

# SISTEMA DE VIGILANCIA DE LA INCIDENCIA DEL MESOTELIOMA Y PAPEL DE LA EXPOSICIÓN AMBIENTAL AL ASBESTO EN SITIOS CONTAMINADOS

Alessandra Binazzi, Marisa Corfiati, Alessandro Marinaccio

*Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro ed ambientale, Istituto Nazionale di Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro, Roma, Italia*

## Introducción

El mesotelioma maligno (MM) es un tumor raro que surge de las membranas serosas de la pleura y, con menor frecuencia, de la cavidad peritoneal y del pericardio, y de la túnica vaginal del testículo. El pronóstico es grave, y la mediana de supervivencia en la forma pleural es de alrededor de 9 meses a partir del diagnóstico (1). La relación etiológica entre MM y la inhalación de fibras de asbesto está bien documentada (2). El asbesto es un mineral natural que se utilizó ampliamente en las industrias de construcción y construcción naval - especialmente para el aislamiento térmico y acústico, gracias a sus características de plasticidad y resistencia - y también para la impermeabilización y protección contra incendios.

Desde los años cincuenta, el desarrollo masivo del uso del asbesto tuvo un seguimiento en un aumento sustancial y regular de la incidencia de MM en los países industrializados. A pesar de las prohibiciones del uso del asbesto, y las medidas adoptadas para reducir la exposición al asbesto, los modelos de proyección indican que la frecuencia de mesotelioma pleural continuaría, aunque con tendencias no homogéneas entre los países (3-9). Además, varios países de Asia, América del Sur, África, y de la ex-Unión Soviética, siguen utilizando asbesto y en la actualidad 125 millones de personas se han estimado a estar expuestos al asbesto en el mundo (10). Recientemente, ha sido reafirmada evidencia suficiente de que el asbesto causa también cáncer de pulmón, laringe y ovario; además, han sido observadas asociaciones positivas entre la exposición a todas las formas de asbesto y los cánceres de la faringe, estómago y colon recto (11).

En los países que prohibieron el asbesto, la exposición ocupacional en el pasado se considera responsable de casi todos los cánceres inducidos por el asbesto, pero también han sido asociadas con el MM las exposiciones ambientales (vivir en las cercanías de una fuente industrial o natural de asbesto) o las exposiciones indirectas (vivir con una persona expuesta profesionalmente al asbesto) (12). Por lo tanto, la estimación de la difusión en la exposición no laboral al asbesto con los consiguientes efectos en la salud es de gran preocupación para la salud pública (13). La contribución de los diferentes patrones de exposiciones no profesionales es probablemente subestimada, debido a su nivel mucho más bajo. Sin embargo, estas exposiciones no son despreciables y son posiblemente suficientes para causar la enfermedad (teniendo en cuenta también que estas exposiciones pueden comenzar a edad más tempranas y pueden durar mucho más tiempo que las exposiciones profesionales).

En la actualidad, un sistema nacional de vigilancia específico de la incidencia de MM, con una investigación etiológica de anamnesis individual, es activa en Australia, Francia e Italia (14-16). Hasta el final de la década de 1980, Italia resultó el segundo mayor productor de asbesto en Europa, después de la Unión Soviética, y el mayor productor de la Comunidad Europea. Desde el final de la Segunda Guerra Mundial hasta la prohibición del asbesto en el año 1992, en Italia

se produjeron 3.748.550 toneladas de asbesto crudo, alcanzando su punto máximo en los años 1976-1980 con alrededor de 160.000 toneladas/año (17).

Debido al amplio uso del asbesto (en Italia la tendencia del consumo muestra, de hecho, una demora constante en su disminución en contraste con muchos otros países industrializados), el amplio espectro de industrias implicadas y el número de trabajadores y no-trabajadores expuestos, Italia es uno de los países más sensibles a la prevención y control de las enfermedades relacionadas con el asbesto, a través de un sistema específico de vigilancia epidemiológica de los casos de mesotelioma (17). El Registro Nacional de Mesotelioma (ReNaM), actualmente coordinado por el Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL), se creó en el 1993 (en vigor por la fuerza de la ley desde el 2002) con el propósito de estimar la incidencia de MM en Italia, la investigación de la ocurrencia de la exposición al asbesto, la identificación de cualquier posible fuente subestimada o desconocida de contaminación por asbesto, y la promoción de la investigación (16).

En el presente texto se presentan los datos de los casos de MM de los no-expuestos profesionalmente que están disponibles actualmente en el archivo ReNaM y se discute la contribución de la información disponible en el archivo ReNaM a la incidencia de MM en los Sitios Contaminados de Prioridad Nacional en Italia (*National Priority Contaminated Sites*, NPCSS) (18).

## Métodos

El ReNaM tiene una estructura regional con los Centros Operativos Regionales (CORs) que operan en las regiones italianas y las dos provincias autónomas, cubriendo actualmente toda la población italiana. Cada COR actúa de forma independiente, aplicando los métodos estandarizados descritos en las Directrices Nacionales (19). Los CORs hacen búsqueda activa de casos de incidencia de MM en los centros de salud que diagnostican y tratan casos (especialmente unidades de patología y de histología, neumología y salas de cirugía del pecho), analizan el diagnóstico de patología y clasifican los casos en cuatro clases, de acuerdo con las Directrices Nacionales: MM cierto, MM probable, MM posible y no MM. Los sujetos incluidos en los tres primeros grupos se registran y se transmiten al ReNaM. Entre cada COR funciona con regularidad una retroalimentación de información. Los datos sobre la historia ocupacional y residencial, junto con los hábitos de vida, obtenidos mediante un cuestionario estandarizado administrado por un entrevistador entrenado, se informan directamente por el sujeto (entrevista directa) o los familiares (entrevista indirecta). En algunos casos, la exposición se puede establecer a través de los documentos disponibles. Los CORs podrán consultar las agencias públicas locales de salud y seguridad para obtener información complementaria sobre la exposición ocupacional y residencial.

El ReNaM también tiene acceso a los aportes jubilatorios realizados por el Instituto de Seguro Social Italiano y así puede proporcionar los CORs con información sobre la historia laboral de los casos de mesotelioma. La clasificación de la exposición profesional se identifica cualitativamente como: definitiva (para los sujetos cuyo trabajo ha implicado el uso de asbesto o de materiales que contienen asbesto), probable (para los sujetos que trabajaron en una empresa en la que de manera cierta se utilizó el asbesto, pero cuya exposición no puede ser documentada) o posibles (para los sujetos que trabajaron en una empresa con referencia a un sector económico que utilizaba asbesto). Además, se asignan códigos específicos a la exposición ambiental (para los sujetos con residencia cerca de una fuente de contaminación de asbesto sin exposición relacionada con el trabajo), exposición familiar (cuando los sujetos vivían con una persona expuesta ocupacionalmente) y exposiciones durante actividades de tiempo libre (otras

exposiciones no ocupacionales como las debidas a actividades de tiempo libre). Hasta la fecha, la base de datos ReNaM tiene información sobre los casos con diagnóstico de MM en el período 1993-2008 (la transmisión de datos sobre la incidencia en el 2012 está en curso).

Mediante el archivo ReNaM, la incidencia de MM va a ser analizada en los 44 NPCSS, definidos “sitios ambientalmente contaminados, para los que se requieren por la ley procedimientos de descontaminación y vigilancia epidemiológica de la salud de la población residente (20). Los NPCs se encuentran en proximidad de zonas industriales, activas o despedidas, cerca de incineradores o sitios de descarga de desechos industriales o peligrosos. Cada una de los 44 NPCSS incluye uno o más municipios. Ellos representan el núcleo del proyecto SENTIERI, coordinado por el Instituto Superiore di Sanità (ISS) y la Asociación Italiana de Registros de Cáncer (AIRTUM). Para cada uno de los 44 NPCSS se calcularán para ambos género por separado las *Standardized Incidence Ratios* (SIR) con intervalos de confianza del 95% para el MM en cualquier sitio anatómico (pleura, peritoneo, pericardio y túnica vaginal del testículo). Para el cálculo del SIR se considera la cobertura de la incidencia ReNaM de la población italiana en el período 2000-2008. Se calcularán el género y las tasas de incidencia específicas por edad de macro-áreas geográficas italianas (Noreste, Noroeste, Centro, Sur-Islands) como referencia, en cuanto a la cobertura de incidencia ReNaM en el período 2000-2008, para derivar las cifras esperadas.

## Resultados

En el período 1993-2008 en el archivo ReNaM se coleccionó una lista de 15.845 de casos de MM. El sitio pleural se informó en el 93% de los casos (14.736), el sitio peritoneal en el 6,4% (1.017); el pericardio y la túnica vaginal testículo en el 0,3% (41 y 51 casos, respectivamente). La relación hombre-mujer resultó de 2,6 para los casos pleurales, 1,4 y 1,9 respectivamente para los peritoneal y pericárdico.

La edad promedio al momento del diagnóstico resultó de 68,3 años (SD:  $\pm 10,6$ ) en los hombres y 69,8 (SD:  $\pm 11,6$ ) en las mujeres. Los casos con menos de 45 años de edad resultaron raros, lo que representa el 2,4% de todos los casos de MM registrados. En el 2008 los SIR para MM pleural (cierto, probable y posible) resultaron 3,84 (casos por cada 100.000 habitantes) para los hombres y 1,45 para las mujeres; para el MM peritoneal resultaron respectivamente 0,26 para los hombres y 0,12 para las mujeres; para el MM del pericardio y de la túnica vaginal del testículo resultaron menos de 1 caso por millón de habitantes.

Las modalidades de la exposición a las fibras de asbesto se definieron para 12.065 de los 15.845 casos de MM coleccionados (76,1%): 514 casos de MM (4,3%) han sido atribuidos a exposición ambiental al asbesto, 530 casos (4,4%) a exposición familiar, y 188 casos (1,6%) por actividades de tiempo libre.

A nivel nacional, la proporción de MM debida a la exposición no laboral al asbesto resultó de 10,2% (pero significativamente variables entre las regiones de Italia), con una relación hombre/mujer de 2,3:1 que alcanzó el valor de 5,9:1 si se limita a la única exposición ambiental. La Tabla 1 muestra las características demográficas y de diagnóstico, y las historias personales de los 1.232 casos de MM con una exposición no laboral al asbesto. Teniendo en cuenta que una persona puede tener una exposición múltiple, 1.427 exposiciones causalmente relevantes se registraron para los 1.232 casos incluidos en el análisis.

**Tabla 1. Casos de mesotelioma maligno (N, %), recogidos por el ReNaM, debido a la exposición ambiental, familiar y actividades de tiempo libre, por género, grupos de edad, localización anatómica, periodo de diagnóstico, nivel de certeza del diagnóstico, morfología y modalidades de entrevista. Italia, 1993-2008**

Variable	Modalidad	Hombres		Mujeres	
		n.	%	n.	%
Sitio anatómico	Pleural	348	93,0	801	93,4
	Peritoneo	23	6,1	56	6,5
	Pericardo	0	0,0	1	0,1
	Tunica vaginal del testículo	3	0,8	-	-
Grupos de edad	0-44	24	6,4	36	4,2
	45-64	147	39,3	276	32,2
	65-74	93	24,9	274	31,9
	+75	110	29,4	272	31,7
Período de diagnóstico	1993-1996	42	11,2	62	7,2
	1997-2000	86	23,0	172	20,0
	2001-2004	125	33,4	327	38,1
	2005-2008	121	32,4	297	34,6
Nivel de certeza del diagnóstico	MM cierto	318	85,0	700	81,6
	MM probable o posible	56	15,0	158	18,4
Morfología	Epitelial	226	60,4	523	61,0
	Fibrous	40	10,7	50	5,8
	Bifásico	46	12,3	93	10,8
	MM NOE*	36	9,6	107	12,5
	No disponible	26	7,0	85	9,9
Modalidad de entrevista	Entrevista directa	200	53,5	392	45,7
	Entrevista indirecta	173	46,3	464	54,1
	Documentos. no entrevista	1	0,3	2	0,2
Modalidad de exposición	Ambiental	217	58,0	297	34,6
	Familiar	77	20,6	453	52,8
	Actividad de tiempo libre	80	21,4	108	12,6
Total		374	100,0	858	100,0

NOE\*: NO Especificado

Los detalles de las modalidades de exposición se presentan en la Tabla 2. En los 530 casos clasificados como ‘familiar’ se han considerado sólo las circunstancias de exposición familiar, y no considerando sus exposiciones ambientales. Esta elección concuerda con la clasificación convencional que considera una exposición familiar más grave que la ambiental. Los casos definidos como “ambiental”, por definición, no tienen exposición familiar. Ninguno de los casos incluidos tuvo una exposición ocupacional.

Se compararon los casos de MM por exposición laboral y no laboral con respecto a los parámetros epidemiológicos seleccionados y se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la edad media al diagnóstico entre ocupacionalmente y no ocupacionalmente expuestos ( $p < 0,01$ ): 68,1 (SD:±10) vs 67,2 años (SD:±12,3). La edad promedio al momento del diagnóstico en el grupo de expuestos no ocupacionalmente en su conjunto resultó de 66 años (SD:±12,6) para los hombres y 68 años (SD:±12,1) para las mujeres, con una diferencia estadísticamente significativa entre género ( $p < 0,05$ ). Una exposición anterior se documentó en los patrones no profesionales en contraste con los expuestos ocupacionalmente ( $p < 0,0001$ ), con una edad media de iniciar la exposición de 18,5 años (SD:±15,6) vs 22,5 años (SD:±8,3).

**Tabla 2. Modalidades de la exposición de los casos de mesotelioma maligno (n., %) recogidos por el ReNaM desenredado por actividad ambiental, familiar o de tiempo libre, categorías de exposición y género. Italia, 1993-2008**

Modalidad	Tipo	n.	%
Ambiental (542 casos)	Vivir en la cercanía:		
	Planta de cemento-asbesto	247	44,2
	Ferrocarriles, planta de construcción, reparación y demolición de carriles	57	10,2
	Construcciones navales y reparación	29	5,2
	Planta de la industria de acero, planta químicas o petroquímica	29	5,2
	Minas o molinos	16	2,9
	Otros	181	32,4
Familiar (677 casos)	Cohabitar con:		
	Padres	212	31,3
	Esposo/Esposa, hijos, otros cohabitantes	465	68,7
Actividad de tiempo libre (191 casos)	Uso de materiales que contienen asbesto	121	63,4
	Casa de ladrillo, aislamiento térmico en casa, plomería o reparaciones eléctricas en el hogar, reparación de automóviles, otras actividades	70	36,6

El tiempo de latencia muestra valores medios globales más altos que en las exposiciones ocupacionales (46 años, SD:±12): 50 años (SD:±14) para las exposiciones familiares (aunque menor en las mujeres, 49,5 años, que en los hombres, 55 años) y 49 años (SD:±16) para la exposición ambiental (más bajos en las mujeres, 47 años, que en los hombres, 53 años). Contrariamente, para las exposiciones durante actividades de tiempo libre la latencia promedio resultó de 43,5 años (SD:±14), pero mayor en las mujeres (48 años) que en los hombres (37 años).

## Discusión

Las estimaciones de la proporción de sujetos no expuestos ocupacionalmente al asbesto, así como las estimaciones de la contribución relativa de las exposiciones no ocupacionales y ocupacionales a la incidencia de MM, rara vez están disponibles (21). Además que de los 15.845 casos registrados, de los cuales 12.065 han sido entrevistados individualmente, el archivo ReNaM proporciona una estimación confiable del 10% (1.232 casos) debido a una exposición no ocupacional al asbesto. La distribución de las modalidades de la exposición muestra que la residencia en la cercanía de las plantas de cemento-asbesto resulta ampliamente predominante.

Se confirmó un aumento del riesgo de cáncer para las personas residentes en la cercanía de plantas de producción de asbesto bruto (minas o molinos) (22-26), así como para las personas que viven alrededor de las plantas industriales de fabricación de materiales que contienen asbesto. En Italia se ha informado en muchas ocasiones sobre la exposición ambiental en relación con la residencia en la cercanía de plantas de cemento-asbesto (27-30). Se confirmó también que un número relevante de casos de MM ocurre entre las mujeres, lo que puede ser consecuencia de exposición al asbesto doméstica y ambiental (31). Se está acumulando también la evidencia sobre la exposición pasiva al asbesto en los edificios que contienen asbesto, tales

como un edificio público o una escuela, donde los sujetos involucrados no tienen conciencia del contacto físico directo con el material que contiene asbesto (32). Una gran cantidad de casos de mesotelioma y cáncer de pulmón también se encontraron como consecuencia de la presencia natural de material de asbesto (o parecido al asbesto) (33-39).

Las exposiciones no ocupacionales presentan algunas características distintivas que merecen una atención especial. Una característica es que las personas involucradas fueron probablemente no conscientes de su exposición o del riesgo asociado, como en el caso de las personas que viven alrededor de las fuentes industriales de contaminación de asbesto y/o que cohabitan con trabajadores expuestos al asbesto. Otra característica es la edad más joven en la que inicia la exposición, lo que implica la posibilidad de acumular mayor duración de la exposición, y la latencia. Por último, el menor nivel de control sobre ciertas circunstancias no laborales, como las asociadas a la presencia de asbesto en los edificios, y la regulación inadecuada (o por no aplicarse), hacen posible que dichas exposiciones persistan.

La actividad del ReNaM proporciona la distribución geográfica de los casos de MM que puede reflejar bien el uso pasado de asbesto en las instalaciones locales o situaciones particulares de contaminación ambiental por fuentes tanto naturales como antrópicas, gracias a la disponibilidad de datos sobre la exposición individual al asbesto. Esto permite analizar la contribución de las fuentes laborales y ambientales en la determinación del exceso de riesgo en áreas específicas. La información también puede ser útil para mejorar las predicciones de mortalidad de MM y programar planes de remediación.

Sin embargo, algunas limitaciones críticas del ReNaM tienen que ser objeto de debate. Algunas regiones italianas, principalmente en el Sur e Islas, no contribuyeron a la actualización de los datos de incidencia. Además, la eficiencia en la identificación de las modalidades de exposición no es plenamente coherente entre las regiones italianas, ya que el porcentaje de sujetos entrevistados varía entre 45% y 95%, dependiendo de los recursos y conocimientos disponibles. Otro límite es que el municipio de residencia de los casos de MM en el momento del diagnóstico se considera como un indicador (proxy) de la exposición.

El Proyecto SENTIERI analiza sistemáticamente la mortalidad por causa específica en las poblaciones que viven en los NPCSS, el aumento de la mortalidad documentada para cada NPCSS, y la carga total de la enfermedad para los residentes en los NPCSS. Múltiples factores de riesgo, incluyendo también las exposiciones ambientales, podrían estar asociados a tales excesos, y algunos NPCSS se incluyeron en el “Programa Nacional de remediación ambiental” a causa de la presencia de asbesto en el ambiente. En este contexto se investigaran los patrones de riesgos para la salud relacionados con el asbesto en cada NPCSS, con el fin de mejorar la eficacia de la remediación en el sitio contaminado.

Teniendo en cuenta que la contaminación por asbesto fuera de los lugares de trabajo contribuye de manera significativa a la carga de enfermedades relacionadas con el asbesto, se discute actualmente el tema de cómo hacer frente a los derechos de compensación para los casos de MM inducidos por una exposición no ocupacional al asbesto. En este sentido, en Francia (40) se implantó grección, y en Italia es objeto de debate, la evaluación de la indemnización de todos los casos de MM cualquiera que sea la modalidad de la exposición, con atención a los diferentes patrones de exposición (ocurrencia de contaminación natural, actividades industriales relacionadas con el uso del asbesto existente en el área de residencia, convivencia con las personas expuestas, uso consciente de los materiales que contienen asbesto).

La identificación y evaluación de las diferentes modalidades de exposición al asbesto es un factor clave del ReNaM, útil para identificar estrategias de prevención de los riesgos para la salud y de los efectos en la salud de la población, así como para garantizar una protección social adecuada. La descripción analítica de las condiciones de vida (historial de la residencia) y hábitos (durante el tiempo libre y actividades no profesionales) relacionados con el riesgo de

exposición al asbesto, sigue siendo de gran valor para la prevención primaria y las políticas de salud pública.

## Referencias

1. Montanaro F, Rosato R, Gangemi M, Roberti S, Ricceri F, Merler E, Gennaro V, Romanelli A, Chellini E, Pascucci C, Musti M, Nicita C, *et al.* Survival of pleural malignant mesothelioma in Italy: a population-based study. *Int J Cancer* 2009; 124:201-7. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.23874/pdf>; consultado en Agosto 2014.
2. Lin RT, Takahashi K, Karjalainen A, Hoshuyama T, Wilson D, Kameda T, Chan CC, Wen CP, Furuya S, Higashi T, Chien LC, Ohtaki M. Ecological association between asbestos-related diseases and historical asbestos consumption: an international analysis. *Lancet* 2007; 369(9564):844-9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673607604127#>; consultado en Agosto 2014.
3. Tan E, Warren N, Darnton AJ, Hodgson JT. Projection of mesothelioma mortality in Britain using Bayesian methods. *Br J Cancer* 2010; 103:430-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2920029/pdf/6605781a.pdf>; consultado en Agosto 2014.
4. Le Stang N, Belot A, Ilg AGS, Rolland P, Astoul P, Bara S, Brochard P, Danzon A, Delafosse P, Grosclaude P, Guizard AV, Imbernon E, *et al.* Evolution of pleural cancers and malignant pleural mesothelioma incidence in France between 1980 and 2005. *Int J Cancer* 2010; 126:232-8. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.24711/pdf>; consultado en Agosto 2014.
5. Marinaccio A, Montanaro F, Mastrantonio M, Uccelli R, Altavista P, Nesti M, Costantini AS, Gorini G. Predictions of mortality from pleural mesothelioma in Italy: a model based on asbestos consumption figures supports results from age-period-cohort models. *Int J Cancer* 2005; 115:142. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.20820/pdf>; consultado en Agosto 2014.
6. Pitarque S, Cle`ries R, Marti`nez JM, Lo`pez-Abente G, Kogevinas M, Benavides FG. Mesothelioma mortality in men: trends during 1977-2001 and projections for 2002-2016 in Spain. *Occup Environ Med* 2008; 65:279-82. Available from: <http://oem.bmj.com/content/65/4/279.full.pdf+html>; consultado en Agosto 2014.
7. World Health Organization. *Elimination of Asbestos-Related Diseases*. Geneva: WHO; 2006. Available from: [http://www.who.int/occupational\\_health/publications/asbestosrelateddiseases.pdf](http://www.who.int/occupational_health/publications/asbestosrelateddiseases.pdf); consultado en Agosto 2014.
8. International Agency for Research on Cancer. *Arsenic, metals, fibres, and dusts. Volume 100 C. A review of human carcinogens*. Lyon; IARC; 2009. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf>; consultado en Agosto 2014.
9. Marinaccio A, Binazzi A, Bonafede M, Corfiati M, Di Marzio D, Scarselli A, Verardo M, Mirabelli D, Gennaro V, Mensi C, Schallenberg G, Merler E, Negro C, Romanelli A, Chellini E, Silvestri S, Cocchioni M, Stracci F, Ascoli V, Trafficante L, Angelillo I, Musti M, Cavone D, Cauzillo G, Tallarigo F, Tumino R, Melis M, ReNaM Working Group. Malignant mesothelioma due to non-occupational asbestos exposure from Italian national surveillance system (ReNaM): epidemiology and public health issues. Submitted to: *Occup Environ Med* (Manuscript ID oemed-2014-102297).
10. Goldberg M, Luce D. The health impact of non-occupational exposure to asbestos: what do we know? *Eur J Cancer Prev* 2009;18(6):489-503.
11. Leigh J, Driscoll T. Malignant mesothelioma in Australia, 1945-2002. *Int J Occup Environ Health* 2003;9:206-17.

12. Goldberg M, Imbernon E, Rolland P, Ilg AGS, Save`sm, deQuillacq A, Frenay C, Chamming's S, Arveux P, Boutin C, Launoy G, Pairon JC, *et al.* The French National Mesothelioma Surveillance Program. *Occup Environ Med* 2006;63:390-5. Available from: <http://oem.bmj.com/content/63/6/390.full.pdf+html>; consultado en Agosto 2014.
13. Marinaccio A, Binazzi A, Branchi C, Corfiati M, Di Marzio D, Scarselli A, Iavicoli S, Verardo M, Mirabelli D, Gennaro V, Mensi C, Schallenberg G, Merler E, De Zotti R, Romanelli A, Chellini E, Pascucci C, D'Alò D, Forastiere F, Trafficante L, Menegozzo S, Musti M, Cauzillo G, Leotta A, Tumino R, Melis M, ReNaM Working Group. *Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi - IV rapporto.* Milano (Italy): INAIL; 2012.
14. Marinaccio A, Binazzi A, Di Marzio D Scarselli A, Verardo M, Mirabelli D, Gennaro V, Mensi C, Riboldi L, Merler E, Zotti RD, Romanelli A, Chellini E, Silvestri S, Pascucci C, Romeo E, Menegozzo S, Musti M, Cavone D, Cauzillo G, Tumino R, Nicita C, Melis M, Iavicoli S; ReNaM Working Group. Pleural malignant mesothelioma epidemic. Incidence, modalities of asbestos exposure and occupations involved from the Italian national register. *Int J Cancer* 2012;130:2146-54. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.26229/pdf>; consultado en Agosto 2014.
15. Pirastu R, Iavarone I, Pasetto R, Zona A, Comba P, SENTIERI Working Group. SENTIERI project - Mortality study of residents in Italian polluted sites: results. *Epidemiol Prev* 2011;35(5-6) Suppl 4:1-204.
16. Nesti M, Adamoli S, Ammirabile F, Ascoli V, Barbieri PG, Cacciarini V, Candela S, Cavone D, Cauzillo G, Chellini E, Chiappino G, Convertini L (Ed.). Italian National Institute for Occupational Safety and Prevention (ISPESL). *Linee guida per la rilevazione e la definizione dei casi di mesotelioma maligno e la trasmissione delle informazioni all'ISPESL da parte dei centri operativi regionali.* Roma (Italy): ISPESL; 2003. Available from: <http://www.ispesl.it/dmL/leo/download/RenamLineeGuida.pdf> (in Italian); consultado en Agosto 2014.
17. Italy. Legislative Decree N. 152/2006. *Norme in materia ambientale.* Gazzetta Ufficiale N. 88, April 14, 2006.
18. Mirabelli D, Cavone D, Merler E, Gennaro V, Romanelli A, Mensi C, Chellini E, Nicita C, Marinaccio A, Magnani C, Musti M. Non-occupational exposure to asbestos and malignant mesothelioma in the Italian National Registry of Mesotheliomas. *Occup Environ Med* 2010;67:792-4. Available from: <http://oem.bmj.com/content/67/11/792.full.pdf+html>; consultado en Agosto 2014.
19. de Klerk N, Alfonso H, Olsen N, Reid A, Sleith J, Palmer L, Berry G, Musk AB. Familial aggregation of malignant mesothelioma in former workers and residents of Wittenoom, Western Australia. *Int J Cancer* 2013;132(6):1423-8. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.27758/pdf>; consultado en Agosto 2014.
20. Mirabelli D, Calisti R, Barone-Adesi F, Fornero E, Merletti F, Magnani C. Excess of mesotheliomas after exposure to chrysotile in Balangero, Italy. *Occup Environ Med* 2008;65(12):815-9. Available from: <http://oem.bmj.com/content/65/12/815.full.pdf+html>; consultado en Agosto 2014.
21. Magnani C, Agudo A, González CA, Andrion A, Calleja A, Chellini E Dalmaso P, Escolar A, Hernandez S, Ivaldi C, Mirabelli D, Ramirez J, Turuguet D, Usel M, Terracini B. Multicentric study on malignant pleural mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos. *Br J Cancer* 2000;83(1):104-11. Available from: <http://www.nature.com/bjc/journal/v83/n1/pdf/6691161a.pdf>; consultado en Agosto 2014.
22. Ferrante D, Bertolotti M, Todesco A, Mirabelli D, Terracini B, Magnani C. Cancer mortality and incidence of mesothelioma in a cohort of wives of asbestos workers in Casale Monferrato, Italy. *Environ Health Perspect* 2007;115:1401-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2022648/pdf/ehp0115-001401.pdf>; consultado en Agosto 2014.

23. Binazzi A, Scarselli A, Corfiati M Di Marzio D, Branchi C, Verardo M, Mirabelli D, Gennaro V, Mensi C, Schallenberg G, Merler E, De Zotti R, Romanelli A, Chellini E, Pascucci C, D'Alò D, Forastiere F, Trafficante L, Menegozzo S, Musti M, Cauzillo G, Leotta A, Tumino R, Melis M, Marinaccio A, ReNaM Working Group. Sorveglianza epidemiologica dei mesoteliomi per la prevenzione dell'esposizione ad amianto anche in attività non tradizionalmente coinvolte. *Epidemiol Prev* 2013;37(1):35-42.
24. Bruno C, Comba P, Zona A. Adverse health effects of fluoro-edenitic fibers: epidemiological evidence and public health priorities. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1076:778-83.
25. Goldberg M. Indennizzi per gli esposti all'amianto: il modello francese. *Epidemiol Prev* 2008;32(3):129-31.