



review - stato dell'arte

L'asbesto e la pleura*

Una review

David W. Cugell, MD, FCCP; David W. Kamp, MD

(CHEST Edizione Italiana 2004; 2:54-68)

Parole chiave: asbesto; produzione d'asbesto; danno del DNA; mesotelioma; placca; pleura; calcificazione pleurica; fibrosi pleurica; politica pubblica; specie reattive dell'azoto; specie reattive dell'ossigeno; atelettasia rotonda; virus-40 della scimmia

Abbreviazioni: EPA = Agenzia di Protezione Ambientale; RNS = specie reattive dell'azoto; ROS = specie reattive dell'ossigeno; SV-40 = virus-40 della scimmia

Malgrado siano noti i rischi per la salute dell'asbesto e l'imposizione, a partire dal 1971, di limiti di esposizione sempre più ristretti, è in aumento la prevalenza di pazienti con alterazioni pleuriche attribuibili all'esposizione all'asbesto. Indagini condotte negli Stati Uniti e in Europa hanno mostrato un raddoppio della prevalenza di alterazioni pleuriche, tra cui il mesotelioma, nel periodo compreso dal 1971 al 1975 e il 2000.¹⁻⁴ Recentemente l'opinione pubblica ha avuto notizia tramite i giornali di importanti azioni giudiziarie di categoria e del fallimento di numerose compagnie industriali "vecchio-stile".^{5,6}

Esistono diverse concezioni non corrette riguardo l'asbesto, in gran parte attribuibili alla scarsa conoscenza della lunga latenza – l'intervallo tra la prima esposizione e le successive conseguenze biologiche – che varia da circa un anno per alcuni casi di versamento pleurico a ≥ 40 anni per il mesotelioma. Tra la gente esiste un timore diffuso, attribuibile alla

scarsa conoscenza, tale da pensare che un'esposizione casuale, come il camminare vicino a un luogo di demolizione o entrare in un edificio scolastico in riparazione, rappresenti un rischio significativo per la salute del passante o dell'alunno della scuola. La preoccupazione generale è aumentata recentemente a causa di eventi come i disastri naturali o gli attacchi terroristici che producono grandi quantità di polvere. Le malattie dell'asbesto sono generalmente dose-dipendenti. Rimane tuttora controverso il livello di esposizione "sicuro", cioè quello che non causa una malattia specifica, a causa delle difficoltà nel quantificare l'esposizione, della persistenza variabile delle fibre di asbesto nei tessuti, delle discrepanze fra intervallo trascorso dalla prima esposizione e manifestazioni della malattia correlata all'asbesto, più la variabile suscettibilità interindividuale alla malattia. Negli Stati Uniti, il limite d'esposizione è di 0,1 fibre per centimetro cubico.

È a livello della superficie pleurica che si riscontrano più spesso gli effetti di una pregressa esposizione all'asbesto. Ci sono quattro tipi di reazioni pleuriche benigne: (1) versamenti; (2) placche, aree di fibrosi locale della pleura parietale; (3) fibrosi pleurica diffusa, fibrosi estesa della pleura viscerale, spesso con la fusione delle due superfici pleuriche; e (4) atelettasia rotonda che si verifica quando un'area di fibrosi della pleura viscerale si estende al parenchima e priva di aria una porzione del polmone. C'è anche il mesotelioma, una neoplasia maligna primitiva della pleura (e occasionalmente del peritoneo). Altre conseguenze dell'esposizione all'asbesto sono l'asbestosi, che è la fibrosi del parenchima polmonare, e il carcinoma broncogeno.

L'esposizione alle fibre di asbesto differisce per molti ordini di grandezza tra i soggetti con esposizione occupazionale e i membri delle loro famiglie; gli impiegati di altri tipi di produzione, gli addetti alle costruzioni, gli addetti alla manutenzione di macchinari o i minatori; e le persone che risiedono vicino alle fabbriche di lavorazione dell'asbesto o gli operai delle maggiori industrie. Coloro i quali vivono e lavorano in ambienti rurali sono generalmente considerati non soggetti ad esposizione, purché non ci siano depositi significativi di asbesto nel terreno

*Dalla Feinberg School of Medicine, Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Northwestern University and The Veterans Administration Chicago Health Care System, Lakeside Division, Chicago, IL, USA.

Parzialmente supportato dal Veterans Administration Merit Award (Dott. Kamp).

Manoscritto ricevuto il 10 ottobre, 2002; revisione accettata il 17 luglio 2003.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: David W. Cugell, MD, FCCP, Rehabilitation Institute, 345 E Superior St, Room 354, Chicago, IL 60611; e-mail: mymble@northwestern.edu

(CHEST 2004; 125:1103-1117)

locale, cosa che non può essere sempre nota con certezza. Questi differenti tipi di esposizione sono stati classificati come esposizione primaria (occupazionale), familiare (membri della famiglia di soggetti esposti occupazionalmente),⁷ stanziale (per esempio, coloro i quali lavorano vicino a installatori di isolanti), ed ambientale (fonti naturali).

Questa rassegna rappresenta una raccolta di informazioni storiche, rilievi clinici, illustrazioni dei principali reperti radiologici, degli attuali studi sui meccanismi patogenetici e delle implicazioni dell'esposizione all'asbesto sulla politica pubblica. Ulteriori informazioni riguardo alle caratteristiche specifiche delle malattie correlate all'asbesto sono disponibili nelle fonti bibliografiche selezionate.

STORIA, MINERALOGIA E GEOGRAFIA

Fin dagli albori dell'era cristiana, vi sono stati sporadici riferimenti ad oggetti e materiali con proprietà uniche di resistere al fuoco, misteriosi e con un alone di soprannaturale. Indumenti tessuti con fibre d'asbesto, note come "lana di vetro", vengono descritti in testi antichi come magici perché potevano essere lanciati nel fuoco e recuperati intatti.⁸ La parola *asbesto* deriva dal termine greco che sta per inestinguibile o insaziabile, ed è comparsa per la prima volta nel linguaggio inglese nel tardo 1300 (Oxford English Dictionary). Nel 1700, sono comparsi oggetti fatti con asbesto, come gli stoppini per le lampade ad olio, fabbriche per la trasformazione dell'asbesto in indumenti e sono stati prodotti i primi fogli di asbesto, ma la vera e propria produzione industriale non è iniziata prima della metà del

1850. La rivoluzione industriale e l'adattamento su larga scala dell'energia del vapore ha causato un drastico incremento della domanda. Le prime grandi riserve di asbesto sono state scoperte in Canada e in Sud Africa. Nel diciannovesimo secolo, altre fonti sono state scoperte in Italia, Russia, Cina e negli Stati Uniti. Il Canada è al momento il più grande fornitore al mondo.⁹

Nel 1876, Henry Johns di Brooklyn, NY, brevettò un cappello a cilindro fatto di asbesto, carta e feltro. Il fuoco era il principale pericolo a quell'epoca, particolarmente nei centri urbani più affollati, e le proprietà ignifughe dei materiali fatti d'asbesto erano una comodità e l'impresa di Mr. Johns (più tardi Johns-Manville) ebbe molto successo. L'uso dell'asbesto è aumentato progressivamente nella prima metà del ventesimo secolo con un ulteriore rapido incremento durante e dopo la II Guerra Mondiale (Figura 1). Man mano che gli effetti negativi per la salute sono diventati noti, sono stati imposti dagli organi regolatori dei controlli sull'esposizione. Negli Stati Uniti, il limite iniziale di esposizione fu stabilito nel 1971 a 5 fibre per centimetro cubico, ridotto a 2 fibre per centimetro cubico nel 1976, a 0,5 fibre per centimetro cubico nel 1983, e a 0,1 fibre per centimetro cubico nel 1994.¹⁰ Dopo di che, l'uso dell'asbesto è declinato drasticamente negli Stati Uniti così come si era affermato, dal picco di 803000 tonnellate nel 1973 a 16000 tonnellate del 1998.⁹

Un medico britannico, il Dott. Montague Murray, è generalmente considerato il primo ad aver diagnosticato un caso mortale di malattia correlata all'asbesto, un caso di asbestosi. Sebbene le sue osservazioni fossero note a diverse commissioni d'inchiesta fin

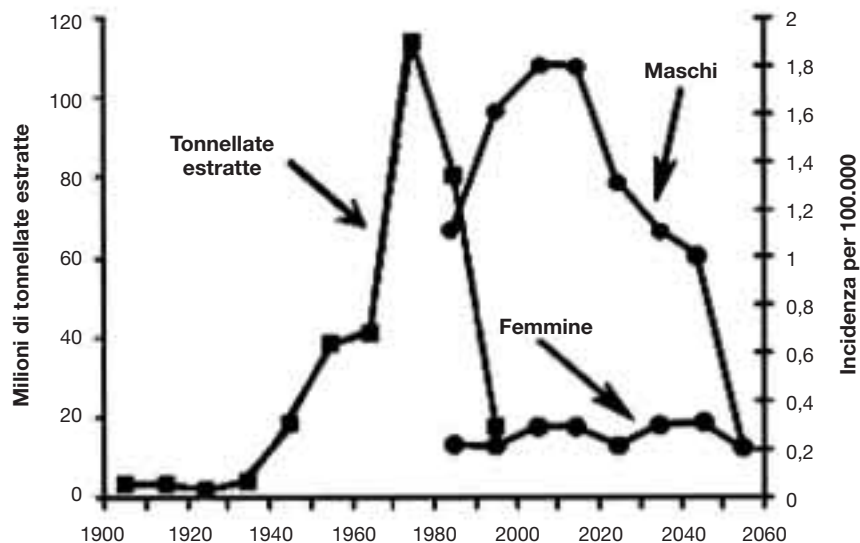


FIGURA 1. Produzione d'asbesto ed incidenza del mesotelioma: la produzione d'asbesto negli Stati Uniti nell'ultimo secolo e l'incidenza del mesotelioma dal 1980 proiettata al 2055. Non sono state considerate le importazioni di asbesto che aumenterebbero in maniera sostanziale la quantità di asbesto utilizzato. Ristampata con il permesso di Price.⁴

dal 1899,¹¹ non sono state pubblicate fino al 1907,¹² ma solo negli anni '20 comparvero altri rapporti. Nel 1930, Merewether e Price¹³ hanno pubblicato i risultati di un'indagine su 363 operai d'industria in Inghilterra di cui più di un quarto presentava segni di asbestosi. Questo articolo ha stabilito con certezza i rischi polmonari dell'esposizione all'asbesto. Un risultato molto significativo del rapporto di Merewether è stato l'adozione nel 1931 in Gran Bretagna di regolamenti di controllo dell'esposizione alle polveri.¹⁴ Essi non sono stati adottati negli Stati Uniti fino al 1971. Sebbene la correlazione tra asbesto e cancro al polmone fosse già stata riconosciuta in Germania nel 1943,¹⁵ negli Stati Uniti lo fu solo dal 1955, e fino al 1960 non era ancora ben accertata la connessione con il mesotelioma.¹⁶

Il termine *asbesto* si riferisce ad un gruppo di minerali: silicati idrati-cristallini che esistono in forma fibrosa. È la struttura simile ad una fibra, assieme alla composizione chimica del materiale, che rappresenta la base per il loro ampio impiego commerciale. L'asbesto si presenta in un due tipi di forme: serpentina e anfibolo. Il crisotilo è l'unica forma serpentina dell'asbesto, mentre esistono diverse forme di anfiboli. Le fibre di crisotilo sono lunghe, ondulate e flessibili, mentre le fibre di anfibolo sono corte, diritte e rigide. I principali anfiboli impiegati commercialmente sono stati l'amosite, la crocidolite e – in minor misura – l'antofillite. Gli anfiboli non commerciali come la tremolite e l'actinolite, insieme ad uno zeolite fibroso chiamato erionite, sono morfologicamente simili ma differiscono dagli anfiboli commerciali chimicamente e sono presenti in superficie in concentrazioni notevoli in terreni di vari Paesi, come Afghanistan,¹⁷ Bulgaria,¹⁸ Finlandia,¹⁹ Cecoslovacchia,²⁰ Grecia²¹ e Turchia,²² per citarne alcuni. Si possono registrare esposizioni consistenti fra gli abitanti di questi luoghi. Negli Stati Uniti, l'esposizione alla tremolite si può osservare fra i lavoratori del talco,²³ della vermiculite²⁴ e di altri prodotti. Dal 90 al 95% di tutti i tipi di asbesto impiegati negli Stati Uniti sono stati crisotilo. A causa delle sue proprietà chimiche e fisiche, la forma serpentina dell'asbesto è la più adeguata per creare tessuti e altri oggetti flessibili. Gli anfiboli hanno una stabilità chimica e fisica superiore e sono stati utilizzati per produrre tubi di fibrocemento, piastrelle e – quando miscelati con il crisotilo – una vasta gamma di prodotti per frizioni, guarnizioni, materiali da copertura, isolanti e materiali ignifughi.

ESPOSIZIONE, CLEARANCE, FUMO, LATENZA, SOGLIA

Le fibre d'asbesto penetrano nell'organismo tramite il contatto con la pelle, per ingestione o per inalazione. Quando le fibre grezze d'asbesto vengono maneggiate impunemente, si sviluppano talvolta negli operai i "corni d'asbesto", aree localizzate sulle

mani di crescita epidermica esuberante a causa della deposizione intradermica di fibre d'asbesto. Questa manifestazione dell'esposizione all'asbesto è ormai di solo interesse storico. Per la maggior parte delle persone, l'asbesto è innocuo se ingerito. Nei comuni con tubi per la distribuzione dell'acqua di fibrocemento, e quindi una più alta concentrazione di fibre d'asbesto nell'acqua potabile rispetto ad altre comunità con altri tipi di tubi, non sono state riscontrate differenze nelle frequenze di malattie correlate all'asbesto.^{25,26} Tuttavia, i lavoratori con una massiccia esposizione industriale probabilmente ingeriscono grandi quantità di fibre d'asbesto, e ciò potrebbe contribuire allo sviluppo del mesotelioma peritoneale.

Al giorno d'oggi, quasi tutti gli effetti avversi alla salute prodotti dall'asbesto sono dovuti all'inalazione di fibre in concentrazioni sufficienti a sovrappassare le normali difese polmonari e i meccanismi di clearance. Le fibre veicolate dall'aria sono trasportate assieme al flusso di aria inspirata e impattano sul rivestimento mucoso dei bronchioli più piccoli. I depositi tissutali delle fibre sono generalmente legati all'esposizione cumulativa.²⁷ Le fibre di crisotilo sono meno nocive degli anfiboli, in parte perché esse vengono distrutte ed eliminate dal polmone.²⁷ Studi su animali^{28,29} mostrano chiaramente che il fumo di sigaretta aumenta la deposizione di fibre d'asbesto.

Le malattie legate all'asbesto hanno lunghi periodi di latenza, tranne i versamenti pleurici che possono comparire da entro un anno fino a ≥ 20 anni dalla prima esposizione^{30,31} (Figura 2). Brevi ma intense esposizioni sono sufficienti per causare malattia, ma possono passare molti anni, in cui si è più o meno esposti, prima che essa diventi manifesta. I più lunghi periodi di latenza, ≥ 40 anni, si osservano con il mesotelioma. È controverso se esista una soglia minima di esposizione all'asbesto che non aumenti il rischio di neoplasie.³²⁻³⁵ Le frequenze di mesotelioma e tumore polmonare variano per diversi ordini di grandezza tra i soggetti con massiccia esposizione occupazionale durante la propria vita rispetto ai non esposti (vedi sezione "Mesotelioma"). L'esposizione a bassi livelli, ad esempio negli edifici pubblici, probabilmente non rappresenta alcun rischio aggiuntivo per la salute oltre quello a cui ognuno può essere esposto respirando aria atmosferica.^{36,37} Tuttavia, è molto difficile ottenere informazioni attendibili riguardo l'esposizione a lungo termine a basse dosi.

VERSAMENTI PLEURICI

I versamenti pleurici dovuti all'esposizione all'asbesto variano da una manifestazione completamente asintomatica, con risoluzione o obliterazione dell'angolo costofrenico come unico esito, fino ad una pleurite attiva, infiammatoria con febbre, dolore pleurico tipico e un cospicuo accumulo di liquido pleurico ematico. I sintomi non differiscono da

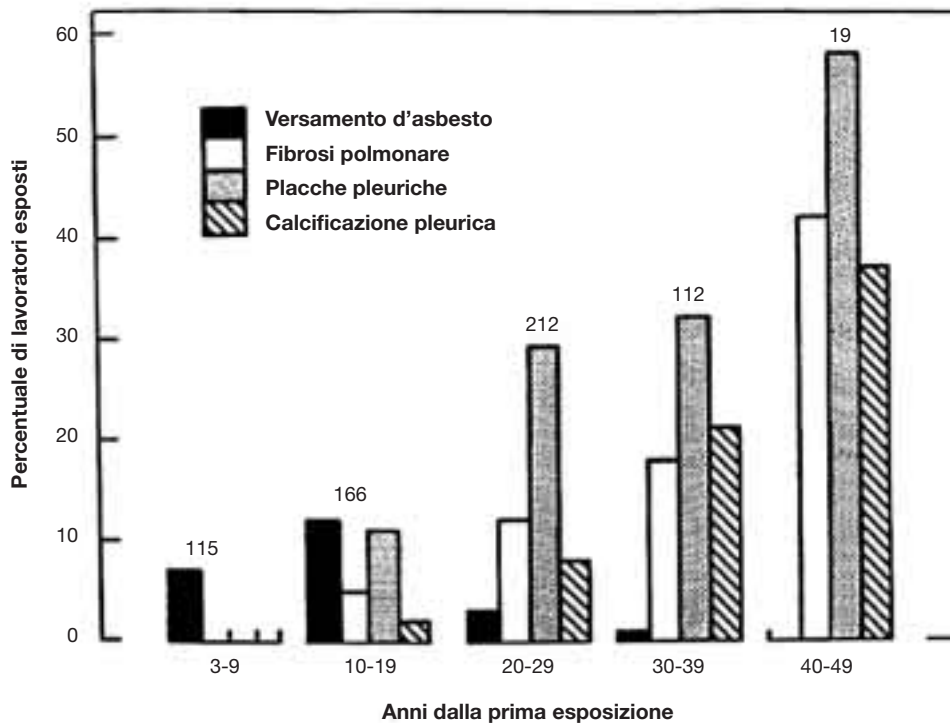


FIGURA 2. Il periodo di latenza: alterazioni pleuriche in 624 lavoratori dell'industria esposti all'asbesto. Sono mostrate le manifestazioni differenti in base al tempo trascorso dalla prima esposizione. Il numero al di sopra di ciascun gruppo rappresenta il numero di lavoratori con intervalli di latenza specificati in basso nel grafico. Riprodotta con il permesso di Epler e coll.³⁰

quelli di altre forme di pleurite acuta, compresa un po' di dispnea. La velocità di eritrosedimentazione è spesso elevata, ma è rara un'alta temperatura corporea.³⁸ I versamenti di solito sono unilaterali, ma possono essere bilaterali e occasionalmente si riducono da un lato per ripresentarsi dall'altro.³¹ La conta degli eosinofili nel liquido pleurico supera i valori normali in circa un terzo dei pazienti.³¹ Il liquido di solito rispecchia i criteri di Light³⁹ per gli essudati. I corpi d'asbesto (fibre d'asbesto rivestite da un involucro proteico contenente ferro) si riscontrano raramente nel liquido pleurico; essi si possono occasionalmente ritrovare nel tessuto pleurico e sono frequentemente presenti nel tessuto polmonare sottostante.⁴⁰

La modalità di "imaging" più sensibile per visualizzare il liquido pleurico è la TC del torace. La RM è utile per distinguere le lesioni della parete toracica e della pleura viscerale dagli accumuli di liquido, ma è di utilità limitata nella valutazione dei pazienti con liquido pleurico libero.⁴²

Un versamento pleurico inspiegabile dovrebbe essere sottoposto ad esame chimico, batteriologico e citologico. Tranne nel caso in cui i riscontri siano diagnostici, e non vi siano controindicazioni, dovrebbe essere effettuata una biopsia. Un versamento pleurico può essere attribuito all'asbesto solo nel caso in cui vi sia una storia di esposizione all'asbesto e tutte le altre cause, in particolare una neoplasia, siano state escluse. Ciò richiede periodi di osservazione di

2-3 anni. In un lavoro è stata notata una prevalenza a sinistra in 11 casi su 15,⁴³ come in un altro studio³¹ in 40 versamenti su 73 che si sono verificati in 60 pazienti. I versamenti spesso si riassorbono lentamente e spontaneamente in un periodo di diversi mesi.⁴⁴

I versamenti pleurici dell'asbesto non hanno specifiche implicazioni prognostiche riguardo al successivo sviluppo di placche pleuriche o di mesotelioma. I versamenti sono frequenti nelle prime fasi del mesotelioma e può essere molto difficile distinguerli dai versamenti benigni. Non sono stati riscontrati casi di mesotelioma in un gruppo di 22 pazienti con versamento pleurico d'asbesto prolungando il follow-up fino a 17 anni.³⁸ In un altro gruppo di 12 pazienti il mesotelioma si è verificato in un paziente 9 anni dopo il suo primo versamento documentato.⁴⁵

PLACCHE PLEURICHE, CIRCOSCRITTE

Placche pleuriche circoscritte o localizzate sono considerate da alcuni come marker di benignità di una precedente esposizione all'asbesto, mentre altri credono che esse causino alterazioni funzionali, indichino un deficit immunitario e siano precursori di una futura neoplasia.⁴⁶⁻⁴⁸ Le placche circoscritte sono aree distinte di fibrosi tissutale limitata alla pleura parietale, mentre l'ispessimento pleurico diffuso o la fibrosi pleurica sono molto più estesi e di solito si prolungano agli angoli costofrenici; inoltre,

le superfici pleuriche viscerali e parietali sono spesso fuse. Entrambi i tipi di ispessimento pleurico sono relativamente acellulari e possono coesistere.

Le placche sono spesso un riscontro occasionale alla radiografia del torace. Occupano aree irregolari, distinte, sulla pleura parietale. L'area coinvolta può essere chiaramente visibile (Figura 3, *destra, C*) o le placche possono ricoprire la maggior parte della pleura parietale e la superficie superiore del diaframma (Figura 4, *centro, B e destra, C*). All'esame macroscopico, esse hanno un aspetto bianco, ruvido, originano dalla superficie interna di una costa e si estendono attraverso i muscoli intercostali adiacenti. I corpi d'asbesto non si riscontrano generalmente nel tessuto della placca, ma possono essere visibili fibre d'asbesto che sono prive dell'involucro proteico.⁴⁹

Le placche più piccole sono spesso difficili da distinguere, in particolare se la tecnica radiografica non è ottimale. Le radiografie del torace adatte a rilevare il dettaglio parenchimale sono spesso non ottimali per la visualizzazione della pleura, particolarmente nei pazienti obesi. Alcuni referti radiologici si basano su una singola proiezione postero-anteriore; altri comprendono anche radiogrammi laterali e/o obliqui che possono rilevare placche non visibili nella proiezione postero-anteriore. La referenziazione varia anche se la lettura viene fatta da uno o

più radiologi. I referti attuali, se basati sulla radiologia digitale⁵⁰ o su scansioni TC del torace, non possono essere paragonati ai vecchi basati esclusivamente sulla radiografia convenzionale. Gli ultrasuoni non svolgono alcun ruolo nel distinguere le placche pleuriche, sebbene siano molto utili nell'identificare il liquido pleurico. La RM può essere utile nel rilevare un'atelettasia rotonda,⁴² ma è di limitato valore nel definire le placche o una fibrosi pleurica diffusa.

La frequenza con cui le placche pleuriche si presentano in differenti popolazioni è molto variabile. Si riscontrano invariabilmente con maggiore frequenza in soggetti di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile e aumentano di frequenza con l'aumentare dell'età.⁵¹ In un ampio gruppo di autopsie,⁵¹ effettuato in un ospedale che serve una regione di Glasgow, Scozia, sita vicino a grandi cantieri navali, sono state identificate nel 51,2% degli uomini con ≥ 70 anni. Questo è con tutta probabilità dovuto alla velocità estremamente bassa con cui procede la formazione delle placche (Figura 5), al numero di anni di esposizione occupazionale e possibilmente ambientale senza il beneficio di una protezione respiratoria o di controlli della qualità dell'aria e all'età della coorte di pazienti. La relazione dose-risposta per la formazione di placche è alta-

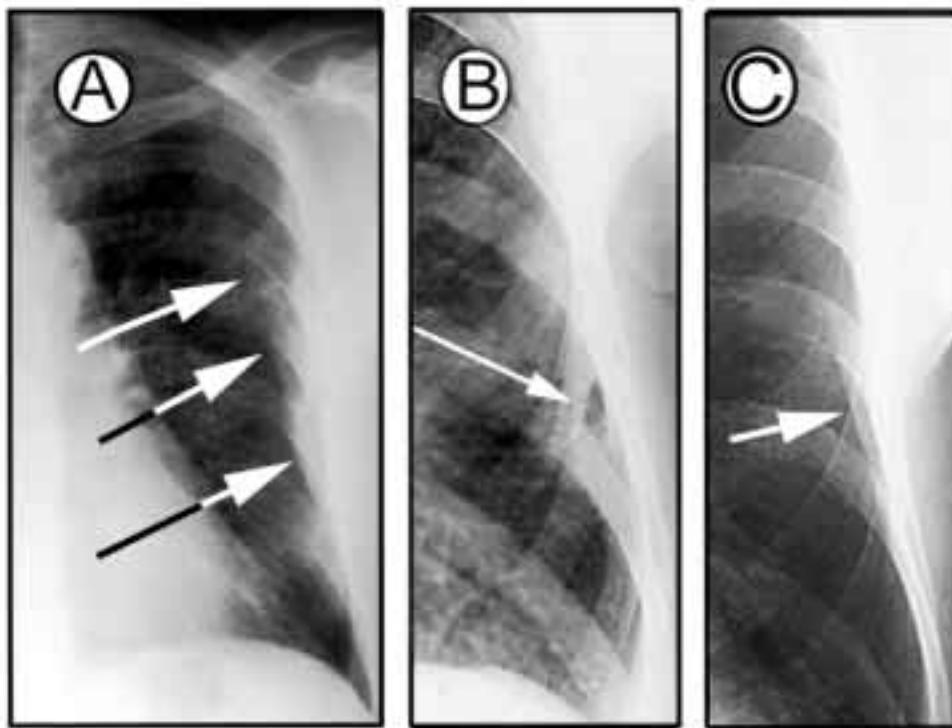


FIGURA 3. Placca della parete toracica laterale e alcuni riscontri radiologici simili dovuti ad altre cause. *Sinistra, A*: Fasci del muscolo serrato anteriore. *Centro, B*: Inserzioni del muscolo obliquo esterno. *Destra, C*: Minima placca della parete toracica laterale, che assomiglia da vicino all'ombra d'accompagnamento della costa. Queste opacità sono dovute principalmente al grasso e anche al tessuto muscolare che sovrasta la pleura periferica.

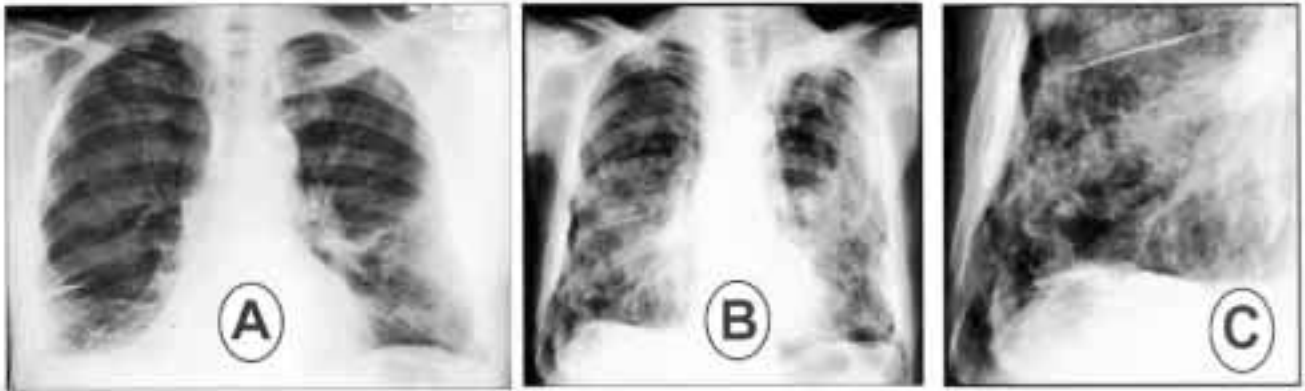


FIGURA 4. Sinistra, A: Ispessimento pleurico diffuso o fibrosi pleurica. Si osservi l'obliterazione dell'angolo costofrenico, l'ispessimento pleurico interlobare e l'estensione della fibrosi pleurica all'apice di sinistra. Centro, B: Placche pleuriche molto estese con calcificazione della pleura nella parete toracica laterale, nella scissura minore e sul diaframma. L'angolo costofrenico è risparmiato. Destra, C: Visione da vicino della metà inferiore dell'emitorace destro al centro, B.

mente variabile dato l'ampio intervallo di concentrazioni di fibre riscontrate nel tessuto polmonare e l'incertezza sull'esposizione. Se si utilizzano radiografie del torace standard non è certo il rilevamento delle placche. Non ne viene rilevata una buona percentuale che invece si osserva all'autopsia⁵² o in scansioni TC,²³ ed è vero anche il contrario: le placche descritte dai radiologi possono non riscontrarsi all'autopsia. Ciò è dovuto in parte all'errata interpretazione di immagini prodotte dai depositi di grasso subpleurico, vecchie fratture costali e fasci muscolari.⁵³ Il grasso subpleurico crea opacità uniformi, lisce, bilaterali e simmetriche, mentre le placche pleuriche sono irregolari e, sebbene spesso bilaterali, sono raramente simmetriche. Esse si sviluppano generalmente nei due terzi inferiori del torace e nei due terzi esterni del diaframma. Il muscolo serrato anteriore e l'obliquo esterno possono essere interpretati erroneamente come placche, ma presentano un orientamento obliquo diversamente dalla direzione tipica delle placche pleuriche (Figura 3). Le ombre associate (Figura 3, destra, C) dovute principalmente al tessuto adiposo sono frequentemente confuse con placche pleuriche precoci localizzate. Le scansioni TC ad alta risoluzione sono di gran lunga superiori ad ogni altro metodo di "imaging" per rilevare placche pleuriche. Con le pellicole digitali, e in particolare con le scansioni TC, il contrasto e la densità possono essere corretti per una migliore visualizzazione delle superfici pleuriche.

Per studi epidemiologici, è stato creato un sistema di classificazione delle anomalie pleuriche e parenchimali delle pneumoconiosi, noto come sistema dell'International Labor Organization. Viene utilizzato anche per la diagnosi, sebbene non sia stato proposto per questo scopo. Sono necessari un gruppo di radiogrammi standard di riferimento, rispetto ai quali viene confrontata la radiografia del lavora-

tore.⁵⁴ È necessario anche valutare la qualità della radiografia. Una radiografia di scarsa qualità è più facilmente interpretabile come anomala rispetto ad una di buona qualità.⁵⁵ L'accordo fra osservatori è anche dipendente dalla prevalenza delle anomalie nella popolazione sotto controllo. L'intesa è buona nel caso di riscontri radiografici normali; la variabilità fra radiologi aumenta in maniera cospicua nel caso di anomalie radiografiche.⁵⁵

Le aree di ispessimento pleurico limitato alla superficie toracica anteriore o posteriore differiscono radiologicamente dalle placche della parete toracica laterale. Le placche sulla superficie toracica anteriore o posteriore sono indicate come placche *en face* (di faccia). Esse hanno la massima densità lateralmente con una graduale diminuzione e scomparsa della loro opacità in direzione mediale e possono essere confuse con opacità polmonari sottostanti. Nelle radiografie del torace postero-anteriori, le placche *en face* che sono abbastanza "mature" per presentare qualche calcificazione possono avere un caratteristico margine ripiegato o sinuoso, creando un aspetto che è stato paragonato ad un'estremità di una foglia d'alloro e anche all'aspetto della cera che è indurita dopo essere caduta giù da una candela accesa (Figura 6). Le placche pleuriche diaframmatiche hanno una varietà di contorni, ma un esempio classico è una protuberanza che assomiglia al cappello di un fungo, come si può vedere in Figura 5, che è virtualmente diagnostico di una precedente esposizione all'asbesto. D'altra parte un ispessimento della pleura interlobare, principalmente tra il lobo superiore e medio destro, ha un aspetto simile nel caso in cui sia dovuto all'asbesto, ad una progressiva infezione, o a qualunque altra causa.

La deposizione calcifica si verifica nelle placche pleuriche di vecchia data. È inusuale tra i lavoratori con un intervallo < 30 anni dal momento della

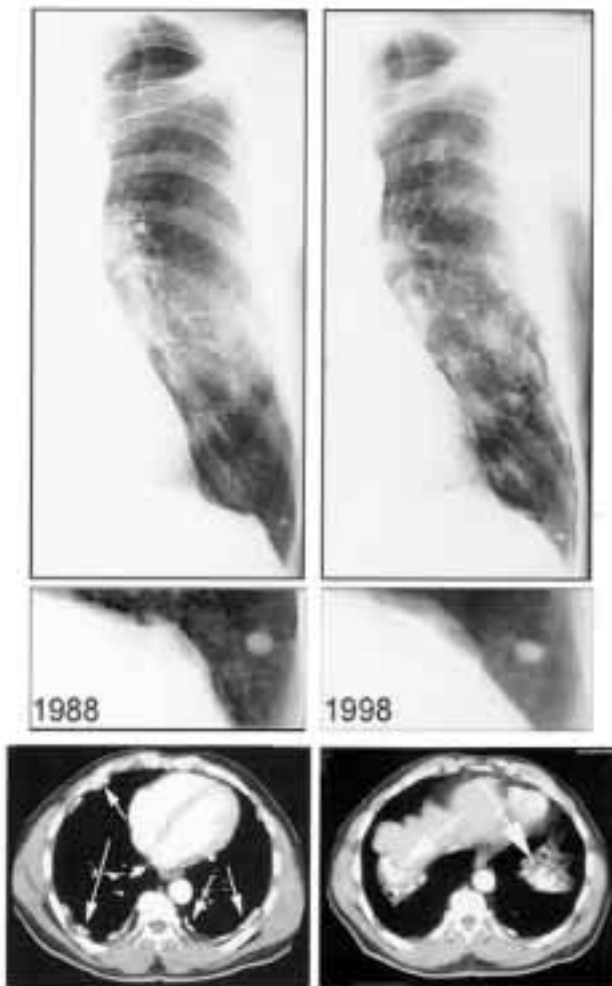


FIGURA 5. Placche pleuriche e diaframmatiche. Variazioni di grandezza e forma delle placche pleuriche e calcificazioni si verificano molto lentamente. Osserva la forma a “cappello di fungo” della placca diaframmatica. Le scansioni TC (*riquadri inferiori*, altro paziente) possono mostrare alterazioni pleuriche estese che non sarebbero altrimenti evidenti. Ci sono diversi siti di ispessimento pleurico e calcificazione nelle regioni medie del polmone (*basso, sinistra*) e del diaframma (*basso, destra*).

prima esposizione.³⁰ Noduli fini, punteggiati, irregolari (Figura 6) sono un segno precoce. Le particelle di calcio si fondono gradualmente con la formazione di strisce dense o di depositi piatti. La calcificazione può essere limitata ad uno spessore di 1-2 cm o si può estendere su ampie aree interessando il diaframma. In assenza di una spiegazione alternativa come un progressivo trauma, un intervento chirurgico o importanti infezioni polmonari, una placca calcifica sul diaframma è virtualmente patognomica di una progressiva esposizione all'asbesto.

L'impatto delle placche circoscritte, con o senza calcificazione, sulla funzionalità polmonare è stata oggetto di numerosi lavori e controversie. Jones e coll.⁵⁶ hanno revisionato 36 studi condotti tra il 1965 e il 1988. Per giustificare i risultati discordanti sono

state addotte molte ragioni, come le differenze nelle metodiche radiologiche e la variabilità nei test di funzionalità polmonare. Inoltre, sono stati spesso sopravvalutati o misconosciuti fattori confondenti come il fumo di sigaretta, precedenti patologie polmonari e altre esposizioni occupazionali. Successivamente all'articolo di Jones e coll.,⁵⁶ sono stati pubblicati in inglese circa altri 41 studi fino al 2001. Sebbene negli studi più recenti siano state utilizzate tecniche maggiormente sofisticate per identificare le placche pleuriche e per misurare la funzionalità polmonare, e vi è stato un controllo maggiore sui potenziali fattori confondenti, persistono differenze nei risultati. Le scansioni TC del torace, ora parte di quasi tutti gli studi radiografici, permettono una migliore identificazione delle anomalie pleuriche e costituiscono un metodo alternativo (diverso dalla capacità di diffusione del monossido di carbonio) per determinare se è presente un certo grado di fibrosi polmonare (asbestosi). In alcuni studi che hanno riguardato pazienti con placche circoscritte è stata descritta un'alterazione ventilatoria restrittiva, attribuibile ad una limitazione meccanica della cinetica polmonare. Tuttavia, Schwartz e coll.⁵⁷ hanno concluso, dai loro studi con la TC ad alta risoluzione e il riscontro di un'alveolite linfocitaria al BAL, che l'infiammazione parenchimale e la fibrosi sono la base dell'alterazione restrittiva. Dato che le placche estese possono nascondere la sottostante fibrosi, che può essere visualizzata solo con le scansioni TC, possono essere contestate tutte le conclusioni degli studi condotti prima della disponibilità di questa modalità di “imaging”. Tuttavia, l'interpretazione delle scansioni TC è soggettiva, le piccole variazioni che si verificano nell'asbestosi minima sono descritte sulla base della conoscenza della patologia, cosicché le conclusioni basate sui riscontri TC possono anch'esse essere messe in discussione.^{58,59} Dalle loro analisi, Jones e coll.⁵⁶ hanno concluso che le placche pleuriche limitate o circoscritte non hanno un impatto negativo clinicamente significativo sulla funzione polmonare. In una rassegna recente, Rockoff, uno degli autori dell'articolo di Jones, e altri⁶⁰ giungono a conclusioni quasi opposte. Nella loro opinione corrente, l'alterazione della funzione polmonare può essere rilevata attraverso una combinazione di “imaging” TC e uso di test di tolleranza allo sforzo. L'alterazione non sarebbe evidente con i metodi utilizzati precedentemente per valutare la disabilità.

In numerosi studi è stato motivo d'indagine se le placche pleuriche aumentino la probabilità di mesotelioma o lo sviluppo di altre neoplasie, con risultati poco in accordo. Edge⁶¹ ha trovato un rischio doppio di morte per cancro al polmone fra 425 lavoratori esposti con placche rispetto alla popolazione generale. Un risultato contrario è stato riportato da Harber e coll.,⁶² che non hanno trovato alcuna con-

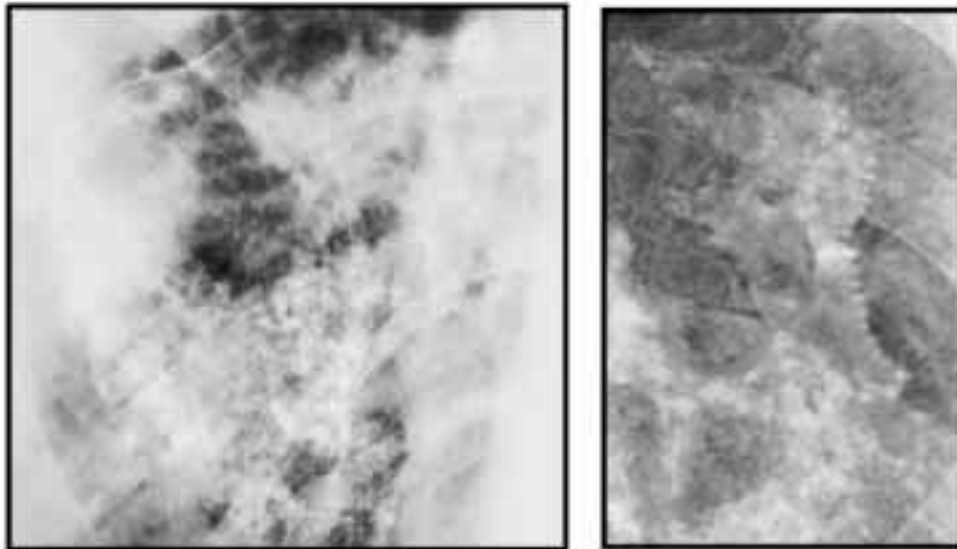


FIGURA 6. *Sinistra*: Calcificazione puntiforme nel contesto della placca della parete toracica. *Destra*: Margine dentato di una placca della parete toracica.

nessione tra le placche e le neoplasie associate all'asbesto tra 1500 lavoratori esposti all'asbesto seguiti per 4 anni. Weiss⁶³ ha revisionato 13 lavori; tra i 10 studi che egli ha creduto disegnati in modo da ottenere un risultato significativo, non ha trovato un aumento della frequenza di cancro polmonare in caso di placche pleuriche. Tuttavia, le placche sono un marker di esposizione all'asbesto, e l'asbesto è un cancerogeno riconosciuto. Il danno polmonare non rilevabile alla radiografia del torace, o in altri modi, può sussistere e perciò accrescere la probabilità che si sviluppi una neoplasia maligna.

L'ispessimento pleurico non correlato all'esposizione all'asbesto è comune. Si osserva frequentemente agli apici polmonari, generalmente per pregresse infezioni fungine e/o tubercolari. È inusuale che l'asbesto causi un ispessimento pleurico apicale.⁶⁴ L'obliterazione del seno costofrenico è anch'essa comune ed è indicativa di una pregressa infezione, di insufficienza cardiaca, trauma, altre cause o un pregresso versamento pleurico, possibilmente un versamento da asbesto. Al giorno d'oggi, un ampio numero di evidenze indica che le placche non aumentano il rischio di cancro, ma ciò è lontano dall'essere una visione generale.

ISPESSENTAMENTO PLEURICO DIFFUSO E FIBROSI PLEURICA DIFFUSA

Esiste accordo sul fatto che l'ispessimento pleurico diffuso, al contrario dell'ispessimento circoscritto o delle placche, possa causare un significativo deficit ventilatorio restrittivo.^{56,57,65} Lillis e coll.⁶⁶ hanno descritto i casi di sette pazienti, di cui cinque deceduti per insufficienza respiratoria attribuita ad un

deficit ventilatorio restrittivo di tipo grave. La peculiarità dell'ispessimento pleurico diffuso è il coinvolgimento della pleura viscerale, con l'obliterazione del seno costofrenico che rappresenta il riscontro radiologico più frequente. Le placche localizzate o circoscritte non si estendono fino a tale regione. Le opacità pleuriche spesso si estendono ad entrambi gli emitoraci, di solito presentando delle irregolarità (Figura 4, *sinistra*, A). Le metodiche per misurare l'area e lo spessore della pleura anomala utilizzando le scansioni TC e la correlazione di questi risultati con l'alterazione della funzionalità polmonare sono state descritte nel lavoro di Copley e coll.,⁶⁷ che hanno trovato una correlazione inversa con l'FVC ($r =$ da $-0,66$ a $-0,72$, $p < 0,001$) variabile in base al metodo utilizzato per definire l'ispessimento pleurico. Tuttavia, in un certo numero di loro pazienti, e anche in alcuni soggetti di altri studi simili,⁶⁸ vi era una riduzione della capacità di diffusione al monossido di carbonio, che suggerisce che le riduzioni dei volumi polmonari descritte non fossero dovute esclusivamente ad una pleura alterata ma anche ad un certo grado di fibrosi parenchimale.

ATELETTASIA ROTONDA

Una forma peculiare di ispessimento pleurico è nota come *atelettasia rotonda*, *polmone ripiegato*, *sindrome di Blesovsky*, dalla sua principale caratteristica radiologica: il segno a coda di cometa. Questo tipo di coinvolgimento pleurico è molto meno frequente delle placche circoscritte o della fibrosi pleurica diffusa. Ha l'aspetto di una opacità rotonda, come una massa e si sviluppa in uno, o occasionalmente più punti, della pleura con una caratteristica

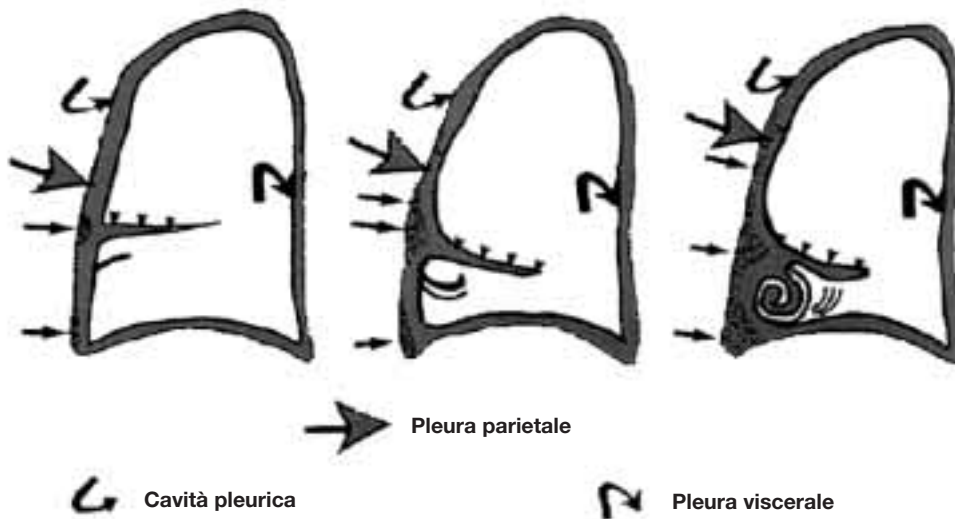


FIGURA 7. Formazione di un'atelettasia rotonda. Un possibile meccanismo per cui ciò si verifica è una reazione infiammatoria pleurica di basso grado in un punto, fusione delle due superfici pleuriche con progressivo ispessimento nella regione fusa. Ciò comporta compressione del polmone sottostante e occlusione bronchiale che rende il polmone sottostante privo d'aria. Il bronco e i vasi sanguigni adiacenti contribuiscono alla "coda" o al segno della cometa di questa forma insolita di fibrosi pleurica.⁷⁰ Vedi testo per la descrizione di meccanismi alternativi.

“coda” curvilinea in direzione ilare (la coda di cometa).⁶⁹ Dato che può assomigliare ad un tumore periferico, può essere necessaria una valutazione completa del paziente. La TC del torace e la RM sono molto utili per visualizzare ciò che spesso si presenta come massa pleurica basale indistinta. Se si hanno a disposizione radiografie del torace seriate, dovrebbe essere evidente la natura della massa. Come si sviluppi l'atelettasia rotonda non è chiaro, ma un possibile meccanismo è descritto nella didascalia della Figura 7. Sono stati suggeriti altri meccanismi che comprendono la contrazione di fibre di tessuto connettivo fibroso in un punto della pleura viscerale,⁷¹ e il conseguente sviluppo di aderenze tra due parti del polmone in seguito a versamenti o infezioni. Quando cessa il processo acuto, persiste l'aderenza con distorsione e ostruzione del bronco che esita in atelelettasia del polmone distale. La maggior parte dei pazienti con atelelettasia rotonda sono asintomatici, ma possono diventare sintomatici se il volume atelettasico è vasto e la funzione polmonare è compromessa.

MESOTELIOMA

Il mesotelioma è solitamente, ma non sempre, correlato alla dose cumulativa, alla forma specifica minerale della fibra d'asbesto e al tempo trascorso dalla prima esposizione. L'incidenza di questo tumore è in aumento da molti anni, approssimativamente in parallelo con l'aumento dell'uso di asbesto (Figura 1), ma con un intervallo di latenza dai 25 ai 40 anni. L'incidenza fra i soggetti di sesso femminile

è di 2 per milione per anno, ma fra 10 per milione per anno e 30 per milione per anno in popolazioni maschili non selezionate.⁷² Fra i lavoratori fortemente esposti, la frequenza del mesotelioma raggiunge i 366/100000 persone/anno,⁷³ mentre la frequenza in lavoratori poco o moderatamente esposti è di circa l'80% meno (67/100000 persone/anno).² È incerta l'esistenza di una soglia minima al di sotto della quale l'esposizione sia innocua. L'esposizione alle fibre di amfibolo produce molto più facilmente mesotelioma rispetto alle fibre di crisotilo.⁷⁴ I mesotelioma conseguenti alla supposta esposizione al solo crisotilo vengono attribuiti ad una contaminazione con tremolite.⁷⁴ La più alta cancerogenicità degli amfiboli può essere dovuta in parte alla loro più elevata biopersistenza e al loro contenuto in ferro, che può catalizzare la produzione di radicali reattivi dell'ossigeno (H_2O_2 e OH^- ; vedi sezione “Patogenesi”).

Sebbene si possa risalire ad esposizioni passate significative all'asbesto in molti se non tutti i casi di mesotelioma, il tumore si verifica anche in assenza di esposizioni note. Sono stati riportati casi di mesotelioma in pazienti dopo una terapia radiante,^{75,76} infiammazione pleurica cronica⁷⁷ e cancerogeni chimici.⁷⁸ Dal 10 al 20% di tutti i casi di mesotelioma sono primitivi al peritoneo.^{79,80} Il mesotelioma si presenta raramente in siti insoliti, come il pericardio, la tunica vaginale del testicolo e il tratto genitale femminile.⁸¹ Sono stati descritti mesoteliomi maligni familiari.⁸²

Queste osservazioni hanno spinto gli studiosi a cercare altre cause, oltre l'asbesto, come una componente genetica o l'esposizione a virus. Prima del

1963, il virus-40 della scimmia (SV-40) è stato un contaminante non noto del vaccino antipolio e, di conseguenza, si può riscontrare oggi in un ampio numero di soggetti adulti.⁸² Sono state riscontrate sequenze di DNA dell'antigene SV-40 delle cellule T grandi (Tag) fino nel 20% dei pazienti con mesotelioma senza esposizione nota all'asbesto e in circa il 50% dei pazienti con esposizione definita.^{80,82,83} Le stesse sequenze di DNA sono state trovate anche in pazienti con cancro del colon, osteosarcoma, tumori cerebrali, e altri tumori.⁸⁴ Inoltre, studi patogenetici rivelano che le cellule mesoteliali umane sono caratteristicamente suscettibili all'infezione, trasformazione e immortalità associate all'SV-40.^{85,86} La trasformazione mesoteliale indotta dall'SV-40 è in parte dovuta alla capacità del Tag SV-40 di inattivare le proteine soppressori tumorali, p53, e i membri della famiglia del p-retinoblastoma.^{82,87} Tuttavia, il ruolo causale dell'SV-40 nella patogenesi del mesotelioma resta controverso. La base molecolare delle malattie dovute all'asbesto è in corso di studio per determinare l'interazione fra le caratteristiche fisiche delle fibre, i radicali liberi, l'alterazione dei proto-oncogeni/oncosoppressori, e l'espressione dell'SV-40 con la formazione di un clone maligno di cellule. La comprensione di queste interazioni potrà anche fornire un aiuto per svelare gli intimi meccanismi delle fibrosi polmonari, del carcinoma broncogeno e di altre malattie polmonari.

Il quadro clinico iniziale dei pazienti con mesotelioma è generalmente caratterizzato da dolore toracico e dispnea. Meno spesso i primi sintomi sono disturbi non specifici come malessere, perdita di peso, tosse e febbre. La maggior parte dei pazienti è di sesso maschile (3,6 a 1) e con età compresa tra 50 e 70 anni dato l'intervallo di latenza già precedentemente considerato.⁸⁸ L'insorgenza dei sintomi è generalmente insidiosa ma inesorabilmente progressiva, sebbene possa volerci ≥ 1 anno in rari casi prima che possa essere fatta una diagnosi.^{89,90} L'esame obiettivo e la radiografia del torace sono in accordo con il versamento pleurico nell'80-95% dei pazienti.⁹¹ Dal 10 al 29% dei pazienti ha poco o nessun liquido, e la quantità di liquido diminuisce con l'avanzare della malattia.⁸⁸ In una radiografia standard, il liquido può sembrare libero ed è indistinguibile da un versamento da insufficienza cardiaca o da altre malattie non maligne, ma può eventualmente organizzarsi. Le masse tumorali spesso creano un aspetto globulare lungo i margini del versamento. Il tumore può "agganciarsi" al mediastino in maniera tale che esso non può essere sbandato dal liquido nell'emitorace opposto. Le scansioni TC forniscono una maggiore sensibilità rispetto alla classica radiografia standard del torace in postero-anteriore nel visualizzare le masse pleuriche, i linfonodi, i vasi sanguigni e il parenchima polmonare che può essere nascosto dal liquido. La RM può essere utile nel

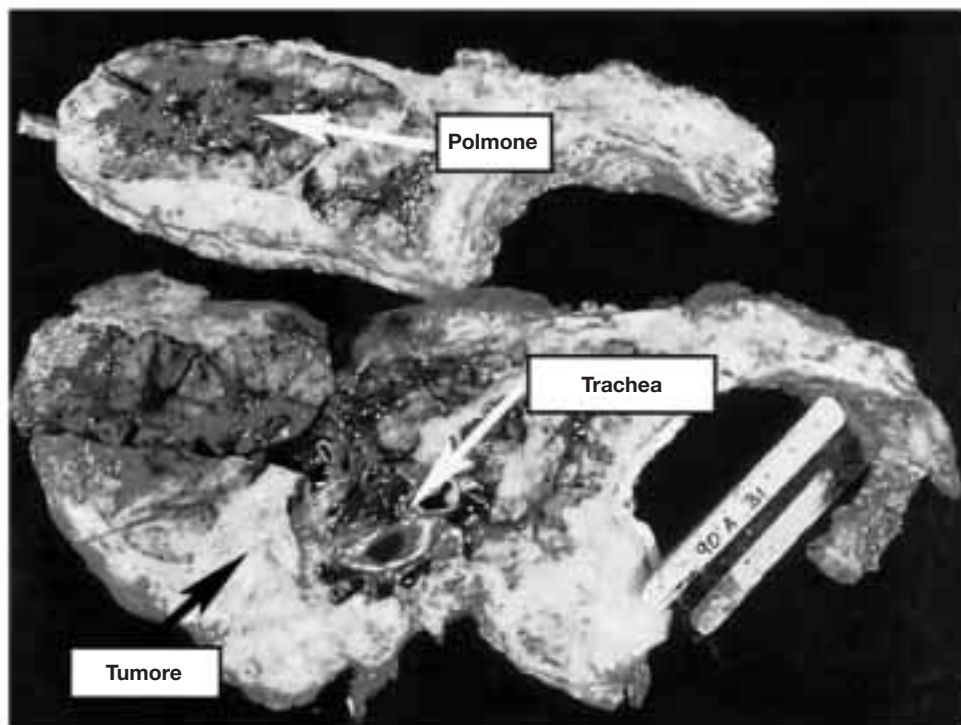


FIGURA 8. Mesotelioma. Si osservi l'estensione per cui i polmoni sono stati compressi dall'espansione del tessuto tumorale che si estende anche alla parete toracica.

distinguere la parete toracica, la pleura e lesioni parenchimali periferiche.⁹² Le scansioni tomografiche ad emissione di positroni possono essere utili per differenziare versamenti benigni e maligni, e identificare metastasi linfonodali o altre metastasi che non sarebbero altrimenti evidenti. Le metastasi a distanza non sono comuni. Il tumore riempie gradualmente l'emitorace comprimendo il polmone e le vie aeree (Figura 8).

È d'obbligo prelevare il liquido pleurico – e nella maggior parte dei casi parti di tessuto pleurico – per stabilire una diagnosi. L'ambito diagnostico della citologia varia dal 25% al 33% dei pazienti. Esso aumenta moderatamente con l'aggiunta dell'ago-biopsia pleurica a cielo chiuso con il 21-77% di risultati positivi.^{89,93,94} L'esplorazione della cavità pleurica con un toracoscopio rigido è diagnostica fino nel 90% dei pazienti con versamento pleurico.⁹⁵ La chirurgia toracoscopica video-assistita sta soppiantando le altre procedure diagnostiche perché fornisce grandi possibilità diagnostiche e una parziale stadiazione del tumore.^{89,94} Il tessuto tumorale si estende lungo il decorso dell'ago o nel sito della toracosopia in circa il 20% dei pazienti,⁸⁹ ma la terapia radiante, sia prima della biopsia che in seguito, fornisce un buon controllo locale. La colorazione immunohistochimica del tessuto biopsico è spesso necessaria per la tipizzazione definitiva date le somiglianze macroscopiche tra adenocarcinoma e mesotelioma. Il mesotelioma maligno è caratterizzato dalla colorazione positiva per calretinina (88%) e vimentina (58%), mentre gli adenocarcinomi tipicamente sono negativi per questi marker e positivi per antigeni carcinoembrionali (84%), CD15 (77%) e Ber-EP4 (82%).⁹⁶ L'esame al microscopio elettronico del tessuto è molto utile per la distinzione e anche la determinazione del sottotipo tumorale. Esistono tre tipi istologici di mesotelioma; la loro distribuzione su 819 casi era la seguente: epitelioide, 50%; sarcomatoso o mesenchimale, 16%; e misto, 34%.⁸⁸ Il sottotipo epitelioide ha la migliore prognosi.⁸⁹

In un testo recente sono stati descritti cinque sistemi di stadiazione diversi per il mesotelioma.⁹⁷ Gli schemi più recenti considerano alcune caratteristiche cliniche insieme al sito anatomico e all'estensione del tumore. Fattori prognostici positivi in uno studio erano: non più del 5% di perdita di peso corporeo al momento della diagnosi; tumore limitato alla pleura parietale, tipo cellulare epitelioide, e tumore limitato alla pleura omolaterale, al polmone, e al pericardio.⁹⁴ Una buona prognosi si verifica in pazienti con buon "performance status", giovane età e una conta piastrinica < 40000/ μ L.^{83,89}

Non esiste un regime terapeutico generalmente accettato per il mesotelioma maligno che sia provato essere superiore alle cure palliative. Numerosi "case report" attestano l'occasionale sopravvivenza a lungo termine, ma la prognosi della maggior parte dei

pazienti è infausta. Hillerdal⁸⁸ ha riportato una sopravvivenza a 12 mesi di solo il 27% su 284 pazienti non selezionati. Al giorno d'oggi, la terapia integrata utilizzando la combinazione di chirurgia toracica, chemioterapia e terapia radiante è efficace in pazienti selezionati. Le opzioni chirurgiche includono la pleurodesi, la pleurectomia e la pneumonec-tomia extrapleurica. Vengono utilizzati terapia radiante – sia dall'esterno che intracavitaria – e vari agenti chemioterapici.⁹⁸

PATOGENESI

Come le fibre d'asbesto che impattano sulla parete delle vie aeree migrano sulla superficie pleurica e, in caso di placche pleuriche circoscritte, tralascino la pleura viscerale è alquanto oscuro. Perché le fibre d'asbesto che raggiungono il cavo pleurico producano versamento in un paziente, placche o fibrosi pleurica diffusa in un altro, o mesotelioma in un altro ancora è ugualmente ignoto. Una spiegazione probabilmente è da ricercarsi in una combinazione di eventi meccanici, biochimici e genetici. Sono state pubblicate diverse rassegne dettagliate sulla patogenesi delle malattie associate all'asbesto.^{80,90,96,99}

La spiegazione classica per la formazione di placche circoscritte – l'irritazione meccanica da parte delle fibre d'asbesto che protrudono dalla pleura viscerale causando un'irritazione meccanica continua della pleura parietale soprastante – è molto probabilmente errata. Non si osservano reazioni infiammatorie nel sito di formazione della placca, né sulle due superfici pleuriche corrispondenti, come ci si aspetterebbe in conseguenza del processo infiammatorio locale.¹⁰⁰ Percorsi alternativi per cui le fibre d'asbesto possono raggiungere la pleura parietale sono le vie linfatiche e il flusso ematico sistemico. Si dice che le placche si sviluppino in direzione dei punti di drenaggio linfatico nei siti dove avviene il carico nei linfatici della pleura parietale.¹⁰¹ Studi sperimentali¹⁰² in conigli indicano che il reclutamento e l'interazione fra le cellule siano importanti determinanti delle reazioni pleuriche alle fibre d'asbesto.

Ci sono diverse caratteristiche delle fibre d'asbesto che possono essere responsabili dei loro effetti genotossici su certi tipi cellulari. Per esempio, le fibre d'anfibolo hanno un alto contenuto in ferro che può generare, in lunghi periodi di tempo, specie reattive dell'ossigeno (ROS) attraverso reazioni catalizzate dal ferro sulla superficie della fibra che è situata all'interno del polmone. I ROS possono essere anche generati durante l'inutile fagocitosi delle lunghe fibre d'asbesto e la distruzione dei macrofagi. Al contrario, le fibre d'asbesto corte possono essere fagocitate con successo ed incorporate nei lisosomi. Questo fenomeno potrebbe spiegare in parte perché le fibre lunghe e sottili, cioè > 8 μ m in lunghezza, sono più cancerogene una volta inalate o

iniettate nella pleura o nel peritoneo dei roditori.^{37,103} Le fibre d'asbesto attivano l'ossido nitrico sintetasi inducibile nei macrofagi alveolari e nelle cellule epiteliali polmonari che possono produrre specie reattive dell'azoto (RNS).^{104,105} Sia le ROS che le RNS possono determinare delle lesioni ossidative mutagene.¹⁰⁵ Utilizzando colture cellulari sono stati dimostrati altri indicatori di danno genetico, come alterazioni cromosomiche, alterazioni della progressione del ciclo cellulare, formazione di cellule aneuploidi o poliploidi e distruzioni dei nuclei da parte delle fibre lunghe.¹⁰⁶ Tuttavia, resta difficile da determinare se questi segni di danno genetico siano rilevanti ai fini della cancerogenesi associata all'asbesto o della morte cellulare, dato che in alcuni studi sono stati considerati alti livelli di esposizione all'asbesto.

L'apoptosi, morte cellulare fisiologicamente programmata, è cruciale per lo sviluppo di un organo e la difesa dell'ospite.^{107,108} Tutte le forme di asbesto possono indurre danni al DNA, che sono un potente stimolo per l'apoptosi. Le ROS derivate dalle fibre d'asbesto inducono danni al DNA e l'apoptosi in importanti cellule bersaglio del polmone come le cellule mesoteliali.^{109,110} Una volta che le cellule sono state esposte a stimoli apoptogeni si originano altre fonti di ROS.¹¹¹ L'antiossidante catalasi e la deferoxamina – un chelante del ferro – riducono l'apoptosi delle cellule mesoteliali, e ciò supporta ulteriormente il ruolo delle ROS derivate dal ferro nella formazione di tumori.¹¹⁰

L'inibizione della normale funzionalità dei geni oncosoppressori e/o l'attivazione dei proto-oncogeni sono considerate un prerequisito per la seguente promozione del tumore, caratterizzata dal perpetuarsi di cellule alterate geneticamente e l'insorgenza di un tumore. I proto-oncogeni e i geni oncosoppressori sono stati coinvolti nello sviluppo dei mesoteliomi, sebbene nessuno si sia ancora dimostrato essenziale per la formazione del tumore negli uomini. La p53 è un importante fattore di trascrizione che regola la risposta cellulare al danno del DNA, e determina di conseguenza se le cellule debbano andare incontro ad apoptosi o blocco della proliferazione, dando così il tempo per la riparazione del DNA e la sopravvivenza della cellula. Un ruolo importante per la p53 nella patogenesi del mesotelioma è suggerito dalla scoperta che topi eterozigoti p53^{+/-} hanno un numero più elevato di mesoteliomi e una più precoce insorgenza rispetto ai topi wild.¹¹² Gli eventi di "signaling" cellulare potrebbero essere collegati con l'inizio della proliferazione cellulare che precede la promozione e l'instaurarsi del tumore. Il "signaling" cellulare viene iniziato dalle fibre d'asbesto attraverso la produzione di ROS/RNS o per l'interazione delle fibre d'asbesto e i recettori dei fattori di crescita sulla membrana cellulare. Le fibre che sono altamente cancerogene (erionite, crocidolite) sono

potenti induttori, al contrario di una serie di altre fibre e particelle non patogene, dell'espressione di proto-oncogeni a risposta precoce come il c-fos e il c-jun.¹¹³ Come questi proto-oncogeni interagiscano con vari fattori di crescita è ancora sotto studio.⁸⁰ Al momento negli Stati Uniti e in altri Paesi vengono impiegati alcuni antagonisti dei fattori di crescita in studi clinici per la terapia del tumore polmonare.

POLITICA PUBBLICA, PASSATO E PRESENTE

È strano come dopo l'iniziale imposizione negli Stati Uniti di limiti per l'esposizione a fibre d'asbesto a 5,0 fibre per centimetro cubico nel 1971, seguita da una successiva riduzione a 0,1 fibre nel 1994,¹⁰ che il numero di ricorsi per danno correlato all'asbesto sia cresciuto drasticamente. I casi archiviati in solo uno dei fondi creati per compensare i lavoratori danneggiati sono aumentati da poche centinaia per anno nel periodo compreso tra il 1980 e il 1983, a 68000 nel 2000 (D.T. Austern, Esq; comunicazione personale; Settembre, 2002). Questo incremento è dovuto a diversi fattori che comprendono un ampio numero di lavoratori che sono stati esposti negli anni '40 e nei decenni seguenti, il lungo intervallo di tempo tra l'esposizione e l'insorgenza della malattia e un'insufficiente informazione scientifica su cui basare una politica pubblica ben ragionata. Prima di stabilire e poi ridurre i limiti d'esposizione alle fibre d'asbesto, vi furono le solite udienze pubbliche; a differenza delle solite procedure regolatorie, l'interesse generale sulla regolamentazione dell'asbesto è stato intenso, aiutato in parte dalla vasta partecipazione dell'opinione pubblica, dalle dichiarazioni dell'Agenzia per la Protezione Ambientale (EPA) e dalle contrastanti opinioni mediche e scientifiche. Per esempio, ad un tratto l'EPA assunse una posizione che affermava che una singola fibra d'asbesto potesse causare il cancro.¹¹⁴ Lo scalpore pubblico seguente e la richiesta di eliminare l'asbesto dagli edifici pubblici, in particolare le scuole, furono intensi, costosi e consigliati per la salute (vedi la sezione "Esposizione, Clearance, Fumo, Latenza, Soglia"). È stata prevista da qualcuno una "terza ondata" di morbilità e di mortalità correlata all'asbesto tra la gente comune dovuta all'esposizione negli edifici pubblici, ma successivamente ritrattata (vedi Mossman e coll.³⁴ per un resoconto su questa controversia) dopo gli studi che dimostravano la simile concentrazione di fibre d'asbesto nell'aria all'interno degli edifici contenenti asbesto e nell'ambiente esterno.¹¹⁵ Inoltre, coloro che occupano per molto tempo edifici che contengono come isolante l'asbesto non hanno una maggiore prevalenza radiologica di anomalie correlate all'asbesto rispetto agli occupanti di edifici simili privi d'asbesto.¹¹⁶ Il disaccordo riguardo la sicurezza delle fibre di crisotilo hanno ulteriormente confuso le idee.³⁴ Vent'anni dopo la

dichiarazione “una sola fibra”, il direttore d’allora dell’EPA, W. K. Reilly, ha affermato che fu “responsabile il governo della cattiva informazione che ha condotto ad un’ansia ingiustificata e alla rimozione non necessaria di asbesto”.¹¹⁴ I materiali che contengono asbesto, sia negli edifici pubblici che nelle abitazioni private, dovrebbero essere lasciati in situ, coperti, o sigillati, ed esaminati periodicamente per assicurarsi dell’integrità. La ristrutturazione o la demolizione delle strutture contenenti asbesto, non importa come sigillate o coperte, richiedono particolari precauzioni più un adatto stoccaggio ed eliminazione delle macerie.

Molti altri fattori hanno contribuito al grande numero di casi correlati all’asbesto che affollano le nostre corti. Alcuni esempi: evidenza radiologica di esposizione all’asbesto in assenza di alterazioni cliniche o funzionali misurabili; “danno emotivo”, giustificato in parte dall’esteso intervallo di latenza dal momento dell’esposizione alla manifestazione della malattia; i costi dei futuri controlli clinici, che non è provato siano utili per rilevare malattie per cui non esistono terapie o che possono mai presentarsi; e opinioni conflittuali riguardo il significato delle placche pleuriche. Il costo totale dei processi, basati su richieste così vane, è sostanzioso e ha già portato alcuni imputati alla bancarotta.¹¹⁷ Quando si verifica tutto ciò, non può essere risarcito il vero malato e chi veramente merita.

È stato proposto ma non adottato un cambiamento nel metodo di risarcimento basato su misure oggettive della funzione polmonare e sui riscontri radiologici.¹¹⁸ Dato che le risorse disponibili per risarcire i disabili stanno rapidamente diminuendo, e al fine di superare l’ostacolo dovuto al numero delle cause che affrontano varie giurisdizioni legali, ci sono stati nuovi sforzi per sviluppare criteri oggettivi, come la pubblicazione di standard per la valutazione della disabilità come base per iniziare una causa per malattie non maligne correlate all’asbesto.¹¹⁹ La legislazione ha proposto o proporrà di affidare a terzi la valutazione della disabilità come base per intentare le cause per malattie non maligne dovute all’asbesto.^{119,120} Le prospettive per il trasferimento sembrano favorevoli dato l’appoggio sia di alcuni querelanti che degli avvocati degli imputati.

I medici responsabili della cura di pazienti con esposizione all’asbesto possono essere coinvolti nell’arena medico-legale. Esami clinici dettagliati, risultati dei test di laboratorio completi e biopsie e altre indagini quando necessarie e indicate aiuteranno il medico ad affrontare senza problemi ogni questione legale.

BIBLIOGRAFIA

1 Albin M, Magnani C, Krstev S, et al. Asbestos and cancer: an overview of current trends in Europe. *Environ Health Perspect* 1999; 107:289–298

2 Berry G, Newhouse ML, Wagner JC. Mortality from all cancers of asbestos factory workers in east London 1933–80. *Occup Environ Med* 2000; 57:782–785

3 Hansen J, de Klerk NH, Musk AW, et al. Environmental exposure to crocidolite and mesothelioma: exposure-response relationships. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:69–75

4 Price B. Analysis of current trends in United States mesothelioma incidence. *Am J Epidemiol* 1997; 145:211–218

5 Berenson A. Asbestos accord is said to be near. *New York Times*, April 24, 2003

6 Editorial. The asbestos burden [editorial]. *Chicago Tribune*, September 25, 2002

7 Sider L, Holland EA, Davis TJ, et al. Changes on radiographs of wives of workers exposed to asbestos. *Radiology* 1987; 164:723–726

8 Volk S. Ancient uses of asbestos. Available at: <http://www.iras.ucalgary.ca/volk/sylvia/Asbestos.htm>. Accessed February 19, 2004

9 Buckingham D, Virta R. Asbestos statistics and information. Available at: <http://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/commodity/asbestos>. Accessed February 19, 2004

10 Brownson T. Current and historical American asbestos regulations. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53:181–185

11 Tweedale G, Hansen P. Protecting the workers: the medical board and the asbestos industry, 1930s–1960s. *Med Hist* 1998; 42:439–457

12 Murray M. Departmental Committee for Compensation for Industrial Diseases, CND 3495 & 3496. London, UK: HMSO, 1907

13 Merewether ERA, Price CW. Report on effects of asbestos on the lungs and dust suppression in the asbestos industry. London, UK: HMSO, 1930

14 Parkes WR. Occupational lung disorders. 2nd ed. London, UK: Butterworths, 1974; 249

15 Enterline PE. Changing attitudes and opinions regarding asbestos and cancer 1934–1965. *Am J Ind Med* 1991; 20:685–700

16 Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960; 17:260–271

17 Voisin C, Marin I, Brochard P, et al. Environmental airborne tremolite asbestos pollution and pleural plaques in Afghanistan. *Chest* 1994; 106:974–976

18 Selikoff IJ, Hammond EC. Environmental epidemiology: 3. Community effects of nonoccupational environmental asbestos exposure. *Am J Public Health* 1968; 58:1658–1666

19 Noro L. Occupational and “non-occupational” asbestosis in Finland. *Am Ind Hyg Assoc J* 1968; 29:195–201

20 Rous V, Studeny J. Aetiology of pleural plaques. *Thorax* 1970; 25:270–284

21 Constantopoulos SH, Theodoropoulos P, Dascalopoulos G, et al. Metsovo lung outside Metsovo: endemic pleural calcifications in the ophiolite belts of Greece. *Chest* 1991; 99:1158–1161

22 Dumortier P, Goeman L, Laurent K, et al. The role of environmental and occupational exposures in Turkish immigrants with fibre-related disease. *Eur Respir J* 2001; 17:922–977

23 Fitzgerald EF, Stark AD, Vianna N, et al. Exposure to asbestiform minerals and radiographic chest abnormalities in a talc mining region of upstate New York. *Arch Environ Health* 1991; 46:151–154

24 Kuku O, Parker DL. Diagnosis and management of asbestosis. *Minn Med* 2000; 83:47–49

25 Polissar L, Severson RK, Boatman ES. A case-control study of asbestos in drinking water and cancer risk. *Am J Epidemiol* 1984; 119:456–471

- 26 Toft P, Meek ME. Asbestos in drinking water: a Canadian view. *Environ Health Perspect* 1983; 53:177–180
- 27 Roggli VL, Sanders LL. Asbestos content of lung tissue and carcinoma of the lung: a clinicopathologic correlation and mineral fiber analysis of 234 cases. *Ann Occup Hyg* 2000; 44:109–117
- 28 McFadden D, Wright J, Wiggs B, et al. Cigarette smoke increases the penetration of asbestos fibers into airway walls. *Am J Pathol* 1986; 123:95–99
- 29 Sekhon H, Wright J, Chung A. Effects of cigarette smoke and asbestos on airway, vascular and mesothelial cell proliferation. *Int J Exp Pathol* 1995; 76:411–418
- 30 Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. *JAMA* 1982; 247:617–622
- 31 Hillerdal G, Ozesmi M. Benign asbestos pleural effusion: 73 exudates in 60 patients. *Eur J Respir Dis* 1987; 71:113–121
- 32 Camus M, Siemiatycki J, Meek B. Nonoccupational exposure to chrysotile asbestos and the risk of lung cancer. *N Engl J Med* 1998; 338:1565–1571
- 33 Landrigan PJ. Asbestos: still a carcinogen. *N Engl J Med* 1998; 338:1618–1619
- 34 Mossman BT, Bignon J, Corn M, et al. Letter to the editor. *Science* 1990; 248:799–801
- 35 Osinubi OY, Gochfeld M, Kipen HM. Health effects of asbestos and nonasbestos fibers. *Environ Health Perspect* 2000; 108:665–674
- 36 Asbestos in public and commercial buildings: a literature review and synthesis of current knowledge. Health Effects Institute—Asbestos Research, 1991; 8–10
- 37 Mossman BT, Bignon J, Corn M, et al. Asbestos: scientific developments and implications for public policy. *Science* 1990; 247:294–301
- 38 Robinson BW, Musk AW. Benign asbestos pleural effusion: diagnosis and course. *Thorax* 1981; 36:896–900
- 39 Light RW. *Pleural diseases*. 3rd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1995
- 40 Becklake MR, Cowie RL. Pneumoconioses. In: Murray J, Nadel J, Mason R, et al, eds. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia, PA: Saunders, 2000; 1839–1840
- 41 Eisenstadt HB. Pleural effusion in asbestosis [letter]. *N Engl J Med* 1974; 290:1025
- 42 Knisely BL, Broderick LS, Kuhlman JE. MR imaging of the pleura and chest wall. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2000; 8:125–141
- 43 Ferrer J, Balcells E, Orriols R, et al. Derrame pleural benigno por asbesto: descripción de la primera serie en España. *Med Clin (Barc)* 1996; 107:535–538
- 44 Cohen M, Sahn SA. Resolution of pleural effusions. *Chest* 2001; 119:1547–1562
- 45 Gaensler EA, Kaplan AI. Asbestos pleural effusion. *Ann Intern Med* 1971; 74:178–191
- 46 Goldsmith JR. Asbestos as a systemic carcinogen: the evidence from eleven cohorts. *Am J Ind Med* 1982; 3:341–348
- 47 Kagan E, Jacobson RJ. Lymphoid and plasma cell malignancies: asbestos-related disorders of long latency. *Am J Clin Pathol* 1983; 80:14–20
- 48 Sprince NL, Oliver LC, McLoud TC, et al. Asbestos exposure and asbestos-related pleural and parenchymal disease: associations with immune imbalance. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:822–828
- 49 Dodson RF, Williams MG Jr, Corn CJ, et al. Asbestos content of lung tissue, lymph nodes, and pleural plaques from former shipyard workers. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:843–847
- 50 Greene R, Schaefer CM, Oliver LC. Improved detection of asbestos-related pleural plaques with digital radiography. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 643:90–96
- 51 Svenes KB, Borgersen A, Haaversen O, et al. Parietal pleural plaques: a comparison between autopsy and X-ray findings. *Eur J Respir Dis* 1986; 69:10–15
- 52 Ren H, Lee DR, Hruban RH, et al. Pleural plaques do not predict asbestosis: high-resolution computed tomography and pathology study. *Mod Pathol* 1991; 4:201–209
- 53 Gilmartin D. The serratus anterior muscle on chest radiographs. *Radiology* 1979; 131:629–635
- 54 To B or not to B: a NIOSH B reader. National Institute of Occupational Safety and Health. Available at: <http://www.cdc.gov/niosh/pamphlet.html>. Accessed February 19, 2004
- 55 Ducatman AM. Variability in interpretation of radiographs for asbestosis abnormalities: problems and solutions. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 643:108–120
- 56 Jones RN, McLoud T, Rockoff SD. The radiographic pleural abnormalities in asbestos exposure: relationship to physiologic abnormalities. *J Thorac Imaging* 1988; 3:57–66
- 57 Schwartz DA, Galvin JR, Dayton CS, et al. Determinants of restrictive lung function in asbestos-induced pleural fibrosis. *J Appl Physiol* 1990; 68:1932–1937
- 58 Bergin CJ. Determinants of restrictive lung function in asbestos-induced pleural fibrosis. *J Appl Physiol* 1991; 70:472–473
- 59 Rosenberg DM. Pleural fibrosis and asbestosis. *J Appl Physiol* 1991; 70:473–475
- 60 Rockoff SD, Chu J, Rubin LJ. Special report: asbestos-induced pleural plaques; a disease process associated with ventilatory impairment and respiratory symptoms. *Clin Pulm Med* 2002; 9:113–124
- 61 Edge JR. Incidence of bronchial carcinoma in shipyard workers with pleural plaques. *Ann N Y Acad Sci* 1979; 330:289–294
- 62 Harber P, Mohsenifar Z, Oren A, et al. Pleural plaques and asbestos-associated malignancy. *J Occup Med* 1987; 29:641–644
- 63 Weiss W. Asbestos-related pleural plaques and lung cancer. *Chest* 1993; 103:1854–1859
- 64 Hillerdal G. Pleural and parenchymal fibrosis mainly affecting the upper lung lobes in persons exposed to asbestos. *Respir Med* 1990; 84:129–134
- 65 McGavin CR, Sheers G. Diffuse pleural thickening in asbestos workers: disability and lung function abnormalities. *Thorax* 1984; 39:604–607
- 66 Lilis R, Miller A, Godbold J, et al. Radiographic abnormalities in asbestos insulators: effects of duration from onset of exposure and smoking: relationships of dyspnea with parenchymal and pleural fibrosis. *Am J Ind Med* 1991; 20:1–15
- 67 Copley SJ, Wells AU, Rubens MB, et al. Functional consequences of pleural disease evaluated with chest radiography and CT. *Radiology* 2001; 220:237–243
- 68 Kee ST, Gamsu G, Blanc P. Causes of pulmonary impairment in asbestos-exposed individuals with diffuse pleural thickening. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:789–793
- 69 Batra P, Brown K, Hayashi K, et al. Rounded atelectasis. *J Thorac Imaging* 1996; 11:187–197
- 70 Mintzer RA, Cugell DW. The association of asbestos-induced pleural disease and rounded atelectasis. *Chest* 1982; 81:457–460
- 71 Hillerdal G. Rounded atelectasis: clinical experience with 74 patients. *Chest* 1989; 95:836–841
- 72 McDonald JC, Sebastien P, McDonald AD, et al. Case B: epidemiological observations on mesothelioma and their implications for non-occupational exposure. *IARC Sci Publ* 1989; 90:420–427
- 73 Kielkowski D, Nelson G, Rees D. Risk of mesothelioma from exposure to crocidolite asbestos: a 1995 update of a South African mortality study. *Occup Environ Med* 2000; 57:563–567

- 74 McDonald JC, McDonald AD. The epidemiology of mesothelioma in historical context. *Eur Respir J* 1996; 9:1932–1942
- 75 Hofmann J, Mintzer D, Warhol MJ. Malignant mesothelioma following radiation therapy. *Am J Med* 1994; 97:379–382
- 76 Kramer G, Gans S, Rijnders A, et al. Long term survival of a patient with malignant pleural mesothelioma as a late complication of radiotherapy for Hodgkin's disease treated with 90yttrium-silicate. *Lung Cancer* 2000; 27:205–208
- 77 Hillerdal G, Berg J. Malignant mesothelioma secondary to chronic inflammation and old scars: two new cases and review of the literature. *Cancer* 1985; 55:1968–1972
- 78 Jackson JH, Schraufstatter IU, Hyslop PA, et al. Role of oxidants in DNA damage: hydroxyl radical mediates the synergistic DNA damaging effects of asbestos and cigarette smoke. *J Clin Invest* 1987; 80:1090–1095
- 79 Berry G. Mortality of workers certified by pneumoconiosis medical panels as having asbestosis. *Br J Ind Med* 1981; 38:130–137
- 80 Mossman BT, Gruenert DC. SV40, growth factors, and mesothelioma: another piece of the puzzle. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26:167–170
- 81 Young RH, Clement PB. Malignant lesions of the female genital tract and peritoneum that may be underdiagnosed. *Semin Diagn Pathol* 1995; 12:14–29
- 82 Carbone M, Fisher S, Powers A, et al. New molecular and epidemiological issues in mesothelioma: role of SV40. *J Cell Physiol* 1999; 180:167–172
- 83 Pass HI, Pogrebniak HW. Malignant pleural mesothelioma. *Curr Probl Surg* 1993; 30:921–1012
- 84 Huang H, Reis R, Yonekawa Y, et al. Identification in human brain tumors of DNA sequences specific for SV40 large T antigen. *Brain Pathol* 1999; 9:33–42
- 85 Shivapurkar N, Wiethage T, Wistuba II, et al. Presence of simian virus 40 sequences in malignant mesotheliomas and mesothelial cell proliferations. *J Cell Biochem* 1999; 76:181–188
- 86 Bocchetta M, Di Resta I, Powers A, et al. Human mesothelial cells are unusually susceptible to simian virus 40-mediated transformation and asbestos cocarcinogenicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:10214–10219
- 87 De Luca A, Baldi A, Esposito V, et al. The retinoblastoma gene family pRb/p105, p107, pRb2/p130 and simian virus-40 large T-antigen in human mesotheliomas. *Nature Med* 1997; 3:913–916
- 88 Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 1983; 77:321–343
- 89 Boutin C, Schlessler M, Frenay C, et al. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998; 12:972–981
- 90 Mossman BT, Kamp DW, Weitzman SA. Mechanisms of carcinogenesis and clinical features of asbestos-associated cancers. *Cancer Invest* 1996; 14:466–480
- 91 Light R. *Tumors of the pleura*. 2nd ed. New York, NY: Saunders, 1994
- 92 Muller N. Imaging of the pleura [review]. *Radiology* 1993; 186:297–309
- 93 Beauchamp HD, Kundra NK, Aranson R, et al. The role of closed pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1992; 102:1110–1112
- 94 Boutin C, Rey F, Gouvernet J, et al. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients; part 2. Prognosis and staging. *Cancer* 1993; 72:394–404
- 95 Wilsher ML, Veale AG. Medical thoracoscopy in the diagnosis of unexplained pleural effusion. *Respirology* 1998; 3:77–80
- 96 Kamp DW, Mossman BT. Asbestosis associated cancers: clinical spectrum and pathogenic mechanisms. *Clin Occup Environ Med* 2002; 2:753–757
- 97 Shrager JSD, Kaiser L. *Surgery and staging of mesothelioma*. London, UK: Martin Dunitz, 2002
- 98 Zellos LS, Sugarbaker DJ. Multimodality treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol* 2002; 29:41–50
- 99 Shukula A, Her T, Kamp DW, et al. Multiple roles of oxidants in the pathogenesis of asbestos-induced diseases. *Free Radic Biol Med* 2003; 34:1117–1129
- 100 Roberts GH. The pathology of parietal pleural plaques. *J Clin Pathol* 1971; 24:348–353
- 101 Bateman ED, Benatar SR. Asbestos-induced diseases: clinical perspectives. *Q J Med* 1987; 62:183–194
- 102 Sahn SA, Antony VB. Pathogenesis of pleural plaques: relationship of early cellular response and pathology. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:884–887
- 103 Kamp DW, Weitzman SA. The molecular basis of asbestos induced lung injury. *Thorax* 1999; 54:638–652
- 104 Quinlan TR, BeruBe KA, Hacker MP, et al. Mechanisms of asbestos-induced nitric oxide production by rat alveolar macrophages in inhalation and in vitro models. *Free Radic Biol Med* 1998; 24:778–788
- 105 Chao CC, Park SH, Aust AE. Participation of nitric oxide and iron in the oxidation of DNA in asbestos-treated human lung epithelial cells. *Arch Biochem Biophys* 1996; 326:152–157
- 106 Jaurand MC. Mechanisms of fiber-induced genotoxicity. *Environ Health Perspect* 1997; 105:1073–1084
- 107 Ferri KF, Kroemer G. Organelle-specific initiation of cell death pathways. *Nature Cell Biol* 2001; 3:E255–E263
- 108 Bortner CD, Cidlowski JA. Cellular mechanisms for the repression of apoptosis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002; 42:259–281
- 109 BeruBe KA, Quinlan TR, Fung H, et al. Apoptosis is observed in mesothelial cells after exposure to crocidolite asbestos. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 15:141–147
- 110 Broaddus VC, Yang L, Scavo LM, et al. Asbestos induces apoptosis of human and rabbit pleural mesothelial cells via reactive oxygen species. *J Clin Invest* 1996; 98:2050–2059
- 111 Hoideal JR. Reactive oxygen species and cell signaling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25:661–663
- 112 Vaslet VA, Messier NJ, Kane AB. Accelerated progression of asbestos-associated mesotheliomas in heterozygous p53^{+/-} mice. *Toxicol Sci* 2002; 68:331–338
- 113 Heintz NH, Janssen YM, Mossman BT. Persistent induction of c-fos and c-jun expression by asbestos. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90:3299–3303
- 114 Reilly W. *Environmental quality: responses from industry and government; is environmental quality good for business?* Washington, DC: American Enterprise Institute for Public Policy Research, 1990
- 115 Krump KS. Letter to the editor. *Science* 1990; 248:799
- 116 Cordier S, Lazar P, Brochard P, et al. Epidemiologic investigation of respiratory effects related to environmental exposure to asbestos inside insulated buildings. *Arch Environ Health* 1987; 42:303–309
- 117 Schwartz VE, Lorber L. A letter to the nation's trial judges: how the focus on efficiency is hurting you and innocent victims in asbestos liability cases. *Am J Trial Advocacy* 2000; 24:24 247–268
- 118 Mitchell RS, Chase GR, Kotin PI. Evaluation for compensation of asbestos-exposed individuals. *J Occup Med* 1985; 27:95–109
- 119 Cocchiarella L, Anderson G. *Guides to the evaluation of permanent impairment*. 5th ed. Chicago, IL: American Medical Association, 2001
- 120 American Bar Association. *Commission on Asbestos Litigation*. Chicago, December 18–19, 2002