

c - le fibre di amianto sono anche in grado di interferire con numerose vie di comunicazione intra- ed inter-cellulari importanti nella regolazione del ciclo cellulare, in quanto determinano l'equilibrio tra stimoli positivi ed inibitori della replicazione cellulare, o la capacità di risposta della cellula a questi stimoli;

d - infine, l'amianto produce direttamente stimoli proliferativi all'interno della cellula bersaglio, interagendo con svariati recettori, con conseguente aumento della velocità di divisione cellulare e riduzione dell'apoptosi e della differenziazione. La flogosi cronica dovuta all'amianto costituisce un indubbio stimolo proliferativo, la cui importanza viene evidenziata anche in una recente revisione di letteratura sul ruolo della flogosi nella cancerogenesi in generale.

Se dunque l'amianto è in grado di agire su diverse fasi del processo di cancerogenesi, è da attendersi - rilevano sin da subito i consulenti del PM - che l'incidenza dei tumori dovuti all'esposizione aumenti con il suo protrarsi e con l'aumento della sua intensità; pertanto, non vi è base razionale per escludere che esposizioni tardive contribuiscano alla malattia, sia nel caso del tumore polmonare sia nel caso del mesotelioma.

Il prof. ██████████, consulente di ██████████ e ██████████, osserva che la teoria multi- stadio, elaborata 60 anni or sono, è inadeguata a spiegare i processi di cancerogenesi (v. consulenza ██████████ dep. 13-3-13 p. 68), tuttavia non indica studi scientifici condivisi che pongano in dubbio l'affermazione del prof. ██████████ secondo cui il modello multistadio "non è oggi argomento di discussione, e' un punto di vista su la ricerca scientifica in ambito oncologico e' concorde" (trascr. ud. 4 p. 90).

Il consulente ██████████ contesta altresì la definizione dell'amianto come "cancerogeno completo" capace di influenzare le fasi di iniziazione e progressione della patologia neoplastica, sostenendo che le pubblicazioni che si esprimono in tal senso contengono "citazioni di seconda mano" e che la monografia IARC contiene "un elenco alla rinfusa delle osservazioni in vitro, alcune caratteristiche proprie di ogni cellula neoplastica, e certe nozioni di tossicocinetica che nulla hanno a che vedere con un quadro meccanicistico coerente di genesi del mesotelioma; sempre alla rinfusa questi elementi vengono poi associati a tipi di cancro diversi per organo e per tessuto" (cons. prof. ██████████ dep. 13-3-13, p. 69).

Tuttavia, come sottolineato nella memoria depositata dalla parte civile Inail all'udienza del 29-4-13, il prof. ██████ si limita a criticare le conclusioni cui giunge lo IARC - organismo internazionale, facente parte dell'organizzazione mondiale della sanità, che detta le linee guida sulla classificazione del rischio relativo ai tumori di agenti chimici e fisici - ma non indica alcun dato di letteratura scientifica che ne smentisca la fondatezza.

7.2.2) Evidenziate le caratteristiche del processo di cancerogenesi, i consulenti del PM affrontano il tema relativo all'**evoluzione biologica dei tumori ed al tempo per il loro sviluppo** (cons. ██████ pp. 19 e ss.; trascr. ud. 4 p. 95 e ss.)

Una volta completati il processo della cd "induzione neoplastica", che comprende iniziazione e promozione fino a quando il tumore è presente con caratteristiche biologiche di progressività ed irreversibilità (v. cons. ██████ dep. 26-10-06 p.31), le cellule tumorali sono in grado di replicarsi in modo incontrollato, non più soggette agli stimoli limitanti da parte dei tessuti e delle cellule circostanti. Inizia quindi la cd **fase preclinica o latenza propriamente detta**: il tumore è presente, ma, non avendo raggiunto dimensioni sufficienti a causare segni o sintomi, non è diagnosticato, salvo che si proceda a speciali indagini, per esempio nel contesto di un programma di screening.

La fase di latenza propriamente detta non va confusa con quella che in ambito clinico ed epidemiologico viene definita "**latenza convenzionale**", con riferimento al tempo intercorrente tra l'inizio dell'esposizione e la diagnosi del tumore.

Vi è accordo tra i consulenti nel senso che le esposizioni occorse durante la fase preclinica sono prive di rilevanza nell'eziologia del tumore (v. supplemento ct ██████ dep. ud. 14-3-13; esame dott. ██████ in trascr. ud. 5, pp. 34-35 "*gli ultimi dieci anni di esposizione possono sicuramente essere esclusi, gli ultimi dieci anni prima della diagnosi, voglio dire, perché questo è il periodo minimo noto di durata del periodo di latenza clinica del mesotelioma... tutto ciò che avviene dopo l'induzione non è più considerato come causale*").

Dato atto dell'impossibilità di compiere osservazioni dirette sulla durata della fase di induzione e della fase preclinica, i dott. ██████ e ██████ rilevano che è possibile stimare la durata della fase preclinica sulla base della velocità di sviluppo del tumore durante la fase clinica, assumendo che tale velocità sia costante durante lo sviluppo della

neoplasia (cons. cit. pp. 23 e ss.; la sostanziale costanza della velocità di crescita di un tumore maligno solido, almeno fino alle fasi più clinicamente avanzate del suo sviluppo e' – secondo [redacted] – uno degli assunti di fondo dell'oncologia; v. grafico pagg. 23 cons. cit.)

Con riferimento al tumore polmonare, i consulenti si richiamano agli studi di Bach, evidenziando che (trascr. ud. 4, p. 97):

- la progressione della moltiplicazione cellulare e' geometrica nel senso che da una cellula madre ne derivano due, che diventano quattro alla seconda duplicazione, otto alla terza e così via;

- il tempo di raddoppio stimato da Bach in 40-70 giorni e' coerente coi precedenti lavori di rassegna (v. tabella riportata a pag. 25 cons. [redacted]);

- tenuto conto del numero di duplicazioni cellulari necessarie per raggiungere una lesione clinicamente riconoscibile, la durata della fase pre-clinica va da 3,8 a 6,2 anni.

Con riferimento al mesotelioma, i consulenti rilevano anzitutto che le conoscenze disponibili definiscono rigorosamente le caratteristiche temporali della storia naturale del mesotelioma maligno, ovvero:

- una sopravvivenza mediamente molto breve dal momento della diagnosi,

- un intervallo di tempo dall'inizio dell'esposizione all'agente causale fino alla manifestazione clinica del tumore frequentemente lungo (anche 40 anni dall'inizio dell'esposizione).

Non sono noti criteri clinico-patologici per collocare nel tempo l'insorgenza biologica di un mesotelioma, cioè il "momento" in cui il processo neoplastico a livello cellulare è da considerare instaurato, progressivo e irreversibile.

E' possibile, tuttavia, definire un plausibile arco di tempo al cui interno collocare l'insorgenza biologica: sono eccezionali le segnalazioni in letteratura di casi di mesotelioma con latenza convenzionale (comprensiva di tutta la fase dell'induzione che precede l'insorgenza della patologia e della fase preclinica) inferiore a 10 anni dall'inizio dell'esposizione; sono invece rari, ma non eccezionali, i casi con latenza compresa tra 10 e 20 anni; dopo 20 anni dall'inizio dell'esposizione l'incidenza di mesotelioma diviene sostanziale.

I consulenti del PM segnalano che diversi autori (Newhouse e Berry, 1976; Peto et al, 1982; HEI, 1991) e la conferenza di consenso di Helsinki (Tossavainen, 1997) hanno suggerito di considerare una latenza

convenzionale minima di 10 anni dalla prima esposizione per il mesotelioma; in tal modo l'insorgenza biologica di questo tipo di tumore verrebbe collocata in prima approssimazione tra 10 e 20 anni prima della diagnosi clinica (cons. cit. p. 26 e ss.).

Alcuni autori, segnatamente Friberg e Mattson (1997), osservano che si può seguire un'altra strada al fine verificare se vi sia una convergenza di indicazioni con le osservazioni sopra riportate, in particolare valutando la velocità di reduplicazione del tumore durante la sua fase osservabile e estrapolandola a quella preclinica.

Rilevano peraltro i consulenti che l'applicazione di tale criterio di valutazione è limitata, poiché non sono state pubblicate osservazioni dirette sul tempo di reduplicazione dei mesoteliomi durante la loro fase clinica di sviluppo. Nel caso dei mesoteliomi, infatti, la valutazione quantitativa della massa tumorale è resa ardua dal fatto che si tratta di lesioni a simmetria nemmeno approssimativamente sferica.

Un solo studio (Greengard O et al. *Enzyme pathology of human mesotheliomas*. JNCI 1987;78:617-622) ha tentato una stima indiretta del tempo di reduplicazione, giungendo ad individuare la velocità di duplicazione in 275 giorni, corrispondenti a circa 22 anni di fase preclinica.

Tale studio - a giudizio dei consulenti del Pm - non fornisce una stima attendibile, in quanto:

- lo studio riguarda una serie molto piccola di casi, costituita solo da 16 soggetti;
- una proporzione inusualmente elevata di pazienti (7 su 16) aveva un mesotelioma di tipo ben differenziato, una forma a sviluppo torpido che è estremamente rara (ben meno dell'1% dei casi registrati in Piemonte dal 1990 al 2009);
- l'aumento di massa del tumore non era valutato direttamente, ma era calcolato in base alla concentrazione plasmatica di un indicatore, la tirosinasi (TK);
- la relazione dose-effetto tra concentrazione di TK e massa tumorale era stata ricavata in un precedente studio che non riguardava i mesoteliomi, ma i tumori polmonari.

In mancanza di osservazioni dirette attendibili - suggeriscono i consulenti [redacted] e [redacted] - si può valutare la cinetica di sviluppo di una neoplasia attraverso lo studio della sopravvivenza dei pazienti.

I mesoteliomi, sia pleurici che peritoneali, sono tra le forme più aggressive di tumore solido. Nel complesso degli studi di popolazione

finora pubblicati, i tempi di sopravvivenza mediana si collocano tra 6 e 10 mesi, con forte coerenza dei risultati nei diversi studi. Nel più ampio lavoro finora pubblicato, che includeva oltre 4000 casi, i tempi di sopravvivenza del mesotelioma maligno della pleura in un'epoca in cui non erano ancora disponibili trattamenti chemioterapici in grado di rallentare la progressione (Montanaro F et al. *Survival of pleural malignant mesothelioma in Italy: A population-based study*. Int J Cancer. 2009;124:201-207) erano di almeno 9,8 mesi nel 50% dei casi e di almeno 24 mesi nel 20% circa (il 18%, esattamente).

Siccome la letalità dei mesoteliomi è dovuta principalmente alla loro crescita locale, con costrizione o infiltrazione delle strutture vitali del torace o dell'addome, il quadro generale è incompatibile con l'ipotesi che la loro velocità di accrescimento sia bassa. Assumendo che 5 cicli di divisione cellulare intercorrano tra diagnosi e decesso, ogni ciclo della fase clinica durerebbe al massimo 60 giorni nel 50% dei casi e al massimo 146 giorni nell'80% dei casi. Assumendo inoltre che la velocità di duplicazione sia rimasta costante, la corrispondente durata dalla fase pre-clinica (latenza propriamente detta) si protrarrebbe al massimo fino 5,75 anni nel 50% dei casi; comunque l'80% di tutti i casi arriverebbe alla diagnosi entro un tempo inferiore ai 15 anni (v. ct [redacted] p. 29 in cui si afferma che nell'80% dei casi si arriverebbe alla diagnosi "entro 14 anni" e supplemento ct dep. ud. 14-3-13 in cui si ribadisce che la durata della fase preclinica, stimata in base alla velocità di crescita del tumore durante la sua evoluzione clinica, è "comunque inferiore a 15 anni nell'80% circa").

Anche seguendo tale criterio, l'insorgenza biologica del mesotelioma pleurico verrebbe a collocarsi in un arco di tempo compreso tra circa 6 e 20 anni prima della diagnosi clinica, con la quasi totalità di casi in cui l'insorgenza della patologia si colloca non oltre 15 anni dalla diagnosi.

Se dunque, come asseriscono i consulenti del Pm, sono prive di rilevanza causale le esposizioni successive al momento in cui il tumore è ormai irreversibile (corrispondente all'inizio della fase preclinica), si deve affermare la rilevanza delle esposizioni che precedono la diagnosi di almeno 15 anni.

Secondo le difese, nel presente procedimento, assume particolare rilievo la determinazione della durata della fase preclinica, poiché, considerando un periodo di latenza propriamente detta pari almeno a vent'anni, si dovrebbe concludere nel senso dell'irrelevanza causale delle

esposizione ad amianto risalenti agli anni 1982-1984 (tesi la cui incidenza risulta diminuita a seguito della modifica della contestazione a carico di ██████, essendo stata la condotta retrodatata al gennaio 1978)

Ed in tal senso si sono espressi i consulenti degli imputati, dott. ██████ e prof. ██████.

In particolare, il dott. ██████ sostiene che, se si accetta l'affermazione che i casi di mesotelioma con latenza compresa fra i 10 e i 20 anni sono rari e diventano sostanziali per latenze superiori a 20 anni, la retrodatazione dovrebbe essere almeno di 20 anni, rilevando che, nel definire empiricamente la data di insorgenza biologica del tumore, non si può utilizzare il periodo minimo al di sopra del quale i casi sono rari, ma si deve utilizzare il periodo minimo al di sopra del quale i casi diventano sostanziali.

Coincidente con il giudizio espresso dal dott. ██████ e' il giudizio del prof. ██████ (trascr. ud. 10, pp. 21 e ss.).

Il prof. ██████ cita lo studio di Lamphear che individua la latenza convenzionale con riferimento ai 1105 casi di mesotelioma (la latenza convenzionale viene calcolata dall'inizio dell'esposizione al momento della morte e non al momento della diagnosi): 5 casi hanno latenza inferiore a 15 anni, 40 casi hanno latenza inferiore a 20 anni, 1065 hanno latenza superiore a vent'anni.

Rileva altresì il prof. ██████ che in uno studio condotto dal prof. ██████ sulla prevalenza dei mesoteliomi nella popolazione residente a ██████ sono stati esclusi dall'indagine epidemiologica i soggetti che avevano avuto residenza in ██████ meno di vent'anni prima della diagnosi: dal che si desume che periodi inferiori a vent'anni prima della diagnosi vengono ritenuti dubbi dal punto di vista della casualità dell'esposizione.

Ma l'assunto dei consulenti della difesa, così argomentato, confonde la latenza propriamente detta con la latenza convenzionale.

Laddove i consulenti del PM riportano che "i casi di mesotelioma con latenza compresa fra i 10 e i 20 anni sono rari e diventano sostanziali per latenze superiori a 20 anni", si riferiscono alla latenza cd convenzionale che, comprendendo il periodo intercorrente tra l'inizio dell'esposizione e la diagnosi di malattia, e' necessariamente superiore alla latenza propriamente detta (periodo che intercorre tra il momento in cui e' completato il processo di induzione neoplastica e la diagnosi di malattia).

Quanto poi allo studio di Lamphear, se ne evidenzia la scarsa significatività ai fini che qui interessano, poiché i 1105 casi esaminati comprendono sia casi di esposizione professionale sia casi di esposizione ambientale (sul punto v. esame ██████, trascr. ud. 10, p. 77).

Ed è lo stesso prof. ██████ a riconoscere che nei casi di esposizione ambientale non è possibile "stimare sul serio quale è il periodo di inizio dell'esposizione" (trascr. ud. 10, p. 79).

Quanto all'individuazione dei soggetti dell'indagine epidemiologica nello studio di ██████, scelti tra i residenti in ██████ da almeno venti anni prima della diagnosi, ancora una volta i venti anni a cui fanno riferimento il prof. ██████ ed il dott. ██████, sono quelli intercorrenti tra l'inizio dell'esposizione e la diagnosi e costituiscono quindi il periodo di latenza convenzionale.

E, contrariamente a quanto vogliono dimostrare i consulenti degli imputati, la selezione effettuata in relazione allo studio di ██████, che ritiene significativo un periodo di vent'anni dall'inizio dell'esposizione, conferma che il periodo di latenza propriamente detta si considera inferiore ai vent'anni.

Al fine di individuare la durata della fase pre-clinica, il prof. ██████ cita anche il lavoro di Greengard (v. retro), osservando che:

- secondo i tempi di reduplicazione individuati da Greengard, il tempo necessario perché da una cellula trasformata in senso neoplastico si sviluppi un tumore di 70 cm<sup>3</sup> corrisponde a 27.1 anni;
- dai dati di un recente lavoro di Liu ed altri, che ha stimato il volume dei mesoteliomi loro sottoposti per valutare il grado di risposta alla terapia, emerge che in 30 pazienti esaminati il volume - prima della terapia - andava da 61 a 2108 cm<sup>3</sup>;
- è fondato dunque ritenere, con alta probabilità logica e scientifica, che mesotelioma manifestatisi clinicamente abbiano dimensioni uguali o superiori a quei 70 cm<sup>3</sup> a cui corrisponde un tempo di latenza vera pari a 27.1 anni.

Tali considerazioni non paiono convincenti in quanto si fondano su uno studio isolato - quello di Greengard - che esamina un numero limitatissimo di soggetti, metà dei quali affetti da un tipo di mesotelioma particolarmente raro (si richiamano i rilievi svolti dai consulenti del PM, ampiamente condivisibili); inoltre lo stesso prof. ██████ dà atto che i casi esaminati da Greengard riguardavano mesoteliomi pleurici e mesoteliomi peritoneali, questi ultimi caratterizzati da latenza tendenzialmente più lunga rispetto agli altri (sul

punto v.esame [REDACTED], trascr. ud. 10, p. 91; nel senso che l'affermazione di Greengard, risalente al 1987, e' affermazione isolata, v. esame [REDACTED], ibidem, p. 82).

Nel corso del dibattimento, il consulente del Pm dott. [REDACTED], preso atto della tesi sostenuta dalle difese, osserva altresì *“noi abbiamo dei modelli sperimentali di crescita tumorale che ci dicono, ad esempio per i tumori solidi, della serie solide, che ci vogliono circa due replicazioni, per avere due replicazioni una cellula tumorale ci mette circa cento giorni. Facendo un'extrapolazione di calcoli successivi, si arriva che più o meno, per avere un tumore solido ovviamente, di circa un grammo, ci vogliono circa trenta reduplicazioni, quindi si arriva sui tre o quattro anni, e questa è la soglia minima per un tumore solido per essere visibile clinicamente. Essendo la crescita di questi tumori una duplicazione, quindi una crescita geometrica, per avere altre... perché il tumore passi dal peso di un grammo ad un peso di chilogrammo occorrono soltanto altri dieci reduplicazioni, praticamente. Se noi prendessimo un periodo di latenza più lungo di dieci/quindici anni, verosimilmente estrapolandolo noi dovremmo arrivare a dei tumori che hanno un peso di un quintale, un quintale e mezzo, assolutamente incompatibili con la vita. Quindi il modello che ci dice che la latenza, per i sarcomatosi, è intorno ai dieci anni e per gli epiteliomorfi intorno ai quindici anni, una latenza vera, è modello basato anche su esami sperimentali. È vero, non fatti sul mesotelioma ma su altri tipi di tumore, ma comunque si possono estrapolare. Quindi non è soltanto un dato epidemiologico ma è anche un dato di plausibilità biologica”* (trascr. ud. 9 p. 52)

7.2.3) Altro tema rilevante ai fini dell'accertamento del nesso causale riguarda **gli aspetti quantitativi della relazione tra esposizione ad amianto e patologie asbesto-correlate.**

Quanto alle patologie non neoplastiche, rilevano i consulenti che sussiste sicuramente una relazione dose-risposta, sia per quanto riguarda la probabilità che insorga la malattia, sia per quanto concerne la gravità della malattia; per esempio, nel caso di esposizione a polveri broncoirritanti *“maggiore e' la dose di esposizione a parità di condizioni personali, piu' grave e' il danno ed e' piu' probabile che insorga il danno”*(esame dott. [REDACTED], trascr. ud. 5 p. 30) ,

Quanto al tumore polmonare, non sussistono dubbi sull'esistenza di una relazione dose risposta tra rischio di neoplasia e dose cumulativa: il rischio relativo di tumore polmonare e' dunque direttamente proporzionale all'esposizione (cons. [redacted] pp. 40 e ss.).

Il gruppo di esperti che ha partecipato alla conferenza di Helsinki nel 1997 ha formulato i seguenti criteri per l'attribuzione del tumore polmonare all'esposizione ad amianto (cd criteri di Helsinki):

- l'esposizione ad amianto aumenta il rischio per tutti i tipi istologici e tutte le localizzazioni di neoplasia polmonare;
- non esiste un effetto di soglia nella cancerogenesi da amianto;
- l'aumento di rischio corrisponde ad esposizioni della durata di 5-10 anni in condizioni di esposizione moderata, ma anche ad esposizioni inferiori all'anno per esposizioni di intensita' elevata;
- relativamente alle misure di concentrazione di fibre o corpuscoli, l'osservazione di 1000 corpuscoli di amianto per grammo di tessuto secco corrisponde ad una probabilita' elevata di esposizione;
- l'asbestosi non e' requisito necessario per lo sviluppo di una neoplasia polmonare.

Quanto alla relazione tra esposizione e mesotelioma pleurico, si profilano tre orientamenti:

- a - i mesoteliomi sono tumori non dipendenti dalla dose e tutti i casi sono provocati da una dose killer (detta anche "trigger dose") molto bassa;
- b - soltanto le dosi accumulate all'inizio della storia di esposizione determinano il mesotelioma, mentre quelle ricevute successivamente non esplicano alcun effetto o tutt'al piu' un effetto trascurabile;
- c - il mesotelioma e' dose-dipendente.

Al fine di individuare quale sia l'orientamento piu' accreditato nella comunita' scientifica, i consulenti del PM danno conto in modo dettagliato ed articolato dei risultati di una revisione della letteratura epidemiologica riguardante la cd. "dose risposta" (cons. [redacted] pp. 47 e ss.).

Tra i pochi studi epidemiologici sull'incidenza di mesotelioma in gruppi di esposti in cui e' possibile stimare quantitativamente il livello di esposizione e valutare l'andamento dell'incidenza in funzione degli indicatori di dose, i consulenti individuano 22 studi nei quali l'esposizione e' stata valutata sulla base della stima della dose correlata ad esposizione esterna (trattasi in genere di dose cumulativa, quantificata a partire da misure di concentrazione di fibre nell'aria dell'ambiente di lavoro o di vita).

Tralasciando lo studio riguardante i minatori di Wittenoom che verrebbe esaminato nel prosieguo, i risultati dell'analisi sono i seguenti (v. tabella 7.2 cons. cit. p. 180):

- per 4 popolazioni i dati pubblicati non permettono una valutazione della relazione dose-risposta;
- in 10 studi è stata osservata proporzionalità tra dose cumulativa e l'incidenza o il rischio relativo al mesotelioma;
- in altri 6 studi sono riportati risultati che depongono nel senso dell'esistenza di una relazione dose-risposta, pur con dei limiti puntualmente evidenziati dai consulenti (cons. cit. p. 51);
- in un solo studio, riguardante gli addetti ad una tessitura di amianto nel Calvados (Francia), l'incidenza non aumenta progressivamente in funzione della dose cumulativa. L'aumento del rischio relativo di mesotelioma si verifica solo nella categoria di massima esposizione cumulativa, senza raggiungere la soglia di significatività statistica.

Osservano i consulenti che tale risultato non è in reale contrapposizione con gli altri che indicano una relazione di proporzionalità tra esposizione cumulativa e mortalità per mesotelioma, tenuto conto che in uno studio relativamente limitato, quale quello in questione, si possono verificare oscillazioni casuali nei risultati e può non essere raggiunta la significatività statistica.

Da questa prima analisi si trae dunque la conclusione che anche per i mesoteliomi vale la regola generale elaborata con riferimento alla categoria dei tumori maligni, secondo cui **la frequenza con cui la neoplasia si manifesta in un gruppo di esposti dipende dalla dose di cancerogeno**, mentre è del tutto indipendente dalla dose l'aggressività della patologia.

Alla medesima conclusione si perviene esaminando altri studi - trattasi di sette studi caso-controllo<sup>1</sup> in cui viene utilizzato come stimatore di dose interna il carico di fibre rilevabile nel tessuto polmonare (v. tabella 7.3 cons. cit. p. 189).

Per quanto riguarda la relazione tra la durata dell'esposizione e l'incidenza o rischio relativo di mesotelioma, sono stati individuati 12 studi epidemiologici (v. cons. cit. pp. 55 e ss. in cui i consulenti danno conto dell'esclusione di alcuni studi ritenuti non significativi).

<sup>1</sup> gli studi caso-controllo raccolgono un largo numero di casi entro un tempo relativamente breve, solitamente caratterizzati da maggiore eterogeneità di esposizione rispetto ai membri di una coorte (v. cons. Magnani Mirabelli p. 78); nello studio di coorte un gruppo o una popolazione caratterizzata da una particolare esposizione è tenuto in osservazione per un lungo arco di tempo ed è confrontato con una popolazione di riferimento osservata allo stesso modo (cons. Magnani Mirabelli p. 96)

Tra essi, 9 lavori evidenziano una **relazione di proporzionalita' tra durata di esposizione ed incidenza del mesotelioma.**

Se dunque si considera che la durata dell'esposizione e' un'approssimazione della dose cumulativa (i consulenti spiegano che la dose cumulativa e' la combinazione tra intensita' o livello di esposizione e durata di esposizione; mancando informazioni sull'intensita', l'unico dato che si puo' utilizzare come approssimazione della dose cumulativa e' la durata dell'esposizione, che di regola e' nota per tutti i lavoratori inclusi in uno studio di una coorte), la relazione di proporzionalita' tra durata dell'esposizione e rischio di mesotelioma e' in accordo con i risultati relativi alla relazione dose-risposta.

I consulenti esaminano altresì i tre lavori che giungono a differenti valutazioni sulla relazione sopraindicata, evidenziandone i limiti metodologici con ampia ed articolata motivazione, su cui non sono stati mossi rilievi dai consulenti degli imputati.

La sintesi del quadro offerto dalla letteratura sulla relazione tra esposizione ad amianto, negli aspetti qualitativi e quantitativi, e l'occorrenza di mesotelioma evidenzia che l'incidenza dovuta ad un periodo di esposizione aumenta proporzionalmente all'incremento dell'esposizione e ad una potenza del tempo trascorso dall'inizio dell'esposizione; a parita' di dose, le esposizioni piu' remote hanno un peso maggiore.

**La relazione dose-risposta non prevede una dose al di sotto della quale vi sia assenza di effetto.**

Nel contesto di uno studio caso controllo multicentrico francese (Iwatsubo et al, 1998) e' stato possibile dimostrare un aumento statisticamente significativo di incidenza di mesotelioma in seguito ad esposizioni cumulative comprese tra 0,5 ed 1 f/ml-anno; ad identiche conclusioni si perviene sulla base di uno studio caso-controllo di popolazione condotto nella regione di Amburgo.

Anche in uno studio di coorte effettuato nel 1998 sui residenti nella cittadina mineraria di Wittenoom (Australia), nelle vicinanze della miniera di crocidolite di Wittenoom Gorge, si evidenzia l'occorrenza di mesoteliomi con esposizioni inferiori a 7 f/ml- anno; in un aggiornamento del 2007 si conferma l'aumento di rischio con esposizioni cumulative inferiori a 10 f/ml- anno, suggerendo che la relazione alle basse dosi sia non lineare.

I consulenti del Pm sottolineano come anche sotto tale profilo non vi sia differenza tra i mesoteliomi e gli altri tumori maligni, in quanto per tutti gli agenti cancerogeni si assume valida una relazione di proporzionalità tra dose ed incidenza, senza una soglia priva di effetto e con andamento necessariamente non lineare.

**La relazione dose-risposta non prevede nemmeno un limite oltre il quale le esposizioni smettano di avere effetto e cioè di contribuire ad aumentare l'incidenza di mesotelioma;** soltanto dopo 40-45 anni dall'inizio dell'esposizione si è verificato che l'incidenza non continua a crescere indefinitamente ma presenta un rallentamento (cons. ██████████ p. 87).

Ogni singola esposizione fornisce un contributo indipendente da quelli di eventuali altre esposizioni e ad essi aggiuntivo; in presenza di esposizioni multiple l'incidenza di mesotelioma è, dunque, il risultato dell'azione congiunta delle varie esposizioni.

In tal senso si esprimono Doll e Peto nel documento preparato per il governo inglese nel 1985 nonché, pochi anni dopo, il comitato Asbestos Research dello Health Effects Institute.

L'affermazione è di particolare rilievo, essendo assai frequente il caso di lavoratori esposti ad amianto che abbiano subito nel corso della vita molteplici esposizioni anche con modalità diverse ed in differenti circostanze.

In caso di esposizioni multiple, l'una successiva all'altra, la durata dell'esposizione, a parità di intensità di esposizione e di tempo trascorso dall'inizio dell'esposizione – secondo Doll e Peto – provoca un aumento proporzionale del rischio fino a circa 10 anni, e in seguito più lentamente, sicché *“la differenza tra cessare l'esposizione o continuarla dopo i 20 anni è molto piccola”*.

I consulenti del PM rilevano che una *“differenza molto piccola”* non equivale a *“nessuna differenza”* e sottolineano come l'entità della differenza varia a seconda del momento in cui si conduce l'osservazione.

In particolare, esaminando le rappresentazioni grafiche relative all'incidenza di mesotelioma per latenza in esposizioni di diverse durata, si constata che, 40 anni dopo l'inizio dell'esposizione, per durate superiori ai 20 anni l'incidenza aumenta in misura modesta come affermano Doll e Peto, ma se si esegue lo stesso raffronto 50 anni o 60 anni dopo l'inizio dell'esposizione la differenza di incidenza in funzione della durata è ben più ampia.