

## **Alcuni commenti sul tema silice, silicosi e cancro del polmone**

**Plinio Carta: cartapl@pacs.unica.it**

**Dipartimento di Sanità Pubblica – Sezione di Medicina del Lavoro, Università di Cagliari**

Ho tardato qualche giorno partecipare a questo forum per fare alcuni commenti e considerazioni mie personali, aggiuntive al contenuto del Draft SIMLII, su alcuni degli aspetti che a me ed ad altri ben più autorevoli (Soutar 2000, Hessel 2000, 2004, Jacobsen 2001; Wong 2001) sembrano ancora critici e da approfondire nella letteratura epidemiologica sull'argomento in oggetto.

Devo confessare che sono rimasto stupito dall'apertura di Carnevale e Capacci, stimati e simpatici colleghi che, per altro, come da rapida ricerca su autorevoli banche dati biomedici, non risultano significativi contributori nell'arricchimento della letteratura scientifica sul tema in oggetto. L'intervento di Carnevale a commento al draft della SIMLII, ma non scherza neanche nei toni il successivo di Anna Maria Loi, introduce elementi di distorsione nella loro dialettica, per alcuni versi apprezzabile e sentita, in quanto pervaso di sentimenti di sospetto e di gratuite calunnie.

Detto questo, certamente poco scientifico per l'auspicabile valenza scientifica del forum, e di questa mia prima parte mi scuso, vorrei aggiungere, come detto, solo alcune personali considerazioni esclusivamente sulla valutazione epidemiologica delle risultanze sull'associazione tra esposizione a silice e cancro del polmone ricordando che il termine associazione non ha sempre il significato diretto di casualità. (vedi Soutar 2001; Checkoway 2001; Jacobsen 2001).

Premetto che, come ribadito anche nella recente lettera del prof. Ambrosi, il Draft SIMLII deve essere considerato esclusivamente come un tentativo di analisi critica delle risultanze epidemiologiche disponibili nella letteratura internazionale dopo la classificazione della silice cristallina in classe 1 da parte della IARC nel 1997. Tale analisi è finalizzata non certo a demonizzare la cancerogenicità della silice cristallina ma a promuovere il dibattito su alcune criticità delle "evidenze" epidemiologiche per una adeguata valutazione sul da farsi in termini di approfondimento scientifico, di rafforzamento degli interventi preventivi e di controllo delle esposizioni ed eventualmente normativi. Nessuno di noi ha mai pensato, ma non lo pensino o lo facciano neanche altri, a sostituirsi alle agenzie e/o istituzioni nazionali o internazionali preposte alla identificazione e classificazione dei cancerogeni o dei limiti occupazionali.

Come prima cosa mi sorprende la (iper)reattività coordinata del Carnevale e della Loi nell'accusare di nascondimenti voluti e provocatori gli estensori del draft SIMLII per non avere citato le ultime pubblicazioni di Steenland (2005) e di McDonald (2005), ma rei di avere parlato solo del lavoro "negativo" di Brown e Rushton del 2005 sui lavoratori Britannici delle sabbie silicee.

Come qualsiasi review della letteratura anche questa nostra non è certamente esaustiva, né poteva esserlo, come d'altra parte non lo è neanche la valutazione epidemiologica del Network Italiano Silice distribuita al recente convegno di Firenze a cura delle Edizioni Regione Toscana e datata **Settembre 2005**, che, guarda caso, dottor Carnevale e Dottoressa Loi, non cita assolutamente nessuno dei lavori di cui sopra, né tanto meno il lavoro negativo di Brown 2005.

Forse sarebbe meglio leggere con più attenzione la revisione delle risultanze epidemiologiche di cui si è anche coautori invece di citare le diapositive appena viste in occasione della bella ed equilibrata relazione di Franco Merletti presentata al convegno di Firenze.

Riguardo alle "omissioni" del draft SIMLII, devo dire che personalmente al momento della stesura del draft conoscevo la pubblicazione di Steenland 2005 e quella di Brown 2005; quest'ultima di un certo interesse in quanto sorprendentemente non coerente con altri recenti sullo stesso comparto, mentre mi era sfuggita quella di McDonald 2005.

Vorrei per altro tranquillizzare chi non avesse letto bene le pubblicazioni citate che le "mancanze" nel draft SIMLII sono certamente veniali e non influenti nella descrizione globale delle "evidenze"

in quanto i due lavori incriminati ribadiscono esclusivamente risultati già di recente descritti dagli stessi autori sulle stesse casistiche (vedi MacDonald 2001, Hughes 2001 e Steenland 2001).

Per rimediare mi permetto di fare alcune considerazioni sulle due pubblicazioni che stanno tanto a cuore al Carnevale e alla Loi.

L'ultimo studio di MacDonald 2005 sui lavoratori dell'industria americana delle sabbie silicee aveva in realtà come dichiarato intento primario quello di valutare l'associazione tra l'intensità stimata a silice cristallina e i decessi per malattie renali croniche. Tale associazione non è stata, per altro, poi assolutamente dimostrata dall'analisi di MacDonald, contrariamente a quanto invece riportato da Steenland nel 2005 che mostra una elevatissima significatività statistica del trend esposizione-risposta (SMR) per le malattie renali croniche.

Nel lavoro di MacDonald 2005, per altro, è stato aggiornato anche lo studio caso-controllo relativo ai decessi per cancro polmonare osservati nell'industria americana delle sabbie silicee già pubblicato nel 2001 dallo stesso autore (Hughes et al 2001). L'aggiunta di ulteriori 6 anni di follow-up della stessa coorte ha aumentato di 20 unità il numero dei casi e ha confermato, anche se con minore evidenza rispetto all'analisi del 2001, una significativa relazione dose-risposta tra la silice cristallina (sia esposizione cumulativa che media) e cancro del polmone.

La pubblicazione di Steenland del 2005, almeno per quanto riguarda il cancro del polmone, non fa altro che ripetere i medesimi dati, le stesse figure e le stesse conclusioni della sua precedente pooled-analisi (Steenland 2001).

In aggiunta alla precedente pubblicazione, l'autore, nella tabella VI del lavoro citato, tramite l'applicazione della formula di Gail del 1975, ha utilizzato la curva della relazione esposizione-risposta derivata dalla precedente pooled-analisi per stimare la percentuale di rischio cumulativo (45 anni di esposizione) di morti per cancro polmonare in eccesso rispetto al rischio assoluto della popolazione americana (7.5%) per valori medi di silice cristallina respirabile pari rispettivamente a 0.1 e 0.01 mg/m<sup>3</sup>. Quello che mi ha impressionato è che, secondo le stime riportate, rimarrebbe ancora evidente un eccesso di rischio [0.3% (IC 0.1-0.6) in più rispetto al rischio di base] "non accettabile" (secondo l'OSHA è accettabile un eccesso di rischio che non superi lo 0.1%) per livelli medi di esposizione pari addirittura a 0.01 mg/m<sup>3</sup>.

Non sono un esperto di tale algoritmo ma mi sembra che la valutazione di un eccesso di rischio non "accettabile" presente ancora per esposizioni di 0.01 mg/m<sup>3</sup>, ammesso che tali concentrazioni siano misurabili in maniera attendibile e che la previsione di Steenland abbia una accertata validità, debba ingenerare inquietudine in tutti per la possibilità di trovare tali livelli di esposizione anche in "popolazioni" tradizionalmente considerate non esposte.

La valutazione epidemiologica del NIS, buon e approfondito lavoro di review tanto da essere considerato l'unico "vangelo" da parte di alcuni partecipanti al forum, contiene diverse imprecisioni e mancanze, oltre a quelle già citate, che mi sembra utile segnalare per una miglior comprensione del problema. Ad esempio, e non è una banalità, le curve dose-risposta riportate nella figura 1 del documento NIS mi sembrano erroneamente attribuite alla pooled-analisi di Steenland del 2001, in quanto, in realtà, si riferiscono alle curve dose-risposta riportate da Rice e coll. nel 2001 nello studio sui lavoratori dell'industria delle terre di diatomee esposti prevalentemente a cristobalite.

Altro esempio riguarda la citazione del lavoro di Steenland e Sanderson (2001) sui lavoratori delle sabbie silicee. Non mi sembra perfettamente corretto scrivere, come si legge nel testo del NIS, che *"relazioni dose-risposta sono state riportate sia con l'esposizione cumulativa sia con i valori medi di esposizione a silice cristallina dalle analisi ristrette a 4027 lavoratori per i quali è stato possibile ricostruire una buona stima di esposizione..."* senza aggiungere, come evidente nella tabella 4 di tale pubblicazione riguardante l'andamento degli SMR nell'intera coorte (4027 lavoratori), **che tale relazioni sono statisticamente non significative (p value for trend 0.17).**

Gli autori in realtà arrivano a trovare relazioni dose-risposta significative con i valori di concentrazione media, solo nello studio caso-controllo interno alla coorte e solo dopo aver escluso dall'analisi i lavoratori con meno di 6 mesi di attività lavorativa in quanto definiti giustamente

“short-term workers”. L’operazione è certamente lecita e fondata anche se macchinosa e allo stesso tempo indicativa della complessità del problema. Infatti il taglio ha riguardato ben 666 casi (16.7% degli originali 4027 lavoratori), tra cui 10 deceduti per cancro del polmone corrispondenti al 45.5% dei 22 tumori del polmone osservati nella classe di esposizione cumulativa più bassa ( $\leq 0.1$  mg/m<sup>3</sup>-anni) che, nell’analisi iniziale erano alla base di valori di SMR di 1.82 e evidentemente causa della mancata significatività della relazione dose-risposta che manifestava un chiaro andamento a U della curva. Quello che mi chiedo è se i rimanenti 3316 casi potessero essere considerati tranquillamente rappresentativi di lavoratori con attività stabile ed esclusivamente esposti a silice cristallina ed esenti dai fattori di confondimento attribuiti alla condizione di lavoratori “short-term, visto che il valore mediano della durata dell’esposizione della coorte in tale industria era riportato (vedi la pooled-analisi di Steenland 2001) come pari a solo 3.7 anni e che l’SMR per il cancro polmonare calcolato per i lavoratori con esposizioni da 6 mesi a 1 anno era di 2.38 (IC 95% 0.54-3.90). Allora forse anche i lavoratori di questa categoria di esposizione potevano essere definiti “short-term workers” (?); quali sono i limiti temporali per poter escludere questo tipo da lavoratori dalle ulteriori elaborazioni statistiche?

Gli autori, per altro, non ci dicono se i lavoratori di questa coorte avevano svolto altre attività lavorative precedenti o successive a quella svolta nel comparto delle sabbie silicee, ma vista la assai breve durata dell’occupazione in tale comparto della metà dei casi analizzati, tale evenienza potrebbe essere abbastanza probabile per molti di essi, in quanto mi sembra difficile che le loro esperienze lavorative si siano fermate a quella del comparto delle sabbie silicee. Questa ipotesi renderebbe verosimilmente difficile poter escludere per molti di essi, oltre a fattori non correlati a esposizioni occupazionali attribuibili alla condizione di “short-term workers”, anche la possibilità di altre esposizioni ad altri cancerogeni occupazionali che quindi potrebbero spiegare almeno in parte i risultati attribuiti alla esclusiva esposizione a silice cristallina. A tal proposito dovrebbe anche essere citato il fatto che la valutazione del peso del fumo di tabacco in tale coorte era comunque basata su informazioni reali riguardanti solo 404 lavoratori (10% del totale).

Queste riflessioni, estendibili anche ai lavoratori delle terre di diatomee (Checkoway 1997) in quanto caratterizzati da una durata mediana del lavoro in tale comparto di soli 4.3 anni, possono essere di qualche rilevanza anche per il confronto con i dati di McDonald (2005) riguardanti sempre il comparto americano delle sabbie silicee. Infatti il lavoro di Steenland e Sanderson (2001) mostra valori di SMR e di RR abbastanza sovrapponibili a quelli trovati da McDonald nel 2005 su lavoratori delle sabbie silicee di altri impianti americani per livelli di esposizione cumulativa e media alla silice decisamente più elevati di quelli riportati dagli stessi Steenland e Sanderson.

Parte della spiegazione di tali differenze è riportato negli atti del recente workshop su silice e salute, tenuto a New York nell’Agosto 2004 (EUROSIL ). In tale workshop McDonald JC (2004) ha infatti mostrato come nei due studi siano stati utilizzati differenti criteri di stima delle esposizioni cumulative e in particolari diversi fattori di conversione per le misure disponibili per gli anni antecedenti il 1974: McDonalds ha utilizzato un fattore di  $276 \mu\text{g}/\text{m}^3$  per mppcf (tratto da misure reperibili nell’industria delle sabbie silicee), mentre Steenland e Sanderson hanno applicato un fattore di conversione pari a  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  per mppcf (basato sugli studi dell’industria del granito del Vermont).

Queste osservazioni devono far riflettere su quanto sia difficile arrivare ad una accurata e precisa valutazione dell’esposizione cumulativa e media alla silice cristallina da attribuire ai singoli lavoratori delle diverse coorti: è come visto difficile e variabile già all’interno di uno stesso comparto della stessa nazione ed è ovviamente ancora più difficile quando si mettono insieme, in meta-analisi o pooled analisi, coorti derivate da differenti comparti lavorativi e da differenti paesi. Non c’è dubbio, comunque, che queste incertezze e le approssimazioni nelle stime delle esposizioni individuali possano incidere anche in maniera rilevante sui risultati e sul significato delle relazioni-esposizione risposta per quanto riguarda il cancro del polmone.

La variabilità dei valori dei coefficienti di regressione esposizione-risposta riportati per ciascuna delle 10 coorti comprese nella pooled-analisi di Steenland et al. del 2001, per altro in diversi casi non statisticamente significativi, può rappresentare un buon esempio di quanto detto.

Il documento del NIS è giustamente preciso e puntuale nel riportare in dettaglio i risultati della pooled-analisi citata sopra per la loro importanza sotto l'aspetto della dimostrazione di una significativa relazione esposizione-risposta relativamente al cancro polmonare, relazione che, per altro, mi sembra sia stata mostrata solo nell'analisi caso-controllo (RR rispetto alla categoria di esposizione più bassa) ma non nell'analisi di coorte relativamente all'andamento dei valori di SMR al crescere dei livelli di esposizione a silice cristallina.

Credo che sia noto a tutti che i 65980 (sessantacinquemilanovecentoottanta) lavoratori esposti a silice inclusi nello studio provenivano da comparti eterogenei tra loro e da diversi paesi e che ben 45356 (quarantacinquemilatrecentocinquantasei), pari al 68.7% del totale, erano derivati dalle coorti di lavoratori cinesi dell'industria ceramica e delle miniere di tungsteno e di stagno studiate originariamente da McLaughlin et al. nel 1992. Dei 992 casi di neoplasia del polmone della casistica pooled, il 30.2% (300 casi) provenivano dalle coorti cinesi..

Questa annotazione non è assolutamente irrilevante se si considerano i risultati e le conclusioni del successivo studio caso-controllo di Chen W e Chen J (OEM 2002, vol 59, pag 113-118) condotto all'interno della stessa coorte di minatori cinesi delle miniere di stagno inserita in precedenza nell'analisi pooled.

A questo proposito a pagina 30 del documento NIS è riportata tra virgolette (e quindi attribuita come appartenente al testo originale dell'articolo) in modo impreciso una frase relativa al lavoro di Chen 2002; si legge infatti che: *gli autori affermano che lo studio “..non permette di escludere la cancerogenicità della silice cristallina visti gli eccessi di rischio osservati a basse dosi di esposizione a polveri respirabili”* mentre la frase che si ritrova a pagina 118 del testo originale recita “ *Therefore, the carcinogenesis of crystalline silica cannot be excluded in our study, because a significant excess on lung cancer was found even in the lowest category of exposure to arsenic*”

Mi scuso se riporto la frase in inglese ma talvolta le traduzioni possono creare confusione in chi legge e in questo caso forse le due frasi non vogliono significare esattamente lo stesso concetto. Per inciso i valori di OR per il cancro del polmone (tab 5 del lavoro originale) osservati dall'autore in funzione di categorie crescenti di esposizione cumulativa alle polveri respirabili non mostrano alcun trend se si considera la categoria più bassa di esposizione all'arsenico (< 100 µg/m<sup>3</sup>-anni).

La citazione del NIS è per altro anche parziale (che non vuol significare di parte) in quanto non riporta le conclusioni del lavoro contenute nell'ultima frase dell'articolo originale “ *High arsenic concentration in dust and smoking seem to play a more important part than crystalline silica in causing high mortality from lung cancer*” .

Al di là del documento NIS che, come già detto, ritengo abbia un ottima valenza, il problema dei risultati osservati nelle coorti cinesi ed in particolare il problema delle importanti co-esposizioni presenti e ben quantificate dagli autori cinesi, specie per l'arsenico, deve far riflettere sulla validità della relazione esposizione-risposta descritta nello studio caso-controllo interno alla intera coorte pooled di Steenland et al del 2001, vista anche l'elevata rappresentatività numerica dei casi derivanti dalle coorti cinesi nello studio pooled e visto che del confondimento da parte di tali esposizioni gli autori della pooled-analisi non ne hanno dichiaratamente tenuto conto nella valutazione della relazione esposizione-risposta globale.

A questo proposito e in aggiunta, sono di notevole rilevanza alcuni risultati riportati negli atti del workshop di esperti sull'argomento silice e salute, come detto tenuto a New York nell'agosto 2004, con particolare riferimento alle slides presentate dal Dr Chen W et al. (2004) relative ad un prolungamento e aggiornamento degli studi delle coorti cinesi, risultati che mi aspettavo fossero commentati anche nel documento NIS, visto che al workshop in questione aveva personalmente partecipato attivamente anche Franco Merlo.

Il Dr Chen riporta in una sua diapositiva la sintesi dei risultati dello studio di coorte di 74033 lavoratori (51422 certamente esposti significativamente alla silice cristallina e nella maggior parte dei casi con esposizione stabile per oltre 20 anni nello stesso posto di lavoro) dell'industria ceramica e delle miniere di tungsteno, stagno e ferro/rame della Cina, caratterizzati da dettagliata valutazione delle esposizioni a silice, radon, PAHs e arsenico e da buone informazioni sul fumo di tabacco. Le conclusioni sullo studio di corte recitano testualmente:

- *Lung cancer risk showed limited/modest association with cumulative silica exposure. Other occupational hazards seem important in carcinogenesis of lung cancer.*
- *Risk of lung cancer increased among silicotic subjects in some mines, but not in others.*
- *Clear exposure-response relation was detected for silicosis and cumulative silica dust exposure. The characteristics of silica dust may affect the risk of silicosis.*

In un'altra presentazione fatta nello stesso workshop, Chen W e Bochmann F (2004) riportano i primi risultati di un nuovo studio caso-controllo interno alla coorte precedentemente descritta basato su 511 casi e 1879 controlli. I risultati numerici della regressione logistica condizionale sono riportati nella tabella più sotto che lascio all'interpretazione di chi legge.

**Chen et Bochman N.Y 2004: (C-C study: 511 LC deaths; 1879 controls)**

Effects estimated in a pooled analysis of China Potteries, Tungsten mines and Tin mines adjusted for Smoking , Arsenic, PAH and Radon (conditional logistic regression):

		OR	95% CI
Arsenic ( $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-years}$ )		1.69	1.07 - 2.68
PAH (per 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-years}$ )		1.29	1.09 - 1.52
Radon (yes vs no)		0.81 ns	0.48 - 1.39
Respirable silica (per 1 mg/ $\text{m}^3\text{-years}$ )		1.00 ns	0.98 - 1.02
Silica ( $\text{mg}/ \text{m}^3\text{-years}$ )	Non-exposed	reference	
1° quintile	0.1-1.1	1.22	0.57 – 2.59
2° quintile	1.1-2.6	1.05	0.49 – 2.27
3° quintile	2.6-5.4	0.81	0.36 – 1.79
4° quintile	5.4-10.1	0.73	0.32 – 1.68
5° quintile	10.1-72.4	0.86	0.35 – 2.09
		trend p = 0.17	

Le conclusioni di questa presentazione recitano testualmente:

- *The observed excess risk of lung cancer among silica exposed workers is probably due to exposure to other occupational hazards (such as arsenic and PAHs) rather than due to exposure to respirable silica*
- *Risk classification of silica exposure should be reconsidered because of new epidemiological evidence*

Non conosco bene l'inglese, ma sulla base dei dati riportati credo che ci si debba ancora permettere di discutere per una migliore comprensione delle risultanze epidemiologiche sul tema in oggetto.

Ho partecipato al recente convegno di Firenze, e nel dibattito ho preso personalmente la parola per fare con molta sincerità il mio personale plauso per il lavoro svolto dal N.I.S. e per la spinta data al fine di analizzare le priorità nel comparto silice che nessuno di noi e tanto meno il sottoscritto ha intenzione di sottovalutare o liquidare come non rilevanti.

Nel mio intervento, in coda a quello di Enrico Pira che ha parlato a nome della SIMLII, ho fatto alcuni commenti e osservazioni personali sull'argomento trattato nella tavola rotonda apportando nel dettaglio le conclusioni dei nostri lavori sul rapporto silice, silicosi e cancro del polmone nell'industria estrattiva della Sardegna (Carta et al. BJIM 1991, Carta et al. AJIM 1994, Cocco et al. OEM 1994, Carta et al. OEM 2001, Carta et al. GIMLE 2003). I nostri risultati non dimostrano una evidente associazione tra mortalità per cancro polmonare e l'esposizione cumulativa a silice cristallina di per sé, né sono significativi per un incremento di rischio al crescere della severità del quadro radiologico di silicosi, ma identificano nel fumo di sigaretta, nell'esposizione a Radon per i minatori del sottosuolo, e nell'ostruzione bronchiale da BPCO fattori di rischio decisamente più rilevanti. Questi risultati, così come altri (Cocco et al. 2001), suggeriscono l'importanza della multifattorialità nella spiegazione di alcuni degli eccessi di rischio per cancro polmonare descritti negli esposti a silice cristallina.

Altri numerosi aspetti delle risultanze epidemiologiche sarebbero certamente degni di discussione; tra questi: le problematiche legate ai risultati degli studi dei silicotici identificati esclusivamente tramite liste di compensazione senza adeguata rivalutazione del quadro radiologico; la difficoltà di interpretazione radiomorfologica di opacità nodulari e/o irregolari e il potenziale confondimento da parte del fumo nella diagnosi di silicosi e quindi nella relazione silicosi-cancro polmonare (Hessel 2003); il ruolo della fibrosi polmonare silicotica (Checkoway 2000; Kurihara 2004); il ruolo di manifestazioni di fibrosi interstiziale diffusa talvolta associate al quadro nodulare silicotico (Katabani 2000); il ruolo indipendente della BPCO e dell'ostruzione bronchiale, ed altri ancora che rimando ad altre occasioni.

Voglio concludere questa mia nota sottolineando come l'analisi delle relazioni esposizione-risposta mostra, anche negli studi più accreditati e validi, un incremento significativo del rischio relativo per cancro polmonare per lo più a partire da livelli di esposizione alla silice cristallina respirabile  $\geq 0.1$  mg/m<sup>3</sup> (vedi Mc Donald 2005 e Pukkala 2005), facendo pensare, come suggerito anche da quest'ultimo autore, ad una potenziale soglia di esposizione.

Come mostrato da diversi lavori citati nella review di Greaves del 2000 e nell'ultima pubblicazione di Steenland del 2005, valori medi di esposizione a silice cristallina di 0.1 mg/m<sup>3</sup> per 45 anni di lavoro sarebbero associati ad un rischio di sviluppo di una silicosi radiologicamente evidente (ILO 1/1 o più) dell'ordine del 40-80%.

Anche e principalmente in quest'ottica sono certamente prioritari il controllo dei reali attuali livelli di esposizione e una vigilanza attenta e continua per un reale rispetto dei limiti previsti (0.1 mg/m<sup>3</sup> TWA) o ancor meglio di quelli proposti (0.05 mg/m<sup>3</sup>). Questo tipo di controllo e di vigilanza in molte realtà, e certamente nel nostro paese, non è mai stato fatto nel passato né mi sembra sia neanche attualmente messo in opera con la dovuta attenzione e capillarità.

Ritengo comunque che le indicazioni sul da farsi debbano necessariamente scaturire da un'ampia discussione e da un importante lavoro congiunto di tutti.

## **Bibliografia**

- Brown T.P, Rushton L. *Occup Environ Med* 2005; 62:446-452
- Carta P, Aru G et al. *G Ital Med Lav Erg* 2003;25:387-392
- Carta P, Aru G, Manca P. *Occup Environ Med* 2001;58:786-793
- Carta P, Cocco P, Casula D. *Br J Ind Med* 1991;48:122-129
- Carta P, Cocco PL, Picchiri GF. *Am J Ind Med* 1994;25:489-506.
- Checkoway H, Heyer NJ, Seixas NS, *et al. Am J Epidemiol* 1997;145:680-688.
- Checkoway H, Hughes JM, Weill H, *et al. Thorax* 1999;54:56-59.

- Checkoway H, Franzblau A. *Am J Ind Med* 2000;37:252-259.
- Checkoway H. *Ann Occup Hyg* 2001;45:483
- Chen W, Chen J. *Occup Environ Med* 2002;59:113-118.
- Chen W, Chen J et al. Proceedings of expert workshop: epidemiological perspectives on silica and health. New York 5-6 August 2004; pp 116-119
- Chen W, Bochmann F. Proceedings of expert workshop: epidemiological perspectives on silica and health. New York 5-6 August 2004; pp 131-236
- Cocco P, Rice CH, Chen JQ et al. *Am J Ind Med* 2001;40:674-682.
- Cocco PI, Carta P et al. *Occup Environ Med* 1994; 51:672-682
- Gail L. *J Chronic Dis* 1975;28:135-147
- Greaves IA. *Am J Ind med* 2000; 37:245-251.
- Hessel PA, Gamble JF, Gee JBJ et al. *J Occup Environ Med* 2000;42:704-720.
- Hessel PA, Gamle JF, Nicholich M. *Scand J Work Environ Health* 2003;29:329-336
- Hessel PA. Proceedings of expert workshop: epidemiological perspectives on silica and health. New York 5-6 August 2004; pp 187-194
- Hughes JM, Weill H, Rando RJ, et al. *Ann Occup Hyg* 2001;45:201-207
- International Agency for Research on Cancer. IARC monographs 1997.
- Jacobsen M. *Ann Occup Hyg* 2001;45:253
- Katabami M, Dosaka-Akita et al. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;162:295-300.
- Kurihara N, Wada O. *Industrial Health* 2004; 42:303-314
- McDonald AD, McDonald JC, Rando RJ et al. *Ann Occup Hyg* 2001;45:193-199
- Mc Donald JC, McDonald AD, Rando RJ et al. Proceedings of expert workshop: epidemiological perspectives on silica and health. New York 5-6 August 2004; pp 81-87
- McDonald JC, McDonald AD, Hughes et al. *Ann Occup Hyg* 2005; 49: 367-373
- McLaughlin JK, Jing-Qiong C, Dosemeci M, et al. *Br J Ind Med* 1992;49:167-171.
- Pukkala E, Guo J, Kyyronen P et al. *Scand J Work Environ Health* 2005; 31: 97-107
- Rice FI, Park R, Stayner L et al. *Occup Environ Med* 2001;58:38-45
- Soutar CA, Robertson A, Miller BG et al. *Annals of Occupational Hygiene* 2000;44:3-14.
- Soutar CA *Ann Occup Hyg* 2001;45:483-484
- Steenland K, Mannetje A, Boffetta P et al. *Cancer Causes Control* 2001;12:773-784.
- Steenland K, Sanderson W. *Am J Epidemiology* 2001; 153:695-703
- Steenland K. *Am J Ind Med* 2005 ;48 :16-23
- Wong O. *Annals of Epidemiology* 2001 ;5 :285-287