



**Tribunale Ordinario di Ivrea
SEZIONE MONOCRATICA**

**Giudice
DOTT.SSA ELENA STOPPINI**

**Pubblico Ministero
DOTT.SSA L. LONGO E DOTT.SSA F. TRAVERSO**

**Cancelliere
SIG.RA A. BENVENUTI**

**Ausiliario tecnico
SIG.NA P.BRAZZALE**

VERBALE DI UDIENZA REDATTO DA FONOREGISTRAZIONE

PAGINE VERBALE: n. 123

PROCEDIMENTO PENALE N. R.G: 852/15 - R.G.N.R. 1422/12

A CARICO DI: ALZATI+ 17

UDIENZA DEL 28/04/2016

Esito: Rinvio al 16/05/2016

INDICE ANALITICO PROGRESSIVO

ORDINANZA.....	12
MORETTO ANGELO.....	13
AVV.DIFESA AUDISIO.....	14
PUBBLICO MINISTERO.....	32
FABIO RICCIARDOLO.....	38
AVV.DIFESA D'ALESSANDRO.....	38
AVV.DIFESA CHIANTORE.....	44
PUBBLICO MINISTERO.....	46
MAGNANI CORRADO.....	49
PUBBLICO MINISTERO.....	49
DRAGANI TOMMASO.....	72
RESP. CIVILE BELL.....	72
ZOCCHETTI CARLO.....	104
RESP. CIVILE BELL.....	104
RESP. CIVILE BELL.....	120

Tribunale Ordinario di Ivrea - SEZIONE MONOCRATICA

Procedimento penale n. R.G. 852/15 - R.G.N.R. 1422/12

Imputato ALZATI+ 17

Udienza del 28/04/2016

Giudice

DOTT.SSA ELENA STOPPINI

Pubblico Ministero

DOTT.SSA L. LONGO E DOTT.SSA F. TRAVERSO

Cancelliere

SIG.RA A. BENVENUTI

Ausiliario tecnico

SIG.NA P.BRAZZALE

PROCEDIMENTO A CARICO DI – ALZATI+ 17 -

Si dà atto che:

- L'imputato Alzati Renzo è libero assente, Avvocato D'Alessandro, presente;
- L'imputato Bono Onofrio è libero presente, Avvocato Carlo Mussa del foro di Torino, sostituito dall'Avvocato Portulano;
- L'imputato Calogero Giuseppe è assente, Avvocato Bruno Del Duomo anche in sostituzione dell'Avvocato Maria Teresa Del Duomo;
- L'imputato Colaninno Roberto è libero assente, Avvocati Francesco Mucciarelli e Cesare Zaccone, sostituiti dall'Avvocato Audisio;
- L'imputato De Benedetti Carlo è libero assente, Avvocati Pisapia, presente, anche in sostituzione dell'Avvocato Rubini;

- L'imputato De Benedetti Franco è difeso dall'Avvocato Mittone del Foro di Torino, sostituito dall'Avvocato Gianaria;
- L'imputato Demonte Barbera Filippo è libero presente, Avvocati D'Alessandro e Cantore, presenti;
- L'imputato Frattini Roberto è libero assente, Avvocati Gebbia e Bortolotto, sostituiti dall'Avvocato Carola Boggio Marzetti;
- L'imputato Gandi Luigi è libero assente, Avvocato Andreis e Avvocato Fiumara, presenti;
- L'imputato Marini Manlio è assente, Avvocato Achiluzzi anche in sostituzione di Fracchias;
- L'imputato Olivetti Camillo è libero assente, Avvocato Nicola Menardo, presente, Avvocato Giordanengo assente, sostituito dall'Avvocato Matteo Letorio, come da delega;
- L'imputato Parziale Anacleto è libero assente, Avvocato Marelli, presente;
- L'imputato Passera Corrado è libero assente, Avvocato Alleva sostituito dall'Avvocato Surbone;
- L'imputato Pistelli Luigi è libero assente, Avvocato Fiore, presente;
- L'imputato Preve Silvio è libero assente, Avvocato Fiore, presente;
- L'imputata Ravera Maria Luisa è libera assente, Avvocato Fiore, presente;
- L'imputato Smirne Paolo è libero assente, Avvocati Zaccone e Maurizio Bortolotto, oggi sostituiti entrambi dall'Avvocato Audisio;
- L'imputato Tarizzo Pierangelo è libero assente, Avvocato

Claudio D'Alessandro, presente;

PRESIDENTE - Parti civili Comune di Ivrea, è presente qualcuno personalmente? No, Avvocato Calosso, presente; Città metropolitana di Torino, non è presente nessuno, Avvocato Peanio, presente; Inail non è presente nessuno, Avvocato Clerico, sostituita dall'Avvocato Mattalia come da delega orale; Afeva, nessuno è presente, Avvocato D'Amico, sostituita dall'Avvocato Mattalia come da delega orale; Fiom CGIL non c'è nessuno, idem, come sopra; Federazione metalmeccanici Uniti d'Italia non c'è nessuno, Avvocato Simone Vallese, sostituito dall'Avvocato Peanio; Fim, Cisl Torino, nessuno è presente, Avvocato La Macchia, presente; Joly Lidia, Cesare Nicolin Mauro, Cesare Nicolin Claudia, assenti, Avvocato Giacomo Mattalia in sostituzione dell'Avvocato D'Amico; Nicoletto Alma Teresina, Viniuta Michele, Viniuta Vittorio, assenti, Avvocato Laura D'Amico, sostituita dall'Avvocato Mattalia; Unione dei Comuni comunità collinare piccolo anfiteatro Moretto canavese, nessuno è presente, Avvocato Castelnuovo sostituito dall'Avvocato Peanio; Associazione nazionale mutilati e invalidi sul lavoro, nessuno è presente, Avvocato Guarini Alessandra, sostituita dall'Avvocato Peanio; Responsabile civile Telecom Italia, Avvocato Bell in sostituzione dell'Avvocato Santamaria, come da delega già depositata. Possiamo cominciare, direi. Avvocato Clerico, diamo atto che allora è arrivata. Prego.

AVV. DIFESA PISAPIA - Avvocato Pisapia. Deposito la

certificazione dell'archivio storico Olivetti relativo alla documentazione che è stata depositata durante... resa prima dell'esame dell'Avvocato Sapone.

GIUDICE - Va bene, adesso il cancelliere viene a prenderla, diamo atto a verbale. Avvocato diamo atto della sua presenza.

AVV. DIFESA ALLEVA - Buongiorno signor Giudice.

GIUDICE - Quindi non mette sostituito dall'Avvocato Surbone, c'è lei.

AVV. DIFESA ALLEVA - Grazie.

GIUDICE - L'Avvocato Pisapia deposita certificazione rilasciata dal responsabile dell'archivio associazione archivio storico Olivetti datata 11 aprile 2016. Ci sono altre questioni preliminari o possiamo fare accomodare il Professore? Ci sono altre questioni preliminari, al microfono.

AVV. P.C. CLERICO - Avvocato Clerico. Avrei anch'io delle produzioni, si tratta delle slide della consulenza Gullo per cui c'era stata autorizzazione la settimana scorsa e in più vorrei produrre altri documenti...

GIUDICE - Le spiace parlare più forte Avvocato, non la sento.

AVV. P.C. CLERICO - Si tratta delle slide della consulenza Gullo, nonché altri documenti richiamati nella stessa consulenza Gullo e in replica alle osservazioni del Dottor Messineo, sono studi bibliografici stranieri, nonché della consulenza tecnica Inail.

GIUDICE - Ha provveduto a darne prima copia alle altre parti?

AVV. P.C. CLERICO - No, ho una produzione cartacea come da elenco.

GIUDICE - Va bene, prendiamo prima la produzione cartacea,

mettiamo a verbale quel che chiede di produrre, poi ci fermiamo due minuti, facciamo vedere alle difese, le difese avranno possibilità di replicare. Si accomodi Avvocato Audisio perché tanto come al solito c'è sempre qualcoso. L'Avvocato Clerico chiede di produrre: slide relazione CT Maria Gullo in formato cartaceo, posto che le altre sono state già prodotte, documenti come da elenco. Ve li illustro brevemente perché rimanga a verbale, poi sospendiamo. Allora, segue numerazione produzione Inail 17, perché eravamo arrivati al 16, nota Contarp Inail 14 ottobre 2003 "orientamenti in merito alla valutazione dell'esposizione all'amianto, uso e indumenti di protezione contro il calore in amianto emanata al fine degli accertamenti per il riconoscimento dei benefici pensionistici" e relativi allegati: A) parere Contarp 13 ottobre 2003, pubblicazione Bamber Patterworks, pubblicazioni varie, insomma. Il Tribunale sospende il dibattimento per consentire alle altre parti processuali... non ci sono problemi credo sulle slide?

AVV. DIFESE - No.

PRESIDENTE - ...Per consentire alle altre parti processuali la visione dei documenti, disponendo sin d'ora l'acquisizione delle slide relazione Dottorressa Gullo, già acquisite alla scorsa udienza in formato digitale. Diamo atto dell'orario in cui viene sospesa, quando li avete esaminati cinque minuti, il cancelliere ve li dà.

Si dispone una breve sospensione dell'udienza. Il Giudice rientra in aula e si procede come di seguito.

GIUDICE - Preliminarmente, la difesa del responsabile civile che io ringrazio sin d'ora, mi ha trasmesso via mail la relazione svolta dal consulente e ringrazio, tuttavia occorre, perché le parti me l'hanno già chiesto, depositarla in formato cartaceo perché noi non possiamo fare copie in evasione dei diritti se me la date soltanto... prima la depositate e meglio è, io non sono autorizzata a rilasciare tecnicamente il formato, solo per regolarizzare la situazione.

AVV. DIFESA - Provvediamo quanto prima a depositare.

GIUDICE - Benissimo, siete pronti allora a replicare. Pubblico Ministero.

P.M. DOTT.SSA LONGO - Nessuna osservazione.

GIUDICE - Benissimo. Il Pubblico Ministero nulla osserva. Responsabile civile?

RESP. CIVILE BELL - Nessuna osservazione.

GIUDICE - Il responsabile civile nulla osserva. Delle altre difese qualcuno ha qualche obiezione e si alza solo chi la fa. Prego Avvocato Audisio.

AVV. DIFESA AUDISIO - Avvocato Audisio, difesa Smirne. Giudice, con riferimento a questa produzione documentale noi in parte ci opponiamo, cioè chiediamo che in merito ai documenti che eventualmente la Signoria Vostra vorrà ammettere venga sentito anche il consulente della difesa Dottor Pavan che già è stato sentito, ma ad integrazione di queste produzioni documentali, rispetto ai documenti che sono prodotti in lingua originale, ci sono documenti in lingua inglese, non tradotti e c'è un documento in lingua tedesca, ma

tradotto in modo non ufficiale, dice la nota, c'è ovviamente la disponibilità alla loro acquisizione previa traduzione dei documenti stessi, quindi noi chiediamo di sentire il nostro consulente, Dottor Pavan comunque...

GIUDICE - Qual è l'oggetto?

AVV. DIFESA AUDISIO - L'oggetto è in replica alle considerazioni...

GIUDICE - Mi perdoni Avvocato, non credo che abbia bisogno di un suggeritore, in controprova è troppo generico.

AVV. DIFESA AUDISIO - In replica alle osservazioni svolte e ai documenti prodotti ed eventualmente acquisiti dal Tribunale dalla Dottoressa Gullo.

GIUDICE - Sulla... per valutarli?

AVV. DIFESA AUDISIO - No, per rispondere al contenuto di questi documenti, quindi per replicare ai documenti medesimi.

GIUDICE - Va bene. Allora, la difesa Smirne in principalità si oppone, mi sembra, alla produzione o no?

AVV. DIFESA AUDISIO - In principalità non mi oppongo, ma chiedo che sia sentito il nostro consulente di parte, mi oppongo alla non traduzione, quindi chiedo che siano acquisiti, ma previa traduzione.

GIUDICE - Allora, l'Avvocato Audisio per la difesa Smirne chiede, in via preliminare che i documenti non in lingua italiana vengano tradotti con perizia, suppongo, dal Tribunale; chiede in ogni caso che venga riesaminato il proprio CT, Dottor Pavan in ordine al contenuto dei documenti medesimi. Altre difese?

AVV. DIFESA MENARDO - Sì, Giudice, Avvocato Menardo, la

difesa Camillo Olivetti si associa alla questione posta dal difensore, con riferimento sia alla traduzione degli atti che sono presentati in lingua, sia con riferimento alla richiesta di poter sentire il proprio consulente, ingegnere Vigone, eventualmente, sul contenuto degli stessi e sulla rilevanza ai fini del giudizio.

GIUDICE - Bene. Altre difese? Nessun'altra difesa, quindi tutte le altre difese nulla oppongono, così scrivo.

AVV. DIFESA ACHILUZZI - Marini si associa.

GIUDICE - Mi perdoni Avvocato.

AVV. DIFESA ACHILUZZI - Marini si associa salvo che per la richiesta di esame di consulente non avendo Marini avuto dei consulenti precedentemente.

GIUDICE - La difesa Marini si associa alla richiesta di traduzione.

AVV. DIFESA DEL DUOMO - E così pure l'Avvocato Del Duomo.

GIUDICE - Va bene, l'Avvocato Del Duomo idem come sopra. Poi?

AVV. DIFESA GIANARIA - La difesa De Benedetti si rimette, Giudice.

GIUDICE - La difesa De Benedetti si rimette. Le altre difese nulla oppongono, nulla osservano? Prego, replica, Avvocato Clerico.

AVV. P.C. CLERICO - Grazie Presidente. Chiarisco essenzialmente che gli studi prodotti sono studi bibliografici richiamati nel parere Contarp prodotto e quindi per completezza prodotto in lingua straniera originale tranne il documento più grosso per cui l'Inail per avvalersene ha fatto fare in proprio una traduzione, non rilevo nulla di diverso rispetto alle

produzioni bibliografiche effettuate anche da altre difese che sono in alcuni casi richiamati in lingua straniera. Per quanto riguarda il richiamo alla replica dell'ingegnere Messineo, chiarisco ulteriormente che alla scorsa udienza il Dottor Ingegnere Messineo ha citato una nota Inail del 1997 secondo la quale i dispositivi di protezione individuali libererebbero un numero di fibre non idoneo a riconoscere i benefici amianto. Già in sede di controesame avevo chiesto al Dottor Messineo se conosceva le pubblicazioni Inail successive a quelle del 1997. Lei Presidente mi aveva rilevato che poteva essere una questione documentale e a questa udienza ho prodotto la pubblicazione successiva a quella che... a cui si è riferito l'ingegnere Messineo. Per quanto riguarda l'eventualità di un nuovo controesame da parte dei consulenti delle difese, non ho nulla da osservare, chiedendo la possibilità a questo punto che intervenga anche il consulente Inail, Gullo e per quanto riguarda la traduzione, signor Presidente mi rimetto.

GIUDICE - Benissimo. Le chiedo un chiarimento io Avvocato, quindi prenda pure il microfono. Le chiedo se il documento 17 è una nota di accompagnamento, il documento che ci interessa è il 17a, è pubblicato sul sito pubblico dell'Inail che è un ente pubblico e se si da quando o comunque messo a disposizione delle parti, posto che l'Inail è pubblico.

AVV. P.C. CLERICO - È stato pubblicato per un certo periodo, non sono certa che ci sia ancora attualmente, però posso riservarmi di verificarlo per la prossima

udienza.

GIUDICE - È acquisibile comunque? Cioè ha avuto diffusione questo parere dell'Inail?

AVV. P.C. CLERICO - È una nota interna, come dico, per un certo periodo è stato pubblicato nell'area tecnica, non so se c'è ancora perché è stata rivista tutta l'area e un indirizzo alle sedi al fine del riconoscimento dei benefici pensionistici amianto.

GIUDICE - Questo l'ho capito, la domanda che le ho fatto è leggermente diversa e cioè essendo l'Inail un ente pubblico, riguardando... avendo la nota data 13 ottobre 2003...

AVV. P.C. CLERICO - È stato accessibile...

GIUDICE - Posso finire?

AVV. P.C. CLERICO - Scusi Presidente.

GIUDICE - Se è stato reso pubblico essendo un ente pubblico, non solo al suo interno, ma agli utenti in generale perché pubblicato direttamente o indirettamente 13 anni fa perché, ripeto, non è un documento di un anno fa, è accessibile a tutti gli operatori del settore come si rinvencono in varie pubblicazioni, vorrei sapere questo.

AVV. P.C. CLERICO - Sì, Presidente, per un certo periodo è stato accessibile, se lo sia ancora ora mi riservo di comunicarlo alla prossima udienza, non lunedì però.

GIUDICE - Va bene.

ORDINANZA

Il Tribunale, rilevato che è producibile, in quanto documento formato fuori del processo, il parere datato 13 ottobre

2003 Inail (documento sub 17a);

Rilevato che in relazione alla produzione di tale documento, avvenuto in data odierna, le altre parti processuali devono essere poste in condizioni di esercitare il diritto di difesa;

Rilevato, peraltro, che trattandosi di documento risalente al 2003, occorre previamente verificare, ai fini di regolamentare il diritto alla prova contraria, se lo stesso fosse all'epoca conosciuto e conoscibile anche ad operatori diversi dai dipendenti Inail, così da essere valutabile dai vari consulenti delle difese

P.Q.M.

invita la difesa dell'Inail a documentare l'eventuale pubblicizzazione del suddetto documento (unico producibile) entro la prossima udienza (02 maggio 2016) riservando all'esito ogni decisione in ordine all'eventuale riesame dei consulenti tecnici.

GIUDICE - Possiamo procedere adesso? Prego Avvocato Audisio.

AVV. DIFESA AUDISIO - Professor Moretto.

Viene chiamato a deporre il consulente dedotto dalla difesa

MORETTO ANGELO

Il quale dà lettura della dichiarazione impegnativa testimoniale. Il consulente viene generalizzato in aula. Angelo Moretto nato a Ceggia (Venezia) il 10/02/1955, residente a Padova via Polacco, 11.

GIUDICE - Risponda alle domande. Prego, la difesa Smirne.

AVV.DIFESA AUDISIO

AVV. DIFESA AUDISIO - Avvocato Audisio, difesa Smirne. Professore vuole riferire al Tribunale quali sono le sue competenze e i suoi titoli professionali?

CONSULENTE MORETTO - Sì, prima di tutto volevo scusarmi col Giudice per essere entrato dalla parte sbagliata, ma avevo capito male le indicazioni del tecnico. Io sono... insegno medicina del lavoro all'Università degli Studi di Milano, medicina del lavoro e tossicologia, in precedenza all'Università di Padova e nasco come un tossicologo clinico e sperimentale che ha studiato meccanismi di tossicità e poi si è interessato anche di valutazione del rischio, in questo campo sono stato coinvolto con valutazioni sia da istituti dell'Unione europea che con l'organizzazione mondiale della sanità.

AVV. DIFESA AUDISIO - Lei Professore ha esaminato gli atti processuali e ha svolto alcune riflessioni in tema di biologia del cancro e del processo di cancerogenesi in riferimento al mesotelioma maligno e all'amianto?

CONSULENTE MORETTO - Sì.

AVV. DIFESA AUDISIO - Può riferire al Giudice in sintesi quali sono le sue valutazioni e conclusioni?

CONSULENTE MORETTO - Certamente, allora, io comincio con le conclusioni per... così spiego dove voglio arrivare e presenterò in maniera succinta quella che poi nella relazione è discussa in maniera più approfondita, le basi biologiche che mi hanno condotto alle conclusioni che vedete... che vede proiettate per le quali le

esposizione avvenute negli anni 1986 e 1988 per il quale il responsabile è l'ingegnere Smirne, non sono da ritenersi rilevanti né per la genesi del mesotelioma, né per la progressione del mesotelioma stesso, riguardo a quei quattro lavoratori Ganiomego, Mariscotti, Merlo e Viniuta. Per giungere a questa conclusione io utilizzerò... mostrerò sostanzialmente quattro tipi di argomentazioni che sono qui illustrati, mostrerò come le neoplasie siano diversi da individuo a individuo, anche la stessa neoplasia e che quindi questo rende difficile fare delle valutazioni nell'individuo basandosi ad esempio, su dati generali come sono i dati epidemiologici, mostrerò che l'evoluzione della neoplasia non è un fenomeno lineare e quindi che la teoria della multistadio così come era intesa fino a pochi anni fa, è una teoria che non regge più di fronte alle informazioni biologiche che noi abbiamo adesso, farò alcune considerazioni sulla possibilità di valutare la velocità di crescita tumorale in modo da potere risalire all'evento iniziale in termini temporali, mostrerò come questo sia difficile perché variabile e imprevedibile in molti casi è impossibile, ma si possono trarre alcune considerazioni di tipo generale che si applicano al caso specifico di cui io sto parlando, mostrerò anche alcune indicazioni molto brevi su quello che si sa sull'attività biologica dell'asbesto in relazione proprio alla possibilità che l'asbesto svolga alcune attività rilevanti per lo sviluppo della neoplasia oppure non svolga e poi farò le mie conclusioni finali.

GIUDICE - Mi perdoni se la interrompo, ci vedete? La parte a sinistra o volete che giriamo lo schermo?

AVV. DIFESA - No, ci vediamo.

GIUDICE - Mi perdoni ancora, ricordo a tutti che i cellulari vanno spenti per evitare che vengano prese immagini del processo senza autorizzazione, d'accordo? Grazie. Prego.

CONSULENTE MORETTO - Volevo dire una cosa, mi è sfuggita la cosa che volevo dire, comunque mi arriverà in mente. Allora, le neoplasie maligne sono delle patologie molto complesse... no, no, volevo dire che ho provato a scrivere in grande sapendo che c'erano gli schermi piccoli, ecco, non era molto importante. Patologie complesse che hanno origine da molti fattori in cui il genoma è profondamente cambiato, è cambiato il tessuto circostante proprio perché le cellule neoplastiche modificano il tessuto circostante e che tra le altre cose succede che c'è una elusione del sistema immunitario che dovrebbe essere quello che controlla la comparsa, diciamo, di strutture, di molecole o di agenti che non sono compatibili con un organismo sano, questo giusto per mostrare una pubblicazione fatta da Royal Society che dice, appunto, che anche la stessa neoplasia a cui noi diamo lo stesso nome, mesotelioma o tumore del fegato, è diversa da individuo a individuo, per esempio, esempio abbastanza banale, se vogliamo, nei mesoteliomi noi troviamo moltissime mutazioni di geni, adesso non stiamo a specificare cosa vogliono dire, probabilmente io ne ricorderò solo alcuni di questi, ma si vede, per esempio, che il gene CDKN2A è

mutato nel 55 per cento dei casi, l'NF2 nel 38 e così via e le combinazioni sono molto variabili, quindi non sono malattie uguali fra di loro perché, come vedremo, si sviluppano in modo diverso e quindi per concludere questa brevissima presentazione, quindi il cancro è una malattia genetica che comporta la variazione della espressione di molti geni variamente combinati fra di loro. Veniamo ora al concetto di evoluzione non lineare della malattia neoplastica. Uno degli articoli, diciamo, fondamentali su questo argomento che viene da molti discusso, è questo articolo di Alan (inc.) in cui si presentano tutte le caratteristiche che hanno le neoplasie maligne, non vuol dire che tutte le hanno e tutte le hanno nello stesso tempo, però la neoplasia maligna è caratterizzata dal fatto che c'è un sistema per cui i segnali di proliferazione, anziché essere bloccati quando c'è bisogno di rigenerare un tessuto, anziché essere bloccati, si mantengono in maniera anormale oppure ci sono le cellule che crescono e che non reagiscono invece a quegli stimoli che dovrebbero inibire la crescita perché, ad esempio, hanno perso il recettore per l'inibitore della crescita e quindi non cresce più perché c'è un agente che fa... che la stimola a crescere, ma perché c'è un agente che non la blocca. Sviluppa resistenza alla morte cellulare, uno dei sistemi di difesa delle nostre cellule è che quando la cellula diventa non più regolarmente funzionante, c'è un sistema per cui si accende una spina o, diciamo, un sistema che porta alla morte della cellula e quindi noi ci liberiamo della cellula anormale, acquisisce

l'immortalità, cioè le cellule dopo un certo numero di ripetizioni, di replicazioni, tendono a non rimanere più vitali, ecco, le cellule neoplastiche invece diventano immortali da questo punto di vista. Si formano nuovi vasi all'interno della neoplasia e poi diventano in grado di invadere i tessuti ed eventualmente invadere anche i tessuti a distanza, quella che noi chiamiamo metastasi.

Tutti questi fenomeni avvengono dopo che è avvenuta, diciamo, l'effetto iniziale di alterazione del genoma, della cellula che ci dà origine alla cellula che noi chiamiamo cellula mutata che poi darà, con l'andare del tempo la comparsa del cancro, poi si aggiungono altre indicazioni, altre caratteristiche un po' meno caratterizzate nelle loro qualità, ma che comunque sembrano essere anche questi importanti che sono quella che ho detto, la capacità di sfuggire al sistema immunitario, il disordine del sistema metabolico energetico che ha delle importanti conseguenze terapeutiche, per esempio, e poi ci sono delle caratteristiche facilitanti che sono l'infiammazione e l'instabilità genomica. Nel dettaglio troverà spiegazioni nella relazione di tutte queste caratteristiche, non sto qui a fare una lezione di biologia. Quindi il dato importante da ricordare è che, come hanno ben chiarito questi autori e anche molti altri, ovviamente, è che la sequenza con la quale queste capacità sono acquisite, non è stabilibile, nel senso che non lo sappiamo, quello che sappiamo è che anche nella stessa tipologia di neoplasia, quella a cui

noi diamo lo stesso nome, mesotelioma o epatocarcinoma, queste caratteristiche vengono acquisiti in modi e in tempi diversi nell'individuo, mentre noi possiamo fare delle valutazioni epidemiologiche e dire che grossolanamente avviene in un certo modo, nell'individuo non siamo in grado di dare questa spiegazione, allora perché la teoria multistadio non è più una spiegazione biologica di quello che avviene nella neoplasia ed è se vogliamo, possiamo accettarla come una estrema semplificazione per lavorare sui grandi numeri, ma non per lavorare... per fare delle considerazioni sull'individuo, cioè la neoplasia individuale che ha colpito un certo individuo perché la teoria multistadio funziona in questo modo, ci sono una serie di eventi che avvengono uno dietro l'altro con una frequenza... con una sequenza prestabilita che portano alla fine alla comparsa della cellula maligna e del gruppo di cellule maligne che noi chiamiamo neoplasie, mentre invece quello che avviene, e questa è sempre la fotografia, una figura di quella pubblicazione, quello che avviene è un network di fenomeni che si combinano fra loro in vario modo e per i quali in qualche... per qualche neoplasia abbiamo una qualche indicazione che... o meglio in qualche individuo o gruppo di individuo abbiamo qualche indicazione di quale può essere stata la sequenza in quello specifico caso, ma nella maggior parte dei casi quello che noi osserviamo alla fine è una neoplasia con una serie di mutazioni che non sappiamo quando e come sono avvenute.

Allora, per spiegare la biologia del cancro non possiamo più utilizzare questa teoria lineare multistadio che è molto utilizzata e che, per esempio, per gli studi... per l'interpretazione degli studi epidemiologici è utilizzata. Ricordiamoci che queste teorie sono sempre dei modelli e come diceva il Professore Box, tutti i modelli sono sbagliati, ce n'è solo qualcuno che è utile, allora rendiamoci conto che la teoria multistadio può essere un modello che possiamo utilizzare nei grandi numeri, ma nell'individuo non siamo in grado... non spiega alcunché nell'individuo, quindi per questa ragione tutte le mutazioni sono talmente elevate che non è possibile pensare che una evoluzione lineare, è anche altrettanto impossibile attribuire tutte queste mutazioni a un singolo agente, come vedremo dopo si può dare una spiegazione di perché ce ne sono così tante, quindi è incompatibile col fatto che sia un solo agente e infatti è... un altro dato da ricordare è che non tutti gli esposti a un agente cancerogeno sviluppano quella neoplasia, proprio perché i fenomeni biologici non avvengono in modo che noi siamo in grado di valutare nel singolo individuo. L'altra discussione da fare è sulla crescita tumorale, cioè è possibile stabilire sulla base di indicazioni, sulla velocità di crescita di una neoplasia, stabilire quando il tutto è cominciato.

Io porterò, diciamo, tre punti in discussione per mostrare che la crescita tumorale è variabile, è imprevedibile, ma si possono fare... si può fare una considerazione di tipo generale, una volta avuta... fatta la diagnosi

clinica della neoplasia pensare a quando il tutto possa essere cominciato. Allora, qui se noi andiamo a prendere il libro di patologia generale sul quale ho studiato io e che ogni due - tre anni ha una nuova edizione, sì, ogni due - tre anni c'è la nuova edizione che è il Robins, nel capitolo dove spiega la biologia del cancro, dice che il tempo di latenza prima che un tumore diventi clinicamente visibile non è prevedibile, però... e questo dipende da che cosa? Dipende che da quanto velocemente le cellule si duplicano, quanto tempo ci mette una cellula tumorale a dividersi, quante delle cellule tumorali sono in fase di duplicazione all'interno di una neoplasia, quante di queste cellule muoiono o si staccano dalla neoplasia, questi sono dati che sono difficili da ottenere, alcune informazioni ci sono, in generale si può dire che alcune leucemie, alcuni linfomi, i tumori polmonari a piccole cellule detti anche microcitomi, hanno una elevata frazione di cellule che si replicano, quindi sono dei tumori apparentemente a crescita rapida, almeno nella fase clinica in cui noi li osserviamo, altri hanno una crescita lenta, molti tumori del colon, alcuni tumori della mammella hanno una massa frazione cellulare che si moltiplica, quindi se io ho una massa di cui solo il 10 per cento si moltiplica, prima di avere il raddoppio della massa ho bisogno di molte moltiplicazioni cellulari e in generale si può dire che i tumori poco differenziati crescono più rapidamente dei tumori ben differenziati, ma sono criteri molto generali, ripeto, valgono nei grandi numeri.

Perché, per esempio, se noi dovessimo fare dei calcoli basati sulla velocità in cui una cellula si replica, supponiamo che una cellula si replichi in tre giorni il che è un numero ragionevole e che tutte le cellule siano in replicazione, ci vogliono circa 30 replicazioni, quindi 90 giorni per arrivare a un grammo di tessuto che è quello... sostanzialmente, al di sotto di un grammo è difficile fare una diagnosi clinica, ammesso che ce ne accorgiamo per un grammo, oppure 10 replicazioni, quindi altri 30 giorni per arrivare a un chilogrammo, è evidente... una neoplasia di un chilogrammo è una neoplasia di dimensioni significative, quindi stiamo parlando di 120 giorni. Ora, questi calcoli chiaramente sono corretti dal punto di vista matematico, dal punto di vista biologico è evidente che non hanno molto significato e questo spiega il motivo per cui le neoplasie non si comportano in questo modo, dopo che noi abbiamo fatto... dopo che abbiamo fatto la diagnosi clinica noi vediamo neoplasie che raddoppiano in meno di un mese, per esempio, le leucemie infantili, oppure neoplasie che richiedono più di un anno per raddoppiarsi, per esempio, le neoplasie delle ghiandole salivari, neoplasie del colon sempre se sono trattate, evidentemente o del polmone, impiegano due o tre mesi, quindi sulla base di considerazioni, diciamo, biologico matematiche senza tener conto di tutto il contesto non siamo in grado di ricostruire la storia della neoplasia nel singolo individuo.

Un altro tentativo che è stato fatto, in particolare per le neoplasie polmonari e le neoplasie... per i

mesoteliomi, da questa autrice e i suoi collaboratori nel 1985 e nel 1987, hanno stimato il tempo di duplicazione della neoplasia, in questo caso riporto il caso del polmone e del mesotelioma in pazienti che avevano osservato e hanno calcolato il tempo necessario con tecniche diverse, in un caso radiologico e nell'altro caso con marcatore e non visto che il tempo di duplicazione dopo la diagnosi variava per il tumore del polmone da 60 circa a 300 giorni e per il mesotelioma da circa 50 giorni a circa due anni, quindi se noi pensiamo di poter fare un calcolo a ritroso e dire se ci vogliono 30 duplicazioni per arrivare al dato clinico... alla neoplasia clinicamente derivabile possiamo risalire utilizzando quei dati, per esempio, per il mesotelioma e noi dovremmo risalire di cinque anni... da 5 a 70 anni come momento iniziale, però questi dati, ripeto, sono dati che sono difficili da utilizzare e quindi l'unica conclusione che possiamo trarre è che quando noi vediamo una neoplasia, sono passati molti anni, cinque anni è il tempo minimale pensando che tutte le cellule si raddoppino, nessuna muoia e nessuna si distacchi e quindi cinque anni è sicuramente una stima per grande difetto. E infatti... quindi noi non siamo in grado di stabilire quando è avvenuto il processo, infatti anche la gringa dei suoi collaboratori dicono innanzitutto che questa operazione che loro avevano fatto era semplicemente per fare una prognosi, evidentemente vedere come va la terapia, riguardo al passato che cosa dicono loro? Dicono che la trasformazione neoplastica da cui origina la prima

cellula, avviene poco dopo l'esposizione al cancerogeno, questo... e quindi fanno risalire alle prime esposizioni l'effetto. Un terzo punto sul riguardo alla crescita della neoplasia, anche qui è un dato, chiamiamolo se vogliamo, semiquantitativo, e un'altra più recente pubblicazione uscita poco prima, l'inverno scorso su New England journal medicin dove questi due autori dicono che sostanzialmente in mezzo a tutte queste modificazioni di cui io ho descritto, qualche volta è possibile identificare in termini generali tre momenti fondamentali, infatti dice tre colpi e sei fuori "sei sistemato" e loro chiamano la prima fase che è la fase della svolta dove dicono che c'è una mutazione guida, una mutazione fondamentale critica che da inizio alla proliferazione anomala che richiede molte divisioni e molti anni per diventare clinicamente visibile, questa è, diciamo, la fase che fa partire il sistema, poi c'è la fase di espansione dove a un certo punto compare una seconda mutazione critica che è quella che fa espandere la neoplasia e questa seconda... la comparsa di questa seconda mutazione è un fenomeno casuale perché dipende, una volta che la prima cellula è mutata e quindi già una cellula che non è più normalmente funzionante, quindi non ha più i sistemi di controllo che tutte le cellule normali hanno, non ha più i sistemi di gestione della crescita che tutte le altre cellule hanno e quindi anche di gestione degli errori che avvengono sulla catena del DNA regolarmente in tutte le cellule, non è più in grado di correggerli tutti, di correggerlo o di

correggerli tutti in modo adeguato e quindi in termini probabilistici a un certo punto compaiono quella o quelle mutazioni che permettono la fase di espansione e poi c'è un'ulteriore mutazione che è quella di invasione che permette di invadere sia il tessuto sottostante... circostante, sia i tessuti a distanza.

Ora, che cosa si può concludere dal punto di vista temporale su questa... non ci sono... anche questi autori dicono "non siamo in grado di dirlo, quello che noi possiamo concludere" qui c'è il testo inglese letterale e qui c'è la mia traduzione, dice "i dati genetici così come li abbiamo analizzati e l'esperienza clinica suggeriscono che la discendenza di una cellula che inizia la fase di svolta" cioè il primo passaggio, la prima mutazione fondamentale "richiede fino a tre decenni per progredire verso le altre fasi e iniziare a metastatizzare" quindi non abbiamo modo preciso per ricostruire la storia clinica e biologica della neoplasia in un singolo individuo, ma l'insieme delle informazioni che ci dicono, è che l'evento fondamentale, cioè la mutazione che fa partire la neoplasia è ragionevolmente ipotizzabile che avvenga decenni prima della comparsa clinica, quindi la diagnosi clinica della neoplasia.

L'altro... l'ultimo punto che vogliono affrontare è invece quello dell'attività biologica dell'amianto, l'attività biologica dell'amianto c'è un numero sterminato di studi, però ci sono alcune... anzi moltissime carenze che ci rendono difficile alcune conclusioni e impossibili... ci permettono anche di escludere alcune

ipotesi. Allora, dal punto di vista biologico noi non sappiamo esattamente come l'amianto arriva nella pleura, non sappiamo per quanto tempo vi permane perché molti autori giustamente dicono "noi abbiamo alcune indicazioni sulla permanenza delle fibre di amianto nel polmone" anche queste indicazioni molto difficili da interpretare perché abbiamo la valutazione in un punto per ogni individuo perché lo possiamo fare soltanto o su un (inc.) operatorio o post mortem e quindi si possono fare soltanto dei confronti fra individui, con tutte le (inc.) che ci sono nei confronti... fra individui, comunque nel polmone c'è... apparentemente c'è una lenta eliminazione dell'amianto. Non sappiamo che cosa succede nella pleura, biologicamente non possiamo applicare gli stessi criteri perché il tessuto è totalmente diverso, il polmone ha contatto con l'esterno, la pleura non ha, il polmone ha una certa autonomia che la pleura non ha e quindi non siamo assolutamente in grado di dire di applicare gli stessi dati che abbiamo per la pleura, per il polmone e applicarli alla pleura, nella pleura invece sostanzialmente non abbiamo dati, non sappiamo quante fibre... mentre nel polmone siamo in grado di misurare e stimare il numero delle fibre per grammo di tessuto, nella pleura questa operazione è difficile da fare ed è stata fatta molto poche volte.

Certamente dal punto di vista biologico è ragionevole pensare, anche perché se si sono trovate le fibre di amianto, permangono a lungo tempo nella pleura e questo spiega, per esempio, dal punto di vista biologico

perché soggetti che sono stati esposti soltanto per poco tempo, anche 60 anni prima dello sviluppo della neoplasia, hanno la neoplasia perché l'effetto della fibra permane in quanto la fibra non viene eliminata, quindi io sono stato esposto nel 1960 e basta e ho il mesotelioma nel 2016 perché? Perché la fibra ha avuto il tempo di fare attività, non è andata via, non è come il benzene, non è come il fumo di sigaretta che scompare e quindi c'è questo tipo di... diciamo, questo tipo di problema. D'altronde questa ipotesi biologica è anche coerente con la famosa formula di Peto dove si vede che il tempo di esposizione è molto importante rispetto all'aumento del rischio di mesotelioma. Per quanto riguarda le attività biologiche dell'amianto, io qui riporto quello che ha riportato anche la manografia della Iarc, tutti quegli effetti che sono indicati, l'attivazione macrofagica, l'infiammazione, la formazione di specie reattive dell'ossigeno, dell'azoto, lesioni dei tessuti, genotossicità, aneuploidia e ploidia che è sempre una variante della genotossicità, alterazione epigenetiche, quindi alterazione dell'espressione del DNA, alterazioni di vie di segnalazione cellulari, resistenza alla apoptosi che è quella forma di morte cellulare che serve per controllare le cellule che non funzionano. Io presento soltanto... tutti questi dati hanno un grosso problema, ci sono pubblicazioni anche recenti che esplicitano per ognuno di queste caratteristiche, questo fatto, il problema fondamentale è che queste informazioni sono per la maggior parte ottenute o in vitro o attraverso

somministrazioni, l'animale da esperimento per vie che non sono rilevanti per l'uomo, noi l'amianto lo respiriamo, molti degli esperimenti sugli animali sono fatti o per iniezione nel peritoneo o per instillazione endotracheale che vuol dire prendere una cannula e spruzzare le fibre o l'agente che si vuol studiare dentro all'apparato respiratorio, quindi delle situazioni molto diverse dalle situazioni in cui noi ci troviamo perché, per esempio, l'iniezione intraperitoneale, è ovvio, che non è una normale via di esposizione nostra, la instillazione endotracheale sembrerebbe a prima vista una esposizione come la nostra perché è attraverso la via respiratoria, ma la differenza fondamentale è che l'instillazione prevede l'applicazione di una soluzione concentrata in uno spazio ridotto, mentre noi quando respiriamo, respiriamo una soluzione più diluita e si distribuisce in tutto il polmone, quindi da questo punto di vista i dati sperimentali in vivo non ci danno molte informazioni quantitative e lo stesso in vitro, e quindi non è chiara per tutti questi effetti se questi effetti sono in termini quantitativi... perché se noi aumentiamo di molto la dose, otteniamo tutti gli effetti fino alla morte cellulare, però l'importante è sapere se questi effetti avvengono alle esposizioni rilevanti per l'uomo, quindi non abbiamo questa correlazione con la dose per questi effetti né col tempo e quindi non siamo in grado di inserirli in un quadro coerente, quello che ho descritto precedentemente, anche perché quando noi pensiamo a una

neoplasia che si sta sviluppando, come possiamo pensare che l'effetto dell'agente in questo caso amianto, possa agire all'interno della neoplasia se non entra in contatto con le cellule.

E quindi questi effetti sì, si osservano in vitro, ma non sono... non conosciamo bene la relazione effettiva con la dose e mostro soltanto l'esempio dell'infiammazione, per cui in questo caso abbiamo dei dati abbastanza convincenti. Allora, l'infiammazione, noi sappiamo che l'infiammazione cronica è un fattore favorente la comparsa della neoplasia, per una serie di motivi che non stiamo a discutere e noi sappiamo anche che in alcune neoplasie l'infiammazione ha anche un effetto di stimolo sulla progressione della neoplasia, quindi non è soltanto l'infiammazione che è una situazione favorente la comparsa della cellula mutata per una serie di meccanismi che non stiamo qui a spiegare, ma ha anche un effetto di stimolo a progressione perché può rilasciare sostanze mutagene, rilascia fattori di crescita, rilascia fattori angiogenici, modifica la matrice extra cellulare che è molto importante per la gestione corretta della moltiplicazione cellulare.

Che cosa sappiamo dell'infiammazione con asbesto e mesotelioma? Questo è uno studio molto recente, mi scuso, ho sbagliato, è 2016 perché è uscito a gennaio, questo studio di Napolitano, che cosa ha misurato? Ha misurato quell'HMGB1 che è una molecola preinfiammatoria, è quella molecola che stimola la reazione infiammatoria. Allora, se noi lasciamo perdere la figura A, prendiamo solo la figura B perché la forma

iperacilata è quella che funziona realmente, è efficace, H sono i soggetti di controllo, ASB sono i soggetti esposti ad amianto, MM sono i soggetti esposti ad amianto che hanno il mesotelioma. Allora, come si può vedere, questa proteina proinfiammatoria è in alcuni soggetti esposti ad amianto, leggermente aumentata, ma il catof, diciamo che è stato posto a 2, vedete che non c'è nessun soggetto esposto ad amianto che ha valori più elevati dei soggetti con mesotelioma. Questo che cosa ci dice? E poi questo dato, questi autori lo hanno supportato con dati sperimentali, ci dice che questa reazione infiammatoria, questa produzione di molecole infiammatorie non è legata alla presenza di amianto, ma è legata alla cellula modificata dall'amianto che in una delle sue fasi successive che poi sono procedute in modo autonomo, produce in maniera abnorme questa molecola e quindi loro nel loro lavoro dicono a un certo punto che le cellule mesoteliali trasformate che si autoproducono, questa composta, diventano addicted come i drogati e non possono fare a meno di questa, che però autoproducono, non è più a questo punto necessaria la presenza di amianto e quindi il ruolo dell'amianto nell'infiammazione... il ruolo dell'infiammazione causata dall'amianto è ininfluenza per quanto riguarda lo sviluppo e la progressione della neoplasia, potrebbe, è verosimilmente invece che abbia un effetto nell'insorgere della neoplasia, quindi il fatto che ci sia presente amianto o che si aggiunga dell'amianto dopo che l'evento iniziale è partito, non ha nessun

effetto di tipo, vogliamo chiamare, accelerante o progredente verso la neoplasia. Ecco, sulla base di queste considerazioni biologiche, allora, la neoplasia ho detto, non è una sequenza lineare, ma è un complesso network, di cui non sappiamo nel singolo individuo, anche se in termini generali qualche informazione ce l'abbiamo, in quale modo e in quale tempo e in quale entità questo succede, non sappiamo quali sono gli eventi nei quali interviene l'amianto di preciso, ci sono... l'infiammazione sembra essere una, l'innesco della prima mutazione non sappiamo ancora se in modo diretto o indiretto, ma questo è altrettanto evidente, ma per tutte le altre azioni noi non lo sappiamo e anche se come ho mostrato prima, è improbabile che abbia delle azioni successive all'evento iniziale e lo stesso la velocità di crescita non ci permette di fare delle valutazioni specifiche nell'individuo se non quella valutazione generale di cui ho detto che l'evento iniziale è verosimilmente avvenuto qualche decennio prima della comparsa clinica della malattia.

Sulla base di questo allora, per quanto riguarda la posizione dell'ingegnere Smirne 1986 - 1988 mi sembra di poter concludere che l'esposizione è stata irrilevante per la genesi del mesotelioma, in parte perché le esposizioni sono state minime e nulle e in parte... soprattutto perché erano... c'erano delle esposizioni precedenti e rispetto anche alle esposizioni precedenti eventualmente più importanti, avevano anche meno tempo per intervenire, quindi la probabilità che questo effetto possa essere avvenuto a causa delle fibre

inalate, se inalate, in quei due anni, è tendente a zero. Lo stesso con ancora più forza queste posizioni non possono avere avuto alcun ruolo nella progressione per le considerazioni biologiche che ho fatto più recentemente, quindi l'effetto infiammatorio è insignificante per la progressione... l'effetto infiammatorio causato dall'amianto è insignificante per la progressione della neoplasia, in quanto a questo punto le cellule si autoproducono, quello di cui hanno bisogno e tutti gli altri effetti non genotossici non abbiamo delle indicazioni di tipo quantitativo e anche qualificativo qualche volta che possono avere un effetto sulla progressione, mentre è più probabile che possono avere degli effetti sull'innescò della neoplasica, per cui io concludo con la prima diapositiva e cioè che le esposizioni delle quali è responsabile l'ingegnere Smirne del 1986 - 1988 non hanno alcun ruolo né nella genesi, né nella progressione del mesotelioma di cui sono stati affetti i signori Ganiomego, Mariscotti, Merlo e Viniuta.

GIUDICE - Grazie.

AVV. DIFESA AUDISIO - Grazie Professore, io non ho altre domande.

GIUDICE - Procediamo col controesame, Pubblico Ministero.

PUBBLICO MINISTERO

P.M. DOTT.SSA TRAVERSO - Tanto per avere un paio di precisazioni, ma credo che poi l'intervento del Professore Magnani possa eventualmente chiarire questi passaggi. Se ho capito bene, sostanzialmente lei ci

avrebbe riferito che le esposizioni successive alla prima esposizione o alle prime esposizioni per quanto tempo una persona dovrebbe essere stata esposta sostanzialmente per rendere le altre esposizioni successive ininfluenti? Volevo un po' capire questo passaggio.

CONSULENTE MORETTO - Quello che io ho detto, io non ho analizzato le esposizioni in dettaglio precedenti, quello che io ho detto è che sulla base di considerazioni biologiche, la progressione della neoplasia da amianto, la progressione è sostanzialmente indipendente dalla presenza di amianto perché tutti quei fenomeni che io ho descritto, sono fenomeni che derivano dalla perdita di controllo della cellula mutata iniziale, questo per quanto riguarda la progressione della neoplasia. Per quanto riguarda invece l'evento iniziale, quello che io ho detto è che sulla base dei dati biologici noi possiamo ragionevolmente dire che servono alcuni decenni per la comparsa clinica della malattia e quindi se sulla base... il concetto che ho detto che una volta che la neuropatia... la neoplasia è partita, scusate, dico neuropatia perché ho lavorato una volta con (inc.) una volta che la neoplasia non c'è un effetto dell'agente che l'ha fatta partire perché poi la cellula è in proprio, ma si può dire autonomamente si costruisce le ulteriori mutazioni e quindi quello che rimane sono le esposizioni passate e le esposizioni passate sono tanto più importanti quanto più risalgono nel tempo perché la probabilità che uno di questi effetti dell'amianto

causi la formazione della cellula che poi darà origine alla neoplasia, sono più elevate. Quindi può essere a disposizione, come ho detto, di un mese, di un anno, dicei anni, noi non sapremo mai qual è.

P.M. DOTT.SSA TRAVERSO - Senta, lei ha parlato anche di basse esposizioni, ci sono stati un paio di passaggi... vuole riferirci e spiegarci cosa intende con questo concetto di basse esposizioni, se...

CONSULENTE MORETTO - Basso è un aggettivo che si utilizza in contrasto a un altro che è alto e quindi premesso il dato che non sappiamo qual è l'esposizione minima che possa causare la neoplasia perché non siamo in grado di determinarlo e quindi tutte le ipotesi che si fanno sono semplicemente delle ipotesi, per basso io intendevo basso rispetto a esposizioni più elevate.

P.M. DOTT.SSA TRAVERSO - Ma, diciamo, per concretizzarlo un po' questo dato? Perché, tanto è una premessa, credo che sia d'obbligo, ma l'ha detto anche lei, c'è una soglia minima al di sotto della quale le esposizioni sono sostanzialmente ininfluenti.

CONSULENTE MORETTO - Non lo sappiamo.

P.M. DOTT.SSA TRAVERSO - Non lo sappiamo o non c'è?

CONSULENTE MORETTO - Non lo sappiamo, sono tutte ipotesi. Perché chi dice che c'è la soglia lo fa sulla base... che non c'è la soglia lo fa sulla base di dati epidemiologici che non sono in grado di arrivare così in basso, chi dice che non c'è, lo fa sulla base di considerazioni biologiche che sono ragionevoli, ma dimostrare...

GIUDICE - C'è un cellulare acceso, vi prego di spegnerlo, vi

prego di spegnere il cellulare o metterlo a modalità aereo, disturbano la registrazione, non lo dico più e ce n'è uno vicino al microfono, quindi siamo noi. Posto che il Giudice non si sogna neanche di portare in udienza il cellulare, mi perdoni Professore.

CONSULENTE MORETTO - Sulla base di considerazioni biologiche si può ritenere che esista una soglia, noi abbiamo esperienze...

P.M. DOTT.SSA TRAVERSO - Ci può riferire sulla base di che studi, se sa quali autori hanno ipotizzato l'esistenza di una soglia?

CONSULENTE MORETTO - Qui questo discorso ci porta molto lontano, non so se... comunque ci sono dati biologici in cui si vede, si osservano effetti soltanto a partire da una certa concentrazione o da una certa dose perché noi sappiamo che i recettori per essere attivati hanno bisogno di un certo numero di molecole, noi sappiamo che i nervi per essere attivati dal punto di vista (inc.) hanno bisogno di una certa... di un certo stimolo elettrico perché se stiamo sotto quello stimolo elettrico, l'effetto non avviene, sappiamo che se abbiamo mal di testa e prendiamo mezza aspirina, il mal di testa non ci passa e quindi dal punto di vista biologico, il concetto di soglia è un concetto biologicamente molto plausibile. Se invece vogliamo risalire alla... se il Giudice me lo permette, risalire all'ipotesi, ribadisco che è un'ipotesi l'assenza della soglia, allora è un'ipotesi che ha una storia molto interessante, nasce negli anni '30 in seguito a studi sulle cellule germinali della drosophila che è la

mosca, quindi radiazioni sulle cellule germinali della drosophila, gli autori, i ricercatori di quel tempo che poi fra l'altro uno ha vinto anche il premio nobel per la fisica, avevano interpretato questi dati e avevano detto che loro osservavano alterazioni delle cellule germinali della drosophila anche a concentrazioni che si avvicinavano alla radiazione di fondo. Per analogia, negli anni '50, la federazione statunitense della radioprotezione medica ha detto "allora, se questo avviene nella drosophila, è ragionevole assumere che questo avviene anche nell'uomo" e quindi noi riteniamo e ci comportiamo in modo tale che gli effetti cancerogeni delle radiazioni avvengano in un'assenza di soglia. Alla fine degli anni '50, inizio degli anni '60, chi studiava cancerogenesi chimica ha detto "allora per analogia alle radiazioni noi possiamo applicare questo concetto dell'assenza di soglia anche alle sostanze cancerogene" aggiungendosi poi una postilla che agiscono attraverso un meccanico genotossico, cioè di alterazione del DNA. Allora, prima annotazione, questa ipotesi nasce da esperimenti con radiazioni sulla drosophila, seconda annotazione, quando c'è stato... in fase al fridmor off, information act, statunitense, un ricercatore ha chiesto tutti i dati originali di questa ricerca sulle drosophile e ha trovato alcuni errori di interpretazione, per cui... è stato pubblicato su riviste scientifiche, non sto... per cui sembra che questa iniziale valutazione sulla drosophila non sia... l'interpretazione dei dati non sia corretta e ci sia una soglia. Allora, che questo

sia vero, non sia vero è poco rilevante, relativamente rilevante, il punto fondamentale è che quando si tenta di dire che non c'è una soglia sulla base dei dati epidemiologici, bisogna sempre ricordarsi che noi ai dati epidemiologici applichiamo delle formule o dei modelli che hanno le caratteristiche che ho detto prima, cioè sono tutti sbagliati, qualcuno è utile. Allora noi non possiamo... se allora noi applichiamo ai dati epidemiologici un modello che non prevede la soglia, non possiamo poi pretendere di dimostrare l'assenza di soglia utilizzando quel modello perché l'assenza di soglia è alla base del modello.

GIUDICE - Bene, ci sono altre domande? No. Il responsabile civile?

RESP. CIVILE BELL - Nessuna domanda.

GIUDICE - Le altre difese, le parti civili, scusate? Domande, nessuna. Le altre difese?

AVV. DIFESA - Nessuna.

GIUDICE - Professore lei produce... dunque, Avvocato producite la relazione in formato cartaceo?

AVV. DIFESA AUDISIO - Sì.

GIUDICE - Diamo atto che viene acquisita. Io chiedo cortesemente al Professore se l'ha anche, ma solo io, in formato digitale, se mi da la chiavetta, mi fa una cortesia, ma la relazione viene prodotta in formato cartaceo e le parti chiederanno le copie in formato cartaceo. Avvocato Chiantore ne posso approfittare allora?

AVV. DIFESA CHIANTORE - Certo.

GIUDICE - Un attimo, prendo... e poi sentiamo il Professore,

grazie. Mi da solo la chiavetta?

CONSULENTE MORETTO - Sì, adesso la preparo, poi gliela do.

GIUDICE - Allora noi intanto cominciamo a sentire l'altro consulente, lei fa con calma.

Esaurite le domande, il consulente viene congedato.

Viene chiamato a deporre il consulente dedotto dalla difesa

FABIO RICCIARDOLO

Il quale dà lettura della dichiarazione impegnativa testimoniale. Il consulente viene generalizzato in aula. Fabio Ricciardolo nato a Catania il 09/07/1964, residente a Torino, Piazzale Costantino il Grande, 168.

GIUDICE - Prego Avvocato D'Alessandro.

AVV.DIFESA D'ALESSANDRO

AVV. DIFESA D'ALESSANDRO - D'Alessandro per Alzati, Demonte e Tarizzo. Professore Ricciardolo può dirci qualche cosa sulla sua qualifica professionale e accademica?

GIUDICE - Mi scusi, chiederei veramente di mantenere... mi scusi, scusate, chiederei veramente... altrimenti se cominciano tutti, non ne usciamo più. Prego Avvocato D'Alessandro.

CONSULENTE RICCIARDOLO - Io sono Professore associato in malattia apparato respiratorio all'Università di Torino, specializzato in malattie apparato respiratorio e poi ho ottenuto anche... sono Dottore di ricerca in broncopneumologia.

GIUDICE - Va bene, proseguiamo.

CONSULENTE RICCIARDOLO - Serve dove lavoro oppure no?

AVV. DIFESA D'ALESSANDRO - Sì, chiederei di sì, la sua attività professionale.

CONSULENTE RICCIARDOLO - La mia attività professionale è di docente, Professore, ma anche svolgo mansioni assistenziali presso l'ospedale San Luigi che è noto a Orbassano.

GIUDICE - Possiamo procedere, prego Avvocato.

AVV. DIFESA D'ALESSANDRO - Professore lei ha preso visione degli atti di questo giudizio, può dirci la sua opinione con particolare riferimento alle situazioni relative agli assistiti da questa difesa e cioè Alzati, Demonte e Tarizzo sul nesso di causalità, se esistente, tra la situazione oggettiva e l'insorgenza del mesotelioma.

CONSULENTE RICCIARDOLO - Sì, io ho letto i documenti presenti agli atti...

GIUDICE - Chiariamo quali atti, ha letto anche il verbale di udienza? Perché gli atti è un po' generico, Avvocato D'Alessandro.

AVV. DIFESA D'ALESSANDRO - No, le consulenze più che altro, i verbali di udienza non glieli ho dati.

GIUDICE - Bene.

CONSULENTE RICCIARDOLO - Sì, le consulenze.

GIUDICE - Dottore riesce a parlare un po' più forte perché qui non sento, cioè proprio non rende la voce.

CONSULENTE RICCIARDOLO - Quindi ho letto i documenti, quindi soprattutto inerenti l'anamnesi lavorativa, le possibili esposizioni in ambiente lavorativo ed

eventualmente anche extra lavorativo e ho preso visione dei documenti inerenti l'anamnesi patologica. Farei la premessa che comunque come anche già detto dal mio... dal predecessore, dal collega che ha parlato prima, sostanzialmente sappiamo che parlando di mesotelioma pleurico maligno, la forte associazione con l'esposizione di amianto è un nesso, diciamo, rilevante, soprattutto la letteratura scientifica fa riferimento soprattutto, questa associazione inerenti gli uomini, piuttosto che le donne, questo probabilmente può essere dovuto anche al tipo di mansione che le donne tipicamente non svolgono nell'industria rispetto all'uomo oppure un'ipotesi è anche quella che forse sostanzialmente ci può essere qualcosa di differente nella risposta alla esposizione, fatto sta che i documenti scientifici, la letteratura riferisce che va oltre l'80 per cento, 80 - 90 per cento, anche 95 per cento, per quanto riguarda l'uomo, la possibilità che ci sia una forte associazione, quindi tra esposizione all'amianto e lo sviluppo di mesotelioma, per la donna è inferiore, ho trovato degli articoli tra il 40 e il 65 per cento, questo più alto era un articolo di uno studio francese. Ora, fermo restando... quindi partendo da questo principio che è fondamentale, a me è stato chiesto nello specifico di analizzare dei periodi più o meno brevi, ecco, di qualche anno, inerenti a una esposizione passiva ambientale, quindi io faccio riferimento specificatamente a questo, quindi il mio... sono tre i punti fondamentalmente che ho analizzato, il primo

punto è che l'effetto dose risposta comunque è stato riportato in letteratura, seppur non è lineare, seppur non è, diciamo, perfettamente lineare, però dimostra che sostanzialmente se uno è esposto a dosi più alte, potrebbe avere maggiore possibilità di insorgenza rispetto a uno che è esposto a dosi distintamente più basse, quindi l'effetto dose risposta ci potrebbe stare e diversi articoli scientifici dimostrano questa sostanziale differenza tra alte dosi e basse dosi, per cui si presuppone che colui che lavora attivamente esponendosi a una inalazione attiva di alte dosi, abbia più chance purtroppo di avere un'insorgenza di tumore maligno come il mesotelioma piuttosto che c'è una semplice esposizione nell'ambiente tipo in un ufficio e via dicendo.

Secondo punto che ho notato che dalla letteratura ha una rilevanza importantissima è quella del tempo di esposizione iniziale, cioè l'imput iniziale, l'esposizione iniziale fondamentale è quella che ha maggior fattore che entra nel determinismo dell'insorgenza, cioè di fatto... del cambiamento di stato della cellula e quindi nella formazione, nello sviluppo del tumore. Successive esposizioni dalla mia ricerca emerge che potrebbero eventualmente altri periodi successivi a quello, potrebbero eventualmente avere... diciamo, dare un contributo, però c'è da fare il ragionamento che è forte, è rilevante su un terzo aspetto, cioè quello del tempo di latenza, per cui nel mesotelioma, la letteratura che io ho trovato, sostanzialmente dice che è quasi nulla la possibilità

che prima di 10 anni uno possa sviluppare il tumore, ovviamente, sto parlando di rilevanza clinica perché come diceva il collega prima, una cosa è che un tumore incomincia a insorgere e una cosa è che c'è poi la rilevanza clinica, la rilevanza clinica significa che il paziente, a causa di sintomi specifici che sono attribuibili poi al tumore stesso, incominci un percorso diagnostico perché è insorto qualcosa dalle analisi che contraddistingue questo tumore, per cui il tempo di latenza classico, normalmente ritrovato in letteratura, indica che per il mesotelioma va tra i 30 e i 40 anni, poi tra l'altro c'è da dire che se si va decenni e oltre, addirittura questa possibilità potrebbe anche ridursi e c'è un terzo punto che ho preso in visione ed è quello... sono andato a cercare gli studi perché la domanda che mi si rivolgeva era sulle basse dosi, ho cercato gli studi sulle basse dosi, anche qua c'è un problema, cosa si intende per basse dosi, questo ho visto che c'è una certa variabilità, per cui ho trovato studi soprattutto... due diversi studi francesi, uno tedesco, uno olandese e sono stato aiutato anche da un lavoro di revisione che li poneva tutti insieme e c'era una tabella in cui si evidenziavano che potenzialmente, valutati per od rash, cioè come fattore di rischio analisi statistica, c'erano dei range che erano più o meno bassi, ma che includevano comunque persone che avevano una esposizione esponenzialmente più alta rispetto a quella soglia che il decreto legge del 2006 mette in evidenza e che mettendolo in relazione alle indagini che sono

state condotte negli stabilimenti in questione, mettevano una certa differenza tra la letteratura che prendeva per basse dosi, quindi anche delle concentrazioni includeva soggetti che erano stati esposti a concentrazioni distintamente più alte rispetto a quelle, invece determinate negli stabilimenti in questione, per cui questo tipo di modello di fatto, di comparazione ci sta poco perché comunque l'od rash variava da 1 a 2 che è basso, ma anche a 4 e 7, per cui i fattori di rischio variavano, però se io vado a vedere quale era 4 e 7, 4 e 7 era quello quando per basse dosi includeva soggetti con esposizioni distintamente più alte rispetto a quelle di cui dobbiamo... dovremmo parlare noi in relazione alle concentrazioni analizzate e sulla base del decreto legge 2006.

Questi sono stati i tre punti fondamentali, per cui poi in un caso specifico di un signore c'era il discorso che lui aveva... era anche un ex fumatore e soffriva di broncopneumopatia cronica ostruttiva, se è vero da un lato che le fibre di amianto, proprio si chiamano fibre perché hanno un rapporto lunghezza diametro che è maggiore di 3 e quindi hanno una capacità di penetrazione attraverso la ventilazione che li fa raggiungere la profondità del polmone, però è anche vero che un paziente che è affetto da broncopneumopatia cronico ostruttiva, soprattutto se in un periodo in cui è fumatore attivo, quindi bisognerebbe vedere se in quel periodo in cui lui inalava, fumava pure, la clearance mucociliare è sicuramente ridotta e la

clearance mucociliare, detta, diciamo, anche per gli addetti lavori cosiddetto ascensore polmonare, è quello che cerca di eliminare le sostanze nocive che sono penetrate nel polmone ricordando anche il fatto che le fibre, cioè gli inquinanti, cioè forse in un immaginario nostro collettivo, noi pensiamo che un inquinante possa anche entrare in una forma molto purificata, io faccio riferimento anche in proporzione a quello che avviene, per esempio, nell'aerobiologia dell'allergene, noi pensiamo che un soggetto allergico entra in un ambiente, per esempio, allergico alla polvere e inala la polvere, okay, in maniera pura, pulita, come se fosse esposto artificialmente a una polvere purificata mentre non è così, normalmente è contaminata con altre inquinanti, quindi questo che significa? Significa che la nostra forza di clearance mucociliare è determinante nell'eliminazione in qualche maniera, quindi dobbiamo anche considerare i fattori contaminanti, poi, ovviamente, le fibre aerodisperse che riescono a penetrare nella profondità del polmone chiaramente possono anche eludere questo aspetto della clearance mucociliare, per cui quello che voglio dire è che se i soggetti sono affetti da una patologia ostruttiva come la BPCO o sono fumatori che determina il fumo per sé, crea una ciliolesività, crea delle lesioni alle ciglia, quindi la clearance, la capacità di eliminazione, comunque è ridotta.

GIUDICE - Avvocato?

AVV.DIFESA CHIANTORE

AVV. DIFESA CHIANTORE - Avvocato Chiantore, difesa Demonte.
Professore buongiorno. Senta, vogliamo vedere i casi specifici che ha esaminato partendo da Ganiomego. Lei ha preso in riferimento dei periodi specifici che noi le abbiamo richiesto, che sono, appunto, in cui gli assistiti hanno rivestito la posizione di garanzia, insomma, quindi per Ganiomego dal 1985 al 1987.

GIUDICE - Prego, la ascolto Professore.

AVV. DIFESA CHIANTORE - Cosa ha rilevato in questo caso?

CONSULENTE RICCIARDOLO - Ho rilevato in questione, comunque a parte di questi tre principi di cui ho appena detto e che valgono di fatto per tutti, diciamo, i soggetti, nel suo caso, questo periodo 1985 - 1987, questa potenziale, diciamo, presunta esposizione passiva, quindi passiva intende comunque con livelli di fibre inferiori a quelli, diciamo, presuntivamente legati al decreto legge 1 e poi secondo il periodo di latenza, cioè da fine anni '80 ad ora, al momento della diagnosi, diciamo, i canonici 30 anni che vengono considerati come potenzialmente rilevanti per lo sviluppo anche in base a quello che ha detto prima il collega, diciamo, non ci rientrano, quindi è presumibile, sempre ragioniamo con il calcolo delle probabilità, è possibile che altri fattori antecedenti possano essere entrati nel determinismo di questa insorgenza. Questo è, diciamo, un ragionamento che ho portato avanti.

AVV. DIFESA D'ALESSANDRO - Questo vale per tutti, quindi anche per Merlo, Perello, Viniuta?

CONSULENTE RICCIARDOLO - Ho fatto il calcolo, appunto, del

periodo in cui mi si chiedeva e sono tutti, anzi addirittura successivi, 1989 - 1991, 1989 - 1994, 1989 - 1997, quindi tale principio varrebbe per tutti.

AVV. DIFESA CHIANTORE - Lei ha rilevato anche che si trattava per tutti i casi dell'ultimo periodo lavorativo antecedente alla pensione, di fatto?

CONSULENTE RICCIARDOLO - Esattamente, o proprio direttamente antecedente oppure di qualche anno prima della pensione. Quindi era sicuramente l'ultimo periodo e poi mi pare che per un signore, ora non mi ricordo nello specifico, forse il signor Viniuta, c'era anche una esposizione extra lavorativa legata a un capannone Eternit...

AVV. DIFESA CHIANTORE - Sì, c'era una pregressa attività lavorativa.

CONSULENTE RICCIARDOLO - Esatto, ora, ecco, questo è quanto ho sviluppato.

AVV. DIFESA CHIANTORE - Okay.

AVV. DIFESA D'ALESSANDRO - Per me va bene.

GIUDICE - La relazione...

AVV. DIFESA CHIANTORE - La relazione la depositiamo.

GIUDICE - Formato cartaceo.

AVV. DIFESA CHIANTORE - Sì, ce l'ha anche su chiavetta, se può servire.

GIUDICE - Le chiavette le prendo dopo, (inc.) cinque minuti di pausa, per il verbale la depositiamo su formato cartaceo. Pubblico Ministero controesame, prego.

PUBBLICO MINISTERO

P.M. DOTT.SSA LONGO - Solo una precisazione. Lei ha parlato

di latenza e ha parlato di 30 - 40 anni di latenza, può essere più preciso su cosa si intende con il concetto di latenza e se c'è un solo tipo di latenza o se si parla di più tipi di latenza?

CONSULENTE RICCIARDOLO - Sì, tipicamente per latenza si tende quel periodo in cui il soggetto che potenzialmente è stato esposto a un tipo di... appunto, di inalazione, ad una quantità specifica, possa avere avuto un nesso diretto poi con lo sviluppo, a quel punto però clinico, eh, perché parliamo poi di evidenza clinica, cioè che quel soggetto... cioè non con lo sviluppo del tumore perché quello è un altro discorso biologico, cioè con lo sviluppo clinico, cioè che il soggetto incomincia a manifestare dei sintomi e a causa di questo si eseguono degli accertamenti diagnostici che mettono in evidenza purtroppo la presenza del tumore.

P.M. DOTT.SSA LONGO - Ecco, c'è un'unica definizione di latenza o le risulta che si parla di latenza convenzionale o di latenza minima in letteratura...

CONSULENTE RICCIARDOLO - No, in effetti la latenza minima...

P.M. DOTT.SSA LONGO - Ecco, ci può spiegare il concetto...

CONSULENTE RICCIARDOLO - Sì, io prima ho specificato che dalla ricerca della letteratura si mette in evidenza com'è altamente difficile che prima dei 10 anni ci possa essere, appunto, tale sviluppo, quindi in questo senso già si esclude l'ipotesi dei 10 anni, poi successivamente ci sono anche in questo senso, se posso esprimere in questo senso una opinione, ecco, riguardante il discorso che in medicina, legata a fattori biologici, gli aspetti vanno anche basati su

determinati fattori di predisposizione genetica intrinseca, per cui è chiaro che ci possono essere purtroppo, entra in gioco la cosiddetta teoria del caso stocastica, cioè delle persone che purtroppo per ragioni intrinseche, predisponenti, abbiano maggiore possibilità di sviluppare, allora per questi le dosi possono anche essere potenzialmente inferiori, il tempo di esposizione potrebbe essere anche potenzialmente inferiore, questo purtroppo in natura è da considerare.

P.M. DOTT.SSA LONGO - Quindi dovessi chiederle qual è la latenza minima in caso di mesotelioma, lei cosa risponderrebbe?

CONSULENTE RICCIARDOLO - Io quello che ho visto in letteratura è che non vengono trovati direttamente nesso causalità inferiore a 10 anni.

P.M. DOTT.SSA LONGO - Mentre quando parla di 30 - 40 anni parla di una latenza convenzionale?

CONSULENTE RICCIARDOLO - Classicamente, usualmente, esatto, nella maggior parte delle persone... io ho cercato vari textbook, anche letteratura recente, sempre 30 - 40 anni mi da come riferimento usuale.

P.M. DOTT.SSA LONGO - Grazie, non ho altre domande.

GIUDICE - Parti civili? Nessuna domanda. Responsabile civile?

RESP. CIVILE BELL - Nessuna domanda.

GIUDICE - Le altre difese nessuna domanda. Dottore ha la chiavetta?

CONSULENTE RICCIARDOLO - Ce l'ho nella borsa.

GIUDICE - Grazie. Dottore la sua è pronta? Sì. C'è già il vostro consulente, Pubblico Ministero? Okay. Possiamo

allora sospendere fino alle 02:00 in attesa.

Esaurite le domande, il consulente viene congedato.

Si dispone una breve sospensione dell'udienza. Il Giudice rientra in aula e si procede come di seguito.

GIUDICE - Si accomodi pure.

Viene chiamato a deporre il consulente dedotto dal Pubblico Ministero

MAGNANI CORRADO

Il quale dà lettura della dichiarazione impegnativa testimoniale. Il consulente viene generalizzato in aula. Corrado Magnani nato a Torino il 21/07/1953, con studio a Novara presso l'Università del Piemonte orientale, via Solaroli, 17.

GIUDICE - Grazie. Prego Pubblico Ministero.

PUBBLICO MINISTERO

P.M. DOTT.SSA TRAVERSO - Professore ci vuole illustrare innanzitutto di che cosa si occupa?

CONSULENTE MAGNANI - Io sono epidemiologo, mi occupo in particolare di epidemiologia dei tumori, insegno statistica medica presso l'Università del Piemonte orientale, non c'è differenza tra le due cose perché l'epidemologia è una delle... dei settori in cui si articola l'attività della statistica medica.

P.M. DOTT.SSA TRAVERSO - Benissimo. Ci vuole illustrare... a lei è stato affidato un quesito dal Pubblico Ministero, se ci vuole illustrare quali sono stati poi gli esiti del suo lavoro, le sue conclusioni, partendo in particolare con l'illustrazione dei meccanismi di cancerogenesi e poi, diciamo, illustrando tutti i successivi passaggi.

CONSULENTE MAGNANI - Il quesito che mi è stato affidato, che è stato affidato a me e ai Dottori Paviglio Piccioni e Ferruccio Perrelli, era relativo alla valutazione generale e alla valutazione di inquadramento generale della possibile associazione tra alcuni casi di patologia, in particolare patologie neoplastiche e mesoteliomi e all'applicazione delle regole così enunciate ai singoli casi. La mia attività è stata in particolare, adesso ingrandisco l'immagine, scusate, la mia attività è stata in particolare legata alla fase, come dire, di inquadramento generale, però, ovviamente, la relazione è una relazione unitaria di cui condivido tutti i punti.

P.M. DOTT.SSA TRAVERSO - Sentiamo solo... si sente un pochino poco, forse non so se vuole avvicinare la sedia.

CONSULENTE MAGNANI - Allora, i criteri di valutazione che abbiamo ritenuto sulla base di quello che tradizionalmente si segue, riguarda... partono dall'accertamento diagnostico, la valutazione della presenza di amianto e poi valutazioni individuali sulla durata di esposizione, sulla latenza dall'inizio dell'esposizione e potenzialmente anche la ripartizione tra eventuali esposizioni diverse ad amianto. Io ho, in

queste diapositive messo, come dire, l'accento... ho messo a fuoco alcuni argomenti che però non sono tutti gli argomenti della relazione, per cui su altre cose eventualmente se ritenete, possiamo poi... posso poi espandere il raggio. Tanto per incominciare quali sono oggi ritenuti i meccanismi di cancerogenicità con cui le fibre di amianto esercitano la loro azione. Su questo il riferimento più autorevole oggi, è quello della valutazione dell'agenzia internazionale per la ricerca sul cancro, la Iarc che nel 2012 ha pubblicato l'ultima, la più recente, valutazione sulla cancerogenicità dell'amianto. A prescindere dal fatto che la valutazione è stata di cancerogenicità certa per l'uomo, per tutti i tipi di fibra di amianto, comunque allo... quindi tutte le fibre di amianto sono ritenute un cancerogeno certo e le modalità di azione rispecchiano quello che oggi si ritiene il modello multistadio di cancerogenesi, cioè esistono fasi successive che sono fasi di danno al DNA e di fasi successive di replicazione e di promozione della replicazione cellulare delle cellule che hanno subito un danno al DNA. Le successive fasi portano alla formazione di cloni cellulari, cioè di gruppi di cellule che... con le medesime caratteristiche che progressivamente perdono la suscettibilità al controllo, alla replicazione e incominciano ad applicarsi in modo autonomo, a questo punto abbiamo il tumore maligno. Quanto dura questa fase dalla prima esposizione o dall'esposizione efficace allo sviluppo di un tumore riconoscibile clinicamente, è la

cosiddetta latenza, almeno la latenza convenzionale che poi è composta da una fase di induzione che è quella che vedete in questa diapositiva e in una fase di tempo necessario perché noi siamo in grado di riconoscere e di diagnosticare con gli strumenti disponibili una neoplasia. Secondo l'agenzia internazionale per la ricerca sul cancro, le modalità di azione delle fibre di amianto sono molteplici e riguardano sia le fasi iniziali di danno al DNA, sia fase successive molto mediate dai meccanismi infiammatori che sono causati, vuoi direttamente dalle fibre di amianto, vuoi dai tentativi delle nostre cellule, i macrofagi in particolare, di neutralizzarle, però sono tentativi che non hanno successo perché i macrofagi sono troppo piccoli per le dimensioni delle fibre di amianto e quindi tentano di inglobarle per intero, ma non ci riescono perché sono più lunghe, è come se noi volessimo mangiare un'arancia, per intenderci e il macropodo muore, rilascia citochine e altri principi attivi che hanno un ruolo infiammatorio. Questo è il meccanismo che si ritiene di maggiore importanza oggi ed è importante questo perché vuol dire che il mantenersi dell'azione delle fibre di amianto agisce su più livelli del percorso di cancerogenesi ed è una modalità che è considerata comune per il tumore del polmone per il mesotelioma, diversa è la sede in cui si verifica quindi il percorso che devono svolgere le fibre per arrivare nella sede di interesse. Su questo... da questa valutazione, da questo inquadramento generale derivano poi gli aspetti più

importanti, interpretazione degli aspetti più importanti visti in modo empirico dagli studi epidemiologici, relativi all'effetto di dosi più grandi, al tempo necessario per avere questo effetto e via dicendo, però il meccanismo biologico sottostante è quello della cosiddetta cancerogenesi multistadio.

Cosa succede dopo che vengono inalate delle fibre che vengono... il percorso importante per l'ingresso delle fibre nell'organismo è l'inalazione e quindi la respirazione di aria contenente fibre, vuoi nell'ambiente di lavoro, vuoi anche in condizioni anche in ambiente esterno se sono presenti. Queste vengono... passano al polmone e poi sono ridistribuite dal polmone alla pleura, ad altri tessuti con meccanismi che non sono ancora completamente noti e abbiamo meccanismi di neutralizzazione poco efficaci, quelli di cui parlavamo delle... che però sono rilevanti perché le fibre che vengono, come dire, neutralizzate diventano i cosiddetti corpuscoli dell'amianto, quindi sono riconoscibili o almeno si generano corpuscoli dell'amianto che sono riconoscibili come marcatori di esposizione. E poi abbiamo anche una eliminazione delle fibre che è studiata in particolare relativamente all'eliminazione delle fibre dal tessuto polmonare, molto meno si sa sulla quantificazione delle fibre nel tessuto pleurico per, come dire, ritardi e maggiori difficoltà degli studi sulla concentrazione delle fibre nel liquido pleurico. Circa l'eliminazione delle fibre, io ho riportato qui tre lavori pubblicati su pubblicazioni internazionali che sono un lavoro di

Chergh e altri degli anni '90, un lavoro di... Chergh è un patologo americano e ha studiato una serie di soggetti che avevano avuto esposizioni ad amianto e di cui aveva misurato la concentrazione polmonare delle fibre al tavolo autoptico, è lo stesso meccanismo degli altri due studi, cioè persone che muoiono di cui è possibile ottenere un campione di tessuto polmonare, che hanno un'omogeneità di esposizione e di cui si valuta la concentrazione media, la concentrazione delle fibre nel tessuto polmonare in relazione al tempo trascorso dalla cessazione dell'esposizione.

Quello di Berry è lo studio metodologicamente più interessante perché aveva studiato e pubblicato nel 2009... aveva studiato la corte dei fabbricanti di maschera antigas inglesi, di una fabbrica di maschere antigas inglesi nella seconda guerra mondiale, perché è interessante? Perché era una concentrazione... scusate, una esposizione molto concentrata e molto ben definita nel tempo, da qualche anno prima della guerra, al 1945, poi basta e quindi è stato... è un gruppo molto omogeneo. Vedete che tutti questi studi mostrano che pur con una grande variabilità individuale, c'è una eliminazione... si osserva una eliminazione delle fibre, una riduzione della concentrazione... del carico polmonare di fibre. Su questo torneremo poi più avanti perché questo ci dà la chiave di lettura per alcuni risultati di studi recenti, di studi epidemiologici. Questa magari la lasciamo un attimo perché è anticipata rispetto a come sto costruendo la presentazione. La misura che viene utilizzata praticamente in tutti gli

studi epidemiologici, è la misura della dose cumulativa, cioè il prodotto della... immaginiamoci che una persona sia esposta per 10 anni e in ciascuno di questi 10 anni si accumula una certa quantità di fibre, questa è la quantità che noi vorremmo misurare che poi viene approssimata come il prodotto della concentrazione media nel corso del tempo di osservazione, moltiplicato per il tempo di osservazione, io respiro una fibra per cc mediamente, sono esposto a questa concentrazione per 10 anni, accumulerò 10 fibre per cc anno. La dose cumulativa è una misura che può essere criticabile ed è anche stata criticata essenzialmente perché non ci consente, essendo una misura aggregata, non ci consente di scindere il contributo delle diverse fasi di esposizione, però è un dato di fatto che è una misura che vedremo, che da una... consente di osservare un incremento del rischio con i valori crescenti di questa misura. Questo è il risultato dello studio della corte della Sia condotto dal Professore Pira, questo è il risultato di uno studio che abbiamo condotto a Casale Monferrato sulla Eternit, qui abbiamo valori del rischio relativo, cioè quanto è variato rispetto a una categoria di riferimento, la categoria di riferimento l'abbiamo collocata in mezzo alla distribuzione per convenienza perché se avessimo scelto la categoria di esposizione più bassa, qui non avevamo usato la dose cumulativa, ma avevamo usato la semplice durata di esposizione per disponibilità dei dati che avevamo in quel momento sulla corte della Eternit, comunque anche

in questo caso, anche usando soltanto una parte della componente della dose cumulativa, si vede un incremento del rischio con incremento della metrica di esposizione.

Qui abbiamo un'altra modalità di valutare la dose cumulativa che è quella che... è la concentrazione delle fibre nel tessuto polmonare, questo è un lavoro che ha avuto un certo peso condotto nel 1991 in Australia e si vedeva come crescendo il carico polmonare delle fibre, l'effetto della dose cumulativa meno la eliminazione, la clearance delle fibre e anche in questo caso vediamo un incremento del rischio con l'incremento dell'esposizione. Poi... questi sono altri dettagli, questo è uno studio caso controllo condotto in Francia alla fine degli anni '90 e da lo stesso messaggio, cresce la dose cumulativa e cresce il rischio di mesotelioma. Questo è il prodotto più recente del mio gruppo di lavoro ed è uno studio caso controllo sui mesotelioma pleurici nell'area di Casale Monferrato e lo stesso messaggio osserviamo sia considerando complessivamente tutte le modalità di esposizione, sia considerando soltanto i soggetti che hanno avuto esposizione ambientale. È interessante vedere come in effetti il livello di esposizione anche basso, cioè parliamo di fibre di 0,1 fino a 1, fibre per cc anno, con il livello di azione attuale di 0,1 fibre per cc, questo vuol dire livelli di esposizione a livello attuale massimo consentito che durano tra 1 e 10 anni. Questo determina già un aumento statisticamente significativo del rischio di mesotelioma e il rischio

ulteriormente cresce col crescere progressivo dell'esposizione.

Quindi il messaggio che vorrei cercare di dare è, gli studi che osserviamo che sono sufficientemente grandi e quindi non soffrono di variabilità... di fluttuazioni statistiche eccessive che rendono illeggibili i risultati mostrano che c'è un aumento del rischio di mesotelioma con la metrica più comunemente usata che è quella dell'esposizione cumulativa, ma anche con la metrica della semplice durata dell'esposizione come quello che vi ho fatto vedere. Questi concetti sono stati valutati, discussi nell'ambito della seconda e della terza conferenza di consenso italiano sul mesotelioma pleurico per cui ho partecipato insieme, ovviamente, a diversi altri colleghi alla parte relativa agli aspetti di sanità pubblica e di medicina del lavoro. Allora, per quanto riguarda il mesotelioma, le formule che cercano di tradurre, di condensare questi messaggi, il problema del dato epidemiologico empirico è che ha, come abbiamo visto, una variabilità dovuta al caso, non tutti i numeri sono perfettamente allineati su una linea, come vorremmo, ma c'è una certa irregolarità, per cui si utilizzano dei metodi di analisi statistica che cercano di isolare qual è l'andamento, la peculiarità di questo andamento e di leggere una formula matematica che descrive questo andamento ideale suggerito dai dati che noi vediamo. Questo esercizio per quanto riguarda il mesotelioma pleurico è iniziato parecchi anni fa, la prima formulazione che è quella prodotta da (inc.) Berry del

1976 dice "l'incidenza di mesotelioma al tempo T, I con T, è uguale all'esposizione cumulativa moltiplicato per il tempo trascorso dall'inizio dell'esposizione meno un quid che è quello che noi riteniamo necessario per potere vedere un tumore che si sta sviluppando... che si è sviluppato, elevato a una potenza K". La potenza K varia tra 3 e 4, a seconda delle diverse stime. Questa è una formula importante perché dice nella incidenza di mesotelioma i determinanti sono l'esposizione che si è accumulata, ma in realtà questa è una formula semplificata che vale quando l'esposizione è breve, vedremo poi come si complica con esposizioni più complicate, moltiplicato per la latenza elevato a una certa potenza e quindi nel rischio di mesotelioma entrano i due elementi, l'esposizione che si è accumulata e il tempo da cui questa è trascorsa.

Se passiamo... e qui scusate, ho riportato il testo di una serie di... di una lettera che poi è uscita sulla medicina del lavoro per chiarire alcuni aspetti, comunque sostanzialmente passando a formule, a situazioni più corrispondenti a durate prolungate, la formula si complica leggermente, ma resta sempre questo messaggio, quando poi abbiamo diverse quantità di esposizioni che si sono succedute nel tempo, ad esempio, per un lavoro in un'azienda, poi un altro o un cambiamento dell'esposizione nell'azienda, occorre sommare il contributo di ciascuno di questi periodi. Comunque il messaggio è sempre esposizione per latenza. In realtà si può vedere con una serie di elaborazioni algebriche come questo corrisponde alla dose...

contiene la dose cumulativa. Non entrerei, se poi volete posso anche entrare, ma non entrerei così di primo acchito su questa discussione, c'è stato uno scambio di lettere col Dottor Zocchetti, tra l'altro, relativamente a questo e poi pubblicate sulla medicina del lavoro.

Sulla base di queste formule è stato anche proposto un modello di ripartizione del contributo di diverse esposizioni a cui è stato esposto lo stesso soggetto per indicare qual è il contributo di ciascuna di queste esposizioni al suo rischio complessivo. Questo è stato fatto nell'ambito... in un ambito di impostazione giuridica statunitense, quindi non con la responsabilità individuale, ma con la responsabilità dell'azienda e quindi con un interesse e la possibilità di dire quell'azienda è responsabile del 20 per cento, quell'altra dell'80 per cento e la ripartizione di un risarcimento di tipo civilistico. Questo è solo un esempio di come può... il prodotto di queste formule. Il terzo punto che è importante e che si sta sviluppando adesso, riguarda l'andamento nel corso del tempo, del tempo in particolare, dall'inizio dell'esposizione del rischio di mesotelioma. Se leggiamo le formule che vi ho appena mostrato, quelle formule danno un andamento che è di tipo esponenziale in funzione del tempo trascorso dall'inizio dell'esposizione.

Torniamo un attimo su questa. Questo mi dice il tempo trascorso dall'inizio dell'esposizione determina con una potenza tra 3 e 4, quindi una curva molto ripida,

determina la frequenza di mesotelioma. L'esposizione che si è accumulata, colloca questa curva nello spazio, cioè, perché l'andamento del rischio è lineare con l'esposizione ed esponenziale con il tempo trascorso. In realtà, questo andamento sembra essere un andamento che non è più sostenuto dai dati empirici quando si osservano tempi di latenza molto, molto lunghi. Se guardiamo... questi sono, ad esempio, i primi dati che ci hanno fatto sospettare che anche per la Eternit fosse questo il caso, vediamo dopo i 40 anni di latenza non cresce ulteriormente l'indicatore del rischio, ma sembra avere una flessione, l'intervallo di confidenza è molto grande, c'è incertezza dei dati eccetera, però su questo abbiamo lavorato ulteriormente.

Questo lo si osserva per quanto riguarda la pleura, tra l'altro, ma non lo si osserva per quanto riguarda il peritoneo dove invece l'andamento del rischio continua a crescere esattamente secondo quella funzione esponenziale. Abbiamo provato a vedere cosa succedeva anche in altre corte pubblicate, la corte dei coibentisti di Selicof che era uno studio di 20 anni prima, mostrava qualcosa di simile con intervalli di confidenza più o meno altrettanto incerti e sulla base di questo non si vedeva per il tumore del peritoneo né da una parte né dall'altra e abbiamo realizzato che in realtà questo dubbio non era venuto a noi, ma era venuto 15 anni prima a Berry, lo stesso Berry dalla prima formula che aveva, sulla base di studi da lui condotti, anche osservato questa flessione rispetto all'andamento atteso e aveva modificato la formula

introducendo un termine che è un termine con un esponenziale negativo che sostanzialmente corregge la crescita e la appiattisce, cioè sostanzialmente la curva di Berry è questa qui arancione, le curve invece del modello tradizionale sono le due curve gialla tratteggiata e verde, i dati reali sono quelli dei pallini, quindi corrispondono questi a uno e all'altro, qui... su quei dati era ancora difficile concludere. Nel frattempo però la ricerca è andata avanti, lo stesso Berry, ha un po' più di 80 anni, devo dire che ancora intellettualmente è molto vivace, ha analizzato i dati della corte dei minatori di crocidolite australiani, di Wittenoom e ha verificato i dati osservati che sono questa linea, andando a vedere se la distribuzione dei dati osservati corrispondeva di più al modello senza eliminazione delle fibre, al modello... oppure al modello con quel termine di eliminazione delle fibre secondo due livelli di eliminazione diversi. I dati osservati corrispondono strettamente al modello... alla previsione fatta dal modello di eliminazione delle fibre, quindi del 15 per cento annuo che è simile all'eliminazione delle fibre vista sulle analisi del tessuto pleurico, quelle tre diapositive coi diagrammi a punti che vi ho detto, torneranno utili per capire alcune osservazioni empiriche.

Quindi per dare... per riepilogare questo percorso che, ripeto, è un percorso fatto da una delle persone più creative su questo terreno, non creativo nel senso fantasioso, creativo nel senso di produttivo su questo

terreno, le prime osservazioni degli anni '70 dicevano "c'è un incremento esponenziale" le osservazioni successive, anche alla luce della misura del carico polmonare di fibre nel corso del tempo, le osservazioni successive fanno... mettono in crisi questo andamento esponenziale e quindi viene costruito un modello corretto in cui l'andamento è più piatto rispetto a quello che... vedete l'andamento esponenziale, è più piatto e i dati successivamente raccolti corrispondono a questa ipotesi e all'ipotesi precedente che tra l'altro è anche un bel modello di costruzione e verifica di... costruzione, smantellamento e ricostruzione di una ipotesi scientifica. Qui torniamo... questo è il lavoro di Chergh che vi dicevo era della fine degli anni '80, questo è il lavoro di Berry del 2009 eccetera. Quindi il messaggio di questo blocco della presentazione è anche... ci aspettiamo dopo un tempo di latenza molto lungo, che sopravvenga sempre in assenza della continuazione dell'esposizione, sopravvenga una progressiva riduzione del carico delle fibre che determina una riduzione osservata empiricamente, una riduzione della frequenza della patologia, per quanto riguarda in particolare il mesotelioma della pleura. Per quanto riguarda il tumore del polmone tutto questo è molto più facile perché, per quanto riguarda il tumore del polmone, la relazione è lineare, qui viene usato il rischio relativo invece che il tasso di incidenza, ma il tasso di incidenza e il rischio di relativo si parlano perché il rischio relativo non è altro che il tasso di incidenza tra gli

esposti diviso per il tasso di incidenza tra i non esposti, è più conveniente usare il rischio relativo quando la patologia è relativamente frequente, è più conveniente usare il tasso di incidenza quando la patologia tra i non esposti è molto rara e quindi c'è instabilità nella stima del rapporto a causa dell'instabilità del denominatore. Il rischio relativo non è altro che l'esposizione cumulativa con un leg di 10 anni moltiplicato per le caratteristiche dell'amianto. Viene lasciato un 1 qui perché se no... perché il (inc.) line per i non esposti del rischio relativo deve essere 1, cioè il rischio relativo mi dice quante volte di più... quante volte è più alta la frequenza di malattia tra chi è esposto rispetto a chi non è esposto.

Allora, l'ultimo problema è, siamo in grado di dire qualche cosa sull'anticipazione della comparsa di malattia? Su questo si è discusso parecchio nella terza... consensus conference sul mesotelioma maligno che si è tenuta a gennaio dell'anno scorso i cui risultati sono stati pubblicati circa un anno fa, era il numero di maggio della medicina del lavoro che li pubblicava. Siamo in grado di dire qualcosa sulla differenza media della latenza tra chi è esposto e chi non è esposto? La risposta è no, perché se noi... immaginiamoci un esempio in cui abbiamo una osservazione troncata a 30 anni, cioè non abbiamo tutti i soggetti esposti, ma ne abbiamo soltanto... e non li seguiamo per tutta la loro vita, ma dopo 30 anni tiriamo le somme, 30 anni sono già un periodo abbastanza lungo, nel gruppo con

esposizione minore, vediamo 6 casi, nel gruppo con esposizione maggiore vediamo 12 casi, immaginiamo... questo è un esempio puramente simulato, su un totale di 20, vediamo che c'è un rapporto tra la frequenza dei casi che è doppia dove l'esposizione è più elevata rispetto a quando... però se noi misuriamo la latenza media, non c'è differenza, gli stessi dati, la latenza media è di uno 18 e 6 e l'altro 18 e 7, perché questo? Perché in realtà noi non osserviamo che una parte... non possiamo misurare la latenza che è per una parte dei casi, metodologicamente è sbagliato porsi il problema dal punto di vista del confronto della latenza media.

Il punto di vista corretto è quello della variazione del rischio cumulativo che è esattamente la stessa procedura che si utilizza per l'analisi di sopravvivenza. Quando io... qui ho un esempio sempre simulato in cui vedo... posso vedere, giusto per capire qual è la dinamica, io ho un accumulo progressivo dei casi che è più rapido nel gruppo con esposizione maggiore e più lento nel gruppo con esposizione minore. Allo stesso tempo vedo che c'è sempre... c'è un rapporto tra la frequenza dei casi nel gruppo esposizione maggiore e nel gruppo di esposizione minore, nello stesso tempo posso dire il gruppo di esposizione minore impiega più tempo per arrivare alla stessa frequenza dei casi. Questa è la metrica che io posso utilizzare correttamente per analizzare la relazione tra durata della latenza e rischio, non è corretto invece utilizzare il confronto della latenza

media, però se ci mettiamo su questo metro, vediamo anche come la metrica che utilizziamo normalmente che è quello della frequenza cumulativa, è una metrica che ci da tutte le informazioni che servono per valutarle sulla differenza tra un gruppo e l'altro. Questo, tra l'altro, questo è stato di nuovo messo in evidenza da diversi lavori e possiamo dire... tra l'altro, su questo il Professore Zocchetti ha scritto un articolo recentemente, quindi eventualmente su questo possiamo poi discutere oltre. Qui volevo soltanto dirvi come anche lo studio dell'esposizione degli abitanti intorno alla miniera di Wittenoom, confermava l'aumento del rischio di mesotelioma con l'aumento dell'esposizione cumulativa perché abbiamo curve diverse e a parità di latenza, l'esposizione cumulativa più alta determinava un rischio più elevato. Qui abbiamo il tasso di incidenza, qui abbiamo il tempo di latenza e abbiamo le persone suddivise secondo tre categorie di esposizione. Ecco, sempre per quanto riguarda la parte sulla latenza... sulla misura della latenza è interessante perché le stesse cose già le diceva Peto nel 1980, diceva "è inappropriato cercare di distinguere tra insorgenza anticipata e insorgenza di più casi, sono lo stesso fenomeno" questo in particolare quando abbiamo dei tumori la cui frequenza cambia in un modo forte, in un modo marcato con l'età, lo stesso però vale anche per quanto riguarda la latenza, il crescere dell'età e il crescere della latenza sono la stessa cosa da due origini diverse, l'età è dalla nascita, la latenza è dalla nascita dell'esposizione, ma sono fenomeni che si

sviluppano dal punto di vista temporale in un modo analogo. L'ultima cosa che vorrei dire riguarda la valutazione dell'associazione tra fumo e amianto perché questo è un tema che spesso è discusso, anche recentemente sono usciti dei... è uscita una ulteriore metanalisi su questo, riguarda il tumore del polmone, non riguarda il mesotelioma perché il mesotelioma non ha alcuna relazione con l'esposizione al fumo di tabacco. Noi abbiamo sostanzialmente due modelli che sono i due estremi, un modello semplicemente additivo, un modello semplicemente moltiplicativo che io illustro qui con dei numeri fittizi, se ipoteticamente chi ha... assegniamo a chi non ha esposizione né a un fattore, né all'altro, un valore di rischio relativo pari a 1 e assegniamo sempre ipoteticamente un fattore... a chi ha uno dei fattori, un rischio relativo poniamo di 5 e a chi ha l'altro soltanto un fattore di 10, se vale il modello additivo, ci immaginiamo che ci aspettiamo che il rischio relativo perché entrambi i fattori sia la somma dei due. In realtà dovrebbe essere la somma meno una certa quantità, ma non è questa la parte essenziale, poi vediamo i numeri. Se invece vale il modello moltiplicativo ci aspettiamo che sia il prodotto dei due.

A questo punto vediamo un attimino i due risultati, i due risultati sono stati calcolati con due indicatori, l'indicatore del modello additivo che vale 1 nella condizione in cui vale perfettamente il modello additivo, in realtà è il rischio relativo meno 1 e somma dei due rischi relativi meno 2 e il modello

puramente moltiplicativo che invece è il rischio relativo congiunto diviso il prodotto dei due rischi relativi. Questo è importante perché se vale un modello oppure l'altro, cambia il meccanismo di azione, se vale il modello additivo sono due percorsi completamente indipendenti, due linee di azione sulle nostre cellule diverse, indipendenti, se vale il modello moltiplicativo, i due meccanismi occupano spazi... posizioni diverse di una sequenza causale. Lo studio da cui parto è lo studio pubblicato del 2007 che aveva... presentava i risultati insieme di 18 articoli su questo argomento e diceva "abbiamo una situazione che è più che additiva e un po' meno che moltiplicativa" se fosse stata perfettamente additiva sarebbe stata 1 e di più, se fosse stata perfettamente moltiplicativa sarebbe 1 e un poco di meno. Poi i due modelli... i due intervalli di confidenza hanno... escludono il valore perfettamente additivo, ma non escludono il valore perfettamente moltiplicativo e la conclusione degli autori è stata "la relazione è più vicina a un modello moltiplicativo che a un modello additivo" un risultato consistente con rassegne recenti che altri avevano scritto più o meno nello stesso periodo. Sono stati poi pubblicati... è stato pubblicato poi un altro lavoro interessante, cinese che cito perché è una corte di esposti soltanto a crisotilo e che sostanzialmente vedeva gli stessi risultati e soltanto queste erano le conclusioni dell'agenzia internazionale per la ricerca sul cancro, poi molto recentemente è stato anche pubblicato un ulteriore metanalisi che mi scuso, non ho

messo sulle diapositive, che dalla lettura dei numeri dice sostanzialmente le stesse cose ed è un articolo uscito su Plos One l'anno scorso, devo averlo nella borsa, se si volesse tornare. Questa parte che invece è soltanto un riepilogo metodologico degli studi di corte ve lo risparmio, l'ho tenuta qui, l'ho inclusa qui nel caso in cui si arrivasse alla discussione e potesse essere utile per discutere come sono condotti questi studi. Sulla base di queste valutazioni sono state poi tratte le conclusioni che sono state discusse e presentate dai miei colleghi che se volete possiamo rivedere, però credo che loro abbiano fatto meglio di me.

GIUDICE - Prego Pubblico Ministero.

P.M. DOTT.SSA TRAVERSO - Solo, Professore, se vuole illustrarci, chiarendoci, i concetti di latenza perché lei ha fatto riferimento alla latenza, vogliamo sapere se c'è un (fuori microfono) (inc.) solo di latenza, ce ne sono di più, se ce li vuole illustrare.

CONSULENTE MAGNANI - Allora, la latenza è un aspetto complesso che noi conosciamo soltanto in parte, noi conosciamo la cosiddetta latenza convenzionale che è quella dall'inizio dell'esposizione alla diagnosticabilità o meglio alla diagnosi del tumore, all'interno di questo abbiamo sostanzialmente tre fasi, la fase che impiega l'agente a determinare la crescita delle prime cellule realmente neoplastiche che questa possiamo chiamarla... normalmente la chiamiamo come fase ad induzione, poi abbiamo la presenza del tumore nell'organismo che invece questo è la cosiddetta fase

di latenza vera e questo può ulteriormente essere suddiviso in relazione al fatto che possono anche esserci dei potenziali ritardi di diagnosi rispetto alla dimensione sufficiente perché il tumore sia evidenziabile con gli strumenti che noi abbiamo, ma che magari sono applicati in ritardo. È importante questo argomento perché una volta che, come dire, sono scattate, le cellule sono diventate una neoplasia, non c'è più un ruolo ulteriore della continuazione dell'esposizione, mentre nelle fasi precedenti il ruolo dell'esposizione può continuare a esserci e se riteniamo che l'esposizione agisca in un modo continuativo e come abbiamo visto nelle prime diapositive, dobbiamo considerare quindi potenzialmente efficace tutto il periodo fino alla comparsa reale di cellule neoplastiche, quindi in grado di autoreplicarsi, di perdere il controllo da parte dei tessuti circostanti e via dicendo. È chiaro?

P.M. DOTT.SSA TRAVERSO - Sì, chiarissimo, grazie Professore, non abbiamo altre domande, grazie.

GIUDICE - Bene. Parti civili? Nessuna domanda. Il responsabile civile?

RESP. CIVILE BELL - Nessuna domanda.

GIUDICE - Le altre difese?

AVV. DIFESA - Nessuna domanda.

GIUDICE - Per il responsabile civile che forse la volta scorsa aveva questionato sull'esposizione dei singoli casi, ha chiarimenti, visto che il Professore può riferire anche su singoli... e poi la relazione...

RESP. CIVILE BELL - Ho bisogno però di rivedere il documento, non mi ricordo, ovviamente.

GIUDICE - No, lo chiedo perché mi sembra che fosse questa la questione e oggi viene depositata la relazione con tutto, oltre alle slide che avevamo...

RESP. CIVILE BELL - Avvocato Bell per la registrazione, vorremmo soltanto guardare la consulenza perché ci pare che sia diversa rispetto a quella che è stata depositata in indagini preliminari, quindi vorremmo...

CONSULENTE MAGNANI - Sì, perché stampata così...

GIUDICE - Aspetti Professore, non deve rispondere...

RESP. CIVILE BELL - La domanda preliminare è se la consulenza...

GIUDICE - Professore mi scusi, allora facciamo così Avvocato, ha il formato cartaceo Professore?

CONSULENTE MAGNANI - Il formato cartaceo delle diapositive?

GIUDICE - No, della sua relazione.

CONSULENTE MAGNANI - O il formato cartaceo della consulenza scritta?

GIUDICE - La relazione in formato cartaceo come avviene in tutti i processi.

P.M. DOTT.SSA TRAVERSO - L'abbiamo da parte del Professore in formato cartaceo, ci diceva il Professore che integrerebbe la relazione con alcuni documenti a cui ha fatto riferimento oggi.

GIUDICE - I documenti sono un'altra cosa.

P.M. DOTT.SSA TRAVERSO - No, la bibliografia.

GIUDICE - La bibliografia è un'altra cosa, abbiamo la relazione...

P.M. DOTT.SSA TRAVERSO - Abbiamo la relazione.

GIUDICE - Bene, sospendiamo due minuti, il responsabile civile, le difese se la guardano, quindi cinque minuti di orologio, poi se ci sono domande, la relazione è quella che vi fa vedere. Grazie Professore.

Si dispone una breve sospensione dell'udienza. Il Giudice rientra in aula e si procede come di seguito.

GIUDICE - Prego, il responsabile civile, Avvocato a lei il microfono.

RESP. CIVILE BELL - Abbiamo visto che la consulenza è pressoché identica, a parte un aggiornamento della bibliografia rispetto a quella depositata nelle indagini preliminari, quindi non abbiamo domande.

GIUDICE - Grazie. Le difese.

CONSULENTE MAGNANI - Scusi, è identica.

GIUDICE - Le difese? Nessuna domanda. Bene, allora, diamo atto che viene depositata la relazione con gli allegati. Grazie, si può accomodare, abbiamo finito.

GIUDICE - Proseguiamo con? Siete già d'accordo o seguiamo l'ordine?

P.M. DOTT.SSA LONGO - Chiedo scusa, sono disponibili anche le slide proiettate oggi, Professore? Le slide proiettate oggi sono disponibili per il Giudice, per... può lasciarle con la chiavetta?

CONSULENTE MAGNANI - Le slide posso lasciarle, mi date solo la possibilità di riordinare un attimo quelle due o tre cose che... o la preferite così esattamente?

GIUDICE - No, no...

P.M. DOTT.SSA LONGO - Forse è meglio se le riordiniamo, direi.

CONSULENTE MAGNANI - Solo le due diapositive che ho detto sono nel posto sbagliato, le riporto nel posto giusto.

GIUDICE - Certo.

CONSULENTE MAGNANI - Posso ritirare il PC?

GIUDICE - Sì, può ritirarlo il PC. Grazie Professore.

Esaurite le domande, il consulente viene congedato.

PRESIDENTE - Proseguiamo con?

RESP. CIVILE BELL - Il Dottor Dragani per il responsabile civile.

Viene chiamato a deporre il consulente dedotto dal responsabile civile

DRAGANI TOMMASO

Il quale dà lettura della dichiarazione impegnativa testimoniale. Il consulente viene generalizzato in aula. Tommaso Dragani nato a Ortona (Chieti) il 12/06/1954, residente a Milano in via Porpora, 156.

GIUDICE - Prego Avvocato.

RESP. CIVILE BELL

RESP. CIVILE BELL - Avvocato Bell, buonasera Dottor Dragani. Le chiederei innanzitutto di illustrare al Tribunale quelle che sono le sue competenze professionali e il lavoro che svolge poi proprio quotidianamente anche.

CONSULENTE DRAGANI - Io mi sono laureato in farmacia all'Università di Bologna nel 1977 e poi nel... subito dopo ho iniziato a lavorare all'istituto nazionale dei tumori di Milano, prima come borsista e poi ho svolto tutta la mia carriera nello stesso istituto dove adesso dirigo un'unità di ricerca che si occupa di epidemiologia genetica e di farmacogenomica. Ho iniziato la mia carriera svolgendo dei test di cancerogenesi in animali di laboratorio, in topi, tra l'altro ho svolto in prima persona anche il test sulla diossina e in effetti sono stato assunto proprio per svolgere questo esperimento, quindi io ho maturato sul campo, un'esperienza di patologo sperimentale, quindi conducevo gli esperimenti, leggevo i vetrini istologici, conducevo le analisi statistiche. Poi dal 1984 al 1985 sono stato un anno a New York alla Columbia University dove, diciamo, sono stato addestrato alla biologia molecolare, ho iniziato la mia attività come biologo molecolare, tornando a Milano come genetica molecolare, successivamente poi mi sono spostato sempre di più anche sulla parte umana e in particolare tra il 1996 e il 1997 sono stato sei mesi al National Cancer Center di Tokyo dove ho svolto uno studio cosiddetto di epidemiologia genetica collaborando con diversi gruppi giapponesi e poi abbiamo prodotto una pubblicazione e così via, adesso mi occupo sostanzialmente di studiare fattori di rischio e di prognosi soprattutto del tumore polmonare, poi anche del colon retto, faccio una piccola parte della cosiddetta farmacogenomica, cioè di capire perché

alcuni individui rispondono più o meno bene a certe terapie.

RESP. CIVILE BELL - Solo un'ultima cosa, lei ha avuto modo nel corso della sua attività professionale di collaborare o di partecipare ai gruppi di lavoro della Iarc visto che è stata evocata in precedenza dal Professore Magnani come organo particolare...

CONSULENTE DRAGANI - Sì, io ho fatto parte dei gruppi di lavoro della Iarc che preparavano le monografie sui cancerogeni chimici, adesso diverse volte, mi sembra sette volte o nove volte, adesso non ricordo esattamente, fino a qualche anno fa.

RESP. CIVILE BELL - Benissimo. Possiamo allora procedere adesso con l'illustrazione della sua presentazione, grazie.

CONSULENTE DRAGANI - Allora, la mia illustrazione riguarderà il meccanismo della cancerogenicità dell'amianto, in particolare dirò, insomma, che non sono d'accordo su alcune delle tesi che sono state prima esposte dal Professore Magnani e presenterò quelle che a mio parere, insomma, sono delle tesi più valide, più attinenti alla fattispecie, ecco. In particolare volevo dire che non esiste alcuno studio scientifico che abbia osservato il primo evento nel processo di cancerogenesi da mesotelioma, cioè è stato anche detto che, insomma, è anche improbabile che l'esposizione comporti fin dal primo istante il passaggio attraverso uno stato di cancerogenesi, cioè la immediata trasformazione della cellula normale in cellula tumorale. Poi altro volevo dire, che non esiste alcuno studio scientifico che

abbia osservato la durata del processo di cancerogenesi, è stato... questa mattina il Professore Moretto ha parlato delle caratteristiche di crescita delle cellule neoplastiche nell'organismo, ecco, riprendo la sua presentazione, lui è arrivato sulla base di un unico studio scientifico ad una stima che varia da 5 anni o a 70 anni, quindi assolutamente inutilizzabile per la determinazione di effetti causali, però c'è anche da dire che questa stima deriva da uno studio che è stato condotto, come ha detto il Professore a partire di tumori già diagnosticati, quindi... ed è una stima ampissima, però è su pochi tumori, quindi nulla sappiamo di quello che succede prima, quindi noi non possiamo sapere il tempo preciso che ci mette una cellula neoplastica, una volta trasformata la singola cellula a diventare tumore che è diagnosticato nell'organismo, questo tempo può variare anche tantissimo da tumore a tumore, da individuo a individuo, quindi questo non lo sappiamo, l'unica certezza è quella della latenza convenzionale, cioè quando parte l'esposizione e quando c'è la diagnosi di malattia. Si è parlato anche... il Professore Magnani ha parlato di periodo induzione, però si tratta di un periodo che non lo conosciamo, anche questo... queste sono ipotesi scientifiche che vengono fatte, però non c'è una misura, cioè non è possibile misurare da nessuna parte, nessun individuo è mai stato fatto, è stato misurato il periodo che intercorre tra la prima esposizione e la cosiddetta induzione, l'analisi della malattia. Poi altra cosa che volevo dire è che il

modello di cancerogenesi che è stato proposto dal Professore Magnani, soprattutto nella sua consulenza tecnica che ho avuto modo di leggere prima di venire qui, è descrivere la cancerogenesi di patologie che sono profondamente diverse dal mesotelioma, sia come tipo di cancerogeni che come tipo di patologie. Poi il Professore Magnani ha illustrato la teoria multistadio della cancerogenesi chimica, ha parlato di protoncogeni, di genocossoppressori e così via e ha detto comunque che l'amianto è in grado di danneggiare direttamente il DNA delle cellule bersaglio che sono le cellule progenitrici mesoteliali eccetera, eccetera attraverso meccanismi genetici ed epigenetici, questo a pagina 22 della sua relazione. Però il Professore Magnani non ha sottolineato il fatto che i concetti mutuati dalla cancerogenesi chimica non possono applicarsi tucur alla cancerogenesi da amianto perché l'amianto non è un cancerogeno chimico e comunque l'amianto non interagisce con il DNA, ad esempio, se citando lo studio di Mosman del 2013 che ho citato brevemente, insomma, questi autori dicono poiché le fibre di amianto non sembra che siano metabolizzate, né che interagiscono direttamente con il DNA, sono diversi da molti cancerogeni chimici, questo comunque è un dato acclarato, ecco, io l'ho messo solo per... un'altra cosa che volevo dire, il Professore Magnani nella sua relazione ha parlato di alterazioni molecolari nei tumori, in particolare ha parlato di mutazione genicaparas ep53, questo a pagina 21 della sua relazione, però queste mutazioni che sono state citate

dal Professore Magnani sono osservate nei tumori polmonari causati da fumo di sigaretta e non sono in relazione con la cancerogenesi da amianto, in particolare per quanto riguarda la mutazione al gene caparas che è un gene molto... che è mutato molto frequentemente nei tumori polmonari, in particolare i tipi istologici, le mutazioni sono intorno al 25 per cento, si osservano nel 25 per cento dei tumori, qui ho citato lo studio di Scholl ed altri del 2015, ma ne potevo citare tantissimi altri che dice che mutazione al gene caparas sono rilevate, qui dice del 25 per cento che è una media ragionevole, se va dal 20 al 30 per cento, ecco, però sono stati fatti degli studi recenti sul mesotelioma pleurico, sull'analisi mutazionale, adesso con le tecniche nuove di sequenziamento del DNA, è possibile sequenziare tutto il DNA, tanti studi all'inizio erano fatti solo su un gene o due o tre, adesso invece si può fare la sequenza completa del DNA, si chiamano tecniche di next generation sequencing e attraverso la sequenza del cosiddetto esoma, cioè della parte del DNA che codifica per le proteine che questo rappresenta solo circa l'1 per cento del DNA, comunque attraverso l'analisi dell'esumasi si può vedere qual è il carico mutazionale di questo tumore. Allora, io ho citato qui lo studio di Bueno e Tal del 2016 che riporta delle mutazioni più frequenti nel mesotelioma e tra queste mutazioni non c'è quella della caparas, ce ne sono invece poi altre, qui è descritta la mutazione al gene Bap 1 che riprenderò poi successivamente.

Poi sempre il Professore Magnani nella sua relazione ha parlato di meccanismi pigenetici e di metilazione del DNA, vabé, questo a pagina 21 e 22 della sua relazione. Devo dire che quello che riguarda la metilazione non rileva a mio parere nella fattispecie perché la metilazione del DNA ha un cambiamento che viene osservato in tutti i tumori che sono stati studiati, compreso il mesotelioma, poi non ci sono studi scientifici che indicano che le fibre di amianto causano alterazioni del profilo di metilazione nella cellula mesoteliale in maniera diretta, non solo, poi non ci sono nemmeno studi che indicano che il profilo di metilazione alterato è di per sé in grado di trasformare una cellula normale in una cellula tumorale, quindi, insomma, a mio parere questo aspetto non rileva. Quello che invece può essere utile come aspetto generale per la cancerogenesi da amianto per non tenerlo come qualcosa di unico che poi non è, è rifarsi ad altri aspetti simili e ci sono in letteratura. Uno di questi aspetti è la cancerogenesi da corpo estraneo, questo è un tipo di cancerogenesi che è stato studiato a partire dagli anni 40 del secolo scorso. Praticamente cos'è che facevano i ricercatori? Hanno provato a infilare nel sottocute di topi o di ratti da laboratorio dei piccoli pezzi di plastica o anche di bachilite, di altre sostanze e con grande sorpresa hanno osservato che al punto di inserimento di questo corpo estraneo veniva fuori un tumore, in genere era un sarcoma, un fibrosarcoma del sottocute, qui ho citato il lavoro di Brand del 1976 che è una specie di

revisione della letteratura su questo argomento, però ce ne sono anche delle altre. E questo è stato... questo tipo di cancerogenesi, insomma, ha suscitato notevole discussione tra i ricercatori perché non si capiva come mai perché dobbiamo anche capire che contemporaneamente c'erano... venivano acquisite le conoscenze sulla cancerogenesi chimica dove c'erano i cancerogeni chimici che venivano metabolizzati, che si legavano al DNA, che inducevano mutazioni, quindi c'era un percorso che spiegava come mai da un agente esterno veniva fuori un tumore, in questo caso non si capiva come mai che se ci metto un qualche cosa che non fa assolutamente nulla, che è assolutamente inerte, viene fuori il tumore? È stato poi osservato che invece al punto di deposizione di questo materiale, c'era una reazione infiammatoria, questo materiale veniva ricoperto da fibroblasti e poi sono state misurate anche delle specie reattive dell'ossigeno che si chiamano Ros, è stato osservato a livello microscopico che si accumulavano cellule infiammatorie, in particolare macrofagi ed altre cellule e queste cellule rilasciavano citochine e altri mediatori dell'infiammazione. Ecco, questi mediatori in vitro, cioè su provetta, alcuni di questi, è stato osservato che alcuni di questi sono addirittura in grado di causare mutazioni al DNA, quindi, diciamo, un corpo assolutamente inerte che non interagisce con nessuna cellula dell'organismo, però perché suscita infiammazione, questa infiammazione indirettamente può causare mutazioni sulle cellule dell'organismo.

Inoltre questi mediatori dell'infiammazione sono in grado anche di promuovere la crescita neoplastica, sempre su studi in vitro, su studi... su modelli animali. Quindi abbiamo un'ipotesi di infiammazione cancerogenesi che può valere per l'amianto, che potrebbe essere un'ipotesi irragionevole come anche questa mattina è stato spiegato dal Professore Moretto e anche il Professore Magnani ha citato il discorso dell'infiammazione. Ecco, come mai che l'infiammazione può essere associata a una cancerogenesi, perché l'infiammazione, diciamo, è una risposta dell'organismo che ha lo scopo di combattere, eliminare le infezioni o gli agenti estranei con cui veniamo a contatto di riparare i danni fisici che possiamo subire. Ecco, il problema è che quando l'infiammazione non riesce a risolvere, a rimuovere la causa che l'ha generata, diventa infiammazione cronica e quindi questa infiammazione cronica può diventare nociva e danneggiare le cellule dello stesso organismo che invece si proponeva di difendere. Il rapporto tra infiammazione e cancro adesso ha una nuova... diciamo, è stato rivisitato, ci sono numerosissimi studi scientifici su questo argomento, però è un argomento vecchio perché possiamo datarlo alla metà del 1800 con Rudolf Virchow che nel 1858 ha fatto la prima osservazione in cui... lui era un patologo e quindi osservando al microscopio i tumori ha visto che molti tumori erano circondati da cellule infiammatorie e quindi ha elaborato la teoria dell'infiammazione come fattore comune nella cancerogenesi. Abbiamo parlato

prima della Iarc che io sono stato per preparare alcune monografie e la Iarc qui è un'agenzia internazionale che si occupa di valutare sostanze cancerogene e così via, ha suddiviso le sostanze che ha valutato, in diversi gruppi, il gruppo 1 è quello delle sostanze o delle lavorazioni che sono cancerogene per l'uomo, questo significa che l'accertamento è definitivo, non ci sono dubbi per le sostanze classificate nel gruppo 1. Ecco, la Iarc ha classificato addirittura in gruppo 1 alcuni agenti infiammatori, quindi ho riportato i tre che si tratta dell'*helicobacter pylori* che è associato col cancro dello stomaco, poi di alcuni parassiti l'*opisthorchis viverrini* e così via, l'altro è lo *schistosoma haematobium* e l'*opisthorchis* e *clonorchis* sono associati col carcinoma del fegato, col carcinoma delle (inc.) biliari e invece lo *schistosoma* con il cancro della vescica, quindi questi sono parassiti che infettano l'organismo, non vengono rimossi, causati una reazione infiammatoria continua e questo porta alla generazione di un tumore a livello locale. Ci sono moltissimi altri esempi e qui non ho citato i virus perché... ci sono i virus dell'epatite che causano anch'essi infiammazione, però il virus interagisce con il materiale genetico, il DNA del virus interagisce già col il DNA, quindi mi è sembrato un po' distante da quello della fattispecie, della cancerogenesi da amianto. Ci sono altre condizioni infiammatorie tipo la pancreatite cronica associata con un eccesso di rischio molto alto di tumori del pancreas, oppure diverse situazioni infiammatorie dell'intestino sono associate

con un eccesso di rischio di cancro del colon retto, quindi è un fenomeno noto che esiste per diversi tipi di tumore e che potrebbe... che può applicarsi anche all'amianto. Ovviamente un meccanismo infiammatorio non può essere... che vale per un determinato agente non può essere traslato anche tucur su un altro agente, ogni agente ha delle sue specificità e l'amianto, anche questo ha delle sue specificità. Dicevamo prima che non è una sostanza chimica, ma è un minerale, quindi una volta che entra nell'organismo persiste per un lunghissimo periodo di tempo, anche per tutta la vita. Come avviene il processo infiammatorio legato alla cancerogenesi da amianto? Praticamente la fibra di amianto entra nel polmone, poi non si sa bene come, trasloca alla pleura, ci sono delle incertezze su questo, sono state ribadite anche questa mattina, essendo un corpo estraneo, essendo fibre piccole, queste fibre vengono circondate... subiscono la radiazione da corpo estraneo, quindi vengono circondati da macrofagi che cercano di eliminarlo, però i macrofagi non riescono ad eliminarlo perché spesso perché le fibre sono più grandi della loro capacità di rimozione e siccome non riescono ad eliminarle, questi macrofagi continuano a iniettare citochine, materiale infiammatorio e si innesca una reazione infiammatoria locale.

Ci sono diversi studi che hanno dimostrato questo fenomeno, molto brevemente questa impossibilità di rimuovere le fibre di amianto porta un'attivazione dei macrofagi che (inc.) un'enzima che si chiama NADPH osidasi e poi si

generano queste specie reattive dell'ossigeno Ros, tutto questo attiva un complesso multiproteico che si chiama inflammasome con sigla NLRP3 e questo inflammasome a sua volta facilita la secrezione di una proteina che si chiama Caspasi una e il rilascio di citochine L1 beta e altre citochine, tutte queste citochine possono regolare la proliferazione delle cellule mesoteliali. Questo nella mia diapositiva 22, ho citato lo studio di (inc.) e di altri che hanno dimostrato questo meccanismo in topi di laboratorio. Praticamente hanno visto che il trattamento con amianto porta all'attivazione di macrofagi nella pleura e vengono... si osserva il TNF alfa che è una citochina, ecco, la cosa... e questi sono ossidi dell'azoto che è un altro marcatore dell'infiammazione. La cosa interessante è che a una settimana c'è un effetto osservabile, ma poi a sei settimane dal trattamento, senza che ci siano stati altri trattamenti, l'effetto è ancora maggiore, quindi questo indica che avviene un effetto infiammatorio sulla pleura e che l'effetto infiammatorio inizia poco dopo l'esposizione, ma addirittura è più alto dopo che passa un certo tempo dall'esposizione. Questo ricordiamolo, è uno studio su animali di laboratorio, ecco, quindi non... Comunque questi autori hanno detto che l'infiammazione, insomma, persistente nello spazio pleurico produce citochina e genera i radicali tossici dell'ossigeno e dell'azoto e così via e quindi che questi risultati possono essere di rilievo per la comprensione dello sviluppo delle lesioni pleuriche indotte da amianto. Nella diapositiva

24 ho riportato una figura che ho estratto dallo studio di Carbone e altri del 2012, questo per cercare di dare una semplificazione del fenomeno perché anche le fibre di asbesto entrano in contatto con le cellule mesoteliali umane e per alcune di esse ne provocano la morte perché sono tossiche. La morte di queste cellule porta alla generazione della proteina HMGB1 di cui abbiamo sentito parlare questa mattina, questa proteina porta al reclutamento di macrofagi nella pleura e all'attivazione dell'inflammasome, quindi tutto questo poi, diciamo, è un circolo che si autoalimenta e non si sa bene come, quando e così via, però alla fine in alcuni individui si ha la trasformazione neoplastica, le cellule mesoteliali vengono trasformate nelle cellule di mesotelioma che poi progredisce e da origine al tumore. Questo molto sinteticamente, insomma, il meccanismo proposto.

RESP. CIVILE BELL - Mi scusi Dottore, solo un paio di domande e di precisazioni rispetto a quello che ci ha detto finora. Per quanto riguarda... ci ha parlato della biopersitenza delle fibre e ci ha detto che alcune fibre una volta inalate potrebbero anche rimanere tutta una vita all'interno di un organismo, le chiedevo allora la differenza in termini di tempi di emivita tra l'amianto e le sostanze chimiche se può ricordarcele.

CONSULENTE DRAGANI - Sì, sì, certo. Ho una diapositiva che affronta proprio questo problema, ecco, per inciso questo meccanismo infiammatorio è stato condiviso anche dalla Iarc.

RESP. CIVILE BELL - È la 27, credo, la slide a cui fa

riferimento.

CONSULENTE DRAGANI - Allora, come possiamo vedere la diapositiva 27, sia i cancerogeni iniziatori che quelli promotori sono caratterizzati da una breve permanenza nell'organismo, questo si applica non solo a questi cancerogeni modello che erano stati usati sempre all'inizio negli anni '40 per la cancerogenesi a due stadi sulla pelle di topo di laboratorio, ma in generale quasi tutti i cancerogeni chimici sono caratterizzati da una breve emivita. In questo caso l'emivita del benzopirene che è il classico iniziatore tumorale è di circa 2 ore, mentre l'emivita degli esseri del forbolo che sono dei promotori tumorali sempre per la cancerogenesi della cute di topo sono di circa 18 ore, invece le fibre di amianto permangono per tutta la vita.

RESP. CIVILE BELL - Ecco, sempre a proposito della biopersistenza, questa particolare caratteristica delle fibre di amianto offre degli spunti dal punto di vista delle indagini che possono essere eventualmente svolte per valutare l'esistenza o meno dell'esposizione professionale?

CONSULENTE DRAGANI - Certo. Ecco, questa è una caratteristica che può essere utilizzata anche per misurare l'esposizione. Poiché queste fibre persistono nel polmone, allora c'è tutta una letteratura su questo, cioè dall'analisi delle fibre del carico polmonare di fibre di amianto si può capire se un particolare individuo ha subito una esposizione elevata o bassa a fibre di amianto. Ecco, tutti noi se facciamo la misura

su tutti i nostri polmoni, saranno individuate le fibre di amianto, quindi c'è un carico polmonare basale che c'è in tutta la popolazione generale, questo perché tutti noi siamo stati esposti ad amianto, ecco, soprattutto, diciamo, le persone della mia generazione e quelle più vecchie di me perché l'amianto era diffusissimo sia negli ambienti domestici che in strada e così via, nelle macchine, nei freni e tutto quanto, quindi da questo deriva una esposizione della popolazione generale a fibre di amianto, una esposizione che può essere misurata. È stato proposto che se il carico di fibre di amianto in un particolare individuo è superiore a quello medio della popolazione generale o superiore a certi livelli, allora questo individuo può avere avuto una esposizione di tipo professionale all'amianto. Questo, ecco, vabé, per inciso ci sono divisi metodi di quantificazione, io ho citato un lavoro di Rogli che è un'autorità in materia, questo è un lavoro del 1990 che ha proposto una specie di linea guida su come fare questa analisi del carico polmonare di amianto. Di questo carico polmonare se ne sono occupati diversi ricercatori, anche comitati, ad esempio, c'è stato il concensus di Helsinki del 1997 che ha detto che... ha stabilito che il carico polmonare di amianto superiore a un milione di fibre per grammo di tessuto secco di polmone era associato ad esposizioni occupazionali. Questo valore di un milione deriva da studi scientifici, qui ho citato lo studio di Charg che è stato citato dal Professore Magnani per altre cose, questo studio del 1982 dice che nei

pazienti della popolazione generale il numero medio di fibre di amianto è di circa di un milione per grammo di polmone... di tessuto secco polmonare. Poi di questo numero, vabè, l'80 per cento è rappresentato da fibre più corte di 5 micron e così via. Non solo, questa necessità di misurazione del carico polmonare di amianto per attribuire l'esposizione, diciamo, all'occupazione piuttosto che all'esposizione ambientale, è condivisa anche dalla Professoressa Bellis che ha parlato qui, che ho sentito alla scorsa udienza, e la Bellis ha pubblicato... è stata coautrice di uno studio che è stato pubblicato quest'anno, nel 2016 il cui primo autore è Capella in cui si dice che l'analisi mineralogica al microscopio elettronico delle fibre rilevate nei tessuti polmonari, è molto utile se non necessario per completare la diagnosi patologica delle neoplasie correlate all'amianto nel campo medico legale.

RESP. CIVILE BELL - Mi scusi Dottore, una domanda. Le risulta che una indagine di questo tipo o indagini che si avvicinano a indagini sul carico polmonare, siano state svolte in questo processo per qualcuno delle persone offese?

CONSULENTE DRAGANI - No, non sono state svolte. Ecco, da quello che ho capito, dall'analisi dei casi che sono stati esaminati anche dal Professore Roncalli, per un caso poteva essere svolto sicuramente, c'era un caso che aveva subito l'autopsia, un unico caso, se ricordo bene, poi...

RESP. CIVILE BELL - Sta parlando del signor Rabione, se non

sbaglio?

CONSULENTE DRAGANI - Credo di sì.

RESP. CIVILE BELL - Per caso si ricorda, perché si fa riferimento (inc.) nella consulenza Bellis alla ricerca di corpuscoli ferruginosi, le chiedo se e in che misura questo tipo di analisi può avvicinarsi ad un'analisi sul carico di fibre?

CONSULENTE DRAGANI - Questa... l'analisi dei corpuscoli ferruginosi viene svolta al microscopio ottico, non al microscopio elettronico, è un'analisi molto più grossolona della misura del numero di fibre di amianto fatta al microscopio elettronico e quando vi è un numero elevato di corpuscoli ferruginosi c'è un'alta esposizione ad amianto, se i corpuscoli ferruginosi non vengono osservati al microscopio ottico, sul tessuto polmonare questo vuol dire che non c'è un carico polmonare di amianto molto alto, ecco, almeno presumibilmente, è un'analisi preliminare che se risulta positiva indica sicuramente che c'è stata un'elevata esposizione ad amianto, se risulta negativa, indica che non c'è stata un'elevata esposizione, però non è in grado di quantificare, in modo preciso come può farlo l'analisi al microscopio elettronico, di qual è effettivamente è stata l'esposizione.

RESP. CIVILE BELL - Le faccio un'ultima domanda, diciamo, sul capitolo relativo alla descrizione del meccanismo generale della cancerogenesi da amianto che è questa. Prima abbiamo sentito il Professore Magnani che ha parlato della cancerogenesi da amianto e l'ha associata al meccanismo multistadio, stamattina invece il

Professore Moretto ci ha detto una cosa diversa, nel senso che ci ha detto che questo... il meccanismo, diciamo, associato all'amianto si avvicinerebbe piuttosto a un network, cito più o meno testualmente, di mutazioni casuali, allora le chiedo, diciamo, quale di queste due versioni si avvicina di più a quella che lei ritiene credibile?

CONSULENTE DRAGANI - La questione della cancerogenesi multistadio era stata proposta originariamente nel 1954 da un epidemiologo, quindi senza nessuna conoscenza molecolare di quello che succede nel tumore, è stata poi adattata in qualche modo alla cancerogenesi a due stadi, è diventata una estensione della cancerogenesi a due stadi sempre sulla pelle di topo, poi il gruppo di Vogelstein l'ha applicata a livello molecolare sui tumori del colon retto e ha proposto che alcune specifiche alterazioni, ad esempio, quella delle amputazioni del caparas che avviene anche nel tumore colon rettale, fosse appannaggio di un certo stadio clinico della malattia e poi la malattia progredendo accumulasse ulteriori mutazioni e così via. Studi successivi però sempre sui tumori colon rettali hanno dimostrato che l'ipotesi del Professore Vogelstein era una semplificazione e non si applicava, nel senso che tumori dello stadio clinico indicato dal Professore Vogelstein (inc.) benigni, non tutti avevano la mutazione che dovevano avere, alcuni avevano altre mutazioni e così via, quindi non era possibile, già nello stesso tipo di tumore con lo stesso tipo di analisi, ripeto, molto limitata perché venivano

studiati una decina di geni, quelli che si conoscevano allora, si è visto che la teoria multistadio non era poi applicabile nel senso di sequenza, cioè non esiste uno stadio clinico o una particolare malattia o uno stato istologico di una neoplasia in cui, non so, un tumore di 3 millimetri ha questa alterazione, il tumore di 10 millimetri ha quest'altra alterazione, questo non è vero, è stato dimostrato che non è vero.

Poi gli studi nuovi che sono stati fatti con l'analisi del (inc.) hanno dimostrato quello che è stato indicato questa mattina che i tumori sono caratterizzati da un profilo mutazionale specifico, poi porto un altro esempio su questo, se posso dire. Volevo concludere la parte sulla biopersistenza, non so se posso farlo, in particolare volevo criticare quello che è stato detto dal Professore Magnani sul fatto che la clearance dimostra o dimostri che qualsiasi esposizione sia rilevante per la patogenesi della malattia.

RESP. CIVILE BELL - Guardi, visto che mi sembra che in realtà il Professore Magnani l'abbia declinata in termini leggermente diversi associando la clearance a un mero aumento rischio del rischio io in realtà le faccio una domanda diversa, cioè purtroppo è già anticipata la risposta da questa slide, cioè se lei conosce, è a conoscenza di studi scientifici che dal punto di vista biologico, non epidemiologico, abbiano in qualche modo osservato o identificato una capacità delle dosi inalate dopo che si sia già innescato il processo di cancerogenesi, la capacità di queste dosi è influire in qualsiasi modo su questo processo.

CONSULENTE DRAGANI - No, assolutamente, che io sappia, non ci sono studi scientifici su questo argomento. Forse può essere utile però chiarire un aspetto perché forse si fa un po' di confusione con le cosiddette esposizioni iniziali, come se le esposizioni iniziali fossero in qualche modo assimilabili al trattamento col cancerogeno chimico iniziatore è così via che va via dopo due ore, non c'è più, invece le esposizioni iniziali ad amianto non significa che queste esposizioni iniziali sono iniziate lì e sono finite lì, esposizioni iniziali ad amianto vuol dire una esposizione che inizia in un certo momento e che dura per tutta la vita, proprio per la biopersistenza delle fibre di amianto, quindi a differenza della cancerogenesi chimica, la cancerogenesi di amianto che è una cancerogenesi profondamente diversa, abbiamo che le esposizioni iniziali costituiscono un trattamento cancerogeno continuo, è come se la stessa esposizione continuasse ogni giorno, tutti i giorni fino alla diagnosi della malattia.

RESP. CIVILE BELL - Dottore le chiederei a questo punto di andare alle ultime slide, all'ultimo capitolo del suo intervento, alla slide 52, iniziano dalla slide 52 perché la mia domanda... è il capitolo quello relativo... che è stato rievocato dal Professore Moretto stamattina, la clamorosa variabilità individuale che si osserva nei diversi tumori, è un aspetto che è stato evocato dal Professore Moretto, in particolare quello della variabilità delle mutazioni somatiche, so che lei ha preparato qualche slide che

entra ancor più nel dettaglio rispetto a quello che è stato detto stamattina.

CONSULENTE DRAGANI - Allora, dicevo prima che è stata osservata un'ampia eterogeneità di alterazioni molecolari nei tumori di diversa malignità, somatico serve per dire alterazioni nel tumore e si differenzia dalla linea di mutazioni germinali che sono nella linea germinale che poi viene propagata da padre in figlio, da madre in figlio, invece le mutazioni somatiche non vengono propagate, sono... occorrono una cellula, non so, della pelle, del polmone o di qualsiasi parte del nostro organismo e possono essere propagate alle cellule identiche nel caso di neoplasia, insomma, perché altrimenti non vengono nemmeno... non c'è possibilità di identificarle, ecco, la mutazione somatica può essere identificata perché c'è un clone che si espande e quindi è un tumore che contiene quella mutazione somatica. Qui ho citato lo studio di Ges del 2006, ci sono degli studi nuovi, ad esempio, c'è un database pubblico dove possiamo scaricare tutte le informazioni mutazionali su tutti i tumori compreso il mesotelioma, polmone, colon rettale è così via, si chiama (inc.) network che è stato poi pubblicato anche su (inc.) nel 2012 per i tumori colon rettali è stato osservato un livello medio di mutazioni pari a 58 mutazioni per tumore, però ci sono alcuni tumori particolari che sono caratterizzati da un numero elevatissimo di mutazioni, in questo caso 728, sono cosiddetti tumori permutati, questa è una caratteristica specifica del colon retto perché ci sono

poi delle sindrome genetiche associate con difetti nella riparazione di enzimi deputati alla riparazione del DNA e questo causa una ipermutazione in particolari tumori che insorgono in particolari individui. C'è poi lo studio di Sans Pamplona del 2015 questo studio dice chiaramente nei risultati che sono stati osservati da molte varianti somatiche e così via, e che quasi tutti questi cambiamenti erano cambiamenti privati, tra virgolette, cioè con poche mutazioni condivise da più di un tumore, quindi gli autori hanno proposto il termine proprio... uno scenario mutazionale tumore specifico e questo è quello che sta emergendo sempre di più, cioè che ogni tumore è diverso da un altro tumore per quello che riguarda il profilo mutazionale. Per quello che riguarda il mesotelioma, avevo citato prima lo studio di Bueno che è più recente, poi c'è lo studio di (inc.) che cito adesso, comunque sostanzialmente i dati sono coerenti tra i due studi, questo studio è uno studio un po' più piccolo del precedente e ha osservato 23 mutazioni somatiche per tumore con una variabilità da 2 a 51 mutazioni per mesotelioma, per tumore con 490 geni mutati e quindi, diciamo, il fenomeno è molto complesso, ecco. Dobbiamo anche dire questo, che tra questi geni mutati noi non sappiamo quali sono quelli che causano la malattia perché noi sappiamo che il tumore è causato da mutazioni somatiche, il tumore è una malattia genetica, però il tumore è caratterizzato anche da una instabilità genetica, per cui è il tumore stesso che provoca mutazioni a certi geni e quindi chi è causa di che cosa e invece chi è conseguenza del

fatto di essere tumore, non lo sappiamo con chiarezza. Adesso il quadro si sta facendo ancora più complicato perché con queste nuove tecniche riusciamo ad identificare tutti i geni mutati, prima ce n'erano quattro, cinque o dieci, il quadro si poteva semplificare in maniera forse più semplice, adesso diventa ancora più complicato di capire quali sono veramente i geni che causano la malattia e invece quelli che sono mutazioni conseguenti alla malattia.

RESP. CIVILE BELL - Senta, sempre a proposito del tema della variabilità individuale per chiudere il capitolo, le chiederei di andare alla slide 64 che riporta tra l'altro dei grafici che abbiamo visto già poco fa nel corso della presentazione del Professore Magnani, il riferimento è agli studi Chergh e Reid del 1994, lo studio Berry perché mi interessava chiederle una cosa, il Professore Magnani si è concentrato in particolare sulla linea che appare in questi grafici, le chiedo invece di dirci a che cosa corrispondono quei puntini?

CONSULENTE DRAGANI - Ecco, questi studi indicano, insomma, che ci sarebbe una diminuzione del carico polmonare di amianto nel corso del tempo, però come potete vedere, si tratta di nuvole, di punti, non di un singolo punto.

RESP. CIVILE BELL - E i punti fanno riferimento...

CONSULENTE DRAGANI - A un singolo individuo, quindi un individuo in cui è stata fatta l'autopsia, è stato misurato il carico di amianto, poi su questo individuo se c'è una presunzione di inizio esposizione e quindi sull'asse delle x si è messo il tempo dall'ultima esposizione fino alla morte. Allora, quello che c'è da

dire è che non si può, a mio parere, valutare una eliminazione di qualche cosa se non si conosce il carico iniziale e nell'uomo, ovviamente, non è possibile conoscere il carico iniziale. Inoltre questi grafici si basano sul fatto... sull'assunto non dimostrato che tutti questi lavoratori sono stati esposti allo stesso livello di amianto, cosa che non è dimostrato, molto probabilmente non è vero e poi come potete vedere abbiamo all'inizio, cioè proprio appena finita l'esposizione, alcuni individui che hanno un carico molto basso e alcuni che hanno un carico molto alto e dopo 40 anni, quasi a 50 anni dopo l'ultima esposizione, abbiamo sì, alcuni individui che c'è un carico basso e però in alcuni individui hanno un carico che è molto più alto di quello che è osservato in alcuni individui un anno dopo il termine dell'esposizione o pochi anni dopo il termine dell'esposizione, quindi c'è una variabilità così ampia che a mio parere non può essere utilizzare per derivare dei fenomeni di carattere generale, in ogni caso applicabili alla nostra situazione.

RESP. CIVILE BELL - Dottore io ho davvero un'ultima domanda. Le chiederei di andare alla slide 46 perché la mia domanda è questa, a chiusura del suo... per quanto mi riguarda, del suo intervento. Abbiamo già fatto riferimento alla differenza, diciamo, alle caratteristiche peculiari della cancerogenesi d'amianto rispetto alla cancerogenesi associata alle sostanze chimiche, mi sembrava interessante, se ci può spiegare questa differenza che esiste in particolare rispetto

alla cancerogenesi associata al fumo.

CONSULENTE DRAGANI - Ecco, qui, però devo partire dalla diapositiva 44 se posso, per spiegarmi perché altrimenti rischio di non riuscire a essere chiaro. Ecco, la diapositiva 44 riguarda lo studio di Reid che è stato citato e di cui il Professore Magnani è coautore. Questo studio dimostra che c'è un aumento del rischio di mesotelioma pleurico che è un aumento molto alto, è costante in seguito all'esposizione ad amianto. La cosa a mio parere interessante, ecco, il Professore Magnani si è concentrato sulla parte terminale della curva indicando che non continua a crescere come dovrebbe crescere e quindi questo dimostra (inc.). Invece quello che volevo portare all'attenzione è questo, che la durata mediana dell'esposizione dei casi di mesotelioma pleurico, cioè la metà di questi casi ha avuto una durata di esposizione di solo 3,75 anni e il 25 per cento dei casi, ha avuto una esposizione inferiore a un anno di 0,7 anni, quindi vediamo che nel caso del mesotelioma, esposizioni molto brevi sono caratterizzate da un rischio molto alto che continua ad aumentare nel corso degli anni successivi, nei decenni successivi. Invece per quello che riguarda il polmone, abbiamo una situazione completamente diversa, qui ho citato lo studio di Peto che è stato uno degli epidemiologi più importanti per quello che riguarda la cancerogenesi dal fumo di sigaretta, questo è uno studio di Peto del 2000 che ha dimostrato come la cessazione da fumo di sigaretta è associato a una forte diminuzione del rischio di cancro del polmone. Lui dice

che per gli uomini che hanno smesso di fumare all'età di 60, 50, 40 e 30 anni i rischi cumulativi sono di 10 per cento, 6 per cento, 3 per cento e 2 per cento, cioè il rischio è complessivo del 16 per cento, vediamo... lo confrontiamo col 2 per cento a 30 anni, se uno smette a 30 anni, quindi vediamo che c'è una diminuzione di 8 volte del rischio di cancro, quindi una diminuzione notevolissima, però la cosa interessante è anche a 40 anni, 40 anni una persona che ha fumato probabilmente almeno 20 anni perché l'abitudine al fumo di solito si prende nell'adolescenza, quindi una persona che ha fumato 20 anni che smette a 40 anni gli risulta un rischio che è il 3 per cento contro il 16 per cento, quindi sono sei volte di più, cioè cinque volte di meno, ecco, la differenza è intorno... tra le cinque e le sei volte. Abbiamo poi anche lo studio di Piri del 2013, questo studio è stato condotto su un milione di donne inglesi e sono stati esaminati diversi parametri associati al fumo e al rischio di cancro polmonare. Questa è la diapositiva 47, come possiamo vedere per i fumatori abbiamo un rischio di cancro polmonare che è molto alto, è intorno... poco meno di 25 in questa diapositiva, si colloca intorno, credo, ai 24 e qualche cosa, se si smette di fumare, anche qui se si smette, non so, a 40 anni per fare il confronto con prima, abbiamo un rischio di 1,84 se leggo bene, quindi un rischio di 2, quindi abbiamo una differenza di 12 volte, quindi anche qui vediamo... e questo anche se si smette tardi di fumare, qui abbiamo 3,34 contro 24, una

differenza di 8 volte, qui se si smette a 50 anni di fumare, abbiamo un rischio che è di 6 contro 24, quattro volte di meno, quindi vediamo che se si fuma per tutta la vita è quasi... per diversi decenni per un periodo, diciamo, per una frazione considerevole della vita, si fuma, poi si smette di fumare e abbiamo che il rischio di cancro polmonare via via diminuisce fino a riportarsi in alcuni casi addirittura al rischio di non fumatori. Per l'amianto invece abbiamo una situazione opposta, le esposizioni di... brevi periodi di esposizioni addirittura inferiore a un anno o di pochi anni di esposizioni sono caratterizzati da un rischio di mesotelioma pleurico che invece non si abbassa, continua ad aumentare per tutta la vita successiva.

RESP. CIVILE BELL - Perfetto, non ho altre domande.

GIUDICE - Pubblico Ministero?

P.M. DOTT.SSA LONGO - Nessuna domanda, grazie. (Fuori microfono) (inc.).

GIUDICE - No, prima facciamo fare le domande, poi se vuole fare una replica, replica. Parti civili? Difese? Nulla. Vuole osservare qualcosa Professore, le do il microfono che così poi eventualmente replica, prenda pure il microfono del Pubblico Ministero. Diamo atto che interviene. Premetta il suo cognome per cortesia.

CONSULENTE MAGNANI - Magnani. Non riesco a seguire interamente il suo ragionamento, in particolare non riesco a capire come si conciliano alcune frasi che lei ha detto relativamente alla... suggestive del ruolo predominante delle esposizioni ad amianto molto

iniziali perché lei dice "poi continuano ad agire per così tanto tempo" con le osservazioni epidemiologiche di differenza del rischio di mesotelioma in relazione alla quantità di amianto che è stata progressivamente accumulata o comunque a stime, a metriche dell'esposizione, quello non mi è chiarissimo.

CONSULENTE DRAGANI - No, ma sono due aspetti diversi, ecco, io non ho trattato questo argomento in dettaglio e comunque si tratta di aspetti completamente diversi, un discorso è la questione temporale e la questione è invece del livello di esposizione. È ovvio che chi è stato esposto a livelli molto alti di amianto ha un rischio di ammalarsi di mesotelioma pleurico molto più alto rispetto a chi è stato esposto a livelli molto più bassi, sappiamo bene, insomma, i primi studi sono stati fatti sui minatori, sono stati fatti su lavoratori nelle industrie tessili che erano esposti a livelli elevatissimi di amianto e questo ha comportato dei rischi relativi molto alti e quindi è chiaro che c'è stato un effetto, c'è un effetto della dose, anche se poi non è lineare, ma c'è un effetto della cosiddetta dose del livello di esposizione sul rischio di malattia, questo è un dato acclarato su cui non ho nulla da eccepire. Ecco, la questione a volte... la confusione che si fa è tra il discorso iniziale, come se fosse una cosa limitata e di basso livello e poi le esposizioni successive eventuali, non si sa bene quali, è stato detto anche dall'ingegnere Messineo la volta scorsa e poi anche questo è un dato molto conosciuto, ci sono diversi lavori che indicano che i livelli di

amianto a livello generale nei paesi industrializzati sono diminuiti nel corso del tempo, c'è stato un picco intorno ai primi anni '70 e poi c'è stato proprio un decremento notevolissimo fino al divieto dell'utilizzo dell'amianto in Italia e anche in altri Paesi, quindi il discorso delle esposizioni successive secondo me, se non contestualizzato col livello di esposizione, può portare a confusione perché in generale chi ha lavorato, ha avuto esposizioni iniziali che sono sempre state più elevate rispetto alle esposizioni successive, questo sia per miglioramenti nell'igiene industriale e sia perché poi l'utilizzo dell'amianto è diminuito nel corso del tempo, quindi il discorso mi sembra che sia chiaro, il discorso iniziale non si riferiva alla prima fibra di amianto inalato, l'esposizione iniziale può essere anche molto elevata come nello studio di Reid che ho fatto vedere prima, come i minatori, persone esposte a livelli di amianto. Siccome l'esposizione iniziale dura per tutta la vita, non è una esposizione che finisce lì, quindi l'esposizione elevata iniziale vuol dire un carico cancerogeno che continua, poi non conosciamo bene cosa succede durante tutto questo periodo, è stato detto la latenza del mesotelioma è di 40 anni, questo anche su diverse pubblicazioni, c'è anche sul registro (inc.) noi non sappiamo cosa succede in questi 40 anni, non sappiamo nemmeno perché alcune persone si ammalano e altre non si ammalano, però quello che sappiamo è questo, che le esposizioni ad amianto persistono per tutta la vita e quindi è una esposizione continua che dall'inizio che è avvenuta non

cessa per tutta la vita, è una esposizione continua a un cancerogeno. La domanda poi se una esposizione successiva, intanto bisogna vedere di che entità, quando e se ha avuto un ruolo noi non lo sappiamo, possiamo dire che se una persona ha avuto una esposizione iniziale che in generale è stata sempre elevata, sia ambientale che professionale e se poi ha avuto una esposizione 20 anni dopo che è stata molto più bassa, abbiamo che la probabilità così statistica, ma non meccanicistica, solo statistica è, ovviamente, molto più bassa che l'esposizione che è avvenuta 20 anni dopo possa avere avuto un ruolo nella patogenesi della malattia, sia perché il livello delle esposizioni successive è stato in genere molto più basso, sia perché siamo di fronte a, non so, a 20 anni prima di continua esposizione al cancerogeno o 10 anni prima di continua esposizione al cancerogeno, quindi noi tante cose non le sappiamo, quello che sappiamo ci indica che... quello che ho detto, cioè che le esposizioni iniziali sono rilevanti, questo non voglio dire che la dose non ha effetto, ovviamente, più alto è il livello di esposizione e più c'è il rischio di ammalarsi.

GIUDICE - Vuole replicare?

CONSULENTE MAGNANI - No, volevo soltanto una precisazione. Lei dice più bassa o nulla l'aumento della probabilità di ammalarsi in conseguenza di una successiva esposizione?

CONSULENTE DRAGANI - Io non lo so perché non conosco nessuno studio che l'ha quantificato perché bisognerebbe fare proprio uno studio sull'uomo, cosa che non mi risulta

che sia stato fatto, che esiste in letteratura uno studio che potrebbe forse farsi su degli animali però con tutte le perplessità che poi (inc.) di estrapolazione dall'animale all'uomo, cioè bisognerebbe che a livello di laboratorio, se volessimo rispondere a questo quesito, bisognerebbe esporre dei ratti o dei topi ad amianto a quantità elevata e poi dopo, non so, metà della loro vita esporre a un pochino di più, cioè a un'altra quantità di amianto crescente, insomma, un po' meno e vedere se alla fine o meno mesoteliomi alla fine della loro vita. Questo studio non mi risulta che sia stato fatto e sull'uomo credo che sia impossibile farlo, quindi è impossibile rispondere a questa domanda, cioè perché è una probabilità che non può essere conosciuta.

GIUDICE - Bene, possiamo fare accomodare.

Esaurite le domande, il consulente viene congedato.

GIUDICE - Diamo atto che deposita la relazione in formato cartaceo, Avvocato? Ce l'abbiamo in formato cartaceo?

RESP. CIVILE BELL - In formato cartaceo, in realtà dobbiamo apportare alcune modifiche perché abbiamo leggermente modificato la relazione alla luce dell'intervento del Professore Magnani, quindi...

GIUDICE - Però bisogna arrivare pronti col formato cartaceo, d'ora in avanti lo dico per tutti.

RESP. CIVILE BELL - Sì, ma noi abbiamo il formato... però visto che dobbiamo apportare le modifiche...

GIUDICE - Facciamo una cosa, mi da il formato cartaceo di oggi e poi deposita le modificazioni.

RESP. CIVILE BELL - Però non posso depositare quella che è una consulenza su cui noi vogliamo intervenire per modificarla.

GIUDICE - Va bene, allora, si accomodi. Da ora in avanti la regola vige che come prevede il Codice, chiunque espone una relazione, vale per tutte le parti, mi deposita all'udienza la relazione, se poi ci sono delle integrazioni farà l'integrazione, d'accordo? Perché altrimenti poi sono sempre le solite cose, non corrisponde, corrisponde, rinvii, non rinvii, il Codice prevede, insegnatemi, correggetemi se sbaglio, che all'esito dell'esame del consulente venga depositata la relazione in formato cartaceo, questo non impedisce poi tra di voi di scambiarvi formato informatico, eccetera, ma l'ufficio deve avere un formato cartaceo perché se provvede... non fatemi dire cose ovvie, lui ha la stampa e la diffusione, c'è l'evasione dei diritti di copia, solo questo è il motivo. Okay? Allora facciamo che entro la prossima udienza, lunedì, mi depositate la relazione cartacea, va bene? Grazie.

RESP. CIVILE BELL - In realtà, se vuole noi possiamo...

GIUDICE - Va bene, entro lunedì, che così le altre parti se la guardano, non verrà dato nessun rinvio, né nulla, se poi alla fine dell'istruttoria, come avviene in tutti i processi, ciascuna parte vorrà depositare sotto forma di memoria ex 121 eventuali osservazioni come è stato fatto in tutti i processi, lo fate, d'accordo? Non è il primo processo di amianto, abbiamo copiosa

giurisprudenza alle spalle su tutte le questioni.

Proseguiamo con? Il vostro secondo consulente.

RESP. CIVILE BELL - Col Dottor Zocchetti.

GIUDICE - Anche questa relazione ce la date lunedì, Avvocato?

RESP. CIVILE BELL - Sì.

GIUDICE - Va bene.

Viene chiamato a deporre il consulente dedotto dal
responsabile civile

ZOCCHETTI CARLO

Il quale dà lettura della dichiarazione impegnativa
testimoniale. Il consulente viene generalizzato in
aula. Carlo Zocchetti nato a Gallarate (Varese)
l'11/05/1952, residente a Gallarate via Assisi, 40/D.

GIUDICE - Prego Avvocato.

RESP. CIVILE BELL

RESP. CIVILE BELL - Buonasera Dottor Zocchetti, le chiederei
innanzitutto di illustrare quelle che sono le sue
competenze professionali al Tribunale.

CONSULENTE ZOCCHETTI - Sì, molto brevemente, nella prima metà
della mia carriera per circa una ventina di anni ho
fatto l'epidemiologo occupazionale e ambientale presso
la Clinica del Lavoro di Milano e nella seconda parte
della mia carriera, sempre un'altra ventina d'anni, ho
fatto il responsabile dell'osservatorio epidemiologico
regionale di Regione Lombardia.

RESP. CIVILE BELL - Senta Dottor Zocchetti, il Professore

Magnani nel corso del suo intervento a un certo punto ha evocato e ha anche fatto vedere poi una slide di uno studio del 1980 del Professor Pito e ha sostenuto poi, dopo aver letto un passaggio di quello studio, ha concluso affermando che dal suo punto di vista l'anticipazione dei casi e l'aumento di mortalità, sarebbero lo stesso fenomeno, allora io le chiedo in particolare di iniziare svolgendo il suo intervento... svolgendo le sue considerazioni su questa affermazione del Professor Magnani.

CONSULENTE ZOCCHETTI - Sì, faccio una osservazione preliminare che serve a introdurre, a capire l'argomento. Il Professore Magnani ha ragionato attorno al tema della latenza media, se la latenza media può essere correlata alla esposizione, se esiste una relazione di questo tipo, ha presentato una serie di critiche metodologiche a questo argomento, critiche che sono state proposte, discusse in letteratura soprattutto in questi ultimi anni, mi pare di avere capito che ha condiviso queste critiche e quindi ha fatto meno, ha fatto meno di utilizzare questi studi sulle latenze medie per dire che c'è, ovvero non c'è una relazione fra la latenza media e la esposizione, ecco, è una osservazione che condivido e quindi non ci sono studi, non c'è alcuna dimostrazione epidemiologica attraverso studi di questo tipo che i soggetti esposti o più esposti, hanno una latenza, un'età di malattia minore o maggiore, minore rispetto ai soggetti non esposti, quindi non ci sono studi che evidenziano questo tipo di fenomeno, innanzitutto e questa è una

tesi che personalmente condivido. Allora, l'unico argomento a sostegno...

RESP. CIVILE BELL - Quindi mi scusi, Dottore, il Professore Magnani nella sua consulenza, lei ha trovato, evocato, indicato in bibliografia uno degli studi che vengono spesso e volentieri chiamati dalla giurisprudenza che hanno trattato il problema della latenza media, il riferimento è a Mainacio 2007, Bianchi 2009, questi studi vengono evocati dal Professore Magnani nella sua consulenza?

CONSULENTE ZOCCHETTI - Allora, questi studi sono stati proprio criticati e anche oggi la critica è stata offerta direttamente dal Professore Magnani perché sono studi che metodologicamente non possono raggiungere quella conclusione che pretendono di raggiungere e io questa critica, diciamo così, del Professore Magnani la condivido e quindi traggio questa prima conclusione e cioè che non c'è dimostrazione epidemiologica che i soggetti più esposti o esposti abbiano una latenza maggiore o minore rispetto ai soggetti non esposti, va bene? Eventualmente ci si deve allora affidare all'altro aspetto della tesi che lui ha evocato, ricordando anche l'intervento del Professore Pito che fa riferimento... sostenuta dal Professore Magnani, io invece sosterrò la tesi contraria, l'anticipo, che c'è un'equivalenza tra aumento del tasso di incidenza e anticipazione della malattia che sono la stessa cosa, io invece farò una discussione e una, diciamo così, breve esposizione per indicare che questa tesi è errata. In particolare la mia conclusione è che questa

tesi, cioè la presenza contemporanea, questa equivalenza tra tasso di incidenza e anticipazione dello sviluppo di malattia è una tesi non dimostrata, non c'è questa dimostrazione di presenza contemporanea né nel testo della consulenza, io ho letto il testo della consulenza, né facendo riferimento a voci bibliografiche di letteratura, non sono citate voci bibliografiche di letteratura, non c'è una dimostrazione a livello epidemiologico e oggi la presentazione del Professore Magnani si è svolta a questo livello, tanto meno c'è una dimostrazione a livello del singolo caso o del singolo individuo, anche perché e questo è evidente a tutti, l'anticipazione non si può osservare. Allora, provo a spiegare, utilizzando un grafico che il Professore Magnani ha presentato nella sua consulenza, questi argomenti che ho anticipato, il grafico è di questo tipo, il grafico è l'applicazione di una formula teorica, è una figura inventata, ma serve a capire, diciamo così, l'argomento che sto introducendo, quindi non c'è nessuno studio epidemiologico che ha prodotto una curva fatta così, ma assomigliano e in particolare questa curva è perché si è applicata matematicamente, la formula che il Professore Magnani in un modo leggermente diverso, ma in buona sostanza analoga, ha presentato. La figura mostra la variazione dell'incidenza o della mortalità nel corso di un periodo di osservazione predeterminato, qui pare a 60 anni, ma non è importante, con quattro livelli di esposizioni espressi dalla durata, ma anche qui la durata non è la chiave importante e le curve che

salgono meno rapidamente, fanno riferimento a valori di esposizione più bassi, le curve che salgono più rapidamente, fanno riferimento a valori di esposizioni più alti, quindi semplificando la figura per ragionare, la curva blu della slide 18 rappresenta la curva, diciamo, degli esposti o dei più esposti e la curva rossa più bassa rappresenta la curva dei meno esposti, la curva di che cosa? Questo è il punto, la curva della incidenza, quindi siamo di fronte a una grandezza epidemiologica, non ci sono casi qua, non è che i blu sono i casi più esposti, i rossi sono i casi meno esposti, non ci sono casi qua dentro, questa è una grandezza epidemiologica, è il tasso di incidenza, ovvero di mortalità, la cosa è analoga, nella popolazione dei più esposti o degli esposti e nella popolazione dei meno esposti.

Allora cosa ci dice la figura. Possiamo fare due tipologie di letture, la prima, leggere la figura in verticale a parità di latenza, ho messo la latenza sull'asse delle ascisse. Allora, lettura verticale a parità di latenza, a maggiore esposizione al fattore di rischio corrisponde una incidenza o una mortalità maggiore, lo vediamo facilmente, la curva... la linea nera verticale tra A e B rappresenta l'aumento di incidenza, ma possiamo fare anche una lettura orizzontale, cioè a parità di incidenza, la lettura orizzontale ci fa dire che lo stesso tasso di incidenza viene raggiunto prima, ecco perché si parla spesso di anticipazione perché viene raggiunto prima dal gruppo maggiormente esposto rispetto a quando sarebbe raggiunto dal gruppo meno

esposto, quindi anticipazione vuol dire che il tasso di incidenza, la diapositiva 22 lo fa vedere con la linea nera, lo stesso tasso di incidenza, i due, viene raggiunto nel punto C, quindi prima, anticipatamente dal gruppo degli esposti o dei più esposti e dopo dal gruppo dei non esposti, quindi leggendo in verticale a maggiore esposizione, a parità di tempo c'è maggiore frequenza di casi negli esposti, letto in orizzontale, lo stesso tasso di incidenza nel gruppo degli esposti arriva prima rispetto al gruppo dei non esposti, sono due concetti meramente, questo voglio che sia chiaro, ed esclusivamente epidemiologici, cioè riguardano gruppi di popolazione, maggiore frequenza verticale, anticipazione orizzontale, il grafico non dice assolutamente nulla di casi individuali, non solo, ma o facciamo la lettura verticale e allora, diciamo, c'è più frequenza o facciamo la lettura orizzontale e allora diciamo, lo stesso tasso di incidenza lo raggiungiamo prima, non possiamo fare contemporaneamente le stesse letture, contemporaneamente non possiamo arrivare nel punto B e nel punto C o accettiamo la prima spiegazione, una spiegazione, l'aumento di incidenza per dire che l'esposizione fa qualcosa o accettiamo la seconda, per dire che lo stesso tasso di incidenza si raggiunge prima e la cosa interessante è che l'affermazione di Peto ha proprio a che fare con questo e dice "con l'epidemiologia non possiamo decidere quale delle due, non possiamo fare nessuna analisi statistica adeguata, anche in condizione di studi perfetti" senza errori,

distorsioni, per dire che vale la prima spiegazione distinta, ovvero la seconda, quindi la mia affermazione è che non c'è la presenza contemporanea di questi fenomeni, ma uno o l'altro e, non solo, sono entrambi esclusivamente concetti epidemiologici, non hanno a che fare con la capacità del fattore di rischio di accelerare la verifica del singolo caso. Questa è, diciamo così, il ragionamento fondamentale ed è il motivo per cui mi discosto dalla interpretazione che ha proposto in precedenza...

RESP. CIVILE BELL - Ci può leggere... può tornare alla slide precedente perché mi sembra importante il passaggio successivo, cioè che cosa esprime quella riga orizzontale che abbiamo visto prima?

CONSULENTE ZOCCHETTI - La riga orizzontale rappresenta...

RESP. CIVILE BELL - La mia domanda è questa. Esprime in qualche modo l'idea che i singoli casi sarebbero accelerati?

CONSULENTE ZOCCHETTI - No. La fase precedente dice che questa idea di...

GIUDICE - Avvocato normalmente noi gestiamo il diritto, ma è stato molto chiaro, qualcosina abbiamo capito, poi se vuole possiamo anche ripeterlo il concetto, ma mi sembrava che lo avesse chiarito, poi...

CONSULENTE ZOCCHETTI - La prima fase ridice questa idea, cioè, abbiamo parlato di anticipazione, ma questa anticipazione non ha nulla a che fare con l'eventuale accelerazione, ammesso che ci sia, non lo sappiamo, del fenomeno biologico nel singolo caso, allora la riga orizzontale rappresenta semplicemente l'idea che lo

stesso tasso di incidenza viene raggiunto negli esposti prima e nei meno esposti o nei non esposti, dopo, ecco, perché anticipazione e ho proprio distinto la parola, anziché accelerazione perché l'accelerazione evocava come lo sviluppo di un processo biologico che succede magari più velocemente, ovvero più lentamente, non c'entra nulla.

RESP. CIVILE BELL - La mia domanda è questa. I dati epidemiologici e lei è un epidemiologo, quindi chi meglio di lei può rispondere a questa domanda, sono in grado di identificare l'esistenza non dell'anticipazione, ma dell'accelerazione inteso come l'accelerazione del processo biologico.

CONSULENTE ZOCCHETTI - Non c'è nessuna indagine epidemiologica che io conosca che abbia indicato la presenza di un fenomeno... abbia indicato, quantificato, valutato, non semplicemente ipotizzato, l'esistenza di un fenomeno di accelerazione se facciamo riferimento all'accelerazione come l'ho intesa adesso, vale a dire riferita all'accelerazione del processo biologico all'interno di singoli casi.

RESP. CIVILE BELL - Perfetto. E quindi di che cosa avremmo bisogno per capire... se l'epidemiologia non è in grado di dircelo, a che cosa dobbiamo guardare per rispondere a questa domanda? Chi è che può dirci se esiste o no l'accelerazione, detto in soldoni.

CONSULENTE ZOCCHETTI - Allora, gli epidemiologi, diciamo, più astuti hanno fatto questo tipo di proposta, prendo l'esempio di uno dei più noti che è il Professore Greenland, americano e dice "i dati epidemiologici non

sono in grado di distinguere i casi accelerati da quelli non accelerati, l'unica strada per stimare la proporzione relativa di casi accelerati" rispetto ai non accelerati è quella di ipotizzare un modello biologico specifico per il processo che porta alla malattia" cioè passo la palla, anzi lui l'ha lanciata prima di me, a questo punto, a chi prima di me ha parlato del modello biologico, quindi al Professore Moretto e al Professore Dragani che hanno indicato qual è la strada, sempre Greenland ancora, però qui, vabè, insomma, ne basta una di citazione per fare capire qual è il concetto, solo informazioni sui meccanismi biologici permettono di indicare, suggerire, valutare se ci sono eventualmente fenomeni di accelerazione ovvero non ci sono fenomeni di accelerazione.

RESP. CIVILE BELL - Ho un'ultima domanda. È stato evocato in più occasioni dal Professore Magnani in precedenza, Berry. Berry nel 2007 ha scritto un articolo che viene tra l'altro citato nella consulenza del Professore Magnani e che si legge nella consulenza, secondo il Professore Magnani, consentirebbe di, in qualche modo... perché dice l'accelerazione non è osservabile, ma sarebbe calcolabile teoricamente, la mia domanda è questa. Vorrei che lei svolgesse delle brevissime osservazioni sullo studio di Berry perché quello che chiedo è se l'epidemiologia non è in grado di dimostrare resistenza dell'accelerazione, il modello di Berry è invece in qualche modo in grado di colmare questo gap conoscitivo, sì o no? Il modello di Berry dice qualcosa in merito all'esistenza o meno

dell'accelerazione?

CONSULENTE ZOCCHETTI - Allora, anticipo la risposta sintetica che poi è argomento. Berry non dimostra nessuna presenza di nessuna accelerazione, Berry assume che ci sia un'anticipazione dell'incidenza e va a calcolare quanto potrebbe essere in termini di anni questa anticipazione dell'incidenza. Bene, allora dobbiamo partire da una considerazione di base che è... l'ho già anticipata prima, l'ho ripetuta, ma l'affermazione è contenuta nella relazione del Professore Magnani ed è che l'anticipazione non è osservabile. Allora, il superamento che la relazione cerca di fare attraverso il modello e le formule di Berry, non le riprendo, sono ampiamente descritte nella relazione, io non ho obiezione alle formule di Berry che sono state presentate, però secondo la tesi del Professore... della relazione del Professore Magnani, non è osservabile, ma sarebbe calcolabile teoricamente. Allora, proprio su questo argomento io ho recentemente pubblicato un lavoro a fine del 2015 è l'unico lavoro sul mesotelioma, l'unico, quindi non ci sono altre pubblicazioni sul mesotelioma e sul modello di Berry. Io ho fatto una serie di critiche all'applicazione di questo modello, ma siccome sono pubblicate non le ripeto, sono critiche tecniche, ovviamente, quindi si potranno rileggere, ma riassumo, diciamo così, la sostanza del mio pensiero e del messaggio. La sostanza è questa.

Berry non si pone l'obiettivo di verificare se c'è un'accelerazione, ma Berry parte dal principio, quindi

assume che l'accelerazione c'è nei dati, la assume. Basta guardare, diciamo così, le sue formule, dalla formula si capisce che nel momento in cui, come non va a provare che c'è l'accelerazione, ma la assume come formula, adesso qui è un'espressione matematica, quindi è chiaro. Non solo, il modello di Berry utilizza dei dati epidemiologici che abbiamo visto nella spiegazione che ho fatto prima, sono incapaci di dare prova dell'accelerazione. Lasciamo stare il fatto che il modello di Berry è stato proposto per il tumore del polmone, mi sembrerebbe minore come critica, io l'ho applicata al mesotelioma evidenziando i problemi, diciamo, problemi che peraltro, almeno alcuni, già dal Professore Magnani erano stati evidenziati in precedenza, ma che non sono questo il punto cruciale, il punto cruciale è il contenuto stesso dell'articolo di Berry, lo riporto attraverso questa frase, Berry conclude la prima fase della discussione, conclude e dice "i risultati che io ho proposto si riferiscono a gruppi di individui" poi dice "qualcheduno ha cercato di capire se si può passare dai gruppi ai casi singoli" Berry sempre "ma io non voglio entrare in questo dibattito se non" è importante "per notare che in questa situazione le uniche opzioni sembrano due e cioè, o riferirsi a effetti sul gruppo e quindi trattare ogni singolo soggetto come un individuo medio del gruppo oppure il problema è irresolvibile, non ha soluzione" quindi è Berry stesso che dà il modo con cui deve essere letto il suo risultato e il suo risultato è quello che io ho letto in precedenza e cioè l'incidenza

in una popolazione di soggetti più esposti, avviene... la stessa incidenza avviene prima rispetto a un gruppo di soggetti di non esposti, l'accelerazione non è nemmeno... l'accelerazione nel senso dell'accelerazione del singolo caso di patologia non è nemmeno evocabile da questo punto di vista, bastava una lettura, diciamo così, completa dell'articolo di Berry per capire lo spirito con cui l'articolo stesso è stato scritto, direi che se si possono dire forse delle altre cose, però in buona sostanza tanto per intenderci, né attraverso i dati epidemiologici, né attraverso la formula di Berry si possono distinguere i casi accelerati da quelli non accelerati, attraverso l'epidemiologia non si può verificare l'esistenza dell'effetto acceleratore, ben che meno attraverso il modello di Berry perché lo ha assunto per principio e allora cos'altro serve e me l'ha fatto anticipare l'Avvocato con la domanda che mi ha fatto in precedenza.

RESP. CIVILE BELL - Non ho altre domande, grazie.

GIUDICE - Controesame? Pubblico Ministero nulla. Parti civili, nulla, difese, altre difese? Nulla. Facciamo come prima, che così introduciamo il dialogo. Prego Professore Magnani.

CONSULENTE MAGNANI - Io faccio una domanda un attimo provocatoria legata proprio alla pregressa esperienza nell'osservatorio epidemiologico. Uno dei cardini oggi della medicina (inc.) è il confronto tra gruppi di soggetti trattati in modo diversi secondo protocolli

clinici, considerati eccetera... sulla base di questo decidiamo che antibiotico dare, che chemioterapico dare per il singolo nuovo paziente, tu dici che è tutto da buttar via?

GIUDICE - Usiamo il lei perché non è dibattito scientifico, siamo in un processo, in più...

CONSULENTE MAGNANI - Scusate, lei dice che è tutto da buttar via?

GIUDICE - Però il discorso, mi perdoni, l'intervento non è... non può essere formulato così, Professore, lei deve contestare, non fare le domande perché non è un...

CONSULENTE MAGNANI - Chiedo scusa.

GIUDICE - Allora, lei osserva, parte dal suo presupposto e arriva alla critica.

CONSULENTE MAGNANI - Posso riformulare la domanda?

GIUDICE - Non è una domanda, lei deve contestare...

CONSULENTE MAGNANI - Scusate, l'osservazione.

GIUDICE - Okay, una osservazione, okay? Capisco, ma inquadriamo in quello che stiamo facendo oggi.

CONSULENTE MAGNANI - Chiedo scusa.

GIUDICE - Prego.

CONSULENTE MAGNANI - Io, se mi è consentito, ho due osservazioni alla presentazione del Dottor Zocchetti. La prima... sono entrambi presentazioni di tipo logico perché partiamo dalla medesima interpretazione dei dati e dalle medesime interpretazioni di dati epidemiologici, le due osservazioni di tipo logico riguardano la prima, il passaggio dalle valutazioni effettuate su gruppi di soggetti alle valutazioni che poi devono essere fatte su singoli soggetti, il Dottor

Zocchetti, se ho capito bene, nega questa possibilità e io mi chiedo cosa si può fare di tutto il corpo di valutazione della buona pratica clinica che si basa sulla decisione terapeutica individuale, non secondo il giudizio arbitrario e l'esperienza del singolo clinico, ma secondo la lettura e la presentazione a singolo individuo delle conclusioni di studi fatti proprio sul confronto di gruppi di soggetti cosiddetti (inc.) clinici. La seconda osservazione...

GIUDICE - No, ci fermiamo qua, poi se la segni così...

CONSULENTE MAGNANI - È già segnata.

GIUDICE - È tutto in funzione nostro, non vostro, la logica va proprio cambiata. Prego. Non è così? Prego.

CONSULENTE ZOCCHETTI - Allora, per quanto riguarda il problema del passaggio dal gruppo al singolo, proprio in quel lavoro che ho fatto sulla... a commento dello studio di Berry, c'è un lungo insieme di citazioni e di osservazioni, io discuto proprio la difficoltà del passaggio dall'osservazione epidemiologica sul gruppo all'osservazione epidemiologica sul singolo e qui ci sono una lunga serie di citazioni proprio di epidemiologi che riguardano il tema dell'anticipazione, non stiamo parlando in astratto di come si può passare dai dati epidemiologici ai dati singoli in qualsiasi contesto, qui stiamo parlando del mesotelioma e dell'anticipazione degli eventi, dell'accelerazione dei singoli casi, non c'è nessuna evidenza, non c'è nessuno studio, non c'è nessuna indicazione in letteratura che permette di fare questo passaggio se non un lungo elenco di osservazioni critiche di autori vari che,

appunto, essendo riportati in questo articolo che è pubblico, evito di citare direttamente, ma sono epidemiologi importanti noti, vanno da Peto, Alen, Greenland, Robins, il Professore Magnani le ha lette queste cose, che fanno vedere come senza avere in testa un modello biologico non è possibile trasferire quella conoscenza epidemiologica a questo tipo di problema.

GIUDICE - Bene, direi che questo argomento è proprio un modo diverso di vedere le applicazioni. Seconda sua osservazione?

CONSULENTE MAGNANI - La seconda osservazione sempre di tipo logico, riguarda l'osservazione su cui concordiamo del fatto che alla variazione dell'esposizione corrispondono due curve che possiamo leggere o in orizzontale o in verticale, se le leggiamo in verticale, leggiamo che due gruppi di soggetti a diversa esposizione avranno allo stesso tempo due frequenze di patologia diverse, se le leggiamo in orizzontale, leggiamo che la stessa frequenza di patologia viene raggiunta prima, su questo concordiamo, ma la conclusione logica, è vero, noi non siamo in condizioni, per ovvi motivi, di fare l'esperimento di riesporre gli stessi soggetti a due livelli di esposizione diversi. Possiamo nel contesto di laboratorio esporre due gruppi di animali di laboratorio eccetera, però anche su questo ci sono dei problemi perché dovremmo avere tutti gli animali che si ammalano della stessa malattia. Se questo, ovviamente, non è raggiungibile, non è possibile, dobbiamo stare in un ambito di interpretazione logica di quello che

vediamo, l'interpretazione logica mia su cui magari chiederei il commento del Dottor Zocchetti è che sembra delle due alternative, gli stessi soggetti che si sarebbero ammalati ai livelli di esposizione inferiori, si ammalano anche ai livelli di esposizione superiori, ma lo fanno prima e si aggiungono dei nuovi soggetti che non si sarebbero ammalati ai livelli di esposizione inferiori, ma si ammalano dopo, però nell'ambito della visibilità del nostro studio, si ammalano dopo, ma si ammalano e sono quelli che si aggiungono e determinano la frequenza più alta, l'interpretazione del Dottor Zocchetti su questo, qual è?

CONSULENTE ZOCCHETTI - Allora, l'interpretazione che il Professore Magnani ha suggerito in questo momento è uno fra i tantissimi modelli causali che ci possono essere dietro a questo insieme di fenomeni, uno, ma i modelli causali sono molti e diversi e proprio Greenland, affrontando questo argomento, fa questa osservazione, i dati sull'incidenza saranno sempre compatibili con una vasta gamma di sottostanti meccanismi causali, anche quando i dati non sono... non contengono errori ed è solo la conoscenza del modello biologico che può far scegliere fra un tipo di modello causale rispetto ad un altro, è l'idea di Berry, cioè Berry dice "io assumo che ci sia l'accelerazione, avendo assunto, la calcolo" e io mi domando ma è vero che c'è? Se c'è quel calcolo mi va bene, se ci fosse quel calcolo epidemiologico che lui ha fatto, mi potrebbe andar bene, ma se non c'è...

GIUDICE - Mi perdoni, non ripetiamo i concetti ovvi, era solo una replica. Quindi se ho ben capito, quando lei ha

detto che non si possono leggere contemporaneamente la linea verticale, la linea... in realtà adesso è che in realtà quella lettura che ne da il Professore Magnani è una delle possibili, non è che non si possono leggere, ho capito bene?

CONSULENTE ZOCCHETTI - Allora...

GIUDICE - No, non ho capito. Quando fate le repliche... perché lei aveva censurato, no, la doppia lettura, adesso il Professore le ha detto ma dal punto di vista logico la mia lettura ci può stare e mi pare che lei... perché poi io sono una molto concreta, mi pare che lei abbia detto non è che è sbagliata assolutamente, è una delle molteplici letture che ci possono stare dietro, cioè espressioni, origini, causali, spiegazioni causali possono... o no? Non è giusta questa sintesi? Allora spieghi, perché lei ha detto la duplice lettura che ne da in senso verticale e in senso orizzontale è scorretta, quindi no, è una delle possibili, ma è scorretta.

CONSULENTE ZOCCHETTI - Sì. Allora, preciso che se ci fosse un modello biologico che ci dice che contemporaneamente succede un aumento di frequenza e un'anticipazione, quella potrebbe essere una lettura che corrisponde a quel tipo di modello biologico che non c'è, non c'è...

GIUDICE - Abbiamo capito, ho capito, adesso le tolgo la parola. Quindi abbiamo capito qual è la natura della sua critica. Ci sono altre osservazioni? No, grazie. Si può accomodare.

RESP.CIVILE BELL

RESP. CIVILE BELL - Mi scusi, posso fare una domanda a valle di questo...

GIUDICE - Certamente, prego.

RESP. CIVILE BELL - Mi scusi Dottor Zocchetti...

GIUDICE - (Fuori microfono) (inc.)

RESP. CIVILE BELL - No, no, assolutamente, infatti faccio un esempio davvero semplicissimo, cioè io immagino, utilizzando tutto questo grafico, immaginiamo che, come dire, cercando (inc.) in ogni modo nel caso concreto, considerato che i soggetti meno esposti, consideriamo di seguire queste due popolazioni per 20 anni, quindi alla fine dei 20 anni noi abbiamo 10 casi di malattia tra soggetti più esposti e poniamo caso cinque casi di malattia tra soggetti meno esposti, quindi i soggetti più esposti raggiungono quel tasso di incidenza del 10 per cento, o più velocemente in 20 anni, mentre chissà quanto ci metterebbe la popolazione meno esposta. La mia domanda è questa. Ora, questo dato, cioè il dato in cui la popolazione dei più esposti raggiunge più velocemente quel tasso di incidenza rispetto alla popolazione dei meno esposti, ci dice qualcosa dei tempi singoli con cui i singoli soggetti hanno fatto la malattia, perché quello che mi chiedo, quello che volevo capire era, visto che qua si tratta di cercare di capire che cosa ci dice quel grafico sull'accelerazione dei casi, ma anche a livello di gruppo, cioè a livello di gruppo, parlare di... per questo che lei parlava della distinzione tra anticipazione e accelerazione, è possibile, per esempio, che cinque casi che io osservo nella

popolazione di meno esposti abbiano avuto dei tempi di sviluppo della singola malattia addirittura più brevi e quindi accelerati rispetto... è compatibile, dico, sarebbe astrattamente compatibile questa ipotesi?

CONSULENTE ZOCCHETTI - Esattamente come l'ipotesi opposta.

RESP. CIVILE BELL - O come una parità di velocità?

CONSULENTE ZOCCHETTI - Esattamente.

RESP. CIVILE BELL - Quindi la velocità con cui i singoli fanno la malattia è del tutto irrilevante rispetto a questo grafico qui?

CONSULENTE ZOCCHETTI - Esatto.

GIUDICE - Abbiamo terminato ora? Perfetto, grazie. Si accomodi pure.

Esaurite le domande, il consulente viene congedato.

GIUDICE - Proseguiamo con? La relazione viene depositata anche questa lunedì. Proseguiamo con? C'è qualcun altro? Prego.

RESP. CIVILE BELL - Signor Giudice, scusi, rinunciamo al Professore Garboino formalmente.

GIUDICE - Signori, cortesemente, tutte le parti sono pregate di stare in silenzio perché ognuno ci mette una parola e arriviamo a 40 parole, grazie, poi finita l'udienza... se ho capito bene nel grafico che mi avete... cioè nel foglio manoscritto che mi avete dato, Richard Doro va nel 02 maggio, è giusto? Perché è messo in mezzo a mano... ah, scusate, l'abbiamo fatto, quindi la prossima settimana cominciamo il 02 maggio da Pira. Bene, oggi abbiamo finito, buona serata e grazie.

(Esito: Rinvio al 02/05/2016)

Il presente verbale, prima dell'upload a Portale Giustizia per la documentazione e certificazione finale del computo dei caratteri, risulta composto da un numero parziale di caratteri incluso gli spazi pari a: 196335

Il presente verbale è stato redatto a cura di:
Operatori Fonici e Trascrittori Società Cooperativa a r.l.

L'ausiliario tecnico: SIG.NA P.BRAZZALE

Il redattore: OPERATORE OFT

OPERATORE OFT
