

Esposizione ad amianto, affezioni tumorali e nesso di causalità: a) impostazione del problema;

Accertata la massiccia e costante presenza di polveri di amianto negli stabilimenti industriali (convenzionale e nucleare) di Breda Termomeccanica/Ansaldo e la conseguente esposizione degli operai che vi lavoravano, tra i quali si annoverano le odierne persone offese decedute, occorre verificare la sussistenza del nesso di causalità, quale componente essenziale dell'elemento oggettivo del delitto di omicidio colposo, che si qualifica come reato di evento a condotta libera, in cui – come è noto – tra condotta ed evento deve sussistere ed essere dimostrata una relazione consequenziale eziologica.

L'accertamento del nesso di causalità sarà impostato secondo il paradigma della causalità commissiva, per le ragioni già dette in premessa, anche se incidentalmente si osserva che la ricostruzione dell'insorgere della malattia (carcinogenesi) risulta indispensabile anche in caso di accertamento di causalità omissiva, di cui costituisce il primo ineliminabile passaggio; ne consegue che ultimamente, per le conclusioni che si trarranno, la qualificazione della condotta commissiva/ommissiva non è particolarmente decisiva nel caso in esame.

Naturalmente, si seguirà la consolidata teoria condizionalistica, applicata attraverso la verifica del giudizio controfattuale esplicativo (effettivo decorso della patologia), alla luce di leggi scientifiche attendibili.

Inoltre, in ossequio al già ricordato e fondamentale principio della personalità della responsabilità penale, i termini della verifica non si porranno genericamente tra esposizione ad amianto e affezione tumorale/decesso, bensì tra condotta di ciascun amministratore/imputato e singolo evento morte *hic et nunc* di ciascuna persona offesa.

Pertanto, occorrerà rispondere in progressione ai seguenti quesiti (formulabili distintamente per chi ha contratto un carcinoma polmonare e per chi ha contratto un mesotelioma pleurico):

- 1) eliminando mentalmente l'esposizione all'amianto, la persona offesa sarebbe ugualmente deceduta *hic et nunc*?
- 2) eliminando mentalmente l'esposizione all'amianto in Breda Termomeccanica/Ansaldo (e quindi escludendo decorsi causali alternativi), la persona offesa sarebbe ugualmente deceduta *hic et nunc*?
- 3) eliminando mentalmente il segmento di esposizione all'amianto in Breda Termomeccanica/Ansaldo, attribuibile al periodo di carica e quindi alla responsabilità di ciascun singolo amministratore/imputato, la persona offesa sarebbe ugualmente deceduta *hic et nunc*?

Si potrà pervenire ad un giudizio di responsabilità degli imputati, almeno sul primo indispensabile piano oggettivo, soltanto rispondendo in senso negativo a tutte le tre domande, ma soprattutto alla terza che ricomprende logicamente le precedenti.

La risposta adeguata, tuttavia, dovrà basarsi su affidabili conoscenze scientifiche, che descrivano in modo rigoroso il dinamismo causale interno che lega la condotta all'evento, senza cedere a generalizzazioni retoriche, solo apparentemente rappresentative di un "alta probabilità logica", che potrebbero sconfinare nell'enucleazione in un dovere di precauzione disancorato dalla concreta/reale derivazione causale sul piano fenomenico.

Inoltre, tale indagine dovrà misurarsi con l'ipotesi dell'esistenza/convergenza di concause, capaci di agire congiuntamente sull'evento *hic et nunc* ed inclusive di una pluralità di responsabilità penali, ai

senso dell'art. 41 c. 1 c.p.. Occorrerà verificare - per restare alle problematiche odierne - l'incidenza del fumo di sigaretta sull'esposizione all'amianto; delle esposizioni pregresse a quelle avvenute in Breda Termomeccanica; e ancora di più, delle esposizioni riconducibili alla condotta di ciascun imputato a quelle attribuibili agli altri.

In entrambi i casi, poi, il giudizio dovrà essere duplice e cioè ancora una volta dispiegarsi prima sul piano generale e poi su quello individuale. Le domande ulteriori saranno quindi:

4) esiste una affidabile legge scientifica che descrive l'azione sinergica/moltiplicatrice/acceleratrice del fumo di sigaretta sugli esposti all'amianto?

5) esiste una affidabile legge scientifica che descrive l'effetto del protrarsi nel tempo nell'esposizione al fattore di rischio - e quindi del cumulo di esposizioni successive - tale da accorciare la latenza, accelerare il decorso della malattia ed anticipare l'evento morte, di modo che ciascuna esposizione sia giudicata rilevante e quindi concausale?

6) in entrambi i casi, tali effetti si sono effettivamente verificati nel singolo evento in esame? *rectius*, possiamo affermare con certezza (alta probabilità logica) che *quell'effetto* si sia verificato anche *in quel caso*?

Infine, si ricorda che molte risposte o tentativi di risposta non attingono a leggi scientifiche universali, bensì a leggi (pur scientifiche ma) probabilistiche/statistiche, tali da *imporre* all'interprete penale l'ulteriore verifica del fenomeno nel caso concreto in osservazione.

Al fine di perseguire tale ultimo e decisivo scopo in modo soddisfacente sul piano dell'accertamento penale oltre ogni ragionevole dubbio, la citata sentenza Cozzini detta alcune condivisibili "regole", così formulate:

1. Se presso la comunità scientifica sia sufficientemente radicata, su solide ed obiettive basi una legge scientifica in ordine all'effetto acceleratore della protrazione dell'esposizione dopo l'iniziazione del processo carcinogenetico;
2. Nell'affermativa occorrerà determinare se si sia in presenza di legge universale o solo probabilistica in senso statistico;
3. Nel caso in cui la generalizzazione esplicativa sia solo probabilistica, occorrerà chiarire se l'effetto acceleratore si sia determinato nel caso concreto, alla luce di definite e significative acquisizioni fattuali;
4. Infine, per ciò che attiene alle condotte anteriori all'iniziazione e che hanno avuto (tutte) durata inferiore all'arco di tempo compreso tra inizio dell'attività lavorativa dannosa e l'iniziazione stessa, si dovrà appurare se, alla luce del sapere scientifico, possa essere dimostrata una sicura relazione condizionalistica rapportata all'innesco del processo carcinogenetico.

Così impostata la complessa problematica dell'accertamento del nesso di causalità generale ed individuale in caso di decesso di soggetti esposti ad amianto in ambito lavorativo, verranno sintetizzati di seguito gli esiti delle CCTT disposte dal pubblico ministero, da alcune parti civili e dalle difese degli imputati.

Da esse, si trarranno gli elementi per valutare soprattutto l'esistenza delle leggi di copertura necessarie ad applicare in modo legittimo ed attendibile il giudizio controfattuale alla base del nesso eziologico, al fine di rispondere a tutti i quesiti sopra formulati.

...(segue) b) *gli esiti della consulenze tecniche di parte: i CCTT del pubblico ministero;*

In data 16 aprile 2012, il PM conferiva l'incarico di **consulenti tecnici ai dott. RIBOLDI Luciano e BORDINI Lorenzo.**

I consulenti depositavano la relazione tecnica presso la Segreteria della Procura della Repubblica in data 20 dicembre 2012.

In sede dibattimentale veniva escusso soltanto il CT dr. RIBOLDI, ritenendo non necessario sottoporre all'esame incrociato anche il secondo CT dr. BORDINI, senza obiezione di alcuna delle parti.

Qualifica professionale del consulente tecnico RIBOLDI Luciano. [Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 10 marzo 2016, pp. 5-9]

Luciano RIBOLDI è medico specializzato in medicina del lavoro e oncologia, attualmente lavora presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, come Direttore di una Unità Complessa denominata Protezione e Promozione Salute Lavoratori. Il dottor RIBOLDI è inoltre coordinatore scientifico del Registro regionale dei Mesoteliomi della Lombardia, istituito presso la Clinica del lavoro. Nel corso della sua attività scientifica, il CT ha pubblicato diversi lavori sul problema della relazione tra esposizione ad amianto e insorgenza di mesoteliomi su riviste internazionali e nazionali (come ad esempio *La Medicina del Lavoro*).

Appare pertanto indiscutibile la sua elevata competenza professionale, del tutto pertinente all'oggetto di investigazione, tanto che anche le altre parti e soprattutto le difese degli imputati non hanno obiettato alcunché in merito.

All'interno della Relazione tecnica e nel corso della sua deposizione, il CT ha anzitutto offerto un quadro sintetico delle patologie amianto-correlate: asbestosi, carcinoma polmonare e mesotelioma pleurico.

Asbestosi. [Relazione tecnica, pp. 10-11; Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 10 marzo 2016, pp. 13-25]

L'asbestosi è una fibrosi diffusa del polmone causata dall'inalazione di elevate quantità di fibre di amianto. Tale malattia può conseguire sia ad esposizioni prolungate ad amianto (anni di esposizione), sia ad esposizioni brevi (può trattarsi anche soltanto di alcuni mesi) ma molto intense. L'asbestosi compare dopo alcuni anni dall'inizio dell'esposizione (solitamente ha un periodo di latenza¹ non inferiore ai 10 anni) ed è progressiva, cioè ingravescente con il trascorrere degli anni anche una volta cessata l'esposizione. Nei casi più gravi essa può portare a morte per insufficienza respiratoria.

Le prime descrizioni di casi di fibrosi polmonare da amianto risalgono agli inizi del secolo scorso in Inghilterra e si può affermare che **verso la fine degli anni '30 il mondo scientifico avesse definitivamente riconosciuto la correlazione tra tale patologia e l'esposizione all'asbesto.** Nel 1943 l'asbestosi viene riconosciuta in Italia come malattia professionale.

¹ Latenza: periodo di tempo che va tra il momento in cui l'esposizione all'amianto è cominciata ed il momento in cui è fatta la diagnosi della malattia.

Esiste una chiara relazione **dose-risposta** tra esposizione ad amianto e rischio di insorgenza dell'asbestosi: tanto più è elevata la quantità di fibre inalate tanto più cresce la probabilità di sviluppare la malattia e la sua gravità.

Carcinoma polmonare o adenocarcinoma. [Relazione tecnica, pp. 13-16; Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 10 marzo 2016, pp. 26-55]

L'esistenza di una correlazione tra esposizione ad amianto e carcinoma polmonare venne ipotizzata già nei primi decenni del XX secolo. È però soltanto con i grandi studi epidemiologici effettuati negli ultimi anni '60 dal gruppo della *Mount Sinai School of Medicine di New York* (tra i cui componenti vi era anche l'illustre studioso Selikoff) che si ebbe la **conferma definitiva della connessione eziologica tra asbesto e cancro polmonare** e che venne messa in luce l'esistenza di un forte sinergismo cancerogeno tra amianto e fumo di sigaretta. Dal 1970 in poi la relazione amianto-asbestosi-fumo-cancro del polmone venne riconosciuta nei principali testi di cancerologia, pneumologia e medicina del lavoro. Infine, nel 1973, la Agenzia Internazionale di Ricerca sul cancro dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (IARC) inserì l'amianto all'interno dell'elenco delle sostanze cancerogene per l'uomo.

Il carcinoma polmonare causato da asbesto non è differente per sede, aspetti istologici ed evoluzione a quelli che insorgono per altre cause (ad esempio: il fumo). Il CT ha infatti dichiarato che questi tumori *"dal punto di vista istologico, del comportamento clinico, della loro evoluzione, della rispondenza alle eventuali terapie, si comportano come gli stessi tumori non causati dall'amianto"* e che *"il tumore di per sé non ci dà informazioni sul fatto che derivi dalla inalazione di fibre di amianto"* [Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 10 marzo 2016, p. 29]. Di conseguenza, in questi casi, la riconducibilità del tumore all'amianto deve essere provata documentando l'esposizione ad amianto attraverso criteri anamnestici oppure di tipo clinico (misurazione dei corpuscoli dell'amianto nell'espettorato o nel liquido di broncolavaggio o, in caso di autopsia, conteggio delle fibre sul tessuto polmonare).

In passato, era discusso se il tumore polmonare fosse direttamente causato dalla fibra di amianto oppure costituisse una complicazione di un quadro di asbestosi. Nell'ultimo decennio il problema può considerarsi concluso, essendo stato riconosciuto che **l'inalazione di asbesto può di per sé indurre la cancerogenesi del polmone a prescindere dalla presenza di un quadro di asbestosi.**

Come l'asbestosi, anche il carcinoma polmonare è una patologia **dose-risposta**: il rischio di tumore polmonare è infatti associato linearmente alla dose cumulativa di amianto cui si è esposti.

L'incremento del rischio di tumore polmonare in relazione all'esposizione cumulativa ad amianto è stato stimato nel 1985 da Peto et al. e sintetizzato secondo l'equazione²:

² Prima di scendere nel merito della formula, il CT ha tenuto fare alcune precisazioni sulla valenza da attribuire ai risultati delle indagini epidemiologiche circa lo studio dei singoli casi: *"deve essere chiaro secondo me, almeno io di questo sono convinto, che i modelli matematici o gli indici ricavati da studi epidemiologici, valutazioni statistiche, eccetera, eccetera, hanno sempre ed esclusivamente valore nel momento in cui si parla di popolazioni, non di individui. Cioè questi sono dati ricavati dalla ricerca scientifica attraverso studi epidemiologici, e quindi modelli costruiti su questi dati, che si applicano alle popolazioni studiate, e quindi vengono - si dice - inferiti alla popolazione generale. Ma sono sempre dati che sono applicabili alla popolazione generale, alla popolazione, a gruppi, o - se si vuole - al soggetto medio tipo che costituisce una popolazione. È per dire che - io parlo da clinico ovviamente, non da epidemiologo - i modelli matematici ci aiutano a cercare di interpretare gli aspetti clinici biologici ma non possono*

$$\text{SMRtp} = 100 + \text{ktp} \times (\text{f/ml-anno})^3$$

In buona sostanza la formula, considerato il livello di rischio presente nella popolazione generale (100) e il livello di rischio associato al tipo di fibra di amianto⁴ e al tipo di industria nella quale si è esposti (ktp), indica che all'aumentare dell'esposizione ad asbesto aumenta proporzionalmente il rischio di contrarre tumore polmonare a causa di quella esposizione.

Venendo ora al rapporto con il fumo, **amianto e fumo di sigaretta** rappresentano **fattori indipendenti di rischio**, vale a dire che ciascuno di essi può autonomamente causare tumori polmonari. La concorrenza di entrambi i fattori esplica un effetto moltiplicatore sul rischio di insorgenza della patologia nel soggetto esposto⁵. L'entità numerica della relazione tra i due fattori è tuttavia oggetto di discussione.

Nel corso della sua deposizione, il CT si è infine soffermato sul problema della **rilevanza di ogni segmento temporale di esposizione all'amianto** nello sviluppo del carcinoma polmonare.

Non tutte le esposizioni ad asbesto possono essere ritenute rilevanti nell'insorgenza e nello sviluppo della neoplasia, bensì soltanto quelle esposizioni che si verificano all'interno della fase di **induzione**⁶ del tumore.

Il CT ha infatti rilevato:

“C.T. P.M. RIBOLDI – [...] Allora, io dico questo: quello che è condiviso da tutti è che tutte le esposizioni che cadono nell'arco del periodo di induzione sono importanti perché fino a che quel tumore non si è costituito e non ha [cominciato] a crescere tutto quello che accade come possibile causa può avere effetto. Nel momento in cui il tumore, finito il periodo di induzione, c'è e cresce le esposizioni al cancerogeno che vengono dopo sono ininfluenti per quel tumore.

[...]

GIUDICE – Quindi possiamo dire che da quando cessa il periodo di induzione il tumore è formato, ha una – tra virgolette – vita propria che non dipende più dall'esposizione?

C.T. P.M. RIBOLDI – Certo.

GIUDICE – Quello?

C.T. P.M. RIBOLDI – Certo.”

[Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 10 marzo 2016, pp. 51-52]

essere applicati tout court, in modo – come dire – diretto, al singolo signor Franco Rossi, per intenderci, perché in questo caso si farebbe un'operazione troppo...non corretta secondo me...”, v. ud. 10 marzo 2016, p. 40.

³ Relazione tecnica, p. 15.

⁴ I valori numerici sono più elevati se si tratta di *anfiboli*, meno elevati in caso di *crisotilo*. Cfr. *infra*.

⁵ Il CT ha infatti spiegato che *“se il fumo ha un rischio due e l'amianto ha il rischio uno e cinque, per intenderci, la contemporanea presenza ha un rischio che è più che due più uno e cinque.”*, v. ud. 10 marzo 2016, p. 46.

⁶ Il meccanismo di cancerogenesi e il problema della rilevanza di ogni singola esposizione ad amianto nello sviluppo delle neoplasie verranno trattati in modo più approfondito per il mesotelioma pleurico. Le considerazioni ivi svolte sono infatti estensibili anche al carcinoma polmonare, come sottolineato dal CT: *“AVV. PAGANO – I discorsi lunghi che lei ha fatto sull'induzione e in particolare sull'efficacia delle esposizioni in questo periodo che possono esserci, non esserci, eccetera, e poi che oltrepassato questo momento non hanno sicuramente più effetto, valgono anche per il tumore polmonare? C.T. P.M. RIBOLDI – Sì, certo. Diciamo è una teoria generale per qualsiasi tipo di tumore che quindi si ritiene applicabile nel caso di mesotelioma, del tumore... AVV. PAGANO – Era uno scrupolo, perché tutte le domande del collega erano relative al mesotelioma. C.T. P.M. RIBOLDI – Non è un tumore specifico questa concezione”*, v. ud. 12 maggio 2016, p. 37.

In tema di rilevanza di ogni singola esposizione nella determinazione della malattia, il CT ha poi tenuto ad evidenziare che il modello di relazione amianto-mesotelioma – poco sopra descritto – ricavato dalle indagini epidemiologiche non può essere direttamente applicato al caso singolo.

“P.M. – [...] tutti gli anni in relazione al modello di relazione che voi individuate tra malattia o a elementi individualizzanti sono stati ugualmente rilevanti per la determinazione di questo carcinoma?”

C.T. P.M. RIBOLDI – qui arriviamo al discorso che facevo prima però, che l'applicazione nel caso singolo di ragionamenti – diciamo – collegati a indici statistici o epidemiologici o leggi matematiche diventa complesso...” [Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 10 marzo 2016, p. 50]

Mesotelioma pleurico. [Relazione tecnica, pp. 16-25; Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 10 marzo 2016, pp. 56-87]

Il mesotelioma pleurico è un tumore maligno primitivo raro delle sierose mesoteliali di rivestimento ed ha sede prevalentemente pleurica e peritoneale. Evolve rapidamente in esito mortale, essendo poco sensibile alle terapie oggi conosciute.

In circa l'80% dei casi di mesotelioma viene riconosciuta come causa l'esposizione ad amianto. Nonostante si ammetta che in una percentuale molto ridotta di casi il mesotelioma possa conseguire a pleuriti traumatiche o tubercolari o ad una esposizione elevata a radiazioni (subita soprattutto in caso di trattamento terapeutico), l'amianto è pacificamente considerato il responsabile assolutamente principale di questa patologia.

La prima segnalazione dell'esistenza di un possibile collegamento tra asbesto e mesotelioma si deve alla ricerca di Wagner et al. nel 1960. Verso la fine degli anni '60 l'esistenza di tale nesso eziologico viene riconosciuta dalla comunità scientifica internazionale, tanto che nel 1973 l'amianto è inserito dalla IARC all'interno dell'elenco delle sostanze cancerogene per l'uomo.

Esistono diversi tipi di amianto: la crocidolite (amianto blu), l'amosite (amianto bruno) e il crisotilo (amianto bianco). A causa probabilmente della forma delle fibre, i primi due tipi di amianto hanno un potere cancerogeno superiore rispetto al terzo.

I mesoteliomi sono caratterizzati dalle seguenti proprietà: periodo di latenza particolarmente lungo, capacità di manifestarsi anche in conseguenza di esposizioni ad amianto modeste, mancanza di segni o sintomi predittivi.

Dai dati raccolti dal Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM) risulta che la **latenza convenzionale media** per i mesoteliomi è **di fatto uguale alla latenza mediana ed è pari a 45 anni**⁷.

In via eccezionale, esistono anche casi di latenza molto brevi, di durata inferiori ai 10 anni.

Come anticipato, a differenza di patologie come l'asbestosi e il tumore polmonare, il mesotelioma può manifestarsi **anche in conseguenza di inalazioni di quantità di amianto straordinariamente piccole**. Tale proprietà è stata messa in evidenza da Selikoff nel 1978 che ha affermato *“la dose*

⁷ La *mediana* è una misura che indica quale è il valore che divide esattamente a metà la popolazione considerata, nel caso di latenza, essa significa che il 50% delle persone considerate ha una latenza inferiore a 45 anni, il restante 50% una latenza superiore cfr. v. ud. 10 marzo 2016, p. 57.

*innescante può essere piccola, in certi casi straordinariamente piccola*⁸. Ciò indica che non esiste una dose-soglia minima di amianto al di sotto della quale non ci sia rischio di cancerogenesi.

Anche il mesotelioma è una patologia **dose-risposta**: all'aumentare dell'esposizione all'amianto aumenta infatti il rischio di insorgenza della neoplasia. La relazione tra amianto e mesotelioma è stata studiata e descritta dagli studiosi Doll e Peto già negli anni '80 del secolo scorso e la loro conclusione può considerarsi valida ancora oggi. Nel rapporto alla Commissione sulla Salute e Sicurezza (*Health and Safety Commission*) britannica del 1985, i due autori scrivevano: "*per il mesotelioma è c'è una chiara evidenza qualitativa che l'eccesso di mortalità è aumentato dall'intensità della esposizione, tuttavia i dati disponibili non sono sufficientemente dettagliati per stabilire quale sia la forma di tale dose-dipendenza. Noi assumeremo...che l'aumento nel rischio è direttamente proporzionale alla intensità (livello di polverosità) per esposizioni di durata fissa, ad una certa età*"⁹. Nel corso della deposizione, il CT ha spiegato il senso di questa affermazione: pur essendo evidente che il rischio di mesotelioma aumenta con l'aumentare dell'esposizione ad amianto (cioè *quantità* dell'esposizione e *tempo* della stessa), non è possibile definire con certezza quale sia il peso di ciascuna delle due componenti (tempo, intensità)¹⁰. Occorre perciò fare riferimento al concetto di **dose cumulativa**, una misura che esprime complessivamente la quantità e la durata dell'esposizione.

Nel 1998 l'epidemiologo Boffetta ha proposto una funzione riassuntiva della relazione tra esposizione ad amianto e rischio di insorgenza dei mesoteliomi:

$$I_m(t) = k_m E (t-t_0)^{\beta 11}$$

La formula esprime che l'incidenza di mesoteliomi in una data popolazione, tenuto conto del tipo di lavorazione e del tipo di fibra di amianto cui si è esposti, appare funzione lineare della dose (cioè raddoppiando la dose raddoppia l'incidenza) e funzione della terza-quarta potenza del tempo trascorso dalla prima esposizione (ciò significa, ad esempio, che una latenza di 40 anni è associata a un rischio non doppio, ma otto volte superiore rispetto ad una latenza di 20 anni).

Il CT si è poi soffermato su due questioni specifiche relative al mesotelioma, riguardanti il rapporto tra esposizione all'amianto e periodo di latenza della neoplasia e il problema della rilevanza di ognuna delle esposizioni ad amianto (nonché al connesso tema del c.d. effetto acceleratore). Considerata la loro rilevanza conviene qui analizzarle separatamente.

Esposizione all'amianto e riduzione del periodo di latenza. [Relazione tecnica, pp. 20-22; Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 10 marzo 2016, pp. 87-89]

⁸ Relazione tecnica, p. 18.

⁹ Relazione tecnica, p. 18.

¹⁰ "io non riesco a dire se ho una persona esposta a cinque per un anno, a due per tre anni, cioè varie composizioni, qual è il peso dell'una nell'altra, la dose e la durata, ma riesco a dire che complessivamente se quel rischio aumenta, o perché aumenta la durata o perché aumenta la dose, aumenta il numero di mesoteliomi che osservo", v. ud. 10 marzo 2016, p. 57.

¹¹ Relazione tecnica, p. 19.

All'interno della Relazione tecnica i CT si pongono il seguente interrogativo: *“l'aumentare della dose di amianto a cui si è esposti comporta di per sé una riduzione del periodo di latenza?”* [Relazione tecnica, p. 20]

Il tema è stato oggetto di molteplici studi: alcuni di essi sono giunti alla conclusione che alte esposizioni ad amianto sarebbero collegate a latenze brevi e basse esposizioni a latenze lunghe, per contro, altri studi, non rilevando significative differenze, non confermano l'esistenza di una relazione inversa tra intensità dell'esposizione e latenza.

In Italia il tema è stato indagato tra gli altri da Bianchi negli anni 1997 e 2001. L'Autore, osservando che i lavoratori che avevano subito una esposizione più pesante all'amianto avevano una latenza inferiore rispetto a quella delle mogli che avevano inalato amianto solo all'interno dell'ambiente domestico, concludeva per l'esistenza di una correlazione tra esposizione e durata del periodo di latenza. Lo stesso studioso metteva però in evidenza due elementi contraddittori rispetto alla sua tesi: anzitutto, considerando la dose interna (ossia il numero di corpuscoli presenti nel tessuto al momento dell'autopsia), non si osservavano differenze in ordine alla latenza tra chi aveva corpuscoli e chi no; in secondo luogo, le latenze osservate erano più lunghe di quelle segnalate in letteratura, così come erano più lunghe le latenze dei lavoratori dei cantieri navali (che sono noti per essere sottoposti ad una esposizione ad amianto assai elevata).

I CT RIBOLDI e BORDINI concludono pertanto che: *“a tutt'oggi dobbiamo dire che non vi è ancora una chiara evidenza che la durata della latenza in una coorte osservata fino al suo esaurimento sia influenzata dai livelli di esposizione”*¹².

In sede di deposizione, il dottor RIBOLDI ha confermato le osservazioni espresse all'interno della Relazione tecnica, aggiungendo che esse **risultano oggi ulteriormente confermate dalle conclusioni cui è pervenuta la III Conferenza italiana di Consenso sul mesotelioma maligno della pleura**, svoltasi a Bari nel gennaio 2015.

All'interno del report conclusivo redatto a valle della Conferenza vi è un paragrafo dedicato proprio al tema dell'influenza dell'esposizione sulla latenza (*“Does exposure affect latency?”*) in cui si legge: *“the analysis of latency based on a period approach, as from population registry data, is fallacious because its results do not depend on the relationship between exposure and disease, but on the material boundaries of the observation: the observation time is fixed [by the observer] and the distribution of exposure in the population had been historically determined. Analyses on cohort approach are also fallacious, as failure time can be determined only for minority of at risk individuals, due to the combined effect of censoring and competing mortality”*¹³.

In buona sostanza, il CT ha spiegato che la Conferenza ha rilevato come gli studi finora svolti sulla latenza sarebbero viziati da **errori metodologici tali per cui i loro risultati non potrebbero considerarsi attendibili**¹⁴.

Rilevanza delle di ogni esposizione nello sviluppo della patologia. [Relazione tecnica, pp. 22-; Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 10 marzo 2016, pp. 90-104]

¹² Relazione tecnica, p. 22.

¹³ Esistono due report conclusivi della III Conferenza di Consenso: uno più lungo pubblicato unicamente sulla versione online della rivista *La Medicina del lavoro* e uno più corto pubblicato in formato cartaceo: *III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of the Pleura. Epidemiology, Public Health and Occupational Medicine related issues*, in *La Medicina del Lavoro*, vol. 106, 2015. Entrambi i lavori sono scritti in lingua inglese.

¹⁴ Cfr. ud. 10 marzo 2016, pp. 88-89 e v. ud. 16 marzo 2016, pp. 35-37.

All'interno della relazione i CT si pongono poi un secondo interrogativo: *"il perdurare nel tempo dell'esposizione, quindi eventuali esposizioni successive alla prima che avrebbe potuto già di per sé avviare il processo cancerogenetico, sono ininfluenti sul suo sviluppo o ne determinano una qualche modificazione, ad esempio accelerandolo e quindi portando ad una comparsa più precoce della malattia?"*. [Relazione tecnica, p. 20]

La risposta compiuta a tale quesito richiede alcune premesse in ordine al meccanismo di cancerogenesi e in particolare al modo con cui l'amianto sembra esercitare la sua azione cancerogena.

La maggioranza degli scienziati è convinta che il processo di cancerogenesi si sviluppi secondo il modello della **c.d. teoria multistadio**¹⁵, vale a dire attraverso tappe successive. La teoria multistadio non è una teoria elaborata per spiegare in modo specifico i meccanismi di cancerogenesi delle neoplasie da amianto, ma una teoria generale di cancerogenesi che vale, dunque, per ogni tipo di tumore.

All'inizio del processo di cancerogenesi vi sarebbero degli eventi c.d. **"iniziatori"**, che agiscono alterando la struttura molecolare e le funzioni della cellula, trasformandola in cellula tumorale maligna, e degli eventi c.d. **"promotori"** che contribuiscono alla trasformazione cellulare stimolando nel contempo la crescita e la riproduzione della cellula trasformata. Questi eventi (iniziatori e promotori) si svilupperebbero all'interno di un periodo iniziale, definito periodo di **induzione** (distinguibile dunque in due sottofasi: iniziazione e promozione), che si conclude nel momento in cui si forma la prima cellula del tumore.

All'induzione seguirebbe poi il periodo di **progressione**, una fase durante la quale il tessuto neoplastico cresce progressivamente fino alla sua manifestazione clinicamente rilevabile. Questo secondo periodo è quello della fase preclinica della malattia e coincide con il periodo di **latenza vera**.

Il processo di cancerogenesi è molto lungo e si dipana nel corso di anni o, meglio, di decenni. Gli scienziati non sono in grado di definire quale sia la durata di ciascuno dei periodi sopradescritti, ciò che si riesce a definire con l'osservazione è infatti soltanto il tempo intercorrente tra l'inizio dell'esposizione ad un dato cancerogeno ed il momento in cui viene diagnosticata la presenza di una malattia ad esso correlata (**latenza convenzionale**).

Venendo più in particolare all'asbesto, le evidenze sperimentali, così come quelle epidemiologiche, paiono indicare che l'amianto è un cancerogeno che agisce nei primi stadi del meccanismo cancerogenetico. In particolare, le **fibre di amianto** potrebbero ricoprire sia il ruolo di **iniziatori** del processo cancerogenetico, sia il ruolo di **promotori**.

Ora, coniugando il meccanismo di cancerogenesi con l'interrogativo sulla rilevanza di ogni esposizione all'amianto sullo sviluppo della neoplasia, i dottori RIBOLDI e BORDINI scrivono *"tutto ciò che accade nell'ipotetico periodo di induzione può essere efficace dal punto di vista della genesi della neoplasia, mentre ciò che accade nel periodo di progressione non è in grado di modificare un processo che è irreversibilmente orientato allo sviluppo della malattia tumorale"*.

In altri termini, i CT rilevano come non tutte le esposizioni ad amianto debbano considerarsi rilevanti, ma soltanto quelle che ricadono nell'arco del periodo di **induzione**.

Il concetto è stato ripreso dal CT RIBOLDI anche nel corso della sua deposizione:

¹⁵ Cfr. anche Relazione tecnica, pp. 122 ss.

“C.T. P.M. RIBOLDI – la risposta da un punto di vista biologico clinico è che tutte le esposizioni che cadono all’interno di quel famoso periodo di induzione sono influenti. Su questo io non ho dubbi.

P.M. – Dal punto di vista biologico clinico?

C.T. P.M. RIBOLDI – Certamente. Per un concetto molto semplice: che nel momento in cui la malattia è costituita ciò che succede dopo non può essere pensato come causa di ciò che è già successo. Ciò che accade dopo credo che non sia interessante perché la mal[attia] c’è”. [Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 10 marzo 2016, p. 91]

Risulta allora evidente l’importanza di determinare quali siano i tempi del periodo induzione del tumore e/o della sua fase di progressione. Nel corso della deposizione, il CT ha tuttavia sottolineato più volte come attualmente **non sia possibile definire quando avvenga il periodo di induzione e/o di progressione della malattia¹⁶.**

“GIUDICE – Quindi non sappiamo nemmeno statisticamente o approssimativamente, provo a dire così, poi mi correggerà lei, quanto può durare questo periodo di induzione?

C.T. P.M. RIBOLDI – No.” [Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 10 marzo 2016, p. 92]

La difficoltà deriva anche dal fatto che la durata di tali fasi **può essere condizionata da fattori individuali fisiologici.**

“C.T. P.M. RIBOLDI – quanto tempo di mette quello che noi abbiamo...quanto è la progressione?

GIUDICE – la progressione.

C.T. P.M. RIBOLDI – no, anche questo non lo sappiamo perché questo comunque è influenzato anche da fattori individuali, le reazioni dell’organismo.

GIUDICE – anche fisiologici?

C.T. P.M. RIBOLDI – fisiologici, certo, esattamente, contemporanea presenza di altre malattie, risposte del sistema immunitario, altre terapie, eccetera”. [Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 10 marzo 2016, p. 93]

Inoltre, va sottolineato come gli effetti cancerogeni dell’asbesto non vengano necessariamente sviluppati a partire dalla prima esposizione ad amianto. In altre parole, **non è assolutamente detto che la fase di iniziazione coincida con la prima esposizione alla sostanza cancerosa.**

“P.M. – [...] Ma in relazione ai modelli di cancerogenesi è verosimile pensare che il processo di iniziazione avvenga il primo giorno?

[...]

C.T. P.M. RIBOLDI – Vorrebbe dire che la prima fibra di amianto che io inalo comincia immediatamente a provocare un danno. Posso dire di no? No. Devo dire che è sempre così? No, cioè io dico non lo so. Non posso negare che sia possibile ma non posso neanche affermare che è la regola.

P.M. – Questa mia domanda era rivolta a capire che quando noi parliamo periodo di induzione il periodo di induzione può iniziare anche a una distanza “X”.

¹⁶ Cfr. inoltre v. ud. 12 maggio 2016, pp. 13-16.

L_r

C.T. P.M. RIBOLDI – *Assolutamente sì.*

P.M. – *Dalla prima esposizione.*

C.T. P.M. RIBOLDI – *Sicuramente.*

P.M. – *Ma questa distanza "X" è determinabile?*

C.T. P.M. RIBOLDI – *No.*"

[Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 10 marzo 2016, pp. 98-99]

All'interno della Relazione tecnica viene dato conto dell'esistenza di studi diretti a stabilire la durata del periodo di induzione. In particolare, si è provato a individuare il periodo di induzione utilizzando come criterio i tassi di crescita tumorale valutati sulla base dei tempi di raddoppiamento del tumore, ossia il tempo necessario perché tutte le cellule di una data popolazione si moltiplichino almeno una volta. Sulla base di tali dati, alcuni studi (Geddes 1979, Greengard 1987) hanno stimato che per il mesotelioma il tempo di raddoppiamento mediano fosse di 275 giorni (range 50-700) e quindi, calcolando che siano necessari 30 successivi processi di raddoppiamento perché il tumore raggiunga un volume clinicamente rilevabile, che fosse necessario un periodo mediano di 22 anni (range 4-57 anni) per arrivare alla manifestazione clinica della patologia.

Alcuni studiosi hanno tuttavia sottolineato come tali valutazioni debbano essere considerate con la massima cautela, ciò in particolare nel caso del mesotelioma, che è un tumore avente caratteristiche di crescita particolari e non del tutto assimilabili a quelle di altri tumori solidi.

Conclude perciò il CT che *"ciò che resta quindi definibile come migliore approssimazione è solo il tempo che intercorre tra l'inizio della prima esposizione e la prima manifestazione clinica della malattia, il tempo cioè di latenza convenzionale..."*. [Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 10 marzo 2016, p. 24]

Trigger dose [Relazione tecnica, pp. 123-124]

La teoria della trigger-dose originerebbe dalla celebre espressione di Selikoff per cui *"La dose innescante può essere piccola, in certi casi straordinariamente piccola"* e dalla osservazione consolidata per cui anche dosi di amianto molto basse sono in grado di indurre l'insorgenza di mesoteliomi. In particolare, la teoria in esame postula che ai fini dell'insorgenza del mesotelioma sarebbe sufficiente l'inalazione di una quantità anche molto piccola di fibre di asbesto e che, una volta innescatosi il processo cancerogenico in ragione di queste poche prime fibre inalate, le eventuali esposizioni successive all'amianto sarebbero del tutto ininfluenti sul progredire della patologia.

La teoria della trigger-dose non si pone in alternativa alla teoria multistadio; essendo con la stessa compatibile. Scrivono infatti i CT: *"sappiamo ormai per certo che anche basse esposizioni ad amianto sono in grado di innescare una azione cancerogenetica, ma anche che quanto più è elevato il livello della dose di fibre inalate (quanto più è stata intensa l'esposizione in termini di entità e/o durata) tanto più è elevato il rischio di insorgenza del tumore e quindi che il protrarsi e l'intensità dell'esposizione hanno un ruolo nel determinare l'entità del rischio. Ciò che invece non sappiamo, in generale e tantomeno nel singolo soggetto, è quando inizia e quanto dura questo processo e quindi se siano le "prime", o le "seconde", o le "terze", o tutte quante queste esposizioni che realmente hanno dato vita al periodo di induzione, anche perché non in tutti gli*

esposti l'amianto è inevitabilmente causa di neoplasia; l'unica cosa che sappiamo è che comunque quelle esposizioni devono essere comprese in quel periodo di tempo che noi chiamiamo di induzione e che ipoteticamente facciamo coincidere con l'inizio dell'esposizione. D'altra parte è senz'altro vero che, una volta avviatosi il processo neoplastico, questo procede nel suo sviluppo indipendentemente dalla persistenza o meno dell'esposizione al cancerogeno. Certamente quindi una esposizione che si colloca in un tempo troppo vicino all'inizio della fase clinica non può essere ritenuta causativa di un processo che non avrebbe, in questo caso, avuto il tempo necessario per svilupparsi fino allo stadio della manifestazione clinica".

Ne discende che la teoria multistadio e la teoria *trigger dose* non sono tra loro inconciliabili. Infatti:

- entrambe affermano che anche una bassa esposizione ad amianto può causare l'insorgenza di mesoteliomi, ma rimane fermo che più alta è l'esposizione tanto più aumenta la probabilità che possa essere causa di malattia tumorale.

- entrambe postulano che più l'esposizione è lontana nel tempo rispetto alla diagnosi di mesotelioma, tanto più è probabile che quella esposizione ne sia stata la causa, ma ciò non significa escludere che possano essere state esposizioni successive alla prima ad innescare il processo cancerogenico (purché non siano troppo vicine al momento in cui la patologia è divenuta clinicamente manifesta).

- per entrambe è vero che, una volta completata la trasformazione neoplastica maligna, la progressione della malattia si sviluppa essendo condizionata solo dalle sue intrinseche caratteristiche senza essere influenzata dal verificarsi di nuove esposizioni, ma è anche vero che il mesotelioma richiede tanto tempo per svilupparsi e manifestarsi clinicamente (decenni), mentre ha un tempo di sopravvivenza molto breve (mesi), lasciando presumere che siano proprio i processi di induzione e promozione quelli che richiedono maggior tempo per completarsi.

Il pubblico ministero si avvaleva altresì della consulenza del dott. Enrico ODDONE, al quale conferiva l'incarico di consulente tecnico in data 31 gennaio 2014 ed il CT depositava la relazione tecnica presso la Segreteria della Procura della Repubblica in data 5 maggio 2014. In particolare, il dr. ODDONE è stato incaricato nel procedimento relativo al decesso di A. [REDACTED] ma naturalmente ha sviluppato osservazioni di carattere generale, che sono risultate particolarmente utili alla comprensione, per la lucidità, la chiarezza espositiva e ovviamente la competenza scientifica del CT.

Qualifica professionale [Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 24 marzo 2016, pp. 1-11].

Enrico ODDONE è medico chirurgo, specializzato in medicina del lavoro, ha svolto un master in epidemiologia presso l'Università di Torino e attualmente svolge la professione di ricercatore in medicina del lavoro all'Università di Pavia.

Nel corso della sua attività scientifica si è occupato prevalentemente di cancerogenesi professionali, tra cui anche di mesotelioma e altri tumori amianto correlati, e di malattie neurodegenerative. Il CT è autore di diverse pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali, tra cui l'*American Journal of Industrial Medicine* e l'*Occupation and Environmental Medicine*, e nazionali, tra cui *La medicina del Lavoro* e il *Giornale italiano di Medicina del Lavoro*. Il dottor ODDONE, inoltre, è membro dell'AICO e ha ricoperto la veste di relatore in molti convegni organizzati dall'Organizzazione

Internazionale di Medicina del Lavoro. Il CT ha poi partecipato alla Terza Conferenza Italiana di Consenso sul mesotelioma maligno della pleura, svoltasi a Bari nel gennaio 2015.

Anche per lui valgono le medesime considerazioni e valutazioni sviluppate per i dr. BORDINI e RIBOLDI, in tema di competenza scientifica e affidabilità.

Evoluzione delle conoscenze scientifiche in relazione alla cancerogenicità dell'amianto sulla pleura. [Relazione tecnica, pp. 11-12; Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 24 marzo 2016, pp. 30-33].

Gli effetti patogeni delle fibre di asbesto per il polmone (come ad esempio la sua capacità di provocare asbestosi) erano noti già nei primi decenni del 1900, tanto che nel Regno Unito si assiste nel 1931 ad una regolamentazione dell'amianto. Le prime segnalazioni di mesotelioma pleurico sono successive e risalgono al periodo di tempo che va tra il 1935 e gli anni '50 del secolo scorso. Con la pubblicazione dello studio di Wagner et. a del 1960 viene sancito in modo scientificamente solido l'esistenza di una relazione causale tra esposizione a fibre di amianto e insorgenza del mesotelioma pleurico. A metà degli anni '60 e, segnatamente, nel 1964, tale inferenza eziologica viene riconosciuta anche nella conferenza sugli effetti biologici dell'amianto organizzata dalla *New York Academy of Sciences*, tenutasi proprio a New York. Gli atti di tale conferenza vengono pubblicati già nel 1965, cosicché si può ritenere che in quell'anno la comunità scientifica raggiunge un consenso unanime sul potere cancerogeno delle fibre di amianto. In Italia, l'evoluzione delle conoscenze circa le fibre di amianto segue tappe simili. Tali conoscenze si consolidano infatti nel biennio 1964-1965 tramite il lavoro dello studioso Vigliani, che peraltro aveva partecipato come relatore alla stessa conferenza di New York. Nel corso della sua deposizione il CT ha pertanto affermato che all'inizio degli anni '70 la relazione tra asbesto e neoplasie dovesse essere un problema sufficientemente noto¹⁷.

Relazione amianto-mesotelioma pleurico: modello dose-risposta. [Relazione tecnica, ; Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 24 marzo 2016, pp.]

Allo stato attuale delle conoscenze scientifiche **non esistono altri fattori di rischio realmente importanti per la genesi del mesotelioma all'infuori dell'amianto**. La rilevanza eziologica di tale fattore è talmente elevato che il mesotelioma può essere considerato uno dei rari casi in cui c'è una relazione sostanzialmente uno ad uno: in una persona in cui si sviluppa un mesotelioma si riesce quasi invariabilmente a riconoscere una esposizione ad amianto¹⁸.

Gli studiosi hanno elaborato un modello matematico¹⁹ per predire l'andamento dell'incidenza del mesotelioma (cioè il numero dei casi che si verificano) in una data popolazione esposta all'amianto.

¹⁷ Cfr. v. ud. 12 maggio 2016, p. 31.

¹⁸ "GIUDICE – Ma si sono registrati, a livello statisticamente apprezzabile, casi di mesotelioma in soggetti che non hanno avuto nulla a che fare con l'amianto? C.T. P.M. ODDONE – Beh, dunque, non è esattamente così. Non che non abbiano avuto a che fare con l'amianto, che non siamo stati...che non sono stati in grado i colleghi di correlare con una qualche esposizione ad amianto, per cui diciamo sospendono il giudizio. Nessuno dice: sicuramente non è stato esposto ad amianto. In una parte minoritaria, che può essere l'1-2% di casi, non si riesce a capire quale possa essere stata la situazione", v. ud. 24 marzo 2016, p. 18.

¹⁹ Cfr. Relazione tecnica, pp. 13-14.

In base a tale modello, il rischio di insorgenza della malattia è proporzionale alla terza o alla quarta potenza della latenza e direttamente proporzionale alla dose di cancerogeno cui si è esposti (modello c.d. dose-risposta)²⁰.

Tale modello è stato in seguito ulteriormente sviluppato osservando che il rischio, superati i trentacinque/quaranta anni dall'inizio dell'esposizione, non aumenta indefinitamente con il trascorrere del tempo, ma subisce un arresto, si appiattisce e – secondo alcuni studi – addirittura si riduce. Ciò ha indotto a ritenere che esista un meccanismo di eliminazione delle fibre dal polmone (c.d. *clearance*), che è ancora oggi in fase di studio²¹. Più in particolare, tale meccanismo riguarderebbe soltanto il mesotelioma pleurico e non invece il mesotelioma peritoneale, le cui caratteristiche anatomiche, in particolare, la sua collocazione all'interno della cavità addominale, impedirebbero una agevole eliminazione delle fibre.

In base al modello dose-risposta, tutte le esposizioni all'amianto sono rilevanti per il rischio di insorgenza della patologia. Ogni esposizione all'amianto, infatti, contribuisce ad aumentare la dose e la dose è un predittore del rischio di insorgenza della patologia.

“P.M. – [...] tutte le esposizioni a cui è stato esposto il lavoratore sono rilevanti nel modello dose – risposta di cui stiamo parlando?”

C.T. P.M. ODDONE – Sì, perché come dicevo prima la dose è una somma di esposizioni, la dose risultante alla fine è la somma di tutto quello che io ho respirato. So che su questo punto ci sono diciamo eccezioni, alcuni studiosi non sono d'accordo. Ma la maggior parte degli esperti di III Consensus Conference... la maggior parte, tutti gli esperti della III Consensus Conference e in giro per il mondo, tra virgolette, quelli che si occupano di questa questione riconoscono una dipendenza dell'incidenza dalla dose...” [Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 24 marzo 2016, p. 65]

Esiste una parte di studiosi incline a ritenere che il rischio di insorgenza del mesotelioma si collochi soltanto all'inizio del periodo di esposizione. Tuttavia, tutti gli esperti che hanno preso parte alla III Conferenza di Consenso ritengono che ogni esposizione all'amianto debba essere considerata rilevante per il rischio di insorgenza della patologia.

Il modello matematico, comprendendo al suo interno la dimensione della latenza, assegna un peso maggiore alle prime esposizioni, ciò non equivale però ad affermare che soltanto le prime esposizioni abbiano un peso esclusivo²².

²⁰ “C.T. P.M. ODDONE – “[...] sono io esposto di più, quindi a una dose maggiore, avrò un rischio maggiore. Se passa tempo dall'esposizione, in maniera proporzionale alla terza o alla quarta potenza il mio rischio sarà maggiore. Se ho due persone che hanno la stessa latenza, cioè hanno cominciato ad essere esposti diciamo lo stesso giorno – per banalizzarlo – a però due livelli di concentrazione di fibre differenti, uno maggiore e l'altro minore, allo stesso punto della latenza che è stato esposto di meno dovrebbe avere... ha un rischio, secondo il modello matematico, inferiore a chi è stato esposto di più”.

²¹ “Questo, è bene chiarirlo, è stato visto, osservato con ancora pochi studi anche per una questione temporale. Dobbiamo aspettare che il tempo passi per poter aggiungere tempo di osservazione...p. 12.

²² Il CT ha aggiunto che il prolungamento dell'esposizione all'amianto non sarebbe irrilevante anche alla luce del meccanismo di *clearance*: “Non è irrilevante anche in relazione, se posso aggiungere, al meccanismo di *clearance*. Perché appare abbastanza evidente che se io continuo a fornire fibre, a sovraccaricare il sistema, sostanzialmente, che ha un'efficienza evidentemente limitata riuscirà a inattivare solo una parte delle fibre che arrivano al polmone. Se io interrompessi l'esposizione lascerei sostanzialmente al tessuto diciamo la lotta con le fibre e quindi un po' sarebbero inattivate eccetera eccetera”, v. ud. 24 marzo 2016, p. 69.

L'accelerazione del tempo all'evento nella III Conferenza di Consenso. [Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 28 aprile 2016, pp. 3-10]

Il dottor ODDONE si è dunque soffermato ad illustrare le conclusioni cui è pervenuta la III Conferenza italiana di Consenso sul mesotelioma pleurico²³ in tema di **accelerazione del tempo all'evento**. Nel report conclusivo della Conferenza l'argomento è trattato all'interno di un paragrafo significativamente intitolato "Does exposure affect latency?".

Gli esperti della III Conferenza di Consenso hanno anzitutto distinto la questione della *latenza*, da quella dell'*accelerazione del tempo all'evento* (il CT ha infatti riferito che è improprio parlare di c.d. effetto acceleratore).

Quanto alla latenza, la III Conferenza di Consenso ha osservato che la **latenza media** di gruppi di persone esposte in maniera diversa **non è influenzata dalla dose**. Inoltre, gli studiosi hanno rilevato come i lavori che hanno indagato questo tema non possano considerarsi attendibili, l'analisi dell'argomento essendo viziata da limiti di carattere strutturale.

Diversamente, la III Conferenza di Consenso ha riconosciuto una relazione molto precisa tra aumento della dose di asbesto, aumento del rischio di insorgenza della malattia ed accelerazione del tempo all'evento. Per spiegare questi ultimi concetti, la III Conferenza di Consenso utilizza il grafico cartesiano qui di seguito riportato:

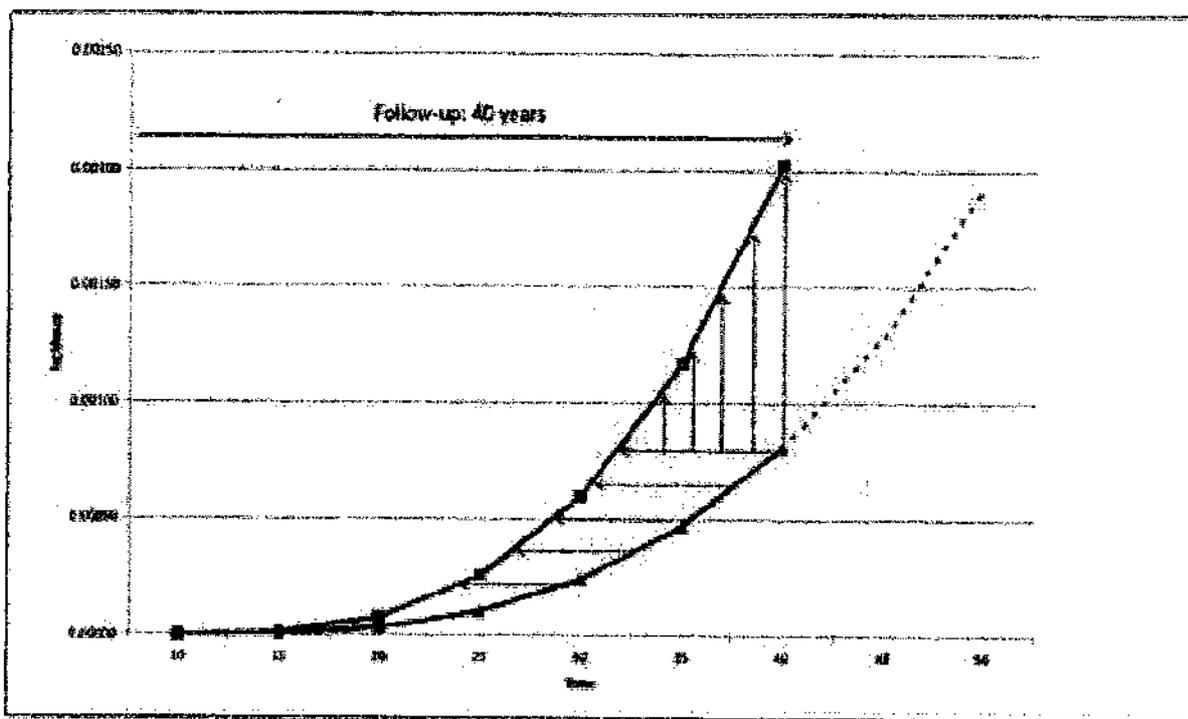


Figure 2 - The figure presents the variation of incidence during an observation time of fixed duration (40 years) after continuous exposures, at two levels of exposure of a causal factor for a disease
line marked with squares: high exposure, alternative scenario
line marked with triangles: low exposure, reference scenario

²³ Cfr.

Il grafico mostra la variazione del tasso di incidenza di mesotelioma all'interno di due popolazioni esposte a dosi differenti di amianto, segnatamente una maggiore dell'altra. Il tempo di osservazione delle due popolazioni è fissato a 40 anni.

Ora, osservando il grafico, si nota che i due gruppi di individui sviluppano un rischio diverso di insorgenza della malattia: nella popolazione maggiormente esposta (rappresentata dalla curva che sale più rapidamente) esiste un numero di casi incidenti (ad esempio) a 40 anni maggiore rispetto al numero dei casi che si riscontrano sempre a 40 anni all'interno della popolazione meno esposta (rappresentata dalla curva che sale meno rapidamente). Leggendo dunque il grafico in senso *verticale* si osserva un rapporto di rischio: **i casi di mesotelioma nella popolazione più esposta sono maggiori di quelli presenti nella popolazione meno esposta**. Il grafico però si presta anche ad una lettura *orizzontale*, plasticamente evidenziata dalle frecce orizzontali. Da tale lettura emerge che alla differenza nell'incidenza corrisponde una anticipazione del tempo necessario a raggiungere uno specifico tasso di incidenza. In altri termini, si osserva che le due popolazioni di esposti raggiungono a due velocità diverse medesimi tassi di incidenza della patologia: **la popolazione maggiormente esposta raggiunge infatti prima della popolazione meno esposta un determinato tasso di incidenza**.

Il CT ha sottolineato che i due effetti dell'**aumento del rischio** di insorgenza della malattia e **anticipazione dei casi** della stessa sono **indistinguibili**.

Nel corso della sua deposizione egli ha infatti rilevato che:

"C.T. P.M. ODDONE – se io osservo un aumento del rischio questo aumento del rischio comporta un'anticipazione dei casi da un punto di vista matematico [...] nel senso che nel momento in cui io accerto un aumento dei rischi determinati da una dose maggiore accetto anche che questi casi in più che vedo, qualcuno di questi, ovviamente, stiamo parlando di statistica, è difficile andare a individuare il caso A o il caso B, qualcuno di questi sarà anticipato. O meglio, tutti saranno anticipati per effetto della dose". [Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 28 aprile 2016, p. 6]

Ancora:

"C.T. P.M. ODDONE – [...] ma questo aumento di casi si porta dietro matematicamente l'anticipazione dei casi. So che non è un concetto semplicissimo, ma è impossibile distinguere l'effetto dell'aumento del rischio e dell'anticipazione del caso. Cioè, le due cose vanno insieme". [Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 28 aprile 2016, p. 7]

La teoria multistadio e la collocazione temporale del periodo di latenza. [Relazione tecnica, pp. 10-13; Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 24 marzo 2016, pp. 39- 53]

Il paradigma di riferimento in tema di cancerogenesi è costituito dalla **teoria multistadio**. Secondo tale teoria, l'insorgenza di una patologia neoplastica sarebbe l'esito di un processo complesso costituito da più fasi successive attraverso le quali una cellula, o meglio una linea cellulare (clone), assume una serie di mutazioni a livello del proprio materiale genetico (DNA) che determinano l'attivazione di geni che regolano la proliferazione cellulare normalmente silenti (oncogeni) o la disattivazione di geni che controllano la replicazione cellulare o l'apoptosi.

La cancerogenesi è un processo molto lungo che si estrinseca nel corso di anni o, meglio ancora, di decenni. Al suo interno è possibile distinguere delle sottofasi:

- **induzione**: la fase di induzione è la prima parte che segue l'esposizione a un cancerogeno in cui non è ancora presente un processo neoplastico, ma il cancerogeno interagisce con quel tessuto e induce progressivamente una trasformazione in senso neoplastico. Essa si conclude nel momento in cui si forma la prima cellula trasformata in senso canceroso. All'interno della fase di induzione è possibile riconoscere un meccanismo di **iniziazione** ed uno di **promozione**. Alcune sostanze – che possiedono caratteristiche c.d. “mutagene” – danneggiano attraverso una diretta interazione la molecola di DNA (iniziazione); altre sostanze invece, che non possiedono caratteristiche mutagene, incidono sulla neoplasia aumentandone le probabilità (**promozione**).

- **progressione**: la fase di progressione è la fase in cui il processo patologico, che risulta ormai iniziato, procede fino a consentire la diagnosi clinica. Questo periodo di tempo coincide con quello della **latenza vera** o della **fase preclinica**.

Secondo la IARC (*International Agency for research on cancer*), l'**amianto** ha la capacità di agire sia nel **momento dell'iniziazione** del processo canceroso, sia nella **sua progressione successiva**, probabilmente sostenendo dei meccanismi infiammatori. In particolare, le fibre di amianto che penetrano all'interno dell'albero respiratorio e che giungono fino alle porzioni più fini dove avviene materialmente la respirazione (bronchioli, alveoli etc.) possono passare all'interno del tessuto, essere drenati dai vasi linfatici, e rimanere all'interno del tessuto polmonare o pleurico. Nel caso del mesotelioma pleurico, le fibre di amianto raggiungono la sierosa pleurica. Tali fibre sono dotate di una grande biopersistenza: a causa della loro forma e delle loro proprietà sono infatti difficilmente degradabili da parte dell'organismo.

All'interno della Relazione tecnica e più diffusamente nel corso della sua deposizione, il dottor ODDONE ha affrontato il tema della **collocazione temporale delle diverse fasi in cui si dipana il processo di cancerogenesi**.

Anzitutto, il CT ha dichiarato che, non trattandosi di un processo osservabile, **non è possibile stabilire la durata e la collocazione temporale del periodo di induzione**.

“P.M. – [...] la fase di induzione quindi quando si conclude? Che fasi comprende di quelle che sono scritte lì?”

C.T. P.M. ODDONE – Sì, diciamo la fase di induzione si conclude nel momento in cui si forma la prima cellula trasformata in senso canceroso no? Quindi diciamo è difficile capire con che tempi questo succeda per il semplice fatto che è un processo non osservabile, cioè una singola cellula non abbiamo la possibilità di osservarla”. [Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 24 marzo 2016, p. 46]

“GIUDICE. – [...]quelli che non pensano così [ossia che tutte le esposizioni ad amianto sono rilevanti per il rischio] cosa pensano?”

C.T. P.M. ODDONE – Pensano che all'inizio del periodo di esposizione si concentri tutto il rischio. Cioè io esposto per... anche qua un periodo che non è determinato, cioè parlano spesso genericamente di prime esposizioni, qualcuno dice dieci anni di esposizione, però diciamo non c'è, non è possibile determinarlo un periodo preciso; dice: bene, alla fine dopo questi dieci anni

qualsiasi cosa sia successa dopo è ininfluyente rispetto al mio processo cancerogeno, per cui sono irrilevanti le fibre che ho respirato dopo che questo processo si è concluso. Però questo ha due problemi per lo meno, così, che vengono fuori intuitivamente. Il primo, che io non lo posso determinare. **Quindi se io non ho un termine all'interno del periodo di latenza [convenzionale], che ha due estremi che sono gli unici concretamente misurabili: l'inizio dell'esposizione e la diagnosi, queste sono le due cose certe. Poi all'interno esiste un periodo, che è quello che dicevamo prima, di induzione, che non sappiamo quanto duri. E un periodo di progressione, di moltiplicazione di queste cellule, che viene detto appunto progressione o latenza vera, che non sappiamo quanto misuri. Quindi non sappiamo mettere un paletto dicendo: sono cinque anni, sono dieci, sono venti, non c'è questa possibilità**". [Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 24 marzo 2016, p. 65 ss.]

Più nel dettaglio, il CT ha messo in evidenza che la fase di induzione **non coincide necessariamente con le prime esposizioni ad asbesto. Non esistono infatti evidenze che consentano di ritenere che la fase di iniziazione delle cellule cominci con la prima esposizione alle fibre di amianto.**

"P.M. – Cioè la prima cosa da capire è: la prima cellula che viene esposta alla fibra di amianto che si trasforma, viene indotta?"

C.T. P.M. ODDONE – Questo non è assolutamente detto, può essere la prima o la centomillesima."
[Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 24 marzo 2016, p. 46]

"C.T. P.M. ODDONE – Non è detto che la prima volta che la fibra entra in contatto con una cellula da lì in poi quello svilupperà il clone; può darsi che sia al decimo tentativo, centomillesimo tentativo, perché quelli precedenti in qualche modo sono stati stoppati o perché queste mutazioni sono incompatibili con la vita della cellula stessa..."

[Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 24 marzo 2016, p. 48]

La possibilità che la fase di iniziazione delle cellule cominci a distanza di un certo periodo di tempo dalle prime esposizioni ad amianto dipenderebbe anche dalla già accennata biopersistenza delle fibre di amianto che vengono inalate dall'individuo. Tali fibre, infatti, rimanendo all'interno dell'organismo potrebbero agire – per così dire – successivamente.

"P.M. – E quindi questa iniziazione, questa acquisizione di questa prima caratteristica c'è qualche evidenza scientifica che ce la colloca in relazione alle prime esposizioni o alle seconde o alle terze o alle ennesime esposizioni?"

C.T. P.M. ODDONE – Direi di no, cioè non è detto che questo processo sia per forza a carico della prima esposizione, come ho detto prima.

P.M. – Quindi, voglio dire, questo processo d'iniziazione per avventura potrebbe iniziare anche dopo dieci anni che l'esposizione è iniziata, 15 anni che l'esposizione è iniziata?"

C.T. P.M. ODDONE – Beh sì, anche perché c'è una certa biopersistenza delle fibre, per cui se rimangono lì non è detto...cioè molto difficile, adesso non voglio essere..."

[Verbale di udienza redatto da fonoregistrazione, 24 marzo 2016, pp. 49-50]

Alcuni studiosi (tra cui in particolare **Greengard**), invero, hanno cercato di individuare il momento di insorgenza della patologia fornendo una **stima del periodo di tempo intercorrente tra la fine del periodo di induzione e la manifestazione clinica della malattia, adottando come parametro di riferimento il tempo mediano di raddoppiamento delle cellule**, ossia il tempo necessario perché ogni cellula della massa si replichi almeno una volta. Per quanto riguarda in particolare il mesotelioma pleurico, il tempo di raddoppiamento delle cellule sarebbe pari a 275 giorni (circa 9 mesi) e occorrerebbe circa 30 cicli di replicazione perché si formi una massa tumorale rilevabile con i normali strumenti diagnostici (massa tumorale di 1 cm di diametro). Da qui discenderebbe che il tempo di **progressione del mesotelioma pleurico** sarebbe di circa 22 anni. In altri termini, la malattia si manifesterebbe clinicamente all'incirca 22 anni dopo la sua insorgenza.

Gli studi citati vanno però incontro a due rilevanti critiche: anzitutto, la casistica su cui Greengard ha calcolato questa stima appare piuttosto limitata, comprendendo soltanto 16 casi ed utilizzando come *marker* di proliferazione la quantità dell'enzima timidina chinasi; in secondo luogo, il valore di sintesi indicato (275 giorni) è il valore mediano in un ampio spettro di variabilità, con tempi compresi tra 50 e 700 giorni, sicché il *range* del periodo di progressione sarebbe, in verità, compreso tra 4 e 57 anni.

In definitiva, il CT ritiene che le stime da essi fornite debbano **essere intese come "puramente indicative", non permettendo "una esatta indicazione della data di insorgenza della patologia"**.

[Relazione tecnica, p. 11]

Trigger dose [Relazione tecnica, pp.13-16]

La teoria della "trigger dose" si pone come **congettura** nell'ambito della teoria multistadio, essa non rappresenta pertanto una teoria alternativa di cancerogenesi, ma un'ipotesi specifica di descrizione della relazione esistente tra un particolare cancerogeno (amianto) e il rischio di contrarre uno specifico tipo di neoplasia (mesotelioma).

La teoria della "trigger dose" postula che **solo le prime esposizioni ad amianto comportano un aumento del rischio di insorgenza del mesotelioma**, mentre le esposizioni successive devono essere considerate ininfluenti. Il contenuto specifico varia però in base al concetto di "dose" di esposizione ad amianto adottato. Con il termine "dose" si può infatti intendere sia la dose come *intensità* di esposizione alla sostanza nociva (per esempio, livello di concentrazione dell'amianto all'interno dell'ambiente di lavoro), sia la dose come *dose cumulativa*, vale a dire come dose cui un individuo è esposto in un certo periodo di tempo. Breve: nella prima accezione, la "trigger dose" affermerebbe che la dose minima (in ipotesi, una sola fibra di amianto) è in grado di causare l'intero danno, le altre non determinando alcun rischio ulteriore; nella seconda accezione, la "trigger dose" postulerebbe che tutto il danno si produca nella prima esposizione, le successive risultando ininfluenti sullo sviluppo della patologia.

Prima entrare nel merito delle censure mosse alla tesi della "trigger dose", occorre fare alcune precisazioni:

- la teoria della "trigger dose" non va confusa con il tema della c.d. "soglia di effetto" di una sostanza tossica. "Soglia di effetto" significa che al di sotto di una certa soglia di esposizione ad una sostanza tossica non vi sono effetti avversi, l'opposto è infatti la c.d. "assenza di soglia", in base a cui ogni dose di esposizione, per quanto piccola, è incidente. La "trigger dose" postula invece che al di sopra di una dose minima ogni ulteriore dose è ininfluenta sull'insorgenza della patologia.

- la "trigger dose" non va confusa con la circostanza che il modello dose-risposta descrive il rapporto amianto-mesotelioma secondo una relazione non lineare.

Poste queste brevi premesse, va dato atto che la "trigger dose" presta il fianco a diverse critiche:

- non è affatto dimostrato che le prime fibre cui un individuo è esposto siano quelle che raggiungono l'organo o il tessuto bersaglio (la pleura). Non risulta infatti possibile determinare quali fibre giungano ad interessare la pleura, se le prime o le successive.

- per affermare l'invarianza all'intensità di esposizione sostenuta dalla "trigger dose", occorrerebbe dimostrare che le fibre di amianto agiscano sull'organo bersaglio in modo da esaurire completamente le possibilità di generare un effetto cancerogeno, saturandone il meccanismo. Le evidenze scientifiche dimostrano tuttavia che l'amianto esercita il suo potere cancerogeno attraverso meccanismi diversi tra loro.

- anche la popolazione generale è esposta all'inalazione di piccole quantità di amianto: se fosse corretta la tesi della "trigger dose", non si dovrebbero osservare differenze di rischio tra la popolazione generale e quella degli esposti a maggiori quantitativi di amianto per cause ambientali, familiari o lavorative. Le indagini epidemiologiche dimostrano il contrario.

- secondo la tesi della "trigger dose", l'amianto dovrebbe agire soltanto come "iniziatore" e non come "promotore" del processo canceroso. Tali postulati contrastano però con le evidenze scientifiche circa i meccanismi di azione cancerogena dell'amianto.

Osservazioni di sintesi sugli esiti delle CCTT disposte dal pubblico ministero.

Senza ripercorrere in modo pletorico quanto già riportato nella esposizione analitica che precede, si può affermare che gli stessi CCTT del pubblico ministero – anche per la loro professionalità ed onestà intellettuale - non sono stati in grado di fornire le risposte necessarie ai quesiti formulati in sede di impostazione del problema. Non si ripeteranno nemmeno spiegazioni o citazioni, dando ormai per assodati concetti e terminologia.

Lo stato attuale delle **conoscenze biomediche**:

- descrive il dinamismo della carcinogenesi del mesotelioma pleurico (teoria multistadio) ed afferma – ma con valutazione probabilistica - che le esposizioni rilevanti sono solo quelle e tutte quelle interne alla fase dell'induzione; tuttavia,

- NON consente di collocare nel tempo della vita del singolo lavoratore esposto il momento dell'iniziazione dell'aggressione cellulare delle fibre di amianto, che può coincidere *solo convenzionalmente* con l'inizio dell'esposizione (inizio della latenza convenzionale); mentre fenomenicamente, è raro ma possibile che vi sia questa coincidenza, essendo maggiormente probabile che sia necessario un tempo di esposizione di qualche anno;

- del pari, NON consente di accertare a posteriori il momento in cui termina l'induzione, né conseguentemente quale sia la durata della latenza vera e propria;

- NON può pertanto individuare il segmento di tempo in cui (tutte) le esposizioni sono rilevanti, non potendone conoscere l'inizio, né la fine, né la durata e quindi nemmeno la sua collocazione sulla linea della vita dell'esposto;

- può soltanto fare stime approssimative di tali dati, avvalendosi di studi epidemiologici di natura statistica/probabilistica, vale a dire di valutazione del rischio nell'ambito di gruppi o coorti di persone esposte, e quindi uscendo dal proprio campo specifico.

Quanto agli **studi epidemiologici** possiamo affermare che:

- il dr. ODDONE è stato più puntuale sugli approdi recenti dell'epidemiologia, pur partendo da una base interamente condivisa con il CT RIBOLDI circa lo stato delle conoscenze bio mediche sopra esposte;

- mentre per il CT RIBOLDI non vi sarebbe chiara evidenza che la durata della latenza sia influenzata dai livelli di esposizione, il dr. ODDONE non pare così esplicito, ma si sofferma sul modello dose-risposta e sul tema dell'accelerazione del tempo all'evento sulla base del noto grafico cartesiano (fig. 2) contenuto nella III *Consensus*; conclusivamente tuttavia, entrambi i CCTT concordano nell'affermare che gli studi di latenza presentano degli errori metodologici di fondo che li rendono non attendibili, come del resto conclude la III *Consensus*;

- in sintesi, si può dire che a maggiore esposizione di fibre di una popolazione si raggiunge alternativamente:

* più rapidamente lo stesso *tasso di incidenza* rispetto alla popolazione meno esposta; ovvero

* a parità di tempo un maggiore *tasso di incidenza* rispetto alla popolazione meno esposta;

- ciò significa che il singolo lavoratore appartenente alla popolazione più esposta subisce un tasso di rischio di contrarre la malattia più alto del lavoratore meno esposto, a parità di latenza convenzionale;

- tuttavia, si è già chiarito che il maggiore tasso di incidenza della popolazione, che si identifica con la percentuale di rischio di quella popolazione, indica *quanti più* soggetti esposti hanno contratto la malattia, ma NON se costoro l'abbiano contratta *più rapidamente*, né se sia *durata di meno la latenza vera e propria*;

- in altre parole, a parità di tempo la popolazione più esposta vede al proprio interno un maggior numero di ammalati (casi), ma che hanno contratto la patologia appunto nello stesso tempo del numero (inferiore) di soggetti della popolazione meno esposta; quindi, non è esatto dire che la maggiore e/o prolungata esposizione determina una accelerazione dell'evento infausto nel singolo individuo;

- la c.d. "anticipazione dei casi", riscontrata con il grafico, NON deve indurre nel fatale *errore di prospettiva*, in base al quale si contrabbanda il raggiungimento di un determinato numero di casi in una platea con la maggiore/anticipata velocità di insorgenza della patologia; tanto è vero che - come si è detto - nello stesso tempo nella popolazione meno esposta si sono verificati altri casi, anche se in numero inferiore;

- in realtà, a ben vedere, lo stesso CT ODDONE non conclude in questo ultimo senso, bensì precisa con esattezza che *il concetto di anticipazione del tempo all'evento* esprime l'osservazione secondo cui nella popolazione più esposta lo stesso numero di casi (percentuale di rischio) si raggiunge in un tempo inferiore (*anticipazione dei casi*) a quello necessario per raggiungere quel numero nella popolazione meno esposta (lettura orizzontale del grafico cartesiano fig. 2);

- e ciò perché ancora una volta non possiamo osservare da un punto di vista fenomenico cosa sia accaduto nel dinamismo patogenetico individuale ed anche in questo caso non è l'epidemiologia la scienza che deve rispondere.