



## Dimensioni delle fibre di amianto e mesotelioma

Gerolamo Chiappino

Centro studi e ricerche sugli effetti biologici delle polveri inalate, Università degli studi, Milano

Corrispondenza: Gerolamo Chiappino; e-mail: fibre@unimi.it

### Riassunto

Le considerazioni critiche formulate da Tomatis et al. non hanno tenuto conto di tutti i lavori sperimentali e di tutte le ricerche sulla pleura umana che dagli anni Settanta a oggi hanno indicato concordemente che il mesotelioma da fibre di amianto è causato dalla classe dimensionale ultrafina.

Queste fibre di diametro tanto sottili da non essere visibili al microscopio ottico sono in maggioranza ultracorte ma comprendono anche, in percentuali variabili, elementi di lunghezza  $>5\mu\text{m}$ . Le conclusioni di Tomatis e collaboratori che attribuiscono il mesotelioma a fibre di tutte le lunghezze e di tutti

## Asbestos fibre dimensions and mesothelioma

i diametri non trovano conferme nella letteratura. Oggi la prevenzione del mesotelioma deve consistere nella individuazione e nell'abbattimento delle fibre ultrafini aerodisperse soprattutto nell'ambiente urbano. Le tecniche ora esistono e possono essere applicate. La classe ultrafina di amianto, dimenticata per decenni, deve costituire il bersaglio principale dei programmi di prevenzione e deve essere estesamente monitorata negli ambienti di lavoro e di vita.

(*Epidemiol Prev* 2006; 358-360)

Parole chiave: eziologia del mesotelioma, fibre ultrafini

### Abstract

*The critical considerations formulated by Tomatis et al. did not take into account all the experimental works and all the research on human pleura that from the Seventies on has unanimously indicated that asbestos fibre mesothelioma is caused by the ultrafine fibres class.*

*These fibres that are so fine are not visible with light microscopy are mostly ultrashort, but they also include, in varying percentages, elements that are  $>5\mu\text{m}$  long. The conclusions of Tomatis et al, which attribute mesothelioma to fibres of all lengths and*

*diameters, are not confirmed in the literature.*

*Today, mesothelioma prevention must consist of identifying and cutting down airborne ultrafine fibres, above all in urban environments. The techniques for doing so now exist and can be applied. The ultrafine class of asbestos, forgotten for decades, must be the principal target for prevention programs and must be widely monitored in work and daily life settings.*

(*Epidemiol Prev* 2006; 358-360)

Keywords: mesothelioma etiology, ultrafine fibres

Le critiche riportate nell'articolo di Tomatis et al.<sup>1</sup> sono utili stimoli di confronto e di riflessione ma sono infondate poiché sostengono che le conclusioni riportate nella mia rassegna<sup>2</sup> «non trovano riscontro nella letteratura» e sorprendono ulteriormente quando concludono che «fibre di qualunque lunghezza e diametro giocano un ruolo nella induzione del mesotelioma». Gli Autori ignorano le numerose ricerche sperimentali, ambientali e sui tessuti umani che dagli anni Settanta a oggi hanno portato risultati convergenti, univoci e ben documentati indicanti che le fibre ultrafini sono i veri agenti causali del mesotelioma. Questa indicazione definisce un obiettivo preciso per la prevenzione che oggi, a differenza del passato, può essere perseguito poiché esistono tutte le tecniche necessarie; l'obiettivo rimarrà generico e gli impegni preventivi lo saranno altrettanto fino a quando l'ambiente scientifico continuerà a trasmettere la vecchia esortazione che conclude l'articolo di Tomatis «ridurre l'esposizione ad amianto» anziché quella più precisa «ridurre l'esposizione alle fibre ultrafini di amianto». Prova ne sia il decreto 07.07.2006 che prevede ancora, proprio come negli anni Settanta, conteggi in microscopia ottica delle sole fibre regolamentate. Dagli anni Settanta molte ricerche hanno evidenziato il ruolo patogeno delle fibre con diametro infe-

riore al potere di risoluzione del microscopio ottico, cioè ultrafini. Gli studi sperimentali di Stanton<sup>3</sup> all'NCI, quelli di Timbrell<sup>4</sup> e di Wagner<sup>5</sup> all'MRC di Cardiff e quelle di Pott e Friedrichs<sup>6</sup> a Dusseldorf hanno portato Timbrell<sup>7</sup> a sintetizzare: «the finer the fibre the greater its carcinogenicity».

Nella pleura parietale di 29 soggetti professionalmente esposti Sébastien<sup>8</sup> nel 1980 ha ritrovato soltanto fibre estremamente fini con diametro medio di  $0,06\ \mu\text{m}$ . Nostre ricerche in collaborazione con Friedrichs hanno mostrato che negli alveoli le fibre visibili al microscopio ottico sono il 15% e che il restante carico è costituito da ultramicroscopiche quando il soggetto è stato professionalmente esposto<sup>9</sup> mentre tutto il carico polmonare degli adulti esposti soltanto all'inquinamento urbano è costituito unicamente da fibre ultrafini.<sup>10</sup>

Con Sébastien abbiamo poi dimostrato che nell'atmosfera urbana le fibre ultrafini costituiscono la grande maggioranza.<sup>11,12</sup> Molte altre ricerche hanno confermato i dati sperimentali relativi al rapporto tra fibre ultrafini e mesotelioma: è importante quella di Wylie<sup>13</sup> perché fornisce la controprova segnalando la bassissima frequenza di mesoteliomi tra gli esposti alla antofillite finlandese di Paakkila le cui fibre hanno diametri più grandi degli altri anfibioli.

I tre lavori più recenti citati nella mia ultima rassegna costituiscono l'atteso e definitivo completamento di un quadro che si è via via sempre meglio precisato negli anni. Oggi nuove considerazioni dei fisiologi delineano anche il meccanismo che determina la traslocazione alla pleura parietale delle sole fibre ultrafini<sup>14</sup> a differenza di quanto avviene per gli altri tessuti ove, come è noto da tempo, possono giungere dal polmone, oltre alle ultrafini, anche fibre più grandi e addirittura corpuscoli.<sup>15</sup>

Nel 1988 e nel 1989<sup>9,10</sup> abbiamo scritto e ripetuto «there is a need for a critical reconsideration of the methods of evaluating environmental fibre pollution and of those for assessing exposure-response relationships»: questi e altri analoghi richiami<sup>13</sup> sono rimasti fino a oggi ignorati. La comoda tecnica in microscopia ottica non è stata mai aggiornata dagli anni Settanta, nonostante l'evoluzione delle conoscenze della microscopia elettronica analitica. In merito ai citati ritardi, gli organismi internazionali preposti alla tutela della salute pubblica sono silenziosi da sempre e non hanno mai considerato il principio di precauzione.

Su quella che è stata definita «a story of a monumental failure to protect the public health»<sup>16</sup> e che per la popolazione esposta all'attuale particolato aerodisperso nelle aree urbane potrebbe purtroppo conoscere ulteriori capitoli pesano le parole scandite da Timbrell già nel 1995 «i tentativi di controllare il rischio amianto sono stati vanificati per più di 30 anni dall'uso di un metodo non adeguato di misura della polverosità che ha ignorato il ruolo patogeno delle fibre più fini».<sup>17</sup>

In merito al ruolo delle dimensioni delle fibre, Tomatis e colleghi osservano che le fibre ritrovate nella pleura parietale non sono tutte ultracorte e diligentemente annotano le percentuali di fibre relativamente lunghe ritrovate dai ricercatori da me citati. La prima risposta alla critica è contenuta già nel titolo della mia rassegna che richiama il diametro ultrafine trascurando la lunghezza. Dal diametro, infatti, e non dalla lunghezza dipende il comportamento di questa classe di fibre nell'aria: minima massa, lunga permanenza nella atmosfera, diffusione a distanza dalla sorgente, invisibilità al microscopio ottico e la penetrazione attraverso i materiali filtranti tanto più alta quanto minore è il diametro.<sup>24</sup> Al diametro si ricollega il comportamento nel polmone e nella pleura tanto che già nel 1973 Timbrell affermava «fibre diameter is once more found to be a central factor»<sup>7</sup> e Wagner nel 1986 «fibre diameter is the major factor and length the minor factor in assessing the probability that the fibre would be associated with mesothelioma development».<sup>18</sup> Oltre che nel titolo, anche nel testo della mia rassegna il concetto della importanza del diametro ultrafine è ribadito: poiché nella maggior percentuale le fibre ultrafini, nell'aria come nei tessuti, sono anche ultracorte i due termini sono spesso utilizzati abbinati.

Le fibre ultrafini «contribuiscono» o sono l'agente patogeno esclusivo? I critici leggono superficialmente le conclusioni di Suzuki interpretando «contribuiscono» come sottintendente

un ruolo patogeno di altre fibre, non ultrafini. In realtà Suzuki confronta i suoi risultati con l'antico postulato di Stanton<sup>3</sup> che tendeva ad attribuire scarso valore patogeno alle fibre ultracorte e afferma «it is not prudent to take the position that short asbestos fibres convey little risk of disease».<sup>19</sup> Quindi sono le *short* rispetto a quelle relativamente più lunghe che contribuiscono, ma tutte, un poco più corte o un poco più lunghe, sono ultrafini (media geometrica diametri 0,04 µm).<sup>20</sup> Del resto poiché Suzuki non ritrova fibre diverse dalle ultrafini in ben 168 casi studiati sarebbe singolare se il suo *contribution* si riferisse a fibre non evidenziate dalla ricerca. Si consiglia una attenta rilettura di questi lavori e anche un controllo dei diametri riportati negli altri lavori citati (Gibbs, Dodson). Si tratta sempre di fibre ultrafini!

In merito alla non prevenibilità del mesotelioma prima degli anni Ottanta si ritrovano richiami alla cronologia della evoluzione delle conoscenze assieme a citazioni condivisibili sulla mancanza di livelli di esposizione che si possano ritenere sicuri e poi una breve affermazione che rimanda al paragrafo precedente. Questa parte della critica non porta considerazioni efficaci. L'aumento del rischio mesotelioma con l'aumento del carico polmonare di fibre è condivisibile ed è stato interpretato nella rassegna come aumento della probabilità del passaggio alla pleura parietale di fibre ultrafini inalate.

Due posizioni sono tuttavia non corrette perché non sostenute da dati attendibili:

1. Una riduzione anche non drastica della intensità di esposizione determinerebbe una riduzione di frequenza del mesotelioma secondo uno studio dell'HSE inglese. In quello studio Hutchings e collaboratori non prospettano queste conclusioni, anzi suggeriscono prudenza nella interpretazione dei loro dati. Infatti indagini successive più estese non hanno mostrato alcun declino della frequenza dei casi in Inghilterra.<sup>21</sup> Anche le rigorose misure scandinave introdotte negli anni Settanta subito seguite dal bando totale nei primi anni Ottanta non hanno ancora prodotto alcun declino di frequenza.<sup>22</sup>

2. L'esistenza di un rapporto inverso esposizione/durata della latenza. Ben sette ricerche contrastanti l'ipotesi in questione sono state riportate nella mia rassegna e nessuna di questa è stata considerata né criticata. L'articolo di Tomatis poggia su quattro citazioni assai meno probanti, quale per esempio quella che riassume le osservazioni del Registro mesoteliomi tedesco, ove le differenze di latenza osservate non sono statisticamente significative e contengono paradossi come la latenza assai breve del gruppo a più bassa esposizione, che gli stessi autori non sanno interpretare.

Relativamente alla *trigger dose* ci si astiene dal commentare le osservazioni che confondono il concetto di iniziazione del meccanismo patogenetico con quello di progressione. La lapidaria conclusione «sembra quindi estremamente poco probabile che l'autosufficienza del processo neoplastico del mesotelioma si realizzi all'inizio del periodo di latenza», viene travolta dagli innumerevoli casi segnalati la cui caratteristi-

ca fondamentale è costituita proprio da una esposizione certa ma limitata nel tempo e non seguita da altre.

Per quanto riguarda la suscettibilità genetica, la mia osservazione che l'importanza della suscettibilità individuale, prima che da ricerche più complesse, è comprovata dal fatto che, anche nelle coorti ad alta esposizione, il mesotelioma rimane tumore raro mai superiore al 10% viene criticata rilevando che anche il carcinoma del fumatore si attesta sullo stesso ordine di grandezza. La critica non considera che la nota capacità del mesotelioma di manifestarsi anche dopo dosi molto basse, a livelli ove gli altri cancerogeni non producono effetti epidemiologicamente dimostrabili, dovrebbe provocare frequenze esplosive nelle coorti ad alta esposizione se non esistesse, appunto, il fattore limitante della suscettibilità individuale.

Sull'efficacia delle misure di controllo della polverosità e dei dispositivi di protezione individuale, la critica decade in affermazioni superficiali o non corrispondenti alla realtà:

■ non corrisponde alla realtà degli anni Settanta e Ottanta l'indicazione della predominanza all'epoca degli estrattori d'aria a parete, poiché impianti con filtri a maniche erano presenti dovunque, indipendentemente dal riciclo dell'aria poiché era già ben noto il fenomeno del «rientro dalla finestra» dell'inquinante sospinto al di là della parete.

La dispersione delle fibre ultrafini negli ambienti di lavoro non era connessa con il riciclo dell'aria, ma con l'accumulo attorno all'edificio del pulviscolo ultramicoscopico espulso assieme alle fibre più grandi dagli estrattori o fuoriuscito dalle maniche filtranti che erano permeabili,<sup>23,24</sup> capace di rimanere a lungo aerodisperso e di diffondersi nell'ambiente e nei dintorni.

■ Non è vera l'affermazione che i filtri assoluti erano in commercio fino «dall'inizio degli anni Cinquanta». Fino agli anni Ottanta erano impiegati soltanto nel settore nucleare, in quello elettronico-farmaceutico (clean rooms) e in batteriologia.<sup>25</sup> In campo industriale sono stati prescritti nell'OSHA *Asbestos Standard* 29 CFR il 20.06.1986; in Italia filtri ad alta efficienza per il rischio amianto sono indicati per la prima volta nel DM 06.09.1994 sia per gli aspiratori sia per le maschere.

■ Il richiamo al «ciclo chiuso» e le considerazioni sulla efficacia filtrante delle «maschere di protezione» non meglio specificate non meritano commento. La norma OSHA 1986 sopra citata bandisce le maschere monouso e il DM 1994 classifica le maschere in ordine di efficienza per le fibre.

In conclusione nell'articolo di critica mancano dati scientifici a sostegno della affermazione degli Autori che non le ultrafini, ma «fibre di qualunque lunghezza e diametro» giocano un ruolo causale. Rimane quindi valida l'indicazione delle ultrafini (non necessariamente tutte ultracorte, ma neppure «di qualunque lunghezza») quali agenti eziologici esclusivi.

Poiché oggi esistono tecniche efficaci sia per la misura sia per l'abbattimento dell'inquinamento atmosferico da polveri sottili, proprio l'indicazione della classe di fibre veramente patogena, lungi dal prefigurare assoluzioni anticipate, toglie giustificazioni alla mancanza di impegno di quanti avendone fa-

coltà, non attuano e non attueranno adeguati provvedimenti. Al contrario si pone in posizione fatalistica chi, allo stato attuale delle conoscenze, ritenga di dover ancora geneticamente esortare a «ridurre l'esposizione ad amianto» senza ulteriori più vincolanti precisazioni.

## Bibliografia

- Tomatis L, Cantoni S, Carnevale F et al. Il ruolo della dimensione delle fibre di amianto nella patogenesi e nella prevenzione del mesotelioma. *Epidemiol Prev* 2006; 30(4-5): 289-94.
- Chiappino G. Mesotelioma: il ruolo delle fibre ultrafini e conseguenti riflessi in campo preventivo e medico legale. *Med Lav* 2005; 96: 3-23.
- Stanton MF, Wrench C. Mechanisms of mesothelioma induction with asbestos and fibrous glass. *JNCI* 1972; 48: 797-82.
- Timbrell V, Griffiths D, Pooley F. Possible biological importance of fibre diameters of South African amphiboles. *Nature* 1971; 232: 55-56.
- Wagner JC, Berry G, Timbrell V. Mesothelioma in rats after inoculation with asbestos and other materials. *Br J Cancer* 1973; 28: 173-85.
- Pott F, Friedrichs KH. Tumoren der Ratte wach i.p. – Injektion faseförmeriger Stäube. *Naturwissenschaften* 1972; 59: 318-24.
- Timbrell V. Physical factors as etiological mechanisms. In: Bogovski P, Gilson JC, Timbrell V, Wagner JC, Davis W, eds. *Biological effects of asbestos*. Lyon, IARC Sci Publ, 1973. Vol. 8, 295-303.
- Sébastien P, Janson X, Gaudichet A. Asbestos retention in human respiratory tissues. *IARC Sci Publ* 1980; 30: 237-46.
- Chiappino G, Friedrichs KH, Rivolta G et al. Alveolar fiber load in asbestos workers and in subjects with no occupational asbestos exposure. *Am J Ind Med* 1988; 14: 37-46.
- Chiappino G, Friedrichs KH, Forni A et al. Alveolar and lung fibre levels in non- occupationally exposed subjects. *IARC Sci Publ* 1989; 90: 310-13.
- Chiappino G, Sébastien P, Todaro A. L'inquinamento da amianto nell'ambiente urbano: Milano, Casale, Brescia, Ancona, Bologna, Firenze. *Med Lav* 1991; 82: 424-38.
- Chiappino G, Todaro A, Blanchard O. L'inquinamento da amianto nell'ambiente urbano: Roma, Orbassano e località di controllo. *Med Lav* 1993; 84: 187-92.
- Wylie AG, Bailey KE, Kelse JW et al. The importance of width in asbestos fiber carcinogenicity and its implications for public policy. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993; 54: 239-52.
- Miserocchi G, Mantegazza F, Sancini G et al. (in press).
- Auerbach O, Conston A, Garfinkel L et al. Presence of asbestos bodies in organs other than the lung. *Chest* 1980; 77: 133-37.
- La Dou J. The asbestos cancer epidemic. *Env Health Persp* 2004; 112: 285-90.
- Timbrell V. British Asbestos Newsletter. <http://www.lkaz.demon.co.uk/ban22.htm>.
- Wagner JC, Pooley FD. Mineral Fibres and mesothelioma. *Thorax* 1986; 41: 161-66.
- Suzuki Y, Yuen S, Ashley R. Short thin asbestos fibers contribute to the development of human malignant mesothelioma: pathological evidence. *Int J Hyg Env Health* 2005; 208: 201-10.
- Suzuki Y, Yuen S. Asbestos fibers contributing to the induction of human malignant mesothelioma. *Ann NY Acad Sci* 2002; 982: 160-76.
- Mc Elvenny DM, Darnton AJ, Price M et al. Mesothelioma mortality in Great Britain from 1968 to 2001. *Occ Med* 2005; 55: 79-87.
- Langard S. Nordic experience: expected decline in the incidence of mesothelioma resulting from ceased exposure? *Med Lav* 2005; 96: 304-11.
- Harwood CE, Oestreich D, Siebert P et al. Asbestos emissions from baghouse controlled sources. *Am Ind Hyg Ass J* 1975; 36: 595-603.
- Feigley CE, Chen HC. Penetration of several filter material by asbestos as a function of fibre dimensions. *Am Ind Hyg Ass J* 1992; 53: 767-72.
- Stern AC. *Air Pollution* (3rd edition). New York, Academic Press, 1977. Vol IV, 177.

## Risposta degli autori

### The authors' reply

La storia della sanità pubblica insegna che misure di prevenzione primaria di alcune patologie sono state prese prima che se ne conoscessero l'agente causale o i meccanismi d'azione. La miglior giustificazione per iniziative decise in assenza di certezza assoluta – peraltro quasi irraggiungibile in biologia – è stato il successo ottenuto da tali misure. L'assenza di certezza apre alla penetrazione sia di dubbi, di per sé talora legittimi, anche se spesso delegittimati da un'indebita amplificazione, sia di argomenti che si avvalgono di quel margine di assenza di certezza assoluta, per iniettare confusione.

Il caso dell'amianto rappresenta forse l'esempio più tragico in cui quel margine ha permesso lo spiegamento di aggressività e resistenza di interessi economici potenti contro misure di precauzione. Può stupire che a sostegno di tale resistenza si schierino ricercatori esperti. Potrebbe essere il caso di Gerolamo Chiappino che, nel non tanto lontano 1985, affermava: «Il contenimento delle dispersioni e il controllo sistematico delle concentrazioni può comportare una riduzione del rischio da asbesti, per la popolazione fino ad un livello che è stato definito 'trascurabile'»,<sup>1</sup> mentre ora dichiara di ritenere il mesotelioma prevedibile, ma non prevenibile,<sup>2</sup> e a sostegno di tale affermazione cita la letteratura scientifica con disinvoltura.

Un esempio di questa disinvoltura, che avevamo già rilevato constatando che diverse delle sue citazioni non corrispondevano alla lettera e al senso dei testi originali, è ora la sua citazione da Hutchings et al.,<sup>3</sup> al quale attribuisce affermazioni che negano l'efficacia protettiva di una riduzione dell'intensità di esposizione. Questi, invece a p. 141 del suo testo scrive: «For workers first exposed to asbestos before the implementation of the 1969 Regulations (in 1970), the overall SMR for all malignant neoplasms is 130 and for workers first exposed only from

1970, the SMR for all malignant neoplasms in those with at least 10 years lapse from first exposure (latency) is 115. This reduction is statistically significant. While the majority of cancers are attributable to first exposures prior to 1970, an excess of about 40 cancers – including 8 mesotheliomas and 23 lung cancers – is associated with recorded first exposure after 1969. The introduction of the 1969 Asbestos Regulations has therefore reduced, but appears not to have eliminated, the excess risk for cancer associated with exposure to asbestos at work».<sup>3</sup> Chiappino ci consiglia «un'attenta lettura» di autori come Gibbs<sup>4</sup> e Dodson<sup>5</sup> a proposito del ruolo delle fibre ultrafini. Vorremmo ricordargli che Dodson nel 1997 affermava che era reperto comune nei soggetti con mesotelioma la presenza di fibre di diversi tipi e di variabili lunghezze.<sup>6</sup> Nel 2003 Dodson scriveva che: «le fibre di amianto di tutte le lunghezze inducono risposte patologiche, e cautela si dovrebbe usare quando si tenta di escludere qualche popolazione di fibre inalate in base alla loro lunghezza, dal loro contributo al potenziale sviluppo di malattie amianto-correlate»,<sup>7</sup> e Suzuki et al. confermano nel 2005<sup>8</sup> il principio del «contributo», e non dell'esclusività, delle fibre di lunghezza eguale o inferiore a 5 µm e di spessore eguale o inferiore a 0,25 µm nello sviluppo del mesotelioma.

Chiappino definisce la nostra «vecchia esortazione» di «ridurre l'esposizione ad amianto» come generica e inefficace al paragone di quella che lui sostiene e cioè l'esortazione a «ridurre l'esposizione alle fibre ultrafini di amianto». La nostra vecchia «esortazione» (anche questo termine non pare appropriato visto che si riferisce a un decreto legislativo) non ignorava l'esistenza delle fibre ultrafini e ultracorte, ma le includeva. Chiappino gioca sull'equivoco a proposito del ruolo esclusivo che avrebbero le fibre ultrafini e ultracorte nella genesi del mesotelioma, trascurando che le fibre ultrafini e ultracorte raggiungono le cellule bersaglio quando sono inalate come tali, ma an-

che quando sono il risultato della riduzione dimensionale di fibre più grandi dopo la loro penetrazione nell'organismo. Continua a non essere vero quindi che solo evitando l'esposizione a fibre ultrafini e ultracorte sia possibile ridurre il rischio di mesotelioma, dato che è stato ampiamente documentato che evitare l'esposizione a fibre di amianto, di qualunque dimensione siano, è efficace nel ridurre il rischio.<sup>8</sup>

La tesi sostenuta da Chiappino è in perfetta sintonia con la difesa di chi, potendolo fare, non ha messo in atto misure protettive in grado di ridurre l'esposizione ad amianto nel suo insieme.

Chiappino ha prima creato confusione fra aspirazione e filtrazione dell'aria. Poi ha sfiorato quasi il ridicolo scoprendo che le batterie filtranti non si trovavano all'interno degli ambienti di lavoro, accorgendosi poi che è meglio sostenere che le fibre corte e sottili fuoriescono dai filtri a manica posti al di fuori degli ambienti per rientrare dalle finestre. Oltretutto sembra ignorare che l'art.21 del DPR 303/56 specifica che «qualunque sia il sistema adottato per la raccolta e la eliminazione delle polveri, il datore di lavoro è tenuto a impedire che esse possano rientrare nell'ambiente di lavoro». Nel criticare la nostra interpretazione dell'autosufficienza del processo neoplastico del mesotelioma sostiene che abbiamo confuso il concetto di iniziazione con quello di progressione. Crediamo che Chiappino concordi sul fatto che l'amianto sia un cancerogeno completo e che quindi agisca come iniziatore e promotore del processo di cancerogenesi. E' chiaro in tal caso che ripetute esposizioni ad amianto abbiano un ruolo importante nella promozione del processo favorendo la sua progressione verso la trasformazione maligna.

**Lorenzo Tomatis, Susanna Cantoni,  
Francesco Carnevale, Enzo Merler,  
Franco Mollo, Paolo Ricci,  
Stefano Silvestri, Paolo Vineis,  
Benedetto Terracini**

**Corrispondenza:** Lorenzo Tomatis,  
ltomatis@hotmail.com