Investigations on asbestos exposure in the Monfalcone area were conducted by examining markers of exposure (pleural plaques, lung asbestos bodies) in a series of 3,640 consecutive necropsies; lifetime occupational data were obtained for 1,277 people. Pleural plaques were observed in 70.5% among men and in 23.8% among women; asbestos bodies were found on routine lung sections in 23.7% of men and in 3% of women. In recent studies, workers hired at the Monfalcone shipyards in different periods (1942, 1950-1969) were identified. Mesotheliomas diagnosed in such people were re-examined. Of 5,546 workers hired in the above periods, 70 had been diagnosed with mesothelioma. The highest mesothelioma prevalence (2.5%) was observed among people hired in the decade 1950-1959. At present, mesothelioma epidemic in the Province of Gorizia does not show signs of amelioration. The relatively low prevalence of mesothelioma among people exposed to asbestos indicates the role of co-factors in the genesis of asbestos-related mesothelioma. The identification of such co-factors becomes imperative in order to find a way to mesothelioma prevention.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] FACCHINI U., MARCAZZAN M.G., CAMNASIO M., BRANZAGLIA P.: *Studio sulla mortalità per mesotelioma della pleura del decennio 1969-1978 con riferimento alle province italiane*, in *Med. Lav.* 1986; 77: 177-183.
- [2] FACCHINI U., BRANZAGLIA P., MARCAZZAN M.G., CAMNASIO M., RIBOLDI L., BERTAZZI P.A.: *Mortality caused by pleural mesothelioma in the 1979-1983 lustre in Italy regarding provinces and single local health districts*, in *Med. Lav.* 1989; 80: 148-154.

- [3] FACCHINI U., BRANZAGLIA P., LUDWIG N., RIBOLDI L., BERTAZZI P.A.: *Rischio amianto: uno studio sui certificati di morte per mesotelioma della pleura, anni 1969-1988*, in *Acta Oncologica* 1993; 14: 221-231.
- [4] MASTRANTONIO M., BELLI S., BINAZZI A., CARBONI M., COMBA P., FUSCO P., GRIGNOLI M., IAVARONE I., MARTUZZI M., NESTI M., TRINCA S., UCCELLI R.: *La mortalità per tumore maligno della pleura nei comuni italiani, 1988-1997, Rapporti ISTI-SAN* 2002; 02/12.
- [5] FAZZO L., DE SANTIS M., MINELLI G., BRUNO C., ZONA A., MARINACCIO A., CONTI S., COMBA P.: *Pleural mesothelioma mortality and asbestos exposure mapping in Italy*, in *Am. J. Ind. Med.* 2012; 55: 11-24.
- [6] REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA, SERVIZIO SANITARIO REGIONALE, AGENZIA REGIONALE DELLA SANITÀ: *Registro Tumori Regionale, dati di incidenza 1995-1998*, 2002.
- [7] BIDOLI E., DE DOTTORI M., SERRAINO D., VICARIO G., ZANIER L.: *Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia, dati di incidenza 1999-2003*, 2007.
- [8] *Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia*, disponibile su <http://www.ars.sanita.fvg.it/InfoCMS/RepositPubbl/table10/142/Allegati/Rischio%20tumori.pdf>.
- [9] BIRRI S., BIDOLI E., ZUCCHETTO A., DAL MASO L., ZANIER L., SERRAINO D.: *I tumori in Friuli Venezia Giulia. Dati di incidenza, sopravvivenza e prevalenza: aggiornamento al 2007*, Settembre 2011; disponibile su <http://www.cro.sanita.fvg.it/>.
- [10] DE ZOTTI R., BARBATI G., NEGRO C.: *Riscontri autoptici e placche pleuriche nel Registro Mesoteliomi della Regione Friuli Venezia Giulia*, in *Med. Lav.* 2013; 104: 55-66.
- [11] BIANCHI C., BROLLO A., BITTESINI L.: *Mesotelioma da asbesto nel territorio di Monfalcone*, in *Pathologica* 1981; 73: 649-655.
- [12] BIANCHI C., BROLLO A., BITTESINI L.: *Malignant mesothelioma of the pleura in Monfalcone (Italy)*, in CALDAROLA L., POCCHIARI F., MINARDI F., PIERI L., PERINO G., MALTONI C., CARRETTI D.: *Epidemiologia in Oncologia*, Bologna, Monduzzi Editore 1986: 143-151.
- [13] BIANCHI C., BROLLO A., BITTESINI L., RAMANI L.: *Mesotelioma pleurico da asbesto nel territorio di Monfalcone*, in PAROLARI G., GHERSON G., CRISTOFOLINI

A., MERLER E.: *Il rischio neoplastico da amianto nei luoghi di lavoro e nell'ambiente di vita*, Verona, Bi & Gi Editori 1987: 245-250.

[14] BIANCHI C., BROLLO A., BITTESINI L., RAMANI L.: *Asbestos exposure in pleural and pulmonary tumors: a study of 160 cases*, in *Preprints of International Conference on Ergonomics, Occupational Safety and Health and the Environment, Vol. 2*, Beijing (China), 24-28 October 1988: 835-843.

[15] BIANCHI C., BROLLO A., RAMANI L.: *Malignant pleural mesothelioma in Monfalcone, Italy*, in *Proceedings of the VII International Pneumoconioses Conference, Part II*, US Department of Health and Human Services 1990: 1441-1445.

[16] BIANCHI C., BROLLO A., RAMANI L., ZUCH C.: *Mesotelioma maligno asbesto-correlato nel territorio di Monfalcone*, in BUSELLI R., CRISTAUDO A., FERRANTE S., PAOLI M.: *Atti del Convegno Nazionale "Mesoteliomi maligni ed esposizioni professionali ad amianto"*, Sarzana, Epigrafica snc 1992; 74-79.

[17] BIANCHI C., BROLLO A., RAMANI L., ZUCH C.: *Asbestos exposure in pulmonary and pleural malignancies. A study of 307 cases*, in HURYCH J., LESAGE M., DAVID A.: *Proceedings "Eighth International Conference on Occupational Lung Diseases"*, Vol. I, Prague 14-17 September 1992; 335-340.

[18] BIANCHI C., BROLLO A., RAMANI L., ZUCH C.: *Asbestos-related mesothelioma in Monfalcone, Italy*, in *Am. J. Ind. Med.* 1993; 24: 149-160.

[19] BIANCHI C., BROLLO A., RAMANI L., ZUCH C.: *Pleural plaques as risk indicators for malignant pleural mesothelioma: a necropsy-based study*, in *Am. J. Ind. Med.*, 1997; 32: 445-449.

[20] BIANCHI C., BROLLO A., RAMANI L., ZUCH C.: *Malignant mesothelioma of the pleura in Monfalcone, Italy: trend of an epidemic*, in MORAES M., BRENTANI R., BEVILACQUA R. (eds.): *17<sup>th</sup> International Cancer Congress*, Monduzzi Editore, Bologna 1998; 679-682.

[21] BIANCHI C., BROLLO A., RAMANI L., BIANCHI T.: *Malignant mesothelioma of the pleura in Monfalcone, Italy. A 23-year monitoring in an area at high incidence*, in *Eur. J. Oncol. Library*, 2004; 3: 49-58.

[22] BIANCHI C., BROLLO A., RAMANI L., BIANCHI T., GIARELLI L.: *Asbestos exposure in malignant mesothelioma of the pleura: a survey of 557 cases*, in *Ind. Health* 2001; 39: 161-167.

- [23] BIANCHI C., BIANCHI T.: *Malignant pleural mesothelioma in Italy*, in *Indian J. Occup. Environ. Med.* 2009; 13: 80-83.
- [24] SMITH N.J., NAYLOR B.: *A method for extracting ferruginous bodies from sputum and pulmonary tissue*, in *Am. J. Clin. Pathol.* 1972; 58: 250-254.
- [25] BIANCHI C., BROLLO A., MINIUSI C., BITTESINI L.: *Asbestos exposure in the Monfalcone area. A social and pathological study of 100 autopsy cases*, in *Tumori* 1981; 67: 279-282.
- [26] BIANCHI C., BROLLO A., BITTESINI L.: *Asbestos exposure in the Monfalcone shipyard area (Italy). A study based on a necropsy series*, in: *Xth World Congress on the Prevention of Occupational Accidents and Diseases*, Ottawa-Hull, Canada, 1983; 81-85.
- [27] BIANCHI C., BROLLO A., BITTESINI L., RAMANI L.: *Asbestos exposure in the Monfalcone shipyard area (Italy)*, in: *Atti del Congresso Internazionale su "Rischio da esposizione professionale nell'ambiente portuale"*, Genova 3-5 ottobre 1984; 128-135.
- [28] BIANCHI C., BROLLO A., BITTESINI L., RAMANI L.: *Esposizione all'asbesto nel territorio di Monfalcone*, in *Riv. Inf. Mal. Prof.* 1986; 73: 275-282.
- [29] BIANCHI C., BROLLO A., RAMANI L.: *Hyaline pleural plaques and asbestos exposure*, in *Proceedings of the VII International Pneumoconioses Conference, Part II*, US Department of Health and Human Services 1990; 919-923.
- [30] BIANCHI C., BROLLO A., RAMANI L., BERTÈ R.: *Exposure to asbestos in Monfalcone, Italy. A necropsy-based study*, in RIBOLI E., DELENDI N. (Eds.): *IARC Scientific Publications n° 112. Autopsy in Epidemiology and Medical Research*, International Agency for Research on Cancer, Lyon 1991; 127-140.
- [31] BIANCHI C., BROLLO A., RAMANI L., ZUCH C.: *Prevalence of pleural plaques in monitoring of asbestos exposure*, in: *"Maitriser le Risque au Poste de Travail", Actes du IVe colloque Internationale du Comité de Recherche de l'Association Internationale de la Sécurité Sociale*, Strasbourg 22-23 Octobre 1992, Presse Universitaire de Nancy, 1993 ; 192-195.
- [32] BIANCHI C., BROLLO A., RAMANI L.: *Asbestos exposure in a shipyard area, Northeastern Italy*, in *Ind. Health* 2000; 38: 301-308.
- [33] BIANCHI C., RIZZI C., VALANTIG A., COLONNA M.: *Placche ialine della pleura nell'area di Gorizia (abstract)*, in *Pathologica* 1995; 87: 428.

- [34] BIANCHI C., BROLLO A., RAMANI L., ZUCH C.: *Placche ialine della pleura: indicatore di rischio per carcinoma del polmone e mesotelioma maligno della pleura (abstract)*, in *Pathologica* 1996; 88: 395.
- [35] BIANCHI C., BIANCHI T.: *Pleural plaques: the pathologist point of view*, in: *VII Meeting of the International Mesothelioma Interest Group (I.M.I.G.) "How advanced technology and new drugs are changing the perspectives of patients with MM"*, Brescia, June 24-26 2004; 169.
- [36] REID A., DE KLERK N., AMBROSINI G., OLSEN N., PANG S.C., MUSK A.W.: *The additional risk of malignant mesothelioma in former workers and residents in Wittenoom with benign pleural disease or asbestosis*, in *Occup. Environ. Med.*, 2005; 62: 665-669.
- [37] PAIRON J.C., LAURENT F., RINALDO M., CLIN B., ANDUJAR P., AMEILLE J., BROCHARD P., CHAMMINGS S., FERRETTI G., GALATEAU-SALLÉ F., GISLARD A., LETOURNEUX M., LUC A., SCHORLÉ E., PARIS C.: *Pleural plaques and the risk of pleural mesothelioma*, in *J. Natl. Cancer Inst.*, 2013; 105: 293-301.
- [38] BIANCHI C., BIANCHI T.: *Shipbuilding and mesothelioma in Monfalcone, Italy*, in *Indian J. Occup. Environ. Med.*, 2012; 16: 14-17.
- [39] BIANCHI C., BIANCHI T.: *Mesothelioma among shipyard workers in Monfalcone, Italy*, in *Indian J. Occup. Environ. Med.*, 2012; 16: 119-123.
- [40] BIANCHI C., BIANCHI T.: *Cantieri navali e mesotelioma nell'area di Monfalcone. Evoluzione dell'epidemia*, in *Eur. J. Oncol.*, 2012; 17: 43-48.
- [41] IARC: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A review of Human carcinogens: Metals, arsenic, dusts, and fibres*, Lyon, WHO, IARC 2012; 100 C.
- [42] HARDING A.H., DARNTON A., OSMAN J.: *Cardiovascular disease mortality among British asbestos workers (1971-2005)*, in *Occup. Environ. Med.*, 2012; 69: 417-421.
- [43] GIARELLI L., BIANCHI C.: *Host factors in asbestos-related mesothelioma*, in *Eur. J. Oncol.*, 1999; 4: 541-543.
- [44] BIANCHI C., BIANCHI T.: *Susceptibility and resistance in the genesis of asbestos-related mesothelioma*, in *Indian J. Occup. Environ. Med.*, 2008; 12: 57-60.

- [45] WAGNER J.C., SLEGGES C.A., MARCHAND P.: *Diffuse pleural mesotelioma and asbestos exposure in the north western Cape Province*, in *Br. J. Ind. Med.*, 1960; 17: 260-271.
- [46] BIANCHI C., BROLLO A., RAMANI L., BIANCHI T., GIARELLI L.: *Familial mesothelioma of the pleura. A report of 40 cases*, in *Ind. Health*, 2004; 42: 235-239.
- [47] ASCOLI V., CAVONE D., MERLER E., BARBIERI P.G., ROMEO L., NARDI F., MUSTI M.: *Mesothelioma in blood related subjects: report of 11 clusters among 1954 Italy cases and review of the literature*, in *Am. J. Ind. Med.*, 2007; 50: 357-369.
- [48] DE KLERK N., ALFONSO H., OLSEN N., REID A., SLEITH J., PALMER L., BERRY G., MUSK A.B.: *Familial aggregation of malignant mesothelioma in former workers and residents of Wittenoom, Western Australia*, in *Int. J. Cancer*, 2013; 132: 1423-1428.
- [49] BIANCHI C, BIANCHI T, RAMANI L.: *Malignant mesothelioma of the pleura and other malignancies in the same patient*, in *Tumori* 2007; 93: 19-22.