



ISTITUTO NAZIONALE DI RICERCA METROLOGICA Repository Istituzionale

Intervista a Arthur Frank e Benedetto Terracini (a cura di E. Ferrara) - convegno "Amianto e Mesotelioma: tutti innocenti? Roma, 13 maggio 2022

Original

Intervista a Arthur Frank e Benedetto Terracini (a cura di E. Ferrara) - convegno "Amianto e Mesotelioma: tutti innocenti? Roma, 13 maggio 2022 / Ferrara, Enzo. - In: EPIDEMIOLOGIA E PREVENZIONE. - ISSN 1120-9763. - E&P 2023, 47 (6) novembre-dicembre Suppl. 2 - dal convegno "Amianto e Mesotelioma: tutti innocenti? Aspetti biologici ed epidemiologici dell'esposizione ad amianto e conseguenze giuridiche", Roma, 13 maggio 2022; promosso dalla senatrice Tatjana Rojc in collaborazione con AIEA, AFEVA, AICA, ARAS, Federazione Nazionale Pro Natura, Gruppo Aiuto Mesotelioma, ISDE, Legambiente, Medicina Democratica e Epidemiologia. - Roma, 2023, 27712708. [10.19191/EP23.6.S2.058]

Publisher:

INFERENZE

Published

DOI:10.19191/EP23.6.S2.058

Terms of use:

This article is made available under terms and conditions as specified in the corresponding bibliographic description in the repository

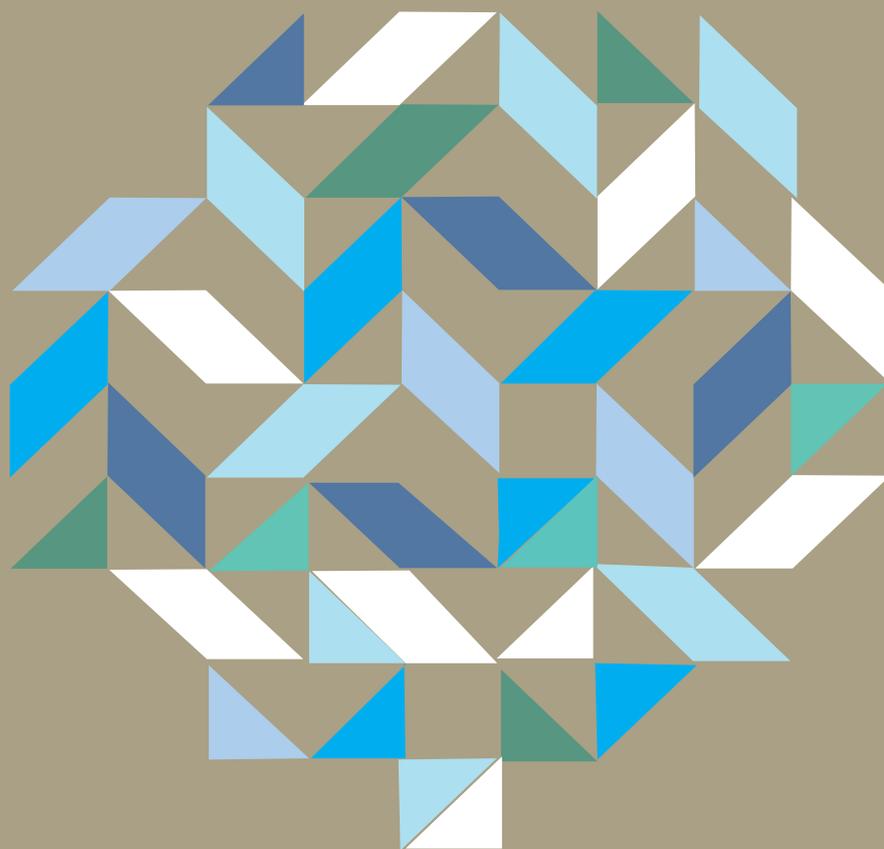
Publisher copyright

(Article begins on next page)

e&o Quaderni

Convegno

Sala Capitolare, Chiostro del Convento
di Santa Maria Sopra Minerva, Roma
13 maggio 2022



AMIANTO E MESOTELIOMA: TUTTI INNOCENTI?

**ASPETTI BIOLOGICI ED EPIDEMIOLOGICI DELL'ESPOSIZIONE AD AMIANTO
E CONSEGUENZE GIURIDICHE**

a cura di Enzo Ferrara



EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

Rivista fondata da **Giulio A. Maccacaro**

ANNO 47 (6) 2023

Epidemiologia & Prevenzione
è indicizzata in **Medline, Scopus,**
Science Citation Index Expanded,
Journal Citation Reports/Science Edition

Publicazione bimestrale Registrazione
del Tribunale di Milano
n. 239/1977 Spedizione in AP - 45% - art. 2 comma 20b
legge 662/96 - Milano

Iscrizione al Registro degli Operatori
di Comunicazione (roc) n. 11747

Una copia della rivista: 13,50 euro

Abbonamento annuo: informazioni e condizioni sul sito
www.epiprev.it

Gestione abbonamenti: ufficio abbonamenti
tel. 02-48702283

I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Inferenze scarl per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico.
Ai sensi dell'art.13 Legge 675/96 e successivi aggiornamenti è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati,
o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a:
Inferenze scarl, responsabile dati, via Ricciarelli 29, 20148 Milano.

IVA assolta dall'editore ai sensi dell'art. 74 lettera C del DPR 26/10/1972 n.633 e successive modificazioni e integrazioni nonché ai sensi del DM 29/12/1989. Non si rilasciano quindi fatture (art. 1 c. 5 DM 29/12/1989).

Stampa
Arti grafiche Ancora srl - Milano



via Ricciarelli 29, 20148 Milano
segreteria@inferenze.it

Direttore scientifico: Francesco Forastiere
Past director: Benedetto Terracini, Eugenio Paci
Direttrice responsabile: Maria Luisa Clementi

Direzione scientifica

Carla Ancona, Annibale Biggeri, Luigi Bisanti, Lucia Bisceglia, Laura Bonvicini, Silvia Candela, Riccardo Capocaccia, Elisabetta Listorti, Paola Michelozzi, Fulvio Ricceri, Lorenzo Richiardi, Vittorio Simeon, Antonia Stazi, Giuseppe Traversa

Segreteria di redazione

via Giusti 4, 21053 Castellanza (VA)
e-mail: epiprev@inferenze.it; telefono: 0331-482187
Redazione: Sofia Barletta

Direzione associata

Nerina Agabiti, Claudia Agnoli, Anita Andreano, Michela Baccini, Lisa Bauleo, Fabrizio Bianchi, Elisa Bustaffa, Nicola Caranci, Silvia Caristia, Michele Carugno, Andrea Carvelli, Anna Castiglione, Dolores Catelan, Paolo Chiodini, Dario Consonni, Carmen D'Amore, Giuseppe Delvecchio, Chiara Di Girolamo, Chiara Donfrancesco, Fabrizio Faggiano, Annunziata Faustini, Chiara Fedato, Gianluigi Ferrante, Enzo Ferrara, Claudia Galassi, Simona Giampaoli, Paolo Giorgi Rossi, Maria Teresa Greco, Vittorio Krogh, Pier Luigi Lopalco, Sara Maio, Michele Marra, Francesca Mataloni, Flavia Mayer, Elisabetta Meneghini, Paola Michelozzi, Marta Ottone, Eva Pagano, Salvatore Panico, Davide Petri, Donella Puliti, Andrea Ranzi, Matteo Renzi, Giuseppe Ru, Antonio Giampiero Russo, Carlotta Sacerdote, Milena Sant, Flavia Santi, Matteo Scortichini, Simona Signoriello, Massimo Stafoggia, Antonia Stazi, Giorgia Stoppa, Saverio Stranges, Maurizio Trevisan, Francesco Trotta, Nicola Vanacore, Martina Ventura, Giovanni Viegi, Massimo Vicentini, Nicolàs Zengarini

Comitato editoriale

AIE: Lucia Bisceglia, Carla Ancona, Sonia Brescianini, Serena Broccoli, Michele Marra, Antonello Marras, Rossella Murtas, Anna Maria Nannavecchia, Matteo Renzi

Impresa sociale E&P Giulio A. Maccacaro: Franco Berrino, Luigi Bisanti, Annibale Biggeri, Paolo Chiodini, Gemma Gatta, Enzo Merler, Franco Merletti, Salvatore Panico, Lorenzo Simonato
Inferenze: Maria Luisa Clementi, Maria Cristina Porro, Valentina Ferrari

MODALITÀ DI ABBONAMENTO

Pagamento con carta di credito (American Express, Carta Sì, VISA, Eurocard, Master Card) telefonando allo 02-48702283 dal lunedì al venerdì dalle 9 alle 13 oppure utilizzando il servizio PayPal sul sito web della rivista www.epiprev.it

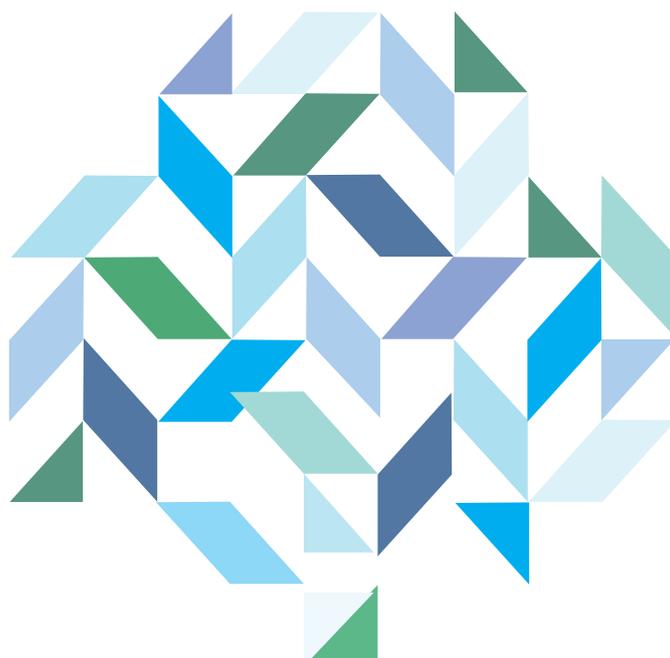
Accredito tramite c/c bancario presso: BPER BANCA
Piazza Wagner n. 8, 20145 Milano,
IBAN: IT83Z 05387 01612 000035010623
intestato all'impresa editoriale Inferenze scarl,
via Ricciarelli n. 29, 20148 Milano.

© Inferenze scarl, Milano

CONVEGNO

Sala Capitolare, Chiostro del Convento
di Santa Maria Sopra Minerva, Roma

13 maggio 2022



AMIANTO E MESOTELIOMA: TUTTI INNOCENTI?

ASPETTI BIOLOGICI ED EPIDEMIOLOGICI DELL'ESPOSIZIONE AD AMIANTO
E CONSEGUENZE GIURIDICHE

a cura di Enzo Ferrara

AIEA, AFEVA, AICA, ARASIS, E&P, PRO NATURA,
GRUPPO AIUTO MESOTELIOMA, ISDE, LEGAMBIENTE,
MEDICINA DEMOCRATICA



INDICE

Indice	3
Premessa	4
Introduzione	
Amianto e mesotelioma, tutti innocenti?	
<i>Fulvio Aurora, Marco Caldiroli, Elisabeth Cosandey, Maura Crudeli, Enzo Ferrara</i>	5
Apertura dei lavori	
<i>Tatjana Rojc</i>	8
Prima parte	
Consensus biologico ed epidemiologico consolidato	
Il documento dell'Associazione Italiana di Epidemiologia sugli effetti dell'amianto sulla salute	
<i>Francesco Barone-Adesi</i>	11
Esposizione e accelerazione dell'evento	
<i>Riccardo Capocaccia, Gemma Gatta</i>	14
Analisi del tempo all'occorrenza di un evento	
<i>Piergiorgio Duca</i>	19
Contro il dubbio in sanità pubblica	
<i>Annie Thébaud-Mony</i>	21
Seconda parte	
Le evidenze scientifiche sulle malattie da amianto nelle aule di giustizia	
L'amianto nei processi giudiziari e nelle riforme della politica	
<i>Felice Casson</i>	27
I processi penali per amianto in Italia	
<i>Laura Mara</i>	30
L'industria a difesa del prodotto: i mercenari della scienza	
<i>Edoardo Bai</i>	34
Ricostruzione dell'esposizione occupazionale pregressa	
<i>Alessia Angelini</i>	44
Dall'epidemiologia al singolo: causalità generale e causalità individuale	
<i>Paolo Ricci</i>	50
Intervista a Dario Mirabelli	
<i>a cura di Enzo Ferrara</i>	65
Intervista a Benedetto Terracini e Arthur Clark	
<i>a cura di Enzo Ferrara</i>	71
Premiazione Concorso	
«Scrivi un testo sull'amianto e il diritto alla salute»	73
Biografie degli autori	74

Questo Quaderno di E&P è stato sottoposto a peer-review a cura del Comitato organizzatore del Convegno

PREMESSA

Questa pubblicazione raccoglie e integra gli interventi del convegno AMIANTO E MESOTELIOMA: TUTTI INNOCENTI? ASPETTI BIOLOGICI ED EPIDEMIOLOGICI DELL'ESPOSIZIONE AD AMIANTO E CONSEGUENZE GIURIDICHE tenutosi venerdì 13 maggio 2022 nella Sala Capitolare Presso il Chiostro del Convento di Santa Maria Sopra Minerva (Piazza della Minerva 38 – Roma) su iniziativa della Senatrice Tatjana Rojc e delle associazioni AIEA, AFEVA, AICA, ARASIS, Epidemiologia & Prevenzione, Federazione Nazionale Pro Natura, Gruppo Aiuto Mesotelioma, ISDE, Legambiente, Medicina Democratica.

Nonostante la certezza dell'esposizione di lavoratori e cittadini, i dirigenti delle grandi aziende vengono assolti in Cassazione dalle accuse per migliaia di decessi causati dall'amianto. Si discutono le motivazioni d'inversione di una giurisprudenza che sembrava consolidata esponendo le evidenze biologiche ed epidemiologiche delle malattie asbesto-correlate la cui confutazione in tribunale porta alle assoluzioni:

- La teoria multistadio per lo sviluppo della cancerogenesi;
- Il ruolo del rapporto dose/incidenza, fra esposizione all'amianto e insorgenza delle malattie;
- Il significato del concetto di induzione dei tumori asbesto correlati;
- L'estensione delle leggi dell'epidemiologia al caso singolo.

Scopo del convegno è verificare se davvero permangono opinioni scientifiche divergenti su questi argomenti e quale peso esse abbiano nei tribunali dove sono proposte come controverse e nel giudizio prevalente della comunità scientifica dove, in assenza di conflitto di interesse, sono ampiamente condivise.

Nel corso del convegno è stato consegnato un premio ai docenti e alla dirigente della scuola San Filippo D'Agata di Gricignano D'Aversa (Caserta) per la realizzazione di **Fiocco di lana** opera vincitrice del concorso nelle scuole di tutta Italia: 'Scrivi un testo sull'amianto e il diritto alla salute' organizzato da Associazione Italiana Esposti Amianto, Medicina Democratica e Sportello Nazionale Amianto.

Questa pubblicazione è dedicata a tutte le vittime dell'amianto nel mondo e ad ANDREA MICHELI, sociologo e statistico medico, già Direttore della rivista Epidemiologia & Prevenzione e della struttura complessa di epidemiologia presso la Fondazione Irccs, Istituto nazionale tumori di Milano, scomparso a Milano il primo aprile 2023 fautore e iniziatore anche di questa iniziativa.

INTRODUZIONE

Fulvio Aurora, Marco Caldiroli,
Elisabeth Cosandey, Maura Crudeli,
Enzo Ferrara

Giustizia o ingiustizia? era il titolo di un convegno organizzato a Roma nel settembre 2016 dalle associazioni delle vittime di amianto in Italia. Le motivazioni che avevano spinto a indire quell'evento sono purtroppo ancora valide: nel nostro paese quasi tutti i procedimenti penali per casi di patologie professionali o decessi dovuti a esposizione all'amianto continuano a concludersi con assoluzioni, per la pretesa impossibilità di individuare i soggetti a garanzia responsabili dell'esposizione professionale o ambientale che ha causato l'insorgenza della malattia. Come sia possibile che questo continui ad accadere è stato argomento di dibattito anche durante il più recente convegno **Amianto e Mesotelioma: tutti innocenti? Aspetti biologici ed epidemiologici dell'esposizione ad amianto e conseguenze giuridiche** tenutosi a Roma in una Sala Capitolare del Senato il 13 maggio 2022, promosso dalla senatrice Tatjana Rojc in collaborazione con AIEA, AFEVA, AICA, ARASIS, Federazione Nazionale Pro Natura, Gruppo Aiuto Mesotelioma, ISDE, Legambiente, Medicina Democratica ed Epidemiologia & Prevenzione. Gli amianti sono noti e utilizzati da migliaia di anni anche se il loro impiego industriale risale solo agli ultimi 150 anni. La prima malattia messa in relazione all'esposizione agli amianti è stata l'asbestosi, un tipo di pneumoconiosi inguaribile causata da polveri e fibre del minerale che, secondo il Global Burden of Disease, causa circa 3.500 decessi ogni anno. Le ancor più letali malattie tumorali causate dagli amianti sono note dalla fine degli anni '30 del Novecento, ma nonostante le evidenze di forte cancerogenicità per tutti i tipi di amianto, compreso il crisotilo, questi sono ancora ampiamente estratti, lavorati e commercializzati a livello globale. Su scala mondiale le fibre di amianto sono la causa del maggior numero (63 %) dei decessi per cancerogenesi occupazionale. Secondo le stime dall'OMS e dall'ILO il numero di decessi per tumori globalmente causati dall'amianto è compreso fra 107.000 e 112.000 ogni anno, ma si tratta di una sottostima: nonostante gli sforzi normativi e di prevenzione sono circa 255.000 ogni anno i morti per amianto nel mondo, di cui più del 90 % legati a esposizione lavorativa.

Mentre la sofferenza e la perdita di vite umane sono impossibili da quantificare, nell'UE, negli USA e in altre economie ad alto reddito per ogni decesso per cancro si stima un costo di 4 milioni di euro; in base a questa valutazione risulta che i costi diretti e indiretti per malattie, pensionamenti e assenze dal lavoro a causa dei tumori professionali siano pari allo 0,70 % del PIL (114 miliardi di dollari negli USA). L'uso degli amianti, seppure vietato in 55 paesi, è ancora ampiamente praticato: ogni anno sono prodotte circa 2.030.000 tonnellate. Mediamente, a 20 tonnellate di amianto prodotto corrisponde una persona deceduta. Acquistarne 1 kg in Asia costa 40 centesimi di dollaro; 20 tonnellate costano 8000 dollari. Questi numeri riassumono la sproporzione fra profitto e costo per la collettività dell'uso dell'amianto. Eppure in Italia i processi che vedono imputati i dirigenti che hanno esposto all'amianto gruppi di lavoratori con conseguenti patologie gravissime come i tumori del mesotelio pleurico o del polmone, si concludono quasi sempre con assoluzioni in Corte di Cassazione che smentiscono i giudizi di condanna più frequentemente espressi in primo e secondo grado di giudizio. Talvolta, in identiche circostanze, accade che due sezioni della Cassazione emettano giudizi contrapposti. Per le vittime ciò è intollerabile: la colpevolezza o l'assoluzione non possono dipendere dal grado di giudizio penale o dalla Sezione che affronta la revisione del processo in Cassazione.

Nessun organo della Magistratura ha finora affrontato questa anomalia della giurisprudenza accogliendo, per esempio, l'istanza di emettere un argomentato giudizio a Corti di Cassazione riunite. Tuttavia, va detto che questa situazione si regge anche per opera di un esiguo numero di

consulenti che attraverso interpretazioni singolari dei risultati di ricerca o riproponendo opinioni scientifiche già smentite mettono in atto una strategia del dubbio sostenendo nei tribunali italiani tesi minoritarie e contrarie a quanto è affermato e condiviso dalla comunità scientifica sulle correlazioni fra esposizione e insorgenza delle malattie da amianto. Ne è stato esempio l'espedito della *trigger dose* – un'unica fibra di amianto inalato presumibilmente a inizio esposizione – avvalorata addirittura come singolo fattore causale d'insorgenza del mesotelioma pleurico. Già screditata dalla comunità scientifica, poi rigettata anche dalla comunità giuridica, l'affermazione della *trigger dose* ha infine rivelato solo la malafede di chi la sosteneva; eppure fra il 2000 e il 2003 fu decisiva per diverse sentenze di assoluzione per tumori professionali dovuti all'amianto. Una pronuncia della Cassazione nel 2003 sembrò risolvere la questione dell'individuazione del soggetto a garanzia con la seguente formulazione:

“Il problema di imputazione appena descritto viene risolto dalla giurisprudenza applicando, sulla base delle consulenze e delle perizie, una legge scientifica nota come modello multistadio della cancerogenesi. Tale legge descrive il processo di formazione del cancro come un'evoluzione a più stadi, la cui progressione è favorita dalle successive esposizioni al fattore cancerogeno: con la conseguenza che l'aumento della dose di amianto inalata (dove la dose dipende dalla durata e dall'intensità dell'esposizione; e l'intensità, a sua volta, dipende dalla concentrazione di fibre nell'aria), è in grado di accorciare la latenza della malattia e di aggravare gli effetti della stessa. Secondo la teoria multistadio, dunque, il tumore rappresenta una patologia dose-correlata, ossia il cui sviluppo, in termini di rapidità e gravità, è condizionato dalla quantità di fattore cancerogeno inalato. Ciò permette ai giudici di affermare che, a prescindere dal momento esatto in cui la patologia è insorta, tutte le esposizioni successive e tutte le dosi aggiuntive devono essere considerate concause poiché abbreviano la latenza e dunque anticipano l'insorgenza della malattia” (Cassazione, Sezione IV penale, sentenza n. 988 del 14 gennaio 2003).

Le evidenze permettono quindi di individuare i soggetti a garanzia, ovvero – tenendo conto della lunghissima latenza delle patologie tumorali causate dall'amianto – tutti gli imprenditori e/o i dirigenti incaricati della tutela della salute dei lavoratori nel periodo compreso fra l'inizio e la fine dell'esposizione all'agente cancerogeno. Nonostante ciò, la contestazione dei principi scientifici riassunti nella sentenza sopra citata è proseguita negli ultimi due decenni riscontrando seguito quasi esclusivamente nei tribunali – o in pubblicazioni sovente inficcate dal conflitto di interesse degli autori – senza alcuna evoluzione o osservazione innovativa, portando infine al clima di arbitarietà e incertezza di giudizio già sottolineato. Fra gli argomenti portati in aula e – solo lì – sostenuti da un ristretto gruppo di consulenti dell'industria, ricordiamo:

- L'affermazione che la teoria multistadio della cancerogenesi non è valida.
- L'affermazione che le fibre cancerogene inalate dopo il periodo di induzione della malattia non peggiorano la salute degli esposti.
- La conseguente osservazione che la relazione inversa fra dose e latenza non esiste.
- L'affermazione che i concetti statistici dell'epidemiologia non possono essere applicati al singolo caso.
- L'affermazione che l'accelerazione del processo di cancerogenesi, legata alla dose cumulata, non sussiste.

Ridotte all'essenziale, sono questi i principali temi in discussione nei processi per patologie da amianto – come per altre sostanze tossiche e/o cancerogene – che in questo *Quaderno di Epidemiologia e Prevenzione* vengono affrontati da autorevoli esperti alla luce delle evidenze raccolte dall'epidemiologia e delle più recenti scoperte della biologia molecolare. Queste, sostanzialmente, confermano la teoria multistadio mostrando come la cancerogenesi non sia un processo né puntiforme né lineare, ma costituito da una fase di iniziazione cellulare (trasformazione di una cellula normale in tumorale) e da una di promozione e completamento evolutivo delle cellule tumorali per azione di

hallmarks, senza i quali la carcinogenesi non proseguirebbe. In quest'ottica vanno interpretati, per esempio, il concetto di induzione – artatamente introdotto come sinonimo di iniziazione, ovvero del primo stadio della teoria multistadio, da rigettare se inteso nell'accezione di processo completo di cancerogenesi – e l'osservazione che le dosi iniziali di cancerogeno inalato risultano più impattanti perché hanno più tempo a disposizione per produrre la mutazione cellulare. Mentre l'accumulo di fibre nel polmone, funzione di durata e intensità di esposizione, aumenta la probabilità di sviluppo della malattia (rischio, incidenza) e ne accelera l'esito clinico (anticipazione dell'evento), in funzione della dose globale assorbita nel tempo per cui è durata l'esposizione.

Allo stesso modo, con riferimento alle leggi fondamentali delle scienze mediche, biologiche e dell'epidemiologia, possono essere giudicati i singoli casi in giudizio. Questi ultimi, sulla base della probabilità logica e della credibilità razionale, non possono costituire eccezioni a modelli di copertura universali che stabiliscono come a ogni incremento di esposizione a sostanze tossiche o cancerogene corrisponda sia un aumento di incidenza (rischio), sia una anticipazione d'insorgenza della malattia associata. Perfino eventi a causa singola come gli infortuni sul lavoro accadono con frequenza proporzionale ai diversi gradi di protezione e alla sicurezza dell'ambiente in cui si opera, mentre i concetti di latenza e anticipazione assumono significato se si confrontano gli andamenti statistici degli infortuni di situazioni di lavoro con diverso livello di rischio.

Crediamo che il confronto su questi argomenti sulla base di contributi autorevoli e non influenzati da interessi di parte, come quelli raccolti in questo *Quaderno*, possa aiutare a far luce sulle interpretazioni scientifiche da adottare nei procedimenti penali in corso e in quelli futuri riguardanti le malattie e i decessi causati dall'amianto o dall'esposizione ad altri agenti nocivi negli ambienti di lavoro e di vita.

**Fulvio Aurora, Marco Caldiroli,
Elisabeth Cosandey, Maura Crudeli, Enzo Ferrara**

APERTURA DEI LAVORI

Illustri Relatori, gentili ospiti, colleghi, signore e signori,

Mi scuso con voi tutti per non poter seguire di persona lo svolgimento dei lavori di questo convegno che si propone di approfondire i molti temi ancora aperti che riguardano le problematiche di malattie gravissime causate dall'amianto.

Vengo da un territorio particolarmente sensibile a questo. Il Friuli Venezia Giulia, infatti, è una delle Regioni in cui l'incidenza delle vittime è molto alta. Ricorderei in tal senso un esempio per tutti, quello dei cantieri navali di Monfalcone, storica roccaforte delle masse operaie anche altamente specializzate che hanno pagato un prezzo altissimo per essere state lungamente esposte all'amianto assieme ai loro famigliari.

Il parlamento ha il dovere di non abbassare l'attenzione nei confronti di chi si è ammalato o rischia di ammalarsi, e provare a riaprire i termini per i benefici pensionistici – è DOVERE di tutti non allentare l'attenzione. Stiamo approvando in Commissione Affari Costituzionale un Disegno di Legge per l'istituzione di una Giornata per ricordare le vittime dell'amianto, proprio affinché non scenda l'oblio del Paese nei confronti di chi, lavoratore, è morto per qualcosa di cui non aveva colpe.

Si parla spesso di prevenzione, determinante nella lotta contro i tumori: abbiamo fatto abbastanza in passato, stiamo facendo abbastanza ora come legislatori per i malati, i famigliari, i soggetti a rischio?

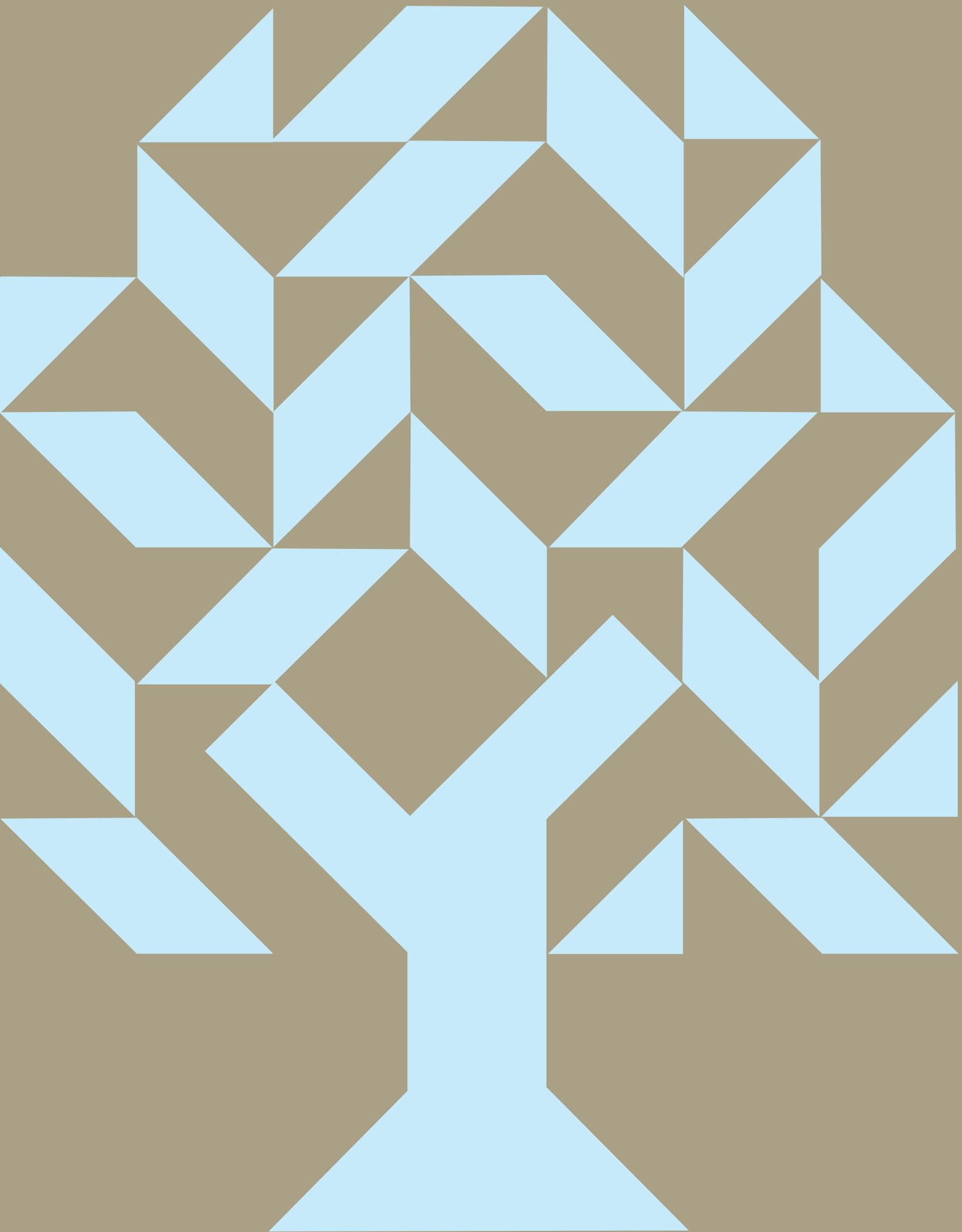
La riflessione odierna si rende quanto mai necessaria per approfondire, comprendere, cercare qualche soluzione.

A tutti voi auguro buon lavoro e vi ringrazio per avermi dato l'opportunità di contribuire affinché questo tema non venga dimenticato.

Tatjana Rojc, Roma 13 maggio 2022

Consensus biologico ed epidemiologico consolidato

**PRIMA
PARTE**



Il Documento dell'Associazione Italiana di Epidemiologia sugli effetti dell'amianto sulla salute

Francesco Barone Adesi*

*Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE)

Nel 2020 l'Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE) ha pubblicato un documento sugli effetti sulla salute dell'amianto, frutto del lavoro di un gruppo di lavoro dedicato.¹ In questo documento sono stati riportati quelli che secondo l'Associazione sono alcuni punti fermi in ambito epidemiologico sulle malattie causate dall'amianto. Ci sembra che alcuni dei temi che abbiamo toccato nel documento abbiano anche rilevanza per cercare di districare diverse controversie che spesso insorgono nei procedimenti giudiziari riguardanti patologie amianto correlate e siano quindi pertinenti in questo contesto. In particolare, gli organizzatori di questo Convegno hanno raggruppato alcuni dei temi apparentemente più problematici sotto quattro punti principali:

- 1) La teoria multistadio per lo sviluppo della cancerogenesi;
- 2) Il ruolo del rapporto dose/incidenza, fra esposizione all'amianto e insorgenza delle malattie;
- 3) Il significato del concetto di induzione dei tumori asbesto correlati;
- 4) L'applicabilità dei risultati epidemiologici al caso singolo.

Per ognuno di questi argomenti, la presente relazione riporta la posizione dell'Associazione in materia; prima di ciò, può essere però utile sottolineare quale sia il filo conduttore che unisce questi temi e perché questi siano così rilevanti in ambito giudiziario. Sostanzialmente, questi aspetti vengono invocati dai consulenti delle difese per sostenere che solo le prime esposizioni ad amianto sono rilevanti nella causazione del mesotelioma, un elemento che diventa fondamentale durante il dibattito. Infatti, nel corso dei decenni durante i quali un lavoratore viene esposto ad amianto spesso diversi soggetti si avvicendano in posizione di garanzia. Per motivi anagrafici, in genere gli imputati coinvolti nei procedimenti non sono mai i primi ma piuttosto gli ultimi ad aver assunto una posizione di garanzia; per cui diventa fondamentale stabilire se le esposizioni successive alla prime possono aver avuto un ruolo nello sviluppo dei mesoteliomi.

La teoria multistadio per lo sviluppo della cancerogenesi

Può essere utile ricordare che la teoria multistadio della cancerogenesi è innanzitutto una teoria biologica, normalmente insegnata nei corsi di medicina e riportata sui più importanti manuali clinici. In estrema sintesi, questa teoria assume che ci sia bisogno di una serie di trasformazioni delle cellule perché si manifesti un clone tumorale che poi dia luogo a una patologia clinicamente rilevabile. In ambito epidemiologico, in realtà noi siamo interessati soprattutto ai modelli matematici derivati da questa teoria (i cosiddetti modelli multistadiali, sviluppati a partire dagli anni '50 del secolo scorso), che ci permettono di prevedere come cambia-

no i tassi di incidenza di tumore in seguito ad esposizioni a cancerogeni. La **figura 1**, ad esempio, ci riporta i risultati di uno di questi modelli e ci mostra la rilevanza delle esposizioni successive alle prime: se due soggetti iniziano la loro esposizione ad un cancerogeno nello stesso momento, ma uno interrompe l'esposizione dopo 5 anni, mentre l'altro viene esposto per 40 anni, il loro rischio di sviluppare un tumore sarà molto diverso. Non sorprende quindi che spesso la teoria della cancerogenesi sia oggetto di critiche da parte dei consulenti delle difese, ad esempio suggerendo che questa si sia evoluta nel corso del tempo così tanto che l'uso di modelli matematici originariamente derivati da essa non sarebbe più appropriato. Per dimostrare la fallacia di questa critica, basti vedere quale è il ruolo che la teoria multistadio della cancerogenesi e i modelli derivati hanno ancora nella letteratura scientifica contemporanea. Nel 2004, l'*International Journal of Epidemiology*, una delle più importanti riviste nell'ambito della nostra disciplina, ha presentato un numero speciale per celebrare i 50 anni dalla pubblicazione del modello multistadiale di Armitage e Doll e ha invitato i più importanti esperti a scrivere dei commenti.² È sufficiente notare il tono encomiastico utilizzato in questi contributi per capire come nessuno stesse valutando di abbandonare l'uso di tali modelli (ad es. "Since 1954 the multi-stage theory has become a necessary prerequisite for understanding cancer data and developing advanced concepts"³). Nel 2016, la stessa rivista ha ripubblicato un vecchio articolo fondamentale della modellizzazione multistadiale.⁴ Anche in questo caso, i toni utilizzati dai commentatori mostrano come questi modelli siano assolutamente attuali e accettati all'interno della comunità scientifica (ad es. "The multistage or multistep model of carcinogenesis is the cornerstone of our understanding of how cancer is initiated"⁵).

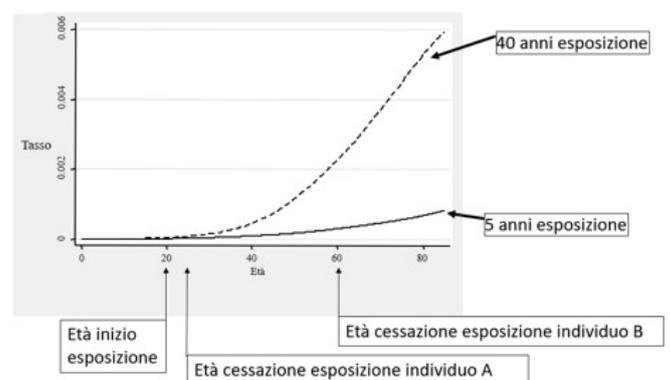


Figura 1. Tassi incidenza per esposizioni di durata diversa secondo i modelli matematici derivati dalla teoria della multistadio della cancerogenesi

Il ruolo del rapporto dose/incidenza, fra esposizione all'amianto e insorgenza delle malattie

Sul ruolo della relazione dose-risposta tra amianto e mesotelioma il documento dell'AIE è molto chiaro. In particolare, sottolinea come "l'aumento dell'esposizione cumulativa ad amianto comporta l'aumento del rischio tumorale. Ciò si osserva per tutti i tumori causati dall'esposizione ad amianto in cui la relazione esposizione-risposta sia stata studiata in modo appropriato, inclusi i mesoteliomi".¹ Dunque, come per tutti i cancerogeni conosciuti, anche nel caso dell'amianto all'aumento dell'esposizione corrisponde un incremento del rischio; non solo osserviamo questo nei diversi studi epidemiologici, ma tale fenomeno è anche previsto dai modelli multistadiali della cancerogenesi precedentemente menzionati. Inoltre, è importante ricordare che poiché rischi, tassi di incidenza e tempo medio di attesa sono grandezze legate tra loro da formulazioni matematiche generali, all'aumentare del rischio deve per forza corrispondere una riduzione del tempo medio di attesa. Su questo aspetto il documento AIE fa una sottolineatura importante, ovvero che la relazione inversa tra rischio e riduzione del tempo medio di attesa non richiede alcuna specificazione dei meccanismi biologici implicati. Infatti, idealmente l'anticipazione è calcolabile anche per sistemi non biologici, come ad esempio il pezzo di un macchinario che ad un certo punto si rompe. Si tratta di una relazione squisitamente matematica, valida sempre.¹

Il significato del concetto di induzione dei tumori asbesto correlati

In estrema sintesi, il cosiddetto problema dell'induzione viene evocato in ambito giudiziario per assumere che esista un periodo ben delimitato nel tempo, ma non direttamente osservabile, durante il quale le fibre di amianto possono agire nel processo della cancerogenesi su una specifica cellula, e dopo il quale il processo neoplastico procederebbe in maniera indipendente da ulteriori esposizioni. Ancora una volta, viene riproposta quindi l'idea che solo le prime esposizioni contribuiscano al rischio di sviluppare un mesotelioma. In realtà, questa ipotesi si rifà ad una visione piuttosto superata, che vorrebbe che i cancerogeni agiscano unicamente come iniziatori o come promotori del processo neoplastico, mentre è ormai chiaro che molti agenti, incluso l'amianto, operano in realtà in tutte le fasi di sviluppo di un tumore.⁶ Inoltre, in questa visione si assume erroneamente che esista un unico momento di espansione clonale, successivo alla definitiva trasformazione neoplastica di una singola cellula. Al contrario, è ben noto come le cellule vadano invece incontro a diverse ondate di espansioni clonali, durante tutto il processo di cancerogenesi.⁷ È importante anche notare che il problema dell'induzione corrisponde sostanzialmente alla vecchia ipotesi della trigger-dose, un'ipotesi che ha avuto successo solo nelle aule di tribunale italiane e che è stata da tempo rigettata dalla comunità scientifica.⁸ Questa ipotesi soffre di alcune fallacie logiche che la rendono irrealistica, tra cui il

fatto che non è detto che la prima fibra di amianto che viene inalata sia effettivamente anche la prima a raggiungere la pleura o il fatto che, dato che una piccolissima quantità di fibre è ubiquitaria, diventerebbe impossibile spiegare perché i lavoratori si ammalano di più della popolazione non esposta. In realtà, la ricerca scientifica ci suggerisce non solo che anche le esposizioni successive alle prime hanno un ruolo, ma che, come succede peraltro con altri cancerogeni, non necessariamente siano le esposizioni più remote a essere le più rilevanti. Uno studio recentemente pubblicato, basato sui dati dei mesoteliomi di tutta la popolazione italiana, mostra che i contributi più importanti all'incidenza della patologia provengono da esposizioni avvenute 30 anni prima, mentre le esposizioni più recenti o più remote di queste hanno un ruolo via via più modesto nella genesi del rischio tumorale.⁹

L'applicabilità dei risultati epidemiologici al caso singolo

L'ultimo tema di interesse individuato dagli organizzatori del Congresso riguarda l'applicabilità dei risultati degli studi epidemiologici al caso singolo. A nostro parere, l'epidemiologia è certamente in grado di fornire le cosiddette leggi di copertura, all'interno delle quali valutare gli specifici casi. Come riportato dal documento AIE, "si tratta di trasferire agli individui le evidenze acquisite attraverso studi su gruppi di soggetti o popolazioni, avendo cura di valutare se e quanto le loro caratteristiche personali possano differenziarne il comportamento rispetto a quanto stabilito dalla funzione di rischio costruita sulla popolazione che li comprende, alla luce della variabilità tra i soggetti compresi nello studio".¹ Si tratta in fondo dello stesso principio sul quale si basa il processo razionale del clinico che prescrive il farmaco al paziente, basandosi sui risultati di studi epidemiologici, oltre che sulle sue caratteristiche individuali. Pensare diversamente vorrebbe dire considerare l'epidemiologia sostanzialmente irrilevante nei processi decisionali in ambito sanitario.

Conclusioni

Ci sembra quindi di poter concludere che molte controversie che animano le aule giudiziarie sul tema dell'amianto non abbiano un reale fondamento scientifico. In questo senso, come Associazione Italiana di Epidemiologia auspichiamo una maggior uniformità nella valutazione delle leggi scientifiche di copertura nei diversi procedimenti giudiziari. Mentre naturalmente la valutazione del caso singolo deve avvenire attraverso un percorso razionale che è specifico per ogni processo, ci sembra problematico che alcuni fatti scientifici generali, come la teoria della cancerogenesi o la relazione dose-risposta dell'amianto debbano essere rimesse ogni volta in discussione. Da questo punto di vista AIE rimane disponibile a contribuire alla chiarificazione di questi temi.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Bibliografia

1. Barone Adesi F, Bruno C, Calisti R, Chellini E, Comba P, Consonni D, Fazzo L, Fedeli U, Forastiere F, Magnani C, Marinaccio A, Merler E, Mirabelli D, Ricci P, Terracini B. Effetti dell'amianto sulla salute. Documento dell'Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE). *Epidemiol Prev.* 2020 Sep-Dec;44(5-6):327-38.
2. Armitage P, Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. 1954. *Int J Epidemiol.* 2004 Dec;33(6):1174-79.
3. Moolgavkar SH. Commentary: Fifty years of the multistage model: remarks on a landmark paper. *Int J Epidemiol.* 2004 Dec;33(6):1182-83.
4. Peto R. Epidemiology, multistage models, and short-term mutagenicity tests. *Int J Epidemiol.* 2016 Jun;45(3):621-37.
5. Nunnery L. Commentary: The multistage model of carcinogenesis, Peto's paradox and evolution. *Int J Epidemiol.* 2016 Jun;45(3):649-53.
6. Heintz NH, Janssen-Heininger YM, Mossman BT (2010). Asbestos, lung cancers, and mesotheliomas: from molecular approaches to targeting tumor survival pathways. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 42:133-39.
7. Weinberg RA (2007). *The biology of Cancer.* Garland Science, Taylor and Francis Group.
8. Tomatis L, Cantoni S, Carnevale F, Merler E, Mollo F, Ricci P, Silvestri S, Vineis P, Terracini B. Il ruolo della dimensione delle fibre di amianto nella patogenesi e nella prevenzione del mesotelioma. *Epidemiol Prev.* 2006 Jul-Oct;30(4-5):289-94.
9. Oddone E, Bollon J, Nava CR, Consonni D, Marinaccio A, Magnani C, Gasparrini A, Barone-Adesi F. Effect of Asbestos Consumption on Malignant Pleural Mesothelioma in Italy: Forecasts of Mortality up to 2040. *Cancers (Basel).* 2021 Jul 3;13(13):3338.

Esposizione e accelerazione dell'evento

Riccardo Capocaccia¹ e Gemma Gatta²

¹ Editorial Board, Epidemiologia & Prevenzione, Milano, Italia

² SSD Epidemiologia Valutativa, IRCCS Fondazione Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia

Introduzione

L'epidemiologia ha come oggetto i determinanti, l'insorgenza, la diffusione e l'impatto delle malattie nelle popolazioni. La ricerca epidemiologica si avvale generalmente della metodologia statistica e le sue conclusioni presentano un certo grado di incertezza, tanto minore quanto più numeroso è il gruppo di popolazione in studio. Di tale incertezza si tiene il dovuto conto quando le conoscenze epidemiologiche vengono utilizzate per il controllo delle malattie in ambito di sanità pubblica. Tuttavia, la conoscenza dei rapporti tra fattori di rischio, ambiente, stili di vita e stato di salute deve essere anche usata per indirizzare i comportamenti e le decisioni relative ai singoli individui. Ovviamente, nessun individuo è completamente assimilabile, per caratteristiche personali note e ignote, all'individuo medio della popolazione o di un suo sottogruppo. Le indicazioni epidemiologiche, se applicate in ambito individuale, saranno perciò necessariamente di natura probabilistica. Questo diminuisce l'efficacia di indicazioni volte ad indurre azioni positive, quali ad esempio l'astensione dal fumo o l'uso di mascherine, dove un costo in termini di disagio certo ed immediato va bilanciato con la sola probabilità di ottenere un beneficio futuro in termini di salute. In tal caso rimane comunque come indirizzo generale il principio di precauzione: nel dubbio fai la scelta più prudente. Una relazione causa-effetto di natura probabilistica può essere però giudicata insufficiente in ambito giuridico, in particolare quando si deve attribuire la responsabilità (personale) di un danno (a sua volta personale). Né può essere invocato il principio di precauzione: una decisione sbilanciata a favore di una parte si riflette automaticamente in un danno per la parte opposta. Ciò non comporta tuttavia l'impossibilità di arrivare a delle conclusioni. Decisioni in condizioni di incertezza sono del resto frequenti, per esempio nell'ambito della pratica clinica. La decisione di somministrare il trattamento A o il trattamento B ad un determinato paziente va presa sulla base di conclusioni di natura probabilistica di precedenti studi epidemiologici ed una decisione errata, in qualunque senso, si riflette negativamente sulla prognosi. In questo articolo si cercherà di applicare alcuni concetti e metodi comuni nell'epidemiologia clinica al problema della valutazione del danno causato a dei soggetti dall'esposizione ad un determinato fattore di rischio. In particolare, si parlerà di esposizione ad asbesto e di mesotelioma, oggetto del presente convegno. Le stesse considerazioni possono però in generale essere applicate, modificando alcuni parametri empirici, ad altre relazioni esposizione-rischio.

Alcune definizioni

Si intende per esposizione quella alle fibre di asbesto nell'ambiente di vita di un singolo o un gruppo di soggetti. Dal momento che le fibre di asbesto possono essere praticamente ovunque nell'aria che respiriamo, definiremo come livello di esposizione E0 quello a cui è soggetta la popolazione generale e come livello di esposizione E1 quello causato, in aggiunta, da una specifica fonte inquinante, che può essere lavorativa ma può essere anche ambientale nei pressi di un giacimento di amianto. Per semplificare, si designeranno come esposti i soggetti con livello di esposizione E1 e come non-esposti quelli con livello E0.

Una metodologia appropriata per studiare il rapporto tra un fattore di rischio ed una patologia è quella dell'analisi della sopravvivenza, che consente non solo di valutare il rapporto tra un'esposizione ed il verificarsi di un evento morboso, ma prende anche in considerazione l'intervallo di tempo tra l'inizio dell'esposizione e l'evento, che può essere l'insorgenza o la diagnosi della malattia o il decesso ad essa attribuito. In questo lavoro gli eventi considerati saranno l'inizio dell'esposizione ad asbesto al livello E1 ed il decesso per mesotelioma maligno.

Per una descrizione dei principali metodi di analisi della sopravvivenza si rimanda ai testi specialistici.^{1,2} Nel seguito si danno alcune definizioni e notazioni che saranno utilizzate in questo articolo.

- Tempo di sopravvivenza t : tempo trascorso tra l'inizio dell'esposizione e il decesso per la malattia. Dal momento che in teoria l'esposizione ad asbesto potrebbe iniziare fin dalla nascita, qui il tempo t indicherà l'età in anni.
- Funzione cumulativa di sopravvivenza $S(t)$: esprime la probabilità di sopravvivere alla malattia per lo meno fino all'età t . Assume il valore 1 (o 100% se espressa in percentuale) alla nascita ed è sempre decrescente, tendendo a zero con il crescere dell'età.
- Funzione cumulativa (o di distribuzione) di mortalità $F(t) = 1 - S(t)$: esprime la probabilità di morire per la malattia entro l'età t .
- Funzione di densità di sopravvivenza $f(t)$: rappresenta la probabilità di morire per la malattia ad una determinata età compiuta, cioè tra l'età t e l'età $t+1$.
- Funzione di rischio $h(t)$: rappresenta il tasso di mortalità a cui sono soggetti i sopravvissuti al tempo t

Le quattro funzioni sopra elencate sono tutte tra loro matematicamente connesse in quanto descrizioni complementari di un medesimo processo *esposizione* \rightarrow *decesso per malattia*. La conoscenza di una qualsiasi di esse permette di ricavare automaticamente le altre tre. Infine definiamo:

- Rischio relativo RR, che esprime il rapporto tra i tassi di occorrenza di un evento, in questo caso della mortalità per mesotelioma,

tra due categorie di soggetti, in questo caso esposti e non esposti. Un'assunzione frequentemente fatta è quella della proporzionalità dei rischi, cioè che il RR rimanga costante nel tempo. Abbiamo utilizzato l'assunzione di proporzionalità anche in questo lavoro in quanto essa semplifica la trattazione senza pregiudicare la sostanza delle conclusioni. Dalle definizioni di cui sopra si deduce² che la relazione tra funzione di rischio degli esposti e dei non esposti è data da:

$$h_1(t) = RR h_0(t)$$

e quella tra le funzioni di sopravvivenza e mortalità cumulative:

$$S_1(t) = S_0(t)^{RR}$$

$$F_1(t) = 1 - [1 - F_0(t)]^{RR}$$

Dal momento che sia $S_1(t)$ che $S_0(t)$ sono per definizione minori di 1, un RR maggiore di 1, cioè una maggiore mortalità negli esposti, si riflette in valori di sopravvivenza sempre inferiori a quelli dei non esposti. Quindi il tempo di sopravvivenza mediano, così come i tempi di sopravvivenza di ogni percentile del gruppo degli esposti sarà inferiore a quello corrispondente dei non esposti. È questo il fenomeno dell'accelerazione dei tempi alla morte, che è inscindibile, si veda articolo di Giorgio Duca su questa monografia,³ da quello dell'incremento della mortalità.

Tempi al decesso di esposti e non esposti

Le funzioni di sopravvivenza e mortalità sono funzioni probabilistiche. Quindi, anche se a parità di altre condizioni la sopravvivenza attesa di un esposto è inferiore a quella di non esposto, ciò non significa necessariamente che il decesso si realizzi sempre prima per tutti gli esposti rispetto a ciascuno dei non esposti. Si può però calcolare la proporzione di casi in cui ciò si verifica, così come si può calcolare l'accorciamento corrispondente della speranza di vita. A tale scopo viene riportato nel seguito un esempio concettuale costruito con dati fittizi, che mimano però le caratteristiche epidemiologiche dello sviluppo del mesotelioma a partire dall'esposizione ad asbesto.

È stata considerata una funzione di mortalità cumulativa per mesotelioma maligno derivata da una sopravvivenza Weibull generalizzata, espressa dalla formula:

$$F(t) = [1 - \exp(-\lambda * t^\gamma)]^\vartheta$$

con parametri $\lambda = 0.003$, $\gamma = 1.075$, $\vartheta = 3.1$ scelti per simulare la mortalità per mesotelioma in una popolazione generale di sesso maschile (quella maggiormente esposta), la popolazione siciliana

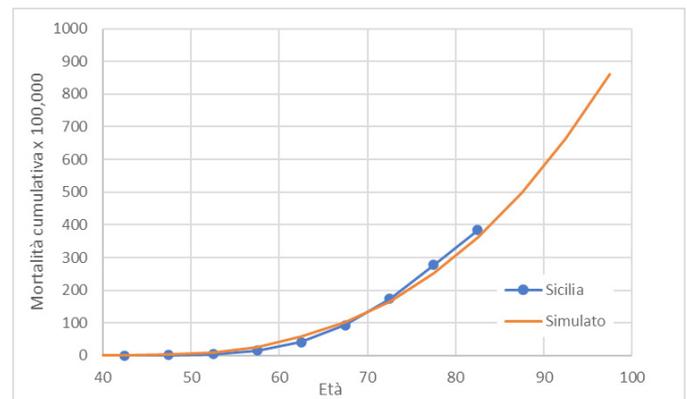


Figura 1. Valori della mortalità cumulativa per mesotelioma maligno osservati nella popolazione siciliana (maschi, 2000-2013) e simulati per il presente lavoro

negli anni 2000-2013.⁴ Va chiarito che i parametri sono stati determinati a priori 'ad occhio' e non stimati tramite un fit statistico. Questo perché non rientra negli scopi del lavoro descrivere l'epidemiologia del mesotelioma in una specifica popolazione. Nella **Figura 1** vengono confrontati i valori della mortalità cumulativa così simulati con quelli tratti dallo studio citato. La curva simulata riflette l'andamento delle mortalità netto, cioè quello ipoteticamente osservabile in una popolazione in cui il mesotelioma sia l'unica causa di morte.

Sono stati poi ricavati dalla letteratura⁵⁻⁷ dei valori di rischio relativo di mortalità per mesotelioma evidenziati in gruppi di popolazione caratterizzati da particolari livelli di esposizione. Sono stati selezionati i valori RR = 5, 10, 20, 30 come indicativi di esposizioni lavorative di livello da basso a molto alto, queste ultime soprattutto evidenziate nell'industria del cemento amianto.

È stata quindi calcolata la mortalità cumulativa degli esposti caratterizzati da diversi livelli di rischio, calcolati in assenza di mortalità competitiva per altre cause. Tali valori sono rappresentati in **Figura 2a** a partire dall'età di 40 anni, essendo gli stessi trascurabili per età inferiori. Se il mesotelioma fosse l'unica causa di morte, tutte le coorti considerate, anche quelle più esposte, avrebbero una mortalità molto bassa. Solo il 0.9% dei non esposti (900 x 100,000 nella scala del grafico) e il 23% degli esposti con RR=30 sarebbe deceduta per mesotelioma entro l'età di 100 anni.

Le curve di mortalità cumulativa sono state pertanto corrette per tener conto della mortalità generale (data da malattie cardiovascolari, altri tumori, ecc.), assumendo indipendenza tra mesotelioma ed altre cause. È questa un'assunzione di comodo volta a semplificare l'esposizione, con la consapevolezza però che l'amianto è associato anche ad altre cause di morte, in particolare il tumore del polmone. Si riprenderà l'argomento nella discussione. La **Figura 2b** riporta quindi la mortalità cumulativa calcolata nella situazione re-

Figura 2a. Mortalità netta

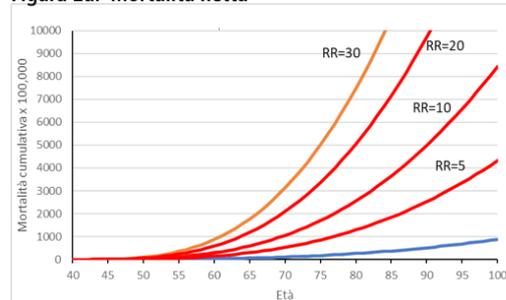


Figura 2b. Mortalità cruda

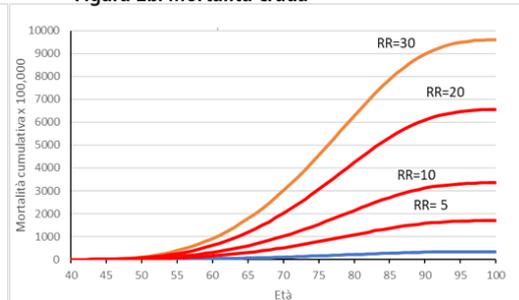


Figura 2. Valori della mortalità cumulativa per mesotelioma maligno nei non esposti (linea blu) e negli esposti, con diversi valori del rischio relativo. Fig. 2a: Mortalità netta, in assenza di altre cause di morte. Fig. 2b: Mortalità cruda, considerando la mortalità generale.

ale in cui una frazione crescente sia degli esposti che dei non esposti viene eliminata dalle altre cause di morte, utilizzando a tal fine le tavole di sopravvivenza della popolazione italiana di sesso maschile. Diversamente alla mortalità cumulativa netta, le curve della cruda tendono ad appiattirsi a causa dell'effetto della mortalità generale rapidamente crescente con l'età. Le varie curve raggiungono al limite destro la probabilità di morire per mesotelioma nel corso della vita: 0.3% (ovvero 300 x 100,000 nella scala del grafico b) nella popolazione non esposta e rispettivamente 1.7%, 3.4% 6.6% e 9.6% per gruppi di esposti con RR di 5, 10, 20 e 30. Si può notare che i livelli delle diverse curve di mortalità cumulativa sono quasi proporzionali ai rischi relativi corrispondenti. In altre parole la mortalità cumulativa per RR=5 è poco meno di 5 volte quella dei non esposti, e via dicendo. Questo vale però solo approssimativamente a causa dei livelli di mortalità relativamente bassi, e non è corretto ottenerli per semplice moltiplicazione del rischio relativo per i valori dei non esposti.

Ingrandendo la parte inferiore della **Figura 2b** e limitando l'asse verticale al valore di 1000, si può rappresentare graficamente il concetto di anticipazione attesa dei tempi al decesso nei gruppi esposti. Le linee orizzontali connettono i punti che corrispondono, nelle diverse curve, alla stessa frazione di deceduti (**Figura 3**). Per esempio, si stima che 63 su 100,000 soggetti del gruppo degli esposti con RR=5 siano già deceduti per mesotelioma all'età di 55 anni, stessa proporzione dei non esposti a 65 anni: 10 anni dopo. L'anticipazione diventa di 17 anni negli esposti a RR=10, e 27 anni nel gruppo a RR=20. Nel gruppo a più alto rischio (RR=30) si stima una proporzione di deceduti di 376 su 100,000 che non si osserva mai nel gruppo dei non esposti. In tal caso l'anticipazione è pari all'intera speranza di vita raggiunta a quella età. La **Tabella 2** riporta i valori dell'anticipazione della morte per mesotelioma stimati in base al nostro esempio per diverse età alla morte e livelli di rischio relativo.

	RR=5	RR=10	RR=20	RR=30
45 anni	3	5	8	10
50 anni	6	11	16	20
55 anni	10	17	27	27
60 anni	14	28+	23*	23*
65 anni	22	19*	19*	19*

+ maggiore della speranza di vita; * non stimabile

Tabella 2. Anticipazione della morte, in anni, negli esposti in funzione di età alla morte e rischio relativo

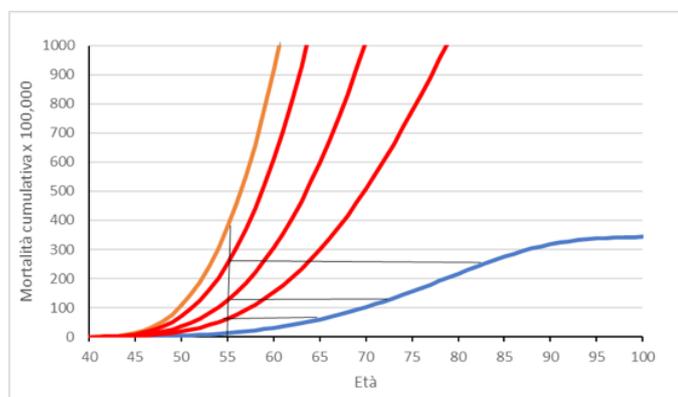


Figura 3. Mortalità cumulativa per mesotelioma maligno e anticipazione dei tempi di decesso. Le curve sono le stesse rappresentate in Fig. 2 con una scala allargata.

Si noti che in alcuni casi l'anticipazione non è stimabile ed è stata sostituita dalla speranza di vita calcolata all'età di morte⁸ mentre in altri, pur teoricamente stimabile, risulta già maggiore della speranza di vita. A causa dell'appiattimento delle curve della mortalità cumulativa cruda, i valori dell'anticipazione della morte sono superiori a quelli stimati a partire dalla mortalità netta, fino ad un massimo di 6 anni (22 anziché 16 anni) per i deceduti all'età di 65 anni nella coorte a RR=5. L'uso della mortalità cruda al posto della mortalità netta evita inoltre di stimare valori di anticipazione assurdi in quanto maggiori della rimanente lunghezza di vita massima. Si noti che le differenze temporali sono state calcolate sulle curve di mortalità cumulativa anziché su quelle dei tassi per età.

È stata sopra considerata l'anticipazione stimata a livello di gruppo esposto, che corrisponde all'anticipazione media o attesa per un singolo soggetto esposto. L'anticipazione individuale sarà però soggetta ad una certa variabilità statistica: per alcuni sarà superiore, per altri sarà inferiore a quella attesa. In assenza di altre informazioni sulle caratteristiche individuali che possono determinare la suscettibilità alla malattia o la sua aggressività, non è possibile stimare con precisione il tempo di anticipazione individuale. Ci si può domandare però qual è la probabilità che l'anticipazione sia positiva, cioè che l'esposizione comporti comunque una morte più precoce. Sono state quindi calcolate le corrispondenti densità di probabilità crude, che esprimono la probabilità di morire per mesotelioma ad una determinata età compiuta, per gli esposti e i non esposti, in presenza di altre cause di morte. Queste permettono di calcolare (Tabella 3) la probabilità che si verifichi per primo un decesso per mesotelioma maligno in presenza (E1) o in assenza (E0) di esposizione specifica.

RR esposti vs non esposti	Mesotelioma E1	Mesotelioma E0
RR = 5	1.1%	0.222%
RR = 10	2.2%	0.220%
RR = 20	4.3%	0.217%
RR = 30	6.4%	0.213%

Tabella 3. Probabilità di osservare come primo evento un decesso per mesotelioma maligno in presenza (E1) piuttosto che in assenza (E0) di esposizione specifica.

La Tabella 3 mostra che la probabilità che, in presenza di esposizione, ci sia un'anticipazione del tempo al decesso per mesotelioma aumenta all'aumentare del rischio relativo, da 1.1% a 6.4% mentre la probabilità inversa rimane praticamente costante (0,2%). Il complemento a 100 dei valori riportati nelle due colonne dà la probabilità che si verifichi come primo evento un decesso per altre cause. Da notare che, pur in presenza della mortalità per altre cause, il rapporto tra i valori della seconda e terza colonna è immediatamente dato da RR.

Dal rischio statistico al rischio individuale

Nella sezione precedente sono stati riassunti alcuni concetti utili a stimare l'impatto dell'esposizione su gruppi di soggetti esposti a livelli di rischio omogenei (E0 e E1), ma ovviamente eterogenei al loro interno per una serie di caratteristiche individuali che possono influire sulla durata o sull'occorrenza dell'evento di interesse: la morte per mesotelioma. In questa sezione si cerca di approfondire

il problema della stima relativa al singolo individuo. In particolare, considerando come l'uso di modelli statistici ed appropriate assunzioni possono migliorare la valutazione dell'effetto dell'esposizione sulla lunghezza di vita di un singolo soggetto ammalatosi di mesotelioma.

Come sopra accennato, dai dati epidemiologici ottenuti mediante l'osservazione di gruppi di popolazione possono solo trarsi conclusioni di tipo probabilistico, derivate da funzioni di sopravvivenza, di mortalità o di densità di probabilità. Ciò deriva dal fatto che, se anche gli individui costituissero un gruppo perfettamente omogeneo riguardo all'esposizione, essi differiscono tra loro in molte caratteristiche che modulano l'interazione tra fattore di rischio ed insorgenza della malattia. Come descritto in questa monografia,⁹ quello di cancerogenesi è un processo estremamente complesso che passa attraverso molteplici stati e che implica una continua interazione tra i vari meccanismi di difesa dell'organismo e la popolazione di cellule mutate, che si evolvono continuamente per superarli. Il processo vede coinvolti molti mediatori di tipo fisico, chimico e biologico la cui efficacia, nel contrastare o rallentare lo sviluppo del cancro è ovviamente variabile da individuo a individuo. È questa variabilità biologica che genera la variabilità dei tempi di sopravvivenza individuali osservati negli studi epidemiologici. Questi sono in grado di misurare affidabilmente diverse caratteristiche demografiche o di stile di vita, come età e sesso o fumo, o condizioni di comorbidità. L'introduzione di covariate in un modello di rischio permette in tal caso di studiare gruppi maggiormente omogenei anche al loro interno e di ridurre la variabilità statistica delle stime.

L'analisi della sopravvivenza si avvale spesso dei modelli di rischio proporzionale, come ad esempio il modello di Cox, che descrivono l'andamento del rischio istantaneo dell'evento in funzione di alcuni parametri e di un certo numero di covariate. Un modo alternativo di descrivere gli stessi fenomeni è quello di utilizzare la formulazione dei modelli 'Accelerated Failure Time' (AFT),^{2,10,11} Nel nostro caso, si può esprimere la relazione tra tempi di sopravvivenza ed esposizione con la relazione

$$T_1 = T_0 \exp(\alpha\delta) \quad ; \quad \log(T_1) = \log(T_0) + \alpha\delta$$

dove T_1 e T_0 sono i tempi di sopravvivenza di esposti e non esposti, δ è l'indicatore di esposizione, uguale a 0 nei non esposti e ad 1 negli esposti, e α il relativo coefficiente che ne stima l'effetto di anticipazione. I tempi osservati per il singolo soggetto i , sono allora dati da

$$\log(T_i | \text{esposizione}) = \log(T_0) + \alpha \delta_i + \varepsilon_i \quad ,$$

dove $\log(T_i)$ e δ_i i rappresentano la trasformazione logaritmica del tempo osservato e l'esposizione per il soggetto i -esimo, $\log(T_0)$ l'intercetta, ed ε_i il residuo, che deriva dalla variabilità non spiegata dalla relazione lineare. Questa sarà definita da una funzione di distribuzione $f(\varepsilon_i)$ con media 0 e varianza σ^2 , e definisce a sua volta la distribuzione dei tempi di sopravvivenza. Per esempio, se ε_i segue una distribuzione normale, T_i avrà una distribuzione di sopravvivenza log-normale, se ε_i segue una distribuzione dei valori estremi, T_i una sopravvivenza Weibull. La varianza di ε_i sarà tanto più piccola quanto maggiormente l'esposizione spiega la variabilità delle sopravvivenze osservate. Tale varianza può diminuire aggiungendo variabili esplicative:

$$\log(T_i | \text{esposizione}, x_i) = \log(T_0) + \alpha \delta_i + \beta' x_i + \varepsilon_i$$

dove x_i è il vettore delle covariate del soggetto i -esimo e β' è il vettore dei coefficienti. Applicando il modello ai dati osservati di una coorte comprendente sia esposti che non esposti, si ottengono le stime dei parametri T_0 , α , β e σ . Le stime dei tempi di sopravvivenza saranno allora soggette a due diverse fonti di variabilità: la viabilità campionaria delle stime dei parametri, che in teoria può ridursi indefinitamente aumentando la numerosità della coorte, e la variabilità intrinseca, espressa da ε dovuta alla variabilità biologica tra gli individui della coorte con identici valori delle covariate x . In caso di indipendenza tra gli effetti su T dell'esposizione e delle covariate, l'accorciamento del tempo di sopravvivenza, aggiustato per le altre covariate sarà dato dal rapporto:

$$T_i / T_0 = \exp(\alpha + \varepsilon_i)$$

In termini statistici il rapporto si ottiene dal contrasto tra due insiemi di variabili indipendenti con uguali valori per x e che differiscono solo per l'esposizione δ . Se valgono le assunzioni, tale rapporto è indipendente da x e può essere quindi stimato senza considerare le covariate nel modello.

Questa è precisamente la situazione in cui si considera il singolo individuo esposto e , volendo valutare l'effetto dell'esposizione sull'accorciamento del tempo di sopravvivenza, si assume che tutte le altre covariate rimangano immutate. In altre parole si confronta il soggetto con sé stesso nel caso ipotetico che non sia stato esposto, con l'esposizione quindi quale solo fattore rilevante nella stima dell'accelerazione del decesso.

Concettualmente potremmo immaginare che se il modello è ben specificato – cioè nel caso che la relazione sia effettivamente lineare, la funzione di distribuzione $f(\varepsilon_i)$ appropriata, che non siano esclusi eventuali fattori di confondimento e che non ci sia modificazione di effetto delle covariate sull'esposizione – le covariate includano tutti i fattori importanti nella modulazione del processo di cancerogenesi. In tal caso potremmo considerare trascurabile la varianza residua e quindi stimare l'accelerazione del tempo per il singolo soggetto con imprecisione dovuta solo alla varianza campionaria dei parametri stimati.

Discussione

Abbiamo mostrato in questo lavoro come la natura probabilistica della conoscenza derivante dagli studi epidemiologici non impedisca il loro utilizzo in ambito decisionale, compreso quello di natura giuridica. Abbiamo sviluppato un esempio di analisi della sopravvivenza, condotta su dati simulati ma realistici, applicata alla stima degli effetti dell'esposizione ad amianto in termini di minore sopravvivenza degli esposti. Anche se costruito a somiglianza dei dati osservati in una specifica popolazione maschile, l'andamento della mortalità utilizzato per sviluppare l'esempio può essere applicato ad altre popolazioni e a entrambi i sessi.

Abbiamo mostrato che, a causa degli alti rischi relativi associati all'esposizione ad amianto, ad essa possono essere attribuiti lunghi periodi di anticipazione del decesso, da 3 anni per gli esposti a bassi livelli di rischio (RR=5) e deceduti in età relativamente giovane, a 20 e più anni per coloro che sono stati esposti ad alti livelli e deceduti in età più anziane (Fig.3). Il periodo di anticipazione è stato calcolato considerando la distanza in anni di età tra pari livelli delle curve di mortalità cumulativa. In alternativa, l'anticipa-

zione viene spesso stimata tramite i cosiddetti 'Rate Advancement Periods' (RAP)¹²⁻¹⁴ che si riferiscono ai tempi di anticipazione dei tassi età specifici anziché a quelli delle probabilità cumulative. I RAP sono maggiormente adatti a considerazioni di tipo eziologico piuttosto che di anni di vita persi, ma sono solo applicabili quando l'andamento dei tassi di mortalità (o di incidenza) è sempre crescente. L'uso della mortalità cumulativa non ha questa limitazione e, a nostro parere, fornisce una valutazione più diretta dell'accorciamento della vita dovuta all'esposizione.

È stata anche mostrata la stretta relazione esistente tra rischio relativo (RR degli esposti alla sorgente di rischio specifica rispetto ai soggetti solo esposti al rischio ambientale generico) e probabilità che un tumore diagnosticato sia dovuto alla sorgente considerata. Se il rischio relativo degli esposti rispetto ai non esposti è pari a 10, si avrà una probabilità del 91% che la malattia sia stata anticipata dall'esposizione, che sale al 97% con un rischio relativo di 20 (Tab.3). Va ricordato che nella ricerca clinica questi livelli di probabilità sono giudicati sufficienti per decidere su protocolli di trattamento da utilizzare, anche per condizioni severe che comportano un rischio di vita.

Le analisi sono state condotte utilizzando la funzione di mortalità cumulativa cruda, cioè tenendo conto della presenza, come è nella realtà, della mortalità per altre cause. L'inclusione della mortalità competitiva allunga leggermente le stime del tempo di anticipazione della morte rispetto a quelle basate sulla sola mortalità per mesotelioma. Per semplificare l'esposizione si è assunta indipendenza tra mortalità per mesotelioma e per altre cause. In realtà, gli esposti ad amianto hanno anche un maggior rischio di morte per altre cause oltre al mesotelioma (in particolare per tumore al polmone) che si riflette in un incremento della mortalità generale mediamente del 20% - 30%⁶ e dipendente dal livello di esposizione. Questo maggior rischio non è tale da stravolgere le conclusioni, e può essere facilmente considerato nella metodologia dei rischi in competizione.

È stato mostrato come le relazioni tra esposizione e malattia, ed in particolare le stime dei tempi di anticipazione, derivate dagli studi sui gruppi di esposti e non esposti, possano essere applicate, attraverso un modello di rischio e particolari assunzioni, alla valutazione dell'anticipazione sul singolo individuo. Un modello appropriato

permette di stimare l'anticipazione del tempo al decesso di un soggetto con la sola incertezza dovuta alla variabilità campionaria dei parametri, superando il problema dato dalla variabilità individuale nel gruppo degli esposti. Un modello è sempre una semplificazione della realtà basata su determinate assunzioni. Le semplificazioni possono essere giustificate per un esempio concettuale come quello qui sviluppato ma vanno attentamente valutate nelle applicazioni reali. Nel caso presentato, l'esposizione è stata specificata con una singola variabile binaria (presenza – assenza) assumendo un effetto omogeneo all'interno dei due gruppi di esposti e non esposti.

Qualora i dati lo consentano, nulla impedisce però di utilizzare una formulazione più dettagliata, come l'intensità e la durata dell'esposizione per esempio. È stata considerata una relazione lineare tra logaritmo dei tempi all'evento e livelli dei fattori di rischio, che può essere generalizzata includendo funzioni non lineari ed effetti dipendenti dal tempo¹⁵. Infine, l'esistenza di fattori di rischio che agiscano come confondenti o modificatori di effetto, al di fuori di quelli inclusi nel modello come covariate, può distorcere le stime dei parametri e quindi quelle dei tempi di sopravvivenza individuali. Non è questa la sede per un'esposizione dettagliata sui criteri di definizione di un modello. Non siamo comunque a conoscenza di fattori associati sia all'esposizione ad amianto che all'accelerazione (o al rallentamento) del processo di carcinogenesi del mesotelioma, a parte l'età e forse alcune condizioni di comorbidità. In conclusione, l'affermazione spesso citata in merito al problema dell'anticipazione, che non sia possibile trasferire i risultati dal gruppo all'individuo a meno di considerare ciascun individuo come un componente medio del gruppo,¹⁶ è a nostro parere eccessivamente pessimistica. Abbiamo mostrato come tale passaggio sia concettualmente possibile, sotto una serie di assunzioni, anche tenendo conto delle caratteristiche specifiche del singolo soggetto esposto. Sono del resto disponibili diversi strumenti, dalla revisione approfondita della letteratura, all'analisi di sensitività, alla conduzione di studi ad hoc, che permettono di valutare ed eventualmente correggere i modelli e le assunzioni necessarie.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Bibliografia

- Collett D. Modelling survival data in medical research. Chapman & Hall, 1994.
- Kalbfleisch JD and Prentice RL. The statistical analysis of failure time data (Vol. 360). New Jersey, John Wiley & Sons, 2011.
- Duca G. Analisi del tempo all'occorrenza di un evento, in questa monografia.
- Usticino A, Tumino R, Scodotto S, et al. Trends and projections of pleural mesothelioma incidence and mortality in the national priority contaminated sites of Sicily (Southern Italy). *Epidemiologia & Prevenzione* luglio-agosto 2020, 44 (4):218-27.
- Magnani C, Silvestri S, Angelini A, et al. Italian pool of asbestos workers cohorts: asbestos related mortality by industrial sector and cumulative exposure. *Ann Ist Super Sanita.* 2020;56:292-302.
- Luberto F, Ferrante D, Silvestri S, et al. Cumulative asbestos exposure and mortality from asbestos related diseases in a pooled analysis of 21 asbestos cement cohorts in Italy. *Environ Health.* 2019;18:71-89.
- Ferrante D, Mirabelli D, Silvestri et al. Mortality and mesothelioma incidence among chrysotile asbestos miners in Balangero, Italy: A cohort study. *Am J Ind Med.* 2020;63:135-45.
- <http://dati.istat.it/index.aspx?queryid=7283>, consultato il 02/02/2023
- Ricci P. Dall'epidemiologia al singolo: causalità generale e causalità individuale, in questa monografia.
- Lawless J F. Statistical Models and Methods for Lifetime Data Analysis. New York, Wiley, 1982
- Saikia R and Barman MP. A Review of Accelerated Failure Time Models. *Int J Statistics and Systems* 2017;12,311-22
- Brenner H, Gefeller O, Greenland S. Risk and rate advancement periods as measures of exposure impact on the occurrence of chronic diseases. *Epidemiology* 1993;4(3):229-36.
- Discacciati A, Bellavia A, Orsini N, et al. On the interpretation of risk and rate advancement periods. *Int J Epidemiol* 2016;45(1):278-84.
- Crosignani P, Bai E. Rate advancement assessment: a case study. *Epidemiol Prev* 2018;42(5-6):344-50.
- Pang M, Platt RW, Schuster T and Abrahamowicz M. Flexible extension of the accelerated failure time model to account for nonlinear and time-dependent effects of covariates on the hazard. *Statistical Methods in Medical Research.* 2021;30(11):2526-42.
- Berry G. Relative risk and acceleration in lung cancer. *Statist Med* 2007;26,3511-17.

Analisi del tempo all'occorrenza di un evento

Piergiorgio Duca*

*Professore di Statistica Medica Università di Milano; ex-presidente di Medicina Democratica Onlus

Premessa

Nello studio del verificarsi di eventi di interesse epidemiologico (insorgenza di malattia, occorrenza di morte o altro) si ricorre all'uso di modelli di probabilità per identificare fattori di rischio grazie alla dimostrazione di un rischio relativo significativamente maggiore di 1 ($RR > 1.0$ di esposti verso non esposti) e conseguente accorciamento del tempo di occorrenza dell'evento di interesse negli esposti, poiché un tasso (velocità) maggiore negli esposti che nei non esposti significa una velocità maggiore di occorrenza dell'evento negli esposti.

A seconda dello scopo dello studio si applicherà, in analisi dei dati, il modello di rischio proporzionale (PH) di Cox o il modello di rischio accelerato (AFT). I due modelli, come già suggerito da Cox¹ nel suo lavoro fondamentale del 1972, sono formulazioni distinte, basate su assunti diversi, della stessa situazione di rischio: il primo appropriato a esprimere l'associazione fra esposizione e malattia in termini di forza di causazione, il secondo più utile ad esprimere il danno inferto dall'esposizione all'esperienza di vita dell'esposto in termini di anticipazione temporale della malattia e della morte.

In entrambi i casi in uno studio di coorte un gruppo di N persone viene osservato per un congruo periodo di tempo al fine di rilevare l'insorgenza dell'esito di interesse (diagnosi di malattia, occorrenza del decesso o di altro evento importante) e il tempo al quale l'evento si realizza. Il risultato sarà che degli N reclutati un numero pari a D risulterà avere sviluppato l'evento prima della conclusione dello studio e i restanti ($N - D$), alla conclusione dello studio, risulteranno non avere ancora manifestato l'esito.

Con il modello PH si analizza la relazione fra le covariate – tutte le variabili che l'epidemiologo considera importanti per il fenomeno in studio e fra esse il fattore di rischio in studio – e il tasso di occorrenza che, rapportato a quello misurato nei non esposti, darà la stima di RR legato alla esposizione, assumendo la costanza della proporzionalità del rischio degli esposti rispetto ai non esposti. Con il modello AFT si analizza la relazione fra le covariate di interesse e l'anticipazione del tempo di insorgenza dell'evento in studio, assumendo la conoscenza della distribuzione di densità di probabilità dei tempi di occorrenza degli eventi (distribuzione di Weibull con parametri λ e γ).

Il modello PH risulta più utile per esprimere la forza di causazione dell'esposizione, il modello AFT per esprimere l'impatto che l'esposizione ha sulla vita dell'individuo esposto.

La distribuzione di densità di probabilità dei tempi, nota come distribuzione di Weibull, è utilizzata in quanto si adatta con notevole flessibilità a diverse distribuzioni empiriche legate a funzioni di rischio costanti nel tempo ($\gamma = 1$) e distribuzione dei

tempi di occorrenza di tipo esponenziale, monotonicamente crescenti ($\gamma > 1$) o decrescenti ($\gamma < 1$) con il tempo

La possibilità di tradurre i risultati ottenuti applicando il modello PH in quelli del modello AFT dipende solo dalle relazioni matematiche che esistono fra i due modelli.²

Modelli di cancerogenesi e andamento dell'incidenza con l'età

Nello studio della relazione fra occorrenza del cancro ed età è ancora fondamentale il lavoro di Armitage e Doll, celebrato a 50 anni di distanza dalla sua pubblicazione con la ripubblicazione su *International Journal of Epidemiology*³. In tale lavoro si partiva dai tentativi di formulare un modello biologico che rendesse conto della variazione osservata del tasso di mortalità da tumore con l'età, con l'interpolazione ai dati osservati di un modello statistico. Si consideravano in particolare le ipotesi formulate da Fisher e Hollomon nel 1951⁴ e da Nordling nel 1953⁵. In entrambi i casi si considerava l'intervallo di età 25-74 anni, trovando una relazione lineare fra il logaritmo dei tassi e il logaritmo dell'età, con coefficiente di regressione lineare stimato di ⁶.

Fisher e Hollomon interpretarono tale risultato come indicazione del fatto che 6 o 7 fosse il numero di cellule cancerose necessarie per innescare la crescita tumorale; Nordling interpretò l'osservazione come dovuta al fatto che una singola cellula richiedesse 7 cicli di mutazioni ordinate per divenire cancerosa.

Nell'interpretazione proposta da Fisher e Hollomon l'incidenza sarebbe dovuta risultare proporzionale alla 5° o 6° potenza della concentrazione del cancerogeno, nell'interpretazione di Nordling la relazione sarebbe dovuta essere di tipo lineare. La linearità della relazione fu quella che i dati sperimentali dimostrarono e da qui l'ipotesi Fisher – Hollomon venne soppiantata dall'ipotesi Nordling, introducendo il modello biologico di cancerogenesi multistadio ancora oggi fondamentalmente insuperato.

Tale modello fece anche prevedere che un aumento del tasso di mutazione da esposizione in giovane età si sarebbe manifestato con aumentata incidenza in età avanzata, mentre lo stesso incremento di mutazioni in età più avanzata non avrebbe comportato lo stesso aumento di incidenza. Anche tale previsione del modello multistadio fu confermata dalle osservazioni empiriche, fornendo un'ulteriore conferma della validità al modello.

Conversione del rischio relativo in anticipazione temporale dell'evento

Berry⁴ ha applicato la relazione matematica fra i due modelli per argomentare come ad ogni fattore di rischio con $RR > 1.0$ si pos-

sa attribuire e calcolare, per il 100% degli esposti che manifestano un evento, una anticipazione misurabile di tempo all'evento. Egli esemplifica il suo argomento considerando la stima di anticipazione dell'evento (RAP) per un fumatore con tumore del polmone diagnosticato ad A anni di età con la formula:

$$RAP = (A - 20) \times (RR^{1/\gamma} - 1)$$

che si ottiene sostituendo all'età il valore (età - 20) (assumendo che i soggetti comincino a fumare mediamente all'età di 20 anni) e usando come stima del parametro γ della distribuzione di densità di probabilità dei tempi di occorrenza (Weibull distribution) il valore di 5,67, parametro di relazione lineare fra $\ln(\text{Età} - 20)$ e $\ln(\text{Tasso di mortalità per tumore del polmone})$ stimato combinando studi di incidenza nelle popolazioni di UK, US e Australia, limitandosi a considerare tumori insorti tra 40 e 75 anni.

Indicando con A_1 e A_0 l'età di occorrenza, rispettivamente, osservata nell'esposto e da ricavare nel non esposto, dalla cui differenza ricavare la misura del tempo di anticipazione dell'evento, si ottiene, ponendo l'eguaglianza:

$$\ln(\text{tasso nei non esposti}) = 5,67 \ln(A_0 - 20) = \ln(\text{tasso negli esposti}) = 5,67 \ln(A_1 - 20) \times RR$$

Berry ricava la tabella degli anni di anticipazione attesa per valori di RR che vanno da 1,01 a 3,0. Ad esempio per un fumatore con tumore del polmone diagnosticato a 60 anni e con $RR = 2$ si ottiene la stima di anticipazione di $(60 - 20) \times (2^{1/5,67} - 1) = 5,2$ anni

Esposizione ad amianto e anticipazione dell'occorrenza di mesotelioma pleurico - RAP

Consonni et al⁷ hanno pubblicato recentemente una comunicazione di risultati dell'analisi di dati di registri regionali di Piemonte e Lombardia, di mesoteliomi pleurici, per il periodo 2000-2016, limitandosi a considerare i soggetti con età alla diagnosi compresa

fra 45 e 74 anni. Hanno così potuto stimare in 7 e 10 anni il tempo di anticipazione dell'insorgenza del mesotelioma pleurico nei maschi esposti che hanno avuto la diagnosi rispettivamente all'età di 45 e 63 anni.

Conclusioni

L'uso di modelli probabilistici è, al momento attuale, il nostro modo di modellare eventi che si presentano con modalità variabili, non deterministicamente prevedibili. I risultati che tali modelli producono possono essere usati, fatte le appropriate verifiche del rispetto degli assunti di validità e nel campo appropriato di applicazione, per la decisione nel caso individuale, come avviene già ampiamente e da tempo nel caso di uso di evidenze probabilistiche applicate al caso individuale per la decisione clinica nella medicina basata sulle prove di efficacia (EBM).

La validità del modello è empiricamente valutabile dall'accordo fra valori predetti e valori osservati.

La possibilità di convertire risultati ottenuti in termini di RR, utili allo studio della relazione causale, in risultati espressi in termini di RAP, utili a esprimere l'impatto della esposizione sui singoli casi provocati, dipende dalla relazione matematica che lega il modello PH al modello AFT. Se risulta RR significativamente superiore ad 1 (modello PH), nel modello AFT il tempo di occorrenza, nel 100% dei soggetti esposti con evento verificato, sarà inferiore a quello di occorrenza nei soggetti non esposti. Infatti un tasso di incidenza è una velocità e ad un tasso maggiore non può che corrispondere una maggiore velocità (accelerazione dell'occorrenza) e quindi un accorciamento del tempo di attesa. Modello PH e modello AFT esprimono il fatto che all'aumento di incidenza ($RR > 1$) corrisponde sempre l'abbreviazione del tempo di occorrenza, qualsiasi tipo di evento si consideri nella dinamica della patologia in studio.⁸

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Bibliografia

1. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Statist Soc B* 1972; 34:187-220.
2. Collett D. Modelling survival data in medical research. London, Chapman & Hall, 1994.
3. Armitage P, Doll R The age distribution of cancer and multistage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer* 1954; 8: 1-12. (Comments in *Int J Epidemiol* 2004; 33:1174-96).
4. Berry G. Relative risk and acceleration in lung cancer. *Stat Med* 2006; 26: 3511-17.
5. Fisher JC, Hollomon JH. A hypothesis for the origin of cancer foci. *Cancer* 1951 September:916-18.
6. Nordling CO. A new theory on the cancer-inducing mechanism, *Br J Cancer* 1953, 7: 68-72.
7. Consonni D, Migliore E, Barone-Adesi F et al. Gender differences in pleural mesothelioma occurrence in Lombardy and Piedmont, Italy. *Environ Res* 2019;177:108636177.
8. Duca PG. Modelli di rischio e analisi di dati epidemiologici. *Epidemiol Prev* 2020; 44:18-22.

Contro il dubbio in sanità pubblica

Evidenze scientifiche multidisciplinari accumulate in un secolo di dramma umano sugli effetti dell'amianto e le decisioni giudiziarie

Annie Thébaud-Mony*

*Sociologa sanitaria, direttrice emerita dell'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale – Inserm, specialista di tumori lavorativi, Groupement d'Intérêt Scientifique sur les Cancers d'Origine Professionnelle all'Università Paris 13

Premessa

Prima di iniziare la discussione sull'origine degli effetti sanitari dell'amianto sono necessarie delle considerazioni sul contesto. Facciamo riferimento a lavori scientifici pluridisciplinari pubblicati e citati in uno dei miei libri e in alcuni dei miei articoli scientifici. 1-4 Farò riferimento poi ad alcuni dati fondamentali delle conoscenze scientifiche sugli effetti dell'amianto che hanno riscosso il consenso nella comunità scientifica internazionale dagli anni '90 e che si sono via via arricchite di nuovi studi che confermano l'impatto sanitario dell'esposizione all'amianto in ogni disciplina scientifica. Questi dati fondamentali sono oggetto di una rivista di letteratura internazionale e di una revisione scientifica collettiva e pluridisciplinare realizzata in Francia nel 1996 dall'Istituto Nazionale della Sanità e della Ricerca Medica (INSERM) e successivamente pubblicata dal medesimo istituto⁵. Questo contributo ha avuto una grande influenza sulla decisione di bandire l'amianto in Francia a partire dal 1° gennaio 1997. Infine si vedrà verranno evocati i giudizi dei tribunali francesi che hanno riconosciuto "la faute inexcusable" (errore non giustificabile) dell'imprenditore e la condizione di ansietà delle lavoratrici e dei lavoratori esposti all'amianto, che testimoniano il riconoscimento dei danni subiti nella giustizia civile. Si farà pure riferimento in particolare a un giudizio importante del 2021 della giustizia penale.

Il paradigma del dubbio

Bernardino Ramazzini, medico italiano, all'inizio del XVIII secolo sosteneva che i lavoratori che esercitano professioni come quelle del minatore, del vetraio, del falegname, del tessitore, dello stampatore, dell'imbianchino (esposto al piombo), o quelli che lavorano con l'amianto, sono vittime della tossicità delle sostanze e delle polveri con le quali sono a contatto durante il lavoro. A suo parere ogni medico deve porre attenzione alla professione dei propri pazienti, ma sarà solo due secoli più tardi che in Francia con la Legge del 12 giugno 1893 si sancisce senza ambiguità che gli stabilimenti industriali e commerciali "devono essere mantenuti in uno stato costante di pulizia e devono presentare le condizioni di igiene e di salubrità necessarie a salvaguardare la salute del personale (Articolo 2)". Questa regola presuppone la conoscenza degli agenti che nei processi di produzione e nei luoghi di lavoro possono compromettere la salute dei lavoratori. Di conseguenza questa legge avrebbe potuto mobilitare i medici, come consigliato da Ramazzini, per orientare la ricerca in sanità pubblica verso l'identificazione sistematica dei rischi di tossicità, con il censimento delle vittime. Tutto ciò a scopo preventivo.

Il dibattito sui rischi professionali alla fine del XIX secolo ha por-

tato invece a scelte molto diverse. Alcuni anni dopo, la legge del 9 aprile 1898 sugli infortuni sul lavoro sposta il problema verso il loro indennizzo indipendentemente dalle cause, azzerando l'obiettivo principale della prevenzione come stabilito dalla legge del 1893. I rischi professionali diventano rischi 'assicurabili', indipendentemente dalla possibilità di prevenzione. Una legge sulle malattie professionali, sullo stesso modello, è stata adottata nel 1919. Tre secoli dopo la pubblicazione del manuale di Ramazzini, gli strumenti scientifici della biologia e della chimica, nonché le diverse tecniche della medicina hanno permesso di identificare con sufficiente precisione un certo numero di malattie legate ai rischi lavorativi. In generale tutta la popolazione esposta a questi rischi può essere colpita da malattie, come nei casi dei lavoratori e della popolazione esposta all'amianto.

Tuttavia, ancora oggi quando un lavoratore contrae un tumore, il suo medico per identificarne la causa tende generalmente a riferirsi non al lavoro da lui svolto ma allo stile di vita, per esempio al fumo di tabacco, stabilendo una relazione stretta e quasi esclusiva tra il comportamento individuale e il cancro. Sembra che per i medici il lavoro non abbia un'influenza determinante sulla genesi della malattia. Questa rappresentazione delle cause di malattia come legate al comportamento individuale è dominante nel pensiero della sanità pubblica; il problema del rischio industriale, al contrario, è sempre discusso in termini di dubbio. La decisione di riconoscere e agire sui rischi collettivi viene sempre rimandata.

Per David Michaels, ricercatore in sanità pubblica e responsabile della salute sul lavoro sotto l'amministrazione Obama, l'industria ha sviluppato una strategia dell'incertezza, che mira a "fabbricare il dubbio".⁵ Uno degli industriali del tabacco, in un documento in esame durante i processi, aveva spiegato in cosa consisteva per lui quella incertezza affermando: "il dubbio è il nostro prodotto, in effetti è il mezzo migliore per lottare contro quello che le persone pensano, è anche il modo per creare controversie". In un articolo che riguarda la tossicità delle fibre corte di amianto,³ si può ricostruire la storia di una di queste "false controversie".²

Le strategie di influenza industriale sulla ricerca e sui suoi risultati in termini di divergenze di visioni sugli effetti sanitari dell'esposizione alle sostanze tossiche sono diventate dunque un paradigma scientifico? Thomas Khun, storico della scienza e autore nel 1962 del libro *La struttura delle rivoluzioni scientifiche* (Einaudi, 1979) indica che "secondo l'uso scientifico del termine, un paradigma è un modello o uno schema consolidato". Khun precisa ancora: "le persone le cui ricerche sono basate sullo stesso paradigma aderiscono alle stesse regole e standard in materie di norme scientifiche nella pratica scientifica". Secondo Pierre Bourdieu (*Science de la science et réflexivité, cours et travaux*, Paris, Raison d'agir, 2001, p.35), il

paradigma è l'equivalente di una lingua o di una cultura: “determina le questioni che possono essere poste e quelle che sono escluse, il pensabile e l'impensabile”.

Nel campo dei rischi per la salute da esposizione ad agenti nocivi con effetti a lungo termine, il ‘paradigma del dubbio’ sembra costituire la cornice principale entro cui si può sviluppare nella ricerca sanitaria pubblica l'analisi delle inferenze causali per lo sviluppo di malattie degenerative. Da un secolo, le ricerche che riguardano la salute dei lavoratori, così come la salubrità ambientale, fanno riferimento a questo paradigma del dubbio che si impone alla comunità scientifica. Nei fatti, dominio dopo dominio, anno dopo anno, i risultati – fondati sulla realtà dei danni sanitari – che potrebbero costituire una valida base d'appoggio per la prevenzione, sono sistematicamente contestati: la sperimentazione animale non sarebbe pertinente, i dati umani non sarebbero rappresentativi, i dati di esposizione non sarebbero validi. È “la strategia dell'incertezza continuamente riproposta” come sottolinea David Michaels.⁵ Lo vedremo, in ragione della stessa natura complessa dei processi di cancerogenesi; ma è raro a volte impossibile, di fronte a un paziente colpito da tumore definire il momento esatto in cui si stabilisce il nesso di causalità diretta fra la sua malattia e l'esposizione a una o più sostanze tossiche, come accade per il mesotelioma pleurico e l'esposizione all'amianto. Nonostante ciò, le prove chimiche e tossicologiche di nocività delle sostanze sono abbondantemente dimostrate sperimentalmente. Le sostanze tossiche, come tali hanno una forza di impatto nell'ambiente biologico dell'organismo umano tale da indurre mutazioni fisiologiche potenzialmente in grado di promuovere un processo cancerogeno. La complessità del processo resiste a una interpretazione monocausale semplice (o semplicistica) dell'azione di agenti tossici nell'organismo. Tale complessità è utilizzata dagli industriali per esigere delle ‘prove’ sovente scientificamente inaccessibili e soprattutto prive di senso di fronte all'evidenza del danno e dei rischi emersi. Nella tutela della salute pubblica il paradigma del dubbio impone regole fondate principalmente sul calcolo della probabilità, pur di fronte all'approccio basato da una parte sulla realtà delle migliaia di vittime professionali e ambientali e dall'altra su una pluralità di conoscenze pluridisciplinari acquisite nel corso dei decenni.

Meccanismi di cancerogenesi dovuti agli effetti sanitari dell'amianto: non vi è alcun dubbio

Migliaia di studi biologici, tossicologici ed epidemiologici dimostrano l'ampiezza del disastro provocato dall'amianto e attraverso quali meccanismi agisce la cancerogenesi innescata dall'amianto. Faremo riferimento a un lavoro collettivo internazionale al quale hanno contribuito 59 specialisti di varie discipline e di diversi paesi, pubblicato nel 2006.⁷ Questo lavoro presenta una rassegna bibliografica approfondita dello stato delle conoscenze sul mesotelioma. Ogni capitolo redatto da più autori presenta una sintesi dei risultati dell'intera bibliografia afferente al tema del capitolo, bibliografia che contiene numerose riferimenti ai lavori più significativi di questa materia di studio.

In questo lavoro collettivo, nella stesura di rassegna della letteratura sulla genotossicità dell'amianto G. King e P.S. Hasleton⁸ sottolineano che almeno tre meccanismi strutturali differenti contribuiscono insieme e/o separatamente alla genotossicità dell'amianto:⁷

- la composizione chimica delle fibre inalate (che varia a seconda della storia geologica dei giacimenti dai quali le fibre sono estratte

- e dalle modalità della loro trasformazione industriale);

- la reattività della superficie della fibra e la produzione più o meno importante di “specie attivate dall'ossigeno” (highly reactive oxygen species) suscettibili di causare danni al DNA;

- l'influenza del processo di fagocitosi delle fibre in ambiente biologico sulle funzioni citoplasmiche della cellula.

Questi diversi meccanismi non conducono in modo meccanico all'insorgenza di un mesotelioma, ma si combinano all'interno di un processo infiammatorio complesso che crea le condizioni di possibilità della sua insorgenza.⁹ Gli studi citati mettono in evidenza il fatto che le fibre di amianto possono trovare vie diverse nelle cellule mesoteliali suscettibili di condurre alle fasi di inizio e quindi di sviluppo del mesotelioma. Inoltre, i risultati qui riassunti, derivanti da studi in scienze fondamentali come la biologia e la chimica tossicologica, sono coerenti con migliaia di studi epidemiologici realizzati su lavoratori di numerosi settori delle attività di produzione che dimostrano l'insorgenza di milioni di casi di malattie e di decessi dovuti all'amianto. Stime recenti su scala mondiale testimoniano della catastrofe globale che costituisce una vera e propria epidemia causata dall'amianto.⁹

Opporre a questi saperi consolidati da decenni ipotesi fantasiose senza alcun fondamento coerente, qualunque sia la disciplina, costituisce non l'espressione di un parere scientifico autorevole e rigoroso sulla realtà delle malattie legate all'amianto, ma un tentativo ingiustificabile di messa in dubbio delle conoscenze acquisite e accumulate nel tempo. Secondo David Egilman, professore di clinica di medicina familiare dell'Università Brown e, all'epoca, redattore capo dell'*International Journal of Occupational and Environmental Health*, gli esperti del dubbio “possono proiettare molte cose contro un muro e sperare che la giuria ne tragga qualche impressione. Questo fatto obbliga persone come me e altri scienziati ad adoperarci per ripulire ognuna delle cose gettate contro il muro, una per una. E questo modo di agire in fin dei conti può confondere un giudice o una giuria”.

In Francia la Corte di Cassazione riconosce la ‘faute inexcusable’ degli imprenditori che hanno prodotto o utilizzato l'amianto mettendo in pericolo la salute di lavoratori e lavoratrici esposti e la legittimazione di procedimenti penali.

Da vent'anni, le decisioni considerate come fonti di principio giuridico hanno modificato radicalmente la giurisprudenza in materia di amianto e di rischio tossico e hanno riformato la giustizia civile e, nel 2021, anche quella penale in Francia. In primo luogo, nel febbraio 2002, dopo anni di processi intentati dai lavoratori vittime di amianto contro ETERNIT, ma anche contro imprese siderurgiche e altro, la Camera Sociale della Corte di Cassazione ha ridefinito la ‘faute inexcusable’ dell'imprenditore nei casi di malattie professionali riconosciute e indennizzate, e condannato le imprese a una ‘riparazione integrale’ dei danni subiti dalle vittime e/o dalle loro famiglie. La ‘faute inexcusable’ dell'imprenditore è riconosciuta quando egli conoscendo il rischio non ha adottato i dispositivi di prevenzione necessari pur sapendo che l'obbligo di sicurezza del responsabile d'impresa è vincolante e dovuto. Grazie alla mobilitazione delle vittime dell'amianto, in Francia dalla fine degli anni '90 i tumori dovuti all'amianto (che rappresentano più dell'80 % dei tumori lavorativi riconosciuti) sono stati indennizzati e migliaia di ‘fautes inexcusables’ dell'imprenditore sono state ugualmente riconosciute e indennizzate.

Tuttavia, queste disposizioni sono applicate solo quando le malat-

tie sono già comparse e vengono riconosciute all'interno del sistema di indennizzi. Quindi il solo fatto di essere stati esposti all'amianto costituisce in sé un danno alla salute, ammesso oramai nella giurisprudenza francese perfino come 'Préjudice d'anxiété'. In una disposizione del 5 aprile 2019, riesaminando la giurisprudenza precedente la Corte di Cassazione aveva già esteso il campo di applicazione del 'Prejudice d'anxiété' anche a lavoratori esposti all'amianto che non avevano però come luogo di lavoro un sito già inserito nella lista degli stabilimenti nei quali i dipendenti godevano del diritto al prepensionamento.

In continuità con questa revisione giurisprudenziale, la Corte di Cassazione con un'altra decisione dell'11 settembre 2019 ha esteso la possibilità di richiedere l'indennizzo a tutti i salariati che "certificano l'esposizione a una sostanza nociva tossica tale da generare un rischio elevato di sviluppare una grave patologia e con un 'Préjudice d'anxiété' subito personalmente, legato a tale esposizione".¹¹ Infine il 20 gennaio 2021, in ambito penale, in sede istruttoria la Corte d'Appello di Parigi ha preso una decisione con motivazioni particolari riferendosi a una revisione delle conoscenze scientifiche pluridisciplinari sulle malattie da amianto, così come sui meccanismi di cancerogenesi e fibrogenesi rendendo conto del meccanismo di evoluzione patologica insito nelle malattie provocate dall'amianto. Quella revisione della letteratura giuridica era stata redatta da scienziati esperti e consegnata ai giudici del pool di salute pubblica della Corte d'Appello di Parigi nel 2016. Fino a quel momento, con il pretesto dell'incertezza sul momento dell'induzione della malattia, gli stessi giudici avevano sancito il non luogo a procedere nei processi intentati sul piano penale dalle vittime o dalle loro famiglie. Nel 2021 invece i giudici istruttori hanno preso in considerazione le conclusioni del rapporto degli esperti e in particolare il passaggio secondo cui: "il rapporto non dice che non c'è una data precisa di innesco della malattia. Conclude che nei modelli di rischio senza soglia minima di esposizione (di cui i tumori per amianto sono l'archetipo), il periodo di esposizione, il periodo di contaminazione, il periodo di intossicazione coincidono (...). È dunque è a torto che i giudici considerino che la contaminazione e l'intossicazione non possano essere datate. Le malattie d'amianto non sopraggiungono in seguito a un'esposizione che sarebbe un fenomeno o un evento puntuale e unico. È invece un fenomeno di accumulazione di fibre respirate che porta all'esordio della malattia e che più spesso avviene allorché l'esposizione è cessa-

ta da più anni. Il criterio di esposizione cumulativa è stato ritenuto valido dall'INSERM nel rapporto stabilito nel 1997 e al quale gli esperti giudiziari fanno riferimento. E quindi l'intero periodo di esposizione che deve essere considerato come il tempo complessivo per la persona esposta all'agente tossico, di contaminazione e ugualmente anche di intossicazione. Allo stesso tempo, gli esperti affermano che le esposizioni di breve durata possono essere ugualmente incriminate".¹²

Questo giudizio contempla anche la responsabilità penale delle persone indagate: "Ogni dirigente che si è succeduto può avere partecipato con il proprio livello di responsabilità all'esposizione dei salariati alle fibre d'amianto. Il fatto che più persone abbiano contribuito all'attentato alla vita e all'integrità fisica delle vittime non pone nessuna difficoltà sul terreno della responsabilità penale".¹² Di conseguenza la decisione precedente di non luogo a procedere è stata annullata.

L'8 marzo 2021 la Corte di Cassazione ha rigettato il ricorso del Procuratore Generale della Corte d'Appello di Parigi, rendendo definitiva questa decisione dei giudici istruttori e aprendo la strada in Francia ai processi penali contro gli industriali che hanno prodotto e utilizzato l'amianto.

Conclusione

Per concludere, le conoscenze scientifiche sui meccanismi di tossicità delle fibre d'amianto e sull'ampiezza statistica del disastro non fanno che confermare ciò che i lavori di Irving Selikoff a New York negli anni '60, ma anche quelli del tossicologo Henry Péserat in Francia negli anni '80, avevano già anticipato. Migliaia di epidemiologi, in tutti i continenti producono studi che insieme contribuiscono ad allargare il campo delle conoscenze sugli effetti dell'amianto. Anche l'OMS ha riconosciuto i legami tra amianto e tumori alle ovaie, alla laringe e al colon retto. In Francia un gran numero di giudici ha reso giustizia alle vittime basandosi su conoscenze accumulate in decenni successivi, da più di un secolo. Pertanto, si deve stabilire la responsabilità penale di tutti coloro che hanno scientemente organizzato e sviluppato il mercato mortifero dell'amianto facendo leva sul loro potere di influenza, in particolare nel campo scientifico.

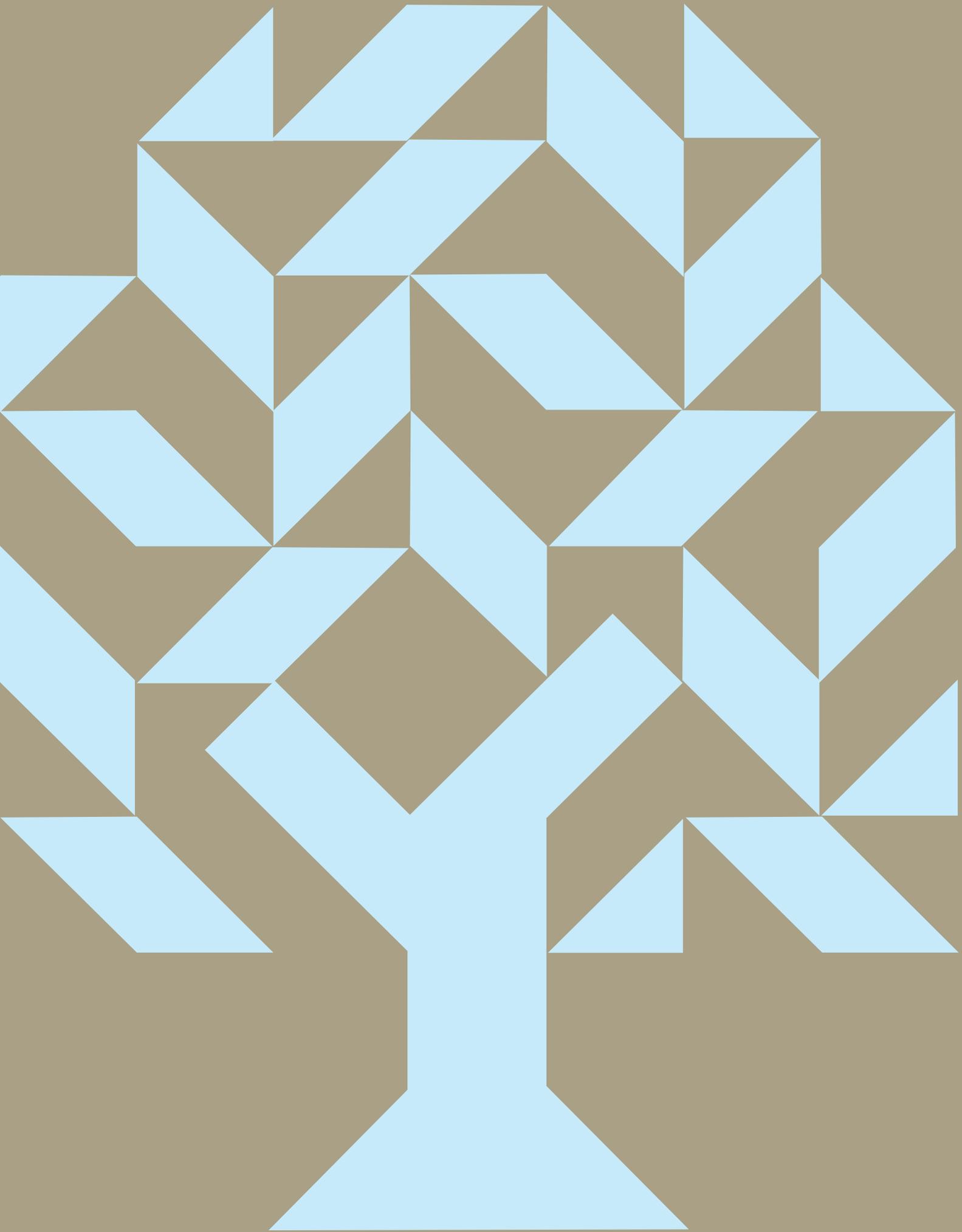
Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Bibliografia

1. Thébaud-Mony A., *La Science Asservie. Santé Publique: les collusions mortifères entre industriels et chercheurs* La Découverte, 2014.
2. Thébaud-Mony A., *Les fibres courtes d'amiante sont-elles toxiques? Production de connaissances scientifiques et maladies professionnelles, Sciences sociales et santé*, 2010/2 (Vol. 28), pages 95 à 114. (tradotto in inglese da Sol Gamsu Pickvance: http://www.banasbestos-france.com/images/short_asbestos_fiber.pdf).
3. Thébaud-Mony A. *Science asservie et invisibilité des cancers professionnels: études de cas dans le secteur minier en France, Relations Industrielles* 72-1, 2017.
4. Hunsmann M, Thébaud-Mony A. et Équipe du GISCOPE 84, *Rendre les cancers évitables. Recherches sur le travail cancérigène et ses conséquences* Anthropologie et Santé, 22/2021, <https://journals.openedition.org/anthropologiesante/9645>.
5. *Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amianto. Rapport d'expertise collective, INSERM, 1997*, <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/203>.
6. Michael D. *Doubt Is Their Product. How Industry's Assault on Science Threatens Your Health*, Oxford University Press, New York 2008.
7. O'Byrne K, Rusch V. (eds.) *Malignant pleural Mesothelioma*, Oxford University Press, 2006.
8. King J.E., Hasleton P.S. *Epidemiology and Aetiology of malignant mesothelioma* in O'Byrne K, Rusch V. (eds.) *Malignant pleural Mesothelioma*, Oxford University Press, 2006:1-18.
9. Swain W.A., Mossman B.T., *Carcinogenic mechanisms in mesothelioma: effects of asbestos on cell signalling events, transcription factors, and inflammatory cytokines*, in O'Byrne K, Rusch V. (eds.) *Malignant pleural Mesothelioma*, Oxford University Press, 2006:128-45.
10. Furuya S. et al., *Global Asbestos disaster, Environmental Research and Public Health*, Vol. 15, Issue 5, (Articolo della serie speciale Global Panorama of National Experiences in Public Health Actions to Ban Asbestos).
11. Disponibile all'indirizzo: <https://blog.ttla-avocats.com/category/amiante/page/5/>
12. *Chambre d'instruction de la cour d'appel de Paris, arrêt du 20 Jan. 2021.*

Le evidenze scientifiche sulle malattie da amianto nelle aule di giustizia

**PARTE
SECONDA**



L'amianto nei processi giudiziari e nelle riforme della politica

Felice Casson*

*Magistrato, ex senatore della Repubblica, saggista

Premessa

Buon pomeriggio a tutte e a tutti e grazie per l'invito a partecipare nella sede del Senato a questo incontro, che spero potrà assumere un'importanza di rilievo soprattutto per quello che attiene alle valutazioni e alle applicazioni normative all'interno delle aule giudiziarie.

Mentre l'Avvocato Mara parlerà nello specifico della situazione dei processi penali che ci riguardano, io intendo svolgere soltanto alcune considerazioni relativamente al ruolo della magistratura e della politica in questa materia, pur nei limiti, non prettamente tecnici e anche di sintesi, dettati dall'ambito odierno.

Innanzitutto, si impone una evidente osservazione preliminare, peraltro già accennata nei precedenti interventi: sussiste, nell'opinione pubblica e soprattutto in coloro che personalmente hanno avuto a che fare con la magistratura per questioni attinenti all'amianto, una sensazione fortemente negativa – definirla di sconcerto è un eufemismo – relativamente a decisioni ondivaghe, alle volte persino schizofreniche, in materia di malattie professionali e decessi attribuiti all'asbesto. Risulta, infatti e ad esempio, assolutamente incomprensibile come, di fronte a situazioni del tutto analoghe e in qualche caso identiche, Tribunali e Corti d'Appello, fino alla Corte di Cassazione, possano arrivare a soluzioni fortemente contrastanti o addirittura contrarie l'una all'altra. Risulta cioè assolutamente incomprensibile il motivo per cui, nei casi di operai che per una vita hanno lavorato l'uno a fianco dell'altro e che sono stati parimenti colpiti da patologie asbesto-correlate, le sentenze che li riguardano vadano in direzioni opposte: un giudice assolve, l'altro condanna; uno accoglie le richieste di giusto indennizzo, l'altro respinge tutto. Questo è, di tutta evidenza, un grave problema del nostro sistema giudiziario, in specie quello penale. Ed essendo ovvio, per ragioni costituzionali, come non si possa intervenire sulla magistratura o sul singolo magistrato per impartire ordini o per dare indicazioni specifiche in relazione ai singoli processi, ciò non di meno alcune considerazioni critiche, anche fortemente critiche, possono essere sviluppate.

Pretendere, come qualche sezione della Corte di Cassazione fa (non tutte) e qualche Giudice di merito fa (non tutti), che venga raggiunta la certezza assoluta nei processi per amianto (come per altre malattie professionali) è fuori da ogni logica, scientifica e di buon senso, prima ancora che giuridica. La certezza assoluta non esiste neanche nella scienza, immaginarsi nei tribunali. Sussistono invece giuridicamente tutta una serie di norme e di regole, di rango diversificato, che consentono di pervenire alla affermazione di una responsabilità personale e penale già nel nostro codice di rito penale, anche nei casi cosiddetti dei processi indiziari. Già in via

generale e quindi anche per casi che nulla hanno a che fare con l'amianto. Cito un esempio per spiegarmi meglio: il processo per l'incendio nel 1996 del Grande Teatro La Fenice di Venezia, che ho curato come pubblico ministero. Non avevamo ovviamente la fotografia degli incendiari, né il filmato della loro azione criminale. Eppure, in presenza di elementi indiziari "gravi, precisi e concordanti" (come richiesti dal codice-art. 192 c.p.p.), i giudici, fino alla Corte di Cassazione, non ebbero problemi nel condannare gli imputati. E processi indiziari, purché corroborati dai citati elementi probatori, sono giunti e giungono a dichiarazioni di responsabilità penale anche per altre tipologie di reati, lì dove il grado di probabilità logica raggiunge un livello di forza tale da consentire la formazione del convincimento del giudice nell'ottica del riconoscimento di una responsabilità penale. Situazioni del genere si verificano sovente nei processi per amianto: situazioni di probabilità, spesso di alta probabilità logica, che dovrebbero condurre a decisioni chiare e univoche, di condanna.

Pretendere la dimostrazione della certezza assoluta, in tutti i passaggi e gli aspetti, in tutte le varie fasi e dinamiche, si colloca assolutamente fuori dalla realtà. Questo pone già un problema di formazione, culturale e professionale, dei magistrati, anche a livello di Cassazione. E se per la loro preparazione da un punto di vista tecnico la questione è tutto sommato abbastanza semplice, molto più complicato e controverso è l'aspetto che riguarda la sensibilità e la formazione di una cultura e di un'etica che rispondano a quelli che sono i principi fondamentali della nostra Carta Costituzionale. Noi abbiamo, non per caso, ma per scelta ben precisa e consapevole, una Costituzione basata sulla tutela del lavoro, sulla tutela della salute, ora anche sulla tutela dell'ambiente. In sintesi, sulla tutela della persona, in tutte le sue estrinsecazioni. Soprattutto al momento attuale, in cui è stata approvata ed è entrata in vigore una riforma importantissima dell'articolo 41 (e dell'art. 9) della Costituzione.

I magistrati, di tutti i ranghi e livelli, si devono convincere che questi sono indirizzi prioritari, questo deve essere il faro delle loro decisioni, soprattutto nei casi in cui si presentino delle zone grigie del diritto, che certamente e oggettivamente possono sempre presentarsi. Noi sappiamo che, quando ci troviamo di fronte a determinate situazioni di incertezza, potrebbe darsi la possibilità di decidere in un senso piuttosto che nell'altro. La linea di confine potrebbe essere sottilissima. E allora, in questi casi, come succede spesso nei processi per malattie e decessi asbesto-correlati, bisogna che i Magistrati si pongano in un'ottica costituzionale, sulla via dei principi costituzionali, dando interpretazioni e applicazioni costituzionalmente orientate: la Costituzione come faro.

Nello specifico e richiamandomi ad alcuni dei temi già trattati

oggi, seppur secondo profili scientifici o di biologia molecolare, ricordo che per l'aspetto giuridico-processuale sono sostanzialmente e precipuamente due i nodi del contendere.

Il primo riguarda il nesso di casualità, per il quale una certa giurisprudenza pretenderebbe la prova assoluta, che si ridurrebbe poi ad una sorta di probatio diabolica: quando per il nesso di casualità si arriva a dire che bisogna arrivare alla certezza assoluta, in ogni passaggio, è chiaro che non c'è alcun spazio per la discussione, per la valutazione, per il buon senso scientifico e giuridico. Non si va allora da nessuna parte, se non verso la negazione del processo stesso, verso la negazione di ogni esigenza di verità e quindi di giustizia. Ma quando la scienza stessa, oltre che il sapere giuridico, ci consentono di dire che si può arrivare e si arriva a un alto grado di probabilità, utilizzando tutti gli strumenti probatori che il codice di rito consente, il punto critico e ogni dubbio devono essere superati. Il secondo aspetto in discussione è quello attinente alle responsabilità personali, locali o di vertice aziendale, normativamente individuate, che possono però essere diversificate sia da un punto di vista societario, sia a causa del trascorrere del tempo. Anche in questo caso, nella quotidiana pratica giudiziaria abbiamo assistito a plurimi casi di magistrati che si sono caratterizzati per la violazione di norme esistenti, magari in vigore da decenni.

Un esempio chiaro per tutti, anche se non riguarda l'amianto, è il caso delle assoluzioni in primo grado al processo petrolchimico di Marghera per il CVM, poi per buona sorte corrette in appello e in Cassazione, con condanne e con plurime declaratorie di estinzione del reato (prescrizioni e morti del reo), che hanno confermato una situazione lapalissiana: le leggi e quindi le norme c'erano, erano in vigore da molto tempo, dovevano essere correttamente applicate, ma un tribunale della Repubblica non lo aveva fatto, negando il diritto, così denegando giustizia. E costringendo i giudici di secondo grado e Cassazione a rimettere le cose a posto.

E con l'amianto purtroppo assistiamo ad analoghe situazioni: abbiamo tutta una serie di leggi a tutela della salute dei lavoratori, che esistono nell'Italia repubblicana praticamente da sempre, quanto meno dagli anni "cinquanta" e "sessanta", pur nelle varie e successive formulazioni e aggiornamenti. Con i DPR del 1955 e 1956 gli obblighi per il datore di lavoro erano già diventati chiarissimi ed ineludibili. E c'era, in particolare e in sintesi, un obbligo specifico a carico del datore di lavoro, dell'imprenditore, del dirigente, di informare e quindi previamente di informarsi. Il che vuol dire che, relativamente alla questione amianto, nessuno può dire, a propria difesa, che non si sapeva che l'amianto fosse così nocivo. Noi sappiamo che da molto tempo si conoscono quelle che sono le conseguenze letali dell'amianto. Perfino una sentenza della corte di Cassazione dei primi anni duemila (ampiamente confermata in seguito) giunge a dire che costituiva evidenza scientifica il fatto della cancerogenicità dell'amianto già nei primi anni '60. Noi siamo convinti che lo fosse da molto tempo prima. Comunque, sarebbe già sufficiente quel dato relativo ai primi anni '60, perchè almeno da quel momento in poi non possono più esistere e tanto meno essere accettati dinieghi e scuse di alcun genere, quanto alla conoscibilità e alla consapevolezza della natura cancerogena dell'asbesto. Con tutto ciò che ne consegue in tema di colpevolezza e responsabilità anche dei singoli imputati.

Un altro aspetto importante sul quale vorrei spendere alcune parole è quello che concerne i consulenti tecnici. È un tema scottante, delicato da affrontare, perchè ci è toccato più volte di assistere nelle aule di giustizia a casi di palesi falsità, a vere e proprie fandonie illustrate in tribunale con la massima nonchalance dai consu-

lenti degli imputati. Fandonie che solamente in un tribunale possono essere raccontate, perchè, come giustamente diceva il prof. Duca, in un convegno o comunque in un consesso scientifico, nessuno si permetterebbe mai nemmeno di pensarle quelle medesime fanfaluche. È certamente un problema di cultura e di etica professionale del tecnico, ma è anche un problema di formazione e preparazione della magistratura che dovrebbe avere gli strumenti per saper valutare e distinguere. A questo proposito, aggiungo una riflessione, rifacendomi a una recente sentenza della corte di Cassazione, concernente il fatto che il consulente tecnico del pubblico ministero, per il suo ruolo e quasi per definizione, dovrebbe godere di un minimo di oggettiva considerazione, non avendo alcun interesse proprio da tutelare. Il consulente del pubblico ministero deve ritenersi in una posizione assolutamente diversa da quella dei consulenti delle imprese e degli imputati, che hanno tutt'altro ruolo e che hanno soprattutto un obbligo ben differente: quello di portare a casa il risultato, a ogni costo, avendo il compito e l'obbligo di salvare il proprio cliente da ogni accusa, anche quando magari si sa benissimo che è colpevole. Sussiste quindi tra i due tipi di consulenti una differenza che non esiterei a definire ontologica. E di questo i magistrati si dovrebbero rendere ben conto, al di là poi di ogni considerazione relativa ai lauti compensi di cui godono i consulenti dell'industria, rispetto alle limitatissime (alle volte ridicole) prebende corrisposte ai consulenti del pubblico ministero.

Mi rimane da approfondire l'aspetto politico della questione. Si tratta di alcune considerazioni che facciamo spesso anche con l'Associazione per la tutela delle Vittime delle Stragi, associazione che raccoglie i rappresentanti delle vittime, in tutta Italia, di stragi disastri e tragedie di varia origine, comprese le vittime del profitto. Diverse persone oggi qui presenti partecipano agli incontri e alle iniziative della Associazione, compresa Medicina Democratica, che è co-organizzatrice del convegno odierno, e quindi quello che sto per dire non costituisce di certo una novità assoluta. Ma anche se non si tratta di una novità, colpisce sempre tutti, soprattutto i non addetti ai lavori, la pessima sensazione che si percepisce nelle aule di giustizia rispetto alla presenza e al ruolo delle vittime e di chi le rappresenta. Definire questa come sensazione di una malcelata cattiva sopportazione delle vittime di reato è un eufemismo.

Lo dico per esperienza diretta, per averlo chiaramente letto in faccia a qualche giudice, per aver assistito alle loro sbuffate, come se le vittime fossero soltanto dei rompiscatole, dei perditempo, in cerca solo di soldi. È una mentalità questa assolutamente riprovevole e che andrebbe profondamente ribaltata, quanto meno perchè nel giusto processo tutte le parti processuali dovrebbero essere considerate uguali tra loro, comprese quindi le vittime del reato, soprattutto se costituiscono come parti civili. Ma se queste pessime considerazioni arrivano nelle teste dei giudici, purtroppo arrivano ancora prima nella testa dei politici, che a parole sono dalla parte delle vittime, ma in realtà delle vittime hanno ben poca considerazione. Non voglio ovviamente rimanere nel vago, né rifarmi solamente a vecchi clichés. Mi riferisco, ad esempio ed in concreto, a quella brutta riforma del codice di rito penale, denominata riforma-Cartabia. Già durante la prima fase di quel progetto avevamo percepito e denunciato l'insofferenza malcelata che scaturiva dalle nuove norme in via di approvazione rispetto alle vittime e alle parti offese dal reato. Il cui ruolo veniva sostanzialmente contrastato e svilito. Come Associazione per la tutela delle Vittime lo avevamo anche segnalato pubblicamente. Ricordo in particolare che avevamo deplorato il fatto che, con le norme in via di approvazione, rischiava di essere fortemente compromesso il ruolo fondamentale,

anche processuale, delle associazioni, come Medicina Democratica o i gruppi ambientalisti, che invece tanti meriti hanno avuto e hanno nella denuncia e nella co-gestione di indagini e processi afferenti alla tutela della salute e dell'ambiente. Indagini e processi che per la vittima, per un semplice cittadino, spesso pensionato o stretto congiunto di persone decedute, sono pressoché impossibili da seguire e da gestire. Ma ancora peggio ha fatto questa cosiddetta riforma rispetto ad altre nuove norme, che peraltro nessuna forza parlamentare ha avuto l'accortezza o la capacità di modificare, nemmeno nella fase finale dell'iter legislativo. Mi limito in questa sede a far cenno alla prevista e ora dovuta richiesta di archiviazione del pubblico ministero, nel caso in cui non sia in grado di "formulare una ragionevole previsione di condanna". Come se avesse la sfera di cristallo. E come se la prova non si dovesse formare nel pieno contraddittorio delle parti. Di tutte le parti. E invece questo dovrebbe succedere già nella fase delle indagini preliminari, quando in realtà i rappresentanti delle vittime non hanno ancora avuto una concreta possibilità di conoscere gli atti e di formulare richieste. Sembra quasi un invito tacito del politico-legislatore a non esagerare nelle indagini (in specie, quelle più complesse, come possono essere quelle sui disastri, sui morti in fabbrica e sulle malattie professionali) e a chiudere i fascicoli il prima possibile: con la giustificazione e lo scopo di una ragionevole durata dei processi, prima ancora di sentire in contraddittorio le parti civili "costituende". Finalità teoricamente forse meritoria, che però viene utilizzata nella relazione governativa ("ridurre il carico di lavoro del giudice penale" ...), anche per giustificare un'altra scelta scellerata e decisamente sfavorevole alle parti civili. Mi spiego. Prima della c.d. riforma Cartabia, in caso di condanna penale oltre che al risarcimento del danno in primo grado (ad esempio, per amianto) e di successiva prescrizione in appello, il giudice di secondo grado dichiarava la prescrizione, ma decideva subito anche sul risarcimento, così non vanificando sforzi e attese della parte civile. Adesso invece, in nome della presunta celerità, viene previsto che, quando pronuncia l'improcedibilità in appello per le condanne già irrogate in primo grado (comprendente dei risarcimenti), il giudice non provveda più sui risarcimenti già disposti, ma rinvii tutto al giudice civile... con relativa beffa per le vittime, che dovranno ripartire in altra sede, con altri giudici, con altre procedure. Alla faccia della ragionevole durata dei processi. D'altronde, un legislatore che introduce l'istituto della interruzione dei processi (rectius: improcedibilità) se non si è abbastanza veloci, anziché intervenire sulle vere e note cause dei ritardi, e che maltratta processualmente le parti offese, dimostra di avere a cuore soltanto le questioni formali, non certo la tutela delle vittime dei reati.

È certo che la diatriba politico-giudiziaria su prescrizione ed improcedibilità meriterebbe un più ampio approfondimento. Non è questa la sede, anche se alcune osservazioni, in particolare sul nuovo regime della prescrizione relativamente ai delitti che ci interessano in questo ambito, vanno illustrate.

Nello specifico, voglio accennare al rilevante tema dell'inizio della

decorrenza dei termini di prescrizione, perché spesso è successo nei nostri processi che i casi di morte per amianto (come per il CVM) siano emersi e siano stati segnalati al pubblico ministero anni e anni dopo il decesso, quando ormai il delitto di omicidio colposo era prescritto o prossimo alla prescrizione. Ma se l'istituto della prescrizione ha un senso, lo ha perché lo Stato, titolare dell'esigenza punitiva nei confronti di chi commette un delitto, dopo un determinato periodo di tempo, se non dà seguito a questa esigenza punitiva, dimostra di non averne interesse. E quindi, correttamente, il reato si prescrive. Ma se lo Stato non è a conoscenza che un crimine è stato commesso, come fa a valutare se dare seguito o meno all'esigenza punitiva? Bisogna che ne sia a conoscenza. E quindi il tempo per la prescrizione dovrebbe iniziare a decorrere da quando lo Stato (una sua articolazione: il pubblico ministero o la polizia giudiziaria) viene a conoscenza della commissione del delitto. Lapalissiano! Troppo. Perché la politica, i politici, hanno dimostrato in Parlamento di aver paura di una tale semplice norma, non tanto per i delitti di omicidio colposo, quanto piuttosto per il fatto che la prescrizione per i "loro" tipici reati (corruzione, concussione, abusi, turbative, eccetera) inizierebbe a decorrere troppo tardi, lasciando troppo tempo agli inquirenti per indagare senza la mannaia di prescrizione e improcedibilità.

Una situazione analoga si verifica, in breve, per i delitti di disastro, la cui prescrizione attualmente inizia a decorrere dall'iniziale fatto distruttivo. Per il disastro da amianto dell'Eternit di Casale Monferrato, la Corte di Cassazione ha già dichiarato la prescrizione, perché il comportamento criminale risalirebbe a molti anni fa, anche se nessuno lo sapeva. Quindi: disastro prescritto, nonostante si continuino ancora oggi a registrare gli effetti di quel disastro, con malattie e decessi che sembrano senza fine. Ma che senso ha? visto che malattie e morti da asbesto continuano a distanza di anni e anni. E spesso succede che, quando il caso arriva all'esame dei consulenti e poi in Corte di Cassazione, sia già passato molto tempo, con la conseguente declaratoria di prescrizione. Basterebbe, nei casi di eventi complessi, drammatici e delittuosi, calcolare i tempi di prescrizione dall'ultimo decesso e non dal primo. Ma questo non va bene alla politica e ai chiamiamoli "filosofi" del diritto: per loro evidentemente è più importante salvaguardare la presunta purezza del diritto, piuttosto che venire incontro alle esigenze delle vittime, che pretenderebbero verità e giustizia fino in fondo. Concretamente e non con vuote parole di circostanza. Per di più, tenendo conto che nei confronti delle vittime da amianto le Istituzioni hanno un obbligo sociale, politico, etico incommensurabile e non ancora soddisfatto, visto che la prima normativa contro l'asbesto è stata adottata trent'anni dopo la pubblica e conclamata conoscenza della cancerogenicità di questa fibra-killer: per decenni la politica ha lasciato che lavoratori e cittadini si ammalassero e morissero impunemente.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

I processi penali per amianto in Italia

Laura Mara*

*Avvocato

All'interno del processo penale, il ruolo della vittima e più in generale della "parte danneggiata" dai reati compiuti contro la persona aventi ad oggetto le lesioni e/o la morte dei soggetti esposti inconsapevolmente alle fibre/polveri di amianto, sia all'interno che all'esterno dei luoghi di lavoro, è attualmente compresso, se non eccessivamente scomodo.

Troppo spesso, abbiamo assistito all'invito caloroso di rivolgerci al giudice civile per ottenere ristori di natura economica. Più facile la prova del danno in sede civile!

Coloro che auspicano la fine dei processi penali in materia d'amianto non hanno evidentemente ben chiara la finalità che muove gli stessi: il processo penale non ha infatti solo natura strettamente repressiva, ma anche una fondamentale funzione prevenzionistica, affinché in futuro non possa ripetersi la violazione più disinvolta da parte dei datori di lavoro delle norme speciali e generali in materia di sicurezza e igiene all'interno dei luoghi di lavoro. Per non parlare del fatto che i famigliari delle vittime d'amianto e anche le associazioni e gli enti costituiti come parti civili nei processi penali perseguono primariamente lo scopo di ottenere verità e giustizia e non tanto e non solo un risarcimento del danno di tipo economico, in quanto la salute, bene e diritto primario costituzionalmente garantito, non può mai essere monetizzata.

Ciò posto, nell'ultimo decennio abbiamo assistito a uno stravolgimento illogico dei principi cardine del diritto penale relativi alla colpa e al nesso di causa, che ha portato una parte della magistratura ad affermare che, essendo sconosciuta la biologia del cancro, non si sarebbe potuto applicare l'epidemiologia (scienza che studia gli effetti cancerogeni di una determinata sostanza su coorti di soggetti) al singolo caso, ovvero alla vittima, stante la nota variabilità di risposta dell'individuo alle sollecitazioni del cancerogeno (amianto). Conseguentemente, non potendosi individuare temporalmente il momento esatto in cui la cellula da benigna diviene definitivamente maligna, non sarebbe possibile identificare quale dirigente in posizione di garanzia debba rispondere della morte di un lavoratore avvenuta anni dopo. Il mesotelioma è infatti una classica patologia lungo latente, ovvero che manifesta i propri segni neoplastici mediamente dopo 30 o 40 anni dalla prima esposizione al cancerogeno.

È chiaro che un simile *modus operandi* prospetta all'interno del processo penale la dimostrazione di una vera e propria prova diabolica, impossibile in *rerum natura*, in quanto è ovvio che non esiste un cronometro per poter calcolare il momento preciso di insorgenza della malattia nel soggetto interessato. Se così fosse e se la biologia del cancro fosse arrivata a livelli tanto alti da poter studiare ogni singolo step della cancerogenesi, forse non si morirebbe più di cancro, in quanto la scienza avrebbe scoperto ogni anello della

catena causale, potendo intervenire sul paziente con strumenti clinici sempre più sofisticati.

La confusione tra piano biomedico e piano giuridico ha purtroppo portato a questi risultati giurisprudenziali paradossali.

Il noto processo di Porto Marghera, definito come il "processo contro la chimica italiana", approvato nel 2006 in Corte di Cassazione, aprì la strada alla revisione delle modalità con le quali il giudice doveva interpretare la prova scientifica all'interno del processo penale. Fu proprio quel processo per le vittime di Porto Marghera – che iniziò con un'imputazione avente ad oggetto la morte di 157 lavoratori perché esposti al CVM, il cloruro di vinile monomero, all'interno degli stabilimenti MONTEDISON del petrolchimico – a spostare l'attenzione dei giudici sull'interpretazione autentica della prova scientifica fino a renderla prevalente sulla realtà fattuale.

Seguendo questo filone, la giurisprudenza di legittimità, almeno degli ultimi dieci anni, spesso recepita acriticamente dalle corti di merito, ha imposto alla Pubblica Accusa la prova (*impossibile in re ipsa*) dell'inizio e della fine del periodo di induzione del mesotelioma nel singolo lavoratore. Prova che, tra l'altro, singolarmente, non viene richiesta per altre patologie professionali. Tuttavia, ciò è bastato per porre dubbi in merito alla responsabilità penale dei diversi soggetti (datori di lavoro) che nel tempo si sono succeduti durante l'attività lavorativa svolta della vittima in un determinato contesto aziendale. L'illogica conseguenza è stata che non potendosi identificare con precisione tale periodo di induzione della malattia, periodo che mediamente inizia con la prima esposizione e termina dieci anni prima della diagnosi della male, sarebbe impossibile identificare il dirigente responsabile della morte di un determinato lavoratore. Insomma, visto che (e qui siamo d'accordo) la responsabilità penale è personale, non possiamo condannare nessuno se non arriviamo alla certezza – o quanto meno a un'alta probabilità logica qualificata – che quel determinato soggetto sia assolutamente responsabile della morte di quel lavoratore. Il punto è che tale certezza processuale può essere raggiunta seguendo un percorso probatorio diverso, basato sul sapere scientifico maggiormente condiviso a livello internazionale, ancorato alla teoria della dose cumulativa e alla teoria multistadio, per cui ogni singolo segmento temporale di esposizione del lavoratore conta ai fini dell'insorgenza e dell'aggravamento della patologia, essendo le fibre di asbesto bio-persistenti all'interno dell'organismo della vittima, e dunque continuando a produrre i propri effetti cancerogeni anche dopo la cessazione dell'attività lavorativa.

Primo obiettivo delle Difese degli imputati è stato dunque quello di demolire, tramite i propri Consulenti Tecnici (sui cui conflitti

di interesse sarebbe opportuno interrogarsi), la teoria multistadiale sulla scorta di isolati studi non condivisi dalla comunità scientifica.

Il secondo obiettivo, come detto, è stato quello di pretendere l'identificazione del periodo di induzione per stabilire il nesso causale fra esposizione e malattia; ergo: se non si può provare il momento di inizio e di fine dell'induzione del mesotelioma nel singolo lavoratore, non si potrà mai dire chi dovrà rispondere della morte di un determinato soggetto.

Il terzo obiettivo è stato quello di affermare che non esiste il fenomeno dell'accelerazione della malattia, per cui a una dose maggiore di esposizione all'asbesto non corrisponderebbe un'abbreviazione del periodo di latenza della malattia. Tuttavia, la comunità scientifica e anche il nostro Ministero della Salute hanno affermato, a chiare lettere, la sussistenza del fenomeno dell'accelerazione. Anche i modelli matematico-statistici elaborati dal Prof. Piergiorgio Duca, già Professore ordinario di Statistica Medica e Biometria presso l'Università degli Studi di Milano, successivamente pubblicati sull'illustre rivista *Epidemiologia & Prevenzione*, hanno confermato che all'aumentare della dose espositiva, aumenta anche l'incidenza della malattia e, matematicamente, si avrà un accorciamento del cosiddetto *failure time*, cioè il tempo all'evento, ovvero il periodo che intercorre tra l'insorgere della malattia e la morte della persona. Accelerazione e anticipazione sono esattamente due facce della stessa medaglia.

Una corretta interpretazione del dato scientifico avrebbe dovuto portare a risultati giurisprudenziali uniformi. Ma così non è stato!

In punto di valutazione della prova scientifica, della cosiddetta legge di copertura, dello stato dell'arte sulle conoscenze in punto di cancerogenesi e di abbreviazione della latenza nei casi di mesotelioma pleurico e più in generale di patologie asbesto-correlate, il Giudicante, attraverso l'apporto qualificato degli esperti, è tenuto alla doverosa verifica della "tesi maggiormente accolta all'interno della comunità scientifica, previa verifica dell'assenza di conflitto di interessi dei diversi consulenti/periti che fanno ingresso nel processo, delle finalità per le quali un determinato studio viene elaborato con disamina altresì dei diversi finanziamenti ricevuti, spesso provenienti proprio dal mondo dell'industria utilizzatrice dell'amianto". In questo senso, l'organo giudicante è fruitore della scienza che entra nel processo, ma non autore di alcuna teoria scientifica.

Pertanto, il pensiero di un singolo e/o di singoli consulenti non dovrebbe chiaramente essere sufficiente a rovesciare lo stato dell'arte in materia di amianto, così come cristallizzato nella II Consensus Conference tenutasi a Torino nel 2011, nella III Consensus Conference di Bari del gennaio 2015, nonché in quelle tenutesi a Helsinki nel 1997 e nel 2014 (consessi cui ha fatto seguito la più recente pubblicazione dell'Associazione Italiana di Epidemiologia nel 2020). Del resto, piaccia o meno, la traduzione di Consensus Conference è "Conferenza di Consenso", ovvero il luogo in assoluto deputato a fotografare lo stato dell'arte condiviso dai massimi esperti della materia.

In questo senso, anche il Position Paper della Società Italiana di Medicina del Lavoro (SIML) fa continuamente riferimento alle diverse Consensus Conference, a partire da quella di Helsinki del 1997 sino ad arrivare a quella di Bari del 2015, sebbene a pag. 6 della Premessa imponga in maniera singolare (e comunque non in armonia con le dichiarate finalità della SIML) una distinzione

tra documento di posizione e documento di consenso "che può limitarsi ad esprimere l'opinione di una maggioranza (solitamente qualificata)". Per fortuna, ciò che impone la Corte di Cassazione è proprio la ricerca dell'opinione della maggioranza dei ricercatori in campo scientifico, idonea a cristallizzare la cosiddetta legge scientifica di copertura (Documento di consenso). Si intende con tutto il rispetto che si può avere per la Società Italiana di Medicina del Lavoro, che nasce con scopi differenti da quelli prettamente processuali-penalistici.

Sul punto, si ricorda a noi stessi che il Ministero della Salute, fonte gerarchicamente superiore rispetto alla predetta Società Italiana di Medicina del Lavoro, si è già espresso in termini inequivoci con la pubblicazione dei Quaderni n. 15 del maggio-giugno 2012 (cfr. pag. 41), ove si afferma il principio dell'abbreviazione della latenza. Invero, i fautori della teoria dell'induzione, che si pone come una sorta di rivisitazione di quella della *trigger dose*, hanno continuamente tentato di gettare ombre sulla genesi del testo, esplicitamente dedicato allo stato dell'arte e prospettive in materia di contrasto alle patologie asbesto correlate, e proveniente da un organismo pubblico (Ministero della Sanità), che è organo realmente indipendente, neutrale e autorevole.

In realtà, a parte qualsivoglia ricostruzione fantasiosa, la versione ufficiale di pag. 41 della citata pubblicazione è il risultato scientificamente condiviso scaturito su impulso di una legittima domanda che un Procuratore della Repubblica (il Dr. Guariniello) aveva formulato pubblicamente all'allora Ministro della Salute Balduzzi e non al Gruppo di Lavoro. Tanto è vero che l'incredibile denuncia (tanto sbandierata nelle aule giudiziarie e pure ripresa in alcune sentenze di merito) sporta da uno dei Consulenti maggiormente utilizzati dalle Difese degli imputati ai membri del Comitato scientifico (che avrebbero modificato il testo in senso favorevole alla Pubblica Accusa) e al Dr. Raffaele Guariniello è stata definitivamente archiviata dalla competente Autorità Giudiziaria.

Il dato certo è rappresentato dal fatto che il testo finale di pagina 41 della pubblicazione del Ministero costituiva e costituisce, di fatto, la risposta qualificata che i membri del Consiglio Superiore di Sanità avevano fornito a una richiesta di ulteriore approfondimento che era pervenuta, sul punto (eventuale accelerazione del tempo all'evento-mesotelioma), dallo stesso Ministro della Salute, destinatario quest'ultimo di una richiesta di chiarimenti da parte dell'allora Dr. Raffaele Guariniello.

Ritornando al problema nodale del nesso causale, sul piano delle causalità generale, le condizioni affinché un determinato enunciato teorico possa assurgere al rango di legge scientifica sono quattro: 1) la generalità: è cioè necessario che i casi osservati non coincidano con il campo di applicazione della legge. Se una legge non affermasse nulla di più di quanto venga affermato dalle sue prove, sarebbe assurdo adoperarla per spiegare qualcosa che non sia già contenuto nelle prove medesime; 2) la controllabilità: le teorie scientifiche devono cioè essere assoggettate a controllo empirico e tra le diverse leggi scientifiche è poi preferibile quella che presenta il maggior grado di controllabilità, scegliendo così quella che in definitiva risulti più accreditata sulla base dei risultati dei controlli effettuati; 3) il grado di conferma di una teoria scientifica: la certezza che essa deve esprimere viene connotata con formule come "alto grado di probabilità", "elevata credibilità razionale", proprio perché non si tratta di un valore assoluto e il processo penale non richiede una legge assoluta ai fini dell'affermazione della penale responsabilità degli imputati; 4) diffusa accettazione in seno alla comunità scientifica internazionale: la certezza richiesta nel proces-

so penale per affermare “oltre ogni ragionevole dubbio” l’esistenza del rapporto causale impone al giudice di utilizzare solo le teorie scientifiche che, oltre a possedere i tre citati requisiti, godano di una generale, diffusa e consolidata accettazione nello specifico ambito di ricerca.

Nella sentenza n. 30328/2002, imp. Franzese, le Sezioni Unite della Suprema Corte di Cassazione hanno affermato la legittimità del ricorso del giudice a leggi statistiche per l’accertamento del nesso causale: “ove si ripudiasse la natura eminentemente induttiva dell’accertamento giudiziale e si pretendesse comunque una spiegazione causale di tipo deterministico e nomologico-deduttivo, secondo criteri di utopistica certezza assoluta, si finirebbe col frustrare gli scopi preventivo-repressivi del processo penale in settori nevralgici per la tutela di beni primari”, quali la salute, costituzionalmente garantita (cfr. sent. n. 5888/2017 Corte App. Torino, III Sez. penale, del 24 marzo 2017).

Come affermato dalla citata sentenza Franzese, fra i parametri scientifici che presiedono alla spiegazione del nesso di causalità vi sono le rilevazioni epidemiologiche (applicabili al singolo, secondo il percorso indicato dall’AIE nel proprio Documento di Consenso). La giurisprudenza è d’altro canto concorde nel ritenere che l’epidemiologia costituisca uno strumento affidabile per l’accertamento della causalità generale. Per quanto riguarda l’accertamento della causalità individuale, non è corretto svalutare integralmente la rilevanza del dato epidemiologico (che è e rimane una scienza sulle popolazioni), fino a negare che esso costituisca un elemento indiziario assai significativo e pesante, anche se da solo non sufficiente ai fini dell’accertamento della causalità sul singolo caso, in relazione al quale viene in rilievo la differenza tra probabilità statistica e probabilità logica. Mentre la prima (probabilità statistica) attiene alla verifica empirica circa la misura della frequenza relativa nella successione degli eventi, la seconda (probabilità logica) esprime la verifica aggiuntiva, sulla base dell’intera evidenza disponibile, dell’attendibilità dell’impiego della legge statistica per la spiegazione del singolo evento lesivo.

La validità scientifica della dose-risposta per i casi di mesotelioma è stata tra l’altro confermata dalle Monografie della IARC, dalle Linee Guida 2010 della European Respiratory Society of Thoracic Surgeons for the management of pleural mesothelioma, e ancora nel documento ufficiale del 1999 della Federazione francese dei Centri di Lotta contro il Cancro, dall’OSHA Federal Register del 1986 e dai più volte citati criteri di Helsinki del 1997. E ancora, da ultimo, dalla III Consensus di Bari del 2015 e dal Documento di consenso dell’AIE del 2020.

Se così numerosi consensi (anche governativi) nazionali e internazionali si sono espressi a livello ufficiale nei termini sopra descritti, è logico inferire (altra via non esiste) che tali enunciati rappresentino, all’esito di un’analisi critica condotta ai massimi livelli di competenza ed imparzialità, la sintesi del sapere scientifico più diffuso ed accreditato in materia.

Nella nota sentenza Cozzini, difatti, la Corte di legittimità, ha avuto modo di chiarire che gli esperti, gli studiosi, gli scienziati, i ricercatori non devono essere “chiamati ad esprimere solo il loro personale seppur qualificato giudizio, quanto piuttosto a delineare lo scenario degli studi e a fornire gli elementi di giudizio che consentano al giudice di comprendere se, ponderate le diverse rappresentazioni scientifiche del problema, possa pervenirsi ad una ‘metateoria’ in grado di affidare l’indagine”. Ciò posto la teoria negazionista perorata dai Consulenti delle Difese degli imputati nelle aule di giustizia, priva di qualsivoglia gerarchizzazione delle fonti indicate,

risulta fallimentare ai fini dell’individuazione della tesi scientifica maggiormente condivisa, che deve piuttosto essere “collocata entro l’essenziale sfondo del sapere condiviso” (pag. 43, sent. Cozzini).

La valutazione dei diversi studi deve necessariamente indurre il magistrato a capire se la suddetta teoria registri un preponderante e condiviso consenso. Non si tratta quindi di ricercare una legge scientifica di copertura a carattere universale (raramente rintracciabile, in quanto ci sarà sempre qualche studioso che proverà ad affermare il contrario), ma di verificare quale sia la tesi maggiormente condivisa, utilizzando il criterio della probabilità logica nel momento in cui si debba indagare il percorso della causalità individuale.

L’epidemiologia (anche secondo i robusti insegnamenti della sentenza Franzese) è dunque un’ottima scienza applicabile nel percorso della causalità generale, cui deve seguire l’indagine sul singolo caso sulla base del criterio della probabilità logica e dell’intera evidenza processuale disponibile. Sempre secondo i massimi insegnamenti di legittimità, non è ammissibile parlare nel nostro ordinamento di percentuali, più o meno elevate, di probabilità di accadimento di un determinato evento, ma si deve raggiungere la certezza processuale, che non sta a significare che si devono ricercare elevati coefficienti astratti di probabilità, ma vuole invece dire che si deve processualmente accertare, con elevato grado di credibilità razionale, l’esistenza di un rapporto di causalità, verificando che non vi siano fattori capaci di offrire spiegazioni alternative. Si tratta del già citato principio della “probabilità logica”, capace di soddisfare i requisiti di cui al secondo comma dell’art. 192 c.p.p.. Appare dunque condivisibile quell’orientamento di legittimità, secondo il quale è impossibile la conoscenza di tutti gli antecedenti sinergicamente inseriti nella catena causale e di tutte le leggi pertinenti (...) poiché il Giudice non può conoscere tutte le fasi intermedie attraverso le quali la causa produce il suo effetto, né procedere ad una spiegazione fondata su una serie continua di eventi e dunque potrà ritenersi provata l’esistenza di un nesso causale tra condotta umana, commissiva e omissiva, ed un evento quando sia ragionevolmente da escludere l’intervento di un diverso ed alternativo nesso causale. Non certezza assoluta, quindi, ma probabilità logica che, sulla base delle prove acquisite, porti ad affermare con certezza sì, ma riferita a quello specifico contesto processuale, che tenendosi la condotta doverosa, l’evento non si sarebbe verificato o, anche qualora si fosse verificato, ciò sarebbe avvenuto in epoca significativamente posteriore o con minore intensità lesiva.

Nel documento redatto dal gruppo di scienziati a seguito della citata III Consensus Conference di Bari (2015), vi è consenso sui seguenti principi scientifici:

- 1) tutte le forme d’amianto sono cancerogene per l’uomo e non vi è alcun livello di esposizione privo di rischio;
- 2) La teoria della dose-dipendenza è strettamente legata alle caratteristiche del processo di cancerogenesi, che è un processo multistadio ovvero, come suggerisce il termine, un processo che si sviluppa per stadi progressivi, favoriti dalle successive esposizioni e, quindi, dalla successione delle dosi assunte.

Pur non essendo possibile individuare scientificamente un momento preciso dell’innesco irreversibile del processo tumorale, ossia il momento di passaggio dalla fase di induzione a quella della latenza clinica, ciò non consente di concludere che tale ‘incertezza scientifica’ possa convertirsi in una incertezza della prova del nesso di causa; occorre cioè considerare la valenza della teoria multistadio

del processo neoplastico per cui ogni dose assunta ha un peso nel processo multistadio della malattia. E' per questo che gli studiosi affermano all'unisono che il rischio di mesotelioma è proporzionale alla dose cumulativa.

3) La dose-cumulativa è così definita perché si compone di due coefficienti, l'intensità e la durata dell'esposizione; la III Consensus Conference ha confermato come non sia possibile stabilire quale delle due componenti (l'intensità o la durata) possa avere un ruolo preminente, ma si è occupata di ribadire che la durata è un fattore determinante dell'insorgenza del Mesotelioma Pleurico (v. pag. 24 della relazione tradotta della III Consensus Conference); ben si comprende allora che il persistere dell'esposizione all'amianto anche dopo i primi tempi incide sulla valutazione del nesso causale nel senso che la condotta del datore di lavoro che mantenga il lavoratore esposto, per l'intero arco della sua attività, è condotta penalmente rilevante, in quanto tutte le dosi aggiuntive di fibre vengono reputate scientificamente dotate di efficacia condizionante lo sviluppo del tumore.

4) La III Consensus Conference ha confermato i risultati della II Consensus Conference, rafforzandoli attraverso una revisione sistematica dei dati disponibili, con valutazione non solo dei dodici studi esistenti, ma anche di altri cinque studi di settore, i quali hanno permesso di confermare che esiste una proporzionalità tra dose cumulativa e risposta, laddove per 'risposta' si intende l'incidenza (occorrenza o insorgenza) del Mesotelioma. Parimenti confermato è il superamento della teoria della c.d. *trigger dose*.

5) E' stato dimostrato, altresì, che un aumento dell'esposizione che determini un aumento dell'incidenza di mesoteliomi comporta necessariamente l'anticipazione del failure time (letteralmente 'tempo di guasto, ossia della comparsa del mesotelioma): in tal senso si afferma che l'incremento di esposizione accelera i tempi di failure time, perché fa insorgere casi che non sarebbero insorti o sarebbero insorti a maggiore distanza di tempo.

La Terza Consensus affronta la questione avvertendo come si possa cadere in errore se, per rispondere alla domanda (sull'abbreviazione della latenza), ci si limitasse a considerare solo la durata della latenza, o l'età media dei morti per mesotelioma, dato che tali grandezze sono per forza condizionate 'dai confini materiali dell'osservazione' (che potrebbero, ad esempio, non considerare l'intero periodo di esposizione o partire da una fase dell'esposizione 'censurando' la precedente o non tenere conto di altri fattori concorrenti della morte – v. pag. 28 relazione tradotta della Terza Consensus);

La Terza Consensus ha dunque posto un problema di metodo per

rispondere alla domanda, evidenziando come il confronto tra gli studi scientifici di diverse coorti abbia consentito di provare che per i lavoratori sottoposti ad alti livelli di esposizione aumenta il rischio di insorgenza precoce della malattia, mentre non muta la latenza media (che è cosa ben diversa dalla latenza individuale). In definitiva la più volte citata III Consensus Conference di Bari, in ordine alla teoria c.d. dell'accelerazione, ha confermato che un aumento dell'esposizione che causa un incremento dell'incidenza, comporta necessariamente l'accelerazione del failure time: un'anticipazione del failure time si traduce in una riduzione della fase di induzione del processo patologico, e quindi, una maggiore intensità dell'esposizione determina una 'riduzione della latenza' (intesa come latenza convenzionale). In definitiva, ciò che era emerso nei Quaderni n. 15 del Ministero della Salute ha trovato compiuta conferma nell'ultima Conferenza di Consenso degli scienziati e dei ricercatori della materia.

Tali conclusioni sono state, da ultimo, avvalorate anche dal Documento di Consenso dell'AIE (Associazione Italiana di Epidemiologia), pubblicato nell'anno 2020 su *Epidemiologia & Prevenzione*. Sul punto, è utile richiamare anche il recente orientamento giurisprudenziale della Cassazione, Sez. IV Penale, sentenza n. 28729/2021 "Quando l'obbligo di impedire un evento ricade su più persone che intervengono in momenti diversi, il nesso di causalità tra condotta omissiva o commissiva del titolare di una posizione di garanzia non viene meno per effetto del successivo mancato intervento di altro soggetto, parimenti destinatario dell'obbligo di impedire l'evento, configurandosi un concorso di cause ex art. 41, I° comma, c.p.".

Ci si auspica dunque una maggiore uniformità giurisprudenziale in seno alla stessa Corte di Cassazione e contestualmente un intervento coeso da parte degli scienziati che chiarisca definitivamente quale sia la posizione condivisa dal mondo scientifico in punto di patologie asbesto correlate.

Se è vero che non si possa arrivare al cento per cento di certezza scientifica, c'è però bisogno di una più compatta risposta del mondo scientifico anche attraverso l'elaborazione di un ulteriore documento comune che indichi precise linee guida, alle quali il magistrato potrà affidarsi nella ricerca della verità e della giustizia per tutte (troppe) le vittime dell'amianto.

Conflitti di interesse dichiarati: avvocato parte civile nei processi per amianto.

L'industria a difesa del prodotto: i mercenari della scienza

Edoardo Bai*

*Epidemiologo, Medico del Lavoro – ISDE e Legambiente

Il conflitto di interessi

Vorrei cominciare citando i due libri pubblicati da David Michaels: *“Doubt is their product. How Industry’s Assault on science threatens your health”* (2008) e *“Triumph of Doubt: Doubt Dark Money and the Science of Deception”* (2020). Michaels è un epidemiologo, ha avuto incarichi direttivi alla George Washington University e sotto l'amministrazione Clinton come assistente segretario sull'energia per l'ambiente, sicurezza e salute. In sostanza, sostiene che in America è sorta una vera e propria industria del dubbio, dai ricavi miliardari, finanziata dalle aziende più importanti del mondo, che ha come scopo quello di contrastare le scoperte scientifiche che nuocciono alla produzione di sostanze pericolose. Fanno parte di questa industria professori universitari e ricercatori che l'autore definisce 'scienziati mercenari'. La loro tecnica è quella di interpretare la letteratura scientifica in modo da mettere in dubbio anche le conoscenze più consolidate, e di condurre ricerche, pagate profumatamente dall'industria, impostate per dimostrare l'innocuità dei prodotti pericolosi o – quanto meno – l'inadeguatezza delle prove di nocività. I loro lavori, quando un'industria è sotto processo, vengono messi a disposizione per le difese giudiziarie. Alcuni casi trattati da questa industria sono noti: il fumo di sigaretta, i composti perfluorurati (PFAS), l'amianto, il pesticida glifosato. Il risultato è impedire o ritardare la messa al bando delle produzioni pericolose. Questa industria è costata complessivamente milioni di malati e morti e sofferenze indicibili, però le sigarette sono ancora in commercio, il glifosato non è fuorilegge e più di metà mondo usa ancora l'amianto.

Persino una persona geniale come Ronald Fisher, l'inventore della biostatistica, negò per anni il rapporto fra fumo di sigaretta e cancro al polmone, sosteneva anzi che “la teoria che il cancro al polmone è causato dal fumo verrà alla fine considerata un grandissimo, catastrofico errore”.¹ A chi lo accusava di avere interessi di parte, rispondeva che lui non diceva quello che diceva perché era pagato dall'industria, ma era l'industria che lo pagava per quello che diceva.

Questa relazione vuole trattare il caso italiano e in particolare il ruolo della scienza e dei periti delle difese nelle cause penali, soprattutto nei processi che riguardano l'amianto. Anche in Italia, in scala minore, esiste l'industria del dubbio. Con questo non voglio dire che un imputato non abbia diritto a una giusta difesa, ma che non deve essere oltrepassato ogni limite presentando argomenti che nulla hanno a che fare con un sano dibattito scientifico al solo scopo di seminare dubbi e ottenere così l'assoluzione. Ripeto

le parole di Rodolfo Saracci:² “Il ruolo socialmente assegnato e soggettivamente accettato dal professionista che prende parte a decisioni nell'interesse della sanità pubblica è quello di essere incondizionatamente dalla parte della popolazione. Questo il pubblico legittimamente si attende, questo determina la fiducia che accorda al decisore, che sia:

1. imparziale, prenda in considerazione tutta l'evidenza disponibile sul problema sul quale deve decidere;
2. non neutrale, risolva l'incertezza residua dell'evidenza in senso favorevole alla salute degli esposti.”

Il perito di parte rinuncia all'imparzialità e abbraccia la non neutralità ma sul versante opposto a quello della figura che deve decidere nell'interesse della pubblica sanità. Chi fa questa scelta è legittimato a farlo, nella consapevolezza che esiste un punto da non valicare, oltre il quale il suo comportamento viola l'articolo 41 della Costituzione, che recita: “L'iniziativa economica privata è libera. Non può svolgersi in contrasto con l'utilità sociale o in modo da recare danno alla sicurezza, alla libertà, alla dignità umana”.

La scelta di parte è pur sempre fatta da un medico o da uno scienziato, per questo non può mai consistere in un comportamento collusivo inteso a suggestionare con congetture chi esercita la giustizia per tutti. Un tale modo disinvolto di procedere trasformerebbe una libera scelta professionale nella negazione della dignità e del diritto ad avere giustizia da parte di chi è stato esposto a condizioni di rischio in modo consapevole da coloro che erano tenuti a garantirne l'incolumità. E questo a maggior ragione se si fa in modo che, in chi è chiamato a esercitare la giustizia, l'autorevolezza arrivi a oscurare l'impatto del conflitto di interessi che la condiziona. Purtroppo, anche se sarebbe dovere dei giudici verificare gli eventuali conflitti di interesse dei periti, questa verifica non viene effettuata, e si fa valere soltanto il ruolo ricoperto da chi, spesso, è un titolare di cattedra.

Ricordo i lavori del professor G. Chiappino, già direttore della clinica del Lavoro di Milano, che ha concepito la teoria della *trigger dose* dell'amianto nella genesi dei mesoteliomi pleurici. Ricordando la caratteristica dei cancerogeni genotossici, che è quella di produrre un rischio di cancro anche a bassissime dosi, afferma che bastano dosi infinitesime di amianto per produrre un mesotelioma, perciò il processo di cancerogenesi dura pochissimo, in pratica circa due anni.³ Le esposizioni successive non hanno alcun effetto, il cancro cresce e si sviluppa senza bisogno di altri stimoli. Nella comunità scientifica questa teoria non ebbe mai alcuna considerazione, ma fu utilizzata in tribunale e portò ad almeno due assoluzioni. Infatti se la cancerogenesi dura un solo anno o poco più, tutti i dirigenti che

si sono succeduti dopo il primo anno di esposizione del lavoratore non hanno influito sulla comparsa del mesotelioma, cancro che si manifesta in media dopo 40 anni dall'inizio dell'esposizione.

La teoria della *trigger dose* non resse per molto tempo: una sentenza di Cassazione, a sessioni riunite, ne dichiarò l'erroneità e l'irrelevanza, richiamando la teoria multifasica della cancerogenesi, ancor oggi universalmente accettata e sostenuta dai più noti studiosi degli effetti del fumo di sigaretta e dell'amianto (Doll, Peto, Hill, Harding).⁴ Ma la diatriba non finì con la sentenza; sono venuti in soccorso dell'industria un pugno di professori universitari, per lo più epidemiologi e/o medici del lavoro, che rivisitando la teoria di Chiappino l'hanno modificata per superare le obiezioni e rendendo meno assurde le motivazioni che instillavano ai giudici dubbi tali da portare all'assoluzione dei dirigenti delle più grandi aziende italiane. Sostanzialmente, la nuova tesi è che, siccome l'incubazione della malattia dura in media 40 anni, non è conoscibile il momento in cui inizia il processo di cancerogenesi, e nemmeno quello in cui finisce (il cosiddetto periodo di induzione); nessuno può quindi stabilire quali dirigenti fossero in carica e perciò responsabili della salute degli operai durante il detto periodo, si può stabilire solo che le prime dosi sono più efficaci delle ultime.

Un altro caso di possibile conflitto di interesse riguarda il professor Angelo Moretto direttore del Centro internazionale per gli antiparassitari e la prevenzione dei rischi sanitari di Milano, Italia. Assieme ad Alan Boobis (Imperial college di Londra) e Aldert Piersma (National institute for public health and the environment, Utrecht, Olanda) sono criticati da alcune ONG ambientaliste per le conclusioni rassicuranti cui è giunto il Joint Meeting Pesticides Residues (JMPR) di cui fanno parte. Il JMPR è un panel di esperti interni a FAO/OMS sui pesticidi, a proposito del glifosato. Esistono dubbi sulla reale indipendenza del panel, infatti, secondo le ONG, Boobis, Moretto e un terzo membro del JMPR avrebbero un conflitto di interessi per collaborazioni con l'ILSI (International Life Science Institute), una istituzione scientifica finanziata dalle grandi industrie del settore agroalimentare, delle biotecnologie e della chimica: dalla Mars alla Bayern, alla Kellogg, alla Monsanto. Angelo Moretto, oltre ad esercitare ruoli di perito sempre a favore dell'industria, è membro dello SCOEL, cioè dell'organismo dell'Unione Europea che stabilisce i limiti di esposizione negli ambienti di lavoro. Sconcerta che la maggioranza dei tecnici dello SCOEL abbia legami con le industrie. Il quotidiano francese *Le Monde* ha svolto un'inchiesta facendo emergere gli innumerevoli conflitti di interesse del comitato tecnico che fa parte dello SCOEL.⁵

Nella stessa inchiesta, sono citati alcuni scienziati italiani, fra cui Paolo Boffetta, il più noto perché ha fatto parte dello IARC – quando era in quel ruolo esprimeva opinioni del tutto divergenti da quelle utilizzate per la difesa delle industrie. Successivamente, assieme al suo collega Peter Boyle, già direttore dello IARC, uscito dall'Istituto ha fondato centri di consulenza che generalmente effettuano ricerche finanziate dalle grandi industrie. Secondo l'inchiesta di *Le Monde*: “Paolo Boffetta è l'esempio di un prominente scienziato che, dopo aver lavorato per molti anni per le istituzioni di salute pubblica, adesso porta avanti ricerche finanziate dalle industrie, che negano o creano dubbi sui rischi causati dai prodotti dell'industria, e che crea scetticismo sui lavori di scienziati indipendenti e su agenzie scientifiche indipendenti le cui ricerche

documentano i danni causati dai prodotti delle industrie. (...) In aggiunta, tiene periodiche conferenze in diverse università, inclusa la scuola di sanità pubblica di Harvard. (...) Avendo raggiunto un prestigio notevole nel campo delle ricerche sulla salute pubblica, Boffetta nel 2008 si è avviato su un'altra strada che include due componenti: una è effettuare ricerche commissionate dall'industria chimica, mineraria, e fast-food, che contraddicano le conclusioni dello IARC e neghino che i prodotti industriali nuocciano alla salute; e la seconda è attaccare la credibilità di scienziati indipendenti e istituzioni, inclusa la medesima IARC”.⁶

Boffetta, assieme al professor Carlo La Vecchia, ha difeso in processo la Montefibre di Verbania. La loro relazione è divenuta famosa nell'ambiente medico e giudiziario. Riporto testualmente quanto è scritto su di loro nella sentenza, anche perché una dichiarazione del giudice ha reso necessario, per i difensori dell'industria, abbandonare la cosiddetta *trigger dose* per inventarsi qualcosa di più credibile: “(...) sono emerse nel corso del dibattito alcune circostanze di fatto che pongono in dubbio la credibilità e l'indipendenza di giudizio di alcuni componenti del collegio peritale difensivo. Il Tribunale si riferisce in particolare ai consulenti prof. Marco Valenti e prof. Carlo La Vecchia (...)”.

Come scritto in una lettera⁷ sottoscritta da decine di scienziati e organizzazioni internazionali indirizzata al presidente e alla direzione della European Cancer Prevention Organization (ECPO), Boffetta e La Vecchia argomentarono che se i lavoratori della Montefibre erano stati esposti all'amianto negli anni '50 e '60, le successive e ripetute esposizioni non rappresentavano un danno aggiuntivo per la loro salute. E dal momento che i manager degli anni '50 e '60 erano morti, i vertici della società dovevano considerarsi non punibili per aver continuato a esporre gli operai all'amianto nei decenni successivi. La lettera indirizzata all'ECPO intendeva portare all'attenzione dell'organizzazione il discutibile comportamento dei due ricercatori, i quali mentre il processo era in corso pubblicavano sull'*European Journal of Cancer Prevention*, il giornale dell'Organizzazione, un articolo⁸ in cui sostengono la stessa tesi perorata in aula giudiziaria. Ovvero: sul rischio di mesotelioma non influiscono successive e più recenti esposizioni. I firmatari della lettera fanno notare che l'articolo, con incongruenze scientifiche e lacune etiche, inviato il 28 settembre 2011, fu accettato a tempo di record quattro giorni dopo, il 2 ottobre, con una velocità che fa supporre una mancanza di diligenza nella valutazione dei peer reviewer. Forse ciò si può spiegare con il fatto che La Vecchia è uno dei due direttori della rivista. Molteplici studi dello IARC hanno evidenziato che la mortalità per mesotelioma è proporzionale alla durata e all'intensità dell'esposizione all'amianto. Come sottolinea l'epidemiologo Dario Mirabelli, intervistato da *Le Monde*, Boffetta e La Vecchia prendono in esame un numero limitato di studi e i risultati vengono riportati in modo selettivo e citati solo parzialmente. A testimonianza della discutibile condotta etica di Boffetta e La Vecchia, si cita nella lettera il fatto che entrambi i ricercatori dichiarano di non avere conflitti di interesse. In realtà erano ingaggiati e pagati dalla Montefibre per proporre alla corte proprio gli argomenti che utilizzano nell'articolo pubblicato sull'*European Journal of Cancer Prevention*. Nell'articolo si notano anche altre inesattezze. Per esempio, i due epidemiologi affermano che il lavoro è stato condotto con il contributo dell'Associazione italiana per la ricerca sul cancro – Airc (progetto n. 10068). La smentita dell'Airc non si è fatta aspettare: “il sospetto è che il nome

dell'associazione sia stato usato per dare credito al loro articolo. Il professor Boffetta non ha mai chiesto finanziamenti all'Airc e in più lavora all'estero, e la nostra associazione per statuto può finanziare solo ricercatori che siano in Italia. In quanto agli studi del professor La Vecchia finanziati dall'Airc, essi non hanno mai riguardato né l'amianto né il mesotelioma. Inoltre, il progetto n. 10068, cui si fa riferimento nel ringraziamento in questione non tratta né di amianto né di mesotelioma", scrive Maria Ines Colnaghi, direttrice scientifica dell'Airc.

L'elenco delle convergenze tra gli interessi dei committenti e le conclusioni scientifiche è lungo. L'ingegner Carlo Zocchetti è stato direttore del Servizio di Epidemiologia della Regione Lombardia, ora in pensione, e redattore della rivista *La Medicina del Lavoro*, edita dalla Clinica Universitaria Luigi Devoto. Ora offre consulenze all'industria attraverso una sua creatura: la ReSiSS (Ricerche e Studio Sanità e Salute) ed è autore degli unici due articoli che negano l'accelerazione della malattia in caso di perdurante esposizione a sostanze pericolose, esempio di come si possano seminare dubbi molto utili per i dirigenti aziendali, perché, come si sa, 'in dubio pro reo'.^{9,10}

Un ultimo esempio, riguarda una pubblicazione sugli effetti sanitari del vivere vicino a un inceneritore: un sistematico esame degli studi epidemiologici, con focus sugli impianti di ultima generazione.¹¹ Gli autori concludono che gli inceneritori di ultima generazione non provocano alcun danno alla salute del vicinato. Fin qui niente da dire, se non fosse che gli stessi dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi. Due affermazioni contenute nell'articolo lasciano dubbi sulla sincerità di questa affermazione. A pagina 16 si legge: "questo lavoro è supportato parzialmente da un Grant (finanziamento) di A2A Ambiente SPA alla Università di Brescia e di Milano". A2A possiede inceneritori di ultima generazione.

Cercherò ora di illustrare gli argomenti utilizzati nella difesa del prodotto, o dei produttori, così come sono stati utilizzati in Italia nel corso di processi intentati contro alcune grandi industrie riguardanti la morte di migliaia di operai e di semplici cittadini esposti all'inalazione di polveri contenenti amianto. Della *trigger dose* abbiamo già detto. Costretti a cambiare strategia, i consulenti di parte cercano ora di mettere in discussione una pietra miliare delle conoscenze sulla cancerogenesi: la teoria multistadio. Questa teoria si basa sulla lunga durata del processo di formazione dei tumori, caratterizzato da una evoluzione comportante successive trasformazioni delle cellule che si accumulano progressivamente, fino e oltre la cessazione dell'esposizione, anche a causa dei processi infiammatori scatenati da complessi meccanismi genetici ed epigenetici. Storicamente, come ribadito da numerose sentenze, a partire dalla Cassazione (Macola, 2003), tutti o quasi i procedimenti penali emettevano condanne verso i responsabili aziendali con delega alla tutela della salute dei lavoratori. Finché, in tempi più recenti, alcuni esperti vennero in soccorso delle aziende, cambiando le carte in tavola. La loro azione è stata un successo, improntata com'è non tanto a negare le tesi dell'accusa, ma a seminare dubbi sostenendo che sono possibili altre interpretazioni dei dati. Soprattutto sostenendo che nel lungo periodo di incubazione della malattia (in media 40 anni) i responsabili aziendali sono cambiati più di una volta. È perciò impossibile individuare chi era in carica al momento della formazione del tumore. Ad oggi, la quarta sezione penale della Cassazione ha

emesso più di 20 sentenze di assoluzione. Hanno adottato le tesi dei periti di parte. Paradossalmente, invece alla terza sessione della Cassazione emettono solo condanne. Finora sono state sette. Evidentemente accettano le tesi dell'accusa. Cercherò di illustrare le due tesi contrapposte, quelle che motivano le condanne e quelle che giustificano le assoluzioni. I miei commenti saranno suddivisi per argomenti, i più importanti.

Tesi a confronto: l'utilizzo dell'epidemiologia per l'analisi dei casi singoli

Le difese utilizzano spesso un concetto: l'epidemiologia non può essere utilizzata per esaminare i casi singoli. L'epidemiologia consente di verificare differenze di comportamento di due popolazioni contrapposte (esposti e non esposti) con ciò stabilendo la relazione fra una esposizione (ad esempio ad amianto) ed una malattia (ad esempio mesotelioma). Ma il singolo individuo non corrisponde a un'intera popolazione; può sviluppare la malattia in tempi e modi anche molto diversi da quanto stabilito da uno studio epidemiologico, che in genere si riferisce alle medie. Ogni singolo individuo reagisce a modo suo agli stimoli esterni, la sua reazione dipenderà largamente dal suo corredo genetico, che è diverso per ogni singolo individuo.

A questa obiezione risponde in questo volume Paolo Ricci con il contributo *Dall'epidemiologia al singolo: causalità generale e causalità individuale* e ha, a suo tempo, risposto anche una sentenza di Cassazione, la sentenza Franzese (2009), che distingue tra la "probabilità statistica che attiene alla verifica empirica della misura di frequenza relativa nella successione degli eventi e la probabilità logica, o credibilità razionale, che sostiene un processo induttivo e contiene la verifica, sulla base dell'evidenza disponibile, dell'attendibilità dell'impiego della legge statistica per il singolo evento". Questa sentenza afferma che l'epidemiologia fornisce la legge di copertura, alla luce della quale vengono giudicati i casi singoli. La sentenza è stata emessa a Sezioni riunite della Cassazione, perciò ha valore di legge. Nella scienza non c'è mai nulla di assolutamente certo, il dubbio è il motore principale delle sue scoperte; non può esistere perciò una dimostrazione scientifica che abbia certezza assoluta. La prova valida per i tribunali dovrebbe perciò essere il raggiungimento della probabilità logica o credibilità razionale. Purtroppo questo criterio in tribunale viene spesso trascurato, o applicato in modo difforme per la difesa e per l'accusa: la prova presentata dall'accusa deve essere inattaccabile, le tesi della difesa possono solo essere probabili dal punto di vista logico, oppure, come vedremo, accettate sulla base del prestigio di chi le presenta.

In ogni caso oggi l'epidemiologia è unanimemente considerata il principale strumento per verificare quella che in tribunale è definita legge di copertura. Questa legge può avere i caratteri di una legge universale, se è valida per tutti i soggetti esaminati, può avere i caratteri di certezza giuridica – cioè, un'elevata probabilità logica di corrispondere a verità – e solitamente è utilizzata proprio per giudicare i singoli casi. L'epidemiologia esamina la relazione fra due o più osservazioni. Ne è un esempio la relazione fra esposizione ad amianto e mesotelioma. Sono le indagini epidemiologiche di Wagner e Selikoff per primi, quelle di Hill, Peto e Doll in seguito, e infine di migliaia di ulteriori

indagini ad aver stabilito questa relazione, che ha quasi i caratteri di una legge universale, anche se le probabilità di ammalarsi per ogni singolo individuo cambiano a seconda delle modalità di esposizione. Se essa è modesta, le probabilità che producano un mesotelioma sono modeste (l'amianto non ha soglia di innocuità) perciò occorre un gran numero di esposti per poter riscontrare un caso di mesotelioma. Al contrario, quando siamo di fronte a una esposizione professionale la probabilità di riscontro della malattia è elevata, o elevatissima. La tabella I, ricavata da una pubblicazione dell'Health Effect Institute Asbestos Research (1991) spiega il concetto: una bassissima esposizione (all'aperto, nelle città ma anche in campagna, fibre di asbesto libere si trovano ovunque) comporta un rischio di 4 casi di mesotelioma ogni milione di esposti. Il numero di casi aumenta col crescere della esposizione cumulativa fino ad arrivare al 20% dei lavoratori nelle esposizioni professionali più intense. Ciò giustifica la nota espressione utilizzata da Peto: "L'incidenza del mesotelioma fra la popolazione è così bassa, che ogni singolo caso ritrovato fra gli esposti per motivi professionali può essere tranquillamente attribuito all'esposizione lavorativa". La tabella deriva dalla cosiddetta "valutazione del rischio", cioè della probabilità di ammalarsi a causa di differenti esposizioni ad amianto.

Condizioni esposti	Morti premature di cancro per milione di esposti
Esposizione continua per tutta la vita fuori casa	
0,00001 f/ml dalla nascita (rurale)	4
0,00001 f/ml dalla nascita (città)	4
Esposizione in una scuola contenente ACM (materiali con amianto compatto) dai 5 ai 18 anni (180 giorni/anno, 5 ore al giorno)	
0,00002 f/ml (media)	6
0,002 f/ml (alta)	60
Esposizione in luogo pubblico contenente ACM età da 25 a 45 anni (20 giorni/anno, 5 ore al giorno)	
0,0002 f/ml (media)	4
0,002 f/ml (alta)	40
Esposizione occupazionale dai 25 ai 45 anni (20 giorni l'anno, otto ore al giorno)	
0,1 f/ml (livello corrente di esposizione occupazionale)	2.000
10 f/ml (esposizione occupazionale storica)	200.000

Tabella 1. Fonte: Asbestos Research. Asbestos in public and commercial buildings. Health Effects Institute (HEI) – Asbestos Research. Cambridge (MA), 1991.

Dalla nota e illustre rivista scientifica *Epidemiologia e Prevenzione*, cito un estratto del documento ufficiale dell'Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE): "La valutazione del rischio individuale per i soggetti esposti applica, in modo analogo, le evidenze sulla stima del rischio a livello di gruppo, utilizzando le varie misure epidemiologiche che esprimono la relazione esposizione-effetto

a livello di popolazione. Tali misure epidemiologiche sono pertanto configurabili come le misure 'centrali' applicabili alla popolazione studiata e a popolazioni simili e, su un piano di probabilità, ad ogni individuo a esse appartenente".¹²

Dunque anche l'associazione degli epidemiologi italiani afferma che la epidemiologia si applica a ogni singolo individuo, ovviamente a patto di trasferire al singolo caso le conoscenze acquisite dagli studi di popolazione. D'altronde tutti gli studi epidemiologici hanno lo scopo di cercare informazioni che siano utilizzabili dalle singole persone; e ciò avviene quotidianamente in campo clinico per la validazione dei farmaci e nel campo dello studio delle malattie, nella ricerca di associazioni con fattori ambientali o rischi lavorativi. Ogni associazione statisticamente significativa viene applicata ai singoli individui, ovviamente previa verifica, su ogni singolo, della presenza dei sintomi o delle caratteristiche messe in evidenza dalla ricerca epidemiologica. Un caso particolare è quello per cui i risultati di una ricerca descrivono una legge universale, cioè una scoperta scientifica che vale per tutti o per tutte le persone che possiedono determinate caratteristiche, come ad esempio l'anticipazione della malattia negli esposti ad alte dosi di fibre respirabili, rispetto a individui esposti a dosi più basse. Avendo i caratteri di una legge universale (per i malati), essa vale per ogni singolo individuo affetto dalla malattia. Quel che varia è soltanto la lunghezza temporale dell'anticipazione.

D'altro canto, lo stesso passaggio dalla legge di copertura al singolo individuo si ha anche per altri tumori; emblematico il caso del fumo che causa il tumore del polmone. In questo caso, le difese attribuiscono tranquillamente al singolo fumatore, come causa del tumore, il fumo. Il rapporto tumore polmonare/fumo è dato per scontato per ogni singolo fumatore, perfino in modo eccessivo, per esempio quando il fumatore è esposto anche ad altre sostanze cancerogene per il polmone, come per l'appunto l'amianto. Quest'ultima causa viene ignorata. Al contrario della logica, vengono attribuiti all'amianto soltanto i rari casi di tumore al polmone in non fumatori (vedi sentenza Montedison di Mantova, n. 32860/2021 Terza Sezione Penale Corte di Cassazione). Ma è ormai pacificamente accertato che fumo e amianto, nel causare il tumore polmonare, si potenziano a vicenda, con effetto moltiplicativo.

La teoria multistadio

La teoria multistadio viene applicata ad ogni tumore solido, quindi anche al mesotelioma. Praticamente tutta la letteratura medica, con singole eccezioni che non spostano il consenso della comunità scientifica, concorda con questa teoria, precisando che essa si è modificata alla luce delle conoscenze sullo sviluppo del cancro; nessuna nuova acquisizione è però incompatibile con essa, una volta introdotte le opportune modifiche. È una pietra miliare degli studi e delle ricerche sul cancro; nasce dall'osservazione dei primi studi epidemiologici sui tumori solidi, soprattutto del tumore più frequente, il cancro del polmone. Una delle osservazioni alla base della teoria è la mancanza di correlazione fra incidenza ed età. Esiste invece un costante rapporto fra incidenza e dose cumulativa, cioè con la esposizione alla dose cui il soggetto è stato esposto per tutta la sua vita. Prima di questa teoria, si credeva che il cancro derivasse da modifiche somatiche legate all'età, ad esempio a diminuzione dell'immunosorveglianza.¹³ Sostanzialmente, era ritenuto una malattia della vecchiaia, perciò con una forte influenza dovuta all'età.

La teoria multistadio è adottata dai pionieri dello studio del rapporto fumo/cancro polmonare, Selikoff, Doll Armitage. Viene elaborato un modello matematico in grado di predire l'andamento del tumore, che dipende dalla dose e dal tempo di esposizione elevato alla seconda o terza potenza.

Anche il modello elaborato successivamente da Newhouse e Berry si adatta perfettamente alla teoria.¹⁴ Le difese utilizzano argomenti anche differenti fra loro, ma con l'unico obiettivo di depotenziare le conseguenze che deriverebbero, in sede giudiziaria, dall'accettazione della teoria. Per prima questa considerazione: se l'incidenza aumenta con la dose, ogni breve periodo di esposizione dà il suo contributo alla comparsa della malattia (tumore al polmone o mesotelioma), come ai suoi tempi ha dimostrato la relazione fra fumo di sigarette e cancro polmonare.¹⁵

Gli argomenti sostenute dalle difese possono così essere elencati:

- Lo schema proposto da IARC (multistadio non lineare) è superato dalle scoperte che dimostrano la presenza di numerosissime mutazioni cromosomiche delle cellule tumorali.
- Le fasi del multistadio sono solo due: iniziazione e induzione.
- Nessuno può osservare e conoscere la fase di "induzione" della malattia, il periodo che va dalla prima alterazione cellulare fino alla formazione della prima cellula cancerogena totipotente, e che dipende da fenomeni a livello molecolare;
- Le dosi inalate dopo la fine dell'induzione non hanno alcun effetto.
- La relazione inversa fra dose e latenza non esiste, cioè non è corretto che la latenza non si riduca all'aumentare della dose di esposizione

Sarebbe troppo lungo contestare una alla volta, la miriade di obiezioni e dubbi che le difese hanno introdotto nei procedimenti penali. Perciò ne contesterò solo alcune.

Nel procedimento penale contro la ditta Fibronit, i periti del giudice, Violante e Apostoli affermano che la teoria multistadio è sorta negli anni '40, ma dal '70 è abbandonata perché sostituita dalla scoperta che il cancro è legato alla comparsa di mutazioni genetiche; oggi quindi sarebbe universalmente accettata la cosiddetta teoria genetica, nota come teoria *multistep*. Curioso: *multistep*, che letteralmente significa molti gradini, viene comunemente tradotto in italiano come multistadio.

Il professor Pira, invece, sostiene che la teoria multistadio è ormai superata perché la cancerogenesi non è un processo lineare. Contesta anche lo schema di un processo non lineare adottato dalla IARC, l'agenzia dell'OMS per lo studio del cancro, perché, afferma, lo schema presentato è ormai invecchiato, e si sono moltiplicate le conoscenze su numerosissime alterazioni del corredo genetico che sono presenti nel tumore. Corollario di questa affermazione è che il mesotelioma si comporta diversamente dagli altri tumori, unico e solo, per ragioni che non abbiamo ancora sentito spiegare (ma si sa, come abbiamo visto, i professori non devono motivare le loro affermazioni, lo dicono loro, che sono per l'appunto professori, e tanto basti). I difensori osano l'impensabile, anche contestare l'Istituto più autorevole del mondo, forse per la sicurezza acquisita dal fatto che in molti processi, nonostante le fantasiose affermazioni che utilizzano, ottengono comunque l'assoluzione dei loro assistiti.

Alcuni pensano che la teoria multistadio sia ormai morta e sepol-

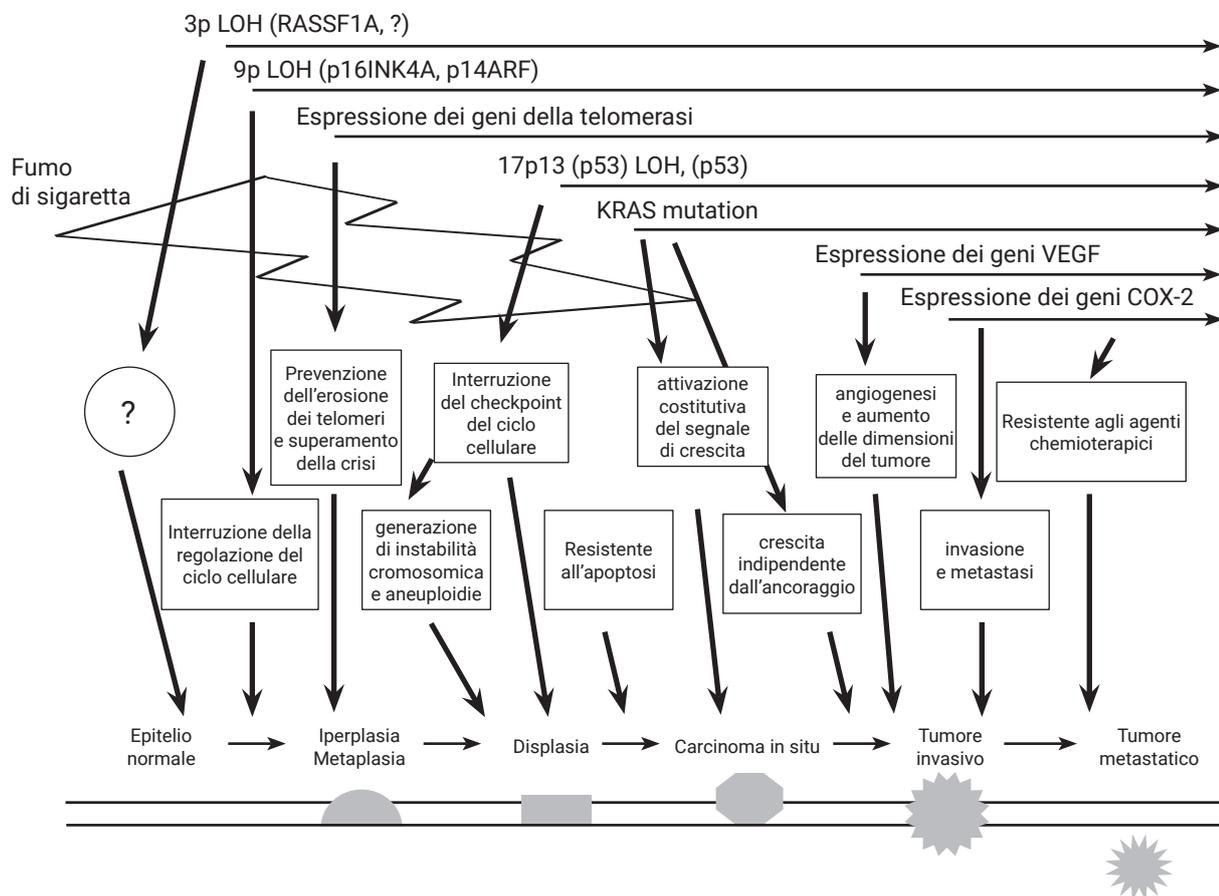


Figura 1. Accumulo di alterazioni nel processo di cancerogenesi multistadiale del carcinoma polmonare (modificato da ref. 16).

ta, altri che essa valga per gli altri tumori solidi, ma non per i mesoteliomi. In realtà la teoria multistadio, pur cambiando molti parametri, si è ben adattata alle nuove scoperte, rimanendo peraltro sempre valido strumento di comprensione dei meccanismi della cancerogenesi e mantenendo l'essenziale delle sue affermazioni, e cioè il fatto che la formazione dei tumori, compreso il mesotelioma, è un processo a più stadi, o tappe che dir si voglia, ed è molto lungo, influenzato nel suo percorso da molti fattori, il più importante dalla quantità di amianto respirato nell'arco di una vita, la cosiddetta esposizione cumulativa, specie se si lavora (come si lavorava) senza alcun mezzo di protezione personale.

Il modello elaborato da Osada e Takahashi nel 2002¹⁶, precedente al modello IARC è riferito al polmone, ma, come abbiamo visto, lo sviluppo del mesotelioma segue le stesse tappe. A conferma della validità del modello multistadio, ricordo che sono stati individuati casi di mesoteliomi in situ (si veda Udienza del 28/06/2021 Corte d'Appello di Lecce). Carcinomi rimasti anche per molto tempo senza modificarsi o invadere ulteriormente i tessuti. Esattamente uno stadio, preceduto e seguito dagli altri stadi.

Il prof. Pira argomenta che il modello citato, come tutti i modelli matematici, e i risultati delle indagini epidemiologiche, hanno bisogno di una verifica biologica, di una conferma che nel caso del mesotelioma non esiste. Di conseguenza, il modello multistadio è opinabile.

In realtà i supporti biologici non mancano, come – ad esempio – quelli riportati nella deposizione della professoressa Irma Dianzani al processo Eternit bis di Novara (20 dicembre 2021). “Vero che il meccanismo di azione ipotizzato dovrebbe essere confermato, ma non sempre è possibile. Nella scienza una teoria viene testata più volte, ed è accettata finché funziona. Alla prima divergenza fra teoria e nuovi dati disponibili, la teoria viene modificata o abbandonata. La teoria multistadio forse sarà abbandonata in futuro, ma per ora funziona, cioè spiega tutte le rilevazioni sperimentali effettuate fino ad oggi. Anzi, recentemente, due filoni scientifici, la epigenetica e la biologia molecolare, hanno di molto ampliato le conoscenze sullo sviluppo del cancro in generale e del mesotelioma in particolare. Per spiegarlo, faccio largo ricorso alla perizia della professoressa Irma Dianzani, nel corso del processo contro l'Eternit di Casale Monferrato. Irma Dianzani cita a sostegno della sua relazione, due testi scolastici, riferimento in tutto il mondo dei laureandi e specializzandi in medicina: *The Biology of cancer* di Robert A. Weimberg e Harrison, e *Principles of internal medicine*, di Jameson, Fauci, Kasper, Hauser, Longo e Loscalzo. Il cancro è una malattia della cellula, che perde il controllo (che esiste nelle cellule normali) che limita la proliferazione cellulare e regola la morte cellulare. Le cellule tumorali sono definite tali quando hanno acquisito alcune caratteristiche specifiche”. Le fasi sotto descritte sono riprese dalla deposizione di Dianzani.

Lo sviluppo del cancro

“Una cellula normale diventa neoplastica a seguito di una serie di alterazioni della funzione dei suoi geni.

Queste alterazioni possono essere genetiche (dovute a modificazioni del DNA trasmissibili alle cellule figlie: mutazioni) oppure possono essere epigenetiche (senza modificazione del DNA).

Di conseguenza, la cellula cambia il suo comportamento e anche la sua forma, si duplica continuamente, non va incontro alla morte, ed invade organi e tessuti, causando gravi danni al loro funzionamento fino alla morte del paziente.

La prima mutazione iniziante conferisce un vantaggio proliferativo alla cellula che la subisce. Si forma un clone di cellule che contengono tutte la stessa variante (prima espansione clonale). Qualunque di queste cellule proliferanti può sviluppare una seconda mutazione, che le dà un ulteriore vantaggio (seconda espansione clonale) e così via. (Weinberg Garland, *Science*, 2014).

La cancerogenesi non è riconducibile a una semplice successione lineare dei cloni, ma a una diversificazione dinamica di più cloni. Via via che il tumore procede nella sua evoluzione, l'instabilità genetica fa sì che ciascuna cellula possa sviluppare nuove mutazioni che, se favorevoli, provocano la produzione di un nuovo clone. La massa del tumore risulta così costituita da settori distinti, dominati da singoli subcloni, diversi geneticamente e come comportamento. Le mutazioni della cellula sono schematicamente di due tipi: mutazioni *passenger* e mutazioni *driver*. Le prime non hanno sovrappiù importanza e non danno luogo a mutamenti importanti della cellula. Le *driver* causano proliferazione delle cellule perché colpiscono geni che hanno un ruolo importante nel controllo della proliferazione cellulare:

- Gli oncogeni inducono la proliferazione: funzione di acceleratore.
 - Gli oncosoppressori inibiscono la proliferazione: funzione di freno.
- Negli oncogeni la mutazione *driver* schiaccia l'acceleratore a tavola: aumento della proliferazione. Negli oncosoppressori la mutazione *driver* distrugge il freno: aumento della proliferazione”.

Naturalmente queste brevi note, tratte dalla relazione di Dianzani, sono una spiegazione molto semplificata del processo cancerogeno, ma chiariscono l'essenziale. Va aggiunto che fra gli *hallmark*, oltre alla instabilità genetica, assume un ruolo importante l'infiammazione, che non è una mutazione genetica, ma semmai può essere assimilata ad uno stimolo epigenetico, cioè ad una modifica dell'ambiente che cambia l'espressione dei geni (l'effetto, il comportamento) senza mutazioni. Comunque sia, l'infiammazione ha un effetto caratteristico: accelera la crescita del tumore.

Si può, da questa pur breve descrizione, stabilire quando inizia la cancerogenesi o l'induzione, dicono le difese? Se seguiamo un procedimento logico, direi proprio di sì. Ovviamente occorre essere stati esposti per un certo periodo, per raggiungere la concentrazione di fibre che innesca il processo cancerogeno. Quindi, tale responsabilità risale alla prima esposizione, che ha determinato l'inizio della deposizione di asbesto nel polmone, la quale agirà assieme all'asbesto depositato successivamente, fino a raggiungere una concentrazione sufficiente ad avviare il processo cancerogeno (da quantità infinitesimali a concentrazioni notevoli, dipende dalla sensibilità dei soggetti. L'amianto, purtroppo, ha questa caratteristica: si accumula nel tessuto polmonare e lì resta, per un lunghissimo periodo di tempo. Possiamo quindi ignorare, al fine dell'attribuzione di responsabilità, il momento preciso dell'inizio dell'induzione, che comunque seguendo la logica dei consulenti delle difese, sarà con tutta probabilità, molto vicino all'inizio dell'esposizione.

Gli studi più recenti vanno ancora oltre, perché affermano che la cancerogenesi nel caso del mesotelioma inizia ancora prima della prima mutazione cellulare: inizia con alterazioni del tessuto extracellulare a causa di mutazioni epigenetiche. È un intero tratto di tessuto della pleura che si altera a causa dello stimolo epigenetico (per esempio l'infiammazione), cioè della modifica dell'ambiente in cui è immerso il tessuto.

Un altro argomento portato avanti dalle difese riguarda una caratteristica tipica del multistadio, la caratteristica che sostituisce il rapporto incidenza/età con il rapporto dose/risposta. Evidente l'interesse della difesa: una crescita parallela della dose cumulativa con il numero di casi di mesotelioma implica che ciascun periodo di tempo, pur minuscolo che sia, ha il suo effetto; perciò tutti i dirigenti succedutisi nel tempo avrebbero la loro responsabilità, tanto maggiore quanto maggiore il periodo nel quale erano in carica.

Opinioni influenzate da conflitti di interesse

L'obiezione mossa dalle difese si fonda sull'assenza, nella maggioranza dei casi studiati, di misure della concentrazione in aria di asbesto, per cui molti studi epidemiologici si fondano sulla durata della latenza convenzionale, cioè del periodo che va dalla prima esposizione alla diagnosi. Con ciò, affermano che la dose non c'entra niente con l'incidenza, se non molto meno del tempo; infatti nella famosa formula di Peto e Doll, che ha esattamente predetto l'andamento nel tempo dei casi di mesotelioma, il tempo è elevato alla terza potenza, mentre la dose no. Il prof. Pira va oltre. Mi limito ad illustrare la sua tesi, presentata per la prima volta (a quanto mi risulta) al processo svoltosi a Milano per la morte di 15 lavoratori causate dall'amianto presso l'Alfa Romeo di Arese, nel giugno 2016. In una serie di grafici il professore mette in ordinata la durata dell'esposizione, e in ascissa la latenza; traccia una linea rossa che dovrebbe segnare i casi in cui la durata è uguale alla latenza. L'autore non parla di incidenza, conclude infatti che all'aumentare della durata non è possibile che diminuisca la latenza. L'affermazione è sicuramente vera se assumiamo che la durata rappresenti la dose, ma conferma solo che la durata non necessariamente rappresenta la dose, che dipende dalla concentrazione delle fibre in aria e quindi, nella stessa unità di tempo, può variare di molto.

Siccome la durata, quando mancano analisi di concentrazione in aria dell'amianto, negli studi epidemiologici viene presa come succedanea alla dose, il gioco è fatto: a un aumento dell'esposizione (intesa come durata e non anche come dose) non corrisponderebbe riduzione della latenza. Va precisato che la latenza va dall'assunzione alla diagnosi, mentre la durata va dall'assunzione alle dimissioni. Nelle indagini effettuate sul caso, con uomini veri e non con numeri inventati, la diagnosi viene fatta molto dopo la pensione, perché la latenza in media è anche più lunga di 40 anni e la durata è sempre solo una parte del tempo che caratterizza la latenza. I casi diagnosticati precocemente sono presenti ma rari. La coincidenza della diagnosi con il momento esatto delle dimissioni non l'ho mai vista.

Il famoso epidemiologo Austin Bradford Hill diceva che se i risultati di uno studio epidemiologico cozzano con tutte le conoscenze note, è meglio non considerarli. Ma questo non preoccupa i periti delle difese; i loro grafici dimostrerebbero che una durata del lavoro (presa come succedanea della dose) più lunga fa meno casi di malattia di una più corta (l'incidenza diminuisce con la dose), mentre l'aumento di latenza, che ha durata più lunga, corrisponde a un aumento di incidenza. Visto che la durata è una parte della latenza, essa farebbe contemporaneamente prima diminuire (fino al momento delle dimissioni) e poi aumentare (dopo le dimissioni) l'incidenza. In realtà il gioco dei periti è di non parlare direttamente di incidenza, ma di concludere che all'aumentare della durata non è possibile che diminuisca la latenza. È evidente che con

la latenza aumenti l'incidenza, ma soltanto per latenze inferiori a 40 anni; dopo diminuisce. L'incidenza aumenta anche parallelamente alla durata dell'esposizione come con la durata della latenza.

Un ultimo esempio riguarda un'altra caratteristica delle esposizioni ad amianto: l'accelerazione, che è trattata in questo *Quaderno* dagli interventi di Barone Adesi (Il documento dell'Associazione italiana di epidemiologia sugli effetti dell'amianto sulla salute), Capocaccia-Gatta (Esposizione e accelerazione dell'evento), e Duca (Analisi del tempo all'occorrenza di un evento). Ci limiteremo a ricordare che si tratta di un fenomeno ben noto in letteratura; all'aumentare della dose non soltanto aumenta l'incidenza delle malattie (il numero di casi), ma si assiste a una accelerazione della comparsa di nuovi casi, rispetto alla velocità con cui compaiono a livelli più bassi di esposizione. In parole povere, se fra gli operai esposti a 10 fibre/ml in 20 anni si manifestano 50 casi di mesotelioma, fra gli operai esposti a 100 fibre/ml nello stesso periodo se ne manifestano molti di più, ipotizziamo 80 casi (ovviamente i numeri sono solo un esempio, non corrispondono a quanto verificato nella realtà, che mostrerà il fenomeno, ma con numeri diversi). Si dice che la comparsa dei mesoteliomi accelera con la dose.

Una ricerca di Dario Consonni et al., dimostra che l'accelerazione varia dai 7 ai 10 anni.¹⁷ Il calcolo è elaborato sui dati dei registri del mesotelioma della Lombardia e del Piemonte, tenendo conto della differenza fra uomini e donne. Le donne ritenute meno esposte si ammalano più tardi dei maschi.

Una recente pubblicazione sull'accelerazione¹⁸ così conclude: "Il tempo di accelerazione (AT) è stato stimato a diversi valori di TSFE (Tempo dalla prima Esposizione). Al livello più elevato di esposizione cumulativa rispetto al più basso, per i tumori maligni della pleura l'accelerazione era pari a 16,9 anni se il TSFE era di 20 anni, e a 33,8 anni se il TSFE era di 40 anni. In altre parole, l'accelerazione può essere maggiore di 33 anni. Nei casi limite il mesotelioma compare 33 anni prima negli esposti a concentrazioni di fibre di amianto più elevate".

Conclusione degli autori: "L'attuale studio ha osservato una marcata anticipazione dei tassi di mortalità dopo l'esposizione all'amianto per cancro ai polmoni e mesotelioma pleurico, nonché per la mortalità totale".

La corrispondenza fra un aumento dell'incidenza e una accelerazione della malattia è illustrata nei testi di epidemiologia (si veda p.es. Rothman et al. *Modern Epidemiology* Williams & Wilkins, 2008). È stato anche osservato in studi sperimentali della carcinogenesi negli animali.¹⁹ È stato sottolineato: "L'inappropriatezza del tentativo di distinguere fra insorgenza anticipata e aumento dell'incidenza è particolarmente rilevante per i tumori con tasso di incidenza che aumenta stabilmente con l'età. Tali tumori includono la maggioranza dei tumori umani e la maggioranza dei tumori animali causati da esposizione cronica".²⁰

Nei suoi articoli,^{9,10} Zocchetti così definisce l'anticipazione: "Si supponga di osservare due gruppi, composti da 100 soggetti ciascuno, in tutto uguali tranne che per la presenza (in uno dei due) di una esposizione nociva. Si ipotizzi che la esposizione si traduca in un rischio di mortalità totale (a prescindere da specifiche patologie) doppio negli esposti rispetto ai non esposti (RR = 2) e si seguano i due gruppi fino all'esaurimento (per decesso) di entrambi. Al termine della osservazione avremo quindi 100 decessi in ciascuno dei due gruppi: non ci saranno, pertanto, più casi nel gruppo degli esposti rispetto ai non esposti. Come viene esercitata, allo-

ra, l'azione nociva della esposizione (unica causa in gioco avendo eguagliato i due gruppi per tutti gli altri fattori)? Negli esposti i decessi avverranno prima: ecco l'accelerazione (anticipazione) dei tempi all'evento."

L'accelerazione e l'incidenza sono un fenomeno unico, o si tratta di due fenomeni differenti e contrapposti? In altre parole, esistono due ipotesi: accelerazione e aumento di incidenza sono lo stesso fenomeno, visto da due punti di vista differenti oppure si tratta di due fenomeni differenti, se è vero l'uno, l'altro è falso? Nel Position Paper della Società Italiana di Medicina del lavoro²¹ si può leggere questa frase: "Il legame però, tra aspetti individuali ed aspetti epidemiologici nella tematica della anticipazione-accelerazione segnala che sono presenti due differenti posizioni: i sostenitori della esistenza di una relazione tra esposizione (ad amianto) ed anticipazione della patologia ed i critici della esistenza di tale relazione e dell'esistenza stessa dell'accelerazione." Questo Position Paper cita Geoffrey Berry²² (noto epidemiologo australiano) e la terza Consensus Conference come favorevoli alla prima ipotesi e Zocchetti (responsabile del Servizio di epidemiologia della Regione Lombardia) come favorevole alla seconda ipotesi.

Di seguito esaminiamo le due ipotesi. La terza Consensus Conference illustra il concetto con lo schema mostrato in figura 2. Nelle ordinate sono riportate le incidenze e nelle ascisse il tempo. Le due coorti sono osservate per 40 anni. In questo periodo di tempo il numero dei casi di tumore aumenta (incidenza). Le due curve mostrano l'andamento nel tempo dell'incidenza. La figura può essere letta sia in verticale sia in orizzontale. Le rette verticali mostrano che l'incidenza della coorte dei più esposti è più elevata di quella dei non esposti. La differenza fra le due incidenze aumenta con il tempo.

La lettura in orizzontale (rette parallele all'ordinata) mostra che la stessa incidenza viene raggiunta prima dalla coorte più esposta; nella figura l'incidenza dopo 30 anni circa dei più esposti viene raggiunta nei meno esposti dopo 40 anni. La differenza (10 anni circa) è l'anticipazione. Le due curve sono tratte dallo studio dell'andamento dei casi di tumore polmonare di due coorti esposte a sostanze cancerogene: più è alta la concentrazione del cancerogeno, prima si manifestano i casi di tumore.

Dico subito che nella comunità scientifica esiste un solo autore^{9,10} che nega l'esistenza dell'accelerazione, mentre sono innumerevoli gli articoli che parlano del fenomeno dell'accelerazione, o AFT (ac-

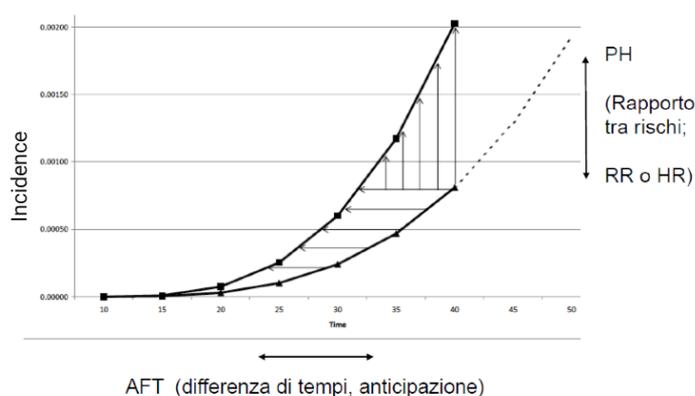


Figura 2: Anticipazione e aumento della frequenza di malattia con l'aumento dell'esposizione sono aspetti inscindibili dello stesso fenomeno. Fonte: III Consensus Conference, Bari 2015.

celerazione del tempo all'evento), la cui base scientifica viene spiegata in questo volume dai già citati interventi di Barone Adesi, Capocaccia-Gatta e Duca.

L'andamento è identico per le persone che fumano e sviluppano un tumore polmonare, e per le persone esposte ad amianto, che contraggono un mesotelioma. Carlo Zocchetti, non è d'accordo, scrive che l'accelerazione e l'incidenza non sono affatto collegate, lo dimostra il fatto che non possono essere distinte l'una dall'altra. O è vera l'una, o è vera l'altra, ma nessuna riesce a distinguere la vera dalla falsa. Solitamente, se un fatto non si distingue da un altro, l'interpretazione logica è che siano la stessa cosa. Se fossero diversi, dovrebbe per forza esserci qualche differenza. Si tratta dello stesso fenomeno visto da due punti di vista.

Zocchetti ha un'altra critica al lavoro di Berry, la seguente: applicando la formula di Berry a forti fumatori, con rischio relativo molto alto rispetto ai non fumatori (Rischio Relativo = 3,10 o 15) e aggiungendo alla data di morte il tempo di accelerazione, calcolato con la distribuzione di Weibull,²³ si scopre che i maggiori esposti sarebbero sopravvissuti fino a 116 anni (caso estremo RR=15), cosa che rende improponibile l'applicazione della formula. Zocchetti non ignora che Berry non considera possibile applicare la distribuzione di Weibull per decessi calcolati oltre 75 anni. Perciò Berry ha calcolato soltanto i deceduti fino a 75 anni e ha lasciato in bianco tre caselle perché, aggiungendo alla data di morte il tempo di anticipazione, la morte stessa sarebbe avvenuta oltre gli 80 anni. La ragione è presto detta: è difficilissimo che un uomo con cancro al polmone sopravviva oltre gli 80 anni; dopo quell'età prevalgono le cause alternative di morte, ad esempio un ictus. D'altro canto sempre le indagini epidemiologiche di mortalità tagliano i risultati (*cut off* in inglese) sopra gli 80 anni. Quasi tutti i malati muoiono prima. Dopo gli 80 anni le cause alternative di morte prevalgono, e modificano i risultati dei calcoli riferiti al fenomeno da studiare.

La critica di Zocchetti non può essere interpretata come la prova che l'accelerazione (o l'anticipazione) e l'aumento del numero di casi siano due fenomeni differenti, che non possono essere presenti contemporaneamente, e che l'accelerazione non esiste perché porterebbe a risultati assurdi. Il *cut off* a 80 anni è comune a tutte le indagini epidemiologiche e nessuno si sogna di criticarlo, per le ragioni appena spiegate.

Solo una percentuale minoritaria degli esposti sviluppa un mesotelioma (massimo il 5-10%); per questa percentuale l'anticipazione è la causa dell'aumento del tasso di incidenza, e per costoro ha i caratteri di una legge universale. Tutti i malati ad alte dosi hanno la data della diagnosi anticipata rispetto ai meno esposti. La relazione tra dose e incidenza è fondata su una legge di tipo probabilistico, nel senso che non tutte le persone esposte al fattore causale sviluppano la malattia, ma quanto è maggiore l'esposizione, tanto più aumenta la frequenza tra gli esposti e la probabilità per il singolo esposto di contrarre la malattia. Tenuto conto che applichiamo il modello dell'anticipazione soltanto alle persone che hanno contratto la malattia, si può affermare che esso è valido per ogni singolo caso di mesotelioma. Per ogni singolo individuo è possibile calcolare la sopravvivenza, sulla base di un esame controfattuale che risponde alla domanda: cosa sarebbe accaduto se il soggetto non fosse stato esposto?

Data questa relazione la legge che prevede con l'aumento di incidenza la riduzione del tempo di sopravvivenza libero da tumore (altro aspetto della latenza) è matematica e deterministica e quin-

di ha le caratteristiche di una legge universale. L'aumento del tasso di incidenza equivale a un anticipo dell'età di sviluppo di malattia per coloro che si ammalano. Nel caso dei mesoteliomi maligni, si tratta di un'anticipazione considerevole, tipicamente misurabile in anni. La già citata pubblicazione di Consonni e al.¹⁷ ha paragonato la differenza di frequenza dei casi di mesotelioma fra le donne e gli uomini in Piemonte e Lombardia, presupponendo che in media le donne siano meno esposte degli uomini. È stato verificato il RAP (Rate Advancement Period) che misura la velocità di crescita del tasso del mesotelioma. Gli uomini raggiungono lo stesso tasso di incidenza delle donne dai 7 ai 10 anni prima. Anche chi scrive ha pubblicato uno studio sulla anticipazione.²⁴ Lo studio riguarda la popolazione esposta alle emissioni di una centrale a carbone con patologie cardiovascolari e respiratorie. È stato possibile misurare, per ogni singolo soggetto, l'anticipazione media degli eventi negli esposti rispetto ai non esposti. Come dice Peto, l'aumento dell'incidenza è indistinguibile dall'anticipazione, e questo vale per la maggior parte dei tumori. Studi sulla carcinogenesi effettuata sperimentalmente sugli animali confermano questa corrispondenza.^{19,20}

Zocchetti si è dissociato da questa interpretazione dell'anticipazione. Egli afferma, correttamente, che la lettura verticale (l'incidenza) e quella orizzontale (il tempo) sono indistinguibili. Ne trae questa conclusione: “La indistinguibilità richiamata in precedenza sta ad indicare che non è possibile distinguere i due concetti: o si sceglie la lettura verticale (differenza di frequenze) o si sceglie la lettura orizzontale (differenza di latenze, o anticipazione), ma le due letture non possono essere intese come presenti contemporaneamente, come se si trattasse della osservazione di due fenomeni distinti fra loro (tasso più elevato e tasso anticipato).” Con ciò sostiene che le due letture non possono essere effettuate contemporaneamente, perché in questo caso si tratterebbe di due fenomeni distinti. Non si comprende l'affermazione; proprio perché si tratta di un unico fenomeno osservato da due diverse prospettive, le due letture coesistono. Se non coesistessero, allora sì che si tratterebbe di due fenomeni differenti.

Chiaramente l'affermazione richiederebbe una qualche spiegazione, piuttosto che un'asserzione apodittica. Infatti l'interpretazione più logica è che si tratti dello stesso fenomeno, osservato da due punti di vista differenti, perciò le due funzioni che lo caratterizzano sono presenti contemporaneamente. Zocchetti prosegue il ragionamento con cui intende dimostrare che l'anticipazione è un fenomeno impossibile. Per far questo ipotizza di verificare l'anticipazione con un esempio differente: quello degli infortuni sul lavoro. Sostituisce all'incidenza dei mesoteliomi fra i meno e i più esposti l'incidenza degli infortuni fra gli edili e fra i lavori agricoli, questi ultimi sicuramente esposti a rischio minore di infortunio rispetto agli edili. La differente natura degli infortuni rispetto al mesotelioma, che è una malattia che si protrae nel tempo, non potrebbe giustificare una accelerazione, ma siccome anche gli infortuni seguono la stessa legge, e sono fenomeni istantanei, allora anche per i mesoteliomi l'anticipazione non esiste. I presupposti di questo ragionamento sono fuorvianti: per Zocchetti, visto che l'infortunio è un fenomeno istantaneo, l'incidenza non può essere accelerata, di qui la confutazione delle conclusioni della terza conferenza di consenso. La curva di incidenza dei mesoteliomi è costruita su un fenomeno istantaneo: la data della diagnosi. Se pensiamo a una sola curva, è chiaro che non c'è variazione alcuna dell'accadimento, ma in realtà si paragonano due curve differenti. Anche per gli infortu-

ni, se avessero lo stesso andamento, crescente con l'età ovvero con il tempo di osservazione, varrebbe l'anticipazione: nelle aziende a rischio maggiore gli infortuni non sarebbero solo più numerosi, ma accadrebbero più precocemente. Una seconda osservazione riguarda le modalità con cui Zocchetti cerca di dimostrare il suo ragionamento: l'ipotesi da lui avanzata sull'andamento degli infortuni. Questa ipotesi è chiaramente affetta da un presupposto insostenibile: per costruire la curva degli infortuni, si stabilisce che essi abbiano un andamento simile all'andamento delle malattie a lungo decorso la cui frequenza aumenta costantemente nel tempo. Tuttavia l'andamento reale degli infortuni non è per nulla simile a quello presentato da Zocchetti. L'andamento degli infortuni non segue una curva logaritmica crescente col tempo dalla prima esposizione; a volte gli infortuni diminuiscono, a volte aumentano, oppure in predeterminate situazioni, hanno un andamento costante o oscillante nel tempo (si veda p.es. la serie storica di malattie e infortuni sul lavoro prodotta da INAIL <https://www.inail.it/cs/internet/attivita/dati-e-statistiche/statistiche-storiche.html>). L'interpretazione fornita da Zocchetti della curva di anticipazione (Fig. 2) non corrisponde in nessun caso alla osservazione sull'andamento degli infortuni, che frequentemente, ad esempio, sono causati da inesperienza e hanno maggiore frequenza in soggetti da poco assunti e con esposizione inferiore a persone esposte più a lungo. Oppure possono diminuire per l'introduzione di misure antinfortunistiche; più spesso hanno un andamento piatto, costante nel tempo; infine, frequente è un andamento a denti di sega, legato a fattori diversi intervenuti nel corso del tempo.

Esaminando il reale andamento degli infortuni in edilizia, ricavato dai dati INAIL, per gli anni 2011-2015 l'andamento è decrescente, esattamente il contrario di quello ipotizzato da Zocchetti. Si nota un andamento decrescente del 19,3% anche dal 2014 al 2018.

La conclusione è che il fenomeno dell'accelerazione dell'evento in relazione alla dose di esposizione alle sostanze cancerogene esiste e riguarda tutti gli esposti. Nelle patologie a incidenza crescente con il tempo, il rischio relativo e l'anticipazione descrivono lo stesso fenomeno. Un rischio relativo più elevato comporta una accelerazione più elevata. D'altro canto, anche senza ricorrere a calcoli statistici, questa è la giustificazione logica del fatto che soltanto nelle esposizioni più elevate i primi casi compaiono entro i dieci anni dall'esposizione.

Da ultimo riportiamo da Piergiorgio Duca²⁵ – e rimandiamo al suo contributo a questo *Quaderno* – un breve testo che descrive i due diversi approcci all'analisi degli stesso dato, il modello PH 'Proportional Hazard' e quello di 'Accelerated Failure Time' (AFT). Il modello PH analizza la relazione fra le covariate – le variabili che l'epidemiologo considera importanti per il fenomeno e fra esse l'esposizione al fattore di rischio in studio – e la variabile risposta; quindi stima l'effetto moltiplicativo di ciascuna variabile sul rischio di base, quale esso sia. I risultati delle due analisi, la stima di “hazard ratio (HR)”, o RR, nel caso PH, di “time ratio (TR)”, o RAP, nel caso AFT, dimostrano che entrambe sono modi per esprimere l'effetto dell'esposizione secondo metriche differenti.

Conflitti di interesse dichiarati: l'autore ha svolto attività di perito in molti processi penali per inquinamento e/o omicidio colposo, lavorando per conto delle parti lese (cittadini e/o operai e/o Pubblici Ministeri)

Bibliografia

1. Fisher R A. Smoking, the cancer controversy. Some attempts to assess the evidence, Oliver and Boyd, Edinburgh & London 1959.
2. Saracci R, Epidemiologia, «liaisons dangereuses» e sanità pubblica, E&P 2014;38(2):133-37.
3. Chiappino G, Nicoli E. Mesotelioma: aspetti medico-legali, in Minoia C, Scansetti G, Piolatto P, Massola A, L'amianto: dall'ambiente di lavoro all'ambiente di vita. Nuovi indicatori per futuri effetti, PIME 1997.
4. Magnani C, Fubini B, Mirabelli D, et al. Pleural mesothelioma: epidemiological and public health issues. Report from the *Second Italian Consensus Conference on Pleural Mesothelioma*, 2013 May-Jun;104(3):191-202.
5. Horel S. Cancer au travail: la Commission européenne complice de l'industrie, *Le Monde*, 24/2/2017.
6. Kathleen Ruff. Further evidence of asbestos impropriety at IARC, the World Health Organization's cancer agency, Right on Canada, Dec 23, 2013.
7. Milano G. Ricerca, il caso Boffetta e il conflitto di interessi, lettera 43, 13 Luglio 2014.
8. La Vecchia C, Boffetta P. Role of stopping exposure and recent exposure to asbestos in the risk of mesothelioma. *Eur J Cancer Prev* 2012;21(3):227-30.
9. Zocchetti C. Il mesotelioma e l'anticipazione degli eventi, *Med Lav* 2015, 106:431-46.
10. Zocchetti C. Aumento dell'esposizione e anticipazione degli eventi, *Med Lav* 2018,108,2017,197-208.
11. Negri E, Bravi F, Catalani S, Guercio V, Metruccio F, Moretto A, La Vecchia C, Apostoli P. Health effects of living near an incinerator: A systematic review of epidemiological studies, with focus on last generation plants *Environ Res* 2020;184:109305. doi: 10.1016/j.envres.2020.109305.
12. Barone Adesi F, Bruno C, Calisti R, Chellini E, Comba P, Consonni D, Fazzo L, Fedeli U, Forastiere F, Magnani C, Marinaccio A, Merler E, Mirabelli D, Ricci P, Terracini B, *Epidemiol Prev* 2020; 44(5-6):327-38. doi: 19191/EP20.5-6.A001.064.
13. Burnet M. Somatic Mutation and Chronic Disease, *Br Med J*. 1965 Feb 6;1(5431):338-42. doi: 10.1136/bmj.1.5431.338.
14. Newhouse M L Berry G. Predictions of mortality from mesothelial tumours in asbestos factory workers *Br J Ind Med*. 1976 Aug; 33(3):147-51. doi:10.1136/oem.33.3.147.
15. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors *Br J Cancer*. 2005 Feb 14;92(3):426-29. doi: 10.1038/sj.bjc.6602359.
16. Osada H, Takahashi T. Genetic alterations of multiple tumor suppressors and oncogenes in the carcinogenesis and progression of lung cancer *Oncogene* 2002;21:7421-34.
17. Consonni D, Migliore E, Barone-Adesi F, Dallari B, De Matteis S, Oddone E, Pesatori A C, Riboldi L, Mirabelli D, Mensi C. Gender differences in pleural mesothelioma occurrence in Lombardy and Piedmont, Italy, *Environ Res* 2019 Oct;177:108636. doi: 10.1016/j.envres.2019.108636.
18. Azzolina D, Consonni D, Ferrante D The working group, et al. Rate advancement measurement for lung cancer and pleural mesothelioma in asbestos-exposed workers *Thorax* Published Online First: 10 November 2022. doi: 10.1136/thorax-2021-217862.
19. Guess H A, Hoel D G. The effect of dose on cancer latency period *J Environ Pathol Toxicol*. 1977 Nov-Dec;1(2):279-86.
20. Peto R, Pike M C, Day N E, Gray R G, Lee P N, Parish S, Peto J, Richards S and Wahrendorf J 1980 Guidelines for Simple Sensitive Significance Tests for Carcinogenic Effects in Long-Term Animal Experiments. In *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, supplement 2: Long-term and Short-term Screening Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal, 311-346. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
21. Apostoli P, Boffetta P, Bovenzi M et al. Società Italiana di Medicina del Lavoro. Position Paper Amianto. *Med Lav* 2019;110(6):459-85.
22. Berry G. Relative risk and acceleration in lung cancer *Stat Med*. 2007 Aug 15;26(18):3511-17. doi: 10.1002/sim.2783.
23. Weibull W. A Statistical Distribution Function of Wide Applicability, *J. Appl. Mechanics*, Sept. 1951,293.
24. Crosignani P, Bai E. Valutazione dell'avanzamento di frequenza: un caso di studio. *Epidemiol Prev* 2018;42(5-6):344-50. doi: https://doi.org/10.19191/EP18.5-6.P344.103.
25. Duca P. Modelli di rischio e analisi di dati epidemiologici E&P 2020, 441(1) gennaio-febbraio,18-22. doi: https://doi.org/10.19191/EP20.1.P018.013.

Ricostruzione dell'esposizione occupazionale pregressa

Alessia Angelini*

*Ricercatrice, Istituto per lo Studio e la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze

Premessa

La ricostruzione dell'esposizione pregressa ad agenti cancerogeni, come l'amianto, risulta spesso un'operazione particolarmente complessa, anche in presenza di monitoraggi che, se non ben contestualizzati e in numero congruo, non permettono di descrivere realisticamente il profilo di rischio temporale dei lavoratori nei relativi luoghi di lavoro con sufficiente credibilità scientifica. Pertanto, è molto più appropriato modellare stime servendosi di parametri diversi a seconda del luogo di lavoro esaminato e delle mansioni svolte dai lavoratori. La dose cumulativa è l'indicatore più appropriato per descrivere l'esposizione subita da un soggetto, è uno dei parametri che generalmente occorre stimare a fini epidemiologici ed è richiesto nel più recente algoritmo ad oggi scientificamente valido, che consente, anche ai fini legali, di parcellizzare il contributo di rischio apportato da singoli periodi temporali di lavoro all'insorgenza del mesotelioma.

Ricostruzione dell'esposizione occupazionale pregressa

Quando un materiale tossico è presente in un posto di lavoro e vi è una ragionevole probabilità che i lavoratori ne entrino in contatto, questi devono essere considerati "esposti". L'uso del termine "esposizione" indica quindi il potenziale contatto, senza determinarne un livello di intensità. La determinazione *quantitativa* delle concentrazioni di sostanze tossiche, effettuata attraverso monitoraggi con strumentazione dedicata per il rilievo di un particolare inquinante, serve a tradurre la concentrazione in livelli di esposizione e, conoscendo la durata temporale dell'esposizione, si è in grado di stimare la dose cumulata dagli esposti¹ e di esprimerne il profilo di rischio temporale correlato a particolari ambienti di lavoro o lavorazioni effettuate. Nel caso di esposizioni pregresse a sostanze cancerogene, la dose cumulativa, quando sono disponibili le variabili che ne rendono possibile il calcolo, è ritenuta il migliore indicatore sintetico di esposizione anche se non consente di distinguere tra esposizioni a livelli elevati per brevi periodi di tempo e quelle prolungate a bassi livelli. Ad esempio, secondo questo modello un'esposizione ad 1 fibra/cc per 10 anni è equivalente a una esposizione a 10 ff/cc per 1 anno. In letteratura, con riferimento in particolare dell'amianto, è stata utilizzata, laddove possibile, l'esposizione cumulativa anche per il mesotelioma, perché in grado di rappresentare il fenomeno neoplastico in modo più coerente rispetto ai singoli indicatori utilizzati separatamente.

Nel caso di effetti cancerogeni la dose cumulativa è spesso ritenuta il più conveniente indicatore sintetico di esposizione. Nella letteratura sulla cancerogenicità, con riferimento anche in particolare

all'amianto, la dose cumulativa è stata utilizzata sistematicamente e ciò è avvenuto anche per gli studi sulla relazione quantitativa tra esposizione ad amianto e insorgenza del mesotelioma.

Nel caso di possibili esposizioni a sostanze classificate come cancerogene, la più recente normativa, D.Lgs. 626/94 prima e il vigente D.Lgs. 81/08, ha sempre adottato una linea di comportamento improntata alla massima cautela. In verità già nel 1956 il DPR 303 in vigore fino al 2008, i cui principi sono ripresi e riportati nel vigente D.Lgs. 81/08, prescriveva una serie di misure improntate sempre alla massima protezione, ispirandosi al principio di precauzione. Tale filosofia raggiungeva la sua massima espressione nel fatto che, in presenza di polveri di qualsiasi natura, si imponeva una serie di presidi preventivi e protettivi che limitassero al massimo il contatto con il lavoratore. Queste misure di protezione dovevano attuarsi indipendentemente dalla pericolosità della sostanza in uso, facendo vigere il principio che la mancata conoscenza degli effetti nocivi di tale sostanza sulla salute dei lavoratori non esenta dal doverla gestire come se lo fosse stata.

In Italia la legislazione non ha mai previsto, almeno fino al 1986 (Decreto Interministeriale del 16 ottobre 1986, integrazione al DPR 128/59) per le miniere e successivamente nel 1991 con il D.Lgs. 277, valori limite di soglia o livelli di azione di inquinanti *Threshold Limit Values (TLV)* nei luoghi di lavoro. Fino a quel momento ci si è sempre basati su affermazioni generali di principio, quali "i lavoratori non devono essere esposti alle polveri", pertanto la determinazione analitica degli inquinanti si è sviluppata solo recentemente, molto più tardi che in altri paesi.²

In Europa l'igiene industriale, con la quale si intende l'emissione di inquinanti di qualunque genere dagli impianti industriali e l'igiene del lavoro, che caratterizza l'impatto che gli inquinanti possono avere sui lavoratori, come l'epidemiologia che ne utilizza i monitoraggi, effettuati anche attraverso le misurazioni, nascono in Inghilterra, anche perché in questo paese si realizza, prima che altrove, la cosiddetta rivoluzione industriale con la costruzione di grandi impianti che impiegano decine di lavoratori intenti a svolgere le stesse mansioni e negli stessi ambienti. In merito fu proprio all'interno della cultura anglosassone che alla fine dell'800 fu coniato dal fisico ingegnere Lord William Kelvin l'aforisma "Se non si può misurare qualcosa, non si può migliorare".

Molti anni più tardi, durante il secolo scorso, in Inghilterra, ma anche negli USA furono sviluppati i cosiddetti TLV, valori di inquinanti tossici da non superare nei luoghi di lavoro. Naturalmente per determinarne la concentrazione era necessario procedere alla loro misurazione. Furono pertanto sviluppati strumenti per il loro campionamento e la lettura dei valori. In questi paesi, anche da un punto di vista giuridico, ci si affidò ai risultati delle "misure" per

esprimere giudizi sul nesso di causalità tra esposizione e malattia. I TLV furono, e in parte lo sono ancora oggi, stabiliti con una sorta di compromesso tra le necessità produttive e la tutela della salute dei lavoratori, ma senza avere la pretesa di tutelare la salute del 100 % delle maestranze, bensì la maggior parte di essi. Durante gli anni i TLV hanno subito variazioni dovute agli studi sugli effetti sanitari e in genere i valori si sono progressivamente ridotti. Nonostante il richiamato gap culturale dal pensiero anglosassone, sorprende che le cosiddette “indagini ambientali” in Italia, paese europeo che già discuteva di salute nei luoghi di lavoro, abbiano avuto un primo impulso solo dalla seconda metà degli anni '70 con l'inserimento nei contratti di lavoro di problematiche relative all'inquinamento indoor e l'istituzione dei Servizi di Medicina del Lavoro gestiti prima di propria iniziativa dai Comuni e dopo il 1981 dalle USL (i servizi di prevenzione furono istituiti con la legge di Riforma Sanitaria n. 833 del 1978). Anche i Servizi Aziendali attrezzati a tale scopo non avevano una diffusione capillare ed erano presenti soltanto in alcune delle maggiori aziende generalmente localizzate nel nord Italia. È doveroso ricordare che in particolare i casi di mesotelioma maligno che registriamo ancora oggi in Italia hanno subito l'esposizione ad amianto prevalentemente durante gli anni in cui era in vigore il DPR 303. Ma è altrettanto evidente che i TLV per l'amianto stabiliti in altri paesi erano troppo elevati per proteggere i lavoratori in particolare da questa patologia, tanto che con la Direttiva Europea n. 477 del 1983 si abbassò il TLV per il crisotilo a 1 ff/cc (fibre per centimetro cubo) e a 0,5 ff/cc per la crocidolite, che si riveleranno poi valori tendenti soltanto alla prevenzione dell'asbestosi.

Principalmente per queste ragioni storico-giuridiche e tecniche, oggi ricostruire i profili di esposizione avvenute in Italia nelle varie realtà produttive, anche alcuni decenni fa, comporta numerose difficoltà e si presentano pertanto due distinte condizioni:

1. *disposizione di dati ambientali risultati da monitoraggi*
2. *assenza di dati ambientali.*

Nel primo caso, seppur intuitivamente ritenuto quello migliore per una valutazione dell'esposizione su base scientifica, molto spesso l'informazione risulta non sufficiente, in quanto è necessario che i monitoraggi siano corredati della descrizione di vari parametri, come quelli della strumentazione utilizzata per il campionamento, o di specifiche: se il campionamento è stato “personale” o “ambientale”, i criteri di scelta dei luoghi e della durata del prelievo, le metodiche analitiche per la lettura dei campioni, del flusso e del volume campionato.

La scelta del posizionamento del campionario, la durata del campionamento e la scelta del momento in cui campionare, se ben realizzati sono la prima fedele rappresentazione del luogo di lavoro, il quale comunque presenta sempre una certa variabilità che costringe spesso a inquadrare i risultati in range che in taluni casi possono essere anche piuttosto ampi.³

In corso di analisi per la valutazione del rischio, sia pregresso che prospettico, risulta determinante poter disporre di indagini mirate a definire la concentrazione degli inquinanti al fine di calcolare l'esposizione su base scientifica.

Nel caso di ricostruzione dell'esposizione occupazionale pregressa, che spesso viene richiesta ai consulenti in sede di procedimenti civili e penali per cause di malattie professionali contratte per esposizioni indebite avvenute decenni fa, anche disponendo di strumentazione e metodiche analitiche per caratterizzare i livelli di intensità dell'inquinamento dei luoghi di lavoro, resta molto spesso problematico tradurla in livelli di esposizione, anche per caratterizzarne il

profilo temporale. In pratica, anche disponendo di campionamenti personali e/o ambientali, che riportano un livello di concentrazione numerico ben preciso, spesso è piuttosto difficile descrivere le variazioni di questo andamento nell'arco temporale, ad esempio anche nel solo arco della giornata lavorativa.

Proprio a questo proposito, è utile anche riflettere sull'eventuale presenza di dati ambientali, qualora non siano ben contestualizzati e presenti in un numero tale da consentire la descrizione di un ciclo produttivo completo, per non cadere nell'errore che ciò che si legge nei risultati costituisca soltanto una misura puntuale delle condizioni di inquinamento in quel preciso momento e contesto lavorativo. È ben noto che nella maggior parte dei luoghi di lavoro le condizioni ambientali variano a causa di molteplici fattori peculiari della tipologia di produzione, del contesto strutturale degli edifici, a seconda della stagione dell'anno solare che condiziona il microclima, della presenza o meno e della tipologia degli impianti di aereazione, di quelli di aspirazione localizzata, della numerosità degli addetti e del volume di produzione, ecc.

Pertanto, se non si dispone di monitoraggi molto ben contestualizzati con le caratteristiche esplicitate precedentemente, non è corretto, da un punto di vista scientifico, trasporre tout court come livello di inquinamento ambientale, e quindi di esposizione, in un luogo di lavoro per periodi lunghi, durante lavorazioni diverse ed effettuate da lavoratori con mansioni diverse seppur rientranti nello stesso settore o anche nella stessa azienda.⁴

Da non dimenticare il fatto che a mansioni diverse possono essere assegnati compiti che comportano impegno fisico più o meno gravoso. È ben noto che, da un punto di vista fisiologico, un impegno fisico importante comporta atti respiratori più frequenti e profondi. È un fattore di difficile se non impossibile determinazione, ma è opportuno sapere che ha senza alcun dubbio effetti sulla reale dose assorbita di inquinanti.

Pertanto, per descrivere il profilo di rischio temporale presente in un luogo di lavoro spesso è molto più appropriato modellare stime servendosi di parametri diversi ed eventualmente utilizzare i campionamenti come proxy, naturalmente rimanendo nell'ordine di grandezza della stima dei risultati dei monitoraggi.

Nel caso invece di una totale assenza di monitoraggi o di scarsità numerica degli stessi, condizione predominante nel corso di studi epidemiologici di coorte o di indagini peritali mirate alla ricostruzione delle esposizioni occupazionali a sostanze pericolose avvenute anni addietro e che hanno causato anche recenti danni a vari livelli alla salute degli ex esposti, si procede dal più basso livello approssimativo costruito con metodi qualitativi (Criteri Renam 2003),⁵ a un livello superiore che utilizza stime semiquantitative, raggruppando i livelli di esposizione in classi (ad esempio: alto, medio e basso). Se ne trova un esempio nel Piano Regionale Amianto della Regione Toscana del 1997;⁶ quest'ultimo metodo può essere valido per mettere a confronto livelli di esposizione in un singolo ambiente di lavoro o azienda, mentre non lo è quando si confrontano due o più aziende. Per consentire il confronto tra più realtà produttive è necessario che alla scala terminologica siano associati dei range quantitativi.⁷

L'ultimo metodo, quello esclusivamente quantitativo, per essere realizzato in assenza di monitoraggi, deve essere adottato ricorrendo a stime che devono essere sempre ben dettagliate, circostanziate e giustificate nei valori assunti. In particolare in materia di amianto, le recenti sentenze della Cassazione hanno indicato una sempre maggiore esigenza di dettagliare l'esposizione pregressa subito dai singoli lavoratori affetti da malattie asbesto correlate, spingendosi

addirittura a pretendere i vari contributi, espressi in percentuale di rischio, che hanno concorso nel tempo all'insorgenza della malattia, per poter attribuire un "peso" e quindi una responsabilità causale differenziata e personalizzata ai vari periodi di esposizione in cui diverse posizioni di garanzia si sono alternate.

Pertanto, per giungere a un tale livello di dettaglio, risulta di fondamentale importanza la raccolta di più informazioni possibili riguardanti l'intero processo lavorativo in cui il lavoratore affetto da patologia veniva a trovarsi.

In linea generale occorre rispondere a 3 importanti quesiti:

- qual è l'agente tossico e in quale stato di aggregazione si trova (solido, liquido o aeriforme);
- come varia l'esposizione tra i singoli lavoratori e quali fattori causano significative variazioni, ad esempio mansione o reparto;
- come varia l'esposizione nel tempo a causa ad esempio di interventi di manutenzione o di innovazioni tecnologiche.

Mentre nel dettaglio le informazioni devono essere raccolte per periodi temporali ben determinati e devono riguardare:

- l'organizzazione del lavoro;
- le sostanze utilizzate;
- i macchinari in uso;
- le caratteristiche degli ambienti e tutto ciò che può concorrere a determinare le esposizioni (uso di protezioni individuali e collettive, igiene personale ecc).

È quindi utile raccogliere informazioni, oltre che sulle modalità di svolgimento del lavoro, anche su altri aspetti che possano essere definiti di contorno, come ad esempio quelli che riguardano l'igiene personale e la destinazione dei rifiuti, oppure l'operato di chi a suo tempo aveva il compito di vigilare sul rispetto o meno della normativa vigente. Se analizzate nel dettaglio, queste osservazioni possono dare risposte di non secondaria importanza. L'igiene personale ad esempio in molti casi può illustrare il comportamento delle maestranze e quindi sull'attitudine o meno a curare la propria pulizia, il che si traduce in un contatto maggiore con le sostanze particolarmente insudicanti come le polveri, gli oli o i grassi minerali, soprattutto quando è carente l'informazione fornita sulla loro pericolosità per la salute di tali sostanze. Da non trascurare, al proposito, la progressione dell'esposizione anche al di fuori dell'ambiente di lavoro conseguente al rilascio continuo di inquinanti da tute sporche o dalla stessa cute e capelli. Anche i servizi igienici quindi, e in particolare le docce, se utilizzate regolarmente, possono contribuire a ridurre l'esposizione individuale, nonché ad impedire l'exportazione del rischio fuori dall'ambiente industriale. Le informazioni sulla destinazione dei rifiuti, ad esempio, oltre a suggerire eventuali nuovi temi di indagine, fanno capire quale fosse l'atteggiamento verso possibili fonti di inquinamento esterno e quindi forniscono anche informazioni sull'attitudine al rispetto dell'ambiente. Anche le metodologie di raccolta e stoccaggio provvisorio dei rifiuti all'interno dell'ambiente di lavoro può quindi rivestire un'importanza cruciale, in quanto le diverse circostanze possono favorire o meno l'aerodispersione dei contaminanti.

Vi sono purtroppo molti casi in cui esposizioni professionali a cancerogeni comportano lo sviluppo di neoplasie che spesso conducono a morte. Nel nostro ordinamento giuridico le responsabilità dell'accaduto devono essere individuate e sottoposte a procedimento giudiziario in base all'art. 590 del Codice Penale. Le esposizioni che possono essere state causa dell'evento nefasto devono essere quindi puntualmente ricostruite in particolare rispetto al periodo temporale in termini di anni di calendario durante i quali queste sono avvenute. I criteri metodologici da applicare devono

rispettare un rigore scientifico tale da ridurre al minimo le approssimazioni e i margini di errore, per garantire i diritti della parte lesa, ma nello stesso tempo anche quelli degli imputati. L'amministrazione della Giustizia esige, così come la ricerca scientifica, prove incontrovertibili che dimostrino la fondatezza delle ipotesi iniziali di indagine, nonché l'indipendenza di giudizio e l'assenza di conflitti d'interessi, su cui si basa la letteratura scientifica portata a supporto, così come il convincimento prevalente della comunità scientifica. L'opera del Consulente Tecnico o del Perito deve pertanto viaggiare su una strada parallela che abbia il suo momento di incontro con quella giudiziaria nell'aula dibattimentale, dove il confronto tra le parti evidenzierà le eventuali responsabilità e metterà quindi il Giudice in grado di svolgere il proprio compito.

Per tutto quanto sopra descritto, sovente, anche in presenza di monitoraggi ambientali, risulta necessario procedere a stime dell'esposizione pregressa traducendo i risultati in misure di intensità, che devono essere, come anzidetto, opportunamente ricercate e calibrate sull'ambiente di lavoro in questione, e riferite prettamente alla mansione, e meglio ancora ai reali compiti svolti all'interno della stessa mansione. Nell'eventualità di dover valutare l'esposizione pregressa riferita a un singolo caso, come spesso accade per il calcolo dei benefici previdenziali, si vanno a ricercare in letteratura⁸ o in apposite banche dati,^{9,10} misure di monitoraggi effettuati in ambienti di lavoro e mansioni simili; quindi si ponderano nel tempo in base alla stima della durata in cui il soggetto ha lavorato/vissuto in quelle condizioni di concentrazione.

Quando invece ci si trova a dover ricostruire l'esposizione pregressa di gruppi di lavoratori che hanno frequentato un ambiente di lavoro più complesso e caratterizzato da diversi livelli di inquinamento, si può ricorrere a metodi basati su punteggio che in pratica non assegnano valori di concentrazione ai singoli ambienti di lavoro, ma attribuiscono loro un peso in base alle variabili disponibili, ad esempio: le quantità e la frequenza di amianto lavorato, i volumi degli ambienti di lavoro, la presenza o meno di aereazione ecc. In pratica si vanno a creare dei punteggi che indicano i rapporti di inquinamento tra i vari ambienti.¹¹ I punteggi possono essere via via ricalibrati con fattori di correzione < 1 qualora ad esempio si stimi che l'introduzione di presidi di prevenzione possa aver ridotto il livello di inquinamento. Questi punteggi costituiscono quindi dei surrogati dell'intensità, non tanto nei valori assoluti, al fine di essere validamente utilizzati nei calcoli dell'attribuzione percentuale del rischio subita dai lavoratori in certi particolari periodi.¹²

Per fornire una spiegazione più puntuale di quanto sopra esposto e per dare anche un'indicazione sui modelli matematici a cui si fa riferimento per giungere a determinati valori, oggi richiesti anche in ambito giudiziario, si deve innanzitutto ricorrere alla valutazione dell'esposizione ponderata nel tempo (giorno, mese, anni) e successivamente alla esposizione cumulativa che altro non che la sommatoria di quelle che sono state stimate, ad esempio come medie annuali.

Esposizione ponderata e cumulativa

La conoscenza di questi concetti, molto diversi tra loro, è di fondamentale importanza per poter capire come vengano eseguiti i calcoli per stimare quantitativamente le esposizioni ad amianto subite dagli esposti.

L'esposizione ponderata o *Time Weighted Average (TWA)* è concettualmente una esposizione media a cui un soggetto è esposto nell'arco di una determinata quantità di tempo. Di solito in campo

occupazionale ci si riferisce alle 8 ore relative alla giornata di lavoro o al massimo alla settimana lavorativa.

Questo concetto di esposizione ponderata è stato inserito anche nella normativa nazionale da diversi Decreti come il 277/91, il 257/06, l'attuale 81/08 e la Legge 257/92, che hanno introdotto dei valori di esposizione ponderata da considerarsi come livello di azione e TLV.

I valori di esposizione personale devono pertanto essere mediati in relazione al tempo effettivo di lavoro a quella determinata concentrazione. Per calcolare l'esposizione ponderata riferita a un arco temporale determinato (giornata lavorativa, settimanale, mensile, annuale...) in condizioni di diversa concentrazione in termini quantitativi e temporali si applica la seguente formula:

$$C_p \text{ (TWA)} = \frac{(c_1 \times t_1) + (c_2 \times t_2) + (c_n \times t_n)}{t_1 + t_2 + t_n}$$

$C_{1,2,n}$ = concentrazione nei diversi periodi di tempo 1,2,n; valore espresso in ff/cc o ff/l [fibre/(centimetro cubo) o fibre/litro].

$t_{1,2,n}$ = periodi di tempo 1,2,n, valori espressi nell'unità di tempo prescelta (ore, giorni, settimane,...)

Il concetto di "esposizione cumulativa" viene invece introdotto in campo occupazionale principalmente per confrontare le esposizioni subite da soggetti diversi esposti in condizioni diverse. L'esposizione cumulativa è in pratica definita come la dose totale cumulata da un soggetto ed è calcolata come l'intensità dell'esposizione media moltiplicata per il tempo.

Esp. cumulativa = [concentrazione della sostanza] x Tempo

Se la concentrazione della sostanza che andiamo a monitorare è sempre rimasta costante per tutto il periodo di tempo, l'equazione sopra riportata resta tale. Se invece i livelli di esposizione sono variati nel tempo, l'esposizione cumulativa risulta dalla sommatoria dei vari livelli medi delle diverse concentrazioni per i relativi periodi temporali, e pertanto l'esposizione cumulativa è esattamente calcolata come il solo numeratore dell'esposizione ponderata.

$$\sum [C_i] \times t_i$$

$[C_i]$ = concentrazioni di fibre di amianto nei diversi periodi temporali;

t_i = periodi temporali di riferimento alle diverse concentrazioni.

L'esposizione cumulativa, come la sua denominazione appunto suggerisce, è una sorta di misura di quanta sostanza l'individuo può aver accumulato nel tempo. È un indice che in particolare per certe categorie di lavoratori non sempre riesce a tener conto dei cicli respiratori effettuati per unità di tempo e pertanto delle diverse quantità di aria e del relativo inquinante che l'individuo può immagazzinare a seconda del lavoro che svolge. Vi è oggettivamente una differenza, ad esempio tra lavori sedentari e lavori manuali, per i quali la fatica gioca un ruolo importante in merito. Quindi un lavoratore che ha una frequenza respiratoria doppia del compagno di lavoro inala il doppio della sostanza in questione. Spesso questo aspetto è sottovalutato nella ricostruzione dell'esposizione per i lavoratori che oggettivamente compiono mansioni "faticose".

Inoltre, in particolare per inquinamento da polveri da fibre di amianto, quando questo raggiunge dei livelli di punta, come quelli cui erano sottoposti molti dei lavoratori durante operazioni molto polverose (raschiatura amianto spruzzato cardatura e tessitura di amianto senza alcuna protezione), l'apparato respiratorio non risponde più in maniera lineare alle leggi della deposizione bronco-alveolare delle particelle inalate, in quanto i meccanismi di cle-

arance che permettono una rapida ri-espulsione del particolato subiscono una sensibile inibizione di funzionalità dovuta al sovraccarico (overload). Anche questo elemento, in alcuni casi, può far sottostimare gli effetti di una dose calcolata come esposizione cumulativa. È purtroppo impossibile stabilire con esattezza quando ciò avvenga ed in che misura, ma sarebbe inesatto tenere conto dei valori elevati ponderandoli tal quali con quelli più bassi per il calcolo dell'esposizione cumulativa.

È pertanto facilmente intuibile quanto possa essere difficile effettuare un calcolo preciso delle dosi assorbite; è per questo motivo che risulta molto più corretto parlare di "stime" e di "range" più che di dati puntuali e matematicamente esatti, che per altro non potrebbero mai rappresentare compiutamente una realtà condizionata da così numerose variabili.

L'uso dell'esposizione cumulativa, con le dovute precisazioni sopra riportate, per quanto più calzante per gli effetti non neoplastici dell'amianto (asbestosi, placche pleuriche), non è in contraddizione con quanto fin qui esposto risultando il miglior criterio descrittivo utilizzabile allo stato dei fatti.

Trattandosi di contaminazione ambientale da parte di un agente unanimemente riconosciuto come cancerogeno certo per l'uomo è a tutt'oggi impossibile stabilire un valore soglia al di sotto del quale possa considerarsi assenza di rischio neoplastico. Questa certezza, che suggerisce una metodologia di comportamento che tenda ad evitare quanto più possibile inalazione di fibre di amianto, anche a bassissime dosi, è oggi sostenuta dalla osservazione della presenza di una relazione di proporzionalità tra dose cumulativa o durata dell'esposizione (nel caso non si abbiano dati per il calcolo dell'esposizione) ed occorrenza di rischio neoplastico (mesotelioma e tumore del polmone). La dose cumulativa è un valore legato linearmente anche al parametro tempo, per cui nel caso non si abbiano dati quantitativi sulle concentrazioni di fibre nell'ambiente lavorativo preso in esame, si può utilizzare la durata dell'esposizione come surrogato della dose cumulativa ottenendo però stime con un livello di incertezza più basso.

Modelli matematici per il calcolo delle esposizioni a fibre di amianto.

Spesso nelle indagini peritali, a corredo di procedimenti giudiziari sia di natura civile che penale, viene richiesta una valutazione dell'esposizione espressa numericamente in ff/cc che diano una precisa quantificazione della singola esposizione subita dal caso in esame.

Nel tempo si sono susseguiti alcuni modelli matematici per il calcolo di questa tipologia di esposizione a fibre di amianto, che si sono evoluti anche in base al progresso delle conoscenze scientifiche in materia di malattie asbesto correlate.

Si riporta di seguito una breve descrizione dei principali modelli utilizzati.

Per valutare l'esposizione media a cui un lavoratore è stato sottoposto per un determinato periodo di tempo si può semplicemente calcolare un TWA che prende in considerazione le varie intensità di esposizione nei diversi periodi temporali e li pondera su tutta la durata del tempo a cui è stato esposto. Normalmente nella valutazione delle esposizioni pregresse il TWA viene calcolato su base annuale, difficilmente per periodi inferiori. Questo calcolo serve essenzialmente solo per esprimere un valore medio di esposizione pertinente al soggetto indagato ed è utilizzato prevalentemente nei contenziosi civili per il riconoscimento dei "benefici previdenziali" previsti dall'art 13 della Legge 257, metodo peraltro utilizzato dal-

la Contarp INAIL per esprimere pareri su aziende e mansioni di comparti produttivi a rischio amianto.

Si fa riferimento invece al calcolo dell'esposizione cumulativa per attribuire un valore proporzionale al carico polmonare del singolo individuo.

Sia l'esposizione ponderata che quella cumulativa non tengono in considerazione parametri legati al variare del rischio associato all'eventuale insorgenza delle malattie asbesto correlate, con particolare riferimento al mesotelioma, che nella più recente letteratura viene associato alle esposizioni più o meno remote.

Pertanto per la valutazione del rischio di insorgenza delle patologie asbesto correlate sono stati proposti modelli matematici che potessero tener conto di questo parametro in particolare. Trattasi del modello denominato Boffetta presentato nel 1998 e di quello di Price & Ware nel 2005. Di fatto è lo stesso modello che tiene in considerazione le stesse variabili. Quello di Boffetta¹³ fu concepito per attribuire le percentuali di rischio fornite da intervalli di esposizione di breve durata, mentre quello Price & Ware¹⁴, avvalendosi della funzione matematica dell'integrale, riesce ad adeguare il calcolo ottenibile con il metodo Boffetta ad un lungo periodo di esposizione caratterizzato da intervalli temporali a diversa intensità di esposizione.

Modello Boffetta 1998 ¹³

Health effects of asbestos exposure in humans: a quantitative assessment - 1998

Attraverso questo metodo di calcolo si riesce a valutare quale sia il diverso contributo che le singole esposizioni subite nel tempo hanno pesato sull'insorgenza della patologia. In pratica oltre al contributo dell'esposizione si prende in considerazione anche la latenza convenzionale (cioè il tempo che intercorre dalla prima esposizione alla prima diagnosi della malattia).

Il modello Boffetta sottrae alla durata complessiva della latenza un periodo di 10/11 anni che è pari alla durata della latenza clinica, cioè la durata del processo di accrescimento della neoplasia fino alla sua manifestazione clinica o alla comparsa dei primi sintomi.

$$I = KE(t-t_0)^3 \tag{1}$$

I= rischio complessivo

K·E = due valori che esprimono uno il tipo di industria e l'altro il tipo di amianto rispettivamente;

(t-t₀) = la latenza convenzionale meno 10/11 anni elevata al cubo o alla quarta potenza.

Il valore KE nei calcoli per la valutazione dell'esposizione di un soggetto viene sostituito dal livello di esposizione nel singolo periodo e t-t₀ è il numero di anni calcolato all'inizio di ogni singolo periodo di lavoro.

In questo modo alle prime esposizioni viene attribuito un peso maggiore rispetto alle ultime, considerato poi che il valore t-t₀ viene elevato alla terza o alla quarta potenza.

Pertanto posto al 100% il rischio amianto al totale dell'attività lavorativa a rischio, la formula applicata separatamente nei vari periodi restituisce le percentuali attribuibili ai singoli periodi.

Modello Price & Ware 2005 ¹⁴

Mesothelioma: risk apportionment among asbestos exposure sources - Risk Analysis 2005

Anche questo modello tiene in considerazione il fatto che le esposizioni più remote abbiano un maggior peso sul rischio di insorgenza della patologia, con riferimento in particolare al mesotelioma

pleurico, ed è abbastanza intuitivo comprendere che le prime fibre inalate siano quelle che per prime raggiungono l'organo bersaglio e che vi permangano per una tempo superiore rispetto a quelle inalate più di recente, espletando quindi la loro azione patogena per un periodo più lungo, almeno fino all'eventuale intervento dei meccanismi di clearance, che comunque variano a seconda delle diverse varietà mineralogiche dell'amianto.

Anche questo modello tiene in considerazione gli stessi parametri di quello di Boffetta, cioè le diverse intensità di esposizione traducibili in concentrazioni di ff/cc e le diverse varietà mineralogiche di amianto. Il modello di Price considera ugualmente il tempo come latenza convenzionale, ma la esprime come differenza tra l'età alla diagnosi e quella dell'anno di esposizione che si vuol considerare

$$I(T) = KxCx(T - x - 10)^k \tag{2}$$

T = età alla diagnosi;

I (T) = rischio di mesotelioma all'età T,

x = anno di riferimento;

Kx = Fattore di potenza specifico per il tipo di varietà mineralogica a cui si era esposti nell'anno x;

Cx = concentrazioni di fibre di amianto espresse in ff/cc all'anno x, i cui valori sono espressi in termini di TWA;

k = un parametro del modello che riflette il modello temporale per la formazione del mesotelioma

L'equazione sopra riportata è riferita ad un generico anno x.

Se l'esposizione resta costante per tutto il periodo di lavoro, i valori della concentrazione C restano sempre invariati. Se invece i valori della concentrazione di fibre a cui il lavoratore è stato esposto variano nel tempo, l'equazione (2) sopra riportata corrisponde alla sommatoria dei vari periodi calcolati ognuno alle diverse concentrazioni e ogni contributivo additivo è calibrato rispetto al relativo anno x di riferimento.

Considerando un preciso periodo lavorativo l'equazione sopra si può dettagliare:

$$I(T) = KxCx [(T - TSFE - 10)^k - (T - TSLE - 10)^k] \tag{3}$$

TSFE = anno x relativo alla prima esposizione;

TSLE = anno x relativo all'ultima esposizione.

Anche questo metodo, come quello Boffetta, posto al 100% il rischio amianto al totale dell'attività lavorativa a rischio, restituisce le percentuali di rischio attribuibili ai singoli periodi.

Nelle consulenze tecniche è meglio utilizzare il modello di Price & Ware in quanto matematicamente e logicamente più adeguato per essere applicato su periodi di esposizione di lunga durata e a differente intensità.

Il metodo proposto da Price e Ware è quello che risulta scientificamente il più avanzato in base alle attuali conoscenze relative ai modelli di cancerogenesi riconosciuti^{15,16} dalla stragrande maggioranza degli autori. Il metodo risulta inoltre estremamente garantista in sede processuale, in quanto, proprio per le esposizioni a fibre di amianto avvenute per la maggior parte decenni addietro, fa pesare causalmente molto di più le esposizioni più remote, anche se vi sono alcuni studi recenti che¹⁷ osservano come la curva del rischio predominante sia più spostata sulle esposizioni intermedie subite dal soggetto esposto, alleggerendo il peso di quelle più remote che quindi l'algoritmo di Price e Ware tenderebbe a sovrastimare.

Conflitti di interesse dichiarati: negli ultimi 3 anni, l'autrice è stata consulente tecnica per il Pubblico Ministero in procedimenti penali in cui sono coinvolte parti offese affette da malattie di origine occupazionale.

Bibliografia

1. Checkoway H, Rice CH. Time-weighted averages, peaks, and other indices of exposure in occupational epidemiology. *Am J Ind Med.* 1992;21(1):25-33.
2. Ente Nazionale Prevenzione Infortuni. ENPI – Comitato Tecnico per la definizione dei valori limite di esposizione. Valori limite di esposizione a gas, vapori, nebbie, fumi, polveri negli ambienti di lavoro. Quaderni di Securitas – rivista di studi e documentazione sulla sicurezza nel lavoro. Roma 23 ottobre 1978.
3. Williams PR, Phelka AD, Paustenbach DJ. A review of historical exposures to asbestos among skilled craftsmen (1940-2006). *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2007 Sep-Oct;10(5):319-77.
4. Cherrie JW, McElvenny D, Blyth KG. Estimating past inhalation exposure to asbestos: A tool for risk attribution and disease screening. *Int J Hyg Environ Health.* 2018 Jan;221(1):27-32.
5. Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro. ISPESL. Linee guida per la rilevazione e la definizione dei casi di MM e la trasmissione delle informazioni all'Ispesl da parte dei COR. 2003. Disponibile all'indirizzo: <https://www.inail.it/cs/internet/docs/all-linee-guida-renam.pdf?%3Fsection=attivita> (ultimo accesso il 26-08-2022).
6. Bollettino Ufficiale della Regione Toscana. BURT. Supplemento Straordinario al B.U. n. 22 del 04 giugno 1997, pp. 73-74. Disponibile all'indirizzo: <https://www.indicenormativa.it/norma/urn:nir:regione.tos.cana;consiglio:deliberazione:1997-04-08;102> (ultimo accesso il 26-08-2022).
7. Kromhout H, Oostendorp Y, Heederik D, et al. Agreement between qualitative exposure estimates and quantitative exposure measurements. *Am J Ind Med.* 1987;12(5):551-62.
8. Giles Murphy T, Bornstein S, Oudyk J, et al. A Quantitative Retrospective Exposure Assessment for Former Chrysotile Asbestos Miners and Millers from Baie Verte, NL, Canada. *Ann Work Expo Health.* 2021 Jan 14;65(1):113-26.
9. Casini S. Datamiant 2.02: Banca dati sulle concentrazioni di fibre di amianti in ambienti di lavoro Disponibile on line all'indirizzo <http://iascin.it> (ultimo accesso il 26-08-2022).
10. Orłowski E, Creau Y, Gauducheu E. EVALUTIL: Data Base for Assessing Asbestos Exposure Among Users of Asbestos-containing Materials. 1997. Disponibile on line all'indirizzo: <http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/evalutil003> (ultimo accesso il 26-08-2022).
11. Silvestri S, Ciapini C, Innocenti A. Past asbestos exposure in rolling stock manufacturing in the absence of environmental monitoring: an original method. *J Occup Environ Med.* 2022 Aug 6. Epub ahead of print.
12. Teschke K. Exposure surrogates: job-exposure matrices, self-reports, and expert evaluations. In: *Exposure Assessment in Occupational and Environmental Epidemiology.* Nieuwenhuijsen MJ, editors. Oxford: Oxford University Press;2003:118-32.
13. Boffetta P. Health effects of asbestos exposure in humans: a quantitative assessment. *Med Lav.* 1998 Nov-Dec;89(6):471-80.
14. Price B, Ware A. Mesothelioma: risk apportionment among asbestos exposure sources. *Risk Anal.* 2005 Aug;25(4):937-43. Erratum in: *Risk Anal.* 2007 Jun;27(3):787.
15. Mastrangelo G, Fadda E, Comiati V, et al. A rare occupation causing mesothelioma: mechanisms and differential etiology. *Med Lav.* 2014 Jul 15;105(5):337-45.
16. Magnani C, Bianchi C, Chellini E, et al. III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of the Pleura. *Epidemiology, Public Health and Occupational Medicine related issues.* *Med Lav.* 2015 Sep 9;106(5):325-32.
17. Barone Adesi F, Bruno C, Calisti R, et al. Effetti dell'amianto sulla salute. Documento dell'Associazione Italiana di Epiemiologia (AIE) *Epidemiol Prev.* 2020 Sep-Dec;44(5-6):327-338.

Dall'epidemiologia al singolo: causalità generale e causalità individuale

Paolo Ricci*

*Medico epidemiologo, già direttore dell'Osservatorio Epidemiologico della ATS Val Padana (ex ASL province Mantova e Cremona) e già professore a contratto in discipline di sanità pubblica presso l'Università Ca' Foscari di Venezia

Premessa

Le discipline afferenti alla Scienza e al Diritto utilizzano categorie concettuali e linguaggi non facilmente riconducibili l'una all'altro, come si evince da diverse sentenze non univoche della Corte di Cassazione che, per accertare responsabilità personali sotto il profilo penale, discutono delle relazioni tra esposizione ad amianto e processi patologici.^{1,2}

Se ne tenta pertanto quanto meno un accostamento, partendo da una definizione di 'causalità generale' e 'causalità individuale' che possa configurare un accettabile compromesso scevro da ogni primazia culturale.

La prima può intendersi come l'insieme delle evidenze consolidate multidisciplinari (igiene del lavoro, epidemiologia, cancerogenesi sperimentale, tossicologia ecc.) del potere di una causa (amianto) nel generare, secondo specifiche modalità, un determinato effetto (patogeno), pressoché monocausale come il mesotelioma o multifattoriale come il tumore del polmone.

La seconda come l'evidenza che la causalità generale si è avverata in quel singolo caso, malato o deceduto.

Causalità generale

La causalità generale può essere rappresentata secondo la sequenza logica dei suoi momenti costitutivi fondati su di una letteratura consolidata, aggiornata ed esente da conflitti d'interesse, in sintonia quindi anche con le attuali esigenze giurisprudenziali.³

Se ne riporta l'elenco, commentandoli più o meno estesamente non in funzione della loro rilevanza tecnico-scientifica, ma di quella che assumono nelle discussioni dibattimentali in sede penale e quindi nelle motivazioni delle più recenti sentenze della Corte di Cassazione:

1. L'individuazione (presenza) e quantificazione "stimata" della causa efficiente (esposizione);
2. Il meccanismo d'azione della causa efficiente;
3. La relazione tra forza della causa efficiente ed effetto;
4. Il processo della cancerogenesi dalla causa efficiente modulata nel tempo all'effetto;
5. La durata del tempo dall'irreversibilità del processo della cancerogenesi all'evidenza clinica del suo effetto (latenza propriamente detta/preclinica/biologica/vera);
6. La relazione tra causa efficiente e anticipazione temporale dell'effetto;
7. Il sinergismo concausale.

1. Per quanto riguarda l'**individuazione e la quantificazione della causa efficiente**, l'igiene del lavoro insegna a distinguere la presenza della causa (pericolo) dalla esposizione a quella causa (rischio) che è comunemente calcolabile in termini di 'stima', meglio se conservativa in ambito penale, avvalendosi tra l'altro di dati di letteratura relativi ad analoghe attività produttive, singole lavorazioni o mansioni di cui queste attività sono composte, nonché mettendo in guardia dalla fallacia di assumere come maggiormente veritiere le determinazioni analitiche del contaminante specificamente disponibili, a prescindere dalla loro rappresentatività storica, cioè dal requisito più importante di affidabilità della misura.

2. Il **meccanismo d'azione della causa efficiente**, che rende ragione della plausibilità biologica dell'effetto, cioè la malattia, esprime il 'modo' in cui la causa produce l'effetto e quindi rafforza la credibilità del nesso di causa. Di questo dice la Monografia 100 della IARC del 2012 che illustra i meccanismi diretti e anche indiretti, conseguiti quest'ultimi per il tramite dell'infiammazione cronica, per altro indicata come porta di accesso della cancerogenesi per molte altre tipologie neoplastiche, che conducono alla manifestazione clinica della malattia.⁴ Importante è puntualizzare che questi dati, sostenuti dall'autorevolezza di una fonte OMS, sono stati comunque riconfermati e approfonditi in studi pubblicati nel decennio successivo con particolare riferimento alla mediazione dell'infiammazione cronica in grado non solo di danneggiare le cellule mesoteliali, ma anche il microambiente circostante, nonché le stesse difese immunitarie.^{5,6} Inoltre è documentato come la dissoluzione delle fibre di amianto crisotilo a livello alveolare da parte dei macrofagi, la prima linea cellulare del nostro sistema immunitario, rilasci radicali liberi ossidanti che producono lisi cellulare, rendendo così ulteriormente disponibili residui fibrosi in grado di alimentare quella che viene definita 'fagocitosi frustrata' perché non interrompe ma incrementa il processo infiammatorio. A sua volta, quest'ultimo contribuisce da una parte ad attivare la trasformazione neoplastica delle cellule, dall'altra a fornire continuamente nuovi stimoli proliferativi.⁷ Tutto questo per sottolineare l'attualità dei contenuti della pubblicazione IARC 2012, benché si riferisca a dati risalenti al 2009.

A tutto ciò, va aggiunto che la presenza delle fibre di amianto sia nel polmone che nella pleura costituisce una pacifica acquisizione e anche il meccanismo che consente ad esse di raggiungere questi distretti è pressoché chiarito, benché tale conoscenza appaia pleonastica al fine di stabilire un nesso di causa-effetto.⁸⁻¹⁰

3. La **relazione tra forza della causa efficiente** ed effetto, per cui l'incremento dell'una comporta l'incremento dell'altro, è do-

cumentata da un'ampia mole di studi contenuti nei documenti di Consensus nazionali e internazionali per altro continuamente confermati da studi successivi che hanno analizzato la relazione in questione sotto i diversi possibili aspetti in cui si può rappresentare la causa, cioè esposizione cumulativa (dose esterna), carico polmonare di fibre (dose interna), durata dell'esposizione, esposizioni successive nel tempo, tempo trascorso dalla prima esposizione, relazione dose-risposta, valori di soglia per l'esposizione, conseguenze della cessazione dell'esposizione.¹¹⁻²²

Emerge inequivocabilmente che la totalità dell'esposizione, ponderata per durata e intensità, agisce durante il trascorrere del tempo (latenza) e produce l'insorgenza della malattia con modalità rappresentabili da formule matematiche, raramente altrove disponibili, che, introducendo sia la funzione lag 10 anni (latenza preclinica che precede la diagnosi) che quella di decadimento del rischio nel tempo, bene discriminano il peso causale di esposizioni a breve durata e alta intensità da quelle di lunga durata ma bassa intensità che potrebbero apparire equipollenti sotto un profilo meramente aritmetico.

Nessun periodo di esposizione è causalmente innocuo, in particolare, ma non esclusivamente, quello che precede i 10 anni dalla diagnosi in cui le esposizioni più remote mostrano un peso causale maggiore di quelle prossime.^{23,24} Ne consegue che tutte le frazioni di esposizione contribuiscono cumulativamente a generare l'effetto finale in un determinato momento attraverso un vero e proprio 'assedio' che inizia con l'avvio di un ininterrotto processo di cancerogenesi e che dura fin quando le difese dell'organismo umano resistono e il soggetto esposto evita la malattia, oppure fino a quando soccombono e la malattia fatale irrompe.

Ciò che determina quindi la sconfitta delle difese dell'organismo non è certo riconducibile alle ultime fibre inalate, bensì rappresenta l'esito finale di un lungo conflitto coinvolgente l'insieme delle forze offensive e difensive che si sono fronteggiate per anni fino all'epilogo. Pertinente quindi appare la metafora del bicchiere d'acqua che esonda a un certo momento non a causa esclusivamente dell'ultima goccia che si è dentro riversata, ma in solido con tutte quelle che l'hanno preceduta portando così il livello dell'acqua ad altezza critica.

L'incidenza nei sopravvissuti declina dopo una lunga latenza libera da esposizione, soprattutto per effetto della clearance del polmone.²⁵⁻²⁷ Ne consegue che anticipare o meno la cessazione o la riduzione dell'esposizione non è indifferente rispetto all'epoca d'insorgenza della malattia, talché le misure di prevenzione sono efficaci per tutta la durata dell'esposizione in termini di anni di vita guadagnati.²⁸ Di particolare interesse, al proposito, è la valutazione degli effetti sulla salute operata dallo Health and Safety Executive (HSE), cioè l'ispettorato del Regno Unito, sui lavoratori esposti ad amianto prima e dopo l'abbassamento dello standard di esposizione, che ha comportato una riduzione significativa non solo delle classiche patologie asbesto-correlate, ma anche dell'insieme dei tumori e della mortalità per tutte le cause.²⁹

4. Il processo della cancerogenesi dalla causa efficiente modulata nel tempo all'effetto

4.1 Teoria Multistadio della Cancerogenesi.

In uno dei più noti e adottati manuali di Medicina interna Harrison's Principles of Internal Medicine, introduce all'oncologia il capitolo dal titolo "The Clonal Origin and Multistep Nature of Cancer" in cui si legge che "Praticamente tutti i tumori hanno origine da una sola cellula; questa origine clonale è un fattore discriminan-

te tra neoplasia e iperplasia... Il processo può essere visto come una microevoluzione darwiniana in cui, a ogni successivo passo, le cellule mutate ottengono un vantaggio di crescita che risulta maggiore delle altre... È rilevante il fatto che questo modello sia stato convalidato dal sequenziamento su grande scala di genomi tumorali" [traduzione a cura dell'autore].^{30,31}

Gli sforzi di organizzare studi sulla genetica del cancro in forma di cooperazione scientifica internazionale hanno condotto alla creazione di grandi consorzi di ricerca, come 'The Cancer Genome Atlas' e il 'Pan-Cancer Atlas of Whole Genomes' (PCAWG) che ha coinvolto 744 diversi istituti di ricerca in Europa, Nord-America, Asia e Australia. I loro principali risultati sono stati riportati in ben sei articoli coordinati, apparsi sul numero del 6 febbraio 2020 dell'autorevole rivista Nature.³² Un insieme di conoscenze che s'inquadrano perfettamente nel contesto della teoria multistadio della cancerogenesi, nonostante quest'ultima risalga al 1953, cioè a quando era appena stata scoperta la struttura del DNA.

Altri autori, lavorando ovviamente su dati molto più recenti, hanno riproposto l'analisi dell'incidenza dei tumori per fascia d'età, utilizzata da Armitage e Doll nel 1954 per inferire la multistadialità della cancerogenesi, e sono giunti alle medesime conclusioni.³³ Ne deriva quindi che l'ipotesi di una cancerogenesi in un solo stadio (improvviso evento catastrofico) sarebbe incompatibile con la distribuzione per età dei tumori umani. È noto infatti da molto tempo che la mortalità dovuta ai tumori solidi dell'adulto ha un andamento per età caratteristico e simile a tutti i diversi tipi di tumore con l'eccezione di quelli ormono-dipendenti come mammella e prostata: estremamente bassa prima dei 50 anni ed a crescita esponenziale subito dopo. È l'esito di una sequenza processuale e ingravescente di danni cellulari sempre meno controllati da un sistema immunitario che diventa meno efficiente a causa dell'invecchiamento dell'organismo. Fu proprio questa evidenza che portò a formulare la teoria multistadio, sempre confermata dagli studi successivi di genetica e di epidemiologia.

Hanahan e Weinberg, a volte impropriamente richiamati per contestare la teoria multistadio, nel 2011 scrivono che "... il processo multistadio della cancerogenesi dei tumori umani può essere interpretato come la necessità per le cellule che evolvono verso il cancro di acquisire tratti che permettano loro di diventare tumorigene e, alla fine, maligne" [traduzione a cura dell'autore]. E ancora lo stesso autore in "The biology of cancer" dedica un intero capitolo alla teoria multistadio della cancerogenesi.^{34,35}

In una pubblicazione scientifica della IARC si riprendono questi autori riportando che "I segni distintivi del cancro (hallmarks) comprendono sei capacità biologiche acquisite durante lo sviluppo a più fasi dei tumori umani".³⁶ [traduzione a cura dell'autore]. Altri recenti lavori, sempre richiamati per il medesimo scopo strumentale, non contrastano affatto con la teoria multistadio, ma risultano pienamente coerenti con questa, anzi lo schema da loro riportato mostra proprio la processualità del fenomeno.³⁷

È quindi completamente destituita di ogni fondamento l'opinione che più moderne concezioni della cancerogenesi riterrebbero superata e inadeguata la teoria multistadio perché la cancerogenesi sarebbe piuttosto frutto di processi in grado di determinare singoli e imprevedibili eventi catastrofici (cromotrips), comportanti il simultaneo danneggiamento di molte parti del genoma cellulare, come in realtà accade solo nelle fasi cliniche molto avanzate del tumore.

È ovvio che, se così fosse, l'esposizione causale non si potrebbe mai confinare in uno specifico arco temporale. Questa la strumentalità dell'obiezione alla teoria multistadiale.

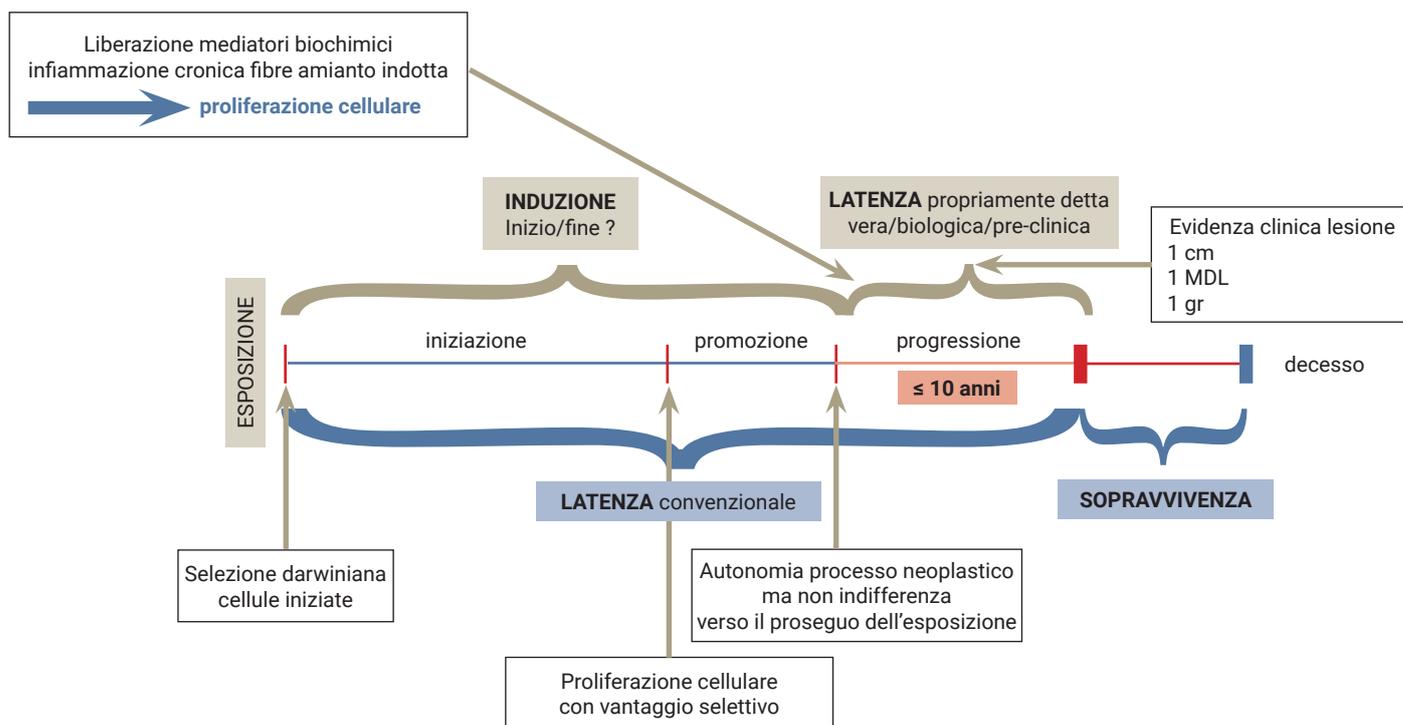


Figura 1. Schema delle fasi temporali in cui viene comunemente diviso il processo multistadio della cancerogenesi, nell'intervallo tra l'inizio dell'esposizione e la comparsa della malattia.

4.2 Fasi del processo multistadio della cancerogenesi

Il processo multistadio della cancerogenesi può essere schematizzato come in figura 1 che illustra le fasi temporali in cui viene comunemente diviso l'intervallo tra l'inizio dell'esposizione e la comparsa della malattia. La 'latenza convenzionale' (comunemente indicata semplicemente come latenza) indica la durata dell'intervallo compreso tra l'inizio dell'esposizione e la comparsa della malattia e viene suddivisa dal punto di vista biologico nei due intervalli di 'induzione' e di 'latenza propriamente detta' (o vera/biologica/pre-clinica).

L'induzione è il tempo che intercorre tra l'inizio dell'esposizione e l'inizio biologico della neoplasia, cioè il momento in cui cellule, prima stimulate, poi mutate (iniziazione) e quindi proliferate in ragione di un acquisito vantaggio selettivo di tipo darwiniano (promozione), cominciano a replicarsi in modo autonomo senza più controllo interno ed a prescindere dal proseguo dell'esposizione causale (progressione). In questa fase di sviluppo il tumore esiste già, ma le sue dimensioni non ne consentono ancora la diagnosi. Il tempo necessario tra l'inizio biologico della neoplasia maligna ed il momento in cui la diagnosi diventa tecnicamente possibile è la 'latenza propriamente detta' (o vera/biologica/pre-clinica).

4.3 Effetto dell'esposizione durante la fase di progressione della cancerogenesi

L'assunzione che l'eventuale proseguo dell'esposizione dopo la conclusione dell'induzione, quando cioè il processo neoplastico si è per così dire 'svezzato' dall'esposizione medesima, possa essere considerata irrilevante è errata, o quanto meno costituisce una generosa approssimazione a favore di una valutazione conservativa in termini di efficacia biologica dell'esposizione.

Infatti, questa esposizione è ininfluenza nel determinare la comparsa della malattia, perché il processo di cancerogenesi attivato è già diventato autonomo e quindi in grado di tradursi in malattia conclamata a prescindere dal proseguo dell'esposizione medesima; tuttavia, una eventuale continuazione dell'esposizione anche in questa

fase condiziona comunque il processo per quanto diventato ormai inarrestabile, al pari di benzina gettata su di un fuoco già acceso che quindi ne rende più rapida la crescita.

4.3.1 Evidenza biologica

La cancerogenesi dell'amianto, che, come ampiamente documentato da una consolidata letteratura, si esprime in molteplici azioni aggressive sulle cellule, è infatti mediata dall'infiammazione cronica che libera diverse sostanze chimiche, dette citochine, in grado sia di innescare che di alimentare il processo. I focolai infiammatori che si concentrano nell'apparato respiratorio, ma che possono raggiungere qualsiasi organo ed altro apparato soprattutto attraverso la via linfatica ma anche ematica, realizzando quindi una situazione sistemica, continuano ad esprimersi biologicamente attivando anche in questa fase nuovi cloni cellulari neoplastici proprio mediante la liberazione delle citochine.³⁸

4.3.2 Evidenza sperimentale

Tutto ciò trova conferma nella sperimentazione animale laddove si è dimostrato che cellule mesoteliali maligne iniettate attecchiscono generando questa stessa neoplasia su tessuti infiammatori di topi esposti ad amianto ma non affetti da mesotelioma, differentemente dai topi che non sono esposti ad amianto. Ciò dimostra come l'ambiente infiammatorio svolga un ruolo importante anche durante la progressione del tumore.⁶

Di conseguenza, continuando l'esposizione, il processo di cancerogenesi, per quanto raggiunto il punto di non-ritorno, incrementa la sua velocità di crescita e quindi anticipa l'insorgenza clinica della malattia.

4.3.3 Evidenza epidemiologica

È ovvio che in uno studio epidemiologico il contributo patogeno della progressione risulti modesto nel confronto con quelli precedenti, dal momento che s'innesta in un processo che si è reso

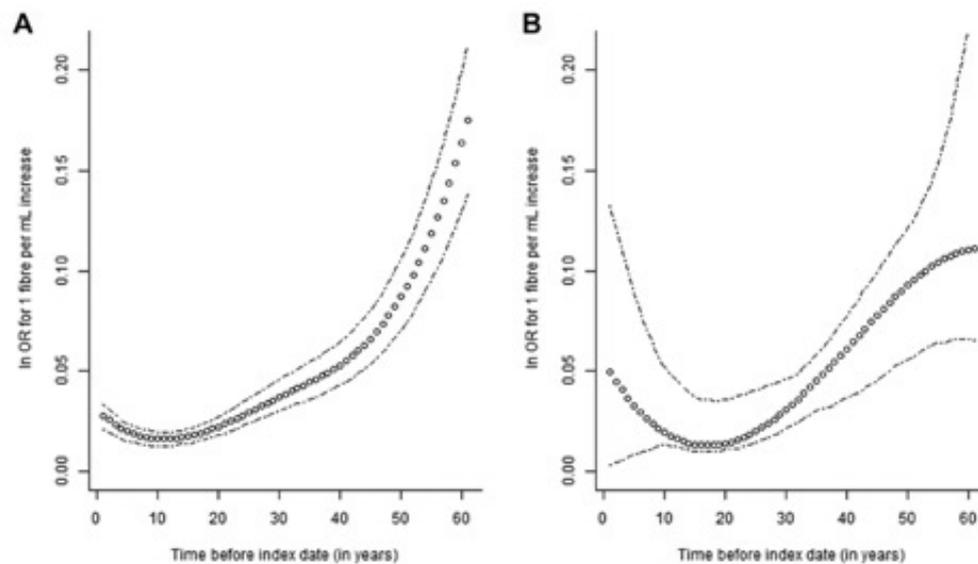


Figura 2. Stima log OR del mesotelioma pleurico associato a un incremento di una fibra per millilitro nella dose quotidiana di esposizione all'amianto mediata annualmente per t anni prima della diagnosi/intervista aggiustata per l'intensità ricevuta in altri anni, anno di nascita ed età alla diagnosi/intervista. (A) Risultati ottenuti con i dati del caso-controllo francese raccolti in Lacourt et al. (B) Risultati ottenuti usando i dati dello studio caso-controllo francese 1998-2005⁴¹ [trad. dell'autore].

intrinsecamente autonomo. Tuttavia tale contributo rimane apprezzabile, benché si possa evidenziare soltanto in studi di ampie dimensioni, in grado di garantire un'elevata potenza statistica che consente di esaminare dettagli.

È il caso dello studio caso-controllo di Lacourt che ha analizzato 1196 casi e 2369 controlli.³⁹ È il più ampio studio epidemiologico caso-controllo sul mesotelioma fino ad oggi pubblicato nella letteratura scientifica, su di una delle più importanti riviste al mondo nel campo della medicina del lavoro e ambientale che abbia indagato gli aspetti temporali della relazione dose-risposta. È stato condotto dal gruppo di lavoro di una ricercatrice indipendente dell'autorevole INSERM francese. Si basa su casi certi di mesotelioma incidenti tutti in Francia e in un periodo recente, quindi con procedure diagnostiche aggiornate. La storia di esposizione è ricostruita con interviste raccolte in occasione della diagnosi di casi e controlli viventi, a conforto quindi di completezza, affidabilità diagnostica e qualità d'informazioni raccolte.

Dal grafico in figura 2,⁴¹ si osserva che il rischio sostenuto dall'incremento dell'esposizione cumulativa si riduce approssimandosi alla data della diagnosi, in coerenza quindi con la conoscenza che le esposizioni remote pesano di più nel determinare il valore del rischio, ma mai si annulla incrociando l'ascissa del tempo, anzi addirittura subisce un apprezzabile incremento. Ciò significa che il tempo di esposizione più recente - poiché l'analisi non ha troncato l'esposizione a 10 anni dalla diagnosi - continua a pesare causalmente sul rischio, in coerenza con le conoscenze sulla cancerogenesi che ne conferiscono plausibilità biologica, e quindi necessariamente sull'anticipazione dell'evento come di seguito sarà argomentato. Alcuni epidemiologi italiani hanno sollevato critiche circa una possibile disomogeneità tra casi e controlli di popolazione, per cui i primi non sarebbero esattamente quelli generati dalla stessa popolazione da cui sono stati estratti i controlli.⁴⁰ Lacourt

restringendo l'osservazione ad un sotto insieme più omogeneo di casi e controlli, ha risposto all'obiezione documentando come la forma della curva sostanzialmente rimanga invariata, se non addirittura diventi più evidente, pur perdendo di significatività statistica a causa della riduzione della numerosità del sottogruppo in analisi.⁴¹ Parimenti è stata respinta dall'autrice la critica sull'uso di un diverso questionario per casi e controlli in quanto assolutamente sovrapponibili nelle sezioni che raccolgono la storia lavorativa e che, attraverso l'impiego di matrici esposizione-professione, uno strumento ampiamente utilizzato e consolidato nella metodologia epidemiologica da una ricchissima bibliografia, hanno consentito di tradurre l'esposizione ad amianto in concentrazione ponderata sul tempo.

Si rafforza così un importante aspetto di rilevanza preventiva, in quanto si richiama alla giustificata utilità di abbattere l'esposizione anche negli ex-esposti ad alte dosi perché ciò consente comunque di ottenere una riduzione del rischio di ammalarsi, dal momento che questo non risulta certo condizionato soltanto dall'esposizione iniziale.

Figura 2: Stima log OR del mesotelioma pleurico associato a un incremento di una fibra per millilitro nella dose quotidiana di esposizione all'amianto mediata annualmente per t anni prima della diagnosi/intervista aggiustata per l'intensità ricevuta in altri anni, anno di nascita ed età alla diagnosi/intervista. (A) Risultati ottenuti con i dati del caso-controllo francese raccolti in Lacourt et al. (B) Risultati ottenuti usando i dati dello studio caso-controllo francese 1998-2005.⁴¹

5. La durata del tempo dall'irreversibilità del processo della cancerogenesi all'evidenza clinica del suo effetto

Sulla base della letteratura risulta che siano non solo rare, ma addirittura eccezionali le segnalazioni di casi di mesotelioma con la-

tenza inferiore a 10 anni. Sono rari, ma non eccezionali, i casi con latenza compresa tra 10 e 20 anni. Dopo 20 anni di latenza l'incidenza di mesotelioma diviene prevalente.⁴² Diversi autori, a partire dallo storico studio del 1976 di Newhouse e Berry e dalla Conferenza di consenso di Helsinki, hanno suggerito di considerare una latenza minima di 10 anni per il mesotelioma, anche se sono documentati periodi inferiori per gli istotipi più aggressivi.⁴³ In tal modo l'insorgenza biologica del mesotelioma verrebbe collocata non più lontana di 10 anni dalla diagnosi clinica, perché se all'esposizione servono non meno di 10 anni per indurre il mesotelioma, nel decennio che precede la diagnosi le nuove esposizioni non sarebbero in grado di esprimere un effetto biologico. Quindi ciò che è osservabile all'inizio dell'esposizione viene assunto per trasposizione concettuale anche per ciò che accade alla fine. Si tratta di un motivato assunto diventato storica prassi degli studi epidemiologici.

Sarebbe così possibile sostenere che entro i 10 anni che precedono la comparsa clinica della malattia il processo neoplastico sia diventato irreversibile completando la propria fase di induzione e rendendosi quindi indipendente dall'eventuale prosieguo dell'esposizione. Si ribadisce comunque che la raggiunta irreversibilità del processo non comporta automaticamente che il proseguo o meno dell'esposizione, quindi dello stimolo cancerogeno, non influenzi in alcun modo il processo, risultando pertanto del tutto indifferente. Ma si esaminino le fonti più rilevanti che consentono di porre questo cut off conservativo in quanto stimato per eccesso.

5.1 *Da un modello di analisi epidemiologia che meglio si adattava ai dati della sperimentazione animale*

Il valore di 10 anni è stato applicato allo storico studio della coorte dei lavoratori tessili in Londra condotto all'inizio degli anni '70, perché il modello di analisi utilizzato meglio si accordava con i dati della sperimentazione animale che assegnava alla latenza una durata media di 9-11 anni, pari alla somma delle fasi preclinica e clinica (sopravvivenza), a seconda dell'esponente assegnato al tempo trascorso dall'esposizione.⁴⁴

Numerosi autori e istituzioni scientifiche internazionali hanno adottato il valore proposto da Newhouse e Berry, approssimandolo a 10 anni (dalla morte e non dall'incidenza che la precede), caratterizzando così lo storico della letteratura scientifica. (Peto 1982, US Environmental Protection Agency 1986, US Occupational Safety and Health Administration, 1986, Health Effects Institute 1991, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale 1997, Boffetta, 1998, Price e Ware 2005, Boffetta e Stayner 2006, Beriman e Crump 2008, Health Council of the Netherlands, 2010). Al proposito, lo stesso storico studio che fece il punto sul rischio di mesotelioma negli esposti ad amianto a firma Peto, Seidman e Selikoff, pur non assumendo un lag di 10 anni per la latenza preclinica, affermò esplicitamente che tale assunzione meglio si adattava ai risultati ottenuti.⁴⁵

5.2 *Dalle conoscenze sulla biologia del cancro*

La durata della latenza preclinica non è misurabile direttamente, ma è possibile stimarla sulla base della velocità di sviluppo del tumore durante la fase clinica, assumendo che tale velocità sia costante durante lo sviluppo della neoplasia. La sostanziale costanza della velocità di crescita di un tumore maligno solido, se escludiamo la fase iniziale tendenzialmente più lenta (modello di Gompertz), almeno fino alle fasi più clinicamente avanzate del suo sviluppo, è uno degli assunti di fondo dell'oncologia.^{46,47} La moltiplicazione

cellulare non è lineare, ma esponenziale a progressione geometrica: da una cellula madre derivano due cellule figlie, che diventano quattro alla seconda duplicazione, otto alla terza, sedici alla quarta e così via. Ne consegue che per passare dalla iniziale cellula maligna ad una massa di cellule clinicamente evidente (del peso di circa 50 g) occorrono 35 cicli di divisione cellulare e ne bastano ancora soltanto altri 5/6 per ottenere una massa tumorale letale, in quanto non tollerabile dall'organismo (1-2 kg) e quindi incompatibile con la vita.

Si tratta quindi di stimare la durata del tempo di duplicazione cellulare, cioè il tempo necessario per raddoppiare la massa cellulare. Le stime sono ottenute da studi raccolti in rassegne, allo scopo di minimizzare la variabilità degli studi primari, che hanno effettuato follow up radiologici con metodica tradizionale oppure con tomografia ad alta risoluzione.⁴⁸⁻⁵⁰ Nel secondo caso, rispetto all'obiettivo di stimare il tempo di duplicazione, questi studi appaiono però meno adatti, perché la probabilità di individuare forme tumorali a lentissima evoluzione fino al punto di oltrepassare l'aspettativa di vita (i tumori della prostata evidenziati solo in occasione di autopsie ne costituiscono forse l'esempio più eclatante) è molto elevata con questa tecnica diagnostica, tale da comportare quindi importanti distorsioni di valutazione delle stime.

Confrontando i tempi di duplicazione ottenuti dalle richiamate rassegne, ristrette alla sola diagnostica con radiologia tradizionale sul tumore del polmone e necessarie a raggiungere una dimensione diagnosticabile di 6 millimetri di diametro con 27 duplicazioni, oppure una dimensione mortale di 20 centimetri di diametro con 42 duplicazioni, i tempi sarebbero rispettivamente di 10,3 anni e di 13,1 anni. Si tratta di stime per eccesso perché non si considera la progressione di Gompertz.

Questo schema di cinetica della crescita neoplastica, studiato a partire dall'evoluzione del tumore polmonare, relativamente più facile da modellizzare poiché ha uno sviluppo sferoidale, è applicabile sostanzialmente a qualsiasi tumore solido, anche se un elemento critico aggiuntivo è la sede di sviluppo del tumore maligno, perché l'invasione di strutture vulnerabili potrebbe rendere letale un tumore prima che abbia raggiunto la massa di peso critico.

Nel caso del mesotelioma maligno, si dispone di meno informazioni ed è più difficile valutare le dimensioni della lesione che non cresce in modo sferoidale. Le conoscenze disponibili definiscono comunque rigorosamente le caratteristiche temporali della storia naturale del mesotelioma maligno, cioè un intervallo di tempo particolarmente lungo compreso tra l'inizio dell'esposizione causale e la manifestazione clinica del tumore, che però, quando si conclude, comporta una sopravvivenza molto breve dal momento di prima diagnosi.^{42,51}

Ne deriva quindi che la latenza preclinica di un tumore aggressivo a breve sopravvivenza come il mesotelioma non può che essere molto breve, ragionevolmente inferiore a 10 anni, perché viceversa, in considerazione della sua rapida crescita, raggiungerebbe dimensioni abnormi assolutamente incompatibili con la vita.

5.3 *Dal volume della massa neoplastica diagnosticabile stimato sulla base della velocità di replicazione cellulare*

Movendo dalle richiamate conoscenze dell'oncologia sull'accrescimento dei tumori, si è tentato un altro approccio per verificare se osservazioni di diversa natura convergessero nella stima della latenza preclinica, nella fattispecie la valutazione della velocità di duplicazione del tumore durante la sua fase clinica per estrapolarla a quella preclinica.

Uno studio condotto nella seconda metà degli anni Ottanta ha tentato una stima indiretta del tempo di reduplicazione.⁵² La velocità di duplicazione è stata stimata in 275 giorni corrispondenti a circa 22.6 anni di fase pre-clinica per raggiungere la dimensione tumorale diagnosticabile di 1 cm³ e ulteriori 4.5 anni per passare al volume di 70 cm³.

Si tratta di una serie molto piccola di casi costituita da 16 soggetti di cui 7 mostravano un mesotelioma di tipo ben differenziato, forma rara a bassa aggressività, oggi non con certezza includibile tra le forme francamente maligne. Inoltre, l'aumento di massa del tumore non è stato valutato direttamente, ma calcolato in base alla concentrazione plasmatica di un indicatore, la tirosina-chinasi (TK). È un test che ricavava la relazione dose-risposta tra concentrazione di TK e massa tumorale da un precedente studio che non riguardava però i mesoteliomi, ma i tumori polmonari e che non è biologicamente estensibile ai primi, proprio perché tumore-specifico. A causa di questi limiti, lo studio in questione rappresenta un esercizio teorico che verosimilmente in quel periodo storico di fine anni '80 riteneva di poter individuare un indicatore "universale" di crescita tumorale, mentre la realtà della patologia neoplastica si è mostrata negli anni successivi molto più articolata e complessa. Ne consegue che tale studio non fornisce alcuna stima attendibile della velocità di crescita tumorale per il mesotelioma, tanto da non aver avuto successive validazioni, da non aver inciso nella letteratura scientifica, (salvo una sola citazione nel 2007 in un testo di oncologia) ed essere stato abbandonato come metodo.

5.4 Per estrapolazione matematica dai tempi di sopravvivenza

Si può valutare la cinetica di sviluppo di una neoplasia attraverso lo studio della sopravvivenza dei pazienti. È notorio che i mesoteliomi, sia pleurici che peritoneali, sono tra le forme più aggressive di tumore solido. Nel complesso degli studi di popolazione finora pubblicati, i tempi di sopravvivenza mediana si collocano tra 6 e 10 mesi, con forte coerenza dei risultati nei diversi studi. Nel più ampio lavoro finora pubblicato, che includeva oltre 4000 casi, i tempi di sopravvivenza del mesotelioma maligno della pleura, in un'epoca in cui non erano ancora disponibili trattamenti chemioterapici in grado di rallentarne la progressione, erano di almeno 9,8 mesi nel 50% dei casi e 24 mesi in circa il 20%.⁵³

Poiché la letalità dei mesoteliomi è dovuta principalmente alla loro crescita locale, con costrizione o infiltrazione delle strutture vitali del torace o dell'addome, il quadro generale è incompatibile con l'ipotesi che la velocità di accrescimento sia bassa, come ben sanno i clinici impegnati nel trattamento di questa patologia, e, di conseguenza, che la latenza preclinica possa essere lunga, cioè maggiore di 10 anni, valore che costituisce quindi un'approssimazione per eccesso.

Più recentemente, utilizzando i dati forniti dal sistema dei registri tumori statunitensi NCI SEER, è stata stimata la durata della fase preclinica sulla base dei tempi di sopravvivenza di una serie di 44 diversi tumori dell'adulto disaggregati per sede, per un totale di oltre 1 milione e mezzo di casi osservati per più di un decennio.⁵⁴ Il metodo di analisi utilizzato risulta tanto più preciso quanto minore è la sopravvivenza della forma tumorale studiata. Lo scopo del lavoro era quello di valutare per i vari tumori la sussistenza di un tempo di latenza biologica sufficientemente lungo per poter ipotizzare la messa a punto di un test di screening. Per i tumori della pleura, la durata della fase preclinica è complessivamente stimata a 4.5 anni, calcolata su di una base di 5153 casi. Si tratta di una durata quasi dimezzata rispetto a quella stima-

ta dallo storico studio epidemiologico condotto sui tessili inglesi.

5.5 Dalla identificazione della fase 'in situ' alla sua manifestazione clinica

Per alcuni tumori maligni, come ad esempio quelli del collo dell'utero e della mammella, è possibile individuare, tramite specifici esami diagnostici, lo stadio che immediatamente precede l'invasività del tumore maligno, cosiddetto *in situ*. In questa fase, nidi di cellule chiaramente maligne rimangono ancora sulla superficie epiteliale di origine senza raggiungere il sottostante tessuto connettivo. Il superamento di questa barriera costituisce il discrimine della invasività e quindi della franca malignità. Quanto più questa fase perdura nel tempo e quanto più la diagnostica disponibile è in grado di rivelarla con accertamenti non invasivi e a basso rischio di complicanze, tanto maggiori sono le possibilità d'intervenire precocemente con la terapia (chirurgica conservativa) per eliminare questa lesione destinata ad evolvere in stadi successivi che renderebbero sempre più difficile il successo terapeutico. Su questi presupposti si fondano i diversi programmi di screening di popolazione. Purtroppo, per il mesotelioma questa fase perdura poco nel tempo e per di più non si dispone di strumenti diagnostici incruenti per identificarla. L'interesse teorico di riconoscere questa fase per il mesotelioma inerisce la possibilità di cogliere ed assumere la fase *in situ*, come il momento di viraggio della fine dell'induzione alla progressione della malattia che non richiederebbe più il sostegno dell'esposizione, in quanto esitata ormai in processo autonomo ed irreversibile. Il tempo che quindi intercorre tra la comparsa *in situ* del tumore e la sua evidenza clinica, supportata soprattutto dal referto cito-istopatologico, costituirebbe una misura piuttosto precisa della latenza preclinica.

La diagnosi di mesotelioma *in situ* può essere correttamente posta con ragionevole certezza soltanto mediante esame istologico su adeguato materiale biotico. Un surrogato di tale ragionevole certezza, che quindi ne abbasserebbe un po' la valenza probatoria, potrebbe essere la presenza di versamenti pleurici ricorrenti (pleurite) con toracosopia negativa. Permarrebbe però il dubbio che la negatività di questo esame, in presenza di versamenti pleurici ricorrenti, possa costituire un falso negativo, talché il mesotelioma potrebbe sussistere ugualmente e quindi aver superato la fase *in situ*. È chiaro quindi che il gold standard diagnostico sarebbe teoricamente rappresentato dal versamento pleurico associato a diagnosi istologica *in situ*. Tuttavia, a differenza di altre sedi anatomiche, le cellule mesoteliali non mostrano segni di malignità parimenti evidenti, talché sarebbe solo l'invasività fornita dal superamento della barriera epitelio-connettivale a testimoniarne la malignità, con la conseguenza implicita che la fase 'in situ' non sarebbe tecnicamente identificabile.

Alcuni autori sono però riusciti a superare questo obiettivo ostacolo diagnostico non limitandosi all'esame microscopico delle cellule mesoteliali, ma identificando l'alterazione del loro genoma, in particolare la delezione del gene BAP1 che si ritrova in quasi la metà dei mesoteliomi.⁵⁵

Il monitoraggio clinico di alcuni pazienti con sospetto mesotelioma ha consentito questa difficile diagnosi di mesotelioma 'in situ' in circostanze eccezionali, quindi inevitabilmente basate su piccoli numeri, altrimenti si tratterebbe di una vera e propria sperimentazione umana eticamente sanzionabile. Sono stati identificati 10 casi di sospetto mesotelioma di cui 6 pleurici e 1 peritoneale che si sono evoluti in forma clinica conclamata dopo un periodo compreso tra 36 e 92 mesi. Si tratta di una velocità di progressione, so-

stengono gli autori, piuttosto alta rispetto ad altre evoluzioni di carcinomi a partenza 'in situ'. Quest'ultimo periodo può quindi essere assunto come tempo di riferimento per stimare la durata della latenza preclinica, pur trattandosi di una piccola casistica clinica. Gli altri 3 casi non hanno esitato in forma conclamata di mesotelioma. La spiegazione potrebbe essere l'insufficiente sensibilità o specificità del test BAP1 per tutte le forme di mesotelioma, senza escludere una minore quanto eccezionale velocità di trasformazione maligna osservabile dopo un più lungo follow up.

5.6 Dal dosaggio nel siero di un marcatore (ENOX2) di mesotelioma maligno

Campioni di siero sono stati raccolti in 17 soggetti appartenenti ad una coorte di esposti ad amianto prima dell'insorgenza del mesotelioma pleurico.⁵⁶ Per 7 casi sui 17 totali, la frequenza del campione prima della diagnosi era annuale. Parallelamente sono stati studiati 15 soggetti di controllo di età simile a quella dei casi appartenenti alla medesima coorte di esposti, ma non affetti da neoplasia.

Nei campioni di siero è stato effettuato un test per la ricerca di un marcatore molecolare costituito da due varianti proteiche (ENOX2), entrambe necessarie per porre la diagnosi di mesotelioma. In tutti i 17 casi entrambe le varianti ENOX2 erano presenti e nei 7 casi con campionamento sierico annuale tali varianti sono comparse in un intervallo compreso tra 4-10 anni prima dell'insorgenza dei sintomi clinici.

5.7 Non da surrogati di identificazione della fase 'in situ'

Gli studi che hanno valutato l'evoluzione delle pleuriti ricorrenti in mesotelioma hanno calcolato la durata della latenza preclinica, misurata come tempo trascorso dalla comparsa dei versamenti al mesotelioma clinico, compresi tra 1 e 39 mesi. Le forme che hanno esitato in mesotelioma costituiscono una piccola minoranza della casistica e non si è neppure potuto escludere che tali pleuriti fossero espressione di altra patologia.⁵⁷

Deduzioni estrapolate dalla dimensione di immagini radiologiche o dal peso di pezzi operatori in studi di mere casistiche cliniche in cui non è esplicitato con chiarezza il momento di prima diagnosi, in quanto non d'interesse specifico perché ad altro finalizzate, appaiono forzate e grossolane, quindi non ricevibili per esprimersi sulla durata della latenza preclinica.^{58,59}

Ben lungi, dal ritenere di poter stabilire con precisione puntuale la latenza pre-clinica dei mesoteliomi, i dati complessivamente riportati in letteratura da più discipline (epidemiologia, patologia, biologia molecolare) in aggiunta alla pratica patologica e clinica, concorrono e convergono ad indicare un ordine di grandezza temporale inferiore a quei 10 anni assunti originariamente dagli studi epidemiologici come limite temporale, per altro rispetto alla mortalità e non alla prima diagnosi (incidenza).⁶⁰ Oltre tale limite l'esposizione può porsi, con ampio margine conservativo, come irrilevante ai fini della comparsa clinica del mesotelioma, ma non certo del tempo necessario per raggiungerla perché la persistenza dell'esposizione favorisce anche la fase della progressione della malattia, come precedentemente argomentato.

6. La relazione tra causa efficiente e anticipazione temporale dell'effetto

6.1 L'evidenza logico-matematica della relazione

Nella III Consensus Conference sul mesotelioma maligno pleurico la questione è stata discussa sia per gli aspetti generali che per la

concreta possibilità di misurare l'anticipazione e in conclusione si legge [trad.]: "Un aumento di un'esposizione che causi un aumento di incidenza nella popolazione interessata necessariamente determina l'accelerazione nel tempo all'evento (anticipazione ndr), poiché la relazione tra incidenza e tempo all'evento è matematicamente determinata".⁶¹

Il collegato grafico di Figura 3 riporta due curve che descrivono l'andamento del rischio di malattia in due gruppi di soggetti caratterizzati da due livelli diversi di esposizione, in cui uno (curva sinistra) mostra un rischio doppio dell'altro. L'asse verticale indica il valore dell'incidenza cumulativa, corrispondente all'aumento progressivo del numero dei casi (soggetti che si sono ammalati), mentre l'asse orizzontale quella del tempo. Alla fine dell'osservazione, non solo i casi che compaiono 'in più' tra il gruppo dei maggiormente esposti appaiono anticipati, ma anche quelli che si sono precedentemente generati a parità di rischio.

Incremento dell'incidenza ed anticipazione dell'effetto costituiscono quindi un chiasma, perché l'un concetto implica l'altro, analogamente al rapporto che intercorre tra spazio e tempo nel determinare la velocità: si percorre più spazio nello stesso tempo e s'impiega meno tempo per percorrere lo stesso spazio.

È evidente come la latenza (convenzionale), intesa come tempo intercorso tra l'inizio dell'esposizione a rischio e la comparsa dell'evento, sia nota solo per i casi e non certo per i non-casi. Non essendo quindi un'informazione disponibile allo stesso modo per i due gruppi di esposti, non è corretto utilizzarne la media come rivelatore di un eventuale differenziale di mortalità. Sarebbe consentito, e per altro solo come approssimazione, condurre questa operazione solo se tutti gli esposti dei due gruppi a confronto fossero deceduti, ma normalmente l'osservazione del follow up termina prima. Anche utilizzando per il confronto l'età media alla diagnosi dei soli casi, si incorrerebbe nel medesimo errore concettuale per analogia ragione, indipendentemente dal risultato che, per mera casualità aritmetica, potrebbe apparire coerente dal confronto.

Il punto è che al numeratore va sempre associato il proprio denominatore.

Nell'esempio sempre di figura 3, il denominatore sarebbe la sommatoria dei tempi alla comparsa di ciascun evento (persone-anno) che sono diversi tra i due gruppi, sia perché il numero dei deceduti è diverso, sia perché anche i tempi di osservazione al decesso che si concludono con questo evento sono ovviamente diversi.

Nel gruppo maggiormente esposto il numeratore dell'esempio in grafico è più alto (più casi) di quello del gruppo meno esposto, mentre il tempo sarà minore dal momento che i casi muoiono prima. Aumentando il numeratore e diminuendo il denominatore, il valore del rapporto, nella fattispecie detto tasso di mortalità, risulterà maggiore e quindi potrà cogliere con accettabile precisione il differenziale di mortalità tra i due diversi gruppi di esposti.

6.2 L'errato utilizzo della latenza media come accertamento della relazione

Dal grossolano errore di utilizzare invece la latenza media per inferire differenziali di rischio, mettono in guardia i più noti manuali di epidemiologia. In particolare, all'argomento, indicato come "Fallacie nel ragionamento numerico", è dedicato un intero capitolo del manuale di Theodore Colton "Statistica in Medicina" pubblicato nel 1979 dalla versione inglese del 1974.⁶² Clamorosi sono stati alcuni errori storici, svelati solo successivamente, che, per non aver tenuto conto del limite oggettivo dell'indicatore latenza media o età media alla diagnosi, sono arrivati ad asserire che non sus-

sistevano differenze rispetto al rischio di ammalare di tumore del polmone tra chi fumava poche o molte sigarette, mentre oggi il gradiente dose-risposta costituisce una pacifica e consolidata acquisizione.

A proposito di mesotelioma, in questo errore sono però incorsi purtroppo anche altri autori che hanno utilizzato la latenza media come indicatore in grado di esprimere l'effetto prodotto da una maggiore esposizione.

In un caso, si è arrivati alla conclusione paradossale che soggetti non emigrati dal paese della Turchia in cui erano esposti ad un materiale asbestiforme (erionite) non avrebbero subito rischi differenti da coloro che erano emigrati, allontanandosi quindi dalla fonte di rischio, poiché non avevano mostrato differenze di latenza.⁶³ In altro caso invece sono state argomentate e pubblicate obiezioni sulla medesima rivista scientifica in cui è comparso l'articolo che ha analizzato la mortalità della coorte Great Britain Asbestos Survey (GBAS) (1978-2005) costruita per la sorveglianza epidemiologica di circa 95 mila lavoratori diversamente esposti ad amianto.⁶⁴ Questi lavoratori non formano una coorte omogenea, perché rappresentano i sopravvissuti provenienti da coorti di altri comparti produttivi a diversa esposizione ed arruolati in tempi diversi per ragioni amministrative: prima nel 1971 gli occupati nell'industria di trasformazione dell'amianto sottoposti a sorveglianza sanitaria e storicamente maggiormente esposti, poi nel 1983 gli occupati che lavoravano con coibentazioni in amianto ed infine nel 1987 gli addetti alle bonifiche. Quest'ultimi erano certamente molto meno esposti dei precedenti, anche semplicemente perché erano dotati di dispositivi di protezione individuale e per effetti di natura comportamentale indotti da una maggiore diffusione delle conoscenze sul rischio amianto.

Sui 614 soggetti deceduti di mesotelioma pleurico fu condotta un'analisi multivariata di sopravvivenza con modelli di accelerated failure time che calcolano il rapporto tra i tempi all'evento (latenza), definito time ratio (TR), in presenza o in assenza di un certo fattore. Se TR è inferiore a 1, vuol dire che l'esposizione aumenta l'incidenza e di conseguenza diminuisce il tempo necessario a svilupparla. Ma né per i coibentatori e né per gli affetti da asbestosi, indubbiamente più esposti degli altri gruppi, è emersa una latenza più breve.

Sempre lo stesso manuale Colton ricorda come analisi basate sul tempo all'evento nei soli casi ricadono negli esempi di trappole e tranelli in cui cade il ricercatore attratto da una evidenza artefatta. Cosa è accaduto nella coorte GBAS? Il reclutamento nella coorte dei bonificatori (meno esposti) è avvenuto all'incirca quando si è azzerato quello dei coibentatori (più esposti). Inoltre anche lo stesso inizio del follow up è stato posticipato al 1978, penalizzando così ulteriormente, in termini di esclusione dalla coorte in analisi, i coibentatori maggiormente esposti e più anziani per ragioni di calendario. Il risultato finale è una forte selezione in ingresso dei lavoratori rispetto all'esposizione che condiziona proprio il parametro latenza media che si vorrebbe valutare in uno studio che mescola invece latenze di soggetti provenienti da coorti diverse e quindi non ricondotte ai propri specifici denominatori.⁶⁵ Insomma, il denominatore dei coibentatori più esposti è ben diverso da quello dei bonificatori meno esposti.

Analoghi errori sono ancora stati recentemente commessi analizzando casi di mesotelioma in assenza di controlli oppure casi confrontati con controlli inappropriati.^{66,67} Opportuna critica è stata rivolta a questi studi.^{68,68bis} L'analisi dei tempi di latenza è quindi complessa, e non può essere condotta correttamente con l'uso di statistiche semplici quali la latenza media.

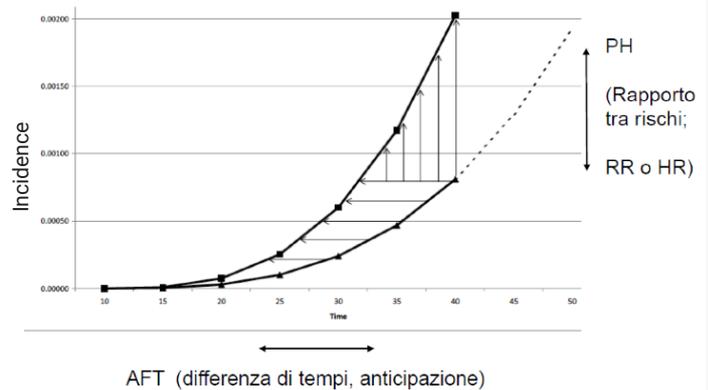


Figura 3. Anticipazione e aumento della frequenza di malattia con l'aumento dell'esposizione sono aspetti inscindibili dello stesso fenomeno. Fonte: III Consensus Conference, Bari 2015.

Al proposito, ancora la III Consensus Conference Italiana sul Mesotelioma Maligno ha concluso che “[...] l'idea che l'accelerazione dei tempi per la comparsa della malattia possa essere stimata dalla latenza media è forse intuitivamente attraente ma è sbagliata. Ugualmente è sbagliato inferire che quando non si osserva un cambiamento nella latenza (media) non si verifichi un'anticipazione dei tempi per la comparsa di malattia. (Berry, 2007)”.

6.3 L'evidenza biostatistica della relazione

Berry aveva osservato come, utilizzando un particolare modello matematico (Weibull), fosse possibile ottenere stime in grado di rispondere alla seguente domanda: se un individuo non fosse esposto ad un determinato fattore di rischio, di quanto sarebbe posticipato, tenendo conto dell'età, l'evento correlato, o specularmente di quanto sarebbe anticipato, in presenza del fattore di rischio correlato, lo stesso evento che comunque accade anche nella popolazione generale di riferimento?

Sulla base di ciò aveva esemplificato i valori di anticipazione per il caso del tumore del polmone ed esposizione a fumo di tabacco. Non si tratta di una relazione sede e tumore specifica, ma di carattere generale in cui l'esempio è stato scelto in quanto presentava i parametri di partenza più solidi, cioè il rischio relativo degli esposti a fumo di tabacco e la correlazione tra età ed incidenza di cancro del polmone nella popolazione generale di riferimento.⁶⁹

Lo stesso modello di Weibull ha una validità universale, tanto che si applica anche per valutare l'affidabilità dei sistemi meccanici. Non si tratta quindi di un postulato o di una tautologia, ma di una dimostrazione vera e propria, perché assume parametri di associazione tra esposizione e malattia consolidati dall'osservazione epidemiologica.

Più recentemente lo stesso esercizio metodologico è stato applicato al caso del mesotelioma per il quale sono stati riportati i valori di anticipazione media per un gruppo di esposti ad amianto.^{70,71} Nel gruppo di esposti ad amianto ad un livello tale da determinare un raddoppio del rischio, i soggetti che decedono per mesotelioma all'età di 65 anni avrebbero dovuto sviluppare la malattia all'età di 71.3 anni, qualora non fossero stati esposti. Si tratta ovviamente di valori stimati a livello di gruppo, ma sono importanti per sottolineare come, in sede scientifica, si accetti il concetto della possibilità che un'esposizione anticipi la comparsa di malattia (riducendo la latenza) nel gruppo degli esposti.

L'esempio utilizzato per contestare l'anticipazione necessaria dell'effetto conseguente ad un incremento del rischio che si è avvalso del confronto tra diverse situazioni infortunistiche è però erroneo a causa della scelta del denominatore che non si è basato sulle ore-lavorate, cioè sul tempo in cui gli eventi infortunistici potevano effettivamente manifestarsi. Inoltre va tenuto presente che un fenomeno biologico come la cancerogenesi non può essere equiparato ad un fenomeno meccanico come quello infortunistico, perché mentre il primo cresce monotonicamente con l'età indipendentemente da qualsiasi esposizione per effetto di un indebolimento senile delle difese immunitarie – e l'andamento esponenziale dell'incidenza dei tumori con l'età ne costituisce la più solida testimonianza – il secondo è un fenomeno che, a differenza del primo, non segue spontaneamente alcun andamento crescente con il tempo, tant'è vero che può indifferentemente crescere o decrescere con il tempo, come documentano gli stessi dati INAIL. L'andamento storicamente fluttuante degli infortuni è condizionato infatti da altre e ben più rilevanti variabili spesso associate a diverse congiunture socio-economiche.

Un altro tentativo di confutare il medesimo lavoro di Berry è quello di evidenziare come nei soggetti esposti più anziani si sopravvanzerebbe ogni ragionevole aspettativa di vita nel calcolo degli anni di vita guadagnati in assenza di esposizione. Ciò non contraddice di certo la sussistenza dell'associazione esposizione/accelerazione (o anticipazione) del processo patologico, ma ne limita semplicemente il campo di applicazione per ovvio motivo legato all'arco dell'attuale attesa di vita degli umani.

Infine, per quanto riguarda l'estensibilità della valutazione di Berry a tutti i tumori solidi, quindi non solo al tumore del polmone – assunto come mero esempio e non come sede anatomica esclusiva di un comportamento patologico specifico – vale la pena di riportare quanto l'autorevole epidemiologo Peto scrive in una sua pubblicazione IARC:⁷² “L'inappropriatezza del tentativo di distinguere tra insorgenza anticipata ed insorgenza di più casi è particolarmente pertinente per i tumori con incidenza crescente per età” [traduzione a cura dell'autore].

La relazione esposizione/anticipazione costituisce uno dei più robusti consolidati della letteratura scientifica, verificato nei campi più disparati, cioè non solo in quello oncologico, quali il ritardo nella comparsa del tumore del polmone legato al consumo di frutta, l'anticipazione legata al consumo di alcool, l'effetto dell'inquinamento atmosferico sulla mortalità, la relazione tra fumo di tabacco e malattie cardiovascolari, nonché tra movimentazione manuale di carichi e danni muscolo-scheletrici.

Non solo quindi un maggior rischio determina una maggiore insorgenza di casi, ma la determina modificando i tempi di insorgenza dei casi rispetto all'atteso, tanto più anticipatamente quando più grande è il suo valore.

6.4 *L'evidenza epidemiologica della relazione*

Dell'ampia letteratura di supporto si commentano le due pubblicazioni più recenti e più solide per disegno dello studio e numerosità delle osservazioni disponibili.

6.4.1 *di tipo qualitativo*

La prima si basa sulla differenza d'incidenza del mesotelioma nei maschi e nelle femmine, valutando per i soggetti affetti da mesotelioma in entrambi i generi l'anticipazione prodotta dall'esposizione ad amianto conseguente ad esposizioni di diversa intensità che hanno prodotto rischi differenziati.⁷³

Costituisce un consolidato di letteratura che il diverso rischio di genere, maggiore nei maschi rispetto alle femmine, non riconosce di certo ragioni biologiche, ma semplicemente riconducibili alla diversa esposizione attribuibile ad occupazioni storicamente maschili, come emerge dai diversi Rapporti del Registro Nazionale dei Mesoteliomi e da una correlata pubblicazione scientifica dedicata a questo tema.⁷⁴

Esistono certamente situazioni in cui un'esposizione lavorativa particolarmente intensa di soggetti di genere femminile abbia prodotto frequenze e rischi di mesotelioma elevati, ma in generale, come in altri Paesi, anche in Italia la frequenza e il rischio di mesotelioma pleurico è maggiore negli uomini rispetto alle donne.

Dopo aver determinato attraverso interviste condotte su tutti i soggetti in studio la probabilità e le caratteristiche della pregressa esposizione ad amianto in una popolazione di ampie dimensioni, è stata valutata l'anticipazione all'evento nei soggetti di genere maschile affetti da mesotelioma nel confronto con quelli di genere femminile.

I casi incidenti di mesotelioma sono identificati in anni recenti (2000-2016) attraverso l'attività di due Registri regionali (Piemonte e Lombardia) afferenti al Registro Nazionale Mesoteliomi. Lo studio include 3384 casi (2405 uomini, 979 donne) in Lombardia e 2042 casi (1389 uomini, 653 donne) in Piemonte.

L'analisi nello studio in questione è ristretta alle fasce di età 45-75 anni per ottenere stime valide garantite da questa fascia d'età.

Sono stati confrontati uomini e donne calcolando sia il Rischio Relativo (RR), che misura la forza dell'associazione tra esposizione ad amianto e mesotelioma, sia il Rate Advancement Period (RAP) che invece misura il tempo di anticipazione dei tassi di malattia nei soggetti esposti (o più esposti) rispetto ai non-esposti (o meno esposti). In altri termini, il RAP evidenzia l'insorgenza prematura della malattia. Per questo motivo si ritiene che il RAP, già applicato ad altri fattori di rischio, risulti di più d'immediata comprensione nella comunicazione pubblica del rischio.⁷⁵ Nella fattispecie quantifica il tempo in cui il tasso negli uomini, storicamente più esposti all'amianto, raggiunge lo stesso tasso delle donne.

Si evidenzia un maggior Rischio Relativo (RR) tra i maschi pari a 2.81 (IC al 95%: 2.61-3.03) in Lombardia e di 2.39 (IC al 95%: 2.17-2.62) in Piemonte, sempre rispetto alle donne, come conseguenza di una diversa esposizione ad amianto, alla quale corrisponde, in entrambe le regioni, un tempo medio di anticipazione all'evento particolarmente elevato e statisticamente significativo, cioè compreso tra 7 e 10 anni nel range di età studiato. Nel caso della Lombardia, la regione con più casi e che fornisce quindi stime più solide, l'anticipazione nei maschi a 45 anni di età è di 7.1 anni e a 63 anni di 9.9 anni.

Questo studio per dimensioni e qualità non può essere contraddetto da altri studi basati su piccolissimi numeri e per di più sostenuti da indicatori, quali i ricoveri ospedalieri, molto meno precisi dell'incidenza ottenuta da Registri Tumori specializzati, cioè dedicati esclusivamente ad una patologia (mesotelioma).

Il medesimo studio commenta inoltre l'errore metodologico di un altro studio che ha analizzato solo i casi e non il rispettivo denominatore costituito dalla coorte da cui provengono i medesimi, mostrando e quantificando per di più l'entità dell'errore commesso: “Se avessimo utilizzato questo metodo nel nostro studio, avremmo (non correttamente) concluso che l'anticipazione di malattia sarebbe stata solamente di 3.0 anni in Lombardia, e di 1.6 anni in Piemonte. Nonostante l'errore metodologico, si evidenzerebbe comunque un'anticipazione apprezzabile.”⁷⁶

6.4.2 di tipo quantitativo

Un importante passo in avanti che ha superato il limite di assegnazione qualitativa (discriminante di genere), è stato compiuto dal recente studio sulla coorte italiana dei lavoratori del cemento amianto che include 12.578 lavoratori costituenti un pool di 21 coorti di lavoratori del comparto del cemento amianto in Italia, già analizzate e pubblicate separatamente.⁷⁷ Tale studio prende in considerazione l'anticipazione del tasso di mortalità per tumore del polmone e mesotelioma pleurico per classi di esposizione cumulativa a fibre di amianto, collegando pertanto i tassi a diversi livelli di esposizione. Il rapporto tra vivi e deceduti e tra tumore del polmone e mesotelioma è circa 2:1. L'indicatore utilizzato è la mortalità, considerato una buona approssimazione dell'incidenza per i tipi di tumore considerati, seppur sottostimata anche sulla base dei dati dei Registri tumori italiani. Cause imprecise di morte e per sé al follow up sono molto contenuti e la lunghezza del follow up è considerevole superando i 40 anni, talché la coorte-pool appare di buona qualità ed in grado per consistenza di ben rappresentare l'andamento della mortalità nel tempo.

L'esposizione è stata stimata per azienda e per anni di calendario tenendo conto di parametri diversi che influenzano l'esposizione, come la modalità diretta o indiretta di manifestarsi che comporta lavoratori esposti in modo attivo e passivo, l'intermittenza o meno delle lavorazioni a rischio, la loro frequenza, prescindendo però dalla mansione in quanto ritenuta abbastanza omogenea per azienda ed escludendo comunque la percentuale dei non esposti per mansioni e sedi di lavoro prive di rischio. L'intensità dell'esposizione è stata quindi espressa come concentrazione media (ff/ml) per azienda e per anno, considerando anche un parametro che tenesse conto della diversa potenza cancerogena delle tre varietà mineralogiche utilizzate nell'industria e le relative proporzioni percentuali. Sono stati quindi calcolati due indici di esposizione, uno per azienda (AEI) e uno cumulativo relativo all'intera coorte (CEI).

Nell'analisi sono state utilizzate 3 categorie di esposizione, corrispondenti ad una distribuzione per terzili del CEI, alle quali sono stati assegnati i lavoratori sulla base della propria storia lavorativa come ff/anno/ml: <54; ≥54-620; ≥620.

Per le analisi è stato adottato il modello di regressione di Weibull, per altro risultato concordante nella fattispecie con il modello di Cox, perché permette la parametrizzazione sia in termini di Hazard Ratio (HR), cioè rapporto tra i rischi all'evento che esprime l'incremento di rischio per categoria di esposizione confrontata con quella più bassa, sia in termini di Time Ratio (TR), cioè dei rispettivi tempi all'evento. Il primo aumenta (per effetto del numeratore) e il secondo diminuisce (per effetto del denominatore) in caso di esposizione che produce maleficio, viceversa se produce beneficio.

L'adozione del modello di Weibull è però apparso appropriato per i primi 40 anni di latenza convenzionale ma non oltre, perché il rischio non aumenta più in modo costante con il tempo, in quanto declina dopo aver raggiunto un plateau, come osservato negli studi più recenti che hanno potuto disporre di più lunghi follow up. Oltre l'HR, è stato calcolato l'AF (Acceleration Factor) e l'AT (Acceleration Time). Il primo esprime il fattore di accelerazione all'evento al crescere di esposizione e latenza convenzionale (indicata come TSFE acronimo di Time Since First Exposure), il secondo la differenza di tempo in anni per raggiungere il decesso da parte dei meno-esposti (<54ff/anno/ml) rispetto ai più esposti (54-620 ff/anno/ml; ≥620 ff/anno/ml) però l'aumento della dose aumenta per tutti la probabilità di malattia. In definitiva misura l'anticipa-

zione della morte' che aumenta all'aumentare della classe di esposizione e parallelamente all'aumentare quinquennale della latenza nel confronto con i meno esposti.

L'AT del mesotelioma della pleura rispetto al riferimento costituito dalla classe più bassa di esposizione <54ff/anno/ml è di 9.3 anni (IC95% 7.5-11.2) per la classe di esposizione 54-620 ff/anno/ml e di 16.9 anni (IC 95% 14.9-19.2) per quella più alta ≥620 ff/anno/ml, sempre a parità di latenza con durata 20 anni.

L'AT a parità di classe di esposizione cresce anche al crescere quinquennale della latenza raggiungendo i 33.8 anni (IC 95% 29.8-38.5) nella classe di esposizione più alta per una latenza di 40 anni. L'AT per il cancro del polmone, relativamente alle stesse classi di esposizione e pari durata ventennale di latenza, è rispettivamente di 7.3 anni (IC% 6.1-8.6) e di 13.3 anni (IC 95% da 12.0 a 14.7) per arrivare a 26.6 anni (IC 95% 23.9-29.4) nella classe di esposizione più alta alla latenza di 40 anni.

L'AT è stato calcolato allo stesso modo anche per la mortalità totale. I corrispondenti valori sono: 2.71 anni (2.32-3.09), 3.35 anni (IC 95% da 2.98 a 3.71) e 6.70 anni (IC% 5.95-7.41) a dimostrazione che l'esposizione ad amianto agisce parimenti su di un più ampio spettro di bersagli.

Si evidenzia quindi un duplice gradiente dose-risposta, sia rispetto al crescere dell'intensità dell'esposizione che della latenza, precisando quindi con la massima evidenza la relazione che intercorre tra esposizione, rischio ed anticipazione/accelerazione all'evento su cui per altro la comunità scientifica non si è mai precedentemente divisa, né ha mai dibattuto.

6.5 La posizione istituzionale del Ministero della Salute sulla relazione

Questo nesso era infatti già stato fatto proprio dal Quaderno della Salute n.15 p.41 del Ministero della Salute a seguito di una revisione del testo originario.⁷⁸

Nella prima versione del giugno 2012 si afferma che "[...] l'incremento della dose aumenta il rischio di sviluppare la malattia, ma è oggetto di dibattito se influenzi la durata del periodo d'induzione della stessa". Nella seconda versione del luglio 2013 la frase viene così sostituita: "L'aumento dell'incidenza e l'accelerazione del tempo all'evento sono fenomeni intrinsecamente connessi. In ambito strettamente scientifico, dopo il contributo metodologico di Berry nel 2007, la discussione nel merito appare definita".

Si puntualizza che le due versioni non sono assolutamente contraddittorie tra loro, perché si riferiscono a due ambiti disciplinari differenti, rispettivamente biologico e statistico. Si esaminano separatamente.

La latenza costituisce il mero scorrere del tempo verso la malattia entro cui agiscono due diversi momenti patologici che scandiscono il consolidato processo multistadio della cancerogenesi: l'induzione, cioè il processo di trasformazione cellulare verso la malignità che per alimentarsi necessita dello stimolo patogeno dell'esposizione, e la 'progressione', che consiste nello 'svezzamento' del processo dalla dipendenza dall'esposizione: diventato autosufficiente ed irreversibile, conduce all'insorgenza clinica della malattia.

Ma l'induzione non è sinonimo di accelerazione: la prima inerisce alla trasformazione cellulare ma non include la progressione, la seconda esprime invece l'esito al tempo di conclusione dell'intero processo di cancerogenesi, cioè induzione più progressione. La conoscenza del momento in cui l'una fase subentra all'altra, e quindi la durata dell'induzione, non costituisce quindi 'la prova necessaria' per sostenere che agisce un'accelerazione del processo.

Con la prima versione si è voluto esprimere l'incertezza della relazione tra aumento del rischio (o incidenza) e induzione, che rimane effettivamente problema aperto sotto diversi aspetti, perché non si conosce il momento biologico in cui trapassa nella progressione; con la seconda versione si è preferito valorizzare invece l'aspetto positivo e certo della conoscenza, richiamando altri due differenti concetti di diversa natura, nella fattispecie statistica, cioè l'aumento dell'incidenza e l'anticipazione della comparsa clinica della malattia. A differenza dell'induzione, l'anticipazione è misurabile ed è soltanto questa che viene utilizzata per quantificare il maleficio di una mancata riduzione del rischio conseguente a omessa prevenzione, senza per altro alcuna necessità del sostegno di una teoria biologica (multistadio) che comunque appare assolutamente coerente.

La contraddizione tra le due versioni sussisterebbe soltanto se riguardassero il medesimo ambito disciplinare, ma così proprio non è.

7. Il sinergismo concausale

È acquisizione pacifica di letteratura che tutti i tipi istologici di tumore del polmone sono associati all'esposizione ad amianto, che l'asbestosi non deve essere necessariamente presente, che una esposizione cumulativa di 25 ff/ml/anno comporta un raddoppio del rischio anche se non rappresenta un livello di soglia perché esposizioni inferiori non annullano il rischio che aumenta dell'1-4% per fibra/ml/anno, che il crisotilo a causa della sua più rapida clearance si reperisce con più difficoltà nel polmone e stenta a formare corpuscoli, talché la storia professionale può essere più precisa degli indicatori biologici di esposizione nello stimare le dose cumulative, come riportato nella II Consensus Conference di Helsinki. Spesso l'esposizione ad amianto è contestuale a quella al fumo di tabacco che, a differenza del mesotelioma, condivide il medesimo organo bersaglio. Come da letteratura consolidata, agendo entrambe con effetti genotossici diretti e indiretti, ma su geni diversi, nonché inibendo il fumo la clearance mucociliare dell'apparato respiratorio, rappresentano due distinti ed autonomi fattori di rischio per il medesimo bersaglio che, quando concomitanti, esercitano un effetto sinergico.

All'interno del Progetto Synergy coordinato dalla IARC,⁷⁹ basato su di un'analisi unitaria di studi caso-controllo che attualmente si concentra su esposizione ad amianto, idrocarburi policiclici aromatici, nichel, cromo e silice cristallina respirabile, per studiare gli effetti congiunti degli agenti cancerogeni occupazionali nello sviluppo del cancro al polmone, sono stati aggregati 14 studi caso-controllo sul tumore del polmone condotti nel periodo 1985-2010 in Europa e Canada.⁸⁰ I casi erano 17.705 e i controlli 21.813. Per entrambi erano disponibili informazioni dettagliate sulle abitudini al fumo di tabacco e sulle occupazioni nel corso della vita, nonché su chi mostrava una soglia di suscettibilità ancor più alta. È stata sviluppata una matrice quantitativa di esposizione lavorativa per stimare i livelli di esposizione specifici per lavoro, durata e area geografica. Per ogni soggetto sono state calcolate le fibre-anno (ff/ml-anno) collegando la matrice con le storie occupazionali individuali. Negli uomini, è stato osservato un aumento del rischio di cancro al polmone con l'aumentare dell'esposizione in tutte le categorie di fumatori e per tutti e tre i principali sottotipi di cancro al polmone. Nelle donne l'effetto congiunto dell'esposizione ad amianto e fumo non si discostava in generale dagli uomini risultando sempre più che additivo.

In definitiva, è stato ulteriormente dimostrato su grandi numeri che esposizione contestuale amianto-fumo di tabacco produce un

effetto sempre maggiore di quello del singolo contributo di esposizione e soprattutto in qualsiasi condizione asimmetrica di dosi, come già precedentemente osservato.⁸¹ Questo significa che un forte fumatore contestualmente esposto ad amianto ed affetto da tumore del polmone si sarebbe verosimilmente ammalato ugualmente anche in assenza di esposizione ad amianto, tuttavia si sarebbe inevitabilmente ammalato successivamente, con un quantum di differenza temporale non determinabile, ma necessariamente di valore positivo, situazione evocante il concetto di colpa medica quando si esprime su di un malato terminale. Ciò in ragione del fatto che un incremento dell'incidenza (rischio) è sempre associato ad una anticipazione della malattia.

Quindi essere fumatori ed esposti ad amianto è una condizione di rischio equiparabile all'essere ancor più forti fumatori e viceversa.

Considerazione conclusiva sulla causalità generale

Non esiste lo 'studio perfetto', né come modello (coorte o caso-controllo) e né come protocollo in grado di controllare la totalità di tutte le variabili in gioco (confondenti).

Invocarlo come necessario per accertare una 'conoscenza perfetta' è mistificante e fuorviante perché adottando questo discrimine nessuna decisione potrebbe mai essere assunta in Medicina e non solo. Un margine d'incertezza (non da errore metodologico) è intrinseco alla stessa dimostrazione scientifica, in quanto 'l'assoluto' è categoria della metafisica.

L'osservazione epidemiologica non è e non può mai essere un esperimento che determina a priori intensità e durata dell'esposizione, elimina i confondenti e stabilisce per tutti lo stesso momento di riperire dell'outcome, nella fattispecie l'indagine diagnostica, come accade per cavie in gabbia della stessa specie che condividono stesso habitat e stesso cibo, differendo solo per la presenza o l'assenza di un'esposizione pre-determinata per tipo, durata e intensità e che vengono tutte abbattute nello stesso momento per accertarne autpticamente l'eventuale diagnosi di tumore.

È solo l'insieme degli studi come letteratura ampiamente condivisa ed indipendente per autorevolezza della fonte, quali un organismo internazionale (OMS), una revisione sistematica della letteratura, una istituzione governativa che indica la direzione e coglie la ragionevole certezza della causalità generale, adottando un approccio multidisciplinare quale quello impiegato dalla IARC per l'infenza causale.

Mai come per l'amianto, se si eccettuano le radiazioni ionizzanti, questa è stata ampiamente raggiunta a seguito dell'immensa mole di studi condotti sul tema.

Causalità individuale

1) Il rapporto tra il gruppo e il singolo

Al proposito, Berry nell'articolo del 2007 sull'anticipazione della malattia scriveva che: [trad] "l'unica scelta è quella tra fondare il giudizio sul risultato del gruppo, e quindi trattare ciascun individuo come un 'componente medio' del gruppo oppure considerare il problema non risolvibile". Ma attenzione, ciò che può variare a livello individuale rispetto al "componente medio" del gruppo è la quantità non la qualità dell'evidenza, però l'aumento della dose aumenta per tutti la probabilità di malattia.

Il punto in discussione è se i casi che concorrono a costituire il tas-

so d'incidenza anticipato per effetto di una maggiore esposizione siano tutti parimenti anticipati. Infatti, da un punto di vista teorico sarebbe possibile un incremento del tasso d'incidenza al crescere della dose di esposizione anche senza anticipazione dei casi. Questo accade per le sostanze tossiche che agiscono in modo deterministico, per cui si ha la malattia quando la dose di esposizione supera la soglia di suscettibilità individuale. Una dose superiore realizzerebbe quindi un effetto solo per i soggetti che possiedono una soglia di suscettibilità superiore, mentre avrebbe un effetto nullo su chi si è già ammalato, tutt'al più si aggraverebbe la malattia, ma non la farebbe certamente insorgere prima.

Per i cancerogeni invece, che non agiscono in modo deterministico ma probabilistico, non è così. Nessun soggetto esposto ad un certo valore di dose, alto o basso che sia, è automaticamente destinato ad andare incontro a malattia. L'aumento della dose aumenta la probabilità di malattia. Ne deriva che se un gruppo di soggetti fosse esposto ad una dose superiore, in seguito ad un quid di aggiuntivo rispetto ad una esposizione di fondo, tutti i soggetti subirebbero un incremento di probabilità di ammalarsi, sia quelli più suscettibili che quelli meno suscettibili. Per ogni soggetto esposto, l'aumento di probabilità si manifesta quindi sempre accrescendo il rischio individuale di contrarre il mesotelioma rispetto a quello atteso in assenza della dose aggiuntiva. Poiché aumento del rischio e diminuzione del tempo di attesa all'evento non sono due fenomeni diversi, ma soltanto due modi diversi ed equivalenti di misurare l'aumento dell'occorrenza della malattia, si può correttamente concludere che l'anticipazione dell'evento probabilistico, a differenza di quello deterministico, riguardi necessariamente la totalità dei casi occorsi.

L'evidenza epidemiologica indica un numero consistente di anni di anticipazione del mesotelioma, non pochi giorni o mesi, talché, per quanto possa essere grande la dispersione intorno alla media, l'anticipazione del singolo caso non potrà mai essere nulla o non apprezzabile.^{73,77}

In altri termini, la direzione del fenomeno, cioè l'anticipazione, non è confutabile. Altra cosa è la misura del fenomeno, cioè il quantum dell'anticipazione, sottoposta, questa sì, ad una oscillazione che è espressione della soggettività individuale, a parità di altre condizioni correlate soprattutto con l'esposizione, anche se i richiamati studi più recenti ne hanno indicato una consistenza pluriennale.

Una doverosa premessa. Non esiste una "scienza del gruppo" e una "scienza dell'individuo", perché la conoscenza dell'individuo si ricava necessariamente solo da quella del gruppo. Ciò costituisce un caposaldo non solo del moderno pensiero scientifico da Galileo in avanti, ma della stessa logica occidentale che con Aristotele stabilisce che solo dell'universale (gruppo) e non dell'accidente (singolo) ci può essere scienza.

Dal confronto della frequenza di malattia (o di altro effetto anche benefico) nel gruppo degli esposti e nel gruppo dei non-esposti o meno-esposti si ottiene una legge generale (o legge di copertura del linguaggio giuridico) relativa al rischio per una specifica esposizione. Nella fattispecie, è dall'osservazione del rischio di mesotelioma in gruppi di soggetti esposti che è derivata la legge generale sulla cancerogenicità delle fibre di amianto. È quindi esclusivamente dall'esame di gruppi di soggetti, con l'applicazione dei corretti metodi di indagine epidemiologica e statistica, che è stato possibile riconoscere i meccanismi di risposta e di sensibilità della specie umana agli agenti che producono maleficio o beneficio nel caso dei farmaci.

2) Trasposizione dal gruppo al singolo

Pur non ponendosi una dicotomia tra gruppo e singolo, una trasposizione dall'uno all'altro non può essere automatica. Eccezioni infatti possono sempre sussistere, ad esempio, oltre alla sensibilità individuale, un'importante alterazione delle difese immunitarie, l'impiego di farmaci con effetti collaterali rilevanti su tali difese, la concomitanza di gravi patologie possono interferire con i modi e i tempi della cancerogenesi innescata dall'amianto, ma l'onere della prova sta nella loro identificazione, in assenza della quale, purché adeguatamente indagata, la trasposizione è logicamente e scientificamente legittima.

Su questa valutazione ad *excludendum* si assumono anche decisioni cliniche che hanno a che fare con la vita e con la morte, quali la somministrazione di un farmaco, di un vaccino o l'esecuzione di un complicato intervento chirurgico, nonché un premio assicurativo sulla vita che è certamente focalizzato sull'individuo e forse anche la concessione di un mutuo bancario.

3) La legge di copertura: certezza ed incertezza

Assumiamo come 'legge di copertura' l'insieme delle conoscenze che sostengono la causalità generale nei suoi illustrati momenti costitutivi e che definiscono modalità e tempi con cui l'esposizione ad amianto genera processualmente il proprio effetto cancerogeno sugli organi bersaglio d'interesse.

È evidente tuttavia che se questa legge viene applicata prospetticamente agli esposti è e rimane di tipo probabilistico, tant'è che, come da letteratura, solo circa il 10% di costoro svilupperà il mesotelioma, in quanto la resistenza delle difese individuali dell'organismo al pari della comparsa di possibili interferenze non sono né note e né prevedibili. In simile proporzione accade per il fumo di tabacco e per l'inquinamento ambientale rispetto al tumore del polmone.

Però se questa stessa legge viene applicata 'retrospettivamente', cioè a partire dai casi che fanno parte di quel 10% che si ammala, allora si pone necessariamente come legge universale dei singoli casi, limitata quindi ai singoli casi, ma proprio questo limite ne costituisce il discrimine d'interesse, perché averla seguita diventa la condizione-sine-qua-non per essere diventato singolo caso in un determinato momento a seguito dell'esposizione.

Si può quindi concludere che 'l'incertezza è prospettica e la certezza è retrospettiva'.

La legge generale non precisa puntualmente la durata della latenza pre-clinica. Stabilisce solo che con ragionevole certezza non può superare i 10 anni e se approssimazione c'è può essere solo in una direzione, per eccesso, data l'aggressività del tumore.

L'incertezza ovviamente permane nel momento in cui si ragiona sul caso singolo, ma può essere correttamente espressa allo stesso modo in cui si pronuncia la medicina legale per l'ora della morte che non è mai puntuale ma sempre intervallare: 'non-prima-e-non-dopo'. Nel caso della latenza pre-clinica, il non-prima è il limite superiore dei 10 anni e il non-dopo invece potrebbe essere addirittura appiattito sulla data di diagnosi.

4) Attribuzione della responsabilità causale delle singole figure di garanzia alle singole parti offese

Il contributo dei diversi periodi di esposizione nel causare un mesotelioma può essere valutato con una metodologia razionale, basa-

tra sui modelli di cancerogenesi unanimemente riconosciuti. Questa metodologia è stata presentata in letteratura e discussa nella III Consensus Conference sul mesotelioma in cui si scrive che: “È stato suggerito che la relazione dose-risposta possa essere utilizzata per valutare il peso causale proporzionale di un determinato periodo di esposizione, se le sue caratteristiche sono note o stimabili [Price e Ware, 2005]. La fattibilità di questo approccio per valutare quantitativamente il contributo delle diverse circostanze di esposizione alla causa di singoli casi di MM è stata dimostrata da Mastrangelo et al [2014a].⁸² Price e Ware [2005] stimano il rischio individuale derivante dal modello sviluppato sulla base dei dati provenienti da studi epidemiologici [HEI, 1991]. Il gruppo di lavoro ha tuttavia rilevato la necessità di assunzioni su diversi fattori chiave che non sono noti con precisione nella maggior parte dei casi, tra cui la potenza relativa delle diverse varietà di amianto, l'intensità dell'esposizione e la durata delle fasi precliniche di MM” [traduzione a cura dell'autore].

Vale la pena ricordare come negli Stati Uniti, e proprio in sede giudiziaria, sia utilizzato un metodo che parte dalla seguente considerazione riportata in un articolo scientifico che così si esprime: “Un individuo con mesotelioma è stato tipicamente esposto ad amianto in più di un ambiente e da più prodotti di amianto. Le parti ritenute responsabili dell'esposizione ad amianto, come i produttori di manufatti d'amianto o delle strutture in cui avveniva l'esposizione sono state obbligate all'indennizzo. In questo articolo si vuole rispondere alla domanda: se un individuo con mesotelioma in cui l'amianto è stato identificato come causa contribuyente deve essere indennizzato per la sua malattia, come dovrebbe essere ripartito tale risarcimento tra i responsabili dell'esposizione ad amianto?”²⁴ [traduzione a cura dell'autore]. Il testo fa sempre riferimento al metodo di PRICE & WARE, commentato nella citata III Consensus Conference.

Le formule utilizzate, che assumono come variabili individuali intensità dell'esposizione, tipo di amianto, durata dell'esposizione, latenza della malattia, età ai diversi cut-off sono le stesse fornite dalla letteratura per descrivere la relazione causale tra amianto e mesotelioma e tra amianto e tumore del polmone. Se ne richiama la citazione anche in una revisione di letteratura a proposito dell'amianto negli edifici pubblici e commerciali.⁸³

Si pongono uguale al 100% l'insieme dei contributi di esposizione causale generati separatamente in percentuale dall'operato delle diverse figure di garanzia sulle diverse parti offese, includendo però nel computo di questo medesimo totale anche le frazioni percentuali attribuibili a periodi precedenti o successivi in cui altre posizioni di garanzia hanno eventualmente impattato sulle stesse parti offese.

Per il tumore del polmone il ragionamento è analogo, ed alle formule impiegate è sufficiente togliere l'esponente sulla variabile del tempo, essendo questa patologia direttamente correlata alla dose-risposta, ottenendo così un analogo risultato che definisce la ripartizione della responsabilità causale.

Bibliografia

1. Guariniello R. Due Cassazioni in tema di tumori professionali. *Diritto & Pratica del Lavoro* 32-33/2022.
2. Brusco C. La scienza davanti ai giudici: il mesotelioma e le conseguenze delle esposizioni all'amianto dopo l'iniziazione della malattia. *Questione Giustizia* 4/2019.
3. Cass. pen., sez. IV, 17.09.2010, dep. 13/12/2010, n.43786 (Sentenza Cozzini).

Per la legge della proprietà transitiva, poiché l'anticipazione è speculare all'incidenza (rischio), la ripartizione dell'incidenza equivale alla ripartizione dell'anticipazione e quindi della responsabilità causale.

Ad ogni parte offesa viene così collegata la frazione di responsabilità causale di ogni potenziale posizione di garanzia, quindi non solo di quelle oggetto di specifica imputazione.

Va comunque tenuto presente che uguali percentuali di responsabilità causale, che concorrono al 100% di parti offese diverse tra loro, possono sottendere a valori assoluti individuali di dose cumulativa diversi e quindi ricoprire un diverso peso specifico causale che va considerato per valutare la rilevanza di contributi percentuali all'apparenza trascurabili.

Altra considerazione è che la formula di Price e Ware non tiene conto del decadimento del rischio con il tempo, osservato grazie ai più recenti studi di coorte che hanno potuto fruire di lunghi periodi di follow up, talché il peso causale delle esposizioni remote viene sovrastimato e, di conserva, sottostimato quello delle esposizioni più recenti.

Considerazione conclusiva sulla causalità individuale

La causa del mesotelioma è specifica quasi quanto quella di alcune malattie infettive in cui il nome della malattia (es. morbillo) indica la causa stessa.

In presenza di altre cause concomitanti si producono malattie (es. tumore del polmone) che in assenza di esposizione ad amianto si sarebbero manifestate in un tempo successivo in virtù di un sinergismo per quanto asimmetrico possa comparire, cioè forte fumatore esposto a basse dosi di amianto o viceversa.

In assenza di ragionevoli spiegazioni alternative ricercate ed individuate, è innegabile che i momenti costitutivi della causalità generale assunti come 'legge di copertura' si siano inverati nel singolo caso, altrimenti bisognerebbe anteporre a una 'scienza del gruppo' una 'scienza del singolo', generando però una dicotomia che si collocherebbe al di fuori dell'orizzonte dell'intera comunità scientifica.

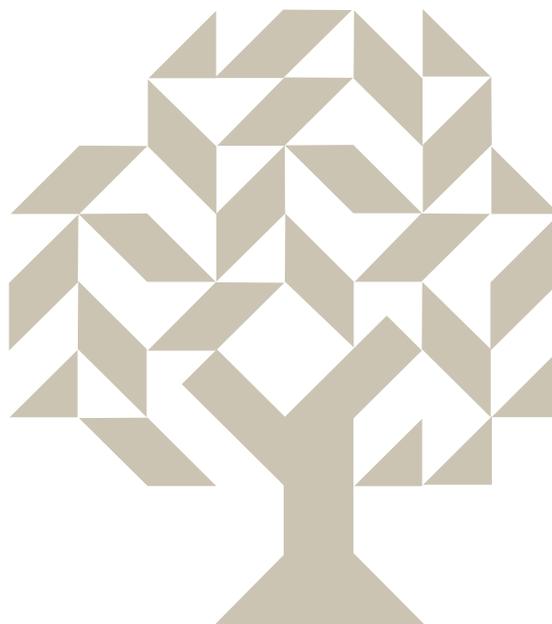
Ne consegue che la ripartizione del contributo causale dell'esposizione ad amianto (e quindi della responsabilità causale) offerta dall'utilizzo della formula di Price&Ware, forse troppo marginalmente trattata nella III Consensus Conference, costituisce la premessa legittima, sufficiente e necessaria per transitare dalla causalità generale alla causalità individuale, senza discontinuità logico-razionali che minerebbero alla radice il metodo scientifico.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuna attività professionale in favore di strutture private. L'unica attività lavorativa extra-istituzionale, cioè non per conto del Servizio Sanitario Nazionale, è quella di Consulente tecnico per le Procure della Repubblica

4. IARC. (2012) International Agency for Research on Cancer. Arsenic, metals, fibres, and dusts. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012.
5. Lo Iacono M, Monica V, Righi L et al. Targeted next generation sequencing of cancer genes in advanced stage malignant pleural mesothelioma: a retrospective study. *J Thorac Oncol.* 2015;10:492-99.

6. Rehrauer H, Wu L, Blum W et al. How asbestos drives the tissue towards tumors: YAP activation, macrophage and mesothelial precursor recruitment, RNA editing, and somatic mutations. *Oncogene*. 2018; 37:2645-59.
7. Gualtieri AF, Lusvardi G, Pedoni A et al. Structure Model and Toxicity of the Product of Biodissolution of Chrysotile Asbestos in the Lungs. *Chem Res Toxicol*. 2019;32:2063-77.
8. Caraballo-Arias Y, Caffaro P, Boffetta P et al. Quantitative Assessment of Asbestos Fibers in Normal and Pathological Pleural Tissue – A scoping Review. *Life (Basel)* 2022;12:296.
9. Caraballo-Arias Y, Caffaro P, Rocuzzo F et al. Quantitative Assessment of Asbestos Fibers in Normal and Pathological Peritoneal Tissue – A scoping Review. *Life (Basel)* 2022; nov 24; 12(12):1969.
10. Miserocchi G, Sancini G, Mantegazza F et al. Translocation pathways for inhaled asbestos fibers. *Environmental Health* 2008; 7:4.
11. Magnani C, Fubini B, Mirabelli D, et al. Pleural Mesothelioma: Epidemiological and Public Health issues. Report from the Second Italian Consensus Conference on Pleural Mesothelioma. *Med Lav* 2013;194(3): 191-202 45.
12. Magnani C, Bianchi C, Chellini E, et al. III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of the Pleura. *Epidemiology, Public Health and Occupational Medicine related issues. Final Document. Med Lav*. 2015;106(5).
13. Wolff H, Vehmas T, Oksa O et al. Asbestos, asbestosis and cancer: The Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendation. *Scand J Work Environ Health* 2015;41(1):5-15 15.
14. Luberto F, Ferrante D, Silvestri S, et al. Cumulative asbestos exposure and mortality from asbestos related diseases in a pooled analysis of 21 asbestos cement cohorts in Italy. *Environ Health*. 2019;18-71.
15. Ferrante D, Mirabelli D, Silvestri S, Azzolina D, Giovannini A, Tribaudino P, Magnani C. Mortality and mesothelioma incidence among chrysotile asbestos miners in Balangero, Italy: A cohort study. *Am J Ind Med*. 2020; 63:135-45.
16. Magnani C, Silvestri S, Angelini A, et al. Italian pool of asbestos workers cohorts: asbestos related mortality by industrial sector and cumulative exposure. *Ann Ist Super Sanita*. 2020;56:292-302.
17. Barbieri PG, Mirabelli D, Somigliana A et al. Asbestos fibre burden in the lungs of patients with mesothelioma who lived near asbestocement factories. *Ann. Occup Hyg*. 2012;56:660-70.
18. Barbieri PG, Somigliana A, Lombardi S et al. Carico polmonare di fibre di asbesto e indici di esposizione cumulativa in lavoratori del cemento amianto. *Med Lav*. 2008;99:21-28.
19. Barbieri PG, Somigliana A. Patologie asbesto-correlate e indicatori biologici di dose cumulativa in lavoratori di cantiere navale (1996-2015). *Med Lav*. 2016;107:315-26.
20. Barone_Adesi F, Ferrante D, Chellini E et al. Role of asbestos clearance in explaining long-term risk of pleural and peritoneal cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Occup Environ Med*. 2019;76:611-16.
21. Barone-Adesi F, Ferrante D, Bortolotti M, et al. Long term mortality from pleural and peritoneal cancer after exposure to asbestos clearance. *Int J Cancer*. 2008;123:912-16.
22. Reid A, de Klerk NH, Magnai C et al. Mesothelioma risk after 40 years since first exposure to asbestos at Wittenoom. *OEM* 2018. 75:898-903.
23. Boffetta P. Health effects of asbestos exposure in humans: a quantitative assessment. *Med Lav*. 1998;89:471-80.
24. Price B, Ware A. Mesothelioma: risk apportionment among asbestos exposure sources. *Risk Anal* 2005;25:937-43.
25. Dodson RE, Williams MG, O'Sullivan MF et al. A comparison of the ferruginous body and uncoated fiber content in the lung of former asbestos workers. *Am Rev Respir Dis* 1985,132:143-47.
26. Berry G, Pooley F, Gibbs A et al. Lung fiber burden in the Nottingham gas mask cohort. *Inhal Toxicol*. 2009,21:168-72.
27. Review in: Biopersistence of respirable fibers and minerals: the point of view of the epidemiologist- Boffetta P. *Environ Health Perspect* Oct; 1994,102 Suppl 5:11-13.
28. Ferrante D, Chellini E, Merler E, et al. Italian pool of asbestos workers cohorts: mortality trends of asbestos-related neoplasms after long time since first exposure. *Occup Environ Med* 2017;74:887-98.
29. Merler E. L'incidenza del mesothelioma diminuisce parallelamente alla diminuzione o all'interruzione dell'esposizione ad amianto: una conferma della relazione dose-risposta, non priva di implicazioni preventive. *Epidemiol Prev* 2007;31(4 suppl 1):46-52.
30. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo. Ed. McGraw-Hill, 2022.
31. Bunz F, Vogelstein B. The clonal origins and multistep nature of cancer in Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo. Ed. McGraw-Hill, 2022.
32. Nature, Cancer Catalogued, vol.578, n°7793, 6 February 2020.
33. Martincorena I, Campbell PJ. Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science* 2015;349:1483-89.
34. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-74.
35. Weinberg RA, *The Biology of Cancer*, WW Norton&Co, 2013.
36. Stewart B, Mechanism of carcinogenesis: from initiation and promotion to the hallmarks. IARC Publication 2019.
37. Luzzatto L, Pandolfi PP. Causality and chance in the development of cancer. *New Eng J Med* 2015;373:84-88.
38. Yang H, Rivera Z, Jube S et al. Programmed necrosis induced by asbestos in human mesothelial cells causes high-mobility group box 1 protein release and resultant inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107:12611-16.
39. Lacourt A, Leveque E, Guichard E et al. Dose-time-response association between occupational asbestos exposure and pleural mesothelioma. *Occup Environ Med* 2017;74:691-97.
40. Boffetta P, Pira E, Romano C Response to: 'Dose-time-response association between occupational asbestos exposure and pleural mesothelioma' by Lacourt et al *Occup Environ Med* 2018;75:160.
41. Lacourt A. Dose-time-response association between occupational asbestos exposure and pleural mesothelioma: authors' response. *Occup Environ Med* February 2018 Vol 75 No 2.
42. Ceresoli GL, Bombardieri E, D'Incalci M (a.c. di). *Mesothelioma From Research to Clinical Practice*, Springer 2019.
43. Newhouse ML, Berry G. Predictions of mortality from mesothelial tumours in asbestos factory workers. *Br J Ind Med*. 1976;33:147-51.
44. Berry G, Wagner JC, The application of a mathematical model describing the times of occurrence of mesotheliomas in rats following inoculation with asbestos. *Br J Cancer* 1969;23:582-86.
45. Peto J, Seidman H, Selikoff. Mesothelioma mortality in asbestos workers: implications for models of carcinogenesis and risk assessment. *Br J Cancer* 1982;45,124.
46. Friberg S, Mattson S. On the growth rates of human malignant tumors: implications for medical decision making. *J Surg Oncol*. 1997;65:284-97.
47. Geddes DM. The natural history of lung cancer: a review based on rates of tumours growth. *Br J Dis Chest*, 1979;73:1-17.
48. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP et al. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e78S-e92S.
49. Spratt JS, Meyer JS. Rates of growth of human neoplasm. *J Surg Oncol* 1996;61:68-83.
50. Bach PB. Screening for lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007.
51. Coviello V, Buzzoni C, Fusco M et al. Sopravvivenza dei malati di cancro in Italia. *Epidemia Prev* 2017 Marz-Apr;41(2 Suppl 1).
52. Greengard O, Capo JF, Chahinian AP et al. Enzyme pathology of human mesotheliomas. *JNCI* 1987;78:617-22.
53. Montanaro F, Rosato R, Gangemi M et al. Survival of pleural malignant mesothelioma in Italy: A population-based study. *Int J Cancer*. 2009; 124:201-07.

54. Nadler DL, Zurbenko IG. Estimating Cancer Latency Times Using a Weibull Model. *Advanced in Epidemiology*, vol. 2014, Article ID 746769, 2014.
55. Church A, Dacic S, Galateau-Salle F et al. Malignant Mesothelioma in Situ: Clinical and Pathologic Implications. *Thorac Oncol* 2020 Jun;15(6):899-901.
56. Morré DJ, Hostetler B, Taggart DJ et al. ENOX2 based early detection (ONCOblot) of asbestos induced malignant mesothelioma 4–10 years in advance of clinical symptoms. *Clin Proteom* 2016;13:2.
57. Yang H, Rivera Z, Jube S et al. Programmed necrosis induced by asbestos in human mesothelial cells causes high-mobility group box 1 protein release and resultant inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107:12611-16.
58. Liu F, Zhao B, Krug ML et al. Assessment of Therapy Responses and Prediction of Survival in Malignant Pleural Mesothelioma Through Computer-Aided Volumetric Measurement on Computed Tomography Scans. *J Thorac Oncol*. 2010;5: 879-84.
59. Kircheva DY, Husain AN2, Watson S3, et al. Specimen weight and volume: important predictors of survival in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49: 1642-47.
60. Klebe S, Nakatani Y, Dobra K et al. The concept of mesothelioma in situ, with consideration of its potential impact on cytology diagnosis. *Controversies in Pathology* 2021 June 01;53(4):446-53.
61. Berry G. Relative risk and acceleration in lung cancer. *Statist Med* 2007;26:3511-17.
62. Colton T, *Statistics in Medicine*, Little Brown & Co, 1974.
63. Metintas M, Hillerdal G, Metintas S. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to erionite: follow-up of a Turkish emigrant cohort. *Eur Respir J* 1999;13:523-26.
64. Frost G, Harding A-H, Darnton. Occupational exposure to asbestos and mortality among asbestos removal workers: a Poisson regression analysis. *Br J Cancer*. 2008;99:822-29.
65. Farioli a, Mattioli S, Curti S. Comment on ‘The latency period of mesothelioma among a cohort of British asbestos workers (1978–2005)’: the effect of left censoring. *Br J Cancer* 2014 Nov 25;111(11);2197-98.
66. Maghin F, Antonietti A, Ceri N et al. Assessment protocol of mesothelioma and relevance of SEM-EDS analysis through a case studies of legal medicine of Brescia (Italy) *Leg Med (Tokyo)*. 2022 Jul; 57:102076.
67. Visonà, S.D, Capella, S.; Bodini, et al. Inorganic fiber lung burden in subjects with occupational and/or anthropogenic environmental asbestos exposure in Broni (Pavia, Northern Italy): An SEM-EDS study on autoptic samples. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021,18,2053.
68. Mirabelli D, Alessia Angelini A, Barbieri PG et al. Comment Is Mesothelioma unrelated to the lung asbestos burden? Comment on Visonà et al. Inorganic Fiber Lung Burden in Subjects with Occupational and/or Anthropogenic Environmental Asbestos Exposure in Broni (Pavia, Northern Italy): An SEM-EDS Study on Autoptic Samples. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 2053. *Int. J. Environ Res Public Health* 2021,18,7177.
- 68bis. Barbieri PG, Consonni D, Magnani C et al. Is mesothelioma related to “initial dose” rather than to “cumulative dose”? *Legal Medicine* 63 (2023) 102262, Critical remarks on Maghin et al. Assessment protocol of mesothelioma and relevance of SEM-EDS analysis through a case studies of legal medicine of Brescia (Italy). *Legal Medicine* 2022;57:102076.
69. Berry G, Relative risk and acceleration in lung cancer. *Statist Med* 2007, 26:3511-17.
70. Zocchetti C. Il mesothelioma e la anticipazione degli eventi. *Med Lav* 2013;106(6):441-46 58.
71. Zocchetti C. Aumento della esposizione e anticipazione degli eventi. *Med Lav* 2017;108(3):197-208 59.
72. IARC Monograph Carcinog Risk Chem Hum Suppl. 1980;(2 Suppl):1-426. Long-term and short-term screening assays for carcinogens: a critical appraisal.
73. Consonni D, Migliore E, Barone-Adesi F, et al. Gender differences in pleural mesothelioma occurrence in Lombardy and Piedmont, Italy. *Environ Res*. 2019;177:108636.
74. Il Registro nazionale dei Mesotelioni, VII Rapporto, INAIL 2021.
75. Discacciati A, Bellavia A, Orsini N, et al. On the interpretation of risk and rate advancement periods. *Int J Epidemiol* 2016, Feb;45(1):278-84.
76. Dragani TA, Colombo F, Pavlisko EN, et al. Malignant mesothelioma diagnosed at a younger age is associated with heavier asbestos exposure. *Carcinogenesis*. 2018 Sep 21;39(9):1151-56.
77. Azzolina D, Dario Consonni D, Ferrante D et al. Rate advancement measurement for lung cancer and pleural mesothelioma in asbestos-exposed workers. *Thorax* 2022;0:1-8.
78. Quaderni del Ministero della Salute, n. 41, giugno 2012 e luglio 2013.
79. Disponibile all'indirizzo: <https://77synergy.iarc.fr>
80. Olsson AC, Vermeulen R, Schüz J, et al. Exposure-response analyses of Asbestos and lung Cancer subtypes in a pooled analysis of case-control studies. *Epidemiology*. 2017;28:288-99.
81. Markowitz SB, Levin SM, Miller A, et al. Asbestos, Asbestosis, Smoking, and Lung Cancer *Am J Respir Crit Care Med*. 2013.
82. Mastrangelo G, Fadda E, Comiati V, et al. A rare 12 occupation causing mesothelioma: mechanisms and differential etiology. *Med Lav*. 2014;105:337-45.
83. Asbestos in Public and Commercial Buildings, A Literature Review and a Synthesis of Current Knowledge, Health Effect Institute Asbestos Research, 1991.



Intervista a Dario Mirabelli

Intervista al dottor Dario Mirabelli*

Torino, 29 ottobre 2022

* Epidemiologo, già responsabile del Registro Mesoteliomi Maligni del Piemonte all'Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino, Epidemiologia dei Tumori – CPO Piemonte

1. La teoria multistadiale della cancerogenesi è superata?

Ho provato forte sorpresa quando nei dibattimenti penali in Italia sui tumori da amianto alcuni consulenti delle difese hanno sostenuto che la teoria multistadiale della cancerogenesi era superata. Per quanto mi risulta è ormai consuetudine delle difese introdurre una critica 'radicale' alla teoria multistadio in tutti i processi che riguardano casi di mesotelioma.

La mia sorpresa era dovuta al fatto che nella comunità epidemiologica avevo sempre constatato un'ampia adesione alla teoria multistadio. L'esempio più chiaro per me era il fatto che epidemiologi come il prof. Boffetta o il prof. La Vecchia, anche quando si pronunciavano nel ruolo di consulenti per quelle stesse difese, collocavano esplicitamente le loro elaborazioni all'interno della teoria multistadio.

Al centro dell'attenzione e dell'attività degli epidemiologi si trovano l'identificazione delle cause di tumori e la valutazione del loro peso rispetto al carico di malattia negli esposti, che prescindono largamente dalla ricerca sui meccanismi d'azione e sulla patogenesi delle malattie. La teoria multistadio costituiva una cornice entro cui si collocava il lavoro ma non era di per sé oggetto di indagine. Per verificare se avevo perso qualche novità fondamentale nell'ambito della ricerca di base sul cancro ho cercato di ripercorrere alcuni temi: l'origine della teoria multistadio (e il contesto delle conoscenze biomediche dell'epoca), la sua eventuale evoluzione nel tempo (la concepiamo sempre allo stesso modo?), il suo status attuale (in un contesto di rapido aumento delle conoscenze sulla biologia del cancro), l'esistenza di teorie concorrenti.

2. Quali sono le origini della teoria multistadio?

La formulazione più famosa è stata proposta da Armitage e Doll nel 1954,¹ poco dopo che l'idea della multistadialità del cancro era stata proposta da Nordling² e da Stocks,³ con due differenti (e indipendenti) lavori nel 1953. Una curiosità è che Doll, Nordling e Stocks erano epidemiologi e Armitage uno statistico e questo sembra contraddire il fatto che lo studio della cancerogenesi si sovrappone solo marginalmente al dominio dell'epidemiologia. La questione è che bisognava rendere conto di una serie di fatti riguardanti i tumori – o quanto meno i tumori solidi dell'adulto non ormono-dipendenti, all'origine del 70% della mortalità per tumori. I fatti erano il loro andamento in funzione dell'età, la latenza tra esposizione e comparsa del tumore, la dipendenza dei tumori dalla dose – nel senso che la dose influenza la probabilità del tumore, anche se non incide sulla sua gravità. Tutti questi fatti erano stati messi in luce dall'epidemiologia descrittiva dei tumori. Perciò è toccato agli epidemiologi, dopo aver

creato il rompicapo, proporre una soluzione.

Epidemiologi e biostatistici non hanno comunque lavorato nel vuoto. Gli studi sperimentali sulla cancerogenesi avevano già fornito nel 1947, con i lavori di Berenblum e Shubik,⁴ robuste prove che la cancerogenesi implicava almeno due distinti stadi. Inoltre Muller ricevette il premio Nobel per i lavori con cui aveva dimostrato fin dagli anni '20 che le radiazioni ionizzanti provocavano mutazioni;⁵ quando il Nobel gli fu conferito, nel 1946, la cancerogenicità delle radiazioni ionizzanti era ormai fortemente sospettata – il che condusse ai famosi studi sui sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki e sui pazienti trattati con radiazioni per la cura della spondilite anchilosante.^{6,7}

La teoria multistadio si avvia così a compiere 70 anni. Non è tuttavia l'età a determinare la validità di una teoria scientifica – a ben pensarci vale l'opposto: una teoria che continua a confermarsi valida sarà necessariamente vecchia. Sono venute meno le questioni di fondo, per rispondere alle quali la multistadio è stata concepita? No: l'andamento dei tumori in funzione dell'età, la latenza tra l'esposizione e la loro comparsa, la dipendenza dalla dose sono sempre attuali. Dunque ci si può chiedere se sia stata formulata qualche diversa teoria, che dia conto altrettanto bene di questi ineludibili fatti e magari si accordi meglio con nuove nozioni, ad esempio quelle sulle alterazioni genetiche e funzionali delle cellule tumorali e sulle loro interazioni con i tessuti in cui i tumori si sviluppano – o se, invece, la multistadio abbia incorporato senza sforzo, per così dire naturalmente, le nuove conoscenze.

3. Qual è stata l'evoluzione della teoria multistadiale?

Possiamo chiederci se concepiamo la cancerogenesi e la multistadialità esattamente nello stesso modo di Armitage e Doll nel 1954 partendo dall'osservazione che Armitage e Doll proposero un modello matematico della cancerogenesi, svincolato da presupposti sulla natura biologica degli stadi. Come Doll avrebbe ricordato cinquanta anni dopo, avevano in mente l'idea che gli stadi consistessero in mutazioni a danno di geni critici,⁸ anche perché un postulato della teoria, motivato dal fatto che l'omogeneità delle cellule tumorali deponeva per un'origine da un singolo precursore, era che le alterazioni alla base del passaggio da uno stadio all'altro dovessero essere ereditate dalle cellule figlie. Tuttavia, dato che gli esperimenti di Berenblum e Shubik dimostravano che nel loro sistema sperimentale almeno uno degli stadi non era di tipo mutazionale, avevano ritenuto necessario dare alla teoria una forma astratta. In larga misura, quindi, la teoria della cancerogenesi non è una teoria delle cause del cancro, almeno non nella forma consegnataci da Armitage e Doll, benché debba non entrare in contraddizione con le conoscenze sulle cause del cancro. A questo punto

occorre una piccola digressione circa le teorie sulle cause del cancro in voga nei primi anni '50. Oltre alla teoria mutazionale, le cui origini risalivano a Boveri (1914),⁹ come ha ricordato Weiss nell'editoriale con cui il *British Journal of Cancer* ha accompagnato la ripubblicazione del lavoro di Armitage e Doll,¹⁰ erano note quella infiammatoria e quella dell'invecchiamento.

Oggi possediamo conoscenze che nel 1954 non erano disponibili, non solo riguardo ai cancerogeni ed alla loro mutagenicità, ma anche alla struttura del DNA, dei geni e dell'intero genoma umano, alla natura dei geni critici per il cancro (oncogeni, geni oncosoppressori, geni del riparo del DNA ecc.), alle alterazioni presenti nel genoma tumorale, alla loro eterogeneità ed ai loro tempi di insorgenza (almeno in alcuni tumori), alle interazioni con il microambiente tumorale, alle caratteristiche delle lesioni pre-neoplastiche e neoplastiche precoci (displasie, carcinomi in situ e tumori in fase pre-clinica).

In una teoria moderna della cancerogenesi ci aspettiamo di poter incorporare con successo tutto questo corpus di conoscenze, ampio e crescente. La multistadio è stata in grado di farlo? Rispondo affermativamente e giustificherò questa risposta.

Mi preme mettere in evidenza per prima cosa due aspetti che non sono in contraddizione con la multistadialità, ma che non erano messi a fuoco nel modello di Armitage e Doll mentre caratterizzano l'attuale concezione della teoria multistadio: l'espansione clonale (che peraltro era stata messa a fuoco da Nordling) e la sfumatura della linea di demarcazione tra cancerogenesi ed evoluzione biologica del cancro.

Una cellula che subisca un'alterazione critica del genoma tale da farla passare attraverso (per esempio) il primo stadio del percorso di trasformazione maligna, trasmette questa alterazione alle cellule figlie nel corso dei suoi cicli di duplicazione, creando un clone di cellule portatrici della stessa alterazione. Il clone si espanderà più o meno rapidamente, in funzione della velocità di riproduzione caratteristica delle cellule capostipite e del vantaggio replicativo offerto dall'alterazione. L'espansione clonale aumenta la probabilità che una cellula portatrice della prima alterazione ne subisca una seconda, tanto più quanto l'espansione è rapida e ampia. Pertanto la cancerogenesi non si realizza in una singola cellula, ma in una linea cellulare, comprese le sue ramificazioni. In astratto, ipotizzando un'espansione clonale ampia a piacere, due soli stadi intervallati da un'espansione abbastanza grande potrebbero dare ragione dell'andamento con l'età, della latenza e della dipendenza dalla dose altrettanto bene della formulazione classica a sei-sette stadi, come Armitage e Doll mostrarono in un articolo pubblicato nel 1957.¹¹ In pratica, sappiamo che molti tumori richiedono non meno di tre stadi trasformativi fondamentali, costituiti da alterazioni a danno di oncogeni e geni oncosoppressori;¹²⁻¹⁴ inoltre, l'espansione clonale non può essere ampia a piacere, ma è limitata da una serie di fattori.¹⁴ Da questo punto di vista è importante ricordare che in numerosi tessuti umani privi di neoplasie sono presenti cloni di cellule apparentemente normali ma portatrici di alcune alterazioni del genoma tipiche del cancro.^{15,16} L'interpretazione corrente è che almeno in parte siano cloni sul percorso di trasformazione maligna. Questi cloni, per quanto noto, non crescono oltre un limitato numero di individui.

Il modello di Armitage e Doll del 1954 postulava che una cellula non fosse maligna fino al completamento dell'ultimo stadio di trasformazione. Portava così a distinguere nettamente due fasi. La prima è quella durante la quale avviene la trasformazione maligna, detta induzione del cancro, alla conclusione della quale si ottiene

la cellula precursore del tumore. Questa cellula possiede tutte le caratteristiche fondamentali della malignità. La seconda fase è quella della crescita del cancro. Al termine dell'induzione si completava la cancerogenesi e il modello si fermava. Al di là (e, quindi, al di fuori della multistadio di Armitage e Doll) si trovava la seconda fase, la replicazione incontrollata della cellula precursore del cancro e di tutta la sua progenie. Questa crescita, silente finché il tumore non è diventato abbastanza grande da provocare sintomi, assume la denominazione di fase pre-clinica.

Lo schema può essere ancora utile concettualmente per evidenziare come due distinti meccanismi conducano al cancro, la cancerogenesi e la crescita del tumore, ma questi non ci appaiono più così rigidamente distinti l'uno all'altro. Il fattore che li porta a sovrapporsi parzialmente è l'espansione clonale, perché questa non è caratteristica solo delle cellule che hanno completato l'induzione, ma si verifica anche per quelle che si trovano lungo il suo percorso. Il potenziale replicativo cresce man mano che la linea cellulare avanza di stadio in stadio. Il risultato è che quando una cellula all'interno di una certa linea ha progredito di stadio dà origine ad un sottoclone che si espande più rapidamente. Ciò dà luogo allo sviluppo ed alla successione nel corso del tempo di lesioni caratterizzate da pre-malignità o da malignità limitata, di dimensioni microscopiche (displasie e carcinomi in situ) e a volte macroscopiche (per esempio gli adenomi del colon), che consideriamo precursori del cancro. Questo fenomeno è stato studiato più approfonditamente per quei tumori maligni che si prestano meglio all'identificazione ed allo studio delle lesioni in fase pre-clinica. In sintesi, oggi non solo la cancerogenesi, ma anche lo sviluppo biologico del cancro sono considerati multistadiali e tra loro non si traccia una linea di demarcazione netta. Molti autori contemporanei, così, non parlano di cancerogenesi, ma di tumorigenesi multistadiale.¹⁷

Un'altra differenza rispetto ai tempi di Armitage e Doll è riferibile non al contenuto della teoria multistadiale, ma al contesto in cui viene collocata. La ricerca sul genoma (e sugli altri 'omics': proteoma, trascrittoma ecc.) ha permesso agli studiosi della biologia dei tumori di identificare gli astratti passaggi di stadio di Armitage e Doll in alterazioni della cellula tumorale, genetiche o di altra natura. Vi è stata una parallela caduta di interesse per gli studi che investigano il ruolo degli agenti causali negli stadi del cancro, con riduzione ad un modesto rivolo del flusso di esperimenti sull'animale da laboratorio che si era sviluppato per una trentina di anni a partire dal lavoro seminale di Berenblum e Shubik del 1947.

4. Qual è lo status attuale della teoria multistadio?

La teoria multistadiale è stata estesa, in direzioni che hanno permesso di includere tumori non presi in considerazione nelle sue formulazioni iniziali, di estendere la gamma di modelli matematici applicabili e, infine, di passare da una modellazione puramente matematica alla formulazione di modelli biologicamente fondati. I tumori infantili sono molto rari ma importanti per il loro impatto. Chiaramente differiscono in modo netto dai tumori dell'adulto; la loro stessa distribuzione per età suggerisce che un ruolo importante sia svolto da alterazioni ereditarie oppure acquisite durante la vita intra-uterina. La teoria multistadio formulata da Armitage e Doll nel 1954 non ambiva a spiegare la loro origine. Nel 1971 Knudson ha proposto che certi tumori infantili (il retinoblastoma) fossero spiegati da un modello di cancerogenesi in due stadi:¹⁸ l'alterazione della prima (primo stadio) e poi della seconda copia (secondo stadio) di un gene, successivamente identificato

nell'oncosoppressore RB1. Se l'alterazione della prima copia è ereditaria, si osservano casi multipli nella stessa famiglia e questi casi insorgono nei primissimi anni di vita; se entrambe le alterazioni sono acquisite, durante il breve periodo in cui si verifica lo sviluppo della retina in utero e dopo la nascita, i casi si presentano sporadicamente (cioè in assenza di aggregazione familiare) e insorgono ad età un po' più avanzata. Questa estensione fino a due soli stadi è stata importante perché ha inglobato nella teoria multistadiale almeno alcuni tipi di tumore infantile.

Nella seconda metà degli anni '70 si è verificata un'ampia riflessione e rielaborazione dei modelli matematici multistadiali, in due direzioni principali. La prima ha evidenziato che modelli matematicamente differenti (ma sempre multistadiali) possono predire con eguale validità le osservazioni sulla relazione tra età e incidenza dei tumori, sulla latenza e sulla dipendenza dalla dose.¹⁹ La seconda ha esplorato le conseguenze delle modalità di azione dei cancerogeni sulla relazione tra latenza e incidenza e su quella tra cessazione dell'esposizione e incidenza, a seconda che i cancerogeni abbiano azione nelle fasi precoci o tardive della cancerogenesi.^{20,21}

Come già detto, nel 2004 cadeva il cinquantesimo anniversario della pubblicazione dell'articolo di Armitage e Doll. La ricorrenza è stata celebrata da due riviste scientifiche internazionali: il *British Journal of Cancer* vi ha dedicato il numero del 13 dicembre 2004, ripubblicando l'articolo originale accompagnato da un editoriale di commento, mentre l'*International Journal of Epidemiology*, nel numero di dicembre 2004, ha a sua volta ripubblicato integralmente l'articolo, accompagnandolo con una serie di commenti, nessuno dei quali ha messo in questione l'origine multistadiale del cancro.

Nel 2015 Tomasetti e Vogelstein pubblicarono un articolo che destò controversie.²² Negli Stati Uniti l'incidenza dei tumori in una ampia serie di organi e tessuti era risultata proporzionale al numero delle loro cellule staminali. Gli autori ne avevano dedotto che la maggior parte dei tumori è dovuta a errori casuali nella replicazione del DNA delle cellule staminali d'organo, affermando che il caso ha un ruolo dominante e i tumori non sono sostanzialmente prevenibili. Nella stampa quotidiana il messaggio era passato come: 'il cancro è dovuto alla sfortuna'. Tomasetti e Vogelstein avevano tuttavia ignorato che la letteratura epidemiologica mostra come i tumori di molti organo-bersaglio abbiano incidenza molto variabile da una popolazione all'altra, essendo fino a 100 volte più frequenti nelle popolazioni ad alta rispetto a quelle a bassa incidenza. Si tratta di un dato molto solido, da cui molti autori hanno tratto e tuttora traggono la conclusione che il 70-80% di tutti i tumori dell'adulto sia dovuto ad esposizioni ambientali.²³

Nel 2017 Tomasetti, Li e Vogelstein replicarono la loro analisi,²⁴ estendendola alle popolazioni di 69 diversi Paesi; l'analisi però era sempre basata sul confronto dell'incidenza del cancro tra organi diversi nella stessa popolazione, invece che tra popolazioni diverse per tumori dello stesso organo. Trovarono che in tutte le popolazioni incluse nel loro studio la correlazione tra l'incidenza di 17 tumori organo-specifici e il numero delle cellule staminali nei corrispondenti organi reggeva. In parallelo studiarono anche il carico mutazionale dei tumori dell'adulto, trovando che circa un terzo delle mutazioni 'driver' dei tumori è dovuto alle esposizioni ambientali, due terzi agli errori casuali nella replicazione del genoma cellulare, ed una piccola quota a mutazioni ereditarie. Preciso, anche se non riguarda l'argomento che è ora in discussione, che nelle loro conclusioni cercarono un 'compromesso' con la visione ambientale delle cause del cancro. Ad esempio affermando: "Questi

risultati sono coerenti con le stime epidemiologiche della frazione di tumori prevenibile attraverso modificazioni dell'ambiente. Inoltre accentuano l'importanza della diagnosi precoce e degli interventi volti a ridurre la mortalità dei molti tumori che originano da mutazioni casuali inevitabili". Venendo invece a ciò che interessa nel contesto di questa discussione, sottolineo che Tomasetti, Li e Vogelstein hanno sviluppato le loro analisi intorno al modello di cancerogenesi multistadiale. E ciò non sorprende, alla luce dei loro precedenti lavori.²⁵

Oltre a loro, molti ricercatori attivi in ambiti come lo studio del carico mutazionale nei tumori,¹³ il ruolo delle mutazioni nei geni 'driver' del cancro²⁶ e lo sviluppo di modelli matematici di cancerogenesi fondati biologicamente¹⁴ adottano la cancerogenesi multistadiale come paradigma – il quadro di riferimento entro cui nascono le domande di ricerca, si disegnano gli studi e se ne interpretano i risultati.

5. Quali teorie concorrenti esistono?

Nel 1951 Fisher e Hollomon²⁷ avevano notato il peculiare andamento della mortalità per tumori ed età che Nordling (1953)² e Armitage e Doll (1954)¹ avrebbero poi posto alla base della teoria multistadio. Per spiegarlo, avevano ipotizzato che occorresse una colonia di sei-sette cellule maligne per sostenere la crescita indipendente del tumore (teoria della dimensione critica della colonia tumorale). Ciascuna di esse sarebbe stato il risultato di una trasformazione da normale a maligna avvenuta in un solo stadio, ma ogni cellula avrebbe dovuto subire la trasformazione indipendentemente dalle altre.

L'idea che una mutazione fosse alla base della trasformazione di una cellula da normale in maligna risaliva agli anni '20 del Novecento, come ricorda Nordling. Alla fine degli anni '40 era ancora proposta da alcuni ricercatori, ma la comunità scientifica era scettica al riguardo perché nella sua formulazione originale non era compatibile con l'andamento dei tumori con l'età: se una mutazione fosse stata sufficiente alla trasformazione maligna la frequenza dei tumori avrebbe dovuto essere costante lungo tutte le fasce d'età. L'evidente incoerenza con i fatti di questa deduzione aveva condannato la teoria – allora identificata come 'la' teoria mutazionale del cancro. La congettura di Fisher e Hollomon l'aveva rimessa in piedi, poiché la rendeva compatibile con l'andamento dei tumori in funzione dell'età. C'era tuttavia ancora un problema, messo a fuoco da Armitage e Doll: il postulato della dimensione critica della colonia tumorale implicava anche che il rischio di tumore fosse proporzionale alla quinta o sesta potenza della dose di cancerogeno, mentre tutti i dati disponibili mostravano che è direttamente proporzionale alle dosi. Armitage e Doll pertanto conclusero che la teoria della dimensione critica era incompatibile con i dati, mentre quella multistadiale proposta da Nordling era capace di spiegare sia la relazione con l'età che quella con la dose.

Una ventina di anni fa divenne evidente che nelle cellule tumorali potevano verificarsi particolari cicli di danno al genoma: durante la duplicazione cellulare si verifica un grave danno ad uno o più cromosomi che, riparato in modo incompleto, porta ad ulteriori danni durante la duplicazione delle cellule figlie. Nel giro di pochi cicli di duplicazione e, pertanto, in breve tempo, le cellule possono così accumulare ampi rimodellamenti del genoma e ondate di mutazioni – in analogia con il concetto di mutazione delle specie per 'equilibrio puntuato'.²⁸ Nel 2011 Stephens e collaboratori identificarono la cromotripsia, cioè la rottura catastrofica di una

parte di un cromosoma – talora di un intero cromosoma o di più di uno – e la proposero come un meccanismo fondamentale del danno ai cromosomi di cui sopra.²⁹ Ipotizzarono anche che questi ‘riarrangiamenti’ del genoma possano pilotare lo sviluppo del cancro attraverso vari meccanismi, come l’inattivazione o la delezione di geni soppressori dei tumori e l’amplificazione o disregolazione di oncogeni, e che più alterazioni ‘driver’ del cancro possano verificarsi in un colpo solo attraverso la cromotripsia. Può la cromotripsia comportare l’attraversamento in un solo passo di tutti gli stadi della cancerogenesi?

Stephens e collaboratori avevano evidenziato come la cancerogenesi richieda comunque ulteriori alterazioni.²⁹ La delezione/inattivazione di TP53 è un evento che compromette la stabilità del genoma cellulare e la risposta della cellula al danno subito dal genoma. Lo sviluppo di poliploidia (attraverso la duplicazione del genoma e in altre forme) è una delle sue conseguenze e permette l’amplificazione di oncogeni. Alterazione di TP53 e sviluppo di poliploidia spesso precedono la cromotripsia.³⁰ Ciò implica che la cromotripsia non possa essere né l’unico né il primo stadio della cancerogenesi. Studi sul genoma tumorale hanno mostrato che la cromotripsia è presente in una parte delle cellule tumorali in una relativamente ampia frazione dei casi, incluso nel mesotelioma.³¹ Si tratta, peraltro, di tumori in fase clinica avanzata, che non possono indicare se la cromotripsia si sia verificata durante la cancerogenesi (cioè prima che il tumore esista) o più tardi, durante l’evoluzione biologica della neoplasia. Alcuni studi hanno ricostruito retrospettivamente la storia evolutiva tumorale,³² suggerendo che la cromotripsia sia un fenomeno relativamente tardivo nel corso dell’evoluzione biologica del tumore.

Rozhok e DeGregori hanno proposto nel 2019/2020 di ampliare il modello di cancerogenesi multistadiale³³ incorporandovi la selezione somatica dipendente dall’invecchiamento e l’evoluzione dei meccanismi soppressori dei tumori nelle diverse specie viventi. Queste estensioni ne permetterebbero la massima generalizzazione.

6. Quali conclusioni possiamo trarre sull’attualità della teoria multistadiale?

Non ho trovato indicazioni che la teoria multistadio sia considerata superata. Al contrario mi pare evidente che gli studiosi della biologia dei tumori concepiscono tuttora la genesi del cancro in termini multistadiali.

7. Cosa significa (o è d’accordo) che l’amianto è un agente ‘cancerogeno totale’ – in relazione alla teoria multistadio della cancerogenesi?

Il concetto di cancerogeno totale (o completo) ha senso in opposizione a quelli di iniziatore e promotore. Significa che un determinato agente cancerogeno (ad esempio, l’amianto) è sia un iniziatore che un promotore. L’idea che gli agenti cancerogeni possano essere iniziatori, promotori o entrambi ha senso nel quadro del modello di iniziazione/promozione della carcinogenesi: cioè il primo e più semplice modello di carcinogenesi a più stadi, proposto da Berenblum e Shubik alla fine degli anni ‘40 a seguito della carcinogenesi cutanea sperimentale nei topi.⁴

Come abbiamo visto, sono stati sviluppati modelli più complessi di carcinogenesi che prevedono più di due stadi e, nel loro contesto, i termini iniziatore e promotore sono stati usati in modo generico per indicare i cancerogeni che agiscono sugli stadi precoci

o, rispettivamente, tardivi. Le prove dell’azione precoce o tardiva possono derivare da varie fonti: studi epidemiologici (in particolare dall’osservazione di come il rischio aumenti dopo l’inizio dell’esposizione e di come diminuisca dopo l’interruzione dell’esposizione), sperimentazione animale e, recentemente, dagli studi del genoma del cancro e delle sue funzioni.

Uno degli esempi più noti è il fumo di tabacco. È noto che:

a. Il rischio di cancro ai polmoni inizia ad aumentare solo dopo circa 10 anni dall’inizio del fumo e l’aumento diventa sostanziale solo dopo circa 20 anni.

b. Questo stesso rischio inizia a diminuire (se misurato su scala relativa) un paio d’anni dopo aver smesso di fumare, poi il declino diventa più ripido finché, dopo 10-20 anni, il rischio relativo si avvicina a quello dei non fumatori della stessa età.

c. Se il rischio è misurato su scala assoluta (cioè espresso in termini di tassi di incidenza), smettere di fumare congela il rischio al livello che aveva raggiunto al momento della cessazione.

Le osservazioni (a) e (c) suggeriscono che il fumo di tabacco è un ‘iniziatore’, l’osservazione (b) che è anche un ‘promotore’. Concludo che non è così facile, e probabilmente non è appropriato, distinguere gli iniziatori dai promotori, al di fuori del modello sperimentale di Berenblum e Shubik.

8. Cosa significa che le diverse forme di minerali di amianto hanno una diversa ‘tossicità’ per la salute umana?

La distinzione principale è tra il crisotilo e le varietà anfiboliche di amianto, principalmente amosite e crocidolite. Esiste un’importante serie di prove epidemiologiche le quali dimostrano che, a parità di dose, le varietà di anfibolo presentano un rischio notevolmente maggiore di mesotelioma pleurico e ancor più di mesotelioma peritoneale. Gli stessi risultati sono stati ottenuti in esperimenti di cancerogenesi in cui gli animali sono stati esposti per inalazione.³⁴ Curiosamente, gli esperimenti sugli animali in cui l’amianto era stato iniettato direttamente nello spazio pleurico hanno dimostrato che il crisotilo aveva una maggiore capacità di indurre il mesotelioma.³⁵

Per quanto riguarda le altre malattie legate all’amianto, in particolare l’asbestosi e il cancro ai polmoni, l’opinione comune è che le differenze, in ogni caso, siano più lievi.

9. È d’accordo sul fatto che in realtà manca la conoscenza dei meccanismi cancerogeni indotti dalle fibre di amianto?

È ovvio che si punta sempre a una migliore conoscenza, quindi in senso lato non possiamo negare che le conoscenze attuali siano incomplete. Tuttavia, l’amianto è uno dei cancerogeni meglio studiati anche dal punto di vista dei suoi meccanismi d’azione.

10. In base alla sua esperienza, ritiene che si possa definire un limite per la durata e la dose dell’esposizione professionale o ambientale alle fibre di amianto, oltre il quale un’ulteriore esposizione non è più pericolosa per la salute?

Questo non è certamente vero per l’asbestosi e il cancro ai polmoni. Tuttavia, è stato suggerito per il mesotelioma. Ad esempio, nella loro relazione del 1985 all’Health and Safety Executive, Doll e Peto sostenevano che fino ai primi 20 anni il rischio di mesotelioma sarebbe aumentato approssimativamente in funzione della durata dell’esposizione, ma che in seguito continuare o smettere di

esporsi avrebbe fatto poca differenza.³⁶ Questo punto di vista è stato ampliato da (i) La Vecchia e Boffetta,³⁷ nel 2012, che hanno sostenuto che dopo le esposizioni ‘precoci’ continuare o smettere non farebbe differenza per il rischio di mesotelioma; e da (ii) Pira et al, nel 2017, che non hanno trovato alcuna relazione tra l’esposizione cumulativa ed il rischio di mesotelioma.³⁸

Tuttavia, ampie evidenze epidemiologiche dimostrano il rischio è proporzionale all’esposizione cumulativa.³⁹ Curiosamente, un numero notevole di nuovi studi che indagano la relazione quantitativa tra amianto e mesotelioma è stato pubblicato di recente, in particolare dopo il 2010; il nostro gruppo di studio ha contribuito con i risultati di quattro studi distinti, tra cui uno sui minatori esposti solo al crisotilo.⁴⁰⁻⁴³

11. Passando all’epidemiologia, ritiene che i concetti di ‘anticipazione’ e ‘accelerazione’ delle malattie legate all’amianto possano essere applicati anche a singoli individui?

Il curioso termine ‘accelerazione’ è tratto dal gergo statistico, dove alcuni tipi di analisi di sopravvivenza sono chiamati modelli di ‘accelerated failure time’ (accelerazione dell’evento).

Stimare, attraverso analisi appropriate, l’accelerazione dell’evento associato a una determinata esposizione (ad esempio, all’amianto tra i lavoratori del cemento-amianto) consente ai ricercatori di calcolare l’anticipazione media dell’insorgenza della malattia. L’anticipazione della malattia è un modo per misurare l’impatto dell’esposizione sulla salute.

Non è l’unico: un approccio più tradizionale consiste nel calcolare il rischio attribuibile. In prima approssimazione si considera che l’abitudine al fumo comporti un aumento da dieci a venti volte del rischio di cancro polmonare, il che implica che tra i fumatori il rischio attribuibile al fumo vada dal 90 al 95%. Tuttavia, si potrebbe obiettare che solo una minoranza di fumatori sviluppa il cancro ai polmoni, quindi ci sono buone probabilità che un fumatore lo scampi.

Spiegare che i fumatori vivono in media 10 anni in meno rispet-

to ai non fumatori è un messaggio probabilmente più forte e sicuramente diverso. Non solo aiuta le persone a capire meglio quali sono le conseguenze personali previste del fumo. Non soffre di una trappola logica intrinseca all’idea di rischio attribuibile.

Quando diciamo che tra i fumatori il 90-95% dei casi di cancro ai polmoni è dovuto al fumo, sembra che stiamo sottintendendo che il 5-10% non lo sia. Questo è molto probabilmente sbagliato: postula che alcuni casi (la maggioranza) siano completamente influenzati dal fumo, mentre altri (una minoranza) ne siano completamente estranei. Al contrario, l’idea di anticipazione della morte non richiede un’ipotesi così irragionevole.

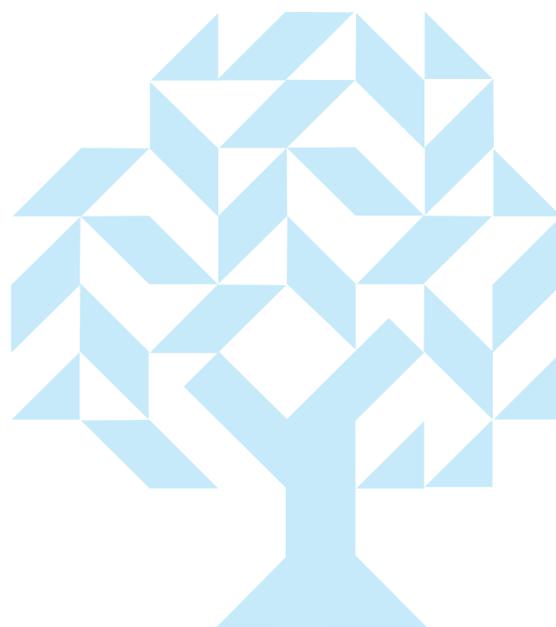
L’idea che i risultati degli studi epidemiologici non debbano essere applicati agli individui è sorprendente. Gli studi sulla mortalità dei lavoratori Eternit (cemento-amianto) non permettono di identificare coloro che moriranno in futuro di asbestosi o mesotelioma. Tuttavia, aiutano a fornire un’interpretazione causale dei casi passati. Abbiamo dimostrato che negli uomini il rischio di mesotelioma è aumentato di circa 30 volte rispetto alla popolazione regionale di riferimento; supponiamo ora che, dopo i necessari calcoli, si dimostri anche che ciò corrisponde in media a un’anticipazione della malattia di (oltre) 40 anni. Possiamo e dobbiamo concludere che ogni caso di mesotelioma osservato nella coorte abbia avuto un’anticipazione media di 40 anni: anche se non fosse stato un lavoratore Eternit, il mesotelioma si sarebbe potuto manifestare, ma in media 40 anni dopo – a patto di una sopravvivenza altrettanto lunga. I singoli casi si discosteranno sempre dalla media, ma la probabilità di una determinata differenza individuale dipende dalla sua entità: maggiore è la differenza, minore è la probabilità. Che un caso specifico abbia avuto un’anticipazione reale di sole due ore, o due giorni, piuttosto che di 40 anni, è forse non del tutto impossibile, ma mi sembra molto improbabile.

Conflitti di interesse dichiarati: Dario Mirabelli è stato consulente tecnico della pubblica accusa in procedimenti penali relativi a malattie da amianto.

Bibliografia

1. Armitage P, Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer* 1954;8: 1-12.
2. Nordling CO. A new theory on the cancer-inducing mechanism. *Br J Cancer* 1953;7:68-72.
3. Stocks P. A study of the age curve for cancer of the stomach in connection with a theory of the cancer producing mechanism. *Br J Cancer* 1953;7:407-17.
4. Berenblum I, Shubik P. A new, quantitative approach to the study of the stages of chemical carcinogenesis in the mouse’s skin. *Br J Cancer* 1947;1:383-91
5. Muller HJ. Artificial transmutation of the gene. *Science* 1927;66: 84-87 (cit. in 8)
6. Folley JH, Borges W, Yamasaki T. 1952. Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Am J Med* 13:311-21.
7. Court-Brown WM, Doll R. Leukaemia and aplastic anaemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis. Medical Research Council special report series no. 295. London, Her Majesty’s Stationery Office, 1957. Reprinted in *J Radiol Prot* 2007;27:B15-B154.
8. Doll R. Commentary: the age distribution of cancer and a multistage theory of carcinogenesis. *Int J Epidemiol* 2004;33:1183-84.
9. Boveri T. *The Origin of Malignant Tumors*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1914.
10. Weiss RA. Multistage carcinogenesis *Br J Cancer* 2004;91:1981-82.
11. Armitage P, Doll R. A two-stage theory of carcinogenesis in relation to the age distribution of human cancer. *Br J Cancer* 1957;11: 161-69.
12. Vogelstein B, Kinzler KW. The path to cancer: three strikes and you’re out. *New Engl J Med* 2015;373:1895-98.
13. Anandakrishnan R, Varghese RT, Kinney NA, Garner HR. Estimating the number of genetic mutations (hits) required for carcinogenesis based on the distribution of somatic mutations. *PLoS Comput Biol* 2019;15(3): e1006881 <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006881>.
14. Lahouel K, Younes L, Danilova L et al. Revisiting the tumorigenesis timeline with a data-driven generative model. *Proc Nat Acad Sci* 2020;117:857-64.
15. Evans EJ, DeGregori J. Cells with cancer-associated mutations overtake our tissues as we age. *Aging Cancer* 2021;2:82-97.
16. Yizhak K, Aguet F, Kim J, et al. RNA sequence analysis reveals macroscopic somatic clonal expansion across normal tissues. *Science*. 2019 Jun 7;364(6444):eaaw0726. doi: 10.1126/science.aaw0726.
17. Multi-step tumorigenesis. In: Weinberg RA (ed.) *The biology of cancer* (Third ed.) New York, W. W. Norton & Company, 2023.

18. Knudson AG jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Nat Acad Sci* 1971;68:820-23.
19. Peto R. Epidemiology, multistage models, and short-term mutagenicity tests. In Hiatt HH, Watson JD, Winsten JA (eds), *Origins of human cancer*. New York, Cold Spring Harbor Laboratory, 1977:1403-1428.
20. Wittemore AS. The age distribution of human cancer for carcinogenic exposures of varying intensity. *Am J Epidemiol* 1977;106:418-432.
21. Day NE, Brown CC. Multistage models and primary prevention of cancer. *JNCI* 1980;64:977-989.
22. Tomasetti C, Vogelstein B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 2015;347:78-81.
23. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *JNCI* 1981;66:1191-1308.
24. Tomasetti C, Li L, Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention *Science* 2017;355:1330-1334.
25. Tomasetti C, Marchionni L, Nowak MA, Parmigiani G, Vogelstein B. Only three driver gene mutations are required for the development of lung and colorectal cancers. *Proc Nat Acad Sci* 2015;112:118-123.
26. Degasperi A, Zou X, Amarante TD et al. Substitution mutational signatures in whole-genome-sequenced cancers in the UK population. *Science* 2022 Apr 22;376(6591):science.abl9283. doi: 10.1126/science.abl9283.
27. Fisher JC, Hollomon JH. A hypothesis for the origin of cancer foci. *Cancer* 1951;4:916-918.
28. Eldredge N, Gould SJ. Punctuated equilibria: An alternative to phyletic gradualism. In: Schopf TJM (ed.). *Models in Paleobiology*. San Francisco, CA: Freeman Cooper, 1972: 82-115.
29. Stephens PJ, Greenman CD, Fu B et al. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell* 2011;144:27-40.
30. Cortés-Ciriano I, Lee JJK, Xi R et al. Comprehensive analysis of chromothripsis in 2,658 human cancers using whole-genome sequencing. *Nature Gen* 2020;52:331-341.
31. Voronina N, Wong JKL, Hubschmann D et al. The landscape of chromothripsis across adult cancer types. *Nature Comm* 2020 May 8;11(1):2320. doi: 10.1038/s41467-020-16134-7.
32. Gerstung M, Jolly C, Leschiner I et al. The evolutionary history of 2,658 cancers. *Nature* 2020;578:122-128.
33. Rozhok AI, Degregori J. The three dimensions of somatic evolution: integrating the role of genetic damage, life-history traits, and aging in carcinogenesis. *Evol Appl*. 2020;13:1569-1580. doi: 10.1111/eva.12947. eCollection 2020 Aug.
34. Wagner JC, Berry G, Skidmore JW, Timbrell V. The effects of the inhalation of asbestos in rats. *Br J Cancer* 1974;29:252-269.
35. Wagner JC, Berry G. Mesotheliomas in rats following inoculation with asbestos. *Br J Cancer* 1969;23:567-581.
36. Doll R, Peto J. *Effects on health of exposure to asbestos*. London, Health and Safety Executive Books, 1985:34.
37. La Vecchia C, Boffetta P. Role of stopping exposure and recent exposure to asbestos in the risk of mesothelioma. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:227-230.
38. Pira E, Romano C, Donato F, Pelucchi C, La Vecchia C, Boffetta P. Mortality from cancer and other causes among Italian chrysotile asbestos miners. *Occup Environ Med* 2017;74:558-563.
39. Mirabelli D, Marinaccio A, Comba P, Magnani C. Epidemiology of mesothelioma. In: Ceresoli GL, Bombardieri E, D'Incalci M (eds.) *Mesothelioma: from research to clinical practice*. Cham, Springer nature Switzerland, 2019:1-18.
40. Ferrante D, Mirabelli D, Tunesi S, Terracini B, Magnani C. Pleural mesothelioma and non-occupational asbestos exposure: a case-control study with quantitative risk assessment. *Occup Environ Med* 2016;73:147-153.
41. Luberto F, Ferrante D, Silvestri S et al. Cumulative asbestos exposure and mortality from asbestos related diseases in a pooled analysis of 21 asbestos cement cohorts in Italy. *Environ Health* 2019;18:71 <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0510-6>.
42. Ferrante D, Mirabelli D, Silvestri S et al. Mortality and mesothelioma incidence among chrysotile asbestos miners in Balangero, Italy: a cohort study. *Am J Ind Med* 2020;63:135-145.
43. Migliore E, Consonni D, Peters S et al. Pleural mesothelioma risk by industry and occupation: results from the Multicentre Italian Study of the Etiology of Mesothelioma (MISEM). *Environ Health* 2022;21:60 <https://doi.org/10.1186/s12940-022-00869-5>.



Intervista a Arthur Frank e Benedetto Terracini

Intervista al Professor Arthur Frank e al Professor Benedetto Terracini

Torino, 25 ottobre 2022

1. Cosa significa (o è d'accordo) che l'amianto è un agente "cancerogeno totale", in relazione alla teoria multistadio della cancerogenesi?

Frank: Molto semplicemente, l'amianto di per sé provoca il cancro alterando le cellule normali in un modo che sfocia in cellule maligne. Le cellule cancerose, le cellule maligne, sono cellule che hanno perso i meccanismi di controllo che tengono sotto controllo le cellule normali; nelle cellule cancerose continuano a crescere, crescere e crescere, perché hanno perso ogni controllo.

Questo significa che l'amianto di per sé sarebbe considerato da molti un "cancerogeno totale" e sicuramente le fibre di amianto sono tra i cosiddetti materiali "cancerogeni totali", come il benzene o l'arsenico, che hanno la capacità di provocare da soli questa perdita di controllo e il cancro cresce a causa dell'esposizione ad essi. Inoltre, agiscono anche come promotori.

Terracini: Condivido pienamente la risposta di Dario Mirabelli riportata in questa monografia e aggiungo quanto segue: il preambolo delle Monografie IARC non suggerisce alcuna distinzione tra "solo" iniziatori o promotori e cancerogeni totali. Questi termini sono appena utilizzati nel testo del preambolo. Per nessun agente valutato nei 131 volumi finora pubblicati è stata introdotta tale distinzione.

2. Cosa significa che le diverse forme di minerali di amianto hanno una diversa "tossicità" per la salute umana?

Frank: Ci sono diversi modi di analizzare la questione, ma anche se ci possono essere diversi potenziali tossici per i diversi tipi di fibre, tutti hanno dimostrato di essere cancerogeni in modo chiaro attraverso i test sul cancro. La diversa attribuzione del grado di tossicità alle varie forme di amianto deve essere vista in base a diversi punti di vista sulle forme e sulle dimensioni delle fibre associate ai minerali; tuttavia, l'azione cancerogena non è in dubbio, semmai lo è il potere cancerogeno relativo delle diverse forme di minerali, poiché tutte le forme causano il cancro.

Terracini: In termini di potenza cancerogena (numero di tumori prodotti dall'esposizione a un'unità di agente nell'unità di tempo), le stime suggeriscono che gli anfiboli sono più potenti del crisotilo nel causare mesoteliomi. Una differenza meno drammatica e più discutibile esiste per il cancro al polmone e l'asbestosi.

Va tenuto presente che una minore tossicità non significa assenza di tossicità. Molti Paesi che non hanno bandito l'amianto consentono l'uso del crisotilo. Ciò ha prodotto eccessi imperdonabili e drammatici di cancro ai polmoni e asbestosi, nonché un numero considerevole di casi di mesotelioma. Il mito dell'innocuità del crisotilo è insostenibile.

3. Concorda sul fatto che in realtà manca la conoscenza dei meccanismi cancerogeni indotti dalle fibre di amianto?

Frank: Non comprendiamo appieno come l'amianto causi il cancro, quando si scende ai processi biologici e chimici. Cioè, non è come le radiazioni ionizzanti in grado di rompere i legami chimici delle molecole di DNA, né agisce come il benzene le cui dimensioni steriche ne permettono la sostituzione all'interno delle catene molecolari di DNA. Non è chiaro come si svolga la sua azione cancerogena, ma questo non dovrebbe in alcun modo ritardare l'imposizione delle misure protettive più severe sulla base di ciò che sappiamo attraverso i rapporti sui casi e l'epidemiologia.

Ci sono molti suggerimenti sui meccanismi, ma non abbiamo bisogno di sapere come funziona: sappiamo chiaramente che provoca il cancro.

Terracini: La IARC (Fig. 4.2 – IARC Monographs – 100C, 2012) ha proposto un meccanismo per la cancerogenicità delle fibre di amianto, mediato da fagocitosi frustrata + clearance alterata, con conseguente traslocazione, che porta al rilascio di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto + cito- e chemchine + fattori di crescita, con conseguente danno al DNA + apoptosi + infiammazione persistente, che porta all'attivazione di vie di segnalazione intracellulari + resistenza all'apoptosi + proliferazione cellulare + riparazione insufficiente del DNA + alterazioni cromosomiche ed epigenetiche + attivazione di oncogeni e inattivazione di soppressori tumorali, che portano al cancro del polmone e ai mesoteliomi. Non tutte le fasi biologiche sono completamente comprese. Tuttavia, per quanto ne so, lo schema della IARC è ancora considerato altamente valido.

I casi in cui le conoscenze sul meccanismo di cancerogenesi sono più soddisfacenti rispetto all'amianto si contano sulle dita di una mano (ad esempio, radiazioni ionizzanti e benzene).

4. In base alla sua esperienza, ritiene che si possa definire un limite di saturazione per la durata e la dose dell'esposizione professionale o ambientale alle fibre di amianto, oltre il quale un'ulteriore esposizione non è più pericolosa per la salute?

Frank: Nella mia esperienza ho incontrato casi di lavoratori dell'amianto con storie di esposizione molto lunghe – in particolare quelli dei reparti di coibentazione – che hanno sofferto tutte le patologie associate alle fibre: cancro ai polmoni, allo stomaco, asbestosi, ecc. Ciò che penso è che se i lavoratori sono esposti al di sopra di certi livelli di quantità di fibre di amianto e per lunghi periodi, è difficile che si creino condizioni di salute peggiori di quelle che stavano già soffrendo. Tuttavia, la dose, man mano che aumenta, provoca un numero sempre maggiore di malattie. L'epidemiologia

logia non è in grado di rispondere in modo esauriente su quando questo accadrà, ma è certo che alla fine le persone esposte muoiono per cause diverse dovute all'amianto in proporzione alla dose di esposizione subita.

Terracini: assolutamente no. Il rischio di mesotelioma, cancro ai polmoni e asbestosi è correlato all'esposizione cumulativa all'amianto. Un articolo pubblicato nel 2012 da La Vecchia e Boffetta sosteneva che, dopo esposizioni "precoci", continuare o smettere non avrebbe fatto alcuna differenza per il rischio di mesotelioma. Tale documento era viziato da errori nella selezione sia dei documenti inclusi nella revisione sia dei risultati all'interno dei singoli documenti. Inoltre, è stato influenzato dai conflitti di interesse degli autori.

Un ulteriore commento: tra le caratteristiche chiave dei cancerogeni definite dalla IARC, l'amianto è genotossico e induce alterazioni epigenetiche, stress ossidativo e infiammazione cronica. Sebbene le conoscenze non siano sufficienti per postulare il ruolo di queste alterazioni per lo sviluppo del cancro da parte dell'amianto, non ci sono ragioni per credere che questi effetti (e altri) si verifichino in un lasso di tempo limitato.

5. Passando all'epidemiologia, ritiene che i concetti di "anticipazione" e "accelerazione" delle malattie legate all'amianto possano essere applicati anche a singoli individui?

Frank: Non è possibile traslare le procedure matematiche dai dati statistici per prevedere cosa accadrà a singoli lavoratori o cittadini esposti alle polveri di amianto. Certamente, se riusciamo a separare gruppi diversi di lavoratori che hanno storie di esposizione omogenee all'interno dello stesso gruppo, ma diverse tra i gruppi, è comunque possibile dire che i gruppi meno esposti manifesteranno statisticamente meno casi di patologie asbesto-correlate, e che tali patologie emergeranno anche più tardi rispetto ai gruppi di lavoratori più esposti.

Questi concetti non sono facilmente affrontabili dalla scienza.

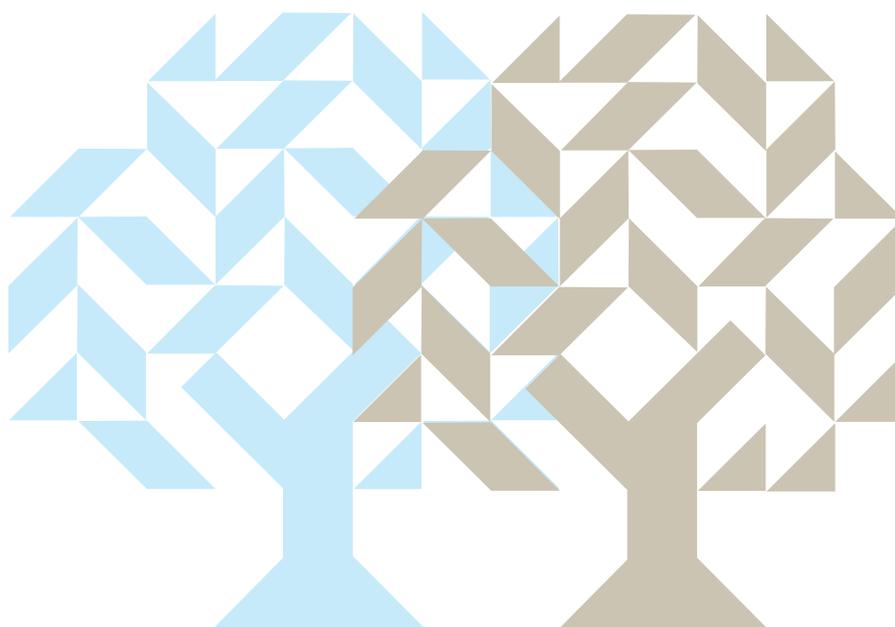
Per quanto riguarda l'anticipazione, per qualsiasi individuo possiamo applicare la probabilità di contrarre una determinata malattia in base all'esperienza di gruppo, ma nessuno può affermare con certezza scientifica che un determinato individuo svilupperà sicuramente una determinata malattia - come scienziati possiamo discutere del rischio, ma mai con certezza del risultato.

L'accelerazione è un concetto molto diverso. Si può sostenere che ogni esposizione, in qualsiasi arco di tempo, può portare a una "accelerazione" del cancro, ma non si può affermare (vedi parte superiore della risposta) quale cancro o quando si manifesterà clinicamente.

Terracini: Studi che hanno confrontato la distribuzione temporale della comparsa di nuovi casi di mesoteliomi in gruppi esposti a diverse quantità di amianto hanno dimostrato una comparsa più precoce della malattia parallelamente all'entità dell'esposizione (ad esempio nella popolazione generale che viveva intorno alla miniera di crocidolite di Wittenoon, in Australia). Inoltre, in termini biologici, l'idea che l'aumento dell'esposizione acceleri l'insorgenza delle fasi che caratterizzano la sequenza cancerogena ha senso. Infatti, l'aumento dei tassi di incidenza e la comparsa più precoce dei casi sono due aspetti dello stesso fenomeno. L'accelerazione può essere misurata in termini di tempo necessario per raggiungere un determinato tasso di incidenza (o di mortalità) della patologia considerata.

L'anticipazione media dell'esito descrive lo stesso fenomeno del rischio relativo tra dose più alta e dose più bassa. La legittimità di applicazione del concetto di accelerazione da un gruppo a un individuo aumenta parallelamente alla forza dell'evidenza: dimensione dei rischi assoluti, relativi e attribuibili e differenza tra la distribuzione media dell'anticipazione e l'anticipazione postulata nell'individuo specifico.

Conflitti di interesse dichiarati: BT nessuno, AC partecipazione come consulente tecnico in cause medico-legali per malattie da amianto, principalmente su incarico delle vittime.



“Scrivi un testo sull’amianto e il diritto alla salute”

Un concorso nelle scuole di tutta Italia

Nel corso del convegno è stato consegnato un premio ai docenti e alla dirigente della scuola San Filippo D’Agata di Gricignano D’Aversa (Caserta) per la realizzazione di **Fiocco di lana** (<https://www.youtube.com/watch?v=q2PR90gPOnU>) opera vincitrice del concorso nelle scuole di tutta Italia: ‘Scrivi un testo sull’amianto e il diritto alla salute’ organizzato da Associazione Italiana Esposti Amianto, Medicina Democratica e Sportello Nazionale Amianto.

Il testo è stato trasformato in canzone dopo un laboratorio di Militant A con i ragazzi della scuola di Gricignano D’Aversa (Caserta), progetto grafica del video a cura dell’artista illustratrice Chiara Fazi, montaggio di Antonio Pettinelli, registrata e mixata dal professore di musica Enzo Anoldo (Master: Bonnot).

“La scelta del vincitore è stata difficile perché tante composizioni erano bellissime e commoventi, abbiamo scelto “Fiocco di lana” della scuola Filippo Sant’Agata di Gricignano d’Aversa per il suo tono lieve e positivo, quasi solare per un argomento così difficile e tragico, sperando che diventi una canzone cantata in tutte le scuole”. Militant A.

Complimenti a tutti i ragazzi

e le ragazze delle 64 scuole che hanno partecipato sviluppando una coscienza ambientale nei loro cuori, nelle scuole e nelle città dove vivono.

Siete stati fantastici. Un coro collettivo

è arrivato da tutta Italia, migliaia

di studenti hanno lavorato sull’ambiente, sull’amianto e i suoi rischi,

con il linguaggio che più sentono vicino: il rap.

Usciamo dalle aule, viviamo nel presente ...

Chi lotta e si interessa migliora l’ambiente”.

Complimenti anche ai professori, le maestre e i dirigenti che hanno capito l’importanza di questo linguaggio per coinvolgere i ragazzi in modo diverso.

Noi siamo convinti che l’emozione di un verso e di una canzone aiuti a costruire una cultura solida. Acqua limpida, aria pulita

Basta poco per salvarci la vita.



Note sugli autori

Alessia Angelini è Ingegnere Chimico. Ex ispettore del lavoro presso il Dipartimento di Prevenzione e Sicurezza della ex Asl di Lucca. Collaboratore presso l'Istituto per la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO) di Firenze, occupandosi del monitoraggio delle attività di bonifica dell'amianto e della valutazione dell'esposizione pregressa dei casi di mesotelioma maligno afferenti al Registro Mesoteliomi della Regione Toscana.

Fulvio Aurora Giornalista, direttore della rivista Medicina Democratica, responsabile delle vertenze giudiziarie di Medicina Democratica Movimento di Lotta per la Salute e della Associazione Italiana Esposti Amianto – AIEA.

Edoardo Bai è un Medico del lavoro. Ha organizzato il primo Servizio territoriale di Medicina del Lavoro d'Italia. Ha sempre svolto la professione di medico del lavoro prima nei CSZ, poi nelle ASL. È stato direttore del Dipartimento di prevenzione di Melegnano. Per due anni distaccato in Regione dove ha diretto il Servizio sulle Aziende a rischio di Incidente rilevante. Autore di molte inchieste sulle patologie da lavoro, in special modo quelle derivate dall'esposizione ad amianto. Perito, principalmente per le parti civili, in importanti procedimenti giudiziari.

Francesco Barone-Adesi è Professore Associato di Igiene presso l'Università del Piemonte Orientale. Collabora con il CRIME-DIM – Research Center in Emergency and Disaster Medicine, Università del Piemonte Orientale. I suoi principali interessi di ricerca includono la valutazione di impatto di interventi di Sanità Pubblica, l'epidemiologia occupazionale e ambientale, la farmacoepidemiologia e i metodi statistici applicati all'epidemiologia.

Marco Caldiroli Presidente di Medicina Democratica è Collaboratore professionale Sanitario, personale di Vigilanza e Ispezione. Tecnico della Prevenzione dell'Ambiente e nei Luoghi di Lavoro presso la ATSS Lombardia

Riccardo Capocaccia già Direttore del Reparto di Epidemiologia dei Tumori, Centro Nazionale di Epidemiologia, Istituto Superiore di Sanità, Roma. Membro dell'Editorial Board, Epidemiologia & Prevenzione

Felice Casson Magistrato per 26 anni, senatore della Repubblica per tre legislature. Saggista. Come magistrato e come politico, si è sempre occupato di reati contro la pubblica amministrazione, terrorismo nero, servizi segreti, inquinamento ambientale, tutela della salute dei lavoratori in particolare da sostanze cancerogene.

Elisabeth Cosandey responsabile di Medicina Democratica condizione femminile e Salute della donna.

Maura Crudeli è Sociologa, project manager ed esperta di comunicazione multimediale. È presidente nazionale della Associazione Italiana Esposti Amianto-AIEA.

Piergiorgio Duca già Docente di Statistica Medica e Direttore del Centro Interdipartimentale di Ricerca per la Valutazione dell'Assistenza Sanitaria Ospedale Luigi Sacco ASST Fatebenefratelli. Allievo e collaboratore di Giulio Alfredo Maccacaro è stato presidente di Medicina Democratica.

Arthur Frank è Professore di 'Environmental and Occupational Health' all'Università di Drexel 'Dornsife School of Public Health' (Philadelphia, Pennsylvania USA), laureato in antropologia, ha conseguito il dottorato di ricerca presso la Mount Sinai School of

Medicine e il dottorato in scienze biomediche presso la City University of New York. Specializzato in medicina interna e medicina del lavoro. Come funzionario del Servizio sanitario pubblico, ha condotto ricerche presso il National Cancer Institute. I suoi principali studi includono le malattie polmonari professionali come l'asbestosi e la silicosi e i tumori professionali, in particolare quelli legati all'esposizione all'amianto.

Enzo Ferrara è Ricercatore all'Istituto Nazionale di Ricerca Metrologica, presidente del Centro Studi Sereno Regis di Torino, direttore di redazione di Medicina Democratica e delegato AIEA Piemonte. Collabora su temi di educazione, scienza, salute e ambiente con le riviste Gli asini, Altronevecento e Visions for Sustainability; è nella direzione aggiunta di Epidemiologia e Prevenzione.

Gemma Gatta Medico presso SSD Epidemiologia Valutativa, IRCCS Fondazione Istituto Nazionale dei Tumori Milano Laura Mara avvocato, legale dell'Associazione italiana esposti amianto – AIEA e di Medicina Democratica, difende le parti civili nei più importanti processi per malattie e morti d'amianto in Italia.

Dario Mirabelli si è laureato in Medicina e Chirurgia nel 1978 e si è specializzato in Medicina del lavoro nel 1981. Dal 1981 al 1996 è stato responsabile del Servizio di Igiene e Sicurezza del Lavoro all'ASL 7 Chivasso (già USSL 28 Settimo Torinese). Dal 1997 al 2000 è stato responsabile dell'unità operativa Epidemiologia Ambientale in ARPA Piemonte. Dal 2000 è stato responsabile del Centro di Documentazione sul rischio cancerogeno e del Registro Mesoteliomi Maligni del Piemonte all'Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino, Epidemiologia dei Tumori – CPO Piemonte.

Paolo Ricci è stato Direttore del Servizio Prevenzione e Sicurezza degli Ambienti di Lavoro e del Dipartimento di Prevenzione della ASL di Mantova. Poi dal 2006 direttore dell'Osservatorio Epidemiologico della ATS Val Padana (ex ASL Mantova e Cremona). Dal 2000 professore a contratto in discipline di sanità pubblica presso l'Università Ca' Foscari di Venezia.

Benedetto Terracini Patologo fino al 1976, successivamente docente di Epidemiologia dei Tumori e di Biostatistica all'Università di Torino. In pensione dal 1999. Già Direttore dell'Unità di Epidemiologia dei Tumori dell'Ente convenzionato Ospedale Maggiore – Università di Torino. Creatore del Centro per la Prevenzione Oncologica (CPO) della Regione Piemonte. Dal 1983 al pensionamento, Responsabile delle ricerche epidemiologiche sugli effetti dell'amianto a Casale Monferrato. Collaboratore del Programma di Monografie per la Valutazione del Rischio Cancerogeno da Agenti Chimici per l'Uomo della International Agency for Research on Cancer (IARC) di cui è stato anche Consigliere Scientifico. Nel 1999-2010 è stato direttore scientifico della rivista Epidemiologia & Prevenzione.

Annie Thébaud-Mony è Sociologa sanitaria, direttrice emerita dell'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale – Inserm, specialista di tumori professionali, Groupement d'Intérêt Scientifique sur les Cancers d'Origine Professionnelle all'Università Paris 13.



EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

ABBONAMENTI 2024

		ON-LINE + SUPPLEMENTI ON-LINE	ON-LINE + CARTA + SUPPLEMENTI ON-LINE	ON-LINE + CARTA + SUPPLEMENTI
PRIVATI ITALIA	1 anno	72	80	95
	2 anni	135	150	180
	3 anni	190	210	250
ENTI ITALIA ACCESSO UNICO*	1 anno	148	155	170
	2 anni	275	290	320
	3 anni	390	410	450
ENTI ESTERO	1 anno	165	180	210
	2 anni	310	335	395
	3 anni	425	475	555
PRIVATI ESTERO	1 anno	85	100	130
	2 anni	160	190	245
	3 anni	225	265	350

* ENTI ITALIA AD ACCESSO MULTIPLO: ABBONAMENTI DA CONCORDARE CON L'EDITORE

35€

Abbonamento on-line per **GIOVANI EPIDEMIOLOGI** under 35.

40€

Per gli **AUTORI** di un contributo nell'anno in corso e non sono abbonati da almeno 2 anni.

50€

Ai **GENEROSI EPIDEMIOLOGI GIÀ ABBONATI**, regalare un abbonamento per il 2024 costa solo 50 euro per l'edizione on-line e 60 euro per avere anche il cartaceo.

0€

Per gli **EPIDEMIOLOGI "CONTAGIOSI"** che fanno sottoscrivere due nuovi abbonamenti a chi non conosce la rivista o non è più abbonato da almeno due anni, l'abbonamento o il rinnovo è gratuito.

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

ABBONAMENTO ALLA RIVISTA A PARTIRE DAL PRIMO NUMERO RAGGIUNGIBILE

SCRIVI A: abbonamenti@inferenze.it **TELEFONA:** 02 48702283

INFERENZE scarl via Ricciarelli, 29 - 20148 Milano

___/___/___
DATA

TIPO DI ABBONAMENTO

EURO

MODALITÀ DI PAGAMENTO

PAYPAL

fai tutto on-line con alla pagina
www.epiprev.it/abbonamenti

BONIFICO BANCARIO

BPER BANCA, Piazza Wagner 8, 20145 Milano
IBAN IT83Z0538701612000035010623
intestato a Inferenze scarl, via Ricciarelli, 29
20148 Milano (per velocizzare, inoltra anche
via mail la richiesta allegando la contabile)

CARTA DI CREDITO

American Express

Carta Si

Master Card

Eurocard

VISA

COGNOME E NOME

AZIENDA

INDIRIZZO

CAP / LOCALITÀ / PROVINCIA

TEL. / FAX

E-MAIL

NUMERO

SCADENZA

COD.CV2 (ULTIME 3 CIFRE STAMPATE SUL RETRO DELLA CARTA)

FIRMA

e&o