OTTAVO CAPITOLO

LE CLASSIFICAZIONI DEGLI AGENTI CANCEROGENI

(di Carmelo Marmo – Specialista in Medicina Legale e delle Assicurazioni)

NOTA: Mi è pervenuta notizia circa un piccolo dibattito che si è aperto in seno alla comunità scientifica, e prettamente professionale dei Medici Competenti, in ordine ad alcune mie riflessioni circa *la non garanzia di terziarietà del Documento di Valutazione del Rischio, della Cartella Sanitaria compilata a cura del Medico Competente ex D.lvo 81 /2008 (già ex D.vo n. 626/1994)*, considerazioni da me effettuate a proposito della non opportunità da parte del Medico Valutatore di rimettersi *sic et simpliciter* nell'accertamento del Rischio da tecnopatia a quanto dedotto dal DVR e dal giudizio del Medico Competente, ma di integrare il DVR e le deduzioni del Medico Competente con ulteriori informazioni, di ordine bibliografico, tecnico, informativo, oltre che ricorrere anche, se del caso, ad indagine ispettiva e/o all'intervento della Consulenza Tecnica Accertamento Rischi Professionali dell'INAIL, o alla lettura di pareri già effettuati dalla medesima, secondo quanto dedotto dalle Circolari dell'Istituto Previdenziale, anche citate nei primi capitoli, in particolare la circolare n. 70 del 24 ottobre 2001. Ho scritto una cosa del tutto ovvia *(direi anche banale*) e che non voleva assolutamente suonare come polemica od offensiva nei confronti del Datore di Lavoro, sotto la cui responsabilità è redatto il Documento di Valutazione del Rischio, e nei confronti della figura del Medico Competente, ma semmai, come ho fatto, richiamare l'attenzione della categoria interessata, e quindi tramite questa, del Legislatore, ad una riforma dell'istituto che offra per il futuro maggiori garanzie professionali e piena autonomia al Medico Competente ed in generale a tutte le figure che nel mondo del lavoro si occupano della materia della prevenzione. Quando da anni, facendo un parallelo con la terziaretà ed indipendenza della Magistratura, che è garanzia di uno stato democratico dove i tre poteri (Esecutivo, Legislativo e Giudiziario sono indipendenti l'uno dall'altro secondo la Carta Costituzonale), si è aperto un ampio dibattito circa la opportunità o meno di far dipendere la figura del Pubblico Ministero dal Potere Esecutivo che, nella prima ipotesi, avrebbe esercitato sul Pubblico Ministero il potere di incaricarlo anche di effettuare indagini, continuarle fino ai termini utili per il Processo,

approfondirle oppure invece archiviarle (*per comodo della politica ? per proteggere persone protette dal mondo politico ? per evitare scomodi scandali al Governo che rappresenta il Potere Esecutivo ?*), come avveniva nello Stato Liberale e poi, in epoca successiva, durante il Fascismo, coloro che si sono opposti e si oppongono a tale disegno non sono contro i Magistrati, anzi desiderano che la loro piena indipendenza, la loro " *terziarietà* ", sia sempre garantita dalla norma di legge in armonia con la Costituzione. Ed al riguardo, anche la polemica circa gli elevati stipendi dei Magistrati è del tutto sterile, se si riflette che una adeguata retribuzione nei confronti di chi deve giudicare rende questi meno vulnerabile dalla corruzione. E ricordo che fu proprio Palmiro Togliatti, Segretario Generale del Partito Comunista Italiano, statista al pari di Alcide De Gaspari, che nel 1946, oltre a proporre aumento di retribuzione per i Magistrati, firmò in qualità di Ministro di Grazia e Giustizia, il Decreto Legislativo di Riforma dell'Ordinamento Giudiziario. E questo appare utile riferimento: com'è noto, gli stipendi dei magistrati non dipendono dal numero di sentenze prodotte o di ore trascorse in ufficio, la produttività non c'entra nulla, i loro salari sono il risultato di automatismi previsti dalla legge. Già di Sentenze superficialmente scritte ce ne possono essere. Non occorre mettere fretta. Se lungaggini provengono nell'amministrazione della giustizia queste non dipendono poi certamente dal tempo impiegato per redigere Sentenze, ma dalle norme di procedura civile e penale e di diritto del lavoro che, talvolta, sembrano scritte apposta dal legisltatore per " *allungare* " i processi. Al penale molto spesso gli imputati non si aspettano il " *proscioglimento* " durante la fase istruttoria o la " *sentenza di assoluzione* " ma che decorrano i tempi di " *prescrizione* ". Quando, qualche rara volta, un Magistrato non si è attenuto alla garanzia di indipendenza del suo Ordinamento ne sono provenuti guai all'andamento della giustizia. (Al riguardo si ricorda il sacrificio dei Magistrati Giovanni Falcone e Paolo Borsellino, eroi nazionali unitamente al Generale Carlo Alberto Dalla Chiesa nella lotta alla criminalità organizzata, che oggi , tramite la 'ndrangheta - le varie ' ndrine - è penetrata nella Pubblica Amministrazione avendo sostituito, o meglio integrato, il commercio degli stupefacenti, ed altre " *belle cose* " con la ricerca di appalti e favori nella Pubblica Amministrazione, probabilmente con compiacenza di alcuni " *colletti bianchi* ", e questo dovrebbe far riflettere più di una persona della tragedia che può incombere sulla giustizia ed su chi la rappresenta, per cui i Magistrati, con la M maiuscola, come quelli testè nominati, sono ostacolati eventualmente dal mondo politico ed amministrativo colluso). [Rappresento qui una *scenetta immaginaria* che si può svolgere

tranquillamente in un ospedale di un paese della Calabria, nei pressi, per esempio, di Crotone. Il Primario è una persona che sa stare agli scherzi ma è anche un soggetto che si arrabbia particolarmente per scherzi stupidi. Ed allora da *qualcuno* perviene un suggerimento: *facciamo uno scherzo a Don Francesco Nisticò* (così si chiama il Primario dell'ospedale dei dintorni di Crotone), *sgonfiamogli le ruote della sua autovettura quando fa " la lunga " in ospedale ed esce di sera quando è già buio. Ci divertiremo un mondo a vedere come Don Francesco Nisticò si arrabbia.* E così, dopo aver verificato che, a termine turno, nel parcheggio dell'ospedale, l'autovettura ha tutte e quattro le ruote sgonfie ed essersi non poco adirato, Don Francesco Nisticò, *bersaglio della 'ndrina* per avere rifiutato di redigere un certificato medico di compiacenza – *la mia è pura fantasia* -, è costretto a tornare alla propria abitazione non con la sua veloce automobile ma in parte del tragitto a piedi e in parte con l' autobus. Da bersaglio mobile in autovettura e difficile da colpire, diventa, alla fermata dell'autobus, bersaglio fisso più facile da colpire. *Bang. Bang. Freddato da un colpo di pistola.* Chi ha materialmente sgonfiato le ruote dell'autovettura di don Francesco Nisticò non era e non è nel modo più assoluto consapevole che si trattasse di una " *trappola* " a danno del Primario, né all'indomani del delitto lo comprende e mai lo comprenderà, *ritenendo il tutto una spiacevole coincidenza*. Né sospetterà mai che il *sabotaggio* del ritorno a casa del Primario era ben architettato da chi – *soggetto malavitoso* e strumento di vera e propria *organizzazione criminale* -, però, conosce molto bene le reazioni comportamentali delle persone comuni. La scena potrebbe in un ospedale siciliano, per esempio a Catania, vedere come protagonista il Primario Pinuzzo Caruso ed in Campania, nei dintorni di Acerra, la patria di Pulcinella, il Primario Salvatore Esposito. Ma in Campania, nella terra di Pulcinella, gli assassini avrebbero trovato il modo di *fare della vittima anche un colpevole di reati mai da lui commessi.* L'animo buffonesco partenopeo e campano pare, e solo in apparenza, gettare un ornamento di burlesco in ciò che, invece, fa parte di una tragedia tutta nazionale: il dover *convivere* con vere e proprie organizzazioni criminali che dal meridione hanno invaso anche il Centro ed il Nord Italia. E nella Napoli, mia terra di nascita, a città do mare, do sole, do Vesuvio, usa dire " *Dottò, stia tranquillo, è tutto in regola, sta tutto a posto, metta pure na sua firmetta cà, c'acca' nun succere niente. Nuie rispettammo sempre i rregole e a legge!* " Però sempre a Napoli il grande Principe Antonio De Curtis Gagliardi, in arte Totò, massone doc (fratello del Grande Oriente d'Italia di rito scozzee Antico ed Accettato, confluito lì dall'obbedienza Gran Loggia Serenissima Italiana – Piazza del Gesù - loggia Fulgor di Napoli) diceva: " *Ma siamo*

uomini o caporali ? ". E Leonardo Sciascia ne " *Il giorno della civetta* " fa definire da " un uomo d'onore siciliano " i *caporali* " "*quacquaracquà ".* (Sssss…… Direbbe nonno Libero – l'attore Lino Banfi de " Un Medico in famiglia "; Edizioni RAI TV - : " *Una parola è troppa e due sò poche* "). Un abile giocatore di biliardo sa come si colpisce una palla per provocare la caduta nella buca di altra palla (….). E' l'animo di chi desidera muovere i burattini sulla scena come pare a lui/lei. Di chi conosce la psiche umana molto bene, per cui la mentalità del " *branco* " non è solo caratteristica dell'età adolescenziale ma, unitamente all' " *omertà "*, è anche insita nella psiche di persone che " *fisicamente* ", e *solo fisicamente* sono adulti, ma che non hanno mai raggiunto il livello mentale di " *ragionare e ragionare con vera razionalità e con la propria testa* ". Nella mancanza poi più totale di rispetto delle regole, di buona conoscenza delle procedure di lavoro, di equilibrio nella gestione di comportamenti corretti di reciproca convivenza, del desiderio di " *sapersi sempre arrangiare e coltivarsi il proprio orticello* ", perdendo di vista l'obiettivo ed il significato della propria attività di lavoro, il ritenersi " *furbo* " perchè si evita di mettere in chiaro che il lavoro, qualunque esso sia, deve sempre essere effettuato nel rispetto delle regole, il non sentirsi " *cittadino* " della nostra " *casa comune* ", lo *Stato*, tutte queste *qualità* permettono così alla *'ndrina* di poter spadroneggiare indisturbata, oggi, in parecchi settori della Pubblica Amministrazione, a danno della collettività e con l'appoggio della sua vera forza: l'*omertà*. Garantito: la vera forza di *mafia*, *camorra* e *'ndrangheta* e delle sue varie *'ndrine* sta nell'*omertà*, che poi è figlia naturale della *vigliaccheria*]. Ma, dopo questa storiella carica di fantasia, ma comprensibile per chi sa leggere *entro ed oltre le righe*, e che desidera che la Pubblica Amministrazione sia lontana e, se del caso, epurata da un certo tipo di " *infiltrazioni* ", riprendo il discorso sul concetto di " *terziarietà* ", che di certo rientra in un campo di " *oggettivo* " e disinteressato intervento di un *arbitro* che deve dare, mediante la sua opera professionale, seria ed esaustiva soluzione ad un problema. La separazione dei tre poteri (*esecutivo, legislativo, giudiziario*) proviene dall'Illuminismo e dalle scelte successive alla Rivoluzione Francese. Sostenere, come io ho scritto – *e qui ribadisco* – che, in ordine del rispetto delle Norme di Prevenzione, chi verifica che queste norme siano applicate in concreto non può dipendere da nessun altro che dal rispetto del Codice Deontologico di appartenenza, secondo il dettato di attenersi alle finalità della Professione Medica e del Medico del Lavoro, è cosa ovvia e non è frutto di mia particolare intelligenza, semmai dell'adattare il mio ragionamento a ciò che è ovvio: *quindi di una persona che non manifesta particolare fantasia, come il sottoscritto* (ad eccezione della scenetta

raccontata sopra che poi, in ultima analisi, oggi potrebbe benissimo, e senza essere in contraddizione, ambientata a Roma Capitale). Qualora la figura del Medico Competente acquistasse, unitamente alle altre figure aziendali che si occupano di prevenzione, solo la funzione della raccolta e dell'archiviazione di atti medici e tecnici, le cui decisioni spettassero solo alle Aziende Sanitarie Locali che intervebbero, quindi, non per verifiche periodiche o sollecitate dai lavoratori o da altri, ma in modo scadenzato e del tutto routiniario, non si vede a cosa servirebbe più la figura del Medico Competente. Pertanto, *sollecitare una maggior tutela ed una piena autonomia decisionale da parte del Medico Competente,* oltre che cosa completamente *ovvia* e *per niente originale* o frutto di particolare acume ed intelligenza (*che non penso assolutamente di avere*), rientra in una ipotesi di lavoro che ha il solo scopo di difendere questa categoria professionale e di metterla in condizioni di lavorare seriamente e bene e di resistere nel tempo per tutelare la salute di chi lavora**.** Sul tema ho invitato un caro amico e collega, che è *Medico del Lavoro* e *Medico Competente*, a redigere una sintesi della storia della Medicina del Lavoro ed a proporre soluzioni che tutelino il Medico Competente e proiettino la sua professionalità verso un futuro migliore, quindi a scrivere un intero Capitolo del presente Volume on line su questo argomento, previa autorizzazione del Direttore del Quotidiano on line " *Responsabile Civile* ", se questi lo ritenga cosa utile.

Si ritiene, ai fini di ribadire l'importanza dell'autonomia di una professione che tutela la salute, quanta sia stata la premura del legislatore, già nel 1946, in occasione della riforma dell'Ordine Giudiziario difendere la sua autonomia ed indipendenza dal Potere Esecutivo ed in genere politico. Difendere quindi i diritti più generali dei cittadini (garantendo l'autonomia della Magistratura) non pone affatto, anzi è vero il contrario, il diritto della salute nell'ambito di un rango di diritti inferiori. Infatti, su proposta del Ministro di Grazia e Giustizia Palmiro Togliatti, di concerto con il Ministro del Tesoro Corbino, il Governo di Pacificazone Nazionale, presieduto da Alcide De Gasperi adottò il Regio Decreto Legislativo 31 maggio 1946, n.511 sulle " *guarentigie della magistratura* ", con cui vennero ampliate le competenze del Consiglio Superiore della Magistratura, anche se sempre a livello consultivo, e fu introdotto un sistema di elettività di tutti i magistrati, fatta eccezione per i membri di diritto, ossia il Primo Presidente ed il Procuratore Generale della Cassazione. Fu affermato il principio di " inamovibilità " dei magistrati di grado non inferiore a Giudice, sostituto procuratore e pretore, senza l'anzianità minima di tre anni; il trasferimento senza consenso continuò ad essere disposto dal ministro ma poteva avvenire solo previo parere del Consiglio Superiore della Magistratura, che era vincolante quando si trattava di Giudici giudicanti ed obbligatorio per il Pubblico Ministero. Il decreto " Togliatti " confermava il potere di sorveglianza del Ministro su tutti gli Uffici Giudiziari, su tutti i Giudici e su tutti i Magistrati del Pubblico Ministero. Ma non dava facoltà al Ministro di ordinare " archiviazione di indagini ". La organizzazione dell'Ordine Giudiziario continuava ad essere di tipo gerarchico secondo la " funzione " dei diversi gradi di giudizio. Ma ogni Magistrato relativamente all'attività del proprio grado di giudizio (primo grado – appello – cassazione) era " sovrano ". La magistratura diventava nel suo Ordinamento: imparziale, autonoma, sia per la sua funzione giudicante

sia per la sua funzione requirente, svolgendo, quindi, funzione fondamentale nell'ambito della garanzia di imparzialità e di autonomia dal potere esecutivo. Pertanto, del tutto in contrasto con la tradizione sia dello Stato Liberale, sia dello Stato Fascista, succeduto a questo, il Pubblico Ministero non era più considerato rappresentante del Potere Esecutivo presso l'Autorità Giudiziaria e sottoposto alla direzione del Ministero della Giustizia, ma organo indipendente, titolare principale dell'azione penale, preposto alla esatta osservanza della legge ed alla regolare amministrazione della giustizia, nei confronti della quale il Ministro aveva solo la facoltà di esecitare un'azione di vigilanza. Con il decreto " Togliatti " il Consiglio Superiore della Magistratura, oltre ad esercitare le altre funzioni già conferite, doveva anche esprimere il parere, con efficacia vincolante per quanto concerneva i magistrati del settore giudicante, sui trasferimenti d'ufficio; ed il " parere conforme " sulla dispensa dal servizio o il collocamento in aspettativa di ufficio per debolezza di mente o infermità. Il decreto in questione rafforzò i poteri del Consiglio Superiore della Magistratura con l'eliminazione del potere del Consiglio dei Ministri di disattendere il " parere conforme " espresso dal Consiglio Superiore della Magistratura al Ministro della Giustizia in sede di ammissioni straordinaria nella magistratura delle Corti, con la conseguenza di smantellare qualunque decisione politica su una decisione che aveva natura prettamente tecnico - professionale, secondo l'articolo 40. Il medesimo decreto, poi, all'articolo 41, introduceva nel procedimento per il conferimento delle funzioni di presidente della Corte d'appello (ed equiparate), l'intervento consultivo motivato del Consiglio Superiore della Magistratura al Ministro della Giustizia per la formulazione della proposta di nomina da sottoporre alla deliberazione del Consiglio dei Ministri. Il Consiglio Superiore della Magistratura era presieduto dal Primo Presidente della Corte di Cassazione ed era composto, oltre che dal Procuratore Generale della Cassazione, che era membro di diritto, anche da altri undici membri effettivi, che dovevano essere: cinque presidenti di Corte d'Appello o Avvocati Generali di Corte di Cassazione; tre Consiglieri di Cassazione (o magistrati giudicanti di grado equiparato); un sostituto procuratore generale della Corte di Cassazione (o un magistrato requirente di grado equiparato) e sei supplenti residenti a Roma che dovevano avere il grado di Consigliere di Cassazione (un grado equiparato) ed appartenere quattro al settore giudicante e due al settore requirente. In epoca successiva poi vennero effettuate ulteriori modifiche, tra cui, nel 1958 la presidenza del Consiglio Superiore della Magistratura venne affidata al Capo dello Stato , decisione nata da una esigenza garantista di evitare una dipendenza del Consiglio dalle forze politiche. In realtà, pur tra problemi di tipo complesso, e tenuto conto che si tratta sempre di alternarsi in Italia, dal Secondo dopoguerra a tutt'oggi di enormi conflitti politici e sociali (lotte operaie degli anni cinquanta – sessanta, secondo biennio rosso negli anni 1968 – 1969, contestazione giovanile e di disoccupati " intellettuali " del 1977 (la rivoluzione dell'" indiano metropolitano "), fenomeno della lotta armata contro lo Stato fino alle Brigate Rosse, i delitti e le " gambizzazioni " di magistrati, uomini politici, esponenti del mondo dell'industria, e poi epoca di " tangentopoli ", quindi Seconda Repubblica, rinascita della lotta armata negli anni novanta e poi inizi XXI° secolo, con l'uccisione dei sindacalisti D'Antona e Biagi (il tutto in " *buona compagnia* " con mafia, camorra e 'ndrangheta, quindi penetrazione della ' ndrangheta nella Pubblica Amministrazione per la gestione degli appalti pubblici, anche in " *buona compagnia* " con il terrorismo internazionale ed il fondamentalismo islamico, l'esasperazione della globalizzazione del commercio e dell'economia, la caduta di confini politici ed economici e il rafforzamento del Potere dell'Unione Europea nei confronti del Potere ed Autonomia Nazionale, altre questioni, tra cui la posizione demagogica delle forze più o meno collocate a sinistra circa il non controllo dell'immigrazione ed il non pretendere dagli immigrati un adeguamento alle leggi ed altre normative italiane e il contestuale vero e proprio sfruttamento, nel senso più deteriore del termine, degli immigrati per esigere – e con molte pretese spesso da parte datoriale e poca liberalità nei confronti dei lavoratori stranieri – applicato nella prassi da forze economiche che certo non sono collocabili culturalmente a sinistra, la " *secolarizzazione* " dei Partiti di sinistra e la loro " *confusione* " con la cultura ed il modo di essere delle forze economiche di

destra e conservatrici (ricordiamoci la famosa frase " *anche noi abbiamo una banca* ") hanno reso la professione del Magistrato molto molto difficile e complessa. Stare al centro, fare da arbitro, essere indipendente, essere equilibrato, non buttarsi né da una parte né dall'altra, è davvero molto difficile per un Magistrato, quando, come detto in precedenza, addirittura non mette a rischio la propria vita. E sappiamo tutti dai libri sull'argomento che Falcone e Borsellino non sono state le uniche vittime.

Ma perché tirare in ballo la figura del Magistrato se sto affrontando, e con impegno e desiderio di contribuire con quanto scrivo a rafforzare l'autonomia del Medico del Lavoro, del Medico Competente? In tutte le vicende in cui è interessata la Magistratura Civile del Lavoro e la Magistratura Penale del Lavoro ed in cui queste sono spesso vittime di " attacchi mediatici ", anche il Medico del Lavoro, il Medico Competente, nel tutelare la Salute del Lavoratori, è in conflitto, molto molto spesso, oltre che con Datori di Lavoro di media e non grande entità finanziaria e quindi di non grande peso politico, con vere e proprie lobby finanziarie, con " *potentati* " dell'Alta Finanza, con dei veri e propri " *giganti* " dell'industria che non offrono molto spazio certamente al dialogo. Se è quindi difficile essere Magistrato oggi, tanto più è difficile essere Medico del Lavoro, essere Medico Competente. Nel 1946, come si è visto, la classe politica dell'epoca il problema dell'autonomia della Magistratura se lo pose, eccome. E il problema, se è risolto già da allora sul piano normativo ed istituzionale, e comunque con zone grige che permangono come permangono zone grige nella organizzazione di ogni struttura organizzata, per il semplice fatto che si tratta di struttura fatta da uomini con tutti i loro pregi e difetti, non è affatto risolto nell'ambito della Medicina del Lavoro, laddove il legislatore non si è posto mai il problema di garantire l'autonomia e l' indipendenza del Medico del Lavoro, del Medico Competente, che si trova a dover " *stare in mezzo* " tra Datore di Lavoro e - *ripetiamolo* - a volte lobby finanziarie, colossi dell'industria e dell'alta finanza nazionale ed internazionale e lavoratore. E magari, in un certo contesto criminale, potrebbe essere lui al posto del Primario il protagonista della *fantasiosa* storiella raccontata sopra. A questo ultimo riguardo togliete all'essere umano la fantasia e lo avrete ucciso.

****

Premessa:

Entriamo ora in un campo assai dibattuto e spesso fonte di aspre polemiche, tra gli studiosi che si occupano della materia, riguardo a ciò che già è stato sottolineato circa il nesso di causalità delle malattie professionali: la classificazione degli agenti e lavorazioni cancerogene e la loro idoneità a causare un tumore professionale.

E' quindi d'obbligo da parte di chi scrive ripetere la frase introdotta nel Primo Capitolo di questo Volume on line: " Pertanto chi scrive, pur dovendo necessariamente citare anche fonti normative emanate in materia, nella interpretazione che ne dà, *sottolinea* che si tratta sempre di *parere personale di*

cultore dell'argomento trattato e che le proprie opinioni *non coinvolgono nel modo più assoluto* – ove in parte difformi – Enti ed Istituti per cui opera o come dipendente o come eventuale consulente. *Eventuali note critiche al dettato normativo sono sempre espresse a carattere esclusivamente personale e non a titolo di rappresentare la voce di Enti, Istituti o Associazioni che parlano dai loro siti istituzionali* ". E questa dichiarazione riguarda ovviamente anche la classificazione degli agenti e lavorazioni cancerogene, la loro idoneità a causare o concausare tumori professionali in un ambito normativo in cui, per quanto riguarda i " *tumori non tabellati* ", il nesso di causalità va di volta in volta dimostrato dall'assicurato e dall'Istituto Assicurativo Previdenziale, se del caso, accettato, dai Consulenti Tecnici di Ufficio e di Parte dimostrato e/o confermato. Anche, pertanto, interpretazioni di chi scrive, circa ulteriore tropismo di organo rispetto alle previsioni tabellari del D.M. (Ministero del Lavoro e della Previdenza Sociale) del 9 aprile 2008, riguardanti le Nuove **tabelle delle malattie professionali nell'industria e nell'agricoltura**. (GU n. 169 del 21-7-2008), di agenti cancerogeni o la cui dimostrata cancerogenicità emerge da autorevoli studi scientifici ed anche di carattere epidemiologico, sono espresse a titolo esclusivamente personale, così come anche eventuali note critiche sulle Tabelle delle Malattie Professionali medesime.

****

Il presente Ottavo Capitolo si compone fondamentalmente di due parti: la prima parte dedicata ai criteri di Classificazione degli agenti e processi lavorativi cancerogeni degli istituti Nazionali ed Internazionali della Ricerca sul Cancro, quindi alla tipologia di tumori causati secondo il tropismo d'organo (e questa parte è preceduta da un paragrafo sintetico sui polimorfismi genetici e metabolici); una seconda parte in cui continuano ad essere date informazioni circa l'Epidemiologia, con finalità di mettere nelle condizioni chi legge di interpretare con atteggiamento critico le pubblicazioni scientifiche su ricerche di carattere epidemiologico circa i tumori professionali. Questa seconda parte, di interesse epidemiologico, è stata questa volta inserita in Appendice alla Voce 2 poiché si è deciso di attuarla in modo

succinto, rinviando nei successivi Capitoli il resto della trattazione della Epidemiologia delle Malattie Professionali e dei Tumori Professionali in modo più approfondito.

****

NOTIZIA DAL WEB: E' bene non fraintendere quanto riportato in questo paragrafo in coerenza con la consapevolezza della opportunità di non guardare con nostalgia al passato, ante cioè il periodo precedente alla Relazione della Commissione Smuraglia del 1997, con cui la Commissione evidenziava la opportunità di una maggiore attenzione allo studio e quindi all'indennizzo delle malattie concausate dal lavoro e quindi non dovute, come era un tempo, a causa diretta ed esclusiva lavorativa. La Relazione della Commissione Smuraglia ed in armonia con essa la lettera a firma del Direttore Generale dell'epoca, Dott. Maurizio Castro (Protocollo n. 7867/bis del 16 febbraio 2006 riportata per intero nel Quarto Capitolo), e predisposta dall'Avvocatura Generale e dalla Sovrintendenza Medica Generale dell'INAIL, quindi hanno indicato una nuova metodologia medico - legale, in coerenza con gli articoli 40 e 41 del Codice Penale e con una moltitudine di Sentenze anche della Corte di Cassazione Civile Sezione Lavoro intervenute sul tema, dove si fa riferimento all'applicazione, anche in ambito civilistico – lavorativo previdenziale, di detti articoli circa lo studio del nesso causale delle malattie professionali. Quindi, in sostanza, già sul finire del XX° ° Secolo ed agli albori del XXI° Secolo, fu auspicata una maggiore attenzione alle malattie professionali correlate al lavoro (work related) tra cui, grande importanza, i tumori professionali, nell'ambito delle malattie complesse. Gli operatori del settore, pur disperdendo le proprie energie in una serie interminabile di patologie dell'apparato muscolo scheletrico con denunce effettuate a pioggia all'INAIL, da un lato spesso hanno sottostimato, circa l'an ed anche il quantum, malattie che colpiscono un settore strategico dell'anatomia umana, la *colonna vertebrale*, e dall'altra hanno anche non dato l'importanza dovuta ai tumori di origine professionale. Il contenzioso, derivato spesso da non riconoscimento dell'an, se risultato poi perdente l'Istituto Previdenziale, causa un danno economico all'Ente medesimo per spese di giudizio, interessi legali, danno all'immagine dell'Istituto, quando oltretutto, purtroppo, non provengono spesso anche Sentenze, derivate da Consulenze Tecniche di Ufficio che applicano criteri valutativi sul quantum, specialmente in situazione di più menomazioni per più malattie professionali denunciate dall'assicurato, non secondo buone prassi, il cui Relatore (il CTU), spesso, infatti non applica la Metodologia Medico Legale INAIL, che è settore particolare della Medicina Legale e delle Assicurazioni, per non averne compiuta conoscenza. Con ciò non si vuol

affermare che " *occorre dare tutto a tutti* " bensì " *dare, in modo fondato, ma dare se nel caso è giusto dare secondo la Metodologia Medico Legale Previdenziale"*, e non bisogna respingere all'indennizzo le patologie non tabellate, denunciate come di natura professionale, con l'idea preconcetta circa le *malattie work related*, dove la maggior frequenza e precocità di insorgenza, in alcune categorie lavorative, denotano poi certamente che si tratta di patologia concausata dal lavoro con elevata o anche molto elevata probabilità; né deve trascurarsi lo studio dei tumori professionali da parte di tutti gli operatori del settore, che sono poi un *tragico esperimento, non voluto,* di intossicazioni croniche da parte dei lavoratori da agenti chimici cancerogeni, che sempre in maggior copia, vengono immessi sul mercato. Certamente tendinopatie - per fare solo un esempio - a carattere più subacuto che cronico (che vengono definite nei loro postumi, in medicina legale, " *micro permanenti* ") troverebbero una migliore soluzione sia " *quoad valitudinem* " sia di tipo economico (dando al termine " *economico* " un significato più ampio nel volere intendere " *economia della gestione di patologie* "), se fosse prevista una adeguata fisiokinesiterapia delle lesioni prima che queste si cronicizzino, anzicchè elargire liquidazioni in capitale che poi vanno nel tempo a sommarsi – anche secondo criteri di valutazione complessiva non di somma algebrica – ad altre " *micro permanenti* ", fino a raggiungere comunque punteggi elevati addirittura in rendita. In conclusione – e lo dovrebbero comprendere bene i Patronati che a volte sommergono l'Istituto Previdenziale di denunce plurime di malattie professionali per un medesimo assicurato - non si tratta di levare soldi agli assicurati ma di gestire i loro soldi in un modo più consono alla Medicina del XXI° Secolo ed essere interpreti reali delle finalità sociali di tipo solidaristico di un'Assicurazione che, essendo di carattere appunto sociale, deve attenersi a principi di tipo solidaristico scevre da " *distribuzione a pioggia* " del denaro degli assicurati.

****

D'altra parte sul web sul sito " PrimadaNoi.it " si legge: " *Sconti, tariffe agevolate: l'Inail sostiene che sta correndo ai ripari per restituire il maxi tesoretto indebitamente percepito negli ultimi 10 anni.*
Circa 70 miliardi di euro secondo le stime dell'associazione per la Tutela delle Attività Economiche, presieduta da Alessandro Bonzio, perché ogni contribuente della Gestione Industria avrebbe il diritto di richiedere la quasi totalità di quanto pagato nel periodo 2007-2016.
E questo per il semplice assunto ribadito anche dalla Corte di Costituzionale che l'Inail non potrebbe avere utili ma chiudere il bilancio in pareggio, cioè incassare premi solo in proporzione alle spese.

Secondo l'associazione che sta promuovendo una class action nel periodo 2007-16 il premio medio corrisposto dalle aziende della Gestione Industria dell'INAIL sarebbe stato oltre 200% in più di quanto dovuto, con un indebito medio per azienda di oltre 70% di quanto corrisposto.
Significa dunque poter recuperare il 70% di quanto versato e si tratta di belle cifre che variano a seconda della grandezza dell'azienda, anche se, dagli studi fatti, in proporzione, le richieste dell'Inail sono state maggiori nei confronti delle piccole imprese.
E intanto Inail ci guadagna producendo anche un utile che non potrebbe, così come già stabilito dalla Cassazione che in merito si è già espressa ritenendo che « l'utile d'impresa è un "fattore estraneo" alle assicurazioni sociali».
Eppure c'è da anni, sembrerebbe una buona notizia: invece si tratta di soldi sottratti al tessuto economico e produttivo per riversarlo nelle casse dello Stato che incassa enormi somme dal gettito dell'Inail.
Sono già partite azioni giudiziarie in cui sono state rivendicate le restituzioni di circa il 95% del premio pagato in 10 anni, oltre interessi e danni. Adesso si tenta di promuovere l'azione di classe per riprendersi quanto incamerato indebitamente dall'Inail .
Ma quel tesoretto, in realtà, non sarebbe nelle casse dell'istituto ma in quelle dello Stato e già spesi per finanziare le spese correnti. Da anni ormai con il debito pubblico che aumenta a dismisura si racimolano soldi dove si può, e per questo rinunciare a somme come quelle che l'Inail dovrebbe restituire potrebbe essere molto complicato e lo Stato non vuole rinunciarvi anche se illegittimamente incassato. Anche se può sembrare un paradosso.
Secondo l'Inail la mancata revisione delle tariffe (si è in attesa da 17 anni) sarebbe un problema politico e comunque l'Istituto avrebbe già cominciato a restituire "somme importanti» alle imprese sotto forma di incentivi agli investimenti in sicurezza".
Secondo i loro calcoli dal 2010 sono stati erogati quasi 2 miliardi, soprattutto alle piccole imprese in più agevolazioni tariffarie.
Intanto a novembre scorso la Corte dei Conti ha recepito il decreto condiviso dal ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali di concerto con il ministero dell'Economia e delle Finanze, con il quale è stata deliberata la misura della riduzione dei premi per l'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali dovuti dalle imprese artigiane.
Si prevede la riduzione dei premi assicurativi per le imprese che non hanno avuto infortuni nel biennio 2015-2016 in misura pari al 7,22% dell'importo dovuto per il 2017.
«Ovviamente una riduzione del 7,22% del premio dovuto dagli artigiani», spiega l'avvocato Matteo Castelli, «rappresenta noccioline… e lascia sempre un impatto del premio (rispetto alle retribuzioni) in media di circa 7% (infatti si tratta di una

riduzione del 7,22% di un premio che rappresenta in media 7,53% delle retribuzioni). Pertanto considerata la riduzione, il premio degli artigiani si ridurrà di pochissimo, mantenendo comunque un rapporto di 6,98% rispetto alle retribuzioni (mentre il rapporto tra premio e retribuzioni nell'industria resta 2,43%)».
Dall'associazione per la Tutela delle Attività Economiche si fa anche notare che la retribuzione media di un artigiano è 8.000 euro mentre nell'industria la retribuzione è in media 20.000. «Il premio medio Inail è 603 euro per i primi (7,5%) e 612 euro per i secondi (2,5%), fa notare Castelli. «Peccato che i primi con 8000 ci arrivano a stento a fine anno» ".

Non si ritiene, letto questo intervento e qui citato, del sito PrimadaNoi.it , da parte mia, che sia opportuno effettuare una restituzione ai Datori di Lavoro del premio erogato all'INAIL, in considerazione di: 1) concezione solidaristica dell'assicurazione sociale previdenziale; 2) previsione che, a causa della lunga durata di contenzioso che si è instaurato tra INAIL ed assicurati in questi anni in alcune regioni, e che in buona parte riguarda le malattie professionali, l'iter conclusivo del contenzioso (e si può considerare anche l'eventualità in cui i relativi casi siano in giudizio di Appello Lavoro, o addirittura di Cassazione Lavoro), il " *tesoretto* ", accumulato dall'INAIL, deve anche essere utilizzato per far fronte alle spese che conseguono ad una condanna in giudizio (comportante spese processualii, spese dovute alla condanna con interessi legali); 3) oltre l'altro aspetto, assai delicato, che essendo l'Istituto Previdenziale, comunque, seppure Istituto Assicurativo, ma di carattere pubblico ed anche anche sanitario (ed in molte Sedi svolgente anche attività ambulatoriali di Prime Cure ai sensi della Legge n. 88 /1989), le " *spese di funzionamento* ", altrettanto importanti alla gestione dell'Istituto come le voci economiche di erogazione delle prestazioni, dove l'Istituto è stato " *quasi preso per la cravatta " nel dovere limitare il numero del Personale,* non possono essere ridotte in modo del tutto irragionevole, qualora riguardano l'assetto sia organizzativo sia numerico per esempio di tutti gli operatori sanitari coinvolti (Medici di ruolo, Medici Specialisti a tempo parziale con contratto SUMAI, tecnici di radiologia, tecnici fisioterapisti per i Centri INAIL, dove si svolgono anche attività che necessitano di questo personale, quindi infermieri). Ed oltretutto, come giustamente ricordato (e riportato dal sito web da dove ho ripreso il passo riportato sopra " PrimadaNoi.it ") da parte INAIL si sostiene *" la mancata revisione delle tariffe (si è in attesa da 17 anni) sarebbe un problema politico e comunque l'Istituto avrebbe già cominciato a restituire «somme importanti» alle imprese sotto forma di incentivi agli investimenti in sicurezza ".*
Ma oltretutto, sempre in risposta alle " *prefiche* ", siano essi di parte datoriale siano essi di parte " *reclamante solo diritti e mai doveri* " (e ci si riferisce a Studi Legali che conducono battaglie " *ad oltranza* " talvolta *non* ben giustificate, contando sulll'elemento di " *non conoscenza della Medicina Legale Previdenziale INAIL* " da parte di alcuni Consulenti Tecnici di Ufficio), si fa presente quanto già scritto su

questo Quotidiano On line da *Carmelo Galipò* e dal sottoscritto *Carmelo Marmo*, a proposito di un commento di Sentenza che riguardava il " *danno differenziale*": "*Se la normativa non appare sostenibile sotto l'interpretazione letterale della uguaglianza dei cittadini nei confronti del risarcimento del danno dalla Costituzione italiana che sancisce la uguaglianza fra i cittadini (in alcune ipotesi, il risarcimento del danno è più favorevole in chi non abbia la tutela assicurativa INAIL nei confronti dei lavoratori assicurati rispetto ad altre circostanze accidentali extra-lavorative o rispetto a soggetti non assicurati con l'INAIL), per altri versi la limitazione di carattere risarcitorio con la preferenza della tutela indennitaria, corrisponde ad una scelta discrezionale voluta dal legislatore, con oltretutto grandissimi* – aggiungerei qui immensi - *benefici a favore dal lavoratore, tra cui: 1) l'automaticità della prestazione previdenziale indipendentemente dal fatto che il datore di lavoro sia in regola oppure no con il pagamento del premio assicurativo; 2) il non essere obbligati da parte del lavoratore a citare in giudizio continuamente il datore di lavoro per vedersi riconosciuto un diritto, a causa di infortuni sul lavoro e di tecnopatie e da parte del datore di lavoro a non essere continuamente chiamati in giudizio; 3) la messa a disposizione di tanti altri benefici per il lavoratore come utilizzo dei Servizi di fornitura Protesi ed ora, in diverse Sedi e Centri INAIL, di cure di riabilitazione, la collaborazione tecnica da parte dell'Istituto per il riconoscimento di malattie professionali non tabellate, altre provvidenze del tema del presente articolo (benefici previdenziali come nel caso della rendita a superstiti)"*. Qui aggiungo che i benefici di cui al punto 3, poi, non sono quantificabili sul piano di un " *pareggio* " preciso tra premio incassato dall'Ente Previdenziale e quanto pagato con il meccanismo indennitario di liquidazione in capitale o di costituzione di rendita per Danno Biologico, - ripeto - tra quanto versato con il " *premio assicurativo* " dal Datore di Lavoro e tra quanto realmente erogato per le diverse provvidenze, anche per tutta la vita agli assicurati. E sto parlando delle protesi, anche molto costose, complesse, con i periodici rinnovi, parlo della maggiorazione della rendita nelle eventualità di aggravamento delle menomazioni, in caso di Revisione attiva e passiva, in situazioni di peggioramento delle menomazoioni nell'arco del decennio per gli infortuni sul lavoro e nell'arco del quindicennio per le malattie professionali; parlo dei casi di Reversibilità della Rendita ai Superstiti, etc.). Benefici tutti che, sul piano del vantaggio *" di tipo assicurativo – solidaristico,* con il *denaro versato* " , sotto forma di " *premio assicurativo* " da parte del Datore di Lavoro per parte dei Lavoratori assicurati, permette a questi (Datore di Lavoro) a non più ulteriormente intervenire con ulteriore incremento di supplemento di " *Premio assicurativo* " nella evoluzione successiva, per esempio come appena scritto sopra, più grave dei postumi degli infortunati e tecnopatici, nella necessità di far fronte ad ulteriori spese, come nel campo protesico, di riadattamento della propria abitazione in caso di grandi invalidi o comunque con grave disabilità, della reversibilità della rendita a superstiti, ed altre ulteriori impegni economici affrontati con celerità (oltretutto) dall''Istituto

Previdenziale nei confronti degli assicurati: vantaggi che fornisce l'Ente, appunto, ai soggetti infortunati e tecnopatici, a prescindere che il Datore di Lavoro conservi la sua attività negli anni, la abbia cessata, sia andato in pensione. O, lo si ripete, non sia in regola con i contributi previdenziali (ricordiamoci dell'*automaticità delle prestazioni*). E' quindi del tutto assurdo sostenere pretese da parte del Datore di Lavoro in un quadro di tutela previdenziale sociale obbligatoria a carattere solidaristico in modo così eccessivo come riportato sul sito web PrimaDanoi.it. Se in altro campo, quello della Responsabilità Civile Auto, io autista prudente e provetto, durante tutto l'arco della mia vita non ho causato e non causerò mai incidenti o alle autovetture o alle persone, che non siano banali ammaccature, sarò collocato secondo il " *criterio bonus – malus* " in una classe di merito meno costosa ma non potrò pretendere la restituzione di tutto quanto ho versato o di una cifra che vi si avvicina. Si inserisce qui una parola molto significativa ed opportuna del primo discorso al popolo romano di Piazza San Pietro gremita di fedeli, da parte di Giovanni Paolo Secondo dopo la sua elezione al Soglio Pontificio ed è " *Solidarnosh* ". Certamente, nel Secondo Capitolo di questo Volume on line, feci una proposta, forse anche a torto giudicata *" provocatoria* " nel senso di prevedere, con opportuna, ponderata, ben pesata riforma legislativa, una restituzione di parte del capitale versato – al momento del mancato rinnovo della Patente di Guida, a causa di età avanzata del soggetto assicurato, da parte della Compagnia di Assicurazioni, nel caso di non avere causato incidenti stradali di entità rilevante (che potrebbero avere riassorbito parte del Capitale versato in quantità moltiplicativa o l'intero capitale per risarcire i danni causati ad altri veicoli o alle persone di notevole gravità), ma certamente non le spese di funzionamento sostenute dalla Compagnia di Assicurazione Privata; tenendo sempre presente che oltretutto, vi erano, e vi sono, altri oneri finanziari di gestione del sistema assicurativo, indipendentemente dal dovere versare pagamenti per risarcimento di dannni. Oggi che la discussione sull'argomento è pertinente, si deve anche valutare " *il tutto* " in un quadro di insieme di soldi risparmiati dall'INAIL (*oltre gli avanzi di gestione versati sempre allo Stato – che è un assurdo normativo*), ma utilizzati per tutte le attività di cui si è detto sopra che certamente hanno un costo e che l'Istituto effettua secondo criteri di qualità..

D'altra parte il grido delle " *prefiche* " sul fatto che, su quanto proviene da fonti d'oltr'Alpi (*e faccio riferimento in prevalenza alla Germania*), l'Italia deve contenere i conti pubblici, ha determinato in buona parte degli italiani una corsa a stringere i freni della spesa su tutto ed a risparmiare su tutti i fronti: compreso la *scuola, l'università, la sanità, la previdenza* e poi, magari, ad essere non attenti ad evitare reali sprechi. Come se un capo famiglia chiedesse ai familiari di contenere gli sprechi e la risposta fosse: di lasciare tutte le luci accese, il riscaldamento elettrico domestico andare " *a tutta birra* ", anche quando l'appartamento è disabitato, i televisori accesi tutto il giorno senza che nessuno li guarda, lo

scaldabagno elettrico regolato al massimo della temperatura, due cani domestici ma di grande taglia che divorano a tutto spiano, l'uso dell'autovettura di grande cilindrata e di grande consumo di benzina per attraversare una grande città piena di traffico evitando accuratamente i mezzi pubblici, recarsi spesso dal parrucchiere, e poi, non acquistare i libri di scuola necessari, non avere in casa un vocabolario decente, non acquistare al supermercato ma acquistare in negozi cari di prezzo prodotti neppure sani e dietetici. Insomma uno spendere soldi in modo non razionale. Un risparmiare laddove non si deve risparmiare ma anzi spendere, seppure con il dovuto giudizio. E' quanto è avvenuto in Italia e sta avvenendo, malversazioni, peculati e tangenti compresi nella Pubblica Amministrazione. Su questo modo di gestione anche del welfare state ci siamo tutti incamminati in modo decisamente irrazionale, spendendo e spandendo a vanvera e risparmiando laddove non si deve risparmiare, fermo restando che occorre sempre spendere in modo razionale (*non ci si può mai stancare di ripeterlo*).
Ergersi a tutela del risparmio a danno dell'assicurato che – è ovvio – abbia contratto *realmente* una malattia professionale, respingendo la patologia perché *concausata* dal lavoro e non causata con *causalità diretta ed esclusiva* dal lavoro, o escogitare meccanismi indennitari strambi di " *probability of causation* " (che all'epoca in parte coinvolsero l'interesse anche del sottoscritto ma come *l'ubriacatura di una notte*) significa respingere le conoscenze in ambito di genetica, per cui, nel relativo Sesto Capitolo, si è sottolineato che le malattie derivano – *in misura e secondo un contributo di volta in volta variabile* – dal convergere di fattori genetici (Genoma) ed ambientali (Esposoma).
Certamente in un clima di quasi " *anomia* " si è costretti, spesso, a dovere dare una risposta a denunce di malattie professionali da postura pervenute anche spesso in numero elevato per una medesima persona, patologie da movimenti ripetuti, di patologie che, oggettivamente, non sono in armonia con la caratteristica comunque del danno assicurato circa l'an o con postumi del tutto o quasi insignificanti, secondo una valutazione complessiva delle diverse menomazioni (anche non somma algebrica, eccetto che in situazioni di *concorso stretto di menomazioni*, ma che spesso diventa algebrica in ogni caso: anche in caso di eclatante *coesistenza di menomazioni,* da parte di Consulenti Tecnici di Ufficio, non adeguatamente preparati in ambito di Medicina Legale Previdenziale). Malattie tutte che, poi, se non si applica la Metodologia Medico Legale Previdenziale da parte del Consulente Tecnico di Ufficio, complessivamente valutate dal medesimo, danno luogo a valutazioni eccessive e creano " *precedenti giudiziari* " che sono dei perfetti trabocchetti per analoghe altre cause successive presso i Tribunali del Lavoro. Il tutto, a danno certamente, anche degli assicurati, oltre che dell'INAIL, perché distolgono attenzione e *maggior quantità di risorse economiche che potrebbero essere utilizzate per indennizzare in modo più numeroso e con maggior " peso " di rendita*, malattie che costituiscono un serio o grave Danno alla Salute (definito

Danno Biologico nel D.lvo n. 38/2000). Una concentrazione dell'attenzione degli operatori del settore a malattie che realmente causano un oggettivo Danno Biologico (Danno alla Salute) potrebbe, infatti, portare ad aumentare il *peso economico* del " *punto percentuale* ", a cui potrebbero corrispondere più utili rendite che aiutano a condurre una vita più che dignitosa all'assicurato, al posto di " *distribuzioni a pioggia* " che provengono da una interpretazione della opportunità di introdurre in ambito previdenziale l'indennizzo del Danno Biologico, secondo una applicazione normativa che, per i motivi sopra esposti (" *distribuzione a pioggia* "), non è condivisa da chi qui scrive.
E si è già detto in precedenza circa la *pigrizia mentale* che ha condotto diversi operatori del settore a trascurare lo studio delle *patologie complesse,* tra cui i tumori professionali ed alla mancata ottimale risposta a questi da parte di molti esponenti della Sanità Italiana, perché infatti vi è carenza proprio di denunce all'Istituto Previdenziale dei tumori professionali, oltre che magari anche certamente probabile sottostima (fenomeno certo meno rilevante della sottodenuncia).
Poiché non è il Medico Valutatore che certo può disattendere una normativa che crea situazioni talvolta " *anomale* ", ci si augura che il Legislatore si accinga ad apportare modifiche al dettato normativo, secondo lo spirito che deve animare lo scopo solidaristico di una assicurazione sociale, dove non si richiede una " *distribuzione a pioggia* " ma una rendita o una liquidazione in capitale che siano adeguate alla gravità del Danno alla Salute subìto e che siano dignitose, realmente " *utili per farci qualcosa "*. La circolare dell'INAIL sul reinserimento lavorativo dell'assicurato, anche mediante interventi economici per il riadattamento del posto di lavoro alla sopraggiunta disabilità e la ricollocazione professionale, del gennaio 2017 è una ottima iniziativa che avvicina l'Istituto Previdenziale a linee di intervento di chiaro e valido carattere solidaristico, concreto, non demagogico, finalizzato a migliorare la performance del lavoratore infortunato e a non tenerlo lontano da mondo produttivo, rievocando qui il pensiero economico di j. M. Keynes, di cui si sono citati ampi passi in Capitoli precedenti del suo pensiero, nel riportare una lezione dell'economista Caffè, J.M. Keynes che riteneva, e non a torto, che un obiettivo fondamentale di ogni Governo dovrebbe essere quello di mirare alla " *massima occupazione* ". Se è vero che *non si deve dare tutto a tutti*, altrimenti vengono meno il fondamento e la finalità dell'assicurazione sociale previdenziale, nel contempo *non si deve negare l'indennizzo* a chi ne abbia diritto. E se i soldi ci sono per indennizzare gli assicurati che ne abbiano diritto, questi vanno spesi ovviamente bene secondo le finalità di una Assicurazione Pubblica, a carattere sociale, e pertanto di tipo solidaristico. E – lo si ribadisce - ci si augura un intervento del Legislatore sul migliore adeguamento della Metodologia di gestione dell'indennizzo che fu introdotta, forse in un modo un po' frettoloso, pressati dalle Sentenze della Corte Costituzionale dell'epoca sulla surroga ed del regresso in

ambito di Danno Biologico (giustificate solo dalla precedente inerzia del Legislatore), nel 2000 con il Decreto Legislativo 38/2000, che avrebbe però poi dovuto essere meglio calibrato negli anni successivi, come d'altra parte era stato enunciato nel Decreto stesso. *Ma l 'introduzione in ambito Assicurativo Previdenziale del Danno Biologico ha entusiasmato tutti e spesso ha annebbiato la vista su temi importanti come le malattie professionali a grande impatto sociale (e si aggiunge anche menomazioni importanti provenienti da infortuni sul lavoro che costiuiscono grave disabilità*). Quindi una massa spesso enorme di " *micro - permanenti* " che, valutate in sequenza anche temporale con riunificazione per altri eventi (infortuni e/o malattie professionali magari spesso anche " *micro-permanenti* "), con valutazione complessiva, vanno in rendita. E che sono la gioia anche dei Medici di Parte per lo scarso impegno che ci si mette per redigere, nelle varie fasi del riconoscimento, certificazioni, relazioni medico-legali e quant'altro. Spesso un vero bussines per alcuni Studi Legali. Ma gli assicurati non potrebbero stare meglio ed in una situazione di maggior sicurezza sociale ? E' chiaro che nuove eventuali soluzioni da parte del Legislatore, *che ci si aspetta migliorative e non peggiorative*, dovranno essere condivise dalla Parti Sociali, perché' l'esasperazione dei conflitti sociali tra Stato (Ente Previdenziale, seppure Parastato) e fruitori (assicurati e chi li rappresenta), del contenzioso nei Tribunali con cause di lavoro che spesso durano anni ed anni seguendo più gradi di giudizo, *non giovano né alle casse dell'Istituto Previdenziale né agli assicurati ma solo ad alcuni Studi Legali.* E l'Ente Assicurativo Previdenziale non nasce nel 1936, con il suo successivo poi coordinato Testo Unico del 30 giugno 1965, per fare gli interessi di alcuni Studi Legali ma con finalità di solidarietà assicurativa sociale. E tutte queste considerazioni anche i Patronati le dovrebbero tenere bene a mente. L'Istituto deve riprendere a *volare alto* nell'ambito delle malattie professionali a grande impatto sociale, come quando, moltissimi anni fa, contribuì con una forma di " *prevenzione indiretta* ", a tutelare i tanti tecnopatici ammalati di *silicosi* ed *asbestosi polmonare*, *saturnismo*, *mercurialismo*, *benzolismo*, *solfocarbonismo,* etc., e, quindi, a determinare la quasi scomparsa di queste gravissime patologie che, per quanto riguarda la silicosi, ha afflitto anche i nostri emigranti, financo nelle miniere del Belgio, della Germania, della Svizzera. I nostri vecchi " *Primari* " ce lo hanno raccontato e sulle pagine dei giornali delle epoche antiche e degli antichi testi di Medicina del Lavoro ci sono queste importanti notizie che portano lustro e gloria al nostro grande Istituto Previdenziale Italiano. Non parlo poi della Traumatologia, argomento che non fa parte del presente Volume on line. Ma moltissimi Medici Legali e moltissimi Medici del Lavoro sanno quanto fossero rinomati i Centri Traumatologici dell'INAIL, prima dell'esproprio a seguito della istituzione del Servizio Sanitario Nazionale, creato giustamente ed in linea con il dettato della nostra Costituzione, ma con molta dose di demagogia: *fatto quest'ultimo che non può essere negato.* Per fortuna che fu salvato il Centro Protesi di Vigorso di Budrio denominandolo " *Officina Ortopedica*

“ e prevedendo per i suoi dipendenti il “ *contratto dei metalmeccanici* “: con l’intelligenza e la sagacia dell’allora Coordinatore Medico Generale della Consulenza Organizzazone Attività Sanitaria della Direzione Generale dell’INAIL, Professor Raffeale Sergiacomi, che meditò questa brillante soluzione dopo una notte trascorsa insonne a pensarci sopra. Ed eravamo alla metà degli anni Settanta.

****

PREMESSA (RICHIAMI DI TOSSICOLOGIA):

Un agente xenobiotico può esplicare azione tossica: cioè una sostanza che perturba l’ equi librio omeostatico dell ‘organismo. E’ molto importante anche, in via generale, la dose dell’agente tossico che può penetrare nell’organismo attraverso le varie vie di assorbimento, che possono essere: tramite inalazione per via respiratoria, per via digestiva, per assorbimento cutaneo.
Un agente tossico può esplicare la sua azione in modo acuto (nel Testo Unico D.P.R. n. 1124/1965) quanto un agente tossico agisce con rapidità di azione in un unico turno di lavoro provoca un infortunio sul lavoro. Se l’agente tossico esplica il suo effetto in modo cronico, diluito nel tempo causa una intossicazione cronica (ed in ambito INAIL quindi, un agente tossico che esplica il suo effetto in più di un turno di lavoro può causare una malattia professionale).
La tossicità quindi può essere acuta e manifestarsi anche con effetto letale. La causa agisce in modo acuto ma il decesso può avvenire sia nell’immediato sia anche dopo un intervallo di tempo (in cui l’agente tossico esplica i suoi effetti dannosi nell’organismo).
La tossicità poi può manifestarsi in modo subacuto. In questo caso è frequente che l’effetto producente infermità possa essere reversibile con successiva guarigione.
Nel caso di tossicità cronica (e si parla in questo caso di malattia professionale: in cui l’esposizione all’agente xeno biotico avviene in più di un turno di lavoro) questa dipende da:
1) caratteristiche molecolari: cioè le caratteristiche chimiche dell’agente tossico, la sua reattività. Le molecole con doppi legami possono essere metabolizzate in prodotti estremamente reattivi: radicali liberi;
2) meccanismo di azione: la tossicità dello xenobiotico dipende anche infatti dal meccanismo di azione, dal suo tropismo di organo che dipende in genere da un meccanismo di tipo recettoriale, dal patrimonio enzimatico cellulare che può anche trasformare l’agente xeno biotico in un prodotto metabolico molto più tossico, perfino cancerogeno, come non lo era l’agente xenobiotico originario. In questo

caso – lo si è già scritto nel Settimo Capitolo – si parla di " cancerogeno indiretto ".Gli agenti cancerogeni esplicano generalmente la loro tossicità sul DNA nucleare. La tossicità può anche essere di tipo non recettoriale: di tipo aspecifica. Le cause della tossicità poi possono poi essere dovuti ad entrambi le modalità di azione (specifica / recettoriale e non specifica): miste.
La durata della esposizione è molto rilevante. Un tempo di esposizione breve (acuta) come ad esempio la inalazione del benzene può causare depressione del Sistema Nervoso Centrale). Una intossicazione cronica (prolungata nel tempo) può invece causare anche leucemia.
Altro fattore importante è la frequenza della esposizione . Si ricorda che l'organismo possiede dei sistemi di protezione che impiegano un certo tempo per intervenire ed è logico che se l'agente tossico invade l'organismo con una certa frequenza che supera il tempo di recupero si andrà incontro a fenomeno di tossicità.
E' fondamentale conoscere anche le vie ed i siti di esposizione del organismo: i rapporti tra assorbimento, distribuzione, biotrasformazione ed eliminazione dell'agente xeno biotico. Un agente tossico che viene metabolizzato a livello del fegato, se assorbito per via digestiva, in genere può non avere effetto tossico sempre che il fegato riesca a provocare il suo metabolismo (è importante la dose assorbita dell'agente tossico). Una sostanza che non riesce a raggiungere il fegato in modo rapido, perché assorbita per altra via (respiratoria o cutanea) può esplicare il suo effetto tossico prima di potere poi essere metabolizzata dal fegato.
I fattori che, in estrema sintesi, sono stati enumerati sopra, sono proprietà relative all'agente tossico xeno biotico.
E' bene poi tenere conto anche dei fattori relativi all'individuo ospite dell'agente tossico.
E così si ricordano:
fattori genetici ed individuali: esiste il polimorfismo genetico che condiziona la risposta dell'organismo all'agente tossico. La tossico-genetica studia l'effetto del tossico in funzione dei geni dell'individuo della popolazione e dell'etnia a cui esso appartiene. Poi, nelle varie popolazioni vi sono del- le caratteristiche diverse riguardo ai diversi disturbi metabolici che possono condizionare un efficace metabolismo del tossico. Si tratta di polimorfismi metabolici, che verranno trattati più compiutamente di seguito. Ad esempio vi possono essere dei problemi quantitativi / qualitativi relativi alle pseudo colinesterasi atipiche che impediscono od ostacolano gravemente il metabolismo della succinilcolina e della acetilcolina. Vi possono essere tanti disturbi enzimatici, come per esempio carenze di enzimi idrossilasici, che portano ad ulteriori deficit metabolici;
fattori di specie: la reattività ad un tossico può essere diversa nell'uomo che negli animali. Questo fatto viene tenuto in considerazione dai ricercatori. Talvolta questo fatto viene anche " strumentalizzato " da " potentati " di industrie inquinanti per

contestare alcune ricerche di tossicità sugli animali. Come è avvenuto nel processo di Porto Marghera;
sesso: alcuni caratteri cellulari sono differenti tra uomini e donne per quanto riguarda sia l'organo bersaglio sia la capacità metabolica a livello epatico. E' il caso del tumore della mammella che, seppure colpisce – di rado – gli uomini (ed in forma di solito altamente maligna) è più frequente nella donna. In generale la donna è più sensibile agli effetti tossici perché i sistemi microsomiali cellulari a livello epatico sono meno sviluppati perché subiscono gli effetti degli ormoni gonadici;
età: alcuni agenti tossici sono tali per i neonati come per i soggetti anziani, anche se per la maggior parte degli agenti xenobiotici la tossicità è maggiore nei neonati per la fisiologica immaturità del suo sistema microsomiale cellulare epatico.

Vi possono poi essere alcune patologie di cui la persona è affetta o delle condizioni pur sempre fisiologiche che aumentano l'assorbimento del tossico e/o ne diminuiscono la eliminazione dal- l'organismo. Per esempio: se gli atti di frequenza del respiro a causa di fatica fisica si ha un maggiore assorbimento dell'agente tossico per via respiratoria; particolari patrimoni enzimatici cellulari facilitano la concentrazione del tossico ad un particolare tessuto, organo, cellula ed influenza il " tropismo " cellulare, tessutale, cellulare di un agente xeno biotico. Parliamo di " organo bersaglio ", " tessuto bersaglio ", cellula bersaglio ". Ancora una patologia a carico del fegato (organo " disintossicante " per eccellenza) può e di molto anche ridurre il suo potere metabolico. Gli individui nefropatici hanno difficoltà ad eliminare gli agenti tossici attraverso le urine.

I fattori relativi all'agente tossico possono indurre gli enzimi microsomiali epatici per cui un agente tossico, che è metabolizzato per via epatica, può causare effetti tossici inattesi. Se per esempio il tossico induce il sistema del Cyt-P450, la quantità di radicali liberi che si formano è tale da impegnare tutto il glutatione (sostanza endogena di importanza fondamentale per la detossificazione dei tossici) che l'eccesso di radicali liberi esplica la sua tossicità a livello epatico e renale. L'organismo, comunque, ha molti sistemi di difesa dai tossici. Al riguardo anche vita mine come la vitamina C ed E sono importanti oltre al sistema glutatione (GSH).

Il tempo di comparsa degli effetti tossici è di fondamentale importanza per prestare le prime opere di soccorso.
Si può avere una tossicità immediata: che può presentarsi dopo alcuni minuti o qualche ora dalla somministrazione del farmaco. Si manifesta con sintomi tipici quali: nausea, vomito, sudorazioni profuse, depressione del centro respiratorio e convulsioni. Tale tossicità riconosce come violenza di risposta al tossico variazoni su base genetica.

Al riguardo l' idiosincrasia è una tipica tossicità su base genetica che è anche dose dipendente, nel senso che maggiore è la dose di tossico assorbita, magiori saranno gli effetti della tossicità. Si tratta di una intolleranza di tipo genetico al tossico che si può manifestare anche al primo ingresso nell'organismo e non necessita di sensibilizzione.

La carenza di GLU-6P –DH determina facilità di andare incontro ad anemie emolitiche, in quanto le persone con tale deficit enzimatico hanno una ridotta capacità di produrre in NADP * H. Infatti questo enzima interviene nella via degli esomonofosfati, in particolare interviene nella prima reazione in cui l'enzima come cofattore richiede NADP * che viene ridotto a NADP* H, questo serve al globulo rosso per ridurre il glutatione GS – SG a 2GSH. Il glutatione a sua volta si era ossidato per ridurre la metossiemoglobina (MetHb) sostanze che aumenta l'ffinità dell'Hb per l'O_2 riducendone il rilascio. Non solo accade questo, ma il GSH interviene anche nella riduzione di alcuni prodotti tossici. Quindi una carenza dell'attività dell'enzima sulla riduzione di alcuni xeno biotici che possono esplicare contrastati nel loro metabolismo, effetto tossico duraturo.

Vi sono situazioni in cui vi è carenza dell'enzima metaHb –reduttasi NAD – dipendente. L'esposizione ad ammine aromatiche aggrava questo disturbo genetico.

Nel caso delle pseudocinesterasi atipiche si tratta di enzimi che inattivano gli esteri della colina. Esteri organo fosforici ?????

Altro disturbo di carattere genetico è la carenza di idrossilasi che si manifesta nella carenza di idrossilare alcuni tossici per renderli più idrosolubili e si determina quindi un danno epatico per l'accumulo di metabiliti nel fegato.

Nel caso degli acetilatori lenti, di cui si parlerà di seguito a proposito dei polimorfismi metabolici si ha ritardo nel metabolismo delle ammine aromatiche con più frequente e rapida comparsa di neoplasie vescicali.

Altro meccanismo dell'attività (tossicodinamica) è quello inerente le proteine di trasporto che possono subire disfunzioni, a causa di una loro ridotta attivitàà anche su base genetica.

La tossicità tardiva compare dopo un certo periodo di esposizione all'agente tossico xeno biotico. Si tratta di reazioni tossiche tardive su base genetica, mutagena, cancerogena. Si tratta di reazioni tossiche che non sono visibili nell'immediato, ma si manifestano in un tempo successivo (ad esempio lesioni a livello del sistema nervoso centrale nel feto indotte da tossici possono essere visibili solo in età scolare). Si tratta di tossicità dose – indipendente quella in cui bastano invece piccole quantità per scatenare il sistema immunitario. Si tratta di reazioni immunitarie di diverso tipo:

> di tipo I: gli anticorpi si fissano sulla membrana dei mastociti con conseguente liberazione di chinine;

> reazione cellulo –mediata: con liberazione di citochine .

La tossicità tardiva su base allergica per manifestarsi ha bisogno di una sensibilizza zione, cioè di produzione di anticorpi contro (Ab) contro il tossico che è rappresen tato da un antigene (Ag). Il primo contatto con il tossico non determina effetti allergici, ma l'ulteriore esposizione (dopo giorni, mesi, anni) scatena il fenomeno allergico, questo perché il tossico si può comportare come:

> Antigene (Ag)

> Aptene: esso può legarsi a dei costituenti cellulari creando quadri di reazioni anche di tipo autoimmunità, oltre che fenomeni allergici tipici.

I Meccanismi della tossicità di un agente xeno biotico in genere riguardano la seguente congerie:

> Per quanto concerne le membrane eccitabili possono venire alterati i flussi ionici, come nel caso di esposizione a DDT e la fluidità della membrana (alcol etilico)

> Per quanto riguarda le membrane non eccitabili il tossico può interferire con la catena respiratoria, come nel caso del tetracloruro di carbonio.

Si può avere da parte del tossico una interferenza con la produzione di energia (che avviene nei mitocondri delle cellule).

Il tossico può interferire con le attività enzimatiche e recettoriali, determinando la produzione di radicali liberi e per ossidazione lipidica.

Esso (come è stato più ampiamente esposto nel Settimo Capitolo) può legarsi agli acidi nucleici modificando le basi o la struttura dei legami con formazione di addotti.

Il tossico può interferire con l'omeostasi del Calcio (Ca^{++}) e una aumentata con centrazione del calcio intracellulare si rivela dannosa.

Si tralascia di scrivere sulla tossicità genetica che causa il cancro e di cui si è già parlato nel Settimo Capitolo.

Si omette di elencare più in particolare le situazioni di tossicità per l'embrione / feto, trattandosi di argomento molto specialistico se non che fare qualche breve cenno. In generale gli effetti del tossico possono essere tali che una sostanza può essere non tossica per la madre ma letale per il nascituro. Tale tossicità può essere di due tipi:

> indiretta: provoca alterazioni alle cellule della placenta;

> diretta: il tossico può passare attraverso la placenta perché liposolubile, ma non teratogeno, ovvero non dà luogo a malformazioni somatiche; si possono determinare alterazioni non visibili che riguardano alterazioni comportamentali.

Si possono determinare effetti teratogeni e cancerogeni. Questi effetti possono continuare anche dopo la nascita ed anche a distanza di molti anni.

La tossicità poi dipende anche dal periodo di esposizione all'agente xenobiotico durante la gravidanza. Si ricorda qui che gli abbozzi della maggior parte degli organi si formano tutti nel giro di poche settimane durante il primo trimestre di gravidanza, ed in questo periodo un agente xenobiotico potrebbe causare malformazioni fetali o addirittura la morte dell'embrione. Nei successivi mesi di gravidanza, invece, c'è una protezione maggiore contro i fenomeni tossici.

****

NOTA: Prima di trattare l'argomento dei polimorfismi genetici e dei polimorfismi me tabilici è bene ricordare i concetti di curva dose – effetto, curva dose – risposta e curva gaussiana (di Gauss).

CURVA DOSE – EFFETTO: In tossicologia le leggi che sono in grado di condizionare la natura, il segno, l'intensità, la latenza, la costanza e la reversibilità dell'azione tossica di un agente xenobiotico sono ben rappresentate dal rapporto dose – effetto e dalla relativa curva di rappresentazione.
La prima legge riguarda il tipo di azione tossica ed afferma che, in via generale, con il crescere della dose compare, dapprima alle dosi più basse, un iniziale effetto.
La seconda legge afferma che, al crescere della dose di tossico assorbita dall'organismo corrisponde anche l'aumento dell'intensità, della durata e della frequanza dell'effetto tossico, ma secondo un andamento diverso, mentre il tempo di latenza è il tempo che trascorre dall'inizio dell'assorbimento all'inizio dell'azione tossica.
Se si riporta in un sistema di assi cartesiani con la dose sull'asse delle ascisse e l'intensità, la durata o la frequenza d'azione sull'asse delle ordinate, si hanno tre possibili andamenti della relazione dose – effetto, graficamente caratterizzati da particolari curve dose - effetto.
L'andamento più frequente della curva è quello ad S italica. Esso prevede l'esistenza di una prima serie di dosi per le quali, ad aumenti anche elevati di tossico assorbito dall'organismo, corrisponde solo un aumento relativamente piccolo dell'effetto tossico. A questa prima serie della curva segue una seconda parte in cui, ad incrementi anche minimi della dose, fanno seguito grandi aumenti dell'effetto tossico. La parte conclusiva della curva è simile alla prima parte, per cui, a grandi aumenti della dose di tossico assorbita, corrispondono aumenti progressivamente decrescenti dell'effetto tossico.
La curva ad andamento parabolico è meno frequente del modello di curva precedente e prevede l'esistenza di una prima serie di dosi del tossico per le quali, ad aumenti anche piccoli di dose assorbita, corrispondono grandi aumenti dell'effetto. Segue una seconda sequenza della curva nella quale, anche per grandi aumenti di dose, si hanno aumenti sempre più piccoli dell'effetto tossico.
La curva ad andamento rettilineo è un modello più raro ed è caratterizzato da un aumento continuo dell'effetto tossico all'aumentare della dose di tossico assorbita dall'organismo.j

CURVA DOSE RISPOSTA: La curva dose – risposta è la rappresentazione grafica di ciò che avviene in un gruppo di individui esposti a dosi crescenti di agente tossico. E' rappresentata da un grafico dove l'effetto tossico (risposta) è rappresentato nell'asse delle ordinate, mentre la dose di tossico crescente è rappresentata

sull'asse della ascisse. Per ciascuna dose, nel grafico, sarà rappresentata la media e la deviazione standard dei valori di risposta ottenuti nei dfferenti individui. Quindi il concetto di dose – risposta si basa sulla dipendenza (individuale) alla tossicità di una sostanza e dalla dose di assunzione. Non è solo la dose del tossico che provoca un effetto patologico. Ma la tossicità dell'agente xenobiotico dipende da diversi fattori (che possono essere variati a livello individuale): la sua concentrazione al livello del sito di azione (recettore cellulare o altro sito specifico); permanenza dello xenobiotico a livello del sito di azione (come si vedrà nel paragrafo dedicato ai polimorfismi metabolici le ammine aromatiche vengono metabolizzate più lentamente nei lenti acetilatori e permangono più a lungo nelle vie urinarie esplicando maggior potere cancerogeno); correlato al discorso appena fatto, invece una più veloce e maggiore eliminazione dell'agente tossico, che può anche essere su base costituzionale, derminerà la diminuizione della concentrazione a livello del sito di elimina zione e quindi la tossicità sarà ridotta; se la sostanza si distribuisce preferibilmente negli adipociti avrà una lenta velocità di eliminazione, come è accaduto per il DDT.
Nello studio della curva dose – risposta si possono avere quindi diversi eventi: 1) l'assorbimento dell'agente tossico è talmente basso che la sostanza non raggiunge mai concentrazioni tossiche a livello del sito di azione; 2) la sostanza si concentra preferibilmente in un organo dove non causa effetti tossici. Infatti anche se si tratta di " organo critico ", " tessuto critico ", " cellula critica " (oggetti -bersaglio dell'azione dell'agente tossico considerato) e non, come sopra per il DDT che si deposita nel tessuto adiposo (che a buona ragione costituisce il deposito del tossico e non il sito di azione tossica), la quantità di sostanza tossica disponibile nel sito di azione è più bassa di quella prevista sulla base della quantità somministrata; 3) vi è da aggiungere, come peraltro già scritto nel Settimo Capitolo riguardo il metabolismo degli agenti cancerogeni, ed è però un concetto che è valido per tutti gli agenti xeno biotici, che la biotrasformazione della sostanza può dare luogo alla formazione di metaboliti più o meno tossici, influenzando così la concentrazione nel sito di azione.
Si possono avere diverse spiegazioni di un fenomeno:
1) la risposta è dovuta al tossico assorbito e si definisce un chiaro sussistente rapporto di causalità tra azione tossica e risposta dell'organismo che può esitare in patologia;
2) le curve dose – risposta sono differenti tra loro perché è differente la risposta dell'organismo al tossico di cui si sono studiate risposte differenti su organi o funzioni differenti dell'organismo;
3) nel confronto tra più agenti tossici che esplicano il loro medesimo effetto anche le curve dose – risposta sono diverse perché variano con la natura dei tossici xeno biotici studiati in modo sequenziale;
4) l'analisi della curva dose – risposta deve fare considerare: che l'altezza della curva rispecchia l'efficacia (attività intrinseca) del tossico. Questa non dipende dalla

dose assorbita ma è correlata alla probabilità da parte dell'agente xeno biotico di indurre un cambiamento di conformazione del recettore che renda quest'ultimo capace di generare la risposta e si riflette sull'estensione della curva sull'asse delle ordinate.
Si definiscono:
> LOAEL - L (owest) O (bserved) A (dverse) E (ffect) L (evel): il più basso livello di dose (esposizione) in cui si osserva un effetto.
> NOAEL - N (o) O (bserved) A (dverse) E (ffect) L (evel): il più alto livello di dose (esposizione) in cui si osserva assenza di effetti.

NOAEL e LOAEL si esprimono generalmente come: mg / Kg di peso corporeo / giorno.

> LOAEC e NOAEC (concentrazione): nelle matrici (mg /l , etc).

****

IMPORTANTE CONCETTO TAVOLTA TRALASCIATO SIA NEL DOCUMENTO DI VALUTAZIONE DEL RISCHIO E NEGLI STUDI EPIDEMIOLOGICI (IN QUESTO ULTIMO CASO PERCHE' E' IN MODO OGGETTIVO LA RIPRODUZIONE REALE DELL'AMBENTE DI LAVORO : ESPOSIZIONE A PIU' AGENTI XENOBIOTICI CONTEPORANEAMENTE.

Si premette subito che, nel caso dei cancerogeni, non è cruciale che l'esposizione all' agente xenobiotico avvenga contemporaneamente, ma poiché – lo si ribadisce – il cancro è un fenomeno complesso, malattia del genoma, che perché si verifichi, è necessario che si avvicendano più mutazioni (si valutano almeno 6 – 7 mutazioni) nel corso degli anni, e, qui non consideriamo neppure altri eventi (come, sempre possibilmente causati dall'agente xenobiotico: determinare depressione del sistema immunitario, causare metilazione del DNA (tutti fenomeni epigenetici), altri eventi ancora in parte non ancora esattamente conosciuti.
Tanto premesso sul piano dello studio della Tossicologia in Generale gli agenti xeno biotici possono avere:
1) Effetto additivo (2 + 2 = 4): azione congiunta indipendente o additività di risposta. E' il caso in cui più sostanze agiscono in modo indipendente ed hanno effetti tali che la presenza di una sostanza non influenzerà la tossicità dell'altra so – stanza o la tossicità combinata è pari alla somma delle risposte dei singoli componenti. Simile azione congiunta o additività di dose o di concentrazione è rappresentato dal caso di sostanze che causano effetti simili, ad esempio un composto produce gli stessi effetti di un'altra sostanza diluita.
2) Effetto additivo (0 + 2 = 10): l'effetto di potenziamento descrive la situazione in cui una sostanza, se somministrata singolarmente, non produce effetti avversi

per uno specifico organo / tessuto, ciononostante nel caso di esposizione combinata con altre sostanze queste ultime rendono il primo composto tossico, in entità maggiore che la seconda sostanza singolarmente.

3) Effetto sinergico (2 + 2 = 20): L'effetto sinergico si registra nei casi in cui di fatto si ottengono delle situazioni di potenziamento della risposta tossica. In questi casi, quindi, l'effetto tossico dell'esposizione a più sostanze è maggiore della somma degli effetti che si avrebbero considerando le sostanze separatamente.

Più studiati in Farmacologia anzicchè in Tossicologia, ma possibili quanto un tossico per esempio interferisce con l'azione ormonale (si può fare riferimento ai distruttori o inteferenti endocrini) sono gli effetti di **ANTAGONISMO (4 + 8 = 6).** L'antagonismo è la situazione in cui due sostanze inteferiscono tra di loro determinando una tossicità osservata minore rispetto alla somma degli effetti delle due sostanze esaminate singolarmente. Si conoscono, in via generale, quattro tipi di antagonismo possibile:

1) antagonismo funzionale: è il caso in cui due composti possiedono effetti contrapposti sulla stessa funzione fisiologica;

2) antagonismo chimico: è il caso in cui due molecole tendono a reagire tra loro producendo la formazione di una sostanza chimica meno tossica. Ad esempio esposizione ad agenti chelanti concomitante all'esposizione a metalli pesanti. E' il principio alla base degli antidoti;

3) antagonismo cinetico: è il caso in cui vengono alterati i tempi di assorbimento/metabolismo / distribuzione ed escrezione di una sostanza, comportando una variazione della concentrazione all'organo bersaglio ed una corrispondente riduzione della durata degli effetti;

4) antagonismo recettoriale: in questo caso due agenti xenobiotici si legano e competono per il legame con lo stesso recettore, e questo fatto comporta una riduzione del legame della sostanza tossica ed una conseguente riduzione dell'effetto avverso registrabile. Ma, **attenzione,** questo meccanismo di azione è comune anche agli " intercettori endocrini ", di cui fanno parte tanti erbicidi, che svolgono secondo questo modello la loro tossicità .

I POLIMORFISMI GENETICI E METABOLICI:

Come giustamente scrive Giuseppe De Palma nella sua tesi per il Dottorato di Ricerca presso l'Università degli Studi di Parma " Polimorfismi metabolici: applicazioni nello studio della patologia multifattoriale e nel monitoraggio

biologico dell'esposizione a xenobiotici " (anno accademico 2009): " ***L'osservazione frequente in Tossicologia Industriale che individui diversi esposti in misura analoga agli stessi fattori di rischio possano o meno manifestare effetti indesiderati e che tali effetti, ove presenti, si presentano con differente gravità è in apparente conflitto con il postulato fondamentale della tossicologia individuato da Paracelso*** *(Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim detto Paracelsus o Paracelso - Einsiedeln, 14 novembre 1493 – Salisburgo, 24 settembre 1541),* ***secondo il quale " tutte le sostanze sono tossiche … è la dose che determina se una sostanza è tossica oppure no".***

Continua Giuseppe De Palma: " ***Nella relazione dose – risposta, ossia sulla curva logistica che rappresenta la distribuzione cumulativa di frequenza della risposta biologica in funzione di livelli crescenti di dose, è chiaramente apprezzabile l'esistenza di fattori di variabilità interindividuale che concorrono nel determinare a livello individuale una diversa suscettibilità dei soggetti esposti ad uno o più fattori di rischio. Ciascun individuo della popolazione in esame trova una collocazione sulla curva in funzione della sua suscettibilità all'agente considerato, che corrisponde al reciproco della dose necessaria per produrre la risposta biologica. Gli individui " suscettibili " si situano sulla " coda " inferiore della curva, essendo per essi " efficaci " livelli di dose per i quali la maggior parte della popolazione esposta non presenta ancora effetti significativi. Alla condizione di suscettibilità si contrappone la particolare resistenza di alcuni individui, che manifestano la risposta biologica solo a livelli di dose estremamente elevati. Esistono peraltro situazioni, come per esempio l'ipersensibilità immuno-mediata e la patologia tumorale, che si manifestano con carattere stocastico (la loro frequenza, ma non l'entità dell'effetto, aumenta con l'aumentare dell'esposizione) e che riguardano solo una frazione della popolazione. Da un punto di vista fisiopatologico, la relazione dose – risposta trae origine da una sequenza di eventi biologici complessi che si frappongono tra l'esposizione al fattore di rischio e l'insorgenza di effetti biologici, più o meno precoci, che costituiscono la risposta biologica. Tali eventi possono essere studiati e***

caratterizzati, con finalità preventive, almeno indirettamente, mediante indicatori biologici, classicamente distinti i indicatori di: dose interna, dose biologicamente efficace, effetto biologico precoce e di patologia clinica. Mentre in modelli di tipo deterministico, gli eventi biologici successivi alla esposizione al fattore causale si susseguono secondo una sequenza inevitabile, in funzione dell'entità della dose o della durata della esposizione, in modelli di tipo multifattoriale, quale quello della patologia lavoro – correlata, la sequenza degli eventi biologici nelle fasi successive all'esposizione al fattore di rischio è modulata (in senso facilitante o ostacolante) nella sua progressione da variabili interferenti o confondenti, esterne o proprie del soggetto, genetiche o acquisite, che tendono ad interagire tra di loro e con il fattore di rischio. Tali variabili ed il complesso delle loro interazioni rendono ragione della variabilità intra- ed inter-individuale degli indicatori biologici ed in ultima analisi della risposta all'esposizione al fattore di rischio. I fattori di variabilità della risposta biologica possono essere schematicamente distinti in genetici ed acquisiti e per alcuni di essi sono stati proposte misure, ad esempio dell'attività metabolica o del genotipo, come indicatori di suscettibilità.

Con l'eccezione di alcune patologie monogeniche ereditarie dovute a mutazioni genetiche, trasmesse con modalità per lo più autosomica recessiva, in cui l'esposizione a fattori di rischio determina invariabilmente nei soggetti affetti (omozigoti) e talora anche nei portatori (eterozigoti) effetti indesiderati che non si manifestano nella popolazione sana, la patologia lavoro-correlata, come risposta biologica all'esposizione a fattori di rischio di origine ambientale/occupazionale – xenobiotici, nel caso dei composti chimici pericolosi – può essere considerata un carattere genetico complesso al cui sviluppo concorrono interazioni gene – ambiente ossia tra tratti genetici individuali polimorfi – polimorfismi genetici – e fattori di origine ambientale e professionale, nonché interazioni gene – gene, ossia tra più tratti genetici.

L'inducibilità della espressione genica, la complessità delle possibili combinazioni o interazioni tra le diverse vie enzimatico-metaboliche coinvolte nei meccanismi di

biotrasformazione, riparazione del danno genotossico, controllo della proliferazione cellulare ed apoptosi, delle risposte infiammatoria ed immunitaria, l'influenza di condizioni acquisite, come patologie di organo concomitanti, nonché la variabilità dell'esposizione a fattori di rischio pertinenti, componente essenziale perché la suscettibilità possa manifestarsi, o a fattori interferenti collegati allo stile di vita, alla dieta, all'ambiente in generale, sono tutti elementi che concorrono alla realizzazione di caratteri complessi, la cui distribuzione nella popolazione tende ad assumere il carattere gaussiano proprio della relazione dose-risposta. L'area delle interazioni gene – ambiente e gene – gene include circa il 90 % dei casi; il restante 10 % è distribuito nelle due " code " della distribuzione ed è rappresentato dai soggetti geneticamente più suscettibili (" coda " sinistra della distribuzione) e da quelli più resistenti, esposti alle dosi più elevate (" coda " destra della distribuizione).

I geni coinvolti possono agire come alleli multipli indipendenti (eterogeneità genetica della patologia multifattoriale) o in maniera reciprocamente additiva (eredità poligenica) o come fattori epistatici. In ogni caso, essi non sono né necessari né sufficienti per lo sviluppo degli effetti, ma solo predisponenti, nel senso che agiscono da modificatori d'effetto, e dunque del rischio. Quest'ultimo si manifesta solo quando le interazioni gene – ambiente e gene – gene superano un certo valore di soglia. I tratti genetici implicati possono influenzare ciascuna delle tappe frapposte tra esposizione a xenobiotici e comparsa degli effetti biologici e possono dunque coinvolgere i sistemi enzimatico – metabolici da cui dipende la biotrasformazione delle sostanze chimiche, la riparazione degli acidi nucleici, il controllo della proliferazione cellulare e dell'apoptosi, della risposta immunitaria e dell'assetto neuroendocrino ".

I polimorfismi possono classificarsi in: 1) polimorfismi genetici; 2) polimorfismi metabolici.

1) Si parla di **polimorfismo genetico** quando una variazione genetica ha una prevalenza maggiore dell'uno per cento della popolazione. La variazione genetica può essere determinata da sostituzioni, delezioni o inserzioni di basi nel DNA e può riguardare regioni codificanti e regioni non codificanti. Nella fattispecie i loci genetici polimorfici sono quelli per i quali almeno il due per cento della popolazione risulta eterozigote. Le conseguenze dei polimorfismi genetici possono essere silenti: per esempio vi può essere una variazione di una proteina che conserva le stesse funzioni, oppure con una variazione della sequenza di aminoacidi che però non altera la struttura della proteina come utilmente funzionale. Poi le conseguenze dei polimorfismi genetici possono essere non silenti quando si ha un cambiamento del fenotipo: si può cioè avere cambiamento del fenotipo con proteine modificate la cui funzione risulterà alterata.

Si può fare un importante esempio circa i polimorfismi genetici: quello relativo al Gruppo Sanguigno. Il sistema AB0 rappresenta infatti un polimorfismo genetico. I fenotipi sono A, B, AB e 0 e sono presenti in tutte le popolazioni umane ma variano in proporzione nelle diverse parti del mondo. I fenotipi sono controllati da alleli multipli in un locus. Questi polimorfismi non sono mai apparentemente eliminati dalla selezione naturale. E la ragione di questo fatto è stata spiegata dello studio statistico delle malattie. Infatti, la ricerca statistica ha dimostrato che i diversi fenotipi dei Gruppi sanguigni sono più o meno portati a tollerare una varietà di malattie. Ad esempio, la suscettibilità di una persona affetta da colera (o altre infezioni diarroiche) è correlata al Gruppo sanguigno: i soggetti con Gruppo sanguigno 0 sono più sensibili, mentre quelli di tipo AB sono i più resistenti. Tra questi due estremi ci sono i Gruppi sanguigni A e B, con il tipo A che è più resistente del tipo B. Questo fatto suggerisce che gli effetti pleiotropici dei geni creano forze selettive che si oppongono, mantenendo così un equilibrio. D'altra parte, la distribuzione geografica dei Gruppi sanguigni (le differenze nella frequenza dei geni tra le popolazioni) è sostanzialmente coerente con la classificazione delle razze, che si è sviluppata dai primi studi di antropologia sulla base di caratteristiche visibili (colore della pelle, colore dei capelli, altezza, epicanto, etc.). L'equilibrio

tra i Gruppi sanguigni è dimostrato in modo molto semplice nel caso dell'anemia falciforme, patologia che si trova soprattutto nelle popolazioni tropicali in Africa ed in India. Un individuo omozigote per l'emoglobina falciforme recessiva, HgbS, ha una breve aspettativa di vita, mentre l'aspettativa di vita dell'emoglobina standard (HgbA) omozigote ed anche eterozigote è la normale (anche se gli individui eterozigoti per HgbS avranno invece problemi periodici). La variante falciforme sopravvive nella popolazione perché l'eterozigote è resistente alla malaria ed il parassita della malaria uccide un numero enorme di persone ogni anno. In questo caso si parla di " *selezione stabilizzante* " o polimorfismo genetico, in equilibrio tra la feroce selezione contro gli omozigoti malati falciformi e la selezione contro gli omozigoti standard HgbA dalla malaria. L'eterozigote ha un vantaggio permanente (una elevata fitness) finchè la malaria esiste; poiché l'eterozigote sopravvive, allo stesso modo l'allele HgbS sopravvive ad un tasso superiore rispetto al tasso di mutazione.

****

2) Si parla di <u>polimorfismi</u> <u>metabolici</u> (continuo a citare Giuseppe De Palma): "*per quanto riguarda i polimorfismi genetici che possono influenzare l'attività di enzimi, recettori, fattori trascrizionali coinvolti nelle reazioni che costituiscono il metabolismo intermedio o biotrasformazione degli xenobiotici. La loro identificazione è avvenuta inizialmente in campo farmacologico, nell'ambito della farmacogenetica, branca che si occupa della variabilità inter-individuale nel metabolismo dei farmaci, comportante variazioni di tossicità o efficacia a dosaggi sicuri e terapeutici per la maggior parte della popolazione. I primi esempi risalgono a circa 50 anni fa, quando fu evidenziato un raro (frequenza 1/3500) deficit metabolico nei confronti del miorilassante succinilcolina, con conseguente prolungamento della paralisi muscolare indotta dal farmaco, in soggetti omozigoti per una mutazione a carico del gene della butirrilcolinesterasi.. Nello stesso periodo, furono osservati, con frequenze superiori, effetti avversi a dosi terapeutiche di isoniazide, idralazina e procainamide, riconducibili a variazioni nell'emivita biologica e nei livelli plasmatici per variazioni nell'attività dell'enzima N-acetiltransferasi di tipo 2 (NAT2). Lo studio delle concentrazioni plasmatiche dell'isoniazide dimostrò una distribuzione bimodale nella popolazione che poteva dunque esssere distinta in acetilatori fast e slow. Analogamente, la variabilità metabolica connessa al polimorfismo dell'attività citocromo-P450 2D6 (CYP2D6) fu identificata essere alla base dell'insorgenza di effetti tossici a dosi terapeutiche di un gran numero di farmaci metabolizzati dall'enzima. Circa il 5-10% dei soggetti Caucasici, definiti poor*

Formattato: Giustificato

metabolizers, presentavano un deficit nell'ossidazione della debrisochina e della sparteina, con conseguente riduzione del rapporto metabolico tra le concentrazioni plasmatiche del farmaco e quelle urinarie dei corrispondenti metaboliti ossidati . Studi di tipo genetico hanno dimostrato che il carattere segrega come tratto autosomico recessivo ed hanno, più recentemente, condotto all'identificazione di metabolizzatori ultrarapidi (alto rapporto metabolico), per amplificazione del gene CYP2D6 (fino a 13 copie).. Grazie al rapido progresso nella caratterizzazione del genoma umano è stato possibile identificare molte delle alterazioni molecolari responsabili della variabilità genetica e della conseguente variabilità fenotipica, pervenendo addirittura all'identificazione di polimorfismi, in assenza di chiare evidenze sui corrispettivi fenotipi metabolici. Dopo assorbimento all'interno dell'organismo, gli xenobiotici subiscono una serie di modificazioni biochimiche catalizzate da reazioni enzimatiche specifiche, il cui scopo finale è quello di rendere tali composti progressivamente più idrosolubili e dunque eliminabili dall'organismo per via urinaria o biliare. Il complesso delle reazioni enzimatiche coinvolte viene schematicamente raggruppato in due fasi principali, dette fasi I e II della biotrasformazione, generalmente ma non necessariamente sequenziali, a seconda delle proprietà idrofiliche del composto di partenza. Le sostanze lipofile (solventi organici, idrocarburi policiclici aromatici) subiscono una serie di modificazioni iniziali tramite reazioni di fase I o di funzionalizzazione, per lo più (70-80%) catalizzate da una superfamiglia di ossidasi a funzione mista (monoossigenasi) citocromo P450-dipendenti (CYP), a localizzazione microsomiale. Tali enzimi, che catalizzano reazioni di ossidazione, riduzione ed idrolisi in presenza di ossigeno molecolare e NAD(P)H, introducono nella molecola del substrato gruppi polari, con la formazione di specie radicaliche elettrofile, chimicamente instabili e dotate di elevata reattività verso i gruppi nucleofili delle macromolecole cellulari (DNA, lipidi, proteine) presenti nell'ambiente cellulare adiacente. Un esempio tipico è rappresentato dal benzo-a-pirene (B[a]P), non cancerogeno di per sè, se non dopo bioattivazione metabolica da parte delle attività CYP1A1 e CYP1B1 a B[a]P-7,8 diidroepossido, successivamente idrolizzato dalla epossido idrolasi microsomiale (EPHX1) a (F)-B[a]P-trans-7,8 dididrodiolo, prima della conversione da parte di CYP1B1 nell'intermedio altamente reattivo B[a]P-7,8-diidrodiolo-9,10 epossido, che forma addotti stabili al DNA ed è pertanto mutageno e cancerogeno). In aggiunta, le reazioni monoossigenasiche tendono ad alimentare la produzione di specie reattive dell'ossigeno (O2 •- , OH•), che possono, a loro volta, danneggiare gli stessi bersagli macromolecolari. E' stato stimato che circa il 75% dei composti cancerogeni 16 necessita di una bio-attivazione metabolica da parte degli enzimi di fase I per esercitare i suoi effetti genotossici e cancerogeni. I CYP coinvolti appartengono in particolare alle famiglie CYP1 e CYP2 ma anche alle CYP3 e CYP4. Le reazioni di fase II, o di coniugazione, sono reazioni bio-sintetiche in cui gli intermedi radicalici prodotti dalle reazioni precedenti vengono coniugati da attività enzimatiche di tipo transferasico con molecole polari endogene organiche (gruppi metile, acido glucuronico, glutatione, glicina, taurina e glucosamina) o inorganiche (solfati), allo scopo di rendere il prodotto assai più polare ed eliminabile dall'organismo per via urinaria o biliare. Dal punto di vista tossicologico, tali reazioni hanno generalmente, ma non immancabilmente, un ruolo detossificante, in quanto il legame covalente dei ligandi endogeni con le specie radicaliche ha il significato di una neutralizzazione con successiva rimozione. Un'eccezione particolarmente importante dal punto di vista tossicologico è rappresentata dalla coniugazione con glutatione catalizzata dall'isoforma glutatione S-transferasi theta-1 (GSTT1) la quale svolge

effettivamente un ruolo di detossificazione metabolica nei confronti di butadiene ed etilene ossido ma costituisce invece un meccanismo di bio-attivazione metabolica per composti alifatici alogenati appartenenti ai gruppi degli aloalcani ed aloalcheni, dotati di buona idrofilia e pertanto substrati diretti dell'enzima di fase II. Sulla base delle premesse tossicologiche di cui sopra, si comprende come i polimorfismi metabolici siano coinvolti nella definizione delle differenze inter-individuali nelle capacità di metabolizzare e dunque di bio-attivare o detossificare gli xenobiotici. In particolare, i polimorfismi metabolici possono modificare le relazioni tra esposizione ed indicatori di dose interna o dose efficace ed è quindi possibile una loro utilizzazione per affinare e personalizzare l'interpretazione dei dati raccolti nel corso del monitoraggio biologico dell'esposizione a composti organici. I polimorfismi metabolici sono anche modificatori del rischio rispetto alle manifestazioni cliniche e sono pertanto potenzialmente utilizzabili come indicatori di suscettibilità. La maggior parte degli studi ha valutato in particolare questo secondo aspetto, indagando retrospettivamente (studi caso-controllo) l'associazione di uno o più polimorfismi con patologie multifattoriali, in particolare di tipo tumorale.

Polimorfismi metabolici come componenti di caratteri complessi.

La metodologia d'indagine basata sulla ricerca di associazioni tra uno o più polimorfismi con una condizione patologica è un approccio semplicistico, contrastante con la nozione di suscettibilità come parte di una condizione complessa, risultante da interazioni molteplici tra fattori genetici a bassa penetranza ed ambientali/occupazionali o legati allo stile di vita o acquisiti. L'eccessiva semplificazione produce risultati spesso tra loro discordanti per eccesso o diluizione o mascheramento nella stima del rischio. L'approccio corretto è dunque quello di studiare, anziché i singoli fattori isolatamente, le loro interazioni, in primo luogo quelle tra esposizione al/i fattore/i di rischio e polimorfismo/i metabolico/i pertinente/i. La necessità della caratterizzazione dell'esposizione al fattore di rischio trova riscontro nella specificità dell'interazione enzima-substrato e delle vie metaboliche successive a quella indagata. Paradigmatici in tal senso risultano gli esempi di alcuni enzimi polimorfici come l'epossido idrolasi microsomiale, la glutatione S-transferasi 9-1 e l'attività N-acetil transferasica di tipo 1 e 2.

L'epossido idrolasi microsomiale (EPHX1) è un enzima di fase I che catalizza l'idratazione degli epossidi, intermedi reattivi derivanti dal metabolismo monoossigenasico citocromo P450-dipendente di numerosi composti organici, a dioli, composti dotati di maggiore stabilità, sicché la reazione ha in generale un effetto di detossificazione. Tuttavia, come dianzi ricordato, nel caso degli idrocarburi policiclici aromatici, i dioli sono sequenzialmente ossidati a diolo-epossidi, composti altamente reattivi, dotati di effetti mutageni e cancerogeni , sicché la reazione catalizzata dalla EPHX1 assume un significato di bio-attivazione tossicologica. Successivamente all'escrezione biliare o alla filtrazione glomerulare dei composti coniugati con glutatione, questi subiscono, a livello degli organi emuntori, un'ulteriore conversione metabolica, avente il ruolo di recuperare per l'organismo due (glicina ed acido glutammico) dei tre aminoacidi (cisteina, glicina ed acido glutammico) costituenti il glutatione, attraverso la via dei mercapturati. Sul versante luminale della membrana plasmatica delle cellule epiteliali di rivestimento, rispettivamente gli enterociti dei microvilli dell'intestino tenue e le cellule tubulari del tubulo contorto prossimale

renale, si concentrano enzimi proteolitici, come la γ-glutamiltranspeptidasi e la cisteinilglicinasi, la cui attività sequenziale sui composti coniugati con glutatione conduce alla parziale degradazione di quest'ultimo, tripeptide altrimenti assai stabile, con formazione di cisteino S-coniugati. All'interno delle cellule, questi vengono generalmente N acetilati con formazione di mercapturati. Nel caso degli aloalcani ed aloalcheni, coniugati con glutatione ad opera dell'enzima GSTT 1-1 è operativa a livello dell'epitelio tubulare renale un'ulteriore via metabolica ad opera di una β-liasi tissutale che bioattiva il cisteino-coniugato a radicale elettrofilo tiochetene, a cui è attribuita la tossicità e la cancerogenicità renale degli aloalcheni.

Il fenotipo "acetilatore lento" dovuto a polimorfismo del gene N-acetiltransferasi 2 (NAT-2) è risultato associato al cancro della vescica in soggetti esposti ad amine aromatiche come 2-naftilamina e 4-aminobifenile, detossificate da NAT-2, ma non in lavoratori esposti a benzidina, che si ritiene possa essere bio-attivata dallo stesso enzima. Il fenotipo "acetilatore rapido" per un polimorfismo del gene NAT-1 (NAT1 10), è stato ripetutamente associato al carcinoma del colon. Il meccanismo biologico sotteso a tale associazione è la bio-attivazione locale in senso cancerogenetico, NAT-1 dipendente, di amine eterocicliche assunte con la dieta. Ogni applicazione pratica dei polimorfismi metabolici non può prescindere pertanto da una conoscenza accurata dell'enzimologia dell'attività metabolica studiata, ossia delle interazioni enzima-substrato. È noto inoltre che, per effetto di variabili cinetiche che dipendono dalla concentrazione del substrato, come la costante d'affinità, e per la ridondanza dei sistemi enzimatici deputati alla biotrasformazione, basti pensare alle 18 famiglie di CYP espresse nell'uomo, ulteriormente suddivisibili in 43 sottofamiglie per un totale di 57 differenti attività enzimatiche o alle 8 famiglie di glutatione S transferasi, per un totale di 20 differenti enzimi, a differenti livelli di dose interna possono attivarsi vie metaboliche alternative, potenzialmente in grado di vicariare efficientemente attività enzimatiche deficitarie per ragioni geneticamente determinate. La valutazione dei polimorfismi metabolici come potenziali indicatori di suscettibilità non può quindi prescindere dalla caratterizzazione dell'esposizione a substrati pertinenti, non solo in termini qualitativi, come di solito viene fatto, pur con qualche difficoltà, negli studi retrospettivi, ma anche quantitativi, aspetto più facilmente ricavabile negli studi trasversali o, meglio ancora, prospettici. Gli studi condotti sull'associazione tra polimorfismi e patologie sono tuttavia abbastanza carenti sotto 20 questo aspetto. I pochi studi in cui sia stata operata una stratificazione della popolazione valutata in base ai livelli di esposizione sembrano dimostrare piuttosto concordemente che il polimorfismo agisce da modificatore del rischio ai livelli di esposizione più bassi, superati i quali il rischio dipende quasi esclusivamente dall'esposizione. Uno studio giapponese ha dimostrato che il rischio di sviluppare tumore del polmone in fumatori si associa con il genotipo CYP1A1 m2m2 (OR 7.3; 95% C.I. 2.1-25) solo ai livelli più bassi di consumo di sigarette, mentre a livelli più elevati il rischio è indipendente dal genotipo. Tale osservazione è stata successivamente riconfermata da un ulteriore studio, che ha indagato in maniera combinata i genotipi GSTM1 e CYP1A1. La pertinenza del polimorfismo metabolico indagato, oltre che rispetto all'esposizione al fattore di rischio, va considerata anche rispetto agli effetti studiati. Devono cioè essere noti degli effetti biochimici, derivanti dall'interazione tra esposizione e polimorfismo valutati, sul tessuto o sull'organo critico in esame. La vulnerabilità selettiva dell'organo bersaglio può essere alternativamente ricondotta ad*

un effetto localizzato (per meccanismi di accumulo selettivo o di tipo farmacodinamico) di un prodotto metabolico di bioattivazione o mancata detossificazione generato a distanza (ad esempio nel fegato), oppure, più frequentemente, ad un eccesso relativo di bioattivazione locale. L'evidenza di correlazioni tra polimorfismi metabolici ed indicatori di esposizione e/o di dose efficace e/o di effetti biologici precoci, oltre a spiegare parte della variabilità inter-individuale di misure utilizzate per il monitoraggio biologico, può contribuire ad approfondire la plausibilità biologica delle associazioni ritrovate con la patologia in esame. La pertinenza biologica del polimorfismo è dunque avvalorata dall'evidenza di conseguenze funzionali più o meno dirette del polimorfismo e studiato a livello dell'organo bersaglio. Negli studi retrospettivi, lo studio di condizioni multifattoriali richiede la valutazione combinata dell'associazione della patologia non solo isolatamente con l'esposizione ai fattori di rischio ed ai tratti genetici di suscettibilità ma soprattutto delle interazioni tra gli uni e gli altri nello sviluppo della patologia. In uno studio pilota sull'interazione tra fattori genetici ed ambientali nel M. di Parkinson abbiamo dimostrato che mentre i polimorfismi metabolici e le esposizioni possono non essere associati o essere solo debolmente associati alla malattia, la loro combinazione può presentare frequenze molto diverse nei casi e nei controlli. Interazioni significative e biologicamente plausibili sono state evidenziate tra genotipo CYP2D6 "poor metaboliser" (CYP2D6 PM) ed esposizione a solventi organici, così come tra fumo di sigaretta e genotipo GSTM positive.

Il limite principale di questa impostazione, oltre che nella complessità della procedura di stratificazione per i diversi genotipi e/o fenotipi, risiede nella necessità di casistiche sufficientemente numerose (dell'ordine di migliaia di individui) al fine di garantire un'adeguata stabilità statistica ai risultati. Ciò è influenzato in particolare dalla frequenza del polimorfismo nel gruppo in esame. L'interazione da noi osservata tra genotipo CYP2D6 e solventi, su un campione complessivo di 100 casi e 200 controlli, pur significativa, era statisticamente instabile (OR: 14,47, intervallo di confidenza al 95%: 1,16-185,23) per l'esiguo numero dei soggetti CYP2D6 PM connesso con la bassa frequenza di tale variante (5-10%) nella popolazione caucasica. L'interazione non è stata poi successivamente confermata dallo studio europeo Geoparkinson. Questa situazione esemplifica bene i limiti degli studi sul ruolo del genotipo metabolico nella patologia degenerativa, conseguenti alla necessità di stratificare il campione fino ad ottenere sottogruppi che nella maggior parte dei casi risultano numericamente inconsistenti, limitando lo studio nella potenza statistica. D'altra parte è verosimile che il rischio si concentri proprio in una parte esigua della popolazione, la cui identificazione richiede un gruppo di partenza sufficientemente ampio. I risultati ottenuti da diversi studi sono frequentemente contrastanti, talora in relazione ai diversi gruppi etnici studiati ed alle diverse condizioni di esposizione considerate, ma più spesso per la scarsa numerosità dei campioni esaminati, rispetto alle necessità di stratificazione per i diversi fattori interferenti, che pure devono essere considerati. Questo ha condotto frequentemente ad osservazioni statisticamente instabili, che richiedono una valutazione critica. Tra i potenziali bias che di regola limitano gli studi retrospettivi, nel caso dei polimorfismi genetici, va ricordato il "bias di Berkson", per cui tra i soggetti ospedalizzati è più elevata la prevalenza di varianti rare di polimorfismi rispetto alla popolazione generale ".

****

CLASSIFICAZIONI E VALUTAZIONI DI AGENTI CANCEROGENI SECONDO AGENZIE ED ENTI INTERNAZIONALI E NAZIONALI.

NOTA: *Si riporta in questo paragrafo il 6° Capitolo a cura di Roberto Binetti ed Ida Marcello (Istituto Superiore di Sanità) del Volume " I tumori professionali " di C. Marmo, A. Di Agostino, C. Melino (Casa Editrice Universo. Roma. 2000), con gli aggiornamenti dovuti alla evoluzione normativa da parte del sottoscritto, che saranno trascritti con carattere corsivo. Si segue la numerazione dei paragrafi (ad esempio 6.1.1 - 6.1.2 ……. 6.2.1 - 6.2.2 ….) disposta nel testo originario dagli Autori.*

Formattato: Giustificato

6.1 - Premessa: Enti internazionali e nazionali valutano qualitativamente e quantitativamente la tossicità di sostanze chimiche. In particolare, nel compito di individuare, valutare e classificare agenti cancerogeni sono impegnati enti quali l'Unione Europea (UE), organizzazioni scientifiche indipendenti quali l'International Agency for Research on Cancer (IARC), la World Health Organisation (WHO) e l'International Programme on Chemical Safety (IPCS) che formalizzano valutazioni non ai fini di regolamentazioni, nonché commissioni ed organi consultivi che forniscono i loro pareri e le loro valutazioni ad Enti governativi; tra questi possono essere citati come esempio: l'United States Environmental Protection Agency (US – EPA) e l'United States Department of Health and Human Service (US DHHS), la Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale (CCTN) a livello nazionale, oppure il Consiglio di Sanità Olandese (Health Council of the Netherland). Le valutazioni, formulate in accordo a criteri, linee guida e procedure chiaramente indicate dall'ente proponente, portano a classificazioni in specifiche categorie lavorative basate sul peso dell'evidenza della cancerogenicità per l'uomo derivata dall'insieme dei dati disponibili. Le diverse Agenzie identificano i cancerogeni valutando studi epidemiologici, studi sperimentali a lungo termine su animali da laboratorio ed altre informazioni pertinenti (studi su chimica, metabolismo, mutagenesi, relazione struttura / attività, etc.). Successivamente, i risultati della identificazione vengono

riassunti in sistemi di classificazione. Alcuni sistemi usano due categorie (ad es. il National Toxicological Program), altri tre categorie (Unione Europea), l'US - EPA e la IARC ne utilizzano cinque come la CCTN che aggiunge alle 3 della UE ulteriori due categorie; questo perché l'EPA, la IARC e la CCTN dispongono anche di categorie relative all'assenza di evidenza di cancerogenicità.

Il giudizio scientifico degli esperti delle diverse Agenzie implica una componente soggettiva che non può essere completamente eliminata anche definendo criteri e procedure per interpretare e valutare i dati. Si possono pertanto verificare divergenze di opinione sia tra esperti appartenenti ad agenzie differenti che tra membri di una stessa agenzia o di uno stesso gruppo di esperti. Ne consegue che una stessa sostanza può essere allocata in categorie di cancerogenesi non esattamente sovrapponibili, da parte di agenzie diverse, anche in conseguenza di differenze negli scopi o negli obiettivi che esse si prefiggono e a differenti approcci e procedure che seguono (sezione 6.3.3).

6.1.1 - La regolamentazione dei cancerogeni: Molti paesi hanno stabilito specifiche regolamentazioni per quanto concerne i cancerogeni (Sanner T., Dybing E., Kroese D., Roelzema H., Hardeng S. – 1996 – Carcinogen Classification Systems: Similarietes and Differences. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 23, 128 – 138). In alcuni casi, gli stessi criteri di base coprono la popolazione generale, la popolazione lavorativa ed i consumatori (ad es. normativa della U.E.). In altri casi, questi ambiti sono differenziati. Ad esempio, gli USA hanno regolamentazioni ad hoc ri – guardanti i prodotti destinati ai consumatori, in Australia è disponibile esclusiva – mente la legislazione concernente la popolazione lavorativa mentre in Canada e Giappone esiste una legislazione relativa ai consumatori ed alla popolazione generale, che valuta caso per caso. La UE ha un proprio sistema di classificazione ed etichettatura delle sostanze e dei preparati di base del quale ha sviluppato una legislazione specifica ed articolata che copre aree diverse (Direttiva 92/32/CEE del Consiglio, del 30 aprile 1992, recante settima modifica della direttiva 67/548/CEE concernente il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, imballaggio ed alla etichettatura delle sostanze pericolose. G.U. n.L. 154 del 5.6.1992 recepita con Decreto Legislativo 3 febbraio 1997 , n. 52 relativo all'Attuazione della Direttiva 92/32/CEE concernente classificazione, imballaggio ed etichettatura delle sostanze pericolose. G.U. n.L. 53/L dell'11 marzo 1997 --------- Direttiva 92/21/CEE della Commissione del 27 aprile 1993 recante diciottesimo adeguamento al progresso tecnico della direttiva

67/548/CEE del Consiglio concernente il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imbal - laggio ed all'etichettatura delle sostanze pericolose. G.U. n.L. 110 del 4.5.1993). Inoltre nella U.E. alcuni gruppi di prodotti, come i farmaci, i cosmetici e gli additivi alimentari, sono esentati dalla classificazione ed etichettatura generale e seguono una propria regolamentazione. Esistono, tra alcuni paesi della U.E., differenze nelle regolamentazioni nazionali per quanto concerne la legislazione negli ambienti di lavoro. Questo è possibile in base a quanto sancito dall'articolo 118 A del Trattato della Comunità che introduce il principio che uno Stato Membro può adottare, nei recepimenti nazionali, disposizioni più severe di quelle previste dalla norma comunitaria qualora esse garantiscano una maggiore tutela dei lavoratori esposti (Binetti R., Marcello I., Zapponi G.A.: Gli agenti cancerogeni negli ambienti di lavo- ro: classificazioni e valutazioni nazionali ed internazionali. Rapporto ISTISAN. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 1994). Per quanto concerne i consumatori, la UE stabilisce che non possono essere immessi su mercato e destinati alla vendita al pub blico sostanze " cancerogene ", " mutagene " o " tossiche " per la riproduzione di categoria 1 o 2 oppure preparati che contengono tali sostanze al di sopra di un Valore Soglia (Direttiva 91/410/CEE della Commissione del 22 luglio 1991 recante quattordicesimo adeguamento al progresso tecnico della Direttiva 67/548/CEE del Consiglio concernente il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio ed all'etichettatura del- le sostanze pericolose. G.U. n.L. 228 del 17.8.1991). La Svezia, nel suo trattato di adesione alla U.E. , ha una clausola di esenzione riguardante la legislazione dei cancerogeni. Infatti questo paese in aggiunta alla legislazione generale sui cance- rogeni che copre i consumatori ed i lavoratori, ha una propria lista di cancerogeni negli ambienti di lavoro. L'Olanda individua due categorie di cancerogeni inseren- do nella prima iniziatori e cancerogeni. A partire dal 1978, l'Health Council of the Netherlands stila una lista di cancerogeni ambientali valutati dal Committee on the Evaluation of Carcinogenity of Chemical Substances (Healt Council of The Nether- lands: Committee on the Evaluation of the Carcinogenity of Chemical Substances (1994) Risk Assessment of Carcinogenic Chemicals in The Metherlands. Regulatory Toxicology and Pharmacology 19, 14 – 30). La Unione Europea ed, in alcuni paesi, agenzie specifiche hanno sviluppato propri criteri (es.: Italia, Norvegia, Svezia, USA); altri paesi hanno adottato i criteri della UE (es.: Australia) o si basano su quelli stabiliti dagli enti, agenzie e istituzioni scientifiche sopra menzionati (es.: IARC, EPA, NTP, CCTN). Altri paesi infine sono in una fase di armonizzazione con

la UE (es.: Turchia e paesi Slavi). In generale questi sistemi di classificazione fanno riferimen to a guide dettagliate, disponibili per la comunità scientifica e per il pubblico, che spiegano come interpretare i dati scientifici ed applicare i criteri.

****

Dal 2006 l'Unione Europea ha adottato il Regolamento Reach. E vediamo di seguito di cosa si tratta.

Il REACH, ufficialmente regolamento (CE) n. 1907/2006, è un regolamento dell'Unione europea, del 18 dicembre 2006, concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (in inglese Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemicals, da cui l'acronimo REACH).

Il Regolamento istituisce l'Agenzia europea delle sostanze chimiche (ECHA), modifica la direttiva 1999/45/CE e abroga il regolamento (CEE) n. 793/93 del Consiglio e il regolamento (CE) n. 1488/94 della Commissione, nonché la direttiva 76/769/CEE del Consiglio e le direttive della Commissione 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE. Lo scopo principale del Regolamento è quello di migliorare la conoscenza dei pericoli e dei rischi derivanti da sostanze chimiche già esistenti (introdotte sul mercato prima del settembre 1981) e nuove (dopo il settembre 1981) e al contempo mantenere e rafforzare la competitività e le capacità innovative dell'industria chimica europea.

- *1Struttura*
  - *1.1Allegato XIV*
  - *1.2Allegato XVII*
- *2Differenze*
- *3Note*
- *4Collegamenti esterni*

Struttura

È costituito da XV Titoli suddivisi in 141 articoli e 17 allegati tecnici e, trattandosi di un regolamento e non di una direttiva, non necessita di alcun atto di recepimento od attuazione ed è immediatamente applicato dagli stati membri con scadenze diverse per i vari titoli:

- *dal 1º giugno 2007 sono entrati in vigore:*
  - *Titolo IV (Informazioni all'interno della catena di approvvigionamento, art. 31-36)*

- *Titolo IX (Tariffe e oneri, art.74)*
- *Titolo X (Agenzia, art.75-111)*
- *Titolo XIII (Autorità competenti, art.121-124)*
- *Titolo XIV (Applicazione, art.125-127)*
- *Titolo XV (Disposizioni transitorie e finali, art.128-141, escluso art.136)*

- *dal 1º giugno 2008 sono entrati in vigore:*
  - *Titolo II (Registrazione delle sostanze, art.5-24)*
  - *Titolo III (Condivisione dei dati, art.25-30) e registrazione preliminare delle sostanze "soggette a regime transitorio" (dal 1º giugno al 1º dicembre 2008, vedi art.28)*
  - *Titolo V (Utilizzatori a valle, art.37-39)*
  - *Titolo VI (Valutazione, art.40-54)*
  - *Titolo VII (Autorizzazione, art.55-66)*
  - *Titolo XI (Inventario delle classificazioni, art.112-116, escluso art.113 che entrerà in vigore il 1º dicembre 2010)*
  - *Titolo XII (Informazioni, art.117-120)*

  Articoli 128 (libera circolazione), 134 (preparativi per l'istituzione dell'Agenzia) e 136 (misure transitorie riguardanti le sostanze esistenti)

dal 1º giugno 2009 entra in vigore il Titolo VIII (Restrizioni, art.67-73 e connesso Allegato XVII)

Il Titolo X istituisce l'Agenzia europea per le sostanze chimiche (ECHA - European Chemicals Agency) allo scopo di gestire e, in alcuni casi, di realizzare gli aspetti tecnici, scientifici e amministrativi del regolamento e di assicurare la coerenza a livello comunitario in relazione a tali aspetti.

Il Titolo XI è stato soppresso e sostituito dal Titolo V del Regolamento 1272/2008 (CLP) a partire dall'entrata in vigore di quest'ultimo.

Il Regolamento (CE) n.1907/2006 ha demandato agli Stati membri il compito di:

1. *definire il piano dei controlli, la sorveglianza e le sanzioni (art.126)*
2. *stabilire le misure di accompagnamento/supporto alle imprese*

Per quanto riguarda l'applicazione dell'art.126, l'Italia è inadempiente, non avendo pubblicato, entro il 1º dicembre 2008, il Decreto Legislativo previsto, mentre è stato pubblicato il Decreto del Ministro dello Sviluppo Economico del 13 marzo 2009 (G.U. n.82 dell'8 aprile 2009), concernente programmi di sviluppo sperimentale riguardanti innovazioni di prodotto e/o di processo volte a sostituire e/o eliminare le sostanze chimiche «estremamente preoccupanti», di cui all'articolo 57 del Regolamento CE 1907/2006 (REACH), nel quale sono state fissate le agevolazioni alle attività di sviluppo sperimentale, eventualmente comprendenti anche attività non

preponderanti di ricerca industriale, riguardanti innovazioni di prodotto e/o di processo volte a sostituire e/o eliminare le sostanze chimiche "estremamente preoccupanti".

Allegato XIV

L'elenco delle sostanze la cui produzione, commercializzazione e utilizzo nel territorio dell'Unione Europea deve essere soggetto ad autorizzazione è contenuto nell'Allegato XIV del regolamento, modificato dal Regolamento 143/2011 del 17 febbraio 2011[1], dal Regolamento 125/2012 del 14 febbraio 2012 e dal comunicato ED/87/2012 del 15/06/2012 dell'ECHA.

Le sostanze soggette ad autorizzazione sono le seguenti (salvo ulteriori aggiornamenti)

1. *5-terz-butil-2,4,6-trinitro-m-xilene; CAS 81-15-2*
2. *4,4'-diamminodifenilmetano (MDA); CAS 101-77-9*
3. *esabromociclododecano (HBCDD); CAS 3194-55-6, 25637-99-4, 134237-50-6, 134237-51-7, 134237-52-8*
4. *bis(2-etilesil)ftalato (DEHP); CAS 117-81-7*
5. *benzilbutilftalato (BBP); CAS 85-68-7*
6. *dibutilftalato (DBP); CAS 84-74-2[1]*
7. *diisobutilftalato (DIBP); CAS 84-69-5*
8. *triossido di diarsenico; CAS 1327-53-3*
9. *pentossido di diarsenico; CAS 1303-28-2*
10. *cromato di piombo; CAS 7758-97-6*
11. *giallo solfocromato di piombo (Pigmento Giallo 34); CAS 1344-37-2*
12. *rosso cromato molibdato solfato di piombo (Pigmento Rosso 104); CAS 12656-85-8*
13. *tris(2-cloroetil)fosfato (TCEP); CAS 115-96-8*
14. *2,4-dinitrotoluene (2,4-DNT); CAS 121-14-2*
15. *1,2-bis(2-metossietossi)etano (TEGDME; triglyme); CAS 203-977-3*
16. *1,2-dimetossietano (dimetiletere del glicol etilenico; EGDME); CAS 203-794-9*
17. *triossido di diboro; CAS 215-125-8*
18. *formammide; CAS 200-842-0*
19. *bis(metansolfonato) di piombo(II); CAS 401-750-5*
20. *1,3,5-tris(ossiranilmetil)-1,3,5-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (TGIC); CAS 219-514-3*
21. *1,3,5-tris((2S e 2R)-2,3-epossipropil)-1,3,5-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (α-TGIC); CAS 423-400-0*
22. *4,4'-bis(dimetilammino)benzofenone (chetone di Michler); CAS 202-027-5*
23. *N,N,N',N'-tetrametil-4,4'-metilendianilina (base di Michler); CAS 202-959-2*

24. *(4-((4-anilino-1-naftil)(4-(dimetilammino)fenil)metilen)cicloesa-2,5-dien-1-iliden)dimetilammonio cloruro (Blu basico 26) (con ≥ 0.1% di chetone di Michler o base di Michler); CAS 219-943-6*
25. *(4-(4,4'-bis(dimetilammino)benzidriliden)cicloesa-2,5-dien-1-iliden)dimetilammonio cloruro (Violetto basico 3) (con ≥ 0.1% di chetone di Michler o base di Michler); CAS 208-953-6*
26. *[[alcol 4,4'-bis(dimetilammino)-4''-(metilammino)tritilico]] (con ≥ 0.1% di chetone di Michler o base di Michler); CAS 209-218-2*
27. *α,α-bis(4-(dimetilammino)fenil)-4-(fenilammino)naftalen-1-metanolo (Blu solvente 4) (con ≥ 0.1% di chetone di Michler o base di Michler)*

Allegato XVII

L'elenco delle "restrizioni in materia di fabbricazione, immissione sul mercato e uso di talune sostanze, preparati e articoli pericolosi" è contenuto nell'Allegato XVII del regolamento. Queste sostanze non sono soggette ad autorizzazione preventiva, ma importatori, utilizzatori e distributori sono soggetti alle restrizioni ivi elencate.

Per quanto riguarda le differenze rispetto alla passata legislazione in materia, la novità introdotta è l'inversione dell'onere della prova. In altri termini, sarà l'industria chimica a garantire, attraverso una particolare serie di test sulle materie prime, la non dannosità dei prodotti che produce e/o commercializza, e non sarà più lo Stato membro a dover legiferare per consentire la circolazione dei prodotti chimici.

Vi è anche una revisione delle schede di sicurezza (SDS o MSDS). A partire dal 1º giugno 2015 le schede di sicurezza devono essere aggiornate conformemente all'allegato II del regolamento; tuttavia, è stato precisato dall'Unione europea che tale revisione va resa non a partire dall'entrata in vigore del regolamento ma solo alla prima occasione utile (ad esempio se si introducono cambiamenti nel prodotto che si commercializza o se cambiano le sue frasi di rischio).

Con Regolamento CE 1272 /2008 (CLP), proveniente dal Reach, quindi a livello di Unione Europea le sostanze cancerogene sono state suddivise nelle ***Categorie di Pericolo di cancerogenicità*** *seguenti:*

Formattato: Giustificato

Categoria 1 *: Sostanze cancerogene per l'uomo accertate o presunte. La classi - ficazione di una sostanza come cancerogena di categoria 1 avviene sulla base di dati epidemiologici e/o di dati ottenuti con sperimentazioni con animali.*

Categoria 1 A: *La presente classificazione uò avvenire ove siano noti effetti cancero-geni per l'uomo sulla base di studi sull'uomo.*

Categoria 1 B*: Per le sostanze di cui si presumono effetti cancerogeni per l'uomo, prevalentemente sulla base di studi su animali*

NOTA: La classificazione di una sostanza nelle categorie 1 A ed 1 B si basa sulla forza probante dei dati e su altre considerazioni. Xxxxxx I dati possono provenire da:

- studi condotti sull'uomo da cui risulta un rapporto di causalità tra una esposizione umana ad una sostanza e l'insorgenza di un cancro (sostanze di cui sono accertati effetti cancerogeni sull'uomo); oppure

- sperimentazioni animali i cui risultati permettono di dimostrare di effetti cancerogeni per gli animali (sostanze di cui si presumono effetti cancerogeni per l'uomo). Inoltre, caso per caso, in base ad una valutazione scientifica può essere deciso di considerare una sostanza come presunta sostanza cancerogena se esistono studi che dimostrano la presenza di effetti cancerogeni limitati per l'uomo e per gli animali.

Categoria 2 : Sostanza di cui si sospettano effetti cancerogeni per l'uomo. La classificazione di una sostanza nella categoria 2 si basa sui risultati di studi sull'uomo e/o su animali non sufficientemente convincenti per giustificare la sostanza nella categoria 1 A o 1 B, tenendo conto della forza probante dei dati e di altre considerazioni. Xxxxxx. Tali dati possono essere tratti da studi che dimostrano la presenza di effet ti cancerogeni limitati per l'uomo e per gli animali.

Seguono ulteriori schemi riassuntivi circa la classificazione della cancerogenicità in caso di miscele.

E così:

Limiti di concentrazione generici dei componenti di una miscela classificati che determinano la classificazione della miscela.

Limiti di concentrazione generici dei componenti di una miscela classificati come cancerogeni che determinano la classificazione della miscela	*Limite di concentrazione generici dei componenti di una miscela classificati come cancerogeni che determinano la classificazione della miscela*	*Limiti di concentrazione generici dei componenti di una miscela classificati come cancerogeni che determinano la classificazione della miscela*
Cancerogeno di:	*Cancerogeno di:*	*Cancerogeno di:*
categoria 1	*categoria 1*	*categoria 2*
categoria 1 A	*categoria 1 B*	

Cancerogeno di categoria 1 A	*> o = 0,1 %*	_____	_____
Cancerogeno di categoria 1 B	_____	*> o = 0,1 %*	_____
Cancerogeno di categoria 2	_____	_____	*> o = 0,1 %*

CRITERI DI CLASSIFICAZIONE DELLE MISCELE

Pittogramma GHS	***Categoria 1 A o Categoria 1 B***	***Categoria 2***
Avvertenza	***Pericolo***	***Attenzione***
Indicazione di pericolo	***H350: Può provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessuna altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo)***	***H351: sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessuna altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo)***
Consiglio di prudenza- Prevenzione	***P201 - P202 - P280***	***P201 – P202 – P280***
Consiglio di prudenza- Reazione	***P308 + P313***	***P308 + P313***
Consiglio di prudenza-	***P405***	***P405***

Conservazione

Consiglio di prudenza- P501 P501

Smaltimento

****

Secondo l'articolo 234 del Decreto Legislativo n. 81 /2008 e s.m.i. si definisce

***a) agente cancerogeno**:*

1) una sostanza o miscela che corrisponda a criteri di classificazione come sostanza cancerogena di categoria 1 A o 1 B di cui all'allegato del Regolamento CE n. 1272/2008 del Parlamento Europeo e del Consiglio;

2) una sostanza o miscela o procedimento menzionati nell'allegato XLII del presente decreto, nonché sostanza o miscela liberate nel corso di un processo e menzionate nello stesso allegato;

***b) agente mutageno:** una sostanza o miscela corrispondente ai criteri di classificazione come agente mutageno di cellule germinali di categoria 1 A o 1 B di cui all'allegato del Regolamento CE n. 1272 /2008.*

***c) valore limite:** se non altrimenti specificato, il limite della concentrazione media, ponderata in funzione del tempo, di un agente cancerogeno o mutageno nell'aria, rilevabile entro la zona di respirazione di un lavoratore, in relazione ad un periodo di riferimento determinato stabilito nell'allegato XLII.*

Nome Agente	***ECS***	***CAS***	***VALORE LIMITE ESPOSIZIONE PROFESSIONALE (Mg/m3)***	***(Ppm)***	***OSSERVAZIONI***	***MISURE TRANSITORIE***
Benzene	***200- 753-7***	***71-43-2***	***3,25***	***1***	***Pelle***	***Sino al 31 dicembre 2001 Il valore limite è di 3 ppm (= 9,75 mg/m3)***
Cloruro di Vinile Mo-	***200-831***	***75-01-4***	***7,77***	***3***	***_____***	***_____***

Nomero

Polveri di ___ ____ 5 ____ _____ _____

Legno

NOTA: E' previsto l'aggiornamento di tale elenco a seguito della Pubblicazione della Nuova Direttiva della Unione Europea che deve inserire le seguenti sostanze nell'elenco:

. polvere di silice cristallina respirabile

- 1,2- epossipropano

- 1,3 – butadiene

- 2 – nitro propano

- acrilamide

- alcuni composti del cromo esavalente (Cr VI)

- ossido di etilene

- o- toluidina

- fibre ceramiche refrattarie

- bromo etilene

- idrazina

I Valori Limite per le predette sostanze sono stati proposti con Direttiva del 28 giugno 2017 che ha riesaminato anche i Valori Limite già previsti per il Cloruro di vinile monomero e le polveri di legno duro, alla luce di dati scientifici più recenti.

In data 17 gennaio 2018 è entrata in vigore la ***Direttiva UE 2017/2398*** *(pubblicata in G.U.C.E. L345/87 del 27 dicembre 2017), che modifica la direttiva 2004/37/CE* ***sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro****.*

Al fine di garantire un quadro di principi generali tesi alla migliore protezione contro gli agenti cancerogeni e mutageni sui luoghi di lavoro, vengono presi in considerazione i valori limite di esposizione professionale vincolanti, stabiliti sulla base delle informazioni disponibili, compresi i dati scientifici e tecnici, la fattibilità economica, nonchè una valutazione approfondita dell'impatto socio-economico e la disponibilità di protocolli e tecniche di misurazione dell'esposizione sul luogo di lavoro.

Il rispetto dei valori limite di esposizione professionale, che rientrano nella gestione del rischio di cui alla direttiva 2004/37/CE, non pregiudica comunque gli altri obblighi in capo al datore di lavoro previsti dalla direttiva citata, con particolare riferimento alla riduzione dell'utilizzazione di agenti cancerogeni e mutageni sul luogo di lavoro, la prevenzione o la limitazione dell'esposizione dei lavoratori ad agenti cancerogeni e mutageni e le misure che dovrebbero essere attuate a tal fine.

Partendo dalla premessa che per la maggior parte degli agenti cancerogeni e mutageni non è scientificamente possibile individuare livelli al di sotto dei quali l'esposizione non produrrebbe effetti nocivi, oltre alle attività descritte la soluzione ottimale è quella della sostituzione dell'agente cancerogeno o mutageno con una sostanza, una miscela o un procedimento che non sia o sia meno nocivo alla salute del lavoratore, il ricorso a un sistema chiuso o altre misure volte a ridurre il livello di esposizione dei lavoratori. In caso di incertezze, vige il ricorso al principio di precauzione.

Viene inserito nella Direttiva 2004/37/CE ***l'art. 18-bis****, il quale valuta inoltre la necessità di modificare il valore limite per la polvere di silice cristallina respirabile. La Commissione propone, se del caso, le modifiche necessarie relativamente a tali sostanze. Entro il primo trimestre del 2019 la Commissione, tenendo conto degli ultimi sviluppi nelle conoscenze scientifiche, valuterà la possibilità di modificare l'ambito di applicazione per includervi le sostanze tossiche per la riproduzione.*

*Viene inserito all'****Allegato I****, alla voce "Elenco di sostanze, preparati e procedimenti" per la definizione di sostanza cancerogena,* ***il punto 6.****, "Lavori comportanti esposizione a polvere di silice cristallina respisabile da un procedimento di lavorazione".*

Viene infine ***sostituito l'Allegato III*** *delle Direttiva 2004/37/CE, dove* ***vengono previsti valori limite per l'esposizione professionale per 14 agenti cancerogeni.***

E così:

DIRETTIVA (UE) 2017/2398 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 12 dicembre 2017 che modifica la direttiva 2004/37/CE sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro (Testo rilevante ai fini del SEE) IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA, visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea, in particolare l'articolo 153, paragrafo 2, lettera b), in combinato disposto con l'articolo 153, paragrafo 1, lettera a), vista la proposta della Commissione europea, previa trasmissione del progetto di atto legislativo ai parlamenti nazionali, visto il parere del Comitato economico e sociale europeo (1), previa consultazione del Comitato delle regioni, deliberando secondo la procedura legislativa ordinaria (2), considerando quanto segue: (1) La direttiva 2004/37/CE del Parlamento europeo e del Consiglio (3) ha per oggetto la

protezione dei lavoratori contro i rischi per la loro salute e la loro sicurezza derivanti dall'esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro. Tale direttiva, mediante un quadro di principi generali che consentano agli Stati membri di assicurare l'applicazione coerente delle prescrizioni minime, prevede un livello coerente di protezione contro i rischi derivanti da agenti cancerogeni e mutageni. I valori limite di esposizione professionale vincolanti, stabiliti sulla base delle informazioni disponibili, compresi i dati scientifici e tecnici, la fattibilità economica, una valutazione approfondita dell'impatto socio-economico e la disponibilità di protocolli e tecniche di misurazione dell'esposizione sul luogo di lavoro, sono elementi importanti delle modalità generali di protezione dei lavoratori istituite da tale direttiva. Le prescrizioni minime di cui alla suddetta direttiva mirano a proteggere i lavoratori a livello di Unione. Gli Stati membri hanno facoltà di stabilire valori limite vincolanti di esposizione professionale più rigorosi. (2) I valori limite di esposizione professionale rientrano nella gestione del rischio di cui alla direttiva 2004/37/CE. Il rispetto di detti valori limite non pregiudica gli altri obblighi a carico dei datori di lavoro ai sensi di tale direttiva, in particolare la riduzione dell'utilizzazione di agenti cancerogeni e mutageni sul luogo di lavoro, la prevenzione o la limitazione dell'esposizione dei lavoratori ad agenti cancerogeni e mutageni e le misure che dovrebbero essere attuate a tal fine. Esse dovrebbero includere, sempre che sia tecnicamente possibile, la sostituzione dell'agente cancerogeno o mutageno con una sostanza, una miscela o un procedimento che non sia o sia meno nocivo alla salute del lavoratore, il ricorso a un sistema chiuso o altre misure volte a ridurre il livello di esposizione dei lavoratori. In tale contesto è essenziale tener conto del principio di precauzione, ove vi siano incertezze. (3) Per la maggior parte degli agenti cancerogeni e mutageni non è scientificamente possibile individuare livelli al di sotto dei quali l'esposizione non produrrebbe effetti nocivi. Nonostante la fissazione di valori limite sul luogo di lavoro relativamente agli agenti cancerogeni e mutageni a norma della presente direttiva non elimini completamente i rischi per la salute e la sicurezza dei lavoratori derivanti dall'esposizione durante il lavoro (rischio residuo), essa contribuisce comunque a una riduzione significativa dei rischi derivanti da tale esposizione nell'ambito di un approccio graduale e orientato alla definizione di obiettivi ai sensi della direttiva 2004/37/CE. Per gli altri agenti cancerogeni e mutageni è scientificamente possibile individuare livelli al di sotto dei quali l'esposizione non dovrebbe produrre effetti nocivi. 27.12.2017 Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 345/87 IT (1) GU C 487 del 28.12.2016, pag. 113. (2) Posizione del Parlamento europeo del 25 ottobre 2017 (non ancora pubblicata nella Gazzetta ufficiale) e decisione del Consiglio del 7 dicembre 2017. (3) Direttiva 2004/37/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 29 aprile 2004, sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro (sesta direttiva particolare ai sensi dell'articolo 16, paragrafo 1, della direttiva 89/391/CEE del Consiglio) (GU L 158 del 30.4.2004, pag. 50). (4) I livelli massimi per l'esposizione dei lavoratori ad alcuni agenti cancerogeni o mutageni sono stabiliti da valori limite che, a norma della direttiva 2004/37/CE, non devono essere superati. È opportuno rivedere detti valori limite e fissarne altri per agenti cancerogeni e mutageni aggiuntivi. (5) Sulla base delle relazioni sullo stato di attuazione presentate

dagli Stati membri ogni cinque anni ai sensi dell'articolo 17 bis della direttiva 89/391/CEE del Consiglio (1), la Commissione deve valutare l'attuazione del quadro giuridico in materia di sicurezza e salute sul luogo di lavoro, compresa la direttiva 2004/37/CE e, se del caso, informare le pertinenti istituzioni e il comitato consultivo per la sicurezza e la salute sul luogo di lavoro (ACSH) delle iniziative volte a migliorare il funzionamento di tale quadro, incluse le opportune proposte legislative, ove necessario. (6) I valori limite fissati dalla presente direttiva dovrebbero essere rivisti ove necessario alla luce delle informazioni disponibili, compresi i nuovi dati scientifici e tecnici e le migliori prassi, le tecniche e i protocolli basati su dati concreti per la misurazione del livello di esposizione sul luogo di lavoro. Se possibile, tali informazioni dovrebbero includere dati sui rischi residui per la salute dei lavoratori e pareri del comitato scientifico per i limiti dell'esposizione professionale agli agenti chimici (SCOEL) e dell'ACSH. Le informazioni relative al rischio residuo, rese disponibili al pubblico a livello di Unione, sono preziose per lavori futuri tesi a limitare i rischi derivanti da un'esposizione professionale ad agenti cancerogeni e mutageni, anche per le revisioni dei valori limite fissati dalla presente direttiva. La trasparenza di tali informazioni dovrebbe essere ulteriormente incoraggiata. (7) Vista la mancanza di dati coerenti sull'esposizione alle sostanze, è necessario proteggere i lavoratori esposti o a rischio di esposizione rendendo obbligatoria un'adeguata sorveglianza sanitaria. L'adeguata sorveglianza sanitaria dei lavoratori per i quali la valutazione di cui all'articolo 3, paragrafo 2, della direttiva 2004/37/CE rivela un rischio per la salute e per la sicurezza dovrebbe pertanto poter proseguire anche al termine dell'esposizione su indicazione del medico o dell'autorità responsabile della sorveglianza sanitaria. Detta sorveglianza dovrebbe essere effettuata conformemente alle leggi o alle prassi nazionali degli Stati membri. È opportuno pertanto modificare l'articolo 14 della direttiva 2004/37/CE in modo da garantire tale sorveglianza sanitaria per tutti i lavoratori interessati. (8) È necessario che gli Stati membri raccolgano dati appropriati e coerenti presso i datori di lavoro per garantire la sicurezza dei lavoratori e assicurare loro un'assistenza adeguata. Gli Stati membri sono tenuti a fornire informazioni alla Commissione ai fini delle sue relazioni sull'attuazione della direttiva 2004/37/CE. La Commissione sostiene già le migliori prassi in materia di raccolta dei dati negli Stati membri e dovrebbe proporre, se del caso, ulteriori miglioramenti di tale raccolta in applicazione della direttiva 2004/37/CE. (9) La direttiva 2004/37/CE prescrive ai datori di lavoro di utilizzare procedure appropriate già esistenti per la misurazione dei livelli di esposizione ad agenti cancerogeni e mutageni sul luogo di lavoro, in considerazione del fatto che lo SCOEL indica nelle proprie raccomandazioni di effettuare il monitoraggio dell'esposizione ai valori limite di esposizione professionale e ai valori limite biologici raccomandati. Il miglioramento dell'equivalenza delle metodologie per la misurazione della concentrazione di agenti cancerogeni e mutageni nell'aria in relazione ai valori limite fissati dalla direttiva 2004/37/CE è importante per rafforzare gli obblighi in essa previsti e garantire un livello elevato e assimilabile di protezione della salute dei lavoratori e condizioni di parità nell'Unione. (10) Le modifiche all'allegato III della direttiva 2004/37/CE di cui alla presente direttiva sono il primo passo verso un processo di aggiornamento a lungo termine. Come passo successivo di tale processo la Commissione ha presentato una proposta intesa a

stabilire valori limite e osservazioni relative alla pelle per sette agenti cancerogeni aggiuntivi. Inoltre, nella comunicazione «Lavoro più sicuro e più sano per tutti - Aggiornamento della normativa e delle politiche dell'UE in materia di salute e sicurezza sul lavoro», del 10 gennaio 2017, la Commissione ha affermato che sono previste successive modifiche della direttiva 2004/37/CE. La Commissione dovrebbe proseguire costantemente i suoi lavori sui futuri aggiornamenti dell'allegato III della direttiva 2004/37/CE, in linea con l'articolo 16 di tale direttiva e con la prassi consolidata. Tali lavori dovrebbero concretizzarsi, se del caso, in proposte di future revisioni dei valori limite di cui alla direttiva 2004/37/CE e alla presente direttiva, nonché in proposte relative a valori limite supplementari. L 345/88 Gazzetta ufficiale dell'Unione europea 27.12.2017 IT (1) Direttiva 89/391/CEE del Consiglio, del 12 giugno 1989, concernente l'attuazione di misure volte a promuovere il miglioramento della sicurezza e della salute dei lavoratori durante il lavoro (GU L 183 del 29.6.1989, pag. 1). (11) È necessario tenere presenti altre vie di assorbimento per tutti gli agenti cancerogeni e mutageni, compreso l'assorbimento cutaneo, al fine di garantire il miglior livello di protezione possibile. (12) Lo SCOEL assiste la Commissione, in particolare, nell'identificazione, nella valutazione e nell'analisi dettagliata dei dati scientifici più recenti e nel proporre i valori limite di esposizione per la tutela dei lavoratori contro i rischi chimici, che devono essere stabiliti a livello di Unione a norma della direttiva 98/24/CE del Consiglio (1) e della direttiva 2004/37/CE. Per quanto riguarda gli agenti chimici o-toluidina e 2-nitropropano, nel 2016 non erano disponibili raccomandazioni dello SCOEL e sono state pertanto esaminate altre fonti di informazioni scientifiche, sufficientemente solide e di dominio pubblico. (13) Alla luce di dati scientifici e tecnici più recenti, è opportuno rivedere i valori limite per il cloruro di vinile monomero e le polveri di legno duro di cui all'allegato III della direttiva 2004/37/CE. La distinzione tra le polveri di legno duro e le polveri di legno tenero dovrebbe essere ulteriormente valutata riguardo al valore limite di cui a detto allegato, come raccomandato dallo SCOEL e dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro. (14) L'esposizione mista a più di una specie di legno è molto comune, il che complica la valutazione in termini di esposizione delle varie specie di legno. L'esposizione alle polveri di legno duro e di legno tenero è comune tra i lavoratori nell'Unione e può causare malattie e sintomi respiratori; l'effetto più grave sulla salute è il rischio di tumori nasali e nasosinunasali. È opportuno pertanto stabilire che, se le polveri di legno duro sono mischiate con altre polveri di legno, il valore limite di cui all'allegato per polveri di legno duro dovrebbe applicarsi a tutte le polveri di legno presenti nella miscela in questione. (15) Alcuni composti del cromo VI rispondono ai criteri di classificazione come sostanze cancerogene (categoria 1 A o 1B) di cui al regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio (2) e sono pertanto agenti cancerogeni ai sensi della direttiva 2004/37/CE. In base alle informazioni disponibili, compresi i dati scientifici e tecnici, è possibile stabilire un valore limite per composti del cromo VI definiti cancerogeni ai sensi della direttiva 2004/37/CE. È opportuno pertanto stabilire un valore limite per tali composti del cromo VI. (16) Per quanto riguarda il cromo VI, un valore limite di 0,005 mg/m3 può non essere adeguato e, in alcuni settori, può essere difficile da rispettare nel breve termine. È opportuno pertanto introdurre un periodo di transizione durante il

quale si dovrebbe applicare il valore limite di 0,010 mg/m3. Nel caso specifico di un'attività lavorativa implicante procedimenti di saldatura o taglio al plasma o analoghi procedimenti di lavorazione che producono fumi, si dovrebbe applicare un valore limite di 0,025 mg/m3 durante detto periodo di transizione e, successivamente, il valore limite generalmente applicabile di 0,005 mg/m3. (17) Alcune fibre ceramiche refrattarie rispondono ai criteri di classificazione come sostanze cancerogene (categoria 1B) di cui al regolamento (CE) n. 1272/2008 e sono pertanto agenti cancerogeni ai sensi della direttiva 2004/37/CE. In base alle informazioni disponibili, compresi i dati scientifici e tecnici, è possibile stabilire un valore limite per quelle fibre ceramiche refrattarie definite cancerogene ai sensi della direttiva 2004/37/CE. È opportuno pertanto stabilire un valore limite per tali fibre ceramiche refrattarie. (18) Vi sono prove sufficienti della cancerogenicità della polvere di silice cristallina respirabile. In base alle informazioni disponibili, compresi i dati scientifici e tecnici, è opportuno stabilire un valore limite per la polvere di silice cristallina respirabile. La polvere di silice cristallina respirabile generata da un procedimento di lavorazione non è soggetta a classificazione a norma del regolamento (CE) n. 1272/2008. È pertanto opportuno inserire nell'allegato I della direttiva 2004/37/CE i lavori comportanti esposizione a polvere di silice cristallina respirabile generata da un procedimento di lavorazione e stabilire un valore limite per la polvere di silice cristallina respirabile («frazione respirabile») che dovrebbe essere oggetto di riesame, specialmente in considerazione del numero di lavoratori esposti. 27.12.2017 Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 345/89 IT (1) Direttiva 98/24/CE del Consiglio, del 7 aprile 1998, sulla protezione della salute e della sicurezza dei lavoratori contro i rischi derivanti da agenti chimici durante il lavoro (quattordicesima direttiva particolare ai sensi dell'articolo 16, paragrafo 1, della direttiva 89/391/CEE) (GU L 131 del 5.5.1998, pag. 11). (2) Regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2008, relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006 (GU L 353 del 31.12.2008, pag. 1). (19) Gli orientamenti e gli esempi di buone prassi elaborati dalla Commissione, dagli Stati membri o dalle parti sociali o altre iniziative, quali l'«accordo di dialogo sociale sulla protezione della salute dei lavoratori attraverso la manipolazione e l'uso corretti della silice cristallina e dei suoi prodotti» (NEPSi), costituiscono strumenti preziosi e necessari per integrare le misure normative e, in particolare, per sostenere l'efficace applicazione dei valori limite, e dovrebbero pertanto essere tenuti debitamente in conto. Essi comprendono misure tese a evitare o ridurre al minimo l'esposizione quali, nel caso della silice cristallina respirabile, l'abbattimento ad acqua delle polveri affinché queste non siano aerodisperse. (20) L'ossido di etilene risponde ai criteri di classificazione come sostanza cancerogena (categoria 1B) di cui al regolamento (CE) n. 1272/2008 ed è pertanto un agente cancerogeno ai sensi della direttiva 2004/37/CE. In base alle informazioni disponibili, compresi i dati scientifici e tecnici, è possibile stabilire un valore limite per tale sostanza cancerogena. In relazione all'ossido di etilene, lo SCOEL ha individuato la possibilità di un assorbimento significativo attraverso l'epidermide. È opportuno pertanto stabilire un valore limite per l'ossido di etilene e corredarlo di una nota che indica quando la via di

assorbimento cutanea contribuisce in modo significativo all'esposizione totale. (21) L'1,2-epossipropano risponde ai criteri di classificazione come sostanza cancerogena (categoria 1B) di cui al regolamento (CE) n. 1272/2008 ed è pertanto un agente cancerogeno ai sensi della direttiva 2004/37/CE. In base alle informazioni disponibili, compresi i dati scientifici e tecnici, è possibile individuare un livello di esposizione al di sotto del quale l'esposizione a tale sostanza cancerogena non dovrebbe produrre effetti nocivi. È opportuno pertanto stabilire un valore limite per l'1,2-epossipropano. (22) L'acrilammide risponde ai criteri di classificazione come sostanza cancerogena (categoria 1B) di cui al regolamento (CE) n. 1272/2008 ed è pertanto un agente cancerogeno ai sensi della direttiva 2004/37/CE. In base alle informazioni disponibili, compresi i dati scientifici e tecnici, è possibile stabilire un valore limite per tale sostanza cancerogena. In relazione all'acrilammide, lo SCOEL ha individuato la possibilità di un assorbimento significativo attraverso la pelle. È opportuno pertanto stabilire un valore limite per l'acrilammide e corredarlo di una nota che indica quando la via di assorbimento cutanea contribuisce in modo significativo all'esposizione totale. (23) Il 2-nitropropano risponde ai criteri di classificazione come sostanza cancerogena (categoria 1B) di cui al regolamento (CE) n. 1272/2008 ed è pertanto un agente cancerogeno ai sensi della direttiva 2004/37/CE. In base alle informazioni disponibili, compresi i dati scientifici e tecnici, è possibile stabilire un valore limite per tale sostanza cancerogena. È opportuno pertanto stabilire un valore limite per il 2-nitropropano. (24) L'o-toluidina risponde ai criteri di classificazione come sostanza cancerogena (categoria 1B) di cui al regolamento (CE) n. 1272/2008 ed è pertanto un agente cancerogeno ai sensi della direttiva 2004/37/CE. In base alle informazioni disponibili, compresi i dati scientifici e tecnici, è possibile stabilire un valore limite per tale sostanza cancerogena. È opportuno pertanto stabilire un valore limite per l'o-toluidina e corredarlo di una nota che indica quando la via di assorbimento cutanea contribuisce in modo significativo all'esposizione totale. (25) L'1,3-butadiene risponde ai criteri di classificazione come sostanza cancerogena (categoria 1 A) di cui al regolamento (CE) n. 1272/2008 ed è pertanto un agente cancerogeno ai sensi della direttiva 2004/37/CE. In base alle informazioni disponibili, compresi i dati scientifici e tecnici, è possibile stabilire un valore limite per tale sostanza cancerogena. È opportuno pertanto stabilire un valore limite per l'1,3-butadiene. (26) L'idrazina risponde ai criteri di classificazione come sostanza cancerogena (categoria 1B) di cui al regolamento (CE) n. 1272/2008 ed è pertanto un agente cancerogeno ai sensi della direttiva 2004/37/CE. In base alle informazioni disponibili, compresi i dati scientifici e tecnici, è possibile stabilire un valore limite per tale sostanza (cancerogena). In relazione al'idrazina, lo SCOEL ha individuato la possibilità di un assorbimento significativo attraverso la pelle. È opportuno pertanto stabilire un valore limite per l'idrazina e corredarlo di una nota che indica quando la via di assorbimento cutanea contribuisce in modo significativo all'esposizione totale. (27) Il bromoetilene risponde ai criteri di classificazione come sostanza cancerogena (categoria 1B) di cui al regolamento (CE) n. 1272/2008 ed è pertanto un agente cancerogeno ai sensi della direttiva 2004/37/CE. In base alle informazioni disponibili, compresi i dati scientifici e tecnici, è possibile stabilire un valore limite per tale sostanza cancerogena. È opportuno pertanto stabilire un valore limite per il bromoetilene. L 345/90 Gazzetta

ufficiale dell'Unione europea 27.12.2017 IT (28) La presente direttiva rafforza la protezione della salute e della sicurezza dei lavoratori sul luogo di lavoro. Gli Stati membri dovrebbero recepire la presente direttiva nel loro diritto nazionale. Dovrebbero garantire che le autorità competenti dispongano in misura sufficiente di personale formato e delle altre risorse necessarie per l'espletamento dei loro compiti connessi all'attuazione adeguata ed efficace della presente direttiva, in conformità delle leggi o delle prassi nazionali. L'applicazione della presente direttiva da parte dei datori di lavoro sarebbe agevolata se questi ultimi disponessero di orientamenti, se del caso, per individuare le migliori soluzioni per conformarsi alla presente direttiva. (29) La Commissione ha consultato l'ACSH e ha portato avanti una consultazione in due fasi delle parti sociali a livello dell'Unione, conformemente all'articolo 154 del trattato sul funzionamento dell'Unione europea. (30) Nei suoi pareri, l'ACSH fa riferimento a un periodo di revisione dei valori limite vincolanti di esposizione professionale relativi a varie sostanze, quali la polvere di silice cristallina respirabile, l'acrilammide e l'1,3-butadiene. La Commissione deve tener conto di tali pareri nel definire l'ordine di priorità delle sostanze per la loro valutazione scientifica. (31) Nel suo parere sulle fibre ceramiche refrattarie l'ACSH ha convenuto sulla necessità di stabilire un valore limite vincolante di esposizione professionale, ma non è riuscito a raggiungere una posizione comune su una soglia. La Commissione dovrebbe pertanto incoraggiare l'ACSH a presentare un parere aggiornato sulle fibre ceramiche refrattarie al fine di raggiungere una posizione comune sul valore limite per tale sostanza, fatti salvi i metodi di lavoro dell'ACSH e l'autonomia delle parti sociali. (32) Sul luogo di lavoro, uomini e donne sono spesso esposti a una combinazione di sostanze, il che può accrescere i rischi per la salute e avere effetti nocivi, tra l'altro, sul loro sistema riproduttivo, compresi fertilità ridotta o infertilità, e influenzare negativamente lo sviluppo fetale e la lattazione. Le sostanze tossiche per la riproduzione sono oggetto di misure dell'Unione che prevedono prescrizioni minime in materia di protezione della salute e della sicurezza dei lavoratori, in particolare quelle di cui alla direttiva 98/24/CE e alla direttiva 92/85/CEE del Consiglio (1). Le sostanze tossiche per la riproduzione che sono anche agenti cancerogeni o mutageni sono sottoposte alle disposizioni della direttiva 2004/37/CE. La Commissione dovrebbe valutare la necessità di estendere l'applicazione delle misure relative alla protezione della salute e della sicurezza dei lavoratori di cui alla direttiva 2004/37/CE a tutte le sostanze tossiche per la riproduzione. (33) La presente direttiva rispetta i diritti fondamentali e osserva i principi sanciti nella Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea, in particolare il diritto alla vita e a condizioni di lavoro giuste ed eque di cui, rispettivamente, agli articoli 2 e 31. (34) I valori limite fissati dalla presente direttiva saranno oggetto di un riesame alla luce dell'attuazione del regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio (2), per tenere conto in particolare dell'interazione tra i valori limite stabiliti conformemente alla direttiva 2004/37/CE e i livelli derivati senza effetto determinati per le sostanze chimiche pericolose a norma del regolamento di cui sopra, al fine di proteggere i lavoratori in modo efficace. (35) Poiché gli obiettivi della presente direttiva, vale a dire il miglioramento delle condizioni di lavoro e la protezione della salute dei lavoratori contro i rischi specifici derivanti dall'esposizione ad agenti cancerogeni e mutageni, non possono essere conseguiti in misura

sufficiente dagli Stati membri, ma possono essere conseguiti meglio a livello di Unione, quest'ultima può intervenire in base al principio di sussidiarietà sancito dall'articolo 5 del trattato sull'Unione europea. La presente direttiva si limita a quanto è necessario per conseguire tali obiettivi in ottemperanza al principio di proporzionalità enunciato nello stesso articolo. (36) Poiché la presente direttiva riguarda la protezione della salute e della sicurezza dei lavoratori sul luogo di lavoro, dovrebbe essere recepita entro due anni dalla sua entrata in vigore. (37) È opportuno pertanto modificare di conseguenza la direttiva 2004/37/CE, 27.12.2017 Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 345/91. 1) Direttiva 92/85/CEE del Consiglio, del 19 ottobre 1992, concernente l'attuazione di misure volte a promuovere il miglioramento della sicurezza e della salute sul lavoro delle lavoratrici gestanti, puerpere o in periodo di allattamento (decima direttiva particolare ai sensi dell'articolo 16, paragrafo 1 della direttiva 89/391/CEE) (GU L 348 del 28.11.1992, pag. 1). (2) Regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 18 dicembre 2006, concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), che istituisce un'Agenzia europea per le sostanze chimiche, che modifica la direttiva 1999/45/CE e che abroga il regolamento (CEE) n. 793/93 del Consiglio e il regolamento (CE) n. 1488/94 della Commissione, nonché la direttiva 76/769/CEE del Consiglio e le direttive della Commissione 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE (GU L 396 del 30.12.2006, pag. 1). HANNO ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA: Articolo 1 La direttiva 2004/37/CE è così modificata: 1) all'articolo 6 è aggiunto il comma seguente: «Gli Stati membri tengono conto delle informazioni di cui alle lettere da a) a g) del primo comma del presente articolo nelle loro relazioni presentate alla Commissione ai sensi dell'articolo 17 bis della direttiva 89/391/CEE.»; 2) l'articolo 14 è così modificato: a) il paragrafo 1 è sostituito dal seguente: «1. Gli Stati membri adottano, conformemente alle leggi o alle prassi nazionali, provvedimenti intesi ad assicurare un'adeguata sorveglianza sanitaria dei lavoratori per i quali la valutazione prevista dall'articolo 3, paragrafo 2, riveli un rischio per la salute o la sicurezza. Il medico o l'autorità responsabile della sorveglianza sanitaria dei lavoratori può segnalare che la sorveglianza sanitaria debba proseguire al termine dell'esposizione per il periodo di tempo che ritiene necessario per proteggere la salute del lavoratore interessato.»; b) il paragrafo 8 è sostituito dal seguente: «8. Tutti i casi di cancro che, in conformità delle leggi o delle prassi nazionali, risultino essere stati causati dall'esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante l'attività lavorativa, devono essere notificati all'autorità responsabile. Gli Stati membri tengono conto delle informazioni di cui al presente paragrafo nelle loro relazioni presentate alla Commissione ai sensi dell'articolo 17 bis della direttiva 89/391/CEE.»; 3) è inserito l'articolo seguente: «Articolo 18 bis Valutazione Nel quadro della prossima valutazione dell'attuazione della presente direttiva nell'ambito della valutazione di cui all'articolo 17 bis della direttiva 89/391/CEE, la Commissione valuta inoltre la necessità di modificare il valore limite per la polvere di silice cristallina respirabile. La Commissione propone, se del caso, le modifiche necessarie relativamente a tali sostanze. Entro il primo trimestre del 2019 la Commissione, tenendo conto degli ultimi sviluppi nelle conoscenze scientifiche, valuta la possibilità di modificare l'ambito di applicazione della presente direttiva per

includervi le sostanze tossiche per la riproduzione. Su tale base la Commissione presenta, se del caso, una proposta legislativa, previa consultazione delle parti sociali.»; 4) all'allegato I è aggiunto il punto seguente: «6. Lavori comportanti esposizione a polvere di silice cristallina respirabile generata da un procedimento di lavorazione.»; 5) l'allegato III è sostituito dal testo che figura nell'allegato della presente direttiva. Articolo 2 1. Gli Stati membri mettono in vigore le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative necessarie per conformarsi alla presente direttiva entro il 17 gennaio 2020. Essi ne informano immediatamente la Commissione. Le disposizioni adottate dagli Stati membri contengono un riferimento alla presente direttiva o sono corredate di tale riferimento all'atto della pubblicazione ufficiale. Le modalità del riferimento sono stabilite dagli Stati membri. L 345/92 Gazzetta ufficiale dell'Unione europea 2. Gli Stati membri comunicano alla Commissione il testo delle disposizioni di diritto interno che adottano nel settore disciplinato dalla presente direttiva. Articolo 3 La presente direttiva entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea. Articolo 4 Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva. Fatto a Strasburgo, il 12 dicembre 2017 Per il Parlamento europeo Il presidente A. TAJANI Per il Consiglio Il presidente M. MAASIKAS.

345/94 Gazzetta ufficiale dell'Unione europea 27.12.2017 IT ALLEGATO «ALLEGATO III Valori limite e altre disposizioni direttamente connesse (Articolo 16) A. VALORI LIMITE PER L'ESPOSIZIONE PROFESSIONALE Nome agente N. CE (1) N. CAS (2) Valori limite (3) Osservazioni Misure transitorie mg/m3 (4) ppm (5) f/ml (6) Polveri di legno duro — — 2 (7) — — — Valore limite: 3 mg/m3 fino a l 17 gennaio 2023 Composti di cromo VI definiti cancerogeni ai sensi dell'articolo 2, lettera a), punto i), (come cromo) — — 0,005 — — — Valore limite: 0,010 mg/m3 fino al 17 gennaio 2025 Valore limite: 0,025 mg/m3 per i procedimenti di saldatura o taglio al plasma o analoghi procedimenti di lavorazione che producono fumi fino al 17 gennaio 2025 Fibre ceramiche refrattarie definite cancerogene ai sensi dell'articolo 2, lettera a), punto i) — — — — 0,3 — Polvere di silice cristallina respirabile — — 0,1 (8) — — — Benzene 200-753-7 71-43-2 3,25 1 — Pelle (9) Cloruro di vinile monomero 200-831-0 75-01-4 2,6 1 — — Ossido di etilene 200-849-9 75-21-8 1,8 1 — Pelle (9) 1,2-Epossipropano 200-879-2 75-56-9 2,4 1 — — Acrilammide 201-173-7 79-06-1 0,1 — — Pelle (9)

27.12.2017 Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 345/95 IT Nome agente N. CE (1) N. CAS (2) Valori limite (3) Osservazioni Misure transitorie mg/m3 (4) ppm (5) f/ml (6) 1,3-Butadiene 203-450-8 106-99-0 2,2 1 — — Idrazina 206-114-9 302-01-2 0,013 0,01 — Pelle (9) Bromoetilene 209-800-6 593-60-2 4,4 1 — — (1) N. CE (ossia EINECS, ELINCS o NLP): è il numero ufficiale della sostanza all'interno dell'Unione europea, come definito nell'allegato VI, parte 1, punto 1.1.1.2, del regolamento (CE) n. 1272/2008. (2) N. CAS: numero di registrazione CAS (Chemical Abstract Service). (3) Misurato o calcolato in relazione a un periodo di riferimento di 8 ore. (4) mg/m3 = milligrammi per metro cubo di aria a 20 °C e 101,3 kPa (corrispondenti alla pressione di 760 mm di mercurio). (5) ppm = parti per milione per volume di aria (ml/m3). (6) f/ml = fibre per millilitro. (7) Frazione inalabile: se le polveri di legno duro sono mischiate con altre polveri di legno, il valore limite si applica a tutte le polveri di legno presenti nella miscela in questione.

Luisella Gilardi, sul sito web " Dors ", così scrive, a commento della presente Direttiva:

" Per quanto riguarda l'esposizione a polvere di legno duro **(vedi scheda MATline)**, in Italia il Valore Limite di esposizione Professionale (VLP) in vigore è quello dei Decreti Legislativi 66 e 81 e corrisponde al recepimento delle Direttive Europee 38 e 37: il VLP per le poveri di legno - calcolato per un periodo di riferimento di otto ore - è di **5 mg/m³**. Ma secondo le Linee Guida del Coordinamento Tecnico delle Regioni tale Valore Limite "è alquanto elevato e scarsamente giustificato sul piano tecnico-sanitario per i seguenti motivi:

- l'esposizione a polveri di legno, oltre a patologie tumorali, può indurre patologie respiratorie allergiche anche a concentrazioni molto inferiori al valore limite;
- attualmente è possibile contenere tecnicamente l'esposizione a polveri di legno ben al di sotto dei 5 mg/m³.

La nuova Direttiva abbassa il limite a **2 mg/m³**, tuttavia per cinque anni il limite sarà più alto: 3 mg/m³ per permettere alle aziende di adeguarsi.

Formattato: Giustificato

Anche il cloruro di vinile monomero **(vedi scheda MATline)** passa da 7.77 mg/m³ (secondo i decreti 66 e 81) a **2.6 mg/m³**. Già qualche anno fa, l'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) aveva indicato come limite di TLV-TWA il valore 2,6 mg/m³.

Rimane inalterato il Valore Limite di Esposizione Professionale (VLP) per il benzene fissato **a 3.25 mg/m³ (vedi scheda MATline)**

Per i composti del cromo esavalente (vedi scheda MATline) classificati cancerogeni il limite fissato è di 0,005 mg/m³. Anche in questo caso vi è un periodo di transizione pari a 5 anni in cui il limite è pari al doppio (0.010 mg/m³). È stata introdotta una deroga per i procedimenti di saldatura e

taglio al plasma o analoghi procedimenti di lavorazione che producono fumi: il valore limite di esposizione sarà di 0,025 mg/m³ fino al 17 gennaio 2025 e di **0,005 mg/m³** successivamente.

Per la silice libera cristallina **(vedi scheda MATline),** questa direttiva finalmente fissa un valore limite di esposizione lavorativa pari a 0.1 mg/m³e include tra le lavorazioni che comportano rischi di esposizione ad agenti cancerogeni "i lavori comportanti esposizione a polvere di silice cristallina respirabile generata da un procedimento di lavorazione".

Il problema dell'esposizione a Silice Libera Cristallina (SLC) nei luoghi di lavoro è particolarmente rilevante, essendo tale agente di rischio presente in numerose attività lavorative. La SLC è infatti estremamente comune in natura e utilizzata in una vasta gamma di prodotti di uso civile e industriale. L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro l'ha classificata come cancerogena certa (gruppo 1) già nel 1997, ne ha rivalutato i dati di tossicità nel 2010 confermandone la cancerogenicità (**Volume 100, parte C**,Monografia IARC).

Altri due aspetti importanti considerati dalla direttiva sono:

- **le sostanze tossiche per la riproduzione**: la Commissione dovrà valutare la possibilità di includerle nel campo di applicazione della direttiva al più tardi entro il primo trimestre del 2019 e potrà presentare una proposta legislativa in materia;
- **sorveglianza sanitaria**: il medico o l'autorità preposta alla sorveglianza medica dei lavoratori negli Stati membri può segnalare la necessità di proseguire la sorveglianza sanitaria dopo la fine dell'esposizione per il periodo di tempo che ritiene necessario per proteggere la salute del lavoratore interessato.

La Direttiva è entrata in vigore il 17 gennaio 2018. Gli Stati membri la devono recepire entro il 17 gennaio 2020.

Di seguito si riporta la tabella riassuntiva con i nuovi limiti per le sostanze considerata nella Direttiva (UE)

Nome agente	**N.CE [1]**	**N.CAS[2]**	**Valori limte [3]**			**Osservazioni**	**Misure transitorie**
			mg/m³[4]	Ppm [5]	f/ml [6]		
Polveri di legno duro			2 [7]				Valore limite 3 mg/m³fino al 17 gennaio 2023
Composti del Cromo VI definiti cancerogeni ai sensi dell'articolo 2 lettera a), punto i) (come Cromo)			0.005				Valore limite: 0.010 mg/m³fino al 17 gennaio 2025 Valore limite: 0.025 mg/ m³per i procedimenti di

							saldatura o taglio al plasma o analoghi procedimenti di lavorazione che producono fumi fino al 17 gennaio 2025
Fibre ceramiche refrattarie definite cancerogene ai sensi dell'articolo 2 lettera a), punto i) (vedi scheda MATline)					0.3		
Polvere di silice cristallina respirabile			0.1 [8]				
Benzene	200-753-7	71-43-2	3.25			Pelle [9]	
Cloruro di vinile monomero	200-831-0	75-01-4	2.6	1			
Ossido di etilene (vedi scheda MATline)	200-849-9	75-21-8	1.8	1		Pelle	
1,2 – epossipropano (vedi scheda MATline)	200-879-2	75-56-9	2.4	1			
Acrilammide (vedi scheda MATline)	201-173-7	79-06-1	0.1			Pelle	
2-Nitropropano(vedi scheda MATline)	201-209-1	79-46-9	18	5			
o-toluidina(vedi scheda MATline)	202-429-0	95-53-4	0.5	0.1		Pelle	
1, 3 butadiene (vedi scheda MATline)	203-450-8	106-99-0	2.2	1			
Idrazina (vedi scheda MATline)	206-114-9	302-01-2	0.013	0.01		Pelle	
Bromoetilene (vedi scheda MATline)	209-800-6	593-60-2	4.4	1			

Fonte: Dors

Direttiva (UE) 2017/2398 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2017 che modifica la direttiva 2004/37/CE sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro (Testo rilevante ai fini del SEE)

[1] Numero CE: è il numero ufficiale della sostanza all'interno dell'Unione Europea

[2] Numero CAS: è il numero di registrazione al Chemical Abstract Service

[3] Misurato o calcolato in relazione ad un periodo di riferimento di 8 ore

[4] milligrammi per metro cubo di aria a 20° C e 101,3kPa

[5] ppm: parti per milione per volume di aria (ml/m3)

[6] f/l: fibre per millilitro

[7] Frazione inalabile: se le poveri di legno duro sono mescolate con altre polveri di legno, il valore limite si applica a tutte le poveri presenti nella miscela in questione

[8] Frazione inalabile

[9] Contribuisce in modo significativo all'esposizione totale attraverso la via di assorbimento cutanea."

****

La classificazione dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC).

L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) di Lione ha iniziato nel 1969 un programma finalizzato alla valutazione del rischio cancerogeno nei confronti dell'uomo indotto da sostanze chimiche ed alla produzione di monografie esaustive su sostanze chimiche. Il programma è stato successivamente ampliato al fine di includere anche il caso di esposizioni a miscele complesse di sostanze (che si verificano ad esempio in alcuni ambienti lavorativi e come risultato di abitudini di vita) ed esposizioni ad agenti non di tipo chimico quali radiazioni e virus. La prima monografia dello IARC è stata pubblicata nel 1971 (IARC 1972 – 1999. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Volume 1 to 74. IARC, Lyon. Indirizzo internet: http://www.iarc.fr/). Le monografie rappresentano la prima fase del processo di

valutazione del rischio cancerogena definita come identificazione del rischio. Tale identificazione implica l'esame di tutte le informazioni pertinenti disponibili, al fine di valutare il grado di capacità di alcune tipologie di esposizioni di alterare l'incidenza di determinate forme tumorali nell'uomo. Le monografie non includono tuttavia la stima quantitativa del rischio cancerogeno. Infatti, malgrado il titolo, quello che viene valutato non è il rischio ma ciò che in lingua inglese si definisce " hazard " ovvero la potenzialità di causare il cancro; si tratta quindi essenzialmente di una valutazione qualitativa del rischio. *A tutt'oggi (luglio 2018), sono state prodotte 122 monografie, mentre altre sono in preparazione. Sono stati presi in considerazione agenti e tipologie di esposizione di natura diversa,* che comprendono composti chimicamente ben definiti (es.: contaminanti ambientali, coloranti. Intermedi chimici, principi attivi antiparassitari, farmaci, additivi alimentari), virus, terapie farmacologiche, agenti biologici, agenti fisici, abitudini alimentari, abitudini voluttuarie, tossine, elementi e composti radioattivi, processi produttivi ed esposizioni lavorative. *I supplementi alle Monografie sono revisioni di precedenti valutazioni con i necessari aggiornamenti.* In Tabella viene riportata una breve sintesi dei criteri di interpretazione e classificazione delle evidenze qualitative di cancerogenicità adottate dalla IARC. Il grado di evidenza dì cancerogenicità derivato dagli studi epidemiologici e da studi condotti sugli animali di laboratorio vengono valutati separatamente utilizzando categorie predefinite (6.2.2.1). Vengono anche considerate le altre informazioni pertinenti insieme al meccanismo di azione (6.2.1.2) ed infine, tenendo conto di tutti i dati disponibili, viene valutata globalmente la probabilità che l'agente sia cancerogeno per l'uomo (6.2.1.3).

TABELLA – Criteri di interpretazione e classificazione della evidenza qualitativa di cancerogenicità, adottati dalla IARC.

GRUPPI	**GRADO DI EVIDENZA DI CANCEROGENICITA'**
1. Cancerogeno accertato per l'uomo	**Sufficiente nell'uomo**
2 A. Probabile cancerogeno per l'uomo	**Limitata nell'uomo in studi epidemiologici e sufficiente negli animali di laboratorio o, in casi eccezionali, sufficiente negli animali in presenza di dati pertinenti**
2 B. Possibile cancerogeno per	**Limitata nell'uomo in studi epidemio -**

l'uomo	**logici o sufficiente negli animali di laboratorio o, dati limitati per gli animali in presenza di dati pertinenti**
3. Non classificabile	**Evidenza inadeguata nell'uomo e inadeguata o limitata negli animali di laboratorio**
4. Probabile non cancerogeno per l'uomo	**Assenza di cancerogenicità nell'uomo e di dati sugli animali o assenza di cancerogenicità e di dati di supporto**

6.2.1 - Criteri usati per valutare la cancerogenicità.

La IARC ha sottoposto a revisione periodica i criteri usati per valutare l'evidenza di cancerogenicità (nel 1977, nel 1982, nel 1987 e nel 1988). Fino al 1977 (nelle prime 16 monografie) l'evidenza di cancerogenicità nell'uomo e quella negli animali da esperimento venivano valutate separatamente e non veniva fatto alcun tentativo di stimare il rischio per l'uomo sulla base dei dati sugli animali. Nel 1977 la IARC ha sviluppato uno schema di categorizzazione del grado di evidenza di cancerogenicità al fine di esprimere in modo standardizzato e preciso l'evidenza di attività cancerogena derivata da studi sull'uomo e sugli animali. Le categorie sono: " suffi – ciente ", " limitata ", " inadeguata " e " evidenza che indica assenza di cancerogeni – cità ". Gli agenti vengono assegnati ad una di queste categorie ricorrendo a criteri ben definiti.

6.2.1.1 - Criteri usati per classificare il grado di evidenza di cancerogenicità per l'uomo e per gli animali da laboratorio ed elementi di supporto.

Di seguito vengono descritte le quattro categorie, concernenti il grado dell'evidenza che una esposizione sia cancerogena. Esse non considerano l'entità della attività cancerogena (potenza cancerogena) e le caratteristiche del meccanismo coinvolto che sono prese in considerazione nell'ambito degli " Altri elementi di valutazione (esaminati nella sezione 6.2.1.2)". Viene considerata prima l'evidenza nell'uomo e successivamente quella negli animali da laboratorio. La classificazione di alcuni agenti può subire modificazioni qualora si rendano disponibili nuove informazioni.

a) Cancerogenicità per l'uomo. L'evidenza pertinente al fine della cancerogenicità. Derivata da studi sull'uomo, viene classificata in una delle seguenti categorie:

- evidenza sufficiente di cancerogenicità quando, secondo il Gruppo di Lavoro, è stata stabilita una relazione causale tra esposizione all'agente e tumore nell'uomo. Questo significa che è stata osservata una relazione positiva tra esposizione all'agente e tumore in studi nei quali l'errore dovuto al caso, a bias e a fattori di confondi mento possono essere esclusi con ragionevole confidenza;

- evidenza limitata di cancerogenicità quando è stata osservata un'associazione positiva tra esposizione all'agente e tumori per la quale il Gruppo di Lavoro considera credibile una interpretazione causale, ma non è possibile escludere con elevata confidenza l'influenza del caso, di bias e di fattori di confondimento;

- evidenza inadeguata di cancerogenicità quando gli studi disponibili sono di qualità, consistenza o potere statistico insufficiente per permettere una conclusione riguardo alla presenza o assenza di una associazione causale tra esposizione e tumore, e non è a disposizione alcun dato di cancerogenesi nell'uomo;

- evidenza che suggerisce assenza di cancerogenicità quando sono disponibili numerosi studi adeguati, che coprono l'intero spettro dei livelli di esposizione cui può essere esposto l'uomo, i quali concordano nel non mostrare una associazione positiva tra esposizione all'agente e qualunque tipo di tumore studiato a ciascun livello di esposizione osservato. Una conclusione di " evidenza che suggerisce assenza di cancerogenicità " è inevitabilmente circoscritta a quelle sedi di tumore, circostanze e livelli di esposizione, periodo di osservazione analizzate dagli studi disponibili. Inoltre, non può mai essere esclusa la possibilità che possa esistere un rischio di piccola entità ai livelli di esposizione studiata.

In alcune situazioni le categorie sopra descritte possono essere anche utilizzate per classificare il grado di evidenza di cancerogenicità di un agente per specifici organi o tessuti.

b) Cancerogenicità per gli animali di laboratorio. L'evidenza pertinente al fine della cancerogenicità, derivata dagli studi sperimentali, viene classificata come:

- evidenza sufficiente di cancerogenicità quando il Gruppo di Lavoro reputa che sia stata stabilita una relazione causale tra l'agente ed una aumentata incidenza di neoplasie maligne o di una appropriata combinazione di neoplasie maligne e benigne

in: a) due o più specie animali, oppure b) due o più studi indipendenti in una singola specie condotti in momenti ed in laboratori differenti o utilizzando protocolli diversi.

In casi eccezionali si può assumere che un singolo studio su una singola specie abbia fornito evidenza sufficiente di cancerogenicità, qualora siano state verificate neoplasie maligne ad un grado inusuale rispetto ad incidenza, sede, tipo di tumore ed età di insorgenza;

- evidenza limitata di cancerogenicità quando i dati suggeriscono un effetto cancerogeno ma presentano limiti ai fini di valutazioni definitive perché ad esempio: a) l'evidenza di cancerogenicità è limitata ad un singolo esperimento; b) esistono questioni irrisolte rispetto all'adeguatezza del disegno sperimentale o alla interpre tazione dello studio; c) l'agente aumenta l'incidenza solo di neoplasie benigne o di lesioni di potenzialità neoplastica incerta, o di alcune neoplasie che possono insor – gere spontaneamente, con una elevata incidenza in alcuni ceppi di animali;

- evidenza inadeguata di cancerogenicità quando gli studi non possono essere considerati tali da dimostrare presenza o assenza di un effetto cancerogeno a causa di consistenti limiti qualitativi o quantitativi o non sono disponibili dati di cancerogenesi negli animali di laboratorio;

- evidenza che suggerisce assenza di cancerogenicità quando sono disponibili studi adeguati relativi ad almeno due specie che mostrano come, pur considerando i limiti dei test utilizzati, l'agente non risulti cancerogeno. Una conclusione di evidenza che suggerisce assenza di cancerogenicità è inevitabilmente limitata alle specie, alle sedi tumorali e ai livelli di esposizione studiati. Questa categoria fornisce una definizione operativa di " non cancerogenesi "; tuttavia, nel ricorrere al termine " assenza di cancerogenicità " la IARC implicitamente riconosce la difficoltà di stabilire conclusioni negative (Vanio H., Wilbourn J. – 1992 – "Identification of carconogens within the IARC monograph program ". Scand. J. Work Environ. Health 18 Suppl. I: 64: 73).

6.2.1.2 - Altri elementi di valutazione della cancerogenicità e del suo meccanismo.

Le informazioni ritenute utili e sufficientemente importanti da influenzare la valutazione globale di cancerogenicità per l'uomo, definite " dati pertinenti ", possono includere dati su lesioni preneoplastiche, patologia tumorale, effetti genetici e correlati, relazione struttura attività, metabolismo e farmacocinetica e parametri fisico chi-

mici. La designazione " dati pertinenti " riveste particolare interesse in quanto può essere utilizzata per decidere se un sospetto cancerogeno debba essere inserito nel gruppo 2A (probabili cancerogeni) o nel gruppo 2B (possibili cancerogeni) (Matula T.I. and Somers E. (1989): " The Classification of chimica Carcinogens. Regulatory Toxicology and Pharmacology ". 10, 174 – 182). Vengono inoltre valutati dati concernenti il meccanismo di azione cancerogena. Il grado dell'evidenza di ciascun effetto cancerogeno osservato, dovuto ad un particolare meccanismo, viene valutato ricorrendo a termini quali " debole ", " moderato " o " forte ". Il Gruppo di Lavoro valuta la probabilità che quel particolare meccanismo agisca anche nell'uomo. Dati sull'uomo o su campioni biologici provenienti da individui esposti forniscono indicazioni di rilievo relativamente alla possibilità che un particolare meccanismo possa operare anche nell'uomo. Vengono considerati di particolare pertinenza quei dati che mostrano che l'agente in questione ha indotto alterazioni che fanno parte del processo causale di cancerogenesi negli individui esposti. A partire dal 1991 la IARC ha introdotto nella valutazione globale di cancerogenicità l'uso di dati sul meccani – smo di azione qualora disponibili (IARC. 1992. " Mechanism of Carcinogenesis in Risk Identification " di H. Vainio, P. Magee, D. McGregor, and A.J. Mc Michael. Eds. IARC Scientific Publications N. 116, Lyon).

6.2.1.3 - Valutazione globale di cancerogenicità per l'uomo.

Nella valutazione globale di cancerogenicità viene considerato l'insieme delle eviden ze disponibili; la sostanza viene descritta indicando la quattro categorie elencate in tabella 6.2 e viene indicato il gruppo nel quale è stata inserita. Come già discusso, la categorizzazione di un agente deriva dal giudizio scientifico di esperti e riflette la forza dell'evidenza derivata da studi sull'uomo e sugli animali e da altre informazioni pertinenti. Va sottolineato che lo schema di categorizzazione si riferisce alla forza della evidenza non della potenza cancerogena. La Tabella 6.3 riporta come si distribuiscono nei 4 gruppi gli agenti considerati dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC. List of agents, misture and exposu—res evaluated to date raggiungibile da: http://www.iarc.fr/ Omissis.)

Tabella 6.2. Categorie di cancerogenesi adottate dalla IARC

GRUPPO 1 - L'agente è un cancerogeno accertato per l'uomo.

Questa categoria viene usata quando esiste evidenza sufficiente di cancerogenicità nell'uomo. In casi eccezionali, un agente può essere inserito in questa categoria quando l'evidenza di cancerogenicità nell'uomo non è pienamente sufficiente ma esiste evidenza sufficiente di cancerogenicità negli animali da laboratorio ed esiste elevata evidenza che nell'uomo l'agente agisca attraverso meccanismo pertinente di cancerogene si.

GRUPPO 2

Questa categoria comprende agenti, miscele e circostanze di esposizione per i quali il grado di evidenza di cancerogenicità nell'uomo è quasi sufficiente o per i quali, anche in assenza di dati sull'uomo, esista eviden za di cancerogenicità negli animali da laboratorio. Agenti, miscele e circostanze di esposizione vengono in seriti nel Gruppo 2A (probabili cancerogeni per l'uomo) o nel Gruppo 2B (possibili cancerogeni per l'uomo) sulla base della evidenza di cancerogenicità derivata da studi epidemiologici e sperimentali e sulla base di altre informazioni pertinenti.

GRUPPO 2 A - L'agente è un probabile cancerogeno per l'uomo.

Questa categoria viene usata quando l'evidenza di cancerogenicità nell'uomo è limitata e quella negli animali di laboratorio è sufficiente. In alcuni casi, è possibile che un agente (miscela) venga inserito in questa categoria quando esiste evidenza di cancerogenicità inadeguata nell'uomo e sufficiente negli animali di labo ratorio ed evidenza convincente che la cancerogenicità sia mediata da un meccanismo che agisce anche nel l'uomo. In casi eccezionali, un agente, una miscela o una condizione di esposizione possono essere classificati in questa categoria esclusivamente sulla base di evidenza limitata di cancerogenicità nell'uomo.

GRUPPO 2 B - L'agente è un possibile cancerogeno per l'uomo.

Questa categoria viene usata quando esiste evidenza limitata di cancerogenicità nell'uomo ed evidenza non del tutto sufficiente di cancerogenicità negli animali di laboratorio. Può anche essere usata quando esiste evidenza inadeguata di cancerogenicità nell'uomo ma l'evidenza di cancerogenicità negli animali di laboratorio è sufficiente. In alcuni casi, può essere classificato in questo gruppo, un agente, una miscela o una circostanza di esposizione per i quali esiste evidenza di cancerogenicità inadeguata nell'uomo e limita ta negli animali di laboratorio, insieme a evidenze di sostegno provenienti da altre informazioni pertinenti.

GRUPPO 3 - L'agente non è classificabile come cancerogeno per l'uomo.

Questa categoria viene generalmente usata per agenti, miscele o circostanze di esposizione per i quali l'evidenza di cancerogenicità è inadeguata nell'uomo o limitata negli animali di laboratorio. In casi eccezionali, possono essere classificati in questa categoria agenti per i quali l'evidenza di cancerogenicità è inadeguata nell'uomo ma sufficiente negli animali da laboratorio, quando esiste evidenza convincente che il

meccanismo di cancerogenicità osservato negli animali da laboratorio non si applica all'uomo. Vengono inoltre iscritti in questa categoria agenti, miscele e circostanze di esposizione che non cadono in alcuna altra categoria.

GRUPPO 4 – L'agente è probabilmente non cancerogeno per l'uomo.

Questa categoria viene usata per agenti o miscele per i quali esiste evidenza che indica assenza di cancerogenicità nell'uomo e negli animali da laboratorio. In alcuni casi possono essere classificati in questo gruppo agenti o miscele per i quali l'evidenza di cancerogenicità nell'uomo è inadeguata ma esiste evidenza, coerentemente e fortemente supportata da un'ampia gamma di altre informazioni pertinenti, che indica assenza di cancerogenicità negli animali da laboratorio.

6.3 - Unione Europea (U.E.).

Prima della emanazione del Regolamento Reach, di cui si è già scritto in precedenza, nel 2006, il sistema adottato dalla Unione Europea per la classificazione delle sostanze cancerogene presenta*va* molte similitudini con quello della IARC. Questo sistema nasce con la direttiva 79/831/CEE del 18.9.1979 (Direttiva del Consiglio del 18 settembre 1979 recante sesta modifica della direttiva 67/548/CEE concernente il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio ed alla etichettatura delle sostanze pericolose - 79/831/CEE in G.U. n. L 259 /10 del 15.10.1979), meglio nota come sesta modifica della direttiva di base 67/548/ CEE " concernente il riavvicinamento delle disposizioni legislative regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio ed alla etichettatura delle sostanze pericolose " (Direttiva del Consiglio del 27 giugno 1967 concernente il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio ed all'etichettatura delle sostanze pericolose 67/5487CEE, in G.U. n. 196 del 16.8.1967 recepita come Legge 29 maggio 1974, n. 256. Classificazione e disciplina dell'imballaggio e dell'etichettatura delle sostanze e dei preparati pericolosi. G.U. n. 178 del 9.7.1974). Tuttavia è importante sottolineare che l'Unione Europea, operando nell'ambito della direttiva 67/548/CEE, limita*va* le sue classificazioni a sostanze chimiche ben identificate, escludendo peraltro alcune specifiche categorie quali specialità medicinali ad uso comune e veterinario, prodotti cosmetici, prodotti alimentari, alimenti per animali, sostanze radioattive e quanto già disciplinato da altre normative analoghe specifiche (Direttiva 92/32/CEE del Consiglio, del 30 aprile 1992, recante settima modifica della direttiva 67/548/CEE concernente il riav-

vicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio ed alla etichettatura delle sostanze pericolose - G.U. n. L 54 del 5.6.1992 recepita con Decreto Legislativo 3 febbraio 1997 n. 52 relativo all'Attuazione della direttiva 92/32/CEE concernente classificazione, imballaggio ed etichettatura delle sostanze pericolose. G.U. n. L 53 /L dell'11 marzo 1997).

La direttiva 79/831/CEE introduceva le categorie di pericolo relative agli effetti " cancerogeni, mutageni e teratogeni ", in precedenza inglobati nella categoria dei " tossici " con frasi di rischio aspecifiche. Solo con la direttiva 837467/CEE vengono individuate e definite 3 categorie di sostanze cancerogene, 3 categorie di sostanze mutagene e 2 categorie di sostanze teratogene. La direttiva 93/21/CEE ha successivamente ampliato il concetto di teratogeno introducendo quello di effetti tossici sulla riproduzione, che comprende sia le alterazioni della fertilità nel maschio e nella femmina che l'induzione di danni non ereditabili alla progenie. Vengono indivi – duati pertanto due principali campi di interesse: effetti sulla fertilità sia maschile che femminile ed effetti tossici sullo sviluppo. L'inclusione delle sostanze nelle suddette categorie avviene secondo quanto enunciato nell'allegato VI della direttiva 93/21/CEE. Tale allegato contiene, infatti, una descrizione dettagliata dei criteri attraverso i quali è possibile definire la classificazione di una sostanza in funzione dei dati disponibili, siano essi risultati di studi sperimentali o informazioni di tipo epidemiologico. Vedi Direttiva 93/21/CEE della Commissione del 27 Aprile 1993 recante diciottesimo adeguamento al progresso tecnico della direttiva 67/548/CEE del Consi glio concernente il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio ed alla etichettatura delle sostanze pericolose, in G.U. n. L 110 del 4.5.1993.

Vi sono delle differenze tra le procedure adottate dalla U.E. con la direttiva 67/548/ CEE e dalla IARC in questo ambito. In particolare la U.E. considera un insieme più limitato di fattori di rischio rispetto alla IARC che, come già discusso nella sezione 6.2, classifica, oltre a composti chimicamente ben definiti, anche altri agenti, quali virus, terapie farmacologiche, abitudini alimentari e voluttuarie ed esposizioni lavorative. L'Unione Europea considera solo sostanze chimiche, ed esclude dalla sua valutazione alcune categorie di sostanze. Un caso emblematico è quello di alcuni chemioterapici antiblastici che, sebbene riconosciuti come cancerogeni per l'uomo dalla IARC, non sono classificati dalla UE che esclude dal campo di applicazione della

direttiva 67/ 548/CEE una serie di sostanze, compresi i farmaci (si veda anche la sezione 6.7).

6.3.1 - Categorie di cancerogenesi:

Il sistema di classificazione della Unione Europea viene usato per indicare la forza dell'associazione causale fra la sostanza e lo sviluppo di tumori.

La U.E. definisce per le sostanze cancerogene, precedentemente alla emanazione del Regolamento Reach, tre categorie:

- Categoria 1: sostanze note per gli effetti cancerogeni sull'uomo;

- Categoria 2: sostanze che dovrebbero considerarsi cancerogene per l'uomo;

- Categoria 3: sostanze da considerarsi con sospetto per i possibili effetti cancerogeni sull'uomo per le quali tuttavia le informazioni disponibili sono insufficienti per procedere ad una valutazione soddisfacente.

Nella tabella 6.4 vengono descritte in dettaglio le tre categorie ed i criteri adottati per la classificazione delle sostanze cancerogene.

Tabella 6.4. Categorie di cancerogenesi individuate dalla Unione Europea

Categoria 1: sostanze note per gli effetti cancerogeni sull'uomo; esistono prove sufficienti per stabilire un nesso causale tra l'esposizione umana a queste sostanze e lo sviluppo di tumori.

Categoria 2: sostanze che dovrebbero considerarsi cancerogene per l'uomo; esistono elementi sufficienti per ritenere verosimile che l'esposizione dell'uomo a queste sostanze possa provocare lo sviluppo di tumori Questa evidenza è generalmente basata su:
- adeguati studi a lungo termine effettuati su animali
-. altre informazioni specifiche.

Alle sostanze cancerogene di categoria 1 e 2 si applicano i seguenti simboli e frasi di rischio: T; Tossico

R45 Tossico " può provocare il cancro "

R49: Tossico, " può provocare il cancro per inalazione ". In particolare, la frase di rischio R49 viene usata per sostanze e preparati che presentano un rischio cancerogeno soltanto per inalazione, ad esempio sotto forma di polveri, vapori o fumi. Si presume infatti che altre vie di esposizione, ad esempio ingestione o contatto cutaneo, non presentino alcun rischio cancerogeno. Esempi di sostanze che recano la frase di rischio R 49 sono alcuni derivati del cromo, del cadmio, del nichel e del berillio.

Categoria 3: sostanze da considerare con sospetto per i possibili effetti cancerogeni sull'uomo per le quali tuttavia le informazioni disponibili sono insufficienti per procedere ad una valutazione soddisfac**ente**; esistono alcune prove ottenute con adeguati studi sugli animali che non bastano tuttavia per classificare queste sostanze nella categoria 2. Alle sostanze cancerogene di categoria 3 si applica il seguente simbolo e relativa frase di rischio: Xn; R40: Nocivo " possibilità di effetti irreversibili ".

6.3,2 - Osservazioni sulla classificazione delle sostanze cancerogene (U.E. prima del Regolamento Reach).

Una sostanza viene inserita nella categoria 1 in base a dati epidemiologici; l'allocazione nella categoria 2 e 3 si basa fondamentalmente su dati sperimentali. Per classificare una sostanza come cancerogena in categoria 2 occorre disporre di risultati positivi in animali di due specie, o di risultati positivi evidenti in una specie, insieme ad altri elementi quali dati sulla genotossicità, studi metabolici o biochimici, induzione di tumori benigni, relazione strutturale con altre sostanze cancerogene note, o dati derivanti da studi epidemiologici che mettano in relazione la sostanza con l'in – sorgenza della malattia.

La categoria 3 comprende due sottocategorie:

a) sostanze oggetto di ricerche approfondite che non possono essere classificate nella categoria 2 per mancanza di prove sufficienti sui loro effetti cancerogeni. Si ritiene che nuovi esperimenti non possano fornire ulteriori informazioni determi – nanti in merito alla classificazione;

b) sostanze oggetto di studi insufficienti. I dati disponibili sono ancora scarsi, ma inducono preoccupazioni sui rischi cui potrebbero essere esposti i soggetti umani. Tale classificazione è provvisoria in quanto è necessario effettuare ulteriori esperimenti prima di prendere la decisione finale.

La distinzione tra categoria 2 e 3 si basa sulle condizioni di seguito discusse che ridimensionano la rilevanza dei tumori indotti per via sperimentale. Tali condizioni, soprattutto se combinate insieme, portano nella maggior parte dei casi alla classificazione della sostanza nella categoria 3, anche in presenza di insorgenza di tumori negli animali trattati:

- effetti cancerogeni solo in presenza di dosi molto elevate, superiori alla " dose massima tollerata ". La dose massima tollerata si caratterizza per effetti tossici che, sebbene non riducano ancora la durata della vita, implicano tuttavia mutamenti fisici quali, ad esempio, rallentamento di circa il 10 % nell'accrescimento ponderale;

- comparsa di tumori, soprattutto per dosi massicce, solamente in determinati organi in alcune specie note per la loro propensione alla insorgenza spontanea di questo tipo di tumori;

- comparsa di tumori solo nel punto di applicazione, con sistemi di prova molto sensibili (ad esempio la somministrazione intraperitoneale o sottocutanea di taluni composti attivi localmente), qualora il bersaglio specifico non sia pertinente per l'uomo;

- assenza di genotossicità in prove a breve termine " in vivo " ed " in vitro ";

- esistenza di un meccanismo secondario di azione che comporta, per la sua atti – vazione, il superamento di una determinata dose di sostanza (soglia empirica), quali ad esempio effetti ormonali sugli organi bersaglio.

La distinzione tra sostanze da inserire in categoria 3 e sostanze non classificabili in alcuna categoria si basa su informazioni che sostanzialmente escludono una even – tuale pericolosità per l'uomo:

- una sostanza non dovrebbe essere classificata in alcuna delle tre categorie qualora sia chiaramente identificato il meccanismo che determina l'insorgenza tumorale per via sperimentale, ed esistono prove sufficienti che esso non possa sussistere negli esseri umani;

- una sostanza non può essere classificata in alcuna categoria se gli unici dati disponibili sono rappresentati dai tumori epatici in alcuni ceppi di topi sensibili, in assenza di ulteriori prove;

- è necessario prestare particolare attenzione a tutti i casi dove gli unici dati disponibili sono quelli relativi alla insorgenza di neoplasie in sedi e in ceppi che presentano un elevato tasso di insorgenza spontanea.

6.4 - Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale (CCTN).

Nel 1977 è stata istituita, presso il Centro Studi del Ministero della Sanità, una commissione di esperti per lo studio degli effetti Cancerogeni, Mutageni e Teratogeni di composti chimici (Commissione CMT) avente funzioni di organismo consultivo scientifico del Ministero della Sanità. Nel 1985 la Commissione CMT è stata rinominata e denominata Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale (CCTN) ed il

suo mandato è stato ampliato al fine di includere lo studio di tutti gli altri effetti tossici delle sostanze chimiche. Sin dal 1987, la CCTN ha elaborato propri criteri di classificazione degli agenti cancerogeni. Questi criteri sono stati modificati nel 1994 al fine di armonizzarli con quelli della Unione Europea ed in particolare con quelli enunciati nella Direttiva 93/21 CEE (CCTN – 1996 – Criteri guida della CCTN per la valutazione di alcuni effetti delle sostanze chimiche. Istituto Superiore di Sanità. 1996. Serie relazioni 96/2).

6.4.1 - Definizione delle categorie

Il sistema di classificazione adottato dalla CCTN identifica, sulla base della evidenza di cancerogenicità, le 5 categorie descritte nella tabella 6.5.

6.4.2. - Criteri di classificazione

I criteri adottati dalla CCTN per inserire le sostanze nelle diverse categorie sono:

Categoria 1 - Una sostanza viene inserita nella categoria 1 in base a studi epide – miologici.

Categoria 2 - Per classificare una sostanza in categoria 2 è necessario disporre di risultati positivi in due specie animali o di prove positive ben evidenti in una sola specie nonché di altri elementi quali i dati sulla genotossicità, gli studi metabolici o biochimici, l'induzione di tumori benigni, la relazione strutturale con altre sostanze cancerogene note o i dati derivanti da studi epidemiologici che mettano in relazione la sostanza con l'insorgenza della malattia.

Categoria 3 - L'inserimento di una sostanza in categoria 3 avviene, principalmente, sulla base di studi su animali. La distinzione tra le categorie 2 e 3 si fonda sulle informazioni sotto elencate, che ridimensionano la rilevanza dei tumori indotti per via sperimentale in vista di una possibile esposizione degli esseri umani. Tali informazioni, soprattutto se combinate tra loro, portano, nella maggior parte dei casi, alla classificazione della sostanza nella categoria 3, anche qualora vi sia stata un'insorgenza di tumori negli animali:

- effetti cancerogeni solo in presenza di dosi molto elevate, superiori alla " dose massima tollerata ". La dose massima tollerata si caratterizza per effetti tossici che, sebbene non riducano la durata della vita, implicano tuttavia alterazioni fisiche quali diminuzione di circa il 10 % del peso corporeo;

- comparsa di tumori, soprattutto ad alte dosi, solamente in determinati organi di specie o ceppi noti per la loro propensione alla insorgenza di tumori;

- comparsa di tumori solo nel punto di applicazione (ad esempio, somministrazione intraperitoneale o sottocutanea di taluni composti attivi localmente), qualora la via di esposizione non sia pertinente per gli esseri umani;

- assenza di genotossicità in vivo ed in vitro;

- esistenza di un meccanismo secondario di azione che comporta, per la sua attivazione, una soglia empirica al di sopra di una determinata dose di sostanza (ad esempio, effetti ormonali sugli organi bersaglio o sui meccanismi di regolazione fisiologica o stimolazione cronica della proliferazione cellulare);

- esistenza di un meccanismo di formazione tumorale specifico di specie (ad esempio, determinato da particolari cicli metabolici) che risulta irrilevante per gli esseri umani.

Categoria 4 -

Nella *categoria 4a* rientrano le sostanze che non sono state studiate adeguatamente e che, a seconda delle quantità prodotte e delle possibili esposizioni umane, devono essere ulteriormente indagate.

Nella *categoria 4 b* possono essere allocate le sostanze la cui somministrazione in studi adeguati, condotti, in animali da esperimento, ha indotto esclusivamente:

- eccesso di tumori epatici in ceppi di topo particolarmente suscettibili all'epatocancerogenesi;

- eccesso di altri particolari tipi di neoplasie in sedi o in ceppi di animali che presentano incidenza spontanea alta, altamente variabile o sotto controllo ormonale facilmente alterabile dalla tossicità del trattamento (ad esempio, feocromocitoma o adenomi ipofisari del ratto);

- eccesso di tumori in modelli sperimentali mediante un meccanismo chiaramente identificato, qualora esistano prove sufficienti per dimostrare che tale processo non può svilupparsi nell'uomo.

Categoria 5 - Nella categoria 5 vengono incluse solo le sostanze che, in studi adeguati, sia pure con i limiti di ogni studio sperimentale o epidemiologico, non hanno dimostrato effetti cancerogeni.

6.4.3 – Osservazioni sulla classificazione delle sostanze cancerogene.

Le prime tre categorie adottate dalla CCTN sono armonizzate a quelle della Unio. ne Europea che, essendo tuttavia finalizzata alla etichettatura delle sostanze, considera esclusivamente gli effetti positivi. I cancerogeni di categoria 3 vengono suddivisi dalla CCTN in due sottocategorie: nella categoria 3a vengono inserite le sostanze che, sufficientemente ed adeguatamente esaminate, non hanno mostrato evidenza sufficiente per essere inserite in categoria 2 mentre nella categoria 3b quelle per cui si ritiene utile effettuare ulteriori studi e quindi la classificazione è provvisoria. Alle sostanze cancerogene di categoria 1 e 2 corrispondono le frasi di rischio R 45 ed R 49, a quelle di categoria 3 (sia 3a che 3b) la frase di rischio R40. Rimarrebbero pertanto escluse dalla classificazione sostanze non sottoposte a test in maniera inadeguata e sostanze che, in esperimenti adeguati, si sono dimostrate prive di effetti. Per queste sostanze la Commissione CCTN individua le categorie 4 e 5 rispettivamente per sostanze non classificabili per la cancerogenicità e sostanze ritenute verosimilmente prive di effetti cancerogeni.

6.4.4 - Lista cancerogeni.

Periodicamente, inoltre, la Commissione CCTN aggiorna un " Elenco di sostanze e prodotti di uso industriale, processi produttivi ed attività professionali cancerogeni. Tale elenco di agenti e lavorazioni cancerogeni, che prevede esclusivamente le categorie 1 e 2 della CCTN, fa essenzialmente riferimento alle monografie IARC.

TABELLA 6.5. Categorie di cancerogenesi adottate dalla CCTN.

Categoria 1 - Sostanze note per effetti cancerogeni sull'uomo. Esistono prove sufficienti per stabilire un nesso causale tra l'esposizione dell'uomo ad esse e lo sviluppo di tumori.

Categoria 2 – Sostanze da considerare cancerogene per l'uomo. Esistono elementi sufficienti per ritenere verosimile che l'esposizione nell'uomo ad esse possa provocare lo sviluppo di tumori, in generale sulla base di:

- adeguati studi a lungo termine su animali

- altre informazioni specifiche.

Categoria 3 - Sostanze da considerare con attenzione per possibili effetti cancerogeni. Esistono prove ottenute da studi su animali che non sono sufficienti tuttavia per classificare la sostanza nella categoria 2. Questa categoria comprende due sottocategorie:

Sottocategoria 3a - Sostanze oggetto di ricerche adeguate e che non possono essere classificate nella categoria 2 per mancanza di prove sufficienti sui loro effetti cancerogeni. Si ritiene che ulteriori esperimenti non aggiungano elementi utili a modificare la classificazione.

Sottocategoria 3b - Sostanze oggetto di studi non adeguati. Tuttavia, i dati disponi bili hanno segnalato effetti cancerogeni. Tale classificazione è provvisoria in quanto è necessario effettuare ulteriori adeguati studi.

Categoria 4 - Sostanze non valutabili per cancerogenicità. Questa categoria com – prende due sottocategorie:

Sottocategoria 4a - Sostanze non valutabili per assenza di studi o in quanto sono state oggetto di studi inadeguati o di studi limitati che comunque non hanno segna lato effetti cancerogeni. La classificazione è provvisoria in attesa della disponibilità di ulteriori dati,

Sottocategoria 4b - Sostanze che in esperimenti adeguati hanno indotto effetti can cerogeni di dubbio significato per l'uomo. Si ritiene che ulteriori esperimenti non aggiungano elementi utili a modificare la classificazione.

Categoria 5 - Sostanze probabilmente non cancerogene. Sostanze da ritenere probabilmente prive di cancerogenicità per l'uomo sulla base di studi epidemiologici e/o sperimentali adeguati insieme ad altre informazioni specifiche.

Nota: Si omettono il paragrafo 6.4.5 e la allegata tabella 6.6 concernenti la lista del CCTN della classificazione dei principali chemioterapici antiblastici valutati dal la Commissione CCTN, argomento che riprenderò nei successivi Capitoli.

6.5. United States Environmental Protection Agency (US EPA).

Alla fine degli anni ' 70 l'US EPA, agenzia statunitense per la protezione ambientale, iniziò a classificare I cancerogeni in accordo con uno schema che presentava strette analogie con quello della IARC. Lo scopo iniziale era quello di diffondere le conclusioni del Carcinogen Assessment Group dell'Agenzia; l'interesse primario era decide re come stabilire standard di esoposizione e la classificazione veniva vista come una guida. L'utilità della classificazione come strumento di comunicazione diventava subito evidente. Quando l'EPA, nei primi anni '80, intraprese la revisione delle sue Linee Guida per la Valutazione del Rischio Cancerogeno, la formalizzazione dello schema divenne uno degli obiettivi chiave.

6.5.1 – Linee guida per la valutazione del rischio cancerogeno attualmente in vigo re (1986) *In realtà oggi superato dalle successive Linee Guida successivamente qui riportate.*

Formattato: Tipo di carattere: Non Grassetto

Lo schema di classificazione sviluppato dall'EPA nel 1986 e descritto nelle linee guida attualmente in vigore è rimasto un adattamento del modello IARC ma più rigido nelle sue categorizzazioni (US Environmental Protection Agency – US EPA - 1996. Proposed Guidelines for Carcinogenic Risk Assessment. Federal Register 61 / 79, 17960 – 8011. Disponibile su Internet a http://www.epa.gov /ORD/WebPubs/carci nogen/). Ad esempio, per classificare una sostanza in categoria B1 si richiedono da ti sull'uomo e la categoria E è di " evidenza di non cancerogenicità " rispetto alla categoria 4 IARC " probabilmente non cancerogeno ". Nella tabella 6.7 viene somma – riamente riportato lo schema di classificazione adottato attualmente dall'US EPA.

TABELLA 6.7 . Schema di classificazione adottato dall'EPA.

Gruppi	Peso dell'evidenza
A. Cancerogeno accertato per l'uomo	**Sufficiente per l'uomo**
B. Probabile cancerogeno per l'uomo	

1.	**Limitata per l'uomo**
2.	**Assente o inadeguata per l'uomo e sufficiente per gli Animali da laboratorio**
C. Possibile cancerogeno per l'uomo	**Assente per l'uomo e limitata per gli animali**
D. Non classificabile come cancerogeno per l'uomo	**Assente o inadeguata per l'uomo e per gli animali**
E. Evidenza di non cancerogenicità per l'uomo	**Nessuna evidenza in due test adeguati su animali di specie diversa o in studi epidemiologici adeguati e test su animali**

Esso si sviluppa nelle tre fasi principali di seguito descritte:

6.5.1.1 – Valutazione del peso dell'evidenza di cancerogenicità derivante da studi sull'uomo.

L'evidenza di cancerogenicità derivante dagli studi sull'uomo proviene da tre fonti principali:

1. casistiche cliniche di singoli pazienti con tumori esposti all'agente;

2. studi epidemiologici descrittivi nei quali è stato riscontrato che l'incidenza di tumore nelle popolazioni umane variava spazialmente o temporalmente con l'esposizione all'agente;

3. studi epidemiologici di tipo analitico (caso controllo e di coorte) nei quali l'e – sposizione individuale all'agente è risultata associata ad un aumentato rischio di tumore.

Prima di dedurre un'associazione causale tra esposizione e tumore nell'uomo, devono essere soddisfatti tre criteri:

1. non è stato identificato alcun " bias " che possa spiegare l'associazione;

2. per spiegare l'associazione è stata considerata ed esclusa la possibilità di fattori di confondi mento;

3. è improbabile che l'associazione sia dovuta al caso.

In generale, sebbene un singolo studio possa essere indicativo di una relazione causa effetto, la confidenza nel dedurre una associazione causale aumenta quando diversi studi indipendenti concordano nel mostrare l'associazione, quando l'associazione è forte, quando si è in presenza di una relazione dose risposta o quando a una riduzione della esposizione segue una ridotta incidenza tumorale.

Il peso della evidenza di cancerogenicità derivata da studi sull'uomo viene classificata come:

1. Evidenza sufficiente - indica che esiste una relazione causale tra l'agente ed il tumore dell'uomo;

2. Evidenza limitata - indica che è credibile una interpretazione causale ma che non è possibile escludere adeguatamente spiegazioni alternative quali il caso, bias o fattori di confondi mento.

3. Evidenza inadeguata - indica che prevede una delle due condizioni seguenti:

   a) sono disponibili pochi dati pertinenti o

   b) gli studi disponibili mostrano evidenza di associazione ma non escludono il so, bias o fattori di confondi mento e, pertanto, non è credibile una interpre-
. Tazione causale;

4. Assenza di dati - indica che i dati non sono disponibili;

5. Nessuna evidenza - indica che non è stata riscontrata alcuna associazione tra esposizione e aumentato rischio di tumore in studi epidemiologici analitici indipendenti, ben progettati e ben condotti.

6.5.1.2 - Valutazione del peso dell'evidenza di cancerogenicità derivante dagli studi sugli animali da laboratorio.

Queste valutazioni vengono classificate in cinque gruppi:

- Evidenza sufficiente di cancerogenicità - indica che esiste una aumentata incidenza di tumori maligni o benigni combinati:

a) in specie o ceppi multipli o

b) in esperimenti multipli (es. con vie di somministrazioni diverse o usando differenti livelli di dose) o

c) ad un grado inusuale, in un singolo esperimento, rispetto ad una elevata incidenza, sede o tipo di tumore inusuali o età dell'insorgenza. Evidenza aggiuntiva può essere fornita da dati su effetti dose – risposta, informazioni derivate da test a breve termine o dalla struttura chimica;

- Evidenza limitata - I dati indicano un effetto cancerogeno ma sono limitati a causa di :

a) studi che coinvolgono specie, ceppi o esperimenti singoli e non rispondono ai criteri per una evidenza sufficiente;

b) inadeguatezza nei livelli di dose, nella durata di esposizione e nel periodo di follow – up, scarsa sopravvivenza, esiguo numero di animali trattati o inadeguatezza nel riportare i dati o

c) aumentata incidenza solo di tumori benigni;

- Evidenza inadeguata - quando a causa di consistenti limiti qualitativi o quantitativi gli studi non possono essere interpretati come indicativi di assenza o presenza di effetto cancerogeno.

- Assenza di dati - indica che non sono disponibili dati;

- Nessuna evidenza – indica che non è stata riscontrata alcuna aumentata incidenza di neoplasie in almeno due studi su animali da laboratorio ben progettati e ben condotti, in specie differenti.

Le classificazioni evidenza sufficiente e limitata si riferiscono solo al peso dell'evidenza sperimentale che l'agente sia cancerogeno e non alla potenza della sua azione cancerogena.

6.5.1.3 - Categorizzazione del peso globale dell'evidenza di cancerogenicità per l'uomo.

Lo schema globale per la categorizzazione del peso dell'evidenza di cancerogenicità utilizza un processo a tre fasi:

a) ricapitolazione dell'evidenza di cancerogenicità risultante da studi sull'uomo e da studi su animali da esperimento (i due tipi di studi vengono valutati individualmente);

b) combinazione dei dati che emergono dalla caratterizzazione dei due tipi di dati in una indicazione provvisoria di peso globale di evidenza di cancerogenicità per l'uomo (vedi tabella 6.8) e, infine

c) valutazione di tutte le informazioni di supporto disponibili al fine di determinare se queste possano modificare il peso globale della evidenza.

I fattori rilevanti includono: reazione struttura – attività, riscontri di test a breve termine, risultati di appropriate osservazioni fisiologiche, biochimiche e tossicologiche: studi comparativi sul metabolismo e farmacocinetica. La natura di questi riscontri può portare a un aggiustamento della categorizzazione globale del peso della evidenza. Gli agenti vengono inseriti in una delle sei categorie alfa numeriche descritte nella tabella 6.9.

TABELLA 6.8. Categorizzazione dell'evidenza basata su dati sull'uomo e sugli animali.

Evidenza nel'uomo	**Evidenza negli animali**				
	Sufficiente	**Limitata**	**Inadeguata**	**Assenza di dati**	**Nessuna evidenza**
Sufficiente	**A**	**A**	**A**	**A**	**A**
Limitata	**B1**	**B1**	**B1**	**B1**	**B1**
Inadeguata	**B2**	**C**	**D**	**D**	**D**
Assenza di dati	**B2**	**C**	**D**	**D**	**E**

Nessuna evidenza	**B2**	**C**	**D**	**D**	**E**

TABELLA 6.9. Categorie di cancerogenesi individuate dall'US EPA (1968)

Gruppo A - Cancerogeno per l'uomo.

Questo gruppo viene usato esclusivamente quando esiste evidenza sufficiente, proveniente da studi epidemiologici, a supporto di un'associazione causale tra esposizione all'agente e tumore.

Gruppo B - Probabile cancerogeno per l'uomo.

Questo gruppo include agenti per i quali il peso dell'evidenza di cancerogenicità per l'uomo, basato su studi epidemiologici, è limitato ed inoltre include agenti per i quali il peso dell'evidenza di cancerogenicità, basato su studi su animali da laboratorio, è sufficiente. Il gruppo è diviso in due sottogruppi:

gruppo B1 - riservato agli agenti per i quali l'evidenza di cancerogenicità proveniente da studi epidemiologici è limitata. Questo gruppo viene ragionevolmente utilizzato a scopi pratici, per quegli agenti per i quali l'evidenza di cancerogenicità negli animali è sufficiente come se essi presentassero un rischio cancerogeno per l'uomo.

gruppo B2 - è riservato agli agenti per i quali l'evidenza proveniente da studi sugli animali è sufficiente mentre per quanto riguarda gli studi epidemiologici, l'evidenza è inadeguata o non sono disponibili dati.

Gruppo C - Possibile cancerogeno per l'uomo

Questo gruppo viene usato per agenti per i quali l'evidenza di cancerogenicità negli animali è limitata in assenza di dati sull'uomo.
Questo gruppo include un'ampia varietà di evidenze, es.:
a) una risposta tumorale maligna in un singolo esperimento ben condotto che non raggiunge le condizioni per una evidenza sufficiente;
b) risposta tumorale di significato statistico marginale in studi progettati o presentati in maniera inadeguata;
c) tumori benigni ma non maligni provocati da un agente che non ha evidenziato alcuna risposta in una varietà di tests di mutagenesi a breve termine;
d) risposte di significato statistico marginale in un tessuto noto per avere un backgraund rate alto o variabile.

Gruppo D - Non classificabile come cancerogeno per l'uomo.

Questo gruppo viene usato generalmente quando l'evidenza di cancerogenicità nell'uomo e negli animmali è inadeguata e nel caso di non disponibilità di dati.

Gruppo E - Evidenza di non cancerogenicità nell'uomo.

Questo gruppo viene usato quando non esiste alcuna evidenza di cancerogenicità in almeno due saggi adeguati su animali da laboratorio in specie differenti o in studi epidemiologici e su animali condotti entrambi in maniera adeguata.

6.5.2. Le linee guida proposte per la valutazione del rischio cancerogeno (1996)

L'US EPA ha pubblicato nel 1996 una proposta di linee guida per la valutazione del rischio cancerogeno (US Environmental Protection Agency - US EPA – Proposed Guidelines for Carcinogenesis Risk Assesment Federal Register 61(79). 17960 -8011. Disponibile su Internet a http://www.epa.gov/ORD/WebPubs/carcinogen). Le linee guida proposte aggiornano e sostituiscono quelle del 1986 ormai inadeguate e limitate alla luce delle nuove acquisizioni nella comprensione del meccanismo di a – zione dei cancerogeni. Le nuove linee guida si propongono di valutare le conclusioni relative alla possibile cancerogenicità di un agente mediante l'uso di una " de – scrizione narrativa " che ricorre a " descrittori " standard. Alcuni dei punti qualificanti delle nuove linee guida sono:

1) maggior rilievo a tutte le informazioni biologiche disponibili piuttosto che ai soli riscontri di tumori;

2) maggiore rilievo al modo di azione al fine di ridurre l'incertezza nel descrivere la probabilità di un pericolo e nel determinare l'approccio più appropriato per la valuta zione dose risposta. Questa enfasi dovrebbe fornire incentivi per generare informazioni chiave necessarie a ridurre le assunzioni di default usate nella valutazione del rischio;

3) sostituzione del sistema di classificazione alfa – numerico con una descrizione narrativa del peso dell'evidenza. L'intento della " narrazione ", volto ai gestori del rischio e ad altri utenti della valutazione, è quello di aumentare l'informazione fornita nella fase di gestione del rischio e di presentare un sommario dell'evidenza chiave descrivendo il modo di azione dell'agente, caratterizzando le condizioni che esprimono un pericolo e raccomandando un appropriato approccio dose – risposta. Maggiore enfasi viene data alla forza, debolezza o incertezza dei dati disponibili e, ai

fini della conclusione globale sulla probabilità di cancerogenicità per l'uomo, viene considerata la pertinenza della via di esposizione. Nelle precedenti linee guida si assumeva che un agente cancerogeno per una via di esposizione (esempio inalazione) lo fosse anche per tutte le altre;

4) il potenziale cancerogeno per classificare la cancerogenicità nei confronti dell'uomo utilizza tre descrittori:

i) agente cancerogeno " riconosciuto / probabile ";

ii) agente la cui cancerogenicità " non può essere determinata ";

iii) agente " probabilmente non cancerogeno ",

che costituiscono le sei categorie alfa numeriche (A - B1 – B2 - C – D – E) individuate dalle linee guida del 1986.

La descrizione del potenziale cancerogeno di un agente viene ulteriormente raffinata, all'interno di ciascuna delle tre categorie (descritta nella tabella 6.11) con tredici sottodescrittori elencati in tabella 6.10. La molteplicità di descrittori/sottodescritto ri fornisce ampie possibilità di descrivere il grado di conoscenza o meno riguardo alla cancerogenicità della sostanza e consente di differenziare ulteriormente il po – tenziale cancerogeno di un agente;

5) i modelli dose risposta su base biologica (come il modello a due stadi di iniziazione ed espansione clonale e progressione o i modelli dose risposta caso-specifici per l'estrapolazione del rischio) sono l'approccio preferito per quantificare il rischio. Poiché i parametri per l'uso di tali modelli richiedono una notevole mole di dati, le linee guida anticipano che per la maggior parte delle sostanze chimiche non si dis pone dei dati di supporto a questi modelli.

TABELLA 6.10. Descrittori / sottodescrittori di cancerogenicità proposti dalle nuove linee guida dell'EPA.

Agente cancerogeno " riconosciuto / probabile"

***** Cancerogeno riconosciuto per l'uomo sulla base dell'evidenza epidemiologica e/o sperimentale. Dimostra causalità tra esposizione umana e tumore

* Va trattato come se fosse un cancerogeno riconosciuto per l'uomo sulla base di una plausibile associazione causale ed una forte evidenza sperimentale

* Probabilmente cancerogeno (livello superiore del peso di evidenza)

* Probabilmente cancerogeno (livello inferiore del peso di evidenza)

Agente la cui cancerogenicità " non può essere determinata "

***** La cancerogenicità non può essere determinata ma esiste evidenza che suggerisce (suggestive)

* La cancerogenicità non può essere determinata in quanto i dati sono contraddittori

* La cancerogenicità non può essere determinata in quanto i dati sono inadeguati

(Segue Tabella 6.10)

* La cancerogenicità non può essere determinata in quanto non sono disponibili dati

Agente " probabilmente non cancerogeno "

***** Probabilmente non cancerogeno come risulta dagli studi sugli animali disponibili

* Probabilmente non cancerogeno poiché i dati sull'uomo non sono pertinenti per gli animali

* Probabilmente non cancerogeno in quanto dose e via dipendente

* Probabilmente non cancerogeno sulla base di una estesa esperienza sull'uomo.

TABELLA 6.11. Categorie di cancerogenesi proposte dall'US EPA (1996).

Agenti " cancerogeni riconosciuti/probabili "

Questa categoria di descrittori è appropriata quando i dati sugli effetti tumorali disponibili ed altri dati chiave sono adeguati ai fini di una dimostrazione convincente della potenzialità cancerogena dell'agente nei confronti dell'uomo. La categoria include:
- agenti riconosciuti come cancerogeni per l'uomo sulla base della evidenza epidemiologica o su una base di una combinazione di evidenza epidemiologica e sperimentale, che dimostrano causalità tra esposizione umana e tumore;
- agenti che dovrebbero essere trattati come se fossero cancerogeni riconosciuti per l'uomo sulla base di una combinazione di dati epidemiologici che mostrano una plausibile associazione causale (non dimostrabile definitivamente) ed una forte evidenza sperimentale;
- agenti che verosimilmente producono tumori nell'uomo a causa di produzione o produzione anticipata di tumori mediante modi di azione che sono pertinenti o si assume che siano pertinenti per la cancerogenicità nell'uomo.
Nel gruppo " Riconosciuto/probabile " è possibile, nel caso di ranking particolarmente alti o bassi, applicare, sulla base del giudizio scientifico e dell'esperienza, i seguenti descrittori modificati:
- agenti che probabilmente producono tumore nell'uomo sulla base di dati che sono all'estremo superiore del peso di evidenza tipico per questo gruppo;

- agenti che probabilmente producono tumore nell'uomo sulla base di dati che sono all'estremo inferiore del peso di evidenza tipico per questo gruppo.

Agenti la cui cancerogenicità non può essere determinata

Questa categoria di descrittori è appropriata quando gli effetti tumorali disponibili o altri dati chiave suggeriscono (suggestive) o sono contrastanti o limitati dal punto di vista quantitativo e pertanto non sono adeguati nel dimostrare convincentemente il potenziale cancerogeno nei confronti dell'uomo. In generale, per descrivere il potenziale cancerogeno per l'uomo occorre che l'agente sia sottoposto ad ulteriori ricerche e test sia specifici che generici. Il descrittore " Non può essere determinata " viene usato con i seguenti sottodescrittori che comprende il seguente razionale:
- agenti il cui potenziale cancerogeno non può essere determinato ma per i quali esiste evidenza che suggerisce (suggestive) che ci sia interesse per effetti cancerogeni;
- agenti il cui potenziale cancerogeno non può essere determinato perché l'evidenza esistente consiste in dati contraddittori (es. qualche evidenza suggerisce – suggestive - effetti cancerogeni ma altre evidenze ugualmente pertinenti non confermano alcun interesse);
- agenti il cui potenziale cancerogeno non può essere determinato in quanto i dati disponibili per la valutazione sono inadeguati;
- agenti il cui potenziale cancerogeno non può essere determinato in quanto non è disponibile alcun dato per la valutazione.

Agenti probabilmente non cancerogeni

Questo descrittore è appropriato quando l'evidenza sperimentale è soddisfacente per decidere se esiste la base per un interesse di pericolosità nei confronti dell'uomo in accordo alle indicazioni che seguono (in assenza di dati sull'uomo che indicano un potenziale per effetti cancerogeni):
- agenti probabilmente non cancerogeni per l'uomo in quanto valutati in almeno due studi ben condotti, i due specie animali appropriate senza che sia stato dimostrato alcun effetto cancerogeno;
- agenti probabilmente non cancerogeni per l'uomo in quanto appropriatamente valutati negli animali hanno mostrato esclusivamente effetti cancerogeni che non sono risultati rilevanti per l'uomo (es. hanno mostrato solo effetti a carico del rene di ratti maschi dovuti ad accumulo di alfa 2u globulina) ;
- agenti probabilmente non cancerogeni per l'uomo in relazione all'intervallo di dose o alla via di esposizione. Ad esempio agenti probabilmente non cancerogeni al di sotto di un certo intervallo di dosi (classificati come probabilmente cancerogeni al di sopra di quell'intervallo) o probabilmente non cancerogeni per una specifica via di esposizione (che potrebbero essere classificati come probabili cancerogeni per un'altra via di esposizione);
- agenti probabilmente non cancerogeni per l'uomo sulla base di una estesa esperienza che dimostra assenza di effetti (es. fenobarbitale).

6.6 - United States National Toxicology Program (US NTP).

Il National Toxicology Program (NTP) rappresenta una semplice variante sullo stesso tema. L'Annual Report dell'NTP (*di cui siamo giunti alla quattordicesima versione*) nasce da una legge del 1978 in applicazione della quale l'US Department of Health and Human Services pubblica, con cadenza biennale, una lista di sostanze

riconosciute o sospette cancerogene per l'uomo cui sono esposti un numero rilevante di resi denti negli USA. La legge inoltre stabilisce che questo rapporto fornisca le informa-zioni disponibili relativamente alla natura dell'esposizione, al numero stimato di indi vidui esposti e all'entità della riduzione del rischio per la salute pubblica dovuto alla esposizione a queste sostanze, raggiungibile in conseguenza della applicazione dei Regolamenti Federali. *Omissis*. L'Annual Report affronta sostanze chimiche individuali, miscele di sostanze o occasioni di esposizione associate a processi tecnologici riconosciuti o sospetti di essere cancerogeni per l'uomo. Il rapporto elenca sostanze che possono costituire un pericolo potenziale per la salute dell'uomo ma non contiene valutazioni quantitative del rischio cancerogeno, compito questo demandato alle Agenzie Federali, di stato e locali, preposte a tale scopo. L'informazione contenuta nell'Annual Report è di natura essenzialmente descrittiva e qualitativa e rappresenta la fase iniziale della identificazione del pericolo che viene considerata il primo gradino nel processo di valutazione del rischio. Molte delle voci elencate nell'Annual Report sono cancerogeni già rivisti e valutati da altre Agenzie e organizzazioni quali IARC, En vironmental Protection Agengy dello Stato di California e altre agenzie federali statu nitensi e Internazionali. I possibili cancerogeni vengono identificati sia sulla base di studi epidemiologici che di studi sperimentali. Gli studi epidemiologici forniscono una evidenza più forte ai fini di stabilire una relazione tra esposizione ad una sostan za e tumore nell'uomo. Tuttavia, più comunemente, i potenziali cancerogeni per l'uomo vengono identificati sulla base di saggi a lungo termine condotti su animali da laboratorio. Questi saggi forniscono informazioni accurate su dose e durata della esposizione ed interazioni della sostanza con altre sostanze o modificatori. In questi studi gli agenti testati, sostanze o miscele, vengono somministrati a una o usualmente due specie di piccoli roditori da laboratorio con appropriati intervalli di dosi e tempi, con tutti i parametri scelti al fine di massimizzare la possibilità di pro-durre il tumore. Analogamente agli altri schemi di classificazione precedentemen-te illustrati, le conoscenze scientifiche e l'expert judgment giocano, anche nel caso dell'Annual Report, un ruolo nel classificare l'evidenza disponibile in varie categorie quali sufficiente, limitata o inadeguata. I dati per la valutazione provengono princi palmente da studi sperimentali o epidemiologici descritti nelle monografie IARC o dai risultati dei saggi del NTP che esamina la potenzialità cancerogena e quella mutagena di sostanze e quella mutagena di sostanze chimiche nei piccoli roditori, se condo protocolli standard.

6.6.1 Criteri per l'inclusione nell'Annual Report on Carcinogens (US NTP).

Nello schema di classificazione dell'NTP i criteri per valutare il grado di evidenza di cancerogenicità sono organizzati in due gruppi:

1. "Cancerogeni riconosciuti per l'uomo": Sostanze per le quali esiste evidenza suffi-ciente di cancerogenicità, derivata da studi epidemiologici che indica una relazione causale tra esposizione all'agente, come tale o miscela, ed il tumore nell'uomo

2. "Sostanze che ci si aspetta ragionevolmente siano cancerogene per l'uomo" per le quali esiste:

- evidenza limitata di cancerogenicità derivata da studi sull'uomo, che indica che è credibile una interpretazione causale ma non è possibile escludere adeguatamen-te spiegazioni alternative quali: bias o fattori di confondimento;

oppure

- evidenza sufficiente di cancerogenicità derivata da studi sperimentali che indica che esiste una aumentata incidenza di tumori maligni e/o tumori maligni e benigni combinati:
1) in specie multiple o a sedi multiple, oppure
2) per vie di esposizione multiple, oppure
3) a un grado inusuale riguardo alla incidenza, alla sede o al tipo di tumore o all'età di comparsa

Oppure

- esiste evidenza meno che sufficiente nell'uomo o negli animali da laboratorio, tuttavia l'agente, sostanza o miscela, appartiene ad una ben definita classe di so-stanze, strutturalmente correlata, i cui membri compaiono in precedenti Rapporti come riconosciuti o sospetti cancerogeni, oppure è disponibile una informazione pertinente convincente che l'agente agisce attraverso meccanismi che indi.ano che probabilmente può causare tumore nell'uomo.

- le conclusioni riguardo alla cancerogenesi nell'uomo o negli animali da laborato-rio sono basate sul giudizio scientifico unitamente a considerazioni che emergono dall'insieme delle informazioni pertinenti disponibili. Le informazioni pertinenti in-cludono relazione dose–risposta, via di esposizione, struttura chimica, metabolismo,

farmacocinetica, sottopopolazioni sensibili, effetti genetici e altri relativi al meccanismo d'azione o a fattori che possono essere unici per una certa sostanza. Ad esempio ci possono essere sostanze per le quali esiste evidenza di cancerogenicità negli animali da laboratorio ma dati consistenti indicano che la sostanza agisce attraverso un meccanismo che non opera nell'uomo, e pertanto non ci si aspetta ragionevolmente che sia cancerogena per l'uomo.
La inclusione di una sostanza nella categoria 2 si basa esclusivamente sulla esistenza di risultati positivi in saggi su animali da laboratorio senza alcuna valutazione di informazioni concernenti la attinenza dei dati sull'uomo o sugli animali.

In Tabella 6.12 vengono riportati sinteticamente i criteri di interpretazione adottati dall'NTP.

TABELLA 6.12 Schema di classificazione adottato dall'NTP

Gruppi	Grado di evidenza
1. Cancerogeno riconosciuto	Sufficiente per l'uomo
2. Probabile cancerogeno	Limitato per l'uomo Oppure Sufficiente per gli animali da laboratorio

6.6.2 Agenti inclusi nell'Ottavo Annual Report e agenti proposti per il Nono Annual Report.

Si omette questa parte in quanto oggi siamo arrivati al quattordicesimo Report dell'US-NTP. La classificazione è scaricabile dal web al sito https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index-1.html

6.7 Alcune osservazioni sulla identificazione, valutazione e classificazione delle sostanze cancerogene da parte dei diversi Enti.

Come emerge dalle pagine precedenti, la modalità di individuazione degli agenti can cerogeni adottata dagli enti e agenzie che si occupano di questo end –point è diver- sa. Nella fase di identificazione vengono formulate liste prioritarie di lavoro in accor do con quelli che sono gli obiettivi della agenzia stessa. Questo può portare alla es– clusione, da parte di alcuni organismi, di sostanze prese in considerazione da altri enti. *Omissis.* Nella fase di valutazione, oltre a differenze nei criteri delle diverse agenzie, entra in gioco la componente soggettiva degli esperti chiamati a interpreta re i dati scientifici. Un altro aspetto importante è quello della selezione dei dati da prendere in considerazione per la valutazione e che dovrebbero essere tutti quelli disponibili al momento. La IARC prende in considerazione, per propria scelta e co- me indicato nel preambolo alle monografie, solo rapporti pubblicati o accettati per la pubblicazione nella letteratura scientifica aperta e revisionati da Gruppi di Lavoro Questa scelta contrasta con quelle di altre agenzie internazionali e nazionali (ad es. Food Agricolture Organisation – WHO) e porta di fatto alla esclusione di documen- tazione scientifica confidenziale, spesso di adeguata qualità (studi condotti secon- do le Buone Pratiche di Laboratorio e in accordo con le linee guida riconosciute) sottoposta dall'industria per scopi di regolamentazione. Il presupposto della IARC è che il dato pubblicato è sottoposto al vaglio di revisori anonimi prima della sua pub- blicazione e, successivamente, a quello della Comunità Scientifica Internazionale che è in qualche modo garante dell'adeguatezza, validità e interpretazione dello studio.

NOTA PERSONALE (di Carmelo Marmo):

Eppure in questo campo della classificazione degli agenti cancerogeni, quindi secondo il grado di pericolosità e di propensione a produrre tumore, è possibile sempre il " *conflitto di interessi* ", qualora per esempio il ricercatore, sia in ambito di produzione scientifica (articoli scientifici anche di tipo epidemiologico, monografie, libri, rela zioni congressuali, etc), sia in qualità di membro di Commissioni Scientifiche per la valutazione della cancerogenicità di agenti, miscele, composti e circostanze di esposizione, operi però contestualmente in ambito di aziende commerciali, anche governative che manifestano un conflitto di interesse con gli Enti e le Agenzie che effettuano la classificazione dei cancerogeni. In un capitolo precedente ho più ampiamente parlato di questo fenomeno ed abbiamo anche citato il Prof. Lorenzo Tomatis, italiano, oncologo, per oltre un decennio Direttore Generale dell'Agenzia IARC di Lione, di cui si è sopra scritto, che sia in un pregevole romanzo " Il fuoriuscito ", sia in articoli scientifici, ha messo in luce le contraddizioni dello scienziato che si trova in una situazione di conflitto di interessi. Senz'altro il Prof. Lorenzo Tomatis, uomo e scienziato giusto, ha anche molto sofferto nel trovarsi in una situazione di polemica nei confronti dell'Agenzia IARC a cui egli ha mosso rimproveri di mancanza di obiettività nella classificazione di alcuni agenti cancerogeni. Tanto che gli è stato anche interdetto, una volta pensionato, il suo ingresso negli edifici della IARC. Al riguardo desidero riportare la commemorazione in suo ricordo, **a cura** ***di Roberto Romizi alla Ia Giornata in Ricordo di Lorenzo Tomatis*** *su "Cancerogenesi ambientale. Il contributo della scienza medica alla risoluzione dei problemi di inquinamento*

ambientale" (Istituto Superiore di Sanità "Aula Pocchiari", Roma – 4 Novembre 2008). E così riporto per intero il testo di una commemorazione molto bella e com muovente: " Il 21 Settembre 2007, si è spento a Lione, a 78 anni, Lorenzo Tomatis (Presidente del Comitato Scientifico Internazionale ISDE dal 1991 al 2007), scienziato, scrittore ed insigne maestro, ma soprattutto uomo giusto, amico dei cittadini e dei lavoratori, la cui salute è quotidianamente messa a repentaglio dalla società dei consumi, dalla libertà di inquinamento di un certo mondo imprenditoriale, dalla pavida acquiescenza di troppi politici e dalla distratta – quando non prezzolata – benedizione di taluni luminari della scienza. Ricercatore di livello internazionale, intellettuale impegnato e scrittore, Lorenzo Tomatis, coerentemente al suo pensiero e restando sempre nell'ambito delle sue specifiche conoscenze e competenze professionali, ha contribuito a diffondere un messaggio scientifico chiaro e una concezione "alta" di politica della scienza. E' rimasto sempre libero, anche quando il ruolo e le responsabilità rendevano, difficili le scelte e ha saputo denunciare, sempre con grande misura, serenità e stile, l'oportunismo di alcuni uomini di scienza, disposti a venire a patti col potere o a tacere per tornaconto personale. Conoscevo Tomatis per aver letto di lui, ancora studente universitario, alla fine degli anni '70. Ma l'occasione per avvicinarlo fu quan do, alla nascita di ISDE, gli proposi il coinvol gimento nell'Associazione. Tomatis mi volle incontrare a Roma nel 1990 all'Istituto Superiore di Sanità in occasione di un convegno sui tumori. L'incontro ebbe buon esito e Lorenzo accettò di partecipare, quello stesso anno, alla costituzione di ISDE, a Cortona, e di ricoprire il ruolo di Presidente del Comitato Scientifico, ruolo che ha mantenuto fino alla morte: i suoi insegnamenti e consigli sono stati preziosi per tutti noi, anche quando, negli ultimi mesi, poteva esprimerli solo con un filo di voce. Lorenzo Tomatis era nato ad Ancona e aveva conseguito la laurea in Medicina all'Università di Torino nel 1953. Dopo un periodo negli Stati Uniti, era approdato alla IARC nel 1967, all'età di 38 anni: vi sarebbe rimasto per oltre 5 lustri, dapprima come ricercatore e poi, dal 1984 al 1993, come direttore, contribuendo in modo significativo alla ricerca nel campo della cancerogenesi ambientale. Il suo nome rimane indissolubilmente legato ad alcune tappe fondamentali nello studio dei meccanismi cancerogeni di numerose sostanze chimiche: asbesto, cadmio, DDT, tricloroetilene, benzene, per citare solo le più note. Fondamentale è stato, a partire dagli anni '70, il suo contributo alle Monografie IARC, nelle quali si è andato via, via definendo l'attuale sistema di valutazione e classificazione delle sostanze chimiche, in base al livello di cancerogenicità: classificazione che ha immensamente facilitato, in questi anni, non solo il compito di medici e ricercatori, ma anche l'azione del legislatore impegnato nel difficile compito di imporre regole e controlli atti a limitare l'immissione in ambiente delle sostanze tossiche e l'esposizione alle stesse dei lavoratori e delle popolazioni. Tomatis era fermamente convinto che ogni sostanza dovesse essere adeguatamente testata per il suo potenziale cancerogeno, prima di essere immessa nell'ambiente e che lo studio, sia pur fondamentale, delle evidenze epidemiologiche, non consentirebbe una tempestiva azione di prevenzione. E questo per la semplice ragione che la prima linea di difesa contro il cancro è o dovrebbe essere la prevenzione primaria: la riduzione, cioè, dell'esposizione collettiva ai sempre più ubiquitari, cancerogeni ambientali; ancor più e ancor prima della pur necessaria precocità della diagnosi.

Tomatis fu anche uni dei primi ricercatori a studiare il grande problema (ancor oggi controverso e sconosciuto ai più) della cancerogenesi transgenerazionale; intuì che la biologia molecolare poteva dare un importante contributo per una più precisa com prensione dei meccanismi coinvolti nella trasmissione del rischio cancerogeno da una generazione all'altra; si impegnò affinché agli studi epidemiologici venissero sempre affiancati gli studi sperimentali e perché entrambi gli approcci fossero considerati essenziali per identificare i rischi per la specie umana. Uomo sempre politicamente impegnato, nel senso alto del termine, Tomatis si scontrò precocemente con i potenti interessi commerciali in grado di impedire la ricerca, distorcere i risultati, impedire la pubblicazione dei risultati non graditi, promuovere studi che avessero risposte precostituite. Vorrei almeno ricordare:

– la sua battaglia all'interno della IARC, Agenzia che è sempre stata sottoposta a pressioni da parte dei grandi gruppi industriali o portatori di grandi interessi finanziari, toccata, ad esempio, dallo scandalo riguardante le grandi multinazionali del tabacco;

– la sua polemica con la stessa IARC, diventata a suo parere troppo morbida nei confronti delle pressioni della grande industria, dopo la sua uscita di scena, avvenuta come detto nel 1993;

– i suoi lavori di denuncia nei confronti di quello che lui stesso aveva definito "business bias", e in particolare degli studi direttamente o indirettamente finanziati dall'industria e tesi a contrastare le evidenze - trovate dalla ricerca indipendente - di cancerogenicità di alcune sostanze.

Un altro aspetto del suo impegno fu la veemente e accorata denuncia delle disuguaglianze sociali nella esposizione ai cancerogeni ambientali, e quindi dell'intreccio inesorabile tra la povertà e la gran parte dei tumori. Nel 1998, la IARC pubblicò un volume "Cancer: Causes, Occurrence and Control", sintesi delle conoscenze e strategie riguardanti le cause e la prevenzione del cancro, di cui Tomatis fu sia l'ispiratore, che l'editor-in-chief. Il libro cercava anche di quantificare i benefici che si sarebbero ricavati, a livello globale, applicando sul campo queste conoscenze e Tomatis espresse il suo pensiero sulle strategie e le priorità, individuando due fattori maggiori, che possono minare lo sviluppo della ricerca sulla prevenzione del cancro: "la competizione tra spese militari … e fondi assegnati per la salute e l'educazione"; "la separazione e la competizione tra ricerca di base e ricerca applicata". E' da considerarsi illuminante, in questo contesto, lo studio, da lui promosso, sull'epatite in Gambia, nell'ambito del quale era stato ideato un programma vaccinale concernente tutti i neonati del Paese e uno schema per la registrazione dei casi di cancro. Lo studio fornì importanti informazioni sull'efficacia della prevenzione primaria del carcino ma epatico. Non è un caso che Tomatis avesse fortemente voluto questo studio in un Paese in via di sviluppo: Lorenzo era infatti, come detto, assolutamente consapevole degli aspetti sociali del cancro, che non è soltanto una malattia, ma un problema di salute pubblica globale. Ed è appunto partendo da questo contesto, che Lorenzo, a più riprese, ha richiamato l'attenzione sul rapporto tra bassi livelli socio-economici e rischio di cancro: partendo dal dramma del III Mondo, per giungere a quello, più nascosto e complesso, tuttora presente nei paesi industrializzati. Nei suoi ultimi anni di vita e di attività professionale, causa di grande amarezza fu il ruolo sempre più marginale a cui era stata relegata, anche in Italia, la prevenzione primaria, nell'ambito di un Sistema e di una "Ideologia" sanitaria sempre più condizionati dagli interessi economici e di una prassi medica sempre più commerciale e ipertecnologica, sempre più incentrata su diagnosi, terapia e prevenzione secondaria e sempre meno interessata agli aspetti preventivi e partecipativi della tutela della salute. Di fronte a tutto questo e sulla base della sua lunga esperienza Lorenzo si era costruito una visione amara e disincantata di un mondo sempre più dominato dagli interessi; ma seppe non arrendersi e continuò, testardamente e convintamente, a combattere per le sue idee. Chi ha letto i suoi romanzi ha potuto apprezzare lo stile asciutto dello scienziato, ma ha anche avvertito tutta l'amarezza dell'uomo. Lorenzo ha infatti pubblicato sei libri, tutti incentrati sulla propria personale esperienza di scienziato rigoroso e "combattente", sulla sua lotta contro la stupidità, la viltà, le gerarchie, le burocrazie e lo stapotere becero ed egoista dei potentati economici e politici. Questi i titoli: "Il laboratorio", "La ricerca illimitata", "Storia naturale del ricercatore", "La rielezione", "Il fuoriuscito" e l'ultimissimo (uscito postumo) "L'Ombra del Dubbio". "Il fuoriuscito", sostanzialmente un'autobiografia che ripercorre le tappe del suo "esilio", è un libro semplice, coraggioso, rivelatore. Racconta la storia di un uomo semplice, deciso a vivere secondo giustizia ed ha, forse più di tutti gli altri romanzi scritti da Lorenzo, un sapore amaro e forte: di pagina, in pagina risulta sempre più chiaro che il destino della nostra salute, della nostra vita, del nostro corpo, è interamente nelle mani di chi "conta soldi" e non annette valore alcuno alla vita e alla salute della gente. Tomatis è stato in definitiva pioniere delle seguenti istanze:

– la necessità di una valutazione preventiva, a carico dell'industria, del rischio biologico connesso alle sostanze immesse nell'ambiente;

– il principio di precauzione: di fronte al rischio di un danno irreversibile devono essere prese misure per proteggere la popolazione dagli inquinanti ambientali, anche se non si hanno ancora prove incontrovertibili di nocività;

– la necessità della dichiarazione di eventuali conflitti di interessi da parte di ricercatori e consulenti. Tutti principi ora quasi universalmente accolti: i primi due nel programma REACH, approvato dalla Commissione Europea, l'ultimo dalle maggiori testate scientifiche e dalle organizzazioni internazionali.

Tomatis credette fortemente nell'ISDE e con passione rivestì il ruolo di Presidente del suo Comitato Scientifico Internazionale; infatti Lorenzo era convinto della necessità di conciliare il rigore scientifico con il principio di precauzione. Ed è anche nel nome di Lorenzo che ISDE cerca di conciliare esperienze diverse, sensibilità diverse, appartenenze diverse, ma unite da un comune senso etico, che funge da collante delle nostre azioni e dei nostri comuni obiettivi; di favorire l'incontro tra scienza, politica ed etica; di riconoscere il valore dell'ambiente fisico, ma anche sociale e di tutti i determinanti di salute, riservando una particolare attenzione ai problemi del l'insostenibilità di una crescita economica senza regole che antepone i profitti alla salute. In particolare Tomatis ha sostenuto la campagna per il diritto del bambino a non essere inquinato. Nel 1998, infatti, a seguito di un Convegno organizzato ad Arezzo su tale argomento dall'ISDE-Italia, venne elaborato un "Documento" programmatico condiviso da Enti e Reti Nazionali Governative e non, dal quale si sviluppò la "Campagna in difesa del diritto del bambino a non essere inquinato". Il Documento venne anche approvato dal Comitato Nazionale di Bioetica. Nel Giugno 2000 si costituì un network nazionale deputato a individuare le priorità da affrontare e a raccordarsi con l'International Network Children's Health Environment and Safety-INCHES.

Sono molti coloro (me compreso) che hanno avuto il privilegio di fruire dei consigli e della guida di Lorenzo Tomatis. Un patrimonio d'intelligenza, di cultura, di generosità da non disperdere. La sua morte ci ha lasciato un vuoto veramente incolmabile e la ferma volontà di un impegno costante per un mondo migliore. Noi crediamo che il solo modo di ricordare degnamente Lorenzo Tomatis, uomo di carattere sobrio, di austera moralità, di poche, dense, misurate parole, consista nel continuare la sua battaglia scientifica, sociale e politica in favore della Prevenzione Primaria e nel restare testardamente fedeli ai principi, ai pensieri, al metodo che egli ci ha insegnato. Lorenzo Tomatis ci mancherà comunque molto. E' destino della condizione umana che i maestri lascino soli i propri allievi. Ed è evidente che l'unico modo in cui gli allievi possono non disperdere la grande eredità loro affidata, consiste nel seguire con passione la strada che i maestri hanno tracciato ".

Perché ho deciso di riportare il testo di questa commemorazione che riassume anche il bilancio di una vita dedicata alla scienza, all'oncologia ? Ma perché parlare della IARC (Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro) senza ricordare Lorenzo Tomatis non ha alcun senso. E parlare del contrasto al conflitto di interessi nella ricerca scientifica in genere e nella lotta contro il cancro senza ricardare Lorenzo Tomatis è non voler porre le basi del discorso su una fondamentale "pietra miliare " nello specifico ambito.

6.8 La classificazione armonizzata ONU

La Conferenza ONU sull'ambiente e lo sviluppo (UNCED) tenutasi a Rio de Janeiro nel 1992 identificò l'armonizzazione della classificazione e della etichettatura del le sostanze chimiche come uno dei sei programmi di azione del Capitolo 19, Agenda 21. Fu definito il seguente obiettivo: " Un sistema globale armonizzato di classificazione di pericolo e di etichettatura, incluse schede di sicurezza e simboli di pericolo facilmente comprensibili, *che è stato previsto essere definito entro l'anno 2007"*. L'International Program on Chemical Safety (IPCS) fu incaricato di coordinare l'at tività di cooperazione internazionale mirata al raggiungimento degli obiettivi definiti dall'UNCED. Sotto l'egida dell'IPCS fu istituito in ambito OCSE (organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico) un " Gruppo di Coordinamento per l'Armonizzazione dei Sistemi di Classificazione delle Sostanze Chimiche " (CG/HC CS). Si raggiunse un accordo sui seguenti parametri: -
Tossicità acuta letale;

- Irritazione oculare;
- Corrosione/irritazione cutanea;
- Sensibilizzazione;
- Cancerogenesi;
- Mutagenesi;
- Tossicità riproduttiva;
- Tossicità su specie acquatiche.

Parallelamente, il Comitato ONU di Esperti per il Trasporto di Merci Pericolose ha avuto l'incarico di definire proposte armonizzate per i parametri relativi al rischio fisico (esplosività, infiammabilità, potere comburente). Tale accordo è stato raggiunto nel Dicembre 1997 e ripreso nel Rapporto della 14° Sessione del Sotto-Comi tato di Esperti (United Nations- 1998- Sub- Comittee of Experts on the Transport of Dangerous Goods – Report of the United Nations/ILO Working Group on The Harmonization of the Classification Criteria for Physical Hazards (fourteenth Ses - ion) Genève, 8 – 18 december 1997 – Doc. ST/SG/AC. 10. 3/28 /Add. 3 12 January 1998). Per quanto riguarda in particolare gli effetti cancerogeni, viene innanzi tut

to precisato che il sistema è applicabile esclusivamente a singoli individui chimici; l'applicazione del sistema di classificazione a preparati / prodotti / miscele dovrà essere considerato come step successivo del Gruppo di Lavoro sulle Miscele. Lo schema previsto è sintetizzato in tabella 6.14.

TABELLA 6.14 - Schema previsto dall'OECD per la classificazione armonizzata degli effetti cancerogeni

CLASSE 1: CANCEROGENI UMANI NOTI O PRESUNTI

L'inserimento di una sostanza in Classe 1 viene effettuato sulla base di dati epide – miologici e/o su animali. Una sostanza può essere ulteriormente suddivisa in:
- Classe 1 A: Sostanze note come potenziali cancerogeni umani; l'inserimento in questa sottoclasse è essenzialmente basato sull'evidenza nell'uomo.

- Classe 1 B: Sostanze presunte come potenziali cancerogeni umani; l'inserimento in questa sottoclasse è essenzialmente basato sull'evidenza negli animali.

Basata sulla forza dell'evidenza insieme a considerazioni aggiuntive, tale evidenza può derivare da studi sull'uomo che stabiliscono una relazione causale fra esposizione umana a una sostanza e sviluppo di cancro (cancerogeno umano noto). In alternativa, l'evidenza può derivare da esperimenti sugli animali in base ai quali vi è sufficiente evidenza che dimostra una cancerogenicità sugli animali (cancerogeno umano presunto). In aggiunta, con un approccio caso per caso, un giudizio scientifico può garantire una decisione di cancerogeno umano presunto sulla base di studi che mostrano limitata evidenza di cancerogenicità nell'uomo insieme a limitata evidenza di cancerogenicità in animali da esperimento.

Classificazione: Cancerogeno di Classe 1 (A o B)

CLASSE 2: SOSPETTI CANCEROGENI UMANI

L'inserimento di una sostanza in Classe 2 viene effettuato sulla base dell'evidenza ot tenuta da studi sull'uomo e / o sugli animali, tuttavia non sufficientemente convin – centi per allocare la sostanza in Classe 1.

Basata sulla forza dell'evidenza insieme a considerazioni aggiuntive, tale evidenza può derivare o da limitata evidenza di cancerogenicità in studi sull'uomo, o da limitata evidenza di cancerogenicità in studi su animali.

Classificazione: Cancerogeno di Classe 2

Da: Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) Harmonized Integreted Hazard Classification System for Human Health and Environmental Effects of Chemical Substances. Rapporto del 28 mo Joint Meeting of the Chemical Committee and the Working Party on chemicals, Novembre 1998.

Tali criteri, una volta ratificati dai vari Organismi Nazionali o internazionali responsabili, dive*ntan*o il punto di riferimento, a livello mondiale, per la classificazione delle sostanze chimiche e per tutte le normative che, a ricaduta, hanno come obiettivo la protezione dei lavoratori, dei consumatori e dell'ambiente.

****

Si omette di riportare la tabella 6.15 che comprende nel Capitolo di Roberto Binetti ed Ida Marcello, del volume I Tumori Professionali di Carmelo Marmo, Alessandro Di Agostino e Carmine Melino: L'Elenco degli agenti, processi produttivi ed esposizioni lavorative, valutati nel programma delle monografie dalla Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) con le relative valutazioni aggiornate a marzo 2000 (Volumi 1 – 74). Così come anche secondo le Classificazioni del CCTN, dell'EPA, del la Unione Europea e dell'US- NTP. Infatti a tutt'oggi la IARC ha pubblicato ulteriori volumi di monografie (fino alla 122 monografia). Pertanto l'Elenco non è più attuale.

NOTA: La bibliografia del Capitolo " *CLASSIFICAZIONI E VALUTAZIONI DI AGENTI CANCEROGENI SECONDO AGENZIE ED ENTI INTERNAZIONALI E NAZIONALI* " di Roberto Binetti ed Ida Marcello (articoli scientifici, libri, moografie e normative nazionali, comunitarie ed internazionali) è riportata per esteso tra parentesi, in riferimento al paragrafo di riferimento)

****

I VALORI LIMITE DI ESPOSIZIONE PER GLI AGENTI CANCEROGENI NEGLI AMBIENTI DI LAVORO.

NOTA: *Si riporta in questo paragrafo il 7° ° Capitolo a cura di Roberto Binetti ed Ida Marcello (Istituto Superiore di Sanità) del Volume " I tumori professionali " di C. Marmo, A. Di Agostino, C. Melino (Casa Editrice Universo. Roma. 2000), con gli ag-*

giornamenti dovuti alla evoluzione normativa da parte del sottoscritto, che saranno trascritti con carattere corsivo. Si segue la numerazione dei paragrafi (ad esempio 6.1.1 - 6.1.2 ……. 6.2.1 - 6.2.2 ….) disposta nel testo originario. Nei Capitoli che hanno preceduto il presente Ottavo Capitolo si è già affrontato il problema dei Valori Limite e della importanza che hanno senz'altro in ambito di Prevenzione ma che non possono essere trasferiti sic et simpliciter in ambito di Assicurazione Previdenziale, sia per quanto ritenuto dall'ACGIH (autorevole Organizzazione degli Igienisti Industriali degli Stati Uniti d'America, che si occupa della redazione e dell'aggiornamento dei Valori Limite in ambiente di lavoro) e sia per quanto ritenuto dall'Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni e le Malattie Professionali con la circolare n. 70 del 2000 a firma dell'allora Direttore Generale dell'Istituto Previdenziale. E d'altra parte anche le pubblicazioni scientifiche e quanto dedotto dal Sesto Capitolo, dove si è affrontato io rapporto tra Genoma ed Esposoma, ci convincono che nella insorgenza di una malattia (qui parliamo delle malattie professionali ed in parti – colare dei tumori professionali), non si può mai prescindere dalla sensibilità specifica individuale ad un agente xenobiotico e che pertanto, se il Valore Limite è fondamentale indice di riferimento per fare buona prevenzione, non lo è di certo per fare buona assicurazione previdenziale a favore dei lavoratori comunque esposti anche a dosi di xenobiotico inferiori ai Valori Limite.

CENNI STORICI*: Si riporta qui integralmente la rassegna storica predisposta da Silvia D'Amico nel " Giornale di Didattica e Cultura della Società Chimica Italiana (anno XXXI – n.1 – 2009). Infatti si tratta di un lavoro talmente pregevole che inquadra il problema dei Valori Limite sia da un punto di vista storico che concettuale che non ha alcun motivo effettuare un riassunto o tagli di periodi che ne denaturebbero il significato. Affronta il tema cruciale e non privo di diatribe tra diversi ricercatori, ricordando che i Valori Limite, come la stessa ACGIH ammette, non costituiscono una linea netta di demarcazione tra una situazione di sicurezza e di non sicurezza a causa della sensibilità individuale variabile da soggetto a soggetto (di cui si è alquanto esaustivamente parlato nel Sesto Capitolo), sottolineando che il " rischio zero " non esiste e soprattutto in ambito di oncogenesi professionale. Ai fini di potere leggere l'intervento della Dott.ssa Silvia D'Amico e di trarne il correlato beneficio culturale, si invitano i lettori a riprendere visione a quanto da me scritto nel Capitolo a proposito delle diverse definizioni che concernono le diverse voci di Valore Limite. L'argomento rischia poi di suscitare molte discussioni ed osservazioni che concernono la sicurezza non assoluta dei Valori Limite, la non opportunità di*

trasferirli sic et simpliciter dal campo della prevenzione a quello della assicurazione previdenziale (per la loro non sicurezza assoluta in ambito di studio del nesso causale delle malattie professionali in generale – ed in particolare qui nel caso dell'oncogenesi professionale –) ed nell'aver preso contezza che non corrisponde a " buona prassi medico legale previdenziale" escludere una malattia professionale – e nella fattispecie un tumore professionale fondandosi come motivazione esclusivamente sul non superamento dei Valori Limite in ambiente di lavoro e non corroborando le relative conclusioni negative anche con ulteriori deduzioni che diano consapevolezza (pur tra i molti dubbi e perplessità che avrà sempre l'uomo di scienza) che non sussiste alcun nesso causale tra attività lavorativa e quindi esposizione ad agente tossico ed insorgenza di malattie e nella fattispecie di tumore professionale. E' quindi questo un tema ricco di discussioni e polemiche tra gli studiosi di Medicina del Lavoro. Ed ai fini della sostenibilità della tesi di " assenza di rischio zero " e di " rischio zero " in ambito di tumori professionali è molto meglio che a parlare sia una persona molto più autorevole di me nello specifico argomento. Così scrive Silvia D'Amico: " Il rischio chimico è sempre stato per i lavoratori tra i più insidiosi. Se sintomi di intossicazione acuta si manifestano generalmente poco tempo dopo l'esposizione a concentrazioni elevate di un dato agente, va ricordato che molte malattie professionali restano per anni silenti. Nelle pagine che seguono si riflette su uno strumento dell'igiene industriale affermatosi in Italia negli anni Settanta del Novecento: i MAC (Maximum Allowable Concentration, concentrazioni massime accettabili degli agenti tossici negli ambienti di lavoro. Nel nostro Paese furono i lavoratori chimici i primi a raggiungere questo traguardo. Il CCNL del 1969 sanciva per essi il diritto a non prestare servizio qualora si registrassero, per determinati agenti tossici, concentrazioni superiori ai limiti stabiliti dall'American Conference of Governmental Industrial Hygienists. In questa sede ci interroghiamo sul significato di tale conquista. Come s'è detto, l'acronimo MAC portava con sé l'idea di accettabilità, ma chi era davvero il soggetto chiamato ad accettare? E in nome di quali obiettivi e in quali condizioni reali si arrivava a tale accettazione? Guardiamo innanzitutto all'origine dei MAC. Riferimenti a concentrazioni limite era no apparsi nella letteratura tedesca, russa e americana già negli anni Trenta, specie in relazione alle polveri. Si dovette però attendere il secondo dopoguerra per il primo vero e proprio elenco di concentrazioni massime ammissibili per agenti tossici nell'aria. La lista dei MAC fu pubblicata dall'ACGIH nel 1946, insieme alle informa zioni sui criteri adottati per la loro definizione. Da allora annualmente l'organizzazio ne americana curava un aggiornamento dell'elenco. Negli anni successivi simili liste

furono stilate dapprima nella Repubblica Federale Tedesca, in Unione Sovietica, in Cecoslovacchia, poi in numerosi altri Paesi. Tuttavia, in quegli anni di guerra fredda, punti di riferimento restarono sempre i MAC americani e quelli sovietici. In Unione Sovietica i limiti erano proposti dall'Accademia Russa per le Scienze mediche e dagli Istituti di Medicina e Igiene del Lavoro di Mosca e di altre città; venivano approvati da un comitato apposito e pubblicati dal Ministero della Sanità. Pertanto nell'URSS, e in generale nei Paesi del blocco sovietico, i limiti avevano immediato riconosci mento giuridico. Negli USA le cose andavano diversamente. Nonostante il nome, l'ACGIH non era – e non è tuttora – un organismo governativo: accetta sponsoriz zazioni e non è insensibile alle esigenze dell'industria. Negli Stati Uniti le tabelle ACGIH, seppur adottate tra il '59 e il '68 da una dozzina di Stati e riconosciute dalle compagnie assicurative come standard per la liquidazione delle malattie profes sionali, entrarono nelle leggi federali solo nel '69. A partire dall'anno successivo, con l'approvazione del Williams-Steiger Occupational Safety and Health Act, che sottopo neva al rispetto di valori limite tutte le attività che interessavano il commercio inter statale o estero, a fissare tali valori fu l'OSHA, cioè l'ufficio amministrativo per la salu te e la sicurezza occupazionale del Ministero del Lavoro degli Stati Uniti. Quanto all'Italia, le prime liste di MAC apparvero a metà degli anni Cinquanta, a cura della Sezione di Igiene Industriale della Clinica del Lavoro di Milano. Tali liste non furono recepite dal diritto. Solo nel '75 – nello stesso anno in cui veniva reso noto il primo elenco di limiti curato da Società di Medicina del Lavoro e Associazione Italiana degli Igienisti Industriali – un ente statale, l'ENPI, pubblicava un documento sui valori limite ponderati. A livello internazionale, un primo valore limite fu stabilito nel 1971 con la Convenzione 136 e la Raccomandazione 144 emanate dall'Organizzazione Internazionale del Lavoro contro i rischi di intossicazione da benzene. Qualche anno prima, nel giugno 1968, il Comitato Misto OIL-OMS sulla Medicina del Lavoro si era occupato dei "limiti ammissibili per l'esposizione professionale alle sostanze che possono trovarsi nell'aria dei luoghi di lavoro". Un problema sollevato allora era stato quello delle differenze esistenti tra i diversi elenchi, differenze che riguardavano tanto il numero degli agenti considerati quanto i valori indicati. Era emerso in quell'occasione come le liste dell'URSS e quelle dell'ACGIH indicassero solo per 24 sostanze valori prossimi (con una differenza che non superava il rappor - porto da 1 a 2). Per tante altre sostanze i valori indicati dai due elenchi si discosta vano in maniera significativa, arrivando in alcuni casi ad un rapporto da 1 a 90. Tale disomogeneità – si legge nel rapporto OIL-OMS – derivava dalla differente conce- zione di ciò che può costituire un danno per la salute, oppure dai differenti metodi

sperimentali ed epidemiologici usati per stabilire queste concentrazioni. Il Comita to aveva allora fatto propri i valori indicati per le 24 sostanze su cui c'era un accordo di massima; non s'era espresso su altri agenti, limitandosi a raccomandare studi approfonditi sull'origine delle differenze, al fine di giungere alla massima armoniz zazione tra le diverse scuole. Non era certo cosa facile. Nel marzo '73, al convegno sui MAC organizzato dall'Associazione Lombarda dei Medici del Lavoro e dall'AIDII, si evidenziava come le differenze tra le liste fossero ancora marcate. Si pensi soltanto al numero degli agenti considerati: la lista sovietica del '67, quella che era allora l'ul- tima edizione, comprendeva circa 450 voci; la lista svizzera del 1971 quasi 500; quel- la rumena, ferma al '66, meno di 400; la lista ACGIH edita nel '72 più di 550 voci(com presi agenti quali rumore, calore, lavoro muscolare, raggi ultravioletti, laser, radia - zioni ionizzanti); la lista curata dal NIOSH per l'applicazione dell'Occupational Sa- fety and Health Act ben 12 mila. Confrontando l'elenco sovietico e quello del l'AC GIH, si poteva notare come i limiti del primo fossero più restrittivi, sia per quanto concerneva i valori indicati sia per il tipo di limite cui facevano riferimento. Tra le ragioni del divario vi era una diversa definizione di tossicità. Gli studi sovietici, infat ti, consideravano rilevante il criterio dell'analogia animale - uomo: dapprima sperimentavano sugli animali le sostanze quindi confermavano o meno il dato sperimentale alla luce di quello epidemiologico. Se il NIOSH aveva adottato una procedura simile nello stilare la sua tabella, diverso era il protocollo dell'ACGIH, che fondava sull'analogia solo un quarto dei valori. Diverso era anche il modo di valutare il dato epi demiologico: per gli igienisti americani era tossico ciò che produceva una condizione patologica; per quelli sovietici qualunque agente capace di deviare dallo "stato normale" le condizioni fisiologiche dell'uomo, anche solo di alterarne i riflessi. Gli studi sovietici per la definizione dei MAC comprendevano quindi prove di funzionalità del sistema nervoso centrale che non erano effettuate negli Stati Uniti. Quanto al tipo di limite, mentre le autorità sanitarie sovietiche stabilivano dei MAC in senso stretto, da intendersi cioè come limiti massimi mai superabili, gli igienisti americani avevano introdotto un concetto più flessibile, quello di TLV (Threshold Limit Value), valore limite di soglia, poi indicato con l'espressione TLV-TWA (Thre shold Limit Value – Time Weighted Average), media ponderata nel tempo del valore limite di soglia. Ad essere valutata era qui la concentrazione media dell'intero turno lavorativo, ricavabile moltiplicando le varie concentrazioni per i tempi di esposizione e dividendo il prodotto per il tempo totale. Il TLV-TWA poteva quindi essere supe rato se gli sforamenti erano compensati dai valori inferiori ad esso, purché non si su perasse il valore limite di soglia fissato per le esposizioni di breve durata (general

mente 15 minuti), valore poi indicato con la sigla TLV-STEL (Threshold Limit Value – Short Time Exposure Level). Valori pari al TLV-STEL erano permessi per non oltre quattro escursioni giornaliere con un intervallo di almeno 60 minuti tra i periodi di esposizione. Nel 1968, l'ACGIH aveva suddiviso gli agenti inquinanti in quattro classi di variabilità, sulla base dell'effetto di dispersione momentanea dell'inquinante. A ciascuna classe aveva assegnato un fattore numerico di variabilità: alla prima classe, in cui erano catalogati gli inquinanti con un effetto di dispersione momentanea elevato, corrispondeva il fattore 3, il fattore più alto. Per un agente di prima classe, l'AC GIH ammetteva dunque un TLV-STEL pari a tre volte il TLV-TWA. L'esigenza di un limite da non superare neanche per poco tempo era riconosciuta dall'ACGIH solo per alcune sostanze, marcate nelle tabelle con la lettera C (cealing, tetto). In modo simile, il Comitato Cecoslovacco sui MAC aveva predisposto una tabella con due valori per ogni sostanza: un Mean MAC e un Peak MAC.10 Di fatto era stata l'ac - cezione di MAC come TLV che era prevalsa sul piano internazionale. Si legga la defi nizione di MAC approvata al Primo Simposio Internazionale sui limiti massimi di tollerabilità delle sostanze tossiche, svoltosi a Praga nel 1959: Si intende per massima concentrazione tollerabile la concentrazione media nell'aria di una sostanza che, agendo per tutta la giornata lavorativa non provoca, alla stregua dei metodi di controllo più sensibili accettati in sede internazionale, sintomi né segni di malattia, né di menomazione fisica in nessun lavoratore, eccezion fatta per i casi di ipersensibilità. In linea di massima, i MAC della Clinica del Lavoro di Milano rispecchiavano quelli degli igienisti americani. La prima tabella, pubblicata nel '55, comprendeva 24 voci, di cui solo 5 avevano valori diversi da quelli ACGIH. Nel '69 ne comprendeva 131, discostandosi dai valori americani solo per le voci relative alle polveri inerti e silicotigene, all'acido cromico e ai cromati, al piombo organico e inorganico e a 21 sostanze organiche per le quali venivano proposti valori inferiori in quanto potenziali cause di irritazione agli occhi o perché dotate di spiacevoli caratteristiche organo - lettiche. Gli igienisti italiani imputarono le differenze tra i propri limiti e quelli dell'ACGIH alla non completa omogeneità nei protocolli adottati o alla specificità del contesto italiano. Anche i limiti pubblicati a partire dal 1975 dalla Società Italiana di Medicina del Lavoro insieme all'Associazione Italiana degli Igienisti Industriali am mettevano i superamenti. Si trattava a tutti gli effetti di TLV-TWA, definiti in que sto caso "Valori Limite Ponderati". La tabella precisava che le escursioni ammes se al di sopra del VLP durante la giornata lavorativa variavano in funzione del VLP stesso. I VLP potevano essere superati: 3 volte nel caso di un VLP fino a 1 mg/m3 ; 2 per VLP fino a 10 mg/m3 ; 1,5 volte per VLP fino a 100 mg/m3 ; 1,25 volte per VLP oltre i 100

mg/m3 . Solo per alcune sostanze, marcate con due asterischi nella ta bella, si rac - comandava di non superare il VLP per più di 15 minuti. Quanto agli effetti presi in esame per determinare i limiti, tali effetti non comprendevano allora le alterazioni delle funzioni nervose superiori e del comportamento. Così l'igienista Zurlo giustifi cava tale scelta: La ragione di questo è nei modelli culturali e nella metodologia in uso nel nostro Paese per lo studio degli effetti degli agenti nocivi. Si tratta di una scelta eminentemente pratica che consente di attuare immediatamente un elevato standard igienico nei luoghi di lavoro.13 Abbiamo detto che nel '69 il contratto collettivo dei lavoratori chimici si richiamava ai limiti ACGIH. Non poteva essere altri - menti in assenza di un elenco completo emanato da organismi internazionali e con l'intero mondo accademico italiano che ai limiti americani si richiamava. Tanto più che lo stesso Comitato misto OIL-OMS di cui prima s'è parlato, discussa la questione della variabilità del limite, aveva indicato per ogni agente diversi livelli di esposizio ne, corrispondenti ad altrettante classi di effetti biologici. Tali livelli erano così de finiti: Categoria A (esposizioni non pericolose): esposizioni che, allo stato attuale delle nostre conoscenze, non provocano alcun cambiamento rilevabile dello stato di salute e della capacità lavorativa delle persone esposte, in qualunque mo men to della vita. Categoria B: esposizioni che possono provocare effetti, rapida - mente reversibili sulla salute o sulle capacità lavorative, ma che non provocano uno stato definito di malattia. Categoria C: esposizioni che possono provocare un danno reversibile. Categoria D: esposizioni che possono provocare danni irreversibili o ad dirittura la morte In ambiente sindacale, c'era chi, come Gastone Marri, aveva accol to positivamente la proposta del Comitato OIL-OMS, interpretando l'introduzione delle prime due categorie come un argomento a sostegno della [...] necessità di valorizzazione dell'osservazione soggettiva che i lavoratori e gruppi omogenei sono in grado di esprimere in termini di disturbi e quindi, appunto, per determinare un pri mo livello di validazione dei MAC. Tale livello assume particolare importanza se con sideriamo nell'ambito dei criteri proposti dal rapporto [...] come indicatori della noci vità, nell'ambito dei quali vengono considerate le modificazioni del comportamento (modificazioni delle funzioni sensoriali e delle funzioni nervose superiori, dei riflessi condizionati e non condizionati), che spesso soltanto i lavoratori esposti al rischio e i gruppi omogenei possono osservare, esprimere, raccogliere e registrare.15 Ma il dibattito seguito alla proposta durante la stessa riunione del Comitato OIL-OMS aveva evidenziato come il sistema dei livelli indicativi multipli non fosse il più adatto a risolvere le controversie: ne faceva infatti sorgere di nuove su ciascuna delle categorie proposte.16 In realtà, il movimento operaio guardava con maggior fiducia

ai MAC dell'URSS. Di certo, l'enorme interesse che la medicina del lavoro di quel Paese suscitava in ambiente operaio e sindacale rifletteva la convinzione ideologica che in un regime socialista vi fosse posto per una scienza davvero a servizio degli uomini. Tra febbraio e marzo '69, una delegazione composta da responsabili dell'INCA, delle Camere del Lavoro provinciali, delle Segreterie regionali, della FILCEA e della FIOM, visitava l'Unione Sovietica con l'esplicito obiettivo di studiare come il problema dell'ambiente di lavo ro fosse lì affrontato. Con queste parole, sulla rivista della FILCEA, veniva descritto quanto osservato: [...] risultati per noi impensabili. Concretamente: vedere la neve bianca attorno ad una grande fonderia – più di 7000 addetti – situata alla periferia di Mosca, o l'acqua di scarico quasi potabile a valle di una grande conceria a Erevan in Armenia, non sono fatti oggi verificabili nel nostro paese [...]. Il Sindacato [...] svolge un ruolo primario [...]. Esso, tramite i propri Istituti, elabora con lo Stato gli indici sui massimi gradi di concentrazione nociva consentita sul luogo di lavoro. A tal fine ven gono indicate norme e standard generali che si possono definire "a misura d'uomo" cioè notevolmente più basse di quelle esistenti nei paesi occidentali.17 È facile leg gere in tale racconto un'eccessiva fiducia nella rappresentatività di quanto mostrato nel corso di una visita ufficiale, se non addirittura una mera opera di propaganda. Si deve tuttavia ammettere che non si trattava di sola fede politica: i valori limite so - vietici, ad esempio, risultavano più garantisti nei confronti dei lavoratori, poiché, co me si è detto, non ammettevano le oscillazioni al di sopra del MAC. E così furono in molti a mettere in guardia contro la concezione americana dei limiti. Diversi contri buti critici furono ospitati sulla rivista dell'INCA "Rassegna di Medicina dei Lavora tori". Interessante un articolo del '71 a firma di Francesco Carnevale e Renata Pigato. Ricordata la variabilità dei TLV ACGIH, le quattro categorie stabilite dall'OIL, nonché i limiti per brevi periodi di esposizione proposti per le situazioni di emer genza dall'AIHA (American Industrial Hygienist Association), i due concludevano: Tutti questi tentativi di dinamicizzare il concetto di MAC sono testimoni della prepo tente volontà di applicare quei valori all'industria, cioè di giustificare scientificamen te le esigenze della produzione. [...] È da notare che l'interpretazione più recente dei MAC americani potrebbe giustificare livelli di tossicità acuta almeno per alcune so stanze (quelle con MAC più bassi). 18 Anche al di fuori del contesto sindacale si am metteva che la scelta dei nuovi tipi di limite era dettata dalle esigenze produttive. Così si esprimeva, ad esempio, Parmeggiani della Direzione Sanitaria della FIAT: [...] gli enti americani che stabiliscono i limiti massimi ammissibili sembrano più consa pevoli, in confronto alle autorità sanitarie sovietiche, dei problemi pratici che si

presentano al rispetto dei valori relativi sui luoghi di lavoro. Questi problemi dipen dono da una parte dalla sensibilità e fiabilità dei metodi di analisi, dall'altra dalla possibilità di realizzare una data esposizione professionale allo stato attuale di sviluppo tecnologico. [...] Non di rado nella pratica industriale i lavoratori sono esposti a certi rischi tossici solo di tanto in tanto e per tempi relativamente brevi. Voler realizzare in questi casi i limiti ammissibili che sono stabiliti in funzione di espo sizioni giornaliere continuate per la durata di un intero turno di lavoro significhe rebbe aumentare senza necessità i costi di produzione. [...]19 In questi termini Vigliani, direttore della Clinica del Lavoro di Milano: [...] le massime accettabili di concentrazione americane rappresentano limiti pratici, che possono essere rispettati dalle industria e che sono incapaci di produrre alcun serio effetto sulla salute dei lavoratori; le concentrazioni massime sovietiche rappresentano limiti teorici, alta- mente auspicabili, ma non sempre rispettabili nelle industrie.20 E il rapporto OIL-OMS del '68 avvertiva: [...] l'industrializzazione e la modernizzazione dell'agricoltura possono essere ritardate. [...] L'applicazione dei limiti ammissibili a volte comporta considerevoli difficoltà di ordine finanziario e tecnico. 21 Ma non erano soltanto que sto tipo di valori limite ad essere oggetto di critiche. In quegli anni di grande fermen to sociale vi era chi rifiutava il concetto di MAC di per sé. Tra questi ricordiamo il Gruppo di lavoro per la Prevenzione e l'Igiene Ambientale del Consiglio di Fabbrica della Montedison di Castellanza, il collettivo col quale collaborava Giulio Alfredo Maccacaro, uno dei protagonisti delle lotte di quegli anni per una medicina "libera dai vincoli del capitale". Il collettivo di Castellanza non esitava a parlare di "limita tezza scientifica del MAC e dei criteri con i quali viene stabilito". Lamentava, tra l'altro, il fatto che i limiti venissero individuati su "persona sana o addirittura atle tica". Notando poi come valori fino a qualche anno prima ritenuti accettabili non lo fossero più, concludeva: [...] il MAC è il frutto di un rapporto di forza tra la classe lavoratrice e la classe imprenditoriale nel momento in cui viene stabilito. [...] l'unica risposta valida alla accettazione oppure no di un determinato ambiente di lavoro la deve esprimere il gruppo di lavoratori che in quell'ambiente opera. 22 Una netta condanna dei MAC veniva pure da alcuni attori istituzionali, come l'Assessorato all'Igiene della Provincia di Reggio Emilia, che così si esprimeva: [...] Poiché la ricerca e la definizione delle dosi tollerabili sono strumenti autoritari per far accettare all'operaio una condizione che percepisce come nociva, essi non sono prodotti delle esigenze della medicina, ma delle esigenze della produzione. Quindi, per il medico, MAC è uguale a zero Spetta agli operai accettare o respingere un dato ambiente di lavoro [...].23 Sui MAC si rifletté a fondo anche alla conferenza nazionale CGIL-CISL-

UIL di Rimini “La tutela della salute nell’ambiente di lavoro” del marzo ‘72. In questa occasione, diversi lavoratori, sindacalisti e medici denunciarono il carattere “padro nale” e non oggettivo di tale strumento. Si conveniva per lo più sul fatto che i mas simi di concentrazione erano da considerarsi strumenti utili ma non vincolanti, punti di riferimento preziosi per la denuncia delle situazioni più gravi, dei casi in cui le concentrazioni dei tossici negli ambienti di fabbrica superassero di gran lunga i valori da questi consigliati.24 Per quanto la misura delle concentrazioni e il controllo dei limiti da parte dei tecnici si rivelasse utile, l’obiettivo ultimo, condiviso da lavoratori e sindacato, rimaneva quello di lasciare al “gruppo operaio omogeneo” la “validazio ne consensuale” tanto dei rilevamenti quanto dell’adeguatezza dei MAC alle condi zioni reali del proprio ambiente di lavoro: al di sotto dei MAC restava aperto lo spa zio per la contrattazione.25 Era legittimo pretendere un valore al di sotto del MAC laddove il composto in oggetto si presentasse insieme ad altri fattori di nocività, come altri composti chimici o polveri, un microclima non salubre, la fatica fisica, ecc. Legittimo giudicare il dato relativo alla concentrazione nell’aria del tutto insuffici - ente a valutare l’esposizione nel caso delle sostanze assorbibili anche per via cuta nea (pelle, mucose, occhi). Legittimo aspirare al controllo sui metodi di campiona mento e ad un ambiente di lavoro che fosse salubre anche per i soggetti ipersensi- bili. Legittimo, infine, ipotizzare l’esistenza di un rischio che la medicina del la voro non fosse ancora stata in grado di individuare, ipotesi questa per nulla remota visto il ritmo con cui nell’industria sono introdotte nuove sostanze e tecniche di lavora zione. D’altronde, lo stesso mondo accademico non taceva su queste variabili. Le tabelle segnalavano le sostanze assorbibili per via cutanea, indicate generalmente con le lettere S (skin, pelle) o AC (assorbimento cutaneo). Per tali sostanze in parti colare, molti specialisti ritenevano che l’unico MAC valido potesse essere quello bio logico, in altre parole la concentrazione massima nei liquidi organici e nell’aria espi rata. Il BLV (Biologic Limit Value) aspira a fornire il dato più rappresentativo dell’e- sposizione effettiva, cioè della quantità di tossico assorbita dall’individuo in funzio ne delle diverse operazioni che egli compie, delle postazioni che ricopre, delle sue caratteristiche biologiche. Tuttavia, anche la determinazione e il controllo dei limiti biologici sono suscettibili di interpretazioni non univoche, come la stessa medicina del lavoro in quegli anni ammetteva. Le concentrazioni biologiche dipendono infatti dalle reazioni metaboli- che che le varie sostanze subiscono nell’organismo, rea zioni non sempre pienamente conosciute. Si pone poi il problema di determinare il momento in cui effettuare le analisi in ragione dell’emiperiodo della sostanza stu- diata. Né i BLV risolvono la questione della definizione di tollerabilità: resta da sta-

bilire quali effetti ricercare, quali effetti cioè considerare clinici. Ad ogni modo, nella medicina del lavoro il dato clinico – sostenevano allora e sostengono tuttora molti igienisti – non può che integrare quello ambientale: non può infatti servire a trarre conclusioni sull'ambiente lavorativo, giacché gli effetti registrati su un organismo possono essere il frutto di un'esposizione extra-professionale.26 A proposito del l'esposizione a più fattori nocivi, in appendice alle tabelle, l'ACGIH ricordava la possibilità di effetti combinati27 e sinergici, benché sostenesse che questi ultimi non erano necessariamente nocivi e che il più delle volte si manifestavano tra una sostanza a cui il lavoratore era esposto professionalmente e una che egli assorbiva fuori dal luogo di lavoro.28 Riguardo ai metodi di campionamento, gli igienisti am mettevano di non attuare negli ambienti di lavoro la stessa procedura adottata durante gli studi per la determinazione dei valori limite. Il numero e la durata dei campionamenti era spesso ridotto. I rilevamenti ambientali tramite colonnine fisse non misuravano poi l'effettiva esposizione dell'individuo: il dato era inficiato dagli spostamenti che i singoli lavoratori effettuavano durante il turno e da caratteristiche dell'ambiente come la ventilazione. D'altra parte, l'uso di campionatori individuali portatili comportava un costo aggiuntivo, poiché moltiplicava il numero delle analisi da effettuare e costringeva all'adozione del micrometodo. La scelta del metodo di rilevamento era insomma un compromesso tra esigenze di ordine praticoeconomico e l'obiettivo della massima rappresentatività del campione.29 Le diverse scuole erano pertanto concordi nel raccomandare di non considerare il rispetto dei valori limite quali una conferma della salubrità di un ambiente. L'ACGIH, nella "documen tazione" che accompagnava le tabelle, invitava esplicitamente a non considerare i TLV come una separazione netta tra concentrazioni innocue e concentrazioni nocive e scoraggiava dall'impiegare i valori indicati, specie quelli relative ai gas inerti, a sco pi legali e assicurativi. Chiara era a riguardo anche la posizione della medicina del lavoro italiana. Nel '73, Salvatore Maugeri apriva così il convegno sui MAC promosso dall'Associazione Lombarda dei Medici del Lavoro (di cui era presidente) e dall'AIDII: Diciamo subito che la sicurezza assoluta è raggiungibile solo per livelli zero di concen trazione di sostanze nocive. Potrà darsi infatti che un giorno o l'altro potrà essere documentato un effetto lesivo delle dosi ritenute innocue. La storia della medicina è piena di tali esempi. [...] la concentrazione stessa non è mai discriminante tra condi zioni ambientali sicuramente innocue e condizioni sicuramente nocive. Infatti occor re tener conto di ipersensibilità individuali, per fattori congeniti od acquisiti, del po tenziamento reciproco di più inquinanti, di concomitanti fattori fisici ambientali quali il calore, le radiazioni, il rumore, ecc.[...] In pratica la concentrazione massima tolle

rabile è una indicazione igienica operativa riferita alla media delle persone normali. Essa è accettabile se si tiene conto del suo reale significato [...] e se essa viene perio dicamente revisionata sulla base dell'esperienza e della continua osservazione del l'ambiente e degli effetti del lavoro su gruppi omogenei di lavoratori esposti. In ogni caso è da tener presente [...] che la sicurezza assoluta è raggiungibile solo per livelli zero di concentrazione di sostanze lesive e che a questa meta dobbiamo sempre aspirare di giungere.30 Cancerogeni e valori limite. Se c'è un campo in cui la debo lezza dei limiti è più evidente, questo è quello dei cancerogeni. Infatti, mentre la tossicità di un dato composto si scatena al di sopra di una certa soglia, qualunque dose di un agente cancerogeno aumenta la probabilità che si avvii il processo di oncogenesi o si sviluppino stadi già innescati da esposizioni precedenti al medesimo o a un diverso agente. Malgrado ciò, la medicina e il diritto non hanno rinunciato a fissare valori limite di soglia e concentrazioni massime per alcuni composti cance- rogeni. Come per gli agenti tossici, tale approccio si giustifica con l'assunto dell'im possibilità teorica e pratica di raggiungere un livello zero di esposizione. L'impossibilità giustifica con l'assunto dell'impossibilità teorica e pratica di raggiun gere un livello zero di esposizione. L'impossibilità teorica – affermano i sostenitori della legittimità dei valori limite – è dovuta alla soglia di rilevabilità dello strumento e all'inevitabilità dell'errore di misura. Ma il riconoscimento dell'impos sibilità teorica di una misura reale si traduce davvero nell'impossibilità di prescrivere un'e- sposizione nulla? In realtà, un MAC zero per gli agenti nocivi in ambiente di lavoro ri mane un obiettivo raggiungibile e non difficilmente controllabile: è suffi ciente che si abbandonino i prodotti e lavorazioni che fanno uso di tali agenti. In altre parole, ciò che gli istituti di igiene, gli organismi internazionali e i legislatori hanno per lo più negato non è altro che la realizzabilità tecnologica, economica e sociale dell'elimi nazione di dati prodotti e processi lavorativi. A tal proposito il già più volte citato rapporto del '68 del Comitato misto OIL-OMS affermava: [...] Poiché la sensibilità dei procedimenti analitici è andata sempre più aumentando, il concetto di concentra zione zero non ha che un valore teorico e può significare soltanto l'impossibilità di rilevare una sostanza con un procedimento di una data sensibilità. La concentra zione veramente zero si può ottenere soltanto con la eliminazione totale dei pro dotti e dei processi tecnologici responsabili della presenza della sostanza inquinante, il che, spesso, è irrealizzabile.31 Simile la riflessione dell'OIL nel novembre '77. Secondo Parmeggiani, si sarebbe convenuto sul fatto che Il livello zero, auspicato da taluni [...] non può essere ottenuto in pratica che eliminando la sostanza dai luoghi di lavoro, il che può causare difficoltà insolubili e limitazioni inaccettabili.32 Né la -

scia dubbi quanto scritto dalla redazione della rivista della Società Italiana di Medicina del Lavoro nella nota di presentazione degli atti di un convegno sui cancerogeni tenutosi nel 1985: " [...] la completa eliminazione del rischio (rischio zero) si ottiene solo con il divieto di produzione, utilizzo e commercializzazione di tutte le sostanze ad evidenza oncogena. Questo, come facilmente intuibile, è però un procedimento che ha preminenti implicazioni sociali, economiche e politiche che evidentemente esulano dai compiti e dalle possibilità di intervento del ricercatore e del medico del lavoro da soli. Se le condizioni di fondo non mutano, non rimane altro che tenere sotto stretto controllo l'uso lavorativo di quelle sostanze in confronto ad altre proprio per la irreversibilità dell'effetto che il loro assorbimento può provocare e per la dimostrata multifattorialità del fenomeno cancro. Se un simile divieto non viene emanato, non resta che seguire, obtorto collo, nella stesura di una regolamentazione per le sostanze ad evidenza oncogena, la filosofia del rischio controllato.33 Insomma, a spingere per l'adozione dei valori limite anche per gli agenti che possono causare danni irreversibili sarebbero state "considerazioni extra-scientifiche".34 Queste hanno inciso a tal punto che raramente il valore limite stabilito per un fattore nocivo, anche se dotato di potere oncogeno, è stato il più basso valore rilevabile. I cancerogeni sono stati catalogati in differenti classi, su cui non c'è stato e non c'è tuttora pieno accordo. A grandi linee, è opportuno fare una netta distinzione tra due criteri di classificazione: il criterio della potenza cancero gena e quello del livello di conoscenze raggiunto. Il primo criterio è quello adottato in Italia nel '75, con la pubblicazione della prima tabella dei VLP della Società Italiana di Medicina del Lavoro e dall'AIDII, così come di quella emanata dal Comitato tecni co sui MAC istituito presso l'ENPI dal Ministero del Lavoro. Entrambi le tabelle indivi duavano tre classi di cancerogeni, la prima delle quali riservata ad "agenti dotati di forte potere cancerogeno per l'uomo", che "non devono essere mai rilevabili nel l'ambiente di lavoro neanche con i metodi e gli strumenti più sensibili". Era questa l'unica classe per la quale non era riconosciuta l'esistenza di una soglia di sicurezza e si raccomandava quindi la sostituzione o, qualora questa non fosse possibile, l'ado-zione di "procedimenti tecnologici a circuito sigillato" e misure di protezione dei lavo ratori. Si noti che l'inserimento di un agente in tale classe avveniva solo dopo che il suo potere cancerogeno fosse stato dimostrato tanto dal dato sperimentale quanto da quello epidemiologico. I cancerogeni che si erano rivelati tali solo sperimentalmente, venivano catalogati come cancerogeni di terza classe o "sospetti cancerogeni": considerati parte di un "gruppo di allarme", per essi venivano fissati "VLP prudenziali". Infine, quegli agenti il cui effetto oncogeno sull'uomo era stato

dimostrato solo in presenza di determinate esposizioni erano inseriti nella seconda classe, per la quale venivano individuati “i limiti più prudenziali”. Insomma, perché un cancerogeno fosse riconosciuto di prima classe doveva essere palese, cioè dimo strato sugli uomini, il suo “forte” potere cancerogeno anche alle minime dosi.35 A proposito della “potenza” cancerogena, le prime classificazioni che si richiamavano a tale aspetto, risalgono agli anni Quaranta. Il concetto di potenza era allora alquanto vago e tale rimase, malgrado i tentativi di definirlo avanzati negli anni. L’OSHA ne discusse nel 1980, arrivando a concludere che [...] la potenza non è una proprietà intrinseca di un cancerogeno, ma può essere definita soltanto in riferimento a uno specifico sistema di studio.36 Il secondo tipo di classificazione dei cancerogeni li disti ngue sulla base del livello delle conoscenze acquisite su di essi. È il metodo adottato dallo IARC, l’Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro dell’OMS, la quale ha individuato quattro classi di cancerogeni, così definite: Gruppo 1, “sostanza cancero gena per l’essere umano”: L’evidenza delle conoscenze è sufficiente per concludere che esiste una relazione causa-effetto, tra l’esposizione alla sostanza in esame e la comparsa di tumori nell’essere umano. Gruppo 2a, “sostanza probabilmente cance rogena per l’essere umano”: Nonostante vi sia sufficiente evidenza di cancerogenità in campo sperimentale, l’evidenza di cancerogenità per l’essere umano è ancora limi tata. Gruppo 2b, “sostanza possibilmente cancerogena”: I) L’evidenza di cance - rogenità per l’essere umano è limitata, mentre in campo sperimentale è per ora insufficiente; II) L’evidenza di cancerogenità per l’essere umano è inadeguata con: a) evidenza sufficiente nell’animale da esperimento, b) evidenza limitata nell’animale con altri dati a supporto. Gruppo 3, “sostanza non classificabile come cancerogena per l’essere umano”: I dati epidemiologici non sono sufficienti per classificare la sostanza cancerogena per l’essere umano. Gruppo 4, “sostanza probabilmente non cancerogena per l’essere umano”: I dati epidemiologici portano a pensare che la sostanza non sia cancerogena per l’essere umano.37 Anche nella classificazione dello IARC è quindi presente la distinzione tra evidenza in campo sperimentale e dato epidemiologico, ma questa non impedisce di classificare come probabile cancerogeno per l’uomo un agente che si sia rivelato tale in laboratorio. Quanto all’individuazione di concentrazioni accettabili per i cancerogeni, nel ’74 l’OMS la rifiutava, pur riservandosi la possibilità di adottare tale scelta in futuro: Dal momento che un livello di “effetto zero” non può essere al momento determinato sperimentalmente per le sostanze cancerogene, nessun livello di tolleranza, quale MAC o TLV può essere stabilito razionalmente in questo momento.38 Meno netta la posizione dell’OIL nel 1977: Per le sostanze che espongono ai rischi più gravi, biso-

gnerebbe mirare a portare la esposizione al livello più basso, tendente a zero. [...] Il fissare dei limiti di esposizione per le sostanze cancerogene pone numerosi problemi in funzione dell'elevatissimo livello di rischio che vi si ricollega, del lungo periodo di latenza che corre tra l'esposizione alla sostanza e la manifestazione della malattia, e del diverso potere cancerogeno delle sostanze. Vediamo ora come il problema dei cancerogeni sia stato regolamentato dal diritto. Molte le disposizioni normative che hanno sposato per essi il criterio dei valori limite di concentrazione. Nel 1969 il Mini stero del Lavoro degli Stati Uniti aveva inserito nel Walsh Healey Act (legge sul l'igie ne e la sicurezza del lavoro in vigore dal 1936) la tabella ACGIH per gli agenti tossici dell'anno precedente, compresa l'appendice indicante alcune sostanze di nota azio ne cancerogena, per le quali si consigliava di evitare l'esposizione: di fatto un MAC zero. Ma nel '70, con l'approvazione dell'Occupational Safety and Health Act, l'OSHA rifiutava l'adozione acritica della tabella ACGIH e relative appendici e affidava al NIOSH l'elaborazione di una lista.40 Il NIOSH fissava allora dei "regulatory stan - dards" anche per i cancerogeni: nel '74 per 13 sostanze (tra cui ammine aromatiche, metil-clorometil-etere, bis-clorometil-etere), nel '76 per l'asbesto, nel '78 per i composti dell'arsenico e del benzene. Anche gli istituti di igiene sovietici, inserivano i cancerogeni nelle tabelle accanto ai semplici tossici, per quanto – come s'è visto – stabilissero per essi non dei TLV, ma dei MAC ceiling e molto più bassi. In realtà, la stessa ACGIH, a partire dal '72, fissava TLV per alcuni cancerogeni. Operava infatti una netta distinzione tra agenti dotati di comprovato effetto cancerogeno per l'uomo e cancerogeni rivelatisi tali solo sperimentalmente. Per questi ultimi si limitava a consigliare la riduzione al minimo; quanto ai primi, li distingueva ulteriormente tra agenti per i quali veniva indicata la necessità di nessuna esposizione o contatto e quelli per i quali riteneva sufficiente il rispetto di un TLV. A sostegno di tale scelta l'organizzazione americana affermava la non cor rettezza dell'estrapolazione di un giudizio sull'uomo dal dato animale e la mancata evidenza epidemiologica di un aumento di rischio di cancro tra lavoratori esposti a concentrazioni basse. La tesi della non esistenza di una soglia per i cancerogeni, le conseguenti richieste di bando per date sostanze e l'allarme per il cancro nei lavoratori dell'industria venivano liquidati come frutto di un'"isteria semiscienti fica": [...] the 1970s introduced the problem of cancer associated with exposure to occupational chemicals. In retrospect, one could say that it bordered on semiscien tific hysteria. Claims were made that up to 80% of all cancers were caused by expo sure to industrial chemicals. Emotional pleas were made to ban the use of all chemi cals that were demonstrated to cause cancer in humans or experimental animals. A

livello internazionale si occupò di cancerogeni professionali la Convenzione 139/ 1974 dell'OIL che stabiliva: [...] la durée et le niveau de l'exposition devront être reduits au minimum compatible avec la sécurité.42 Una norma questa che non entrava nel merito di quelli che erano i modi per garantire la sicurezza né tanto meno affermava la necessità di bandire determinate sostanze. Eppure, proprio nella sua genericità, nonché nel carattere imperativo di un'enunciazione priva di riferimenti a ragioni tecniche ed economiche, tale Convenzione poteva esser di supporto alle istanze più forti in materia di prevenzione. Molto più blande si rivelarono talune disposizioni su singoli cancerogeni, assunte in sede di Comunità Economica Europea e recepite dalle legislazioni degli Stati membri. Il 29 giugno 1978 con la direttiva 610/CEE furono istituiti valori limite per un composto di acclarato effetto oncogeno: il cloruro di vinile monomero.43 L'anno successivo, la direttiva 1107/CEE preannun ciava l'emanazione di valori limite anche per altri agenti cancerogeni o sospetti tali: acrilonitrile, amianto, arsenico, benzene, cadmio, mercurio, nichel, piombo, cloro formio mio, paradiclorobenzene, tetracloruro di carbonio ".

Scrivono pertanto Roberto Binetti ed Ida Marcello:

7.1 Premessa.

I Valori limite di esposizione professionali rappresentano un importante strumento per assicurare il rispetto di condizioni di lavoro che non determinino danni alla salute dei lavoratori esposti. Rispetto ad altri standard di esposizione essi hanno una tradizione molto lontana. La prima iniziativa in materia risale ad oltre un secolo fa, quando, in Germania, in conseguenza della introduzione della legislazione relativa al risarcimento dei danni alla salute dovuti ad attività lavorative, furono intraprese azio ni preventive mirate a migliorare la protezione dei lavoratori esposti a sostanze chimiche. Nel 1886 fu pubblicato il primo lavoro sui principi per stabilire concentrazio ni di sicurezza per esposizioni a breve e lungo termine a sostanze nell'industria (1). La prima lista provvisoria di standard igienici, denominati " concentrazioni massime tollerabili nei luoghi di lavoro – MAC ", per oltre 100 sostanze chimiche caratterizzate principalmente da potere irritante, è del 1938 (2). Essa raccomandava il rispetto delle MAC sia per esposizioni a breve termine che a lungo termine. Queste racco – mandazioni erano basate su studi su campo, esposizioni di volontari ed esperimenti su animali da laboratorio. Attualmente sono numerose le istituzioni che, a livello mondiale, conducono un'attività sistematica di definizione di standard per sostanze

usate nell'industria. I criteri da esse adottati possono differire a seconda del paese e dell'agenzia, dell'approccio usato nella fissazione del valore limite e degli obiettivi che l'ente si prefigge di raggiungere. Gli standard vengono generalmente stabiliti sulla base di dati derivati dall'esperienza industriale e/o da risultati di studi di tossicologia sperimentale, considerando la natura della sostanza e l'obiettivo da raggiungere. In molti paesi gli standard hanno esclusiva valenza di raccomandazioni e non hanno alcun valore legale, sono spesso basati su criteri di tipo sanitario e trovano lar go uso come linee guida e per interpretare risultati di valutazione dell'esposizione e di monitoraggi. Altri standard hanno valore legale e, nella loro definizione, entrano in gioco non solo criteri di tipo sanitario ma anche opinioni ed expertise di rappre – sentanti dei lavoratori e dei lavoratori stessi. In questo caso, la fattibilità dello standard implica anche considerazioni di tipo tecnologico. A livello mondiale, gli standard occupazionali sono conosciuti con nomi differenti. Nel 1971 l'International La bour Office (ILO) propose la denominazione generica di " Limite di Esposizione Professionale " (Occupational Exposure Limit – OEL) che nel 1981 fu accettata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (3) e, successivamente adottata dai paesi dell'Unione Europea. Alcuni dei nomi con cui gli standard sono conosciuti sono: Valori Limite di Soglia (Threshold Limit Value – TLV), Limiti ammissibili di Esposizione (Permissible Exposure Limit – PEL) o Limiti di Esposizione Raccomandati (Recom mendet Exposure Limit – REL) negli Stati Uniti, Concentrazioni Massime negli Am – bienti di Lavoro (Maximum Concentration Value in the Workplace – MAK) in Germania, Standard di Esposizione Professionale (Occupational Exposure Standard – OES) e Limiti Massimi di Esposizione (Maximum Exposure Limit – MEL) nel Regno Unito. Indipendentemente dalle differenti denominazioni, tutti i limiti si prefiggono il medesimo obiettivo di proteggere la salute dei lavoratori da sovraesposizione a sostanze pericolose negli ambienti di lavoro e vanno sempre intesi come raccomandazioni per il controllo dei potenziali rischi per la salute e non come linea di demarcazione tra concentrazioni sicure e concentrazioni pericolose.

7.2 Stati Uniti.

Negli USA gli enti che, a titolo diverso, si occupano di stabilire limiti di esposizione per agenti negli ambienti di lavoro sono: l'Occuppational Safety and Health Admini stration (OSHA), il National Istitute of Occupational Safety and Health (NIOSH) e l'American of Governmental Industrial Hygeienists (ACGIH). Il ruolo svolto da queste istituzioni si riflette a livello mondiale. L'Occupational Safety and Health Administration (OSHA), agenzia fondata nel 1970 e inquadrata nel Ministero del La

voro (Department of Labor), è, in accordo con il mandato della legge sulla Salute e la sicurezza del Lavoro (Occupational Safety and Health Act-OSH Act), l'organo deputato alla determinazione degli standard negli ambienti di lavoro. L'OSHA Act, legge quadro approvata dal Congresso degli USA nel 1970, sanciva il dovere fondamentale del datore di lavoro di garantire un ambiente di lavoro privo di pericoli noti, possibile causa di decesso o di gravi danni a carico della salute dei lavoratori (4). L'OSHA è attualmente l'Ente preposto alla regolamentazione dell'esposizione a con taminanti nell'aria degli ambienti di lavoro. Gli standard fissati dall'OSHA sono pub blicati sul Federal Register e hanno valore legale. Il National Istitute of Occupational Safety and Health (NIOSH), che è la principale istituzione statunitense per la ricerca in materia di salute e sicurezza nei luoghi di lavoro è stato istituito, insieme all'OSHA nel 1970 a seguito dell'OSH Act. Il NIOSH aggiorna periodicamente i li miti raccomandati (Reccomended Exposure Limit–REL) che vengono trasmessi all'OSHA e alla Mine Safety and Health Administration (MSHA) dell'US Department of Labor per l'uso in standard di legge. Sin dal 1947 l'American Conference of Governmental Industrial Higienists (ACGIH), associazione statunitense degli Igi enisti Industriali Governativi, compila e pubblica annualmente liste di valori limite che vengono periodicamente estese e riviste. Fino al 1988, i valori limite stabiliti dall'ACGIH sono stati riconosciuti negli Stati Uniti dal Governo federale. Oggi, tali valori non hanno alcun valore legale negli USA ma continuano a costituire un riferimen to negli USA ed a livello mondiale.

7.2.1 Occupational Safety and Health Administration (OSHA)

L'OSHA regolamenta l'esposizione dei lavoratori alle sostanze pericolose mediante standard definiti Permissible Exposure Limit (PEL). Come già citato questi limiti hanno valore di legge. I PEL considerano una esposizione media ponderata nel tempo (time weigheted average- TWA) di 8 ore.
Il PEL- TWA – 8 ore viene definito come l'" esposizione media atmosferica di un lavoratore che non dovrebbe essere suoerrata durante un turno lavorativo di 8 ore e una settimana lavorativa di 40 ore ". Il PEL – TWA di 8 ore è definito come il livello di esposizione massimo al quale un lavoratore può essere esposto senza un ri schio prevedibile di effetti indesiderati per la salute. Per poche sostanze è disponibile anche un " Livello di Azione " (action le- vel). Il Livello di Azione corrisponde ad una concentrazione in aria calcolata co-me media ponderata nel tempo di 8 ore, di valore inferiore al PEL, al superamento della quale vengono richieste specifiche azioni quali sorveglianza medica e monito –raggio nel luogo di lavoro al fine di determinare la eventuale esposizione di ciascun lavoratore. Ad esempio, nel

caso del Cloruro di Vinile il PEL – TWA – 8 ore era pari nel 2000 (anno di pubblicazione del presente Capitolo nel libro citato di C.Mar- mo ed altri) a 1 ppm (2,6 mg/m³) , il PEL per esposizioni non superiori a 15 mi- nuti era pari a 5 ppm (12,8 mg/m³) ed il Livello di Azione era pari a 0,5 ppm (co me media ponderata per una giornata lavorativa di 8 ore (6).
Lo scopo del Livello di Azione è quello di minimizzare l'impatto dello standard (PEL) sui lavoratori esposti a livelli ad esso inferiori.
I PEL possono anche contenere una indicazione " cute " relativa al potenziale contri- buto dovuto all'assorbimento cutaneo.
Nel 1970 l'OSHA ha promulgato il primo set di standard professionali basato sui TLV dell'ACGIH del 1968.
Sino al 1988 gli standard professionali pubblicati dal-OSHA sono stati basati su quelli stabiliti dall'ACGIH. Nel Gennaio 1989 questa a- genzia ha emendato gli Air Contaminant Standard esistenti ritenendo i TLV del – l'ACGIH non adeguata- mente protettivi per la salute dei lavoratori. I nuovi limiti di esposizione di sicu- rezza sono stati emessi dopo un riesame della letteratura scienti-fica e dopo pub - bliche audizioni. Questo emendamento ha portato a valori più bassi e protettivi per 212 PEL (*all'epoca: nel 2000*) esistenti, ha introdotto nuovi PEL per 164 sostanze fino a quel momento non regolamentate lasciando invariati altri PEL (7). Nel 1992 l'OSHA ha inoltre proposto di applicare i PEL, nuovi e rivisti, anche al settore edile, marittimo e agricolo. Sempre nel 1992, tuttavia, l'undicesima corte di Giu- stizia di Appello, giudicando non sufficientemente dimostrata dall'OSHA la ne- cessità e attuabilità dei nuovi PEL, ne ha decretato l'annullamento imponendo al- l'Agenzia di ripristinare i limiti originali del 1971. L'OSHA, ha anche aderito alla decisione della Suprema Corte non presentando alcun ricorso, pur con siderando molti dei vecchi limiti non sufficientemente protettivi per la salute dei lavoratori alla luce delle informazioni scientifiche disponibili al momento e delle rac comandazioni di va-ri esperti, e pur ritenendo che l'assenza di PEL per molte sostan- ze potesse comporta re seri pericoli per la salute dei lavoratori.

Si omette di riportare questa parte del paragrafo del Capitolo di Roberto Binetti ed Ida Marcello perché elenca agenti secondo una lista che negli anni successivi al 2000 è stata aggiornata e così le tabelle 7.1 – 7.3.

L'OSHA non formula liste di cancerogeni riconosciuti ma definisce " cancerogeno selezionato " qualsiasi sostanza che risponda ad uno dei criteri indicati nella suc – cessiva tabella 7.2.

Tabella 7.2. Criteri OSHA per la selezione dei cancerogeni (9).

Specifici cancerogeni regolamentati dall'OSHA con standard ad hoc,

oppure

Agenti elencati nella categoria dei " cancerogeni riconosciuti " nell'Annual Report on Carcinogens pubblicato dal National toxycology Program (NTP) (10),

oppure

Agenti elencati nel Gruppo 1 (Cancerogeni accertati per l'uomo) delle ultime edizioni delle monografie della International Agency for Research Cancer (IARC) (11),

oppure

Agenti elencati nel Gruppo 2 A (probabili cancerogeni per l'uomo) o 2 B (possibili cancerogeni per l'uomo) della IARC o nella categoria dei " Probabili cancerogeni dell'NTP (National Toxicology Program) e che causano, negli animali da laboratorio, incidenza di tumori statisticamente significativa in accordo con uno dei seguenti criteri:

- Dopo esposizione per via inalatoria, di 6 – 7 ore/ giorno, 5 giorni/settimana, per una porzione significativa del tempo di vita a dosi inferiori a 10 mg / m^3 ;
- Dopo applicazione cutanea ripetuta di dosi inferiori a 300 mg/ kg p.c. / settimana;
- Dopo somministrazione di dosi orali inferiori a 50 mg / kg p.c. per giorno.

Gli standard emessi dall'OSHA per specifici cancerogeni (*prima voce della tabella 7.2*) vengono pubblicati sul Federal Register. *Si omette la tabella 7.3 ormai superata da nuove voci.* Gli standard forniscono linee guida molto rigide riguardo alla

manipolazione, uso e stoccaggio di questi agenti e includono informazioni su cam – pionamento, monitoraggio medico, training, etichettatura e comunicazioni sul peri colo. *Omissis.*

7.2.2 National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH)

Il NIOSH ha, per mandato statutario attribuitogli dall'OSH Act del 1970 e dal Fede ral Mine Safety and Health Act del 1977, la responsabilità legale di fissare e ag – giornare periodicamente livelli di esposizione raccomandati (Reccomended Expo- sure Levels - REL) per la protezione dei lavoratori. Il NIOSH raccomanda inol- tre idonee misure preventive volte a minimizzare o eliminare gli effetti sanitari inde- siderati dovuti a sostanze o esposizioni pericolose negli ambienti di lavoro. Per for- mulare queste raccomandazioni il NIOSH usa competenze mediche, biologiche, chi- miche, ingegneristiche e occupazionali. Queste raccomandazioni vengono pubblicate e trasmesse all'OSHA e alla Mine Safety and Health Administra tion (MSH) che le utilizzano per promulgare standard legali. l NIOSH raccoman- da livelli di esposizione di tre tipi: i REL-TWA, i REL- STEL e i REL – Ceiling le cui definizioni sono riportate in tabella 7.4.

Tabella 7.4. Definizioni di Recommended Exposure Limit (REL) (13)

REL – TWA (time – weigheted average) sono " concentrazioni medie ponderate nel tempo per un turno lavorativo di 10 ore e una settimana lavorativa di 40 ore ";

REL – STEL (Short – Term – Exposure Limit) è la " concentrazione media pondera ta per 15 minuti durante il turno lavorativo ";

REL – Ceiling è il valore che non dovrebbe essere mai superato, nemmeno per un istante.

Nel 2000 il NIOSH aveva già identificato REL per 667 sostanze o gruppi di sostanze (ad es. composti del manganese, composti del cromo trivalente, composti inorganici dell'arsenico, nichel metallico e suoi composti) (13). Per quanto concerne i cancero geni, nel passato il NIOSH identificava numerose sostanze che dovevano essere trat tate come potenziali cancerogeni occupazionali anche se l'OSHA non li aveva for – malmente definiti tali. Nel determinare la cancerogenicità di queste sostanze, il NIOSH ricorreva comunque alla classificazione dell'OSHA che stabiliva " potenzia- le cancerogeno professionale indica qualsiasi sostanza o combinazione o miscela

di sostanze che causano una aumentata incidenza di neoplasie benigne e/o maligne o una sostanziale diminuizione del periodo di latenza tra esposizione e sviluppo di neoplasie, nell'uomo o in una o più specie di mammiferi da esperimento, come risultato di una esposizione per via orale, inalatoria o dermale, o per qualsiasi altra esposizione che determini induzione di tumori a una sede diversa da quella di somministrazione. Questa definizione include anche qualsiasi sostanza che viene metabolizzata dai mammiferi trasformandola in uno o più potenziali cancerogeni professionali (13). La politica attuata dal NIOSH, in tutti i casi di quei cancerogeni per i quali non era possibile identificare una soglia protettiva per il 100 % della popolazione, era quella di raccomandare di limitare l'esposizione alla più bassa concentrazione possibile (" occupational exposures to carcinogens be limited to the lowest feasible concentration ") (14). Per assicurare la massima protezione dai cancerogeni, il NIOSH raccomandava l'uso di dispositivi di protezione respiratoria specificando che i respiratori dovevano essere affidabili e protettivi e includere ad esempio respiratore autonomo, con schermo facciale e operante a pressione. In considerazione della evoluzione delle conoscenze scientifiche e del progredire dei processi di valutazione e gestione del rischio, il NIOSH adotta attualmente una politica più integrata (13). I nuovi REL, *omissis*, *vengono* basati su valutazioni di rischio che includano dati sull'uomo e su animali da laboratorio e su considerazioni di carattere tecnologico (livelli raggiungibili nella pratica mediante controlli tecnici e misurati mediante procedure analitiche). Rispetto alla entità della fattibilità il NIOSH *ha prospettato* non solo una esposizione senza effetto (no effect exposure) ma anche livelli di esposizione ai quali possono esserci rischi residui. Questa politica si applica a tutti i pericoli presenti negli ambienti di lavoro, inclusi i cancerogeni, e risponde a quanto espresso dall'OSH Act che affida al NIOSH il compito di " … descrivere livelli sicuri per i lavoratori per periodi di esposizione diversi, che includano ma che non siano solamente limitati a livelli di esposizione ai quali nessun lavoratore sia danneggiato nella salute o nelle capacità funzionali o la sua attesa di vita sia diminuita come risultato dell'esperienza lavorativa ". L'effetto di questa politica comporta lo sviluppo di REL quantitativi basati su dati sull'uomo e sugli animali e su considerazioni di attuabilità tecnologica per esposizioni controllate ai REL negli ambienti di lavoro. Il contesto di questa scelta include comunque l'insieme delle raccomandazioni di protezione individuale.

7.2.3 American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)

Negli USA, la storia dei limiti di esposizione professionali è sempre stata legata alla Associazione degli Igienisti Statunitensi (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) che, sin dal 1947, pubblica ed aggiorna annualmente l'elenco dei

valori limite di soglia (TLV). Prima dell'approvazione dell'OSH Act, i valori limite fissati dall'ACGIH costituivano, negli USA, un riferimento ufficiale. I valori limite di soglia fissati dall'ACGIH, attualmente chiamati Threshold Limit Value (TLV) indicano le concentrazioni delle sostanze disperse in aria al di sotto delle quali si deve ritenere che la " maggior parte " dei lavoratori possa rimanere esposta ripetutamente, giorno dopo giorno, senza effetti negativi per la salute. Tuttavia, a causa della con siderevole variabilità individuale, una piccola percentuale di lavoratori può accusare disagio in presenza di alcune sostanze le cui concentrazioni siano pari o inferiori ai TLV e, in una percentuale ancora minore di individui, si può osservare un effetto più marcato per l'aggravarsi di condizioni preesistenti o per l'insorgere di una malattia professionale. Inoltre, alcuni individui possono essere ipersuscettibili o sensibili in modo fuori dal comune a talune sostanze in conseguenza di fattori genetici, età, stili di vita, cure mediche o esposizioni pregresse. Tali lavoratori potrebbero risultare non adeguatamente protetti da effetti indesiderati per la salute dovuti a sostanze presenti, a concentrazioni pari o inferiori ai TLV. E' compito del medico del lavoro valutare il grado di protezione aggiuntivo consigliabile per tali soggetti (15).

7.2.3.1 Definizioni

L'ACGIH, in considerazione delle differenti caratteristiche di azione tossica delle diverse sostanze, prevede tre categorie di TLV descritte nella tabella 7.5 (15). Il TLV-STEL non costituisce un limite di esposizione separato indipendente, ma integra piut tosto il TLV TWA di una sostanza la cui azione tossica sia principalmente di natura cronica, qualora esistano effetti acuti riconosciuti. I valori STEL vengono cioè raccomandati quando l'esposizione umana o animale ad elevate concentrazioni per breve durata ha messo in evidenza effetti tossici. Per alcune sostanze quali i gas irritanti riveste importanza la sola categoria dei TLV – Ceiling. Per altre sostanze, in relazione alla loro azione fisiologica, possono essere importanti due o più categorie di TLV. Per stabilire i TLV l'ACGIH si basa principalmente su studi epidemiologici e sperimentali e, in minor misura, su casistiche cliniche. Qualità e natura delle informa – zioni disponibili per stabilire i TLV variano da sostanza a sostanza; ne consegue per tanto che la precisione dei TLV è suscettibile di variare. Gli stessi igienisti americani chiariscono il significato e valore che va attribuito ai TLV proposti. Infatti, l'ACGIH identifica i valori limite come linee guida per corrette pratiche di i – giene industriale, come orientamenti o raccomandazioni, precisando che questi valori si riferiscono a esposizioni inalatorie per lavoratori che si presume siano sani. I TLV sono considerati protettivi per quasi tutti i lavoratori e non devono essere utilizzati come linee di demarcazione tra concentrazioni innocue e concentrazioni pericolose né come indici relativi di tossicità delle sostanze. La lista dei TLV contiene attual –

mente oltre --------- voci e ogni valore è supportato da documentazione di riferi – mento (15).

TABELLA 7.5 Definizioni di valori limite di soglia adottati dall'ACGIH (15)

Valore limite di soglia – media ponderata nel tempo (Threshold Limit Values – Time Weight Average TLV – TWA): concentrazione media ponderata nel tempo, per una giornata lavorativa di 8 ore per 40 ore lavorative settimanali, a cui si deve ritenere che quasi tutti i lavoratori possono essere esposti ripetutamente, giorno dopo giorno, senza effetti negativi. Questo parametro, in assenza di altri livelli di riferimento più mirati all'ambiente esterno, ha maggiore utilità nell'analisi degli effetti a medio termine.

Valore limite di soglia – limite per breve tempo di esposizione (Threshold Limit Values – Short Term Exposure Limit - TLV – STEL): concentrazione massima a cui i lavoratori possono essere esposti per un periodo di 15 minuti, continuativamente senza che insorgano irritazione, alterazione cronica o irreversibile dei tessuti, riduzione dello stato di vigilanza di grado sufficiente ad accrescere la probabilità di infortuni, di menomare le capacità di mettersi in salvo o di ridurre materialmente l'efficienza lavorativa purchè le escursioni non siano più di quattro in un giorno con un intervallo di almeno 60 minuti l'una dall'altra e il TLV - TWA giornaliero non venga superato.

Valore limite di soglia (Ceiling – TLV- C): concentrazione che non deve essere superata, nemmeno per un istante, durante tutta l'esposizione laorativa. I valori Ceiling vengono attribuiti a quelle sostanze che hanno un effetto acuto.

La notazione cute viene associata ai valori sopra esaminati, quando esistono evidenze che la sostanza possa essere efficacemente assorbita per via cutanea, incluso mucose ed occhi, sia per contatto con i vapori che per contatto diretto.

7.2.3.2 Le sostanze cancerogene

L'ACGIH alloca le sostanze, riguardo alla cancerogenicità, nelle categorie definite in tabella 7.6 *che segue.* Le sostanze per le quali non si dispone di dati di cancerogenesi sull'uomo o sugli animali non ricevono, relativamente alla cancerogenesi, alcuna designazione. L'esposizione ai cancerogeni deve essere mantenuta al minimo.

Omissis. L'ACGIH stessa riconosce il livello di imprecisione nello stabilire i propri TLV, e raccomanda che per i cancerogeni del gruppo A1 per i quali è fissato un TLV e per i cancerogeni del gruppo A2 e A3 l' " esposizione dei lavoratori, attra – verso qualsiasi via, deve essere mantenuta al livello quanto più basso sia ragionevolmente raggiungibile ", al di sotto dei TLV, utilizzando il principio ALARA (as low as reasonably achievable) mutuato dalla radioprotezione. I lavoratori esposti ai cancerogeni A1, per i quali non viene definito un TLV, dovrebbero essere equipaggiati adeguatamente per eliminare virtualmente ogni esposizione al cancerogeno (15).

NOTA: *Il principio ALARA sarà da me compiutamente descritto nei Capitoli che riguarderanno i Tumori Professionali radi indotti.*

Tabella 7.6 Categorie di cancerogenesi individuate dal'ACGIH (15)

A 1 - Cancerogeno riconosciuto per l'uomo - l'agente è risultato cancerogeno per l'uomo sulla base del peso dell'evidenza risultante da studi epidemiologici o di evidenza clinica convincente in individui esposti-

A2 - Cancerogeno sospetto per l'uomo - l'agente è risultato cancerogeno negli animali da esperimento a livelli di dose, per vie di somministrazione, per sedi, per tipologie istologiche o per meccanismi che sono considerati rilevanti per l'esposizione dei lavoratori. Gli studi epidemiologici disponibili sono controversi **o insufficienti per confermare un incremento del rischio di cancro per gli individui esposti.**

A3 - Cancerogeno per gli animali - l'agente è risultato cancerogeno negli animali da esperimento a dosi relativamente alte, per vie di somministrazione, per sedi, tipologie istologiche o meccanismi che non sono considerati rilevanti per i lavoratori esposti. Gli studi epidemiologici disponibili non confermano un incremento del rischio di cancro per gli individui esposti. L'evidenza disponibile suggerisce come improbabile che l'agente causi il cancro nell'uo mo tranne a livelli o per vie non probabili o in situazioni di esposizione non comuni.

A4 - Non classificabile come cancerogeno per l'uomo - I dati esistenti sono inadeguati per classificare l'agente per quanto riguarda la sua cancerogenicità per l'uomo e/o gli animali.

A5 - Non sospettato di essere cancerogeno per l'uomo - l'agente non è sospettato di essere cancerogeno per l'uomo sulla base di studi epidemiologici appropriatamente condotti sull'uo mo. Questi studi hanno un follow – up sufficientemente prolungato, storie espositive affidabi li, dosi sufficientemente elevate e potere statistico adeguato per concludere che l'esposizione all'agente non comporta un rischio significativo di cancro per l'uomo. L'evidenza che indica mancanza di cancerogenicità negli animali da esperimento viene considerata se è supportata da altri dati pertinenti.

7.3 Unione Europea

In premessa da parte di Carmelo Marmo si è presentata l'attuale classificazone del-Unione Europea, successivamente alla emanazione del Regolamento REACH, che ufficialmente regolamento (CE) n. 1907/2006, è un regolamento dell'Unione eu ropea, del 18 dicembre 2006, concernente la registrazione, la valutazione, l'au torizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (in inglese Registration, Eva-luation, Authorisation and restriction of Chemicals, da cui l'acronimo REACH). A cui è seguita la emanazione del Regolamento CE 1272 /2008 (CLP), proveniente dal Reach. E quindi a livello di Unione Europea le sostanze cancerogene sono state suddivise nelle ***Categorie di Pericolo di cancerogenicità*** *seguenti:*

Categoria 1 *: Sostanze cancerogene per l'uomo accertate o presunte. La classi - ficazione di una sostanza come cancerogena di categoria 1 avviene sulla base di dati epidemiologici e/o di dati ottenuti con sperimentazioni con animali.*

Categoria 1 A: *La presente classificazione uò avvenire ove siano noti effetti cancero-geni per l'uomo sulla base di studi sull'uomo.*

Categoria 1 B*: Per le sostanze di cui si presumono effetti cancerogeni per l'uomo, prevalentemente sulla base di studi su animali.*

Riprendiamo volentieri la storia della Classificazione dei cancerogeni nella Unione Europea, riportando i relativi paragrafi del Capitolo di Roberto Binetti ed Ida Marcel-lo come abbiamo fatto fino ad ora. E così:

La maggior parte degli stati membri della Unione Europea (*siamo nell'anno 2000)* ha proprie liste di Occupational Exposure Limit (OEL) (Francia, Germania, Regno Unito, Danimarca), altri paesi fanno riferimento ai valori raccomandati dall'ACGIH (Italia, Portogallo, Spagna, Irlanda, Belgio). Le procedure utilizzate per stabilire questi limiti variano da paese a paese così come variano sia pure non di molto i limiti stessi. Il sistema del Regno Unito, ad esempio, coinvolge la Advisory Committee on Toxic Substances (ACTS) che include rappresentanti dei sindacati, dell'industria e del governo e ricercatori indipendenti. L'ACTS formula raccomandazioni alla Com-missione per la Salute e la Sicurezza (Health and Safety Commission) che portano allo sviluppo di limiti di due tipi gli Occupational Exposure Standard (OES) e i Maxi-mum Exposure Limit (MEL).
In Germania, i limiti chiamati MAK sono stabiliti dalla MAK Commission composta esclusivamente da esperti indipendenti. I valori fissati da questa commissione pos-sono essere successivamente adottati dai BAU, autorità tedesche che si occupano di regolamentazione. L'approccio seguito dalla Germania verrà esaminato in mag-gior dettaglio nella sezione 7.4. In tabella 7.7 vengono presentati, a titolo di esem-pio gli OEL, per i composti del cromo esavalente (Cr [VI]), attualmente (*siamo nell'anno 2000*) esistenti negli Stati membri della Unione Europea (16).

7.3.1 La base giuridica per la fissazione dei valori limite a livello comunitario

Riportando questo paragrafo di Roberto Binetti ed Ida Marcello si intende fare riferimento alla fase storica. Nel Quarto Capitolo del presente Volume on line ho riportato le Direttive ed altre normative comunitarie sui Valori Limite e riportando questi in modo completo.

Tabella 7.7 OEL per i composti del cromo esavalente (Cr [VI]), attualmente (an- no 2000) esistenti negli Stati Membri dell'Unione Europea (16)

Paese	Composto del cromo	Limite di esposizione (mg/m³ come Cr)	Tipo di limite di esposizione
Austria	Composti del Cr (VI) (solubile)	0,1	TWA
Belgio	Composti del Cr (VI)	0,05	TWA
.	Zinco cromato	0,01	TWA
Danimarca	Acido cromico e cromati	0,02	TWA
.	Zinco cromato	0,01	TWA
Finlandia	Composti del Cr (VI)	0,05	TWA
Francia	Composti del Cr (VI) e zinco	0,05	TWA
-	cromato	0,1	STEL
.			
Germania	Composti del Cr (VI) incluso il piombo cromato (esclusi		
.	composti praticamente insolubili in acqua come il bario		
.	solfato)		
-	Saldatura ad arco a mano con elet-	0,01 (come CrO_3)	TWA (TRK)
.	trodi rivestiti		
.	Altri	0.05 (come CrO_3)	TWA (TRK)
Olanda	Composti del Cromo (inso-	0.05	TWA
.	lubili) e acido cromico		
Svezia	Cromati e acido cromico	0,02	TWA
.		0,06	STEL
Svizzera	Composti del Cr (VI)	0.05	TWA
.		0,1	STEL
.	Zinco cromato	0,01	TWA
Regno Unito	Composti del Cr (VI)	0.05	TWA (MEL)

E così scrivono Roberto Binetti ed Ida Marcello:

Il ruolo principale dei limiti di esposizione per il controllo e la prevenzione dei disturbi professionali è stato riconosciuto dall' Unione Europea sin dal 1978 con l'adozione del primo programma di azione sulla salute e sicurezza nei luoghi di lavoro (17). Un primo passo innovativo nella legislazione comunitaria sulle sostan ze chimiche negli ambienti di lavoro è stato compiuto con la Direttiva 80/1107/ CEE, relativa alla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da una esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici durante il lavoro (18). Questa Direttiva quadro fissa una serie di misure per evitare e ridurre l'esposizione dei lavoratori ad agenti riconosciuti come dannosi per la salute o potenzialmente tali, impostando un programma di prevenzione e controllo (18). Le misure riguardano anche la fissazione di valori limite e altre prescrizioni ad hoc per agenti specifici identificati come prioritari ed elencati nell'allegato 1 della Direttiva stessa. Tali agenti (*siamo sempre nell'anno 2000 e nel Quarto Capitolo ho aggiornato i dati*) includono: acrilonitrile, amianto, arsenico e composti, nichel e composti, piombo e composti, cloroformio, paradiclorobenzene, tetracloruro di carbonio. Questa direttiva si applica a tutti i settori di attività ad esclusione del trasporto aereo e marittimo. La strategia stabilita dalla direttiva 80/1107/CEE trova applicazione in una serie di direttive particolari elencate nella tabella 7.8.

TABELLA 7.8 Direttive del Consiglio complementari alla direttiva 80/1107/CEE (19)

Direttiva	Riferimento	Recepimento nazionale
Sulla protezione dei lavoratori contro i rischi connessi ad una esposizione a piombo metallico e ai suoi composti ionici durante il lavoro (prima direttiva particolare ai sensi dell'art. 8 della direttiva 80/1107//CEE)	Direttiva 82/605/CEE	Decreto Legislativo 15 agosto 1991 n. 277
Sulla protezione dei lavoratori contro i rischi connessi con un'esposizione all'amianto durante il lavoro (seconda direttiva particolare ai sensi dell'art. 8 della direttiva 80 / 1107/CEE)	Direttiva 83/477/CEE	Decreto Legislativo 15 agosto 1991 n. 277

In materia di protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti dall'esposizione al rumore durante il lavoro	Direttiva 86/188/CEE	Decreto Legislativo 15 agosto 1991 n. 277

Tabella 7.8 (seguito)

Sulla protezione dei lavoratori contro i rischi di esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici durante il lavoro (quarta direttiva particolare ai sensi dell'articolo 8 della direttiva 80/1107/CEE) relativa al divieto di produzione e uso di 4-nitrodifenile, 2-naftilammina e suoi Sali, 4-amminobifenile e suoi Sali e benzidina e suoi Sali	Direttiva 88/364/CEE	Decreto Legislativo 25 gennaio 1992 n. 77
Fissazione dei valori limite indicativi in applicazione della direttiva 80/1107/CEE del Consiglio sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti dalla esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici sul luogo di lavoro	Direttiva 91/322/CEE	
Fssazione di un secondo elenco di valori limite indicativi in applicazione della direttiva 80/1107/CEE del Consiglio sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti dall'esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici durante il lavoro	Direttiva 96/94/CE	

Nel 1988 la CEE adotta la direttiva generale 88/642/CEE (20) che modifica la direttiva di riferimento 80/642/CEE con il fine di snellire la procedura per la fissazione dei valori limite. Queste due direttive, affrontano il concetto di due differenti tipi di limite di esposizione (21):
a) " valori limite vincolanti " adottati dal Consiglio nell'ambito della procedura stabilita dall'articolo 118 a del trattato della Comunità. Tali valori riflettono sia dati scientifici che considerazioni socioeconomiche e devono essere trasposti nella direttiva nazionale come requisito minimo;
b) " valori limite indicativi " adottati dalla Commissione dopo avere ottenuto il parere di una Commissione composta da rappresentanti degli Stati Membri e presieduta da un rappresentante della Commissione; un " valore limite indicativo " riflette valutazioni di esperti basate su dati scientifici; nell'adozione di limiti nazionali

per la protezione dei lavoratori, gli Stati Membri prenderanno in considerazione anche tali valori, che non sono tuttavia vincolanti.
Questi valori limite sono concentrazioni Time Weight Average per 8 ore (TWA -8 ore) relative alla esposizione ad una sostanza sotto forma di gas, vapore o sospesa nell'atmosfera degli ambienti di lavoro mentre per esposizione si intende presenza di un agente chimico nell'aria respirabile dal lavoratore.
Per alcune sostanze, elencate in tabella 7.9, Direttive del Consiglio hanno stabilito " valori limite vincolanti " o divieti.
Oltre ai limiti vincolanti elencati in tabella 7.8, la Commissione ha stabilito, come già detto " valori limite indicativi " per altre sostanze. In questo compito, la Commis – sione è supportata dal Scientific Committee for Occupational Exposure Limit (SCO EL), Commissione di esperti scientifici altamente qualificati in discipline quali chimi ca, tossicologia, epidemiologia, medicina occupazionale e igiene industriale, prove – nienti dai diversi Stati membri, la cui costituzione è stata formalizzata nel 1995 (22) Mandato della Commissione SCOEL è quello di sviluppare OEL armonizzati che tengano conto oltre che dei dati scientifici e tecnici più recenti anche dei limiti nazionali già esistenti nei diversi paesi. Questi OEL non hanno alcun valore legale ma rappresentano esclusivamente raccomandazioni a carattere sanitario partendo dalle quali, la Commissione della UE può sviluppare limiti aventi valore legale.
Alcuni dei limiti raccomandati sono stati adottati mediante le Direttive 91/322/CEE e 96/94/CE della Commissione (23, 24), altri OEL raccomandati emessi dalla Commissione SCOEL dovranno essere inclusi come valori indicativi in Direttive della Commissione. Altri limiti sono in discussione e inoltre sono state definite liste di so stanze per cui fissare OEL prioritariamente (25).

Tabella 7.9. Sostanze per le quali la UE ha stabilito, mediante direttive del Consiglio, valori limite vincolanti o divieti.

Sostanza	Provvedimento (TWA- 8 ore)	Diirettiva
Vinile cloruro monomero	3 ppm	Direttiva 78/610/CEE
Piombo e suoi composti ionici	0,15 mg/³	Direttiva 82/605/CEE
Asbesti		
- crisotilo	0,6 ff / cm³	Direttiva 83/477/CEE emenda-
- altre forme (attinolite, amosite, tremolite, crocido lite, antofillite)	0,3 ff / cm³	ta dalla Direttiva 91/382/CEE
2 - naftilammina e suoi Sali	Divieto di produzione o uso	Direttiva 88/364/CEE
4 - amino difenile e suoi Sali	Divieto di produzione o uso	Direttiva 88/364/CEE
benzidina e suoi Sali	Divieto di produzione o uso	Direttiva 88/364/CEE
4 - nitrodifenile	Divieto di produzione o uso	Direttiva 88/364 /CEE

Benzene .	1 ppm	Direttiva 90/394/CEE emendata dalla Direttiva 97/42/CE

7.3.2 Base giuridica per i cancerogeni

La Direttiva del Consiglio 90 /394 / CEE (26), modificata dalla direttiva 97 /42/CE, affronta specificamente il problema della protezione dei lavoratori dai rischi dovuti all'esposizione a cancerogeni negli ambienti di lavoro. Questa direttiva si applica a quelle attività nel corso delle quali sono, o è probabile che siano, esposti a cancero gni. Questa direttiva è stata modificata dalla Direttiva del Consiglio 97/42/C£ del 27 giugno 1997 (27). La direttiva 97 /42/CE chiarisce alcune disposizioni della 90/394/CEE ed inoltre stabilisce il valore limite per l'esposizione professionale a benzene. Gli stati membri sono obbligati a trasporre la direttiva 97/42/CE nella loro legislazione nazionale entro il 27 giugno 2000. *Con riferimento all'anno 2000:* Per quanto riguarda i valori limite per i cancerogeni, gli unici valori limite vincolanti fissati sono quelli elencati in tabella 7.9.

7.4 Germania

Il lavoro sistematico di preparazione di standard igienici è iniziato in Germania negli anni ' 50.

7.4.1 Le autorità con compiti di regolamentazione

Gli standard tedeschi per la sicurezza e la salute negli ambienti di lavoro sono basa ti sul Decreto Federale relativo alle Sostanze Chimiche (Gesetzliche Grundlage "Chemikaliengesetz") e su una decisione del governo federale che affronta vari aspetti re lativi alle sostanze pericolose (" Gefahr- stoffverordnung "). I limiti di esposizio ne negli ambienti di lavoro vengono usualmente proposti da uno speciale comitato scientifico che è la " Commissione per lo Studio dei Pericoli per la Salute di Composti Chimici negli Ambienti di Lavoro " del Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Successivamente, i limiti proposti vengono discussi con tutte le parti in causa nel – l'ambito della MAK- Kommission (Commissione per lo studio dei limiti per le sostan ze pericolose per la salute nei luoghi di lavoro). I limiti finali vengono stabiliti dal Ministero Federale del Lavoro e degli Affari Sociali (Bundesministerium fur Arbeit und Sozialordnung " – BMA) mediante l'emanazione di Regolamenti Tecnici per le Sostanze Pericolose (Technische Regeln fur Gefahrstoffe – TRGS). I documenti TRGS presentano, relativamente a produzione, distribuzione e manipolazione di sostanze pericolose, gli standard medico-occupazionali, igienici e scientifici e di sicurezza tecnica al momento raggiungibili. Essi sono compilati e modificati dalla

Ausschub fur Gefaharstoffe (AGS – Commissione per le Sostanze Pericolose) e pubblicati dal BMA nel " Bundesarbeitsblatt ". Organizzazioni di assicurazioni professionali, chiamate Berufsgenossenschaften, si occupano della applicazione degli stan dard per la salute e la sicurezza negli ambienti di lavoro. Ci sono 35 Berufsgenossenschaften, una per ogni settore industriale (ad es.la TBG Tiefbauberufogenossenschaft è responsabile per il settore edile). Queste organizzazioni assolvono a varie funzioni tra le quali la misura della qualità dell'aria al sito al fine di assicurare conformità con i regolamenti. Tutti i Berufsgenossenschaften fanno riferimento ad una istituzione comune, il Berufsgenossenschaftliches Institut fur Arbeitsssicherheit (BIA), che svolge numerose funzioni inclusa la pubblicazione regolare di tutti i li - miti e le leggi relativi alla sicurezza e alla salute negli ambienti di lavoro.

7.4.2 Limiti di esposizione

I limiti di esposizione sono di due tip:

* **MAK** (Maximale Arbeitsplatzkonzentration): rappresenta la massima concentrazione ammissibile di una sostanza chimica (sotto forma di gas, vapore o materia le particolato aerotrasportato) nell'atmosfera degli ambienti di lavoro a cui non si verifica generalmente alcun effetto avverso alla salute dei lavoratori, anche nel caso di una esposizione per lunghi periodi con giorni lavorativi di 8 ore;

* **TRK** (Technische Richtkonzentration – Limite di Esposizione Tecnico) rappresen ta la minima concentrazione di una sostanza nell'atmosfera degli ambienti di lavoro (gas, vapore o particolato aerotrasportato) che può essere raggiunta utilizzando la tecnologia disponibile. I TRK vengono stabiliti per i cancerogeni riconosciuti e sospetti (TRGS 905) per i quali non esiste alcun valore di MAK.

Entrambi i limiti, una volta stabiliti, hanno vincolo legale e devono essere obbliga – torvamente osservati negli ambienti di lavoro.

7.4.3.1 I Valori TRK

I TRK, come già detto, definiscono la minima concentrazione di una sostanza perico losa che è possibile ottenere alla luce delle conoscenze tecnologiche al momento disponibili. I TRK vengono utilizzati come guida per attuare misure di protezione necessarie e monitoraggi nei luoghi di lavoro. Come già detto, questi valori vengono fissati esclusivamente per quelle sostanze pericolose per le quali non è possibile, al momento, stabilire valori MAK basati su conoscenze scientifiche relative ai rischi o medico – occupazionali. L'osservanza dei valori TRK è volta a minimizzare il ris – chio di effetti indesiderati per la salute ma non può completamente eliminarlo. I TRK si basano sostanzialmente sul criterio del " tecnicamente " possibile che indica il raggiungimento di una concentrazione secondo ciò che consente lo stato della

tecnica (Stand der Techinik). Il termine " stato della tecnica " viene definito nella giurisprudenza tedesca relativa alle immissioni nell'ambiente. Secondo l'art. 3 Abs 6 BlmSchG (Legge in vigore in Germania per la protezione dalle immissioni), questo termine deve essere inteso come lo " stato di sviluppo di metodiche, impianti e pro cessi avanzati, idonei per il contenimento delle immissioni; sono inoltre soprattutto da considerare le procedure e i sistemi di comprovato successo nella prassi ". Nel concetto di " stato della tecnica ", così definito, sono quindi presenti due principi: quello della tecnologia avanzata e quello della comprovata efficienza di tale tecnologia nella effettiva applicazione (28).
I TRK vengono stabiliti per cancerogeni riconosciuti e sospetti (TRGS 905) per i quali non esiste alcun valore MAK. Nella loro determinazione rivestono importanza i seguenti fattori:

- possibilità di determinare analiticamente le concentrazioni della sostanza nell'intervallo del valore TRK;

- stato delle conoscenze al momento disponibili, relativamente ai metodi di lavorazione industriale e alla tecnologia dei sistemi di ventilazione, e considerazione della loro evoluzione raggiungibile in un prossimo futuro;

- informazione al momento disponibile nel campo della medicina occupazionale e della tossicologia.

Inoltre, poiché viene assunto che per i cancerogeni non è possibile determinare alcu na soglia, i livelli di esposizione negli ambienti di lavoro devono essere mantenuti al valore più basso possibile, anche al di sotto dei TRK, e la Commissione AGS deve gra dualmente ridurre il valore TRK.
I valori TRK sono valori di concentrazione mediati per un turno lavorativo usualmen te di 8 ore al giorno e per una settimana lavorativa di 40 ore. Nell'applicazione dei valori TRK si dovrebbe fare riferimento alla Technical Guidance Note for Hazardous Chemicals 402 relativa alla " Determinazione e Valutazione delle concentrazioni di Sostanze Pericolose nell'Atmosfera degli Ambienti di Lavoro ".
La concentrazione delle sostanze nell'atmosfera degli ambienti di lavoro spesso varia ampiamente. Il limite della variazione al di sopra del livello medio serve a mini mizzare il livello d'esposizione a sostanze pericolose. Inoltre il valore soglia medio – 8 ore deve essere sempre osservato. Il limite dei picchi di esposizione è regolamentato come segue:

- livello di esposizione a breve termine 5 x TRK
- durata di esposizione a breve termine 15 minuti / media
- frequenza per turno lavorativo 5 volte
- intervallo tra un picco e l'altro 1 ora

7.4.4 Classificazione dei cancerogeni

Il sistema per la classificazione dei cancerogeni negli ambienti di lavoro è stato svilup pato dalla Commissione DFG negli anni ' 70.
Fino al maggio del 1998 i cancerogeni sono stati inseriti nella sezione III " Sostanze Cancerogene " della lista dei valori MAK e BAT (valori di concentrazioni massime negli ambienti di lavoro e di tolleranza biologica per esposizioni professionali) e classificati in sottosezioni (III A - cancerogeni per l'uomo, III A2 – cancerogeni in studi di animali da laboratorio e III B - potenzialmente cancerogeno sospetto). Seb bene non venga mai menzionato il termine categoria, queste sottosezioni equival-gono di fatto a categorie. Nel 1997 la Commissione ha allocato 21 sostanze nella sezione III A, 106 nella sezione III A2 e 86 nella sezione III B (29).
Questo sistema di classificazione, analogamente a quelli stabiliti da altri organismi internazionali, si basa su criteri relativamente rigidi (vedi tabella 7.11).

TABELLA 7.11 Criteri adottati da organismi internazionali per classificare sostan-ze chimiche cancerogene

DFG / MAK (1999) . (31)	UE (1993) (32)	IARC (1999) (11)	ACGIH /TLV (1999) (15)
1. Sostanze che causano tu-more nell'uomo.	1. Sostanze cancerogene per l'uomo.	1. Agente cancero-geno per l'uomo.	A1 Cancerogeno confermato per l'uomo.
2. Sostanze che sono considerate cancerogene per l'uomo. . .	2. Sostanze che dovrebbero essere considerate come se fossero cancerogene per l'uomo.	2 A. Agente probabilmente cancerogeno per l'uomo.	A 2 Sospetto cancerogeno per l'uomo.
3. Sostanze che destano interesse poichè potrebbero essere cancerogene per l'uomo ma che non possono essere valutate conclusivamente a causa della mancanza di dati.	3. Sostanze che destano interesse nei confronti dell'uomo per i possibili effetti cancerogeni.	2B. Agente possibilmente cancerogeno per l'uomo.	A3. Cancerogeno per gli animali.
4. Sostanze con potenziale cancerogeno per le quali il ruo-	3a. Sostanze che sono state ben studiate	3. Agente non classificabile come cancerogeno per	A4 . Non classificabile come cancerogeno per

lo della genotossicità è minimo o assente. Non ci si aspetta alcun contributo significativo al rischio di tumore nell'uomo a condizione che venga osservato il valore MAK.

3b. Sostanze studiate in modo insufficiente.

4. Agente probabilmente non cancerogeno per l'uomo.

rogeno per l'uomo. per l'uomo.

A5. Non sospetto di essere cancerogeno per l'uomo.

5. Sostanze con potenziale cancerogeno e genotossico la cui potenza è considerata così bassa che non ci si aspetta alcun contributo significativo al rischio di tumore nell'uomo a condizione che venga osservato il valore MAK.

Le tre categorie di cancerogenesi adottate sino al 1998 sono descritte in tabella 7.11.

TABELLA 7.11 Categorie di cancerogenesi adottate dalla Germania sino al 1998 (31)

III A 1 - Sostanze che mostrano di indurre tumori maligni nell'uomo. Una sostanza può essere inserita nella sezione III A (cancerogeni per l'uomo) se ha mostrato, in studi epidemiologici, di causare tumori nell'uomo. Tuttavia, dati epidemiologici suf ficienti sono disponibili solo per un numero limitato di sostanze.

III A 2 - Sostanze che mostrano di essere chiaramente cancerogene solo negli animali da laboratorio ma in condizioni che indicano potenziale cancerogeno negli ambienti di lavoro.

III B - Sostanze sospette di essere potenzialmente cancerogene.

Questa classificazione si basa su criteri qualitativi e riflette essenzialmente il peso dell'evidenza disponibile per giudicare il potenziale cancerogeno di una sostanza

chimica.
In considerazione dei grandi progressi fatti dalla ricerca sul cancro e delle possibilità di una migliore differenziazione delle sostanze cancerogene sulla base sia del loro meccanismo di azione che della loro potenza cancerogena, la Commissione DFG ha *successivamante* modificato il sistema di classificazione dei cancerogeni negli ambienti di lavoro (30). Il nuovo sistema mantiene pressocchè invariate le tre categorie III A 1, III A 2, III B dei cancerogeni confermati o sospetti, in modo coerente con le categorie 1, 2 e 3 della UE (32) e introduce due nuove categorie. Le nuove categorie vengono descritte in tabella 7.12 (31). Nelle due nuove categorie andranno ad essere inserite molte sostanze con potenziale cancerogeno, per le quali è possibile valutare la potenza cancerogena e stabilire un valore MAK considerando tutta la evidenza disponibile. Per classificare una sostanza in categoria 4 occorre dimostrare che il modo di azione è basato su proprietà non genotossiche che deter minano effetti reversibili a basse dosi. Il criterio principale per classificare una sostanza in categoria 5 è la bassa potenza e la possibilità di controllare l'esposizione interna (ad esempio mediante marker biochimici).

TABELLA 7.12 Le nuove categorie di cancerogenicità adottate dalla Germania (31)

Categoria 1 - Sostanze che causano tumore nell'uomo e che si può assumere contribuiscano significativamente al rischio di tumore. Gli studi epidemiologici forniscono adeguata evidenza di una relazione positiva tra l'esposizione dell'uomo e lo sviluppo di tumori. In alternativa, dati epi demiologici adeguati possono essere comprovati da informazioni sul meccanismo d'azione nel – l'uomo.

Categoria 2: Sostanze considerate cancerogene per l'uomo sulla base di dati sufficienti prove – nienti da studi a lungo termine negli animali oppure da evidenza limitata in studi sugli animali cor roborata da evidenza in studi epidemiologici che indica che la sostanza può contribuire significa. tivamente al rischio di tumore. Dati limitati provenienti da studi sugli animali possono essere supportati da informazioni che indicano che una sostanza opera attraverso un modo d'azione pertinente per l'uomo e da risultati in vitro e studi a breve termine condotti negli animali da laboratorio.

Categoria 3: Sostanze che destano interesse in quanto potrebbero essere cancerogene per l'uomo ma che non possono essere valutate definitivamente a causa della mancanza di dati. Test in vitro o studi sugli animali forniscono indicazioni sulla cancerogenicità ma non sono sufficienti

per classificare la sostanza in una delle altre categorie. La classificazione in categoria 3 è provvisoria. Prima di effettuare una decisione finale necessitano ulteriori studi. E' possibile stabilire un valore MAK a condizione che non sia stato determinato alcun effetto genotossico.

Categoria 4: Sostanze con potenziale cancerogeno per le quali la genotossicità non gioca alcun ruolo o al massimo un ruolo minore. Non ci si aspetta alcun contributo significativo al rischio di tumore nell'uomo, a condizione che venga osservato il valore MAK. La classificazione è supportata in particolare da evidenza proveniente da studi sul modo di azione che indica che l'au – mento nella proliferazione cellulare o alterazioni nella differenziazione cellulare possono giocare un ruolo decisivo. Per valutare il rischio cancerogeno vengono presi in considerazione la varie tà di meccanismi che possono contribuire alla cancerogenesi e caratteristiche della relazione dose- risposta.

Categoria 5: Sostanze con potenziale cancerogeno e genotossico la cui potenza viene considerata così bassa che non ci si aspetta alcun contributo significativo al rischio di tumore nell'uomo, a condizione che il valore MAK venga rispettato. La classificazione è supportata da informazioni su modo d'azione e dipendenza dalla dose e da dati tossico- cinetici pertinenti.

BIBLIOGRAFIA DEL CAPITOLO DI ROBERTO BINETTI ED IDA MARCELLO " Valori Limite di Esposizione per gli agenti cancerogeni nei luoghi di lavoro ".

1) Lehman K.B. (1886) Experimentelle Studien uber den Einflub techinich und hygienist wichtiger Gase und Dampfe auf den Organismus. Arch. Ig. 1

2) Henschler D (1988) Occupational Exposure Standards in Europe: History, Present Status and Future Trends; inhalation Toxicology, Te Design and Interpretation of Inhalation Studies and Their Use in Risk Assessment, Chapter 18, 277 – 295 Springer – Verlag New York, Berlin, Heildberg, London. Paris., Tokyo.

3) World Health Organisation (WHO) (1981) Recomendfed Health based Limits in Occupational Exposure to Selected Solvents. Tecn. Resp. Series 664, WHO, Geneva.

4) OSHA Act (1970). Occupational Safety and Health Act of 1970, PL – 91 – 596, S.2193, dec. 29.

5) Federal Register, Vol. 57, No 114, June 12 1992, pps 26539, 26556, 26572, 26590.

6) US Code of Federal Regulation (1974) Title 29, Chapter 17. Part 1910. OSHA Standard for exposure to vinyl chloride. Federal Register, 4 Octoberr 1974, Vol. 39, N° 194, pp 35890 – 35898 raggiungibile da http://www.osha.gov/

7) Occupational Safety and Health Administration OSHa (1989). Air Contaminants. Final Rule, 29 CFR Part 1910. Department of Labor. Federalm Register 54 (12 , 232-2983 raggiungibile da http://www.osha.gov/

8) Occupational Safety and Health Administration OSHA (1993 . Air contaninants. Final Rule. 29 CFR Part 35338 – 35351 raggiungibile da http://wwew.osha.gov/

9) 29 cfr 1910.1450- Occupational Exposure to Hazardos Chemicals in Laboratories (select carcinogen) Regulations (Standard – 29 CFR) Table of Contents for PART 1990 Identification, Classification , and Regulation of Carcinogens. Indirizzo I Internet http://osha-slc.gov/OshStd- data/1910 1450.html

10) US Department of Health and Human Services, Public Health Service, national Toxicology Program: Eight Annual Report on Carcinogens 1998. NIEHS, Research Triangle Park NC, 1998 Indirizzo Internet http://ntp-server.niehs.nih.gov/Main pages/NTP 8RoC pg.Html

11) IARC Monographs (1972 - 1999). International Agency forv Research on Cancer Monographs on the Evaluation of the Carcnogenic Rsk of Chemical to Humans. Volume 1 to 74. IARC, Lyon. Indirizzo Internet http://www.iarc.fr/

12) OSHA Regulations (standards – 29 CFR) 13 Carcinogens (4 – Nitrobiphenil, etc). 39 FR 23502, June 27, 1974. Indirizzo Internet http://www.osha-slc.gov/Osh-Std_data/1910_1003.html

13) NIOSH (1997) NIOSH pocket guide to chemical hazards. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIUOSH) Publication N° 97 -140 June, 1997 http://www.cdc.gov/niosh/npg/npg/.html

14) Fairchild EJ (1976) Guidelines for a NIOSH policy on occupational carcinogenesis. Annals of the New York Academy of Sciences. 271: 200- 7, 1976

15) ACGIH (1999) Threshold Limit Value for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices). Compiled by the American Conference of Governmental industrial Hygienists, Cincinnati. Ohio

16) Cross H.J. et al (1997) Establishing an occupational Exposure Limit for Hexavalent Chromium in the European Union. Regulatory Toxicology and Pharmacology 26,S72 – S76

17) Risoluzione del Consiglio del 29 giugno 1978 su un programma d'azione della Comunità Europea sulla sicurezza e la salute nei luoghi di lavoro. Official Journal of European Cominitie 1978, C165 /11.7.1978: 1 – 13

18) Direttiva del Consiglio 82/605/CEE del 28 luglio 1982 sulla protezione dei lavoratori contro i rischi connessi ad una esposizione al piombo metallico ed ai suoi composti ionici durante il lavoro (prima direttiva particolare ai sensi dell'articolo 8 della direttiva 80/1107/CEE). G.U. L. 247 del 23.8.1982

19) Binetti R., Marcello I., Zapponi G.A. " Gli agenti cancerogeni negli ambienti di lavoro: classificazioni e valutazioni nazionali ed internazionali" Istituto Superiore di Sanità, Rapporti ISTISAN 94/18, Roma 1994

20) Direttiva del Consiglio 88/642/CEE del 27 dicembre 1988 che modifica la direttiva del 27 dicembre 1980 sulla protezione dei lavoratori contro in rischi derivanti da una esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici durante il lavoro. G.U. L.356 del 24 dicembre 1988.

21) Hunter W.J., Aresini G., Haigh R., Papadopulos P., Von der Hude W. (1997) Occupational and Environmental Medicine 1997; 54: 212- 222

22) Commission Decision of 12 july 1995 setting up a Scientific Committe for Occupational Exposure Limits to Chemical Agents. Official Journal of the European Communities 1995; L 188/9.8.1995: 14-5

23) Direttiva del Consiglio 91/322/CEE del 29 maggio 1991 relativa alla fissazione di valori limite indicativi in applicazione della direttiva 80/1107/CEE del Consiglio sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti dall'esposizione ad agenti chimi ci, fisici e biologici sul luogo di lavoro. G.U. L 177 del 5.7.1991

24) Direttiva della Commissione 96/94/CE del 18 dicembre 1996 che fissa un secondo elenco dei valori limite indicativi in applicazione della direttiva 80/1107/CEE del Consiglio sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti dall'esposizio ne dei lavoratori contro i rischi derivanti dall'esposizione ad agenti chimici, fisici e bilologici durante il lavoro. G.U. L. 338 del 28.12.1996

25) http://europa.eu.int/comm/dg05/index_en.htm

26) Direttiva del Consiglio 90/394/CEE del 28 giugno 1990 sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da una esposizione ad agenti cancerogeni durante il lavoro G.U. L. 196 del 26.7.1990

27) Direttiva del Consiglio97/42/CE del 27 giugno 1997 che modifica per la prima volta la direttiva 90/394/CEE sulla protezione dei lavoratori cntro i rischi derivanti da una esposizione ad agenti cancerogeni durante il lavoro. G.U. L. 179 del'8.7. 1997.

28) Binetti R., Marcello I., Zapponi G.A. (1996) " Le sostanze cancerogene nell'ambiente di lavoro " . EPC Editoria Professiionale. Roma.

29) Deutsche Forschungsgemeiinschaft (DFG) 1997 . List of MAK and BAT Values. 1997 VCH , Weinheim

30) Neumann H.G. et al (1998) Changes in the classification of carcinogenic chemicals in the work area (Section III of the German List of MAK end BAT values). J. Cancer Res. Clin. Oncol. 124: 661 -. 669

31) Dutsche Forschungsemeinschaft (DFG) (1999) MAK und BAT – Werte – Liste. (List of MAK and BAT Values). SenatsKommission Zur Prufung Gesundheitsschadlicher Arbeisstoffe (Commissione per lo studio dei pericoli per la salute

di composti chimici negli ambienti di lavoro). Deutsche forschungsgemeiinschaft-DFG , report n° 35, 1999. VCH. Weinheim

32) Direttiva 93/21/CEE della Commissione del 27 aprile 1993 recante diciottesimo adeguamento al progresso tecnico della direttiva 67/548/CEE del consiglio concernente il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose. G.U. N. 1 110 del 4.5.1993.

****

Ritengo opportuno riportare alcuni elementi classificativi che indentificano la so - stanza:

La denominazione chimica della sostanza fa riferimento essenzialmente alle denominazioni IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), Einecs (European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances), Eilincs (European List of Notified Chemical Substances) e ISO (International Standard Organization).
Tali nomenclature chimiche sono tutte riconosciute a livello internazionale. Nella scheda identificativa della sostanza per la quale è richiesta la notifica (fascicolo di base) sono richieste la denominazione IUPAC, la denominazione CAS (se disponibile) ed altre eventuali denominazioni (comuni, commerciali, abbreviazioni).
Il numero identificativo delle sostanze fa riferimento a diversi cataloghi, inventari o elenchi di sostanze esistenti. In particolare sono considerati:

- i numeri CEE;

- i numeri CAS;
- i numeri EINECS;
- i numeri EILINCS.

I numeri CEE sono i numeri identificativi di tutte le sostanze dell'Allegato I al D.M. 28 Aprile 1997 (in attuazione dell'art. 37, D.Lgs 3 febbraio 1997, n. 52) e sono caratterizzati da una sequenza numerica del tipo ABC-RST-VW-Y (ad esempio, per l'acido fluoridrico si ha 009-002-00-6), ove:

- con ABC è riportato il numero atomico dell'elemento chimico caratteristico della sostanza, preceduto da un numero di zeri necessario a completare la sequenza (ad es. per l'acido fluoridrico: ABC = 009 dove 9 è il numero atomico del fluoro), oppure, relativamente alle sole sostanze pericolose organiche, è indicato il numero appartenente alla categoria convenzionale assegnata (da 601 a 649);
- con RST si indica il numero progressivo delle sostanze facenti parte della medesima sequenza ABC;
- con VW si esprime la forma con cui è commercializzata o prodotta;
- con Y si indica una cifra di controllo determinata dall'ISBN *(International Standard Book Number).*

I numeri CAS *(Chemical Abstract Service)* sono relativi a tutte quelle sostanze facenti parte degli della banca dati CAS.

I numeri EINECS *(European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances)* ed EILINCS *(European List of Notified Chemical Substances)*, fanno rispettivamente riferimento, gli uni, alle sostanze contenute nell'inventario europeo delle sostanze chimiche esistenti a carattere commerciale, gli altri, alle sostanze pericolose per le quali è stata presentata una notifica ai sensi della direttiva n. 92/32/CEE. I numeri EILINCS sono contraddistinti da una sequenza numerica di sette cifre del tipo XXX-XXX-X a partire dal numero 200-000-8, mentre i numeri EINECS sono anch'essi rappresentati da una sequenza numerica di sette cifre del tipo XXX-XXX-X, ma partire dal numero 400-010-9. I numeri EINECS comprendono sia sostanze in forma idrata che in forma anidra.

2.2 Etichettatura

Le sostanze ed i preparati pericolosi debbono riportare sull'imballaggio una etichetta (art. 20, D.Lgs. 52/97 ed art. 6, D.Lgs. 65/03), appostavi a cura del produttore, contenente indicazioni relative a:

1) il nome, indirizzo e recapito telefonico del produttore, distributore o importatore;

2) la denominazione della sostanza o, nel caso di preparati, delle sostanze pericolose presenti;
3) i simboli standard, neri su fondo arancione, e le indicazioni dei pericoli principali;
4) le frasi standard (R) relative ai rischi specifici connessi all'utilizzo della sostanze;
5) le frasi standard (S) di prudenza pertinenti all'uso delle sostanze stesse;
6) il quantitativo nominale del contenuto della confezione, nel caso di prodotto venduto al dettaglio.

L'etichetta, le cui caratteristiche sono definite per legge (all. VI del D.M. 28 aprile 1997) tiene conto, pertanto, dei pericoli potenziali connessi con la manipolazione ed utilizzazione della sostanza, di cui i più gravi sono contraddistinti da una specifica simbologia appresso riportata; in appendice sono riportati anche gli elenchi delle frasi di rischio e dei consigli di prudenza standard.

****

Dal sito INAIL della Direzione Centrale Prevenzione si legge:

" Limiti di esposizione professionale

Il decreto legislativo 81/2008 definisce come Valore limite di esposizione professionale (Vlep), il limite della concentrazione media, ponderata in funzione del tempo, di un agente cancerogeno o mutageno nell'aria, rilevabile entro la zona di respirazione di un lavoratore, in relazione a un periodo di riferimento determinato, stabilito nell'Allegato XLIII.
La determinazione dei Vlep è conseguente alla pubblicazione delle direttive sugli Occupational Exposure Limit Values (Oelvs) europei.
E' però opinione controversa ritenere che esista, per le sostanze cancerogene, un livello di soglia "*sicuro*" al di sotto del quale il rischio di contrarre il tumore sia nullo, poiché il comportamento di molte sostanze cancerogene è estremamente variabile così come la risposta individuale a tali sostanze.
Nonostante ciò a livello nazionale ed internazionale sono fissati dei valori limite di esposizione professionale per gli agenti chimici cancerogeni e mutageni, nell'ottica che l'attribuzione di un limite possa comunque essere cautelativa per i lavoratori.
Sono inoltre fissati dei valori limite biologici definiti come il limite della concentrazione del relativo agente, di un suo metabolita, o di un indicatore di effetto, nell'appropriato mezzo biologico.
Attualmente la normativa italiana prevede un solo valore limite biologico per il piombo.
Per la valutazione dell'esposizione dei lavoratori è spesso necessario un confronto con i più importanti enti scientifici o governativi mondiali che raccomandano valori limite di esposizione per un ampio numero di sostanze,

Annualmente l'Acgih (American Conference of Governmental Industrial Hygienists propone ed aggiorna per numerose sostanze una lista di Valori limite di soglia (Threshold Limit Values, Tlv), come ausilio per la valutazione delle esposizioni alle sostanze chimiche negli ambienti di lavoro ma non come utilizzo quale standard di legge.
Il riferimento ai Tlvs dell'Acgih può costituire soltanto un'indicazione di massima per una

preliminare riduzione del rischio.
Sono suddivisi in tre categorie:

- Tlv - Twa (Threshold Limit Value - Time Weighted Average): Valore limite ponderato. Rappresenta la concentrazione media, ponderata nel tempo, degli inquinanti presenti nell'aria degli ambienti di lavoro nell'arco dell'intero turno lavorativo ed indica il livello di esposizione al quale si presume che il lavoratore possa essere esposto 8 ore al giorno, per 5 giorni alla settimana, per tutta la durata della vita lavorativa, senza risentire di effetti dannosi per la salute.
- Tlv - Stel (Threshold Limit Value - Short Term Exposure Limit): Valore limite per brevi esposizioni. Rappresenta le concentrazioni medie che possono essere raggiunte dai vari inquinanti per un periodo massimo di 15 minuti, e comunque per non più di 4 volte al giorno con intervalli di almeno 1 ora tra i periodi di punta.
- Tlv - C (Threshold Limit Value - Ceiling): Valore limite di soglia. Rappresenta la concentrazione che non può essere mai superata durante tutto il turno lavorativo. Tale limite viene impiegato soprattutto per quelle sostanze ad azione immediata, irritante per le mucose o narcotica, tale da interferire rapidamente sullo stato di attenzione del lavoratore con possibili conseguenze dannose sulla persona stessa (infortuni) e/o sulle operazioni tecniche a cui è preposto.
- Bei (Biological exposure limits): Valori limite biologici rappresentano i valori dell'indicatore che è probabile riscontrare nei fluidi biologici di lavoratori sani, esposti per otto ore, per cinque giorni alla settimana, ad una concentrazione di una sostanza pari al valore limite nell'aria (Tlv-Twa). I Bei sono quindi indicatori di dose interna per una esposizione inalatoria. Tuttavia per alcune sostanze, per le quali vi è una probabilità significativa di assorbimento cutaneo, i Bei possono corrispondere ad una dose interna diversa da quella derivante dalla sola inalazione.

Tali indici, comunque, non rappresentano una linea di demarcazione netta fra esposizione pericolosa o non pericolosa a causa della variabilità individuale che comporta risposte metaboliche diverse alla medesima esposizione ".

****

Umbero Candura e Francesco Gazzerro, in "Micropollutants the workplace and health surveillance "(Italian Journal of Occupational and Environmental Hygiene. 2012. 3 (1). 59) così concludono: "Possiamo schematicamente concludere con alcune considerazioni che appaiono come utili orientamenti applicativi in realtà lavorative dove l'esposizione - spesso multipla - a microinquinanti ambientali pone alcune perplessità sulla corretta gestione clinica del rischio residuo, soprattutto in assenza di adeguate conoscenze sugli effetti biologici e la cinetica di tali agenti: a) lo sforzo pur necessario per far rientrare i limiti di esposizione a tali agenti in ambiti di sicurezza (TLV - TVA) non consente di escludere automaticamente altri obblighi di tutela, soprattutto laddove il dato ambientale appare solo estemporaneo; b) l'ipersuscettibilità individuale e l'assenza di dosi soglia di effetto per alcuni agenti riducono i margini di sicurezza di un risk management basato solo sul rilievo ambientale; c) qualsiasi sia la metodologia utilizzata per la VDR, è d'obbligo tener conto dell'estrema variabilità della risposta biologica; d) considerare la fruibilità di un giudizio nel tempo, in ordine al mutare continuo delle condizioni di lavoro e quindi alla necessità di una valida curva di controllo statistico dei dati espositivi e di assorbimento; e) In caso di rischio "irrilevante" far leva, al tempo stesso, sulla discrezionalità (e sugli aspetti premiali) previsti dalla Legge per attenuare o eliminare la "medicalizzazione" prima imposta dal DPR 303/56 (sempre sulla base di un percorso condiviso di "giustificazione"). Ciò detto ci sembra opportuno concludere che l'approccio cautelativo che traspare da questo contributo si poggia su diverse considerazioni, tra le quali la già citata giurisprudenza di merito, ma anche: • il Codice Civile, art. 2087, in merito alla "massima sicurezza

tecnicamente fattibile"; • le Sentenze Corte Costituzionale n. 179/88 e n. 206/88 sul sistema assicurativo "misto"; • il D.M. 9 aprile 2008 "Nuove Tabelle delle Malattie Professionali nell'Industria e nell'Agricoltura di cui agli artt. 3 e 211 del T.U. infortuni"; • L'attuale D.Lgs. 81/08, dove si citano alcuni obblighi che presuppongono una corretta ed estensiva applicazione della sorveglianza sanitaria dei lavoratori: a) art. 15 (c. 1 lett. l), che cita tra le misure generali di tutela a carico del DDL il "controllo sanitario dei lavoratori in funzione dei rischi specifici"; b) art. 18 (c. 1 lett. c), che impone al DDL ed ai dirigenti "nell'affidare i compiti ai lavoratori, di tener conto delle capacità e delle condizioni degli stessi in rapporto alla loro salute e alla sicurezza"; c) art. 25 (comma 1 lett. a), che prevede la collaborazione del MC alla attuazione e valorizzazione di programmi volontari di promozione della salute, secondo i principi della responsabilità sociale; d) art. 41 (c. 2 lett. c), che prevede "visite mediche su richiesta del lavoratore, qualora siano ritenute dal MC correlate ai rischi professionali o alle sue condizioni di salute, suscettibili di peggioramento a causa dell'attività lavorativa svolta ".

****

Come ritiene Alessandro Bacaloni, del Dipartimento di Chiimica dell'università degli Studi La Sapienza di Roma in " Rischio da esposizione a sostanze chimiche " *(da dispense delle sue lezioni*): " Omissis. L'introduzione del valore limite per gli agenti cancerogeni apre due fronti di discussione, dei quali il primo è più immediato ma, probabilmente, comporta una risposta più soddisfacente. E' stato subito consolidato il concetto che la valutazione del rischio, prevista dall'art. 63 del D.Lgs. 626/1994, connessa a qualsiasi attività che possa comportare la presenza di agenti cancerogeni o mutageni nell'ambiente di lavoro, va intesa, come meglio specificato nel testo degli articoli e come esplicitato dalla circolare del Ministero del Lavoro 7 agosto 1995, n. 102, nel senso di valutazione diretta dell'esposizione, cioè determinazione quantitativa analitica della concentrazione nell'arco del turno lavorativo della sostanza cancerogena o mutagena presente in prossimità delle vie aeree degli operatori e/o della esposizione realizzatasi per via cutanea. Nella interpretazione igienistica più corretta e corrente tale accertamento dovrebbe servire a confermare l'assenza della esposizione a cancerogeni (o mutageni), intendendo per assenza un risultato inferiore al limite analitico della metodica utilizzata per la misurazione della concentrazione. Questo per dimostrare l'efficacia delle misure adottate, quali in primis la sostituzione dell'agente cancerogeno utilizzato o prodotto con altro non cancerogeno o che lo contiene in tracce minime. Ovviamente, se non è possibile sostituire l'agente cancerogeno o mutageno, si deve provvedere affinchè l'utilizzazione dell'agente stesso avvenga in un sistema chiuso, sempre che ciò sia tecnicamente possibile. In tal caso la sola causa possibile di esposizione dei lavoratori è costituita dalla fuoriuscita accidentale o dalle operazioni di manutenzione ordinaria o straordinaria che comportino la temporanea sospensione delle segregazioni del circuito. Per sistema chiuso si intende una lavorazione che si svolga interamente in apparecchiature (reattori, serbatoi, tubazioni, ecc.) atte ad impedire, nelle normali condizioni di servizio e stato d'uso, qualsiasi diffusione all'esterno di un agente a rischio. Se il sistema chiuso non è tecnicamente possibile, si deve provvedere alla riduzione dell'esposizione al più basso livello ottenibile, adottando una tecnologia collaudata che consenta di eliminare/minimizzare il rilascio dell'agente nell'ambiente di lavoro. In questo caso, così come nel caso delle esposizioni non prevedibili suddette, il confronto dei risultati ottenuti con un valore limite di esposizione può fornire un elemento ulteriore di stima del rischio di esposizione, ma appare evidente che l'esposizione è avvenuta. A tale proposito occorre ricordare che non c'è un accordo fra i ricercatori sulla esistenza di una dose soglia per gli agenti cancerogeni ed ancor più sulla possibilità della sua univoca determinazione; di conseguenza, per molti non è ammissibile stabilire un valore limite di esposizione, cioè definire un livello di rischio "accettabile", in quanto la patologia eventualmente insorta, pur se improbabile, è sempre della stessa gravità, non dipendente dall'intensità e durata dell'esposizione. Comunque, il concetto di valore limite era già presente ed utilizzato, attraverso i TLV dell'ACGIH, perlomeno per una parte delle sostanze note come cancerogene, per cui utilizzo dello stesso attraverso un processo di prevenzione che risponda ai criteri prima descritti potrebbe anche essere considerato utile. La seconda considerazione coinvolge invece il merito dei valori limite proposti: in particolare, per il benzene il valore indicato, ponderato su 8 ore lavorative, appare francamente troppo elevato (9,75 mg/m3 sino al 31.12.2001, poi di 3,25 mg/m3) non soltanto perché molto superiore al corrispondente TLV dell'ACGIH (1,6

mg/m3), ma soprattutto in quanto non giustificabile in base a considerazioni tecniche. Nell'industria chimica infatti esso è generalmente sostituibile senza particolari problemi, ed in ogni caso le misure di contenimento disponibili possono agevolmente ridurre l'esposizione a livelli molto inferiori (sino ai livelli dell'ambiente esterno) e per tempi limitati. Un discorso analogo può esser fatto riguardo all'esposizione a polveri di legno duro: i datori di lavoro che già svolgono attività comportanti esposizione dei lavoratori a polveri di legno duro si adeguano alle disposizioni di cui agli articoli 62 e 70 del D.Lgs. n. 626/1994 (come modificati dal D.Lgs. n. 66/2000) entro il 31 dicembre 2002; i corrispondenti TLV ACGIH, in attuale fase di revisione, appaiono comunque già più cautelativi. Le misure suddette sono state sostanzialmente confermate nel Capo II, Titolo IX del D.Lgs 81/08. Omissis ".

****

Oltretutto, occorre a questo punto anche sottolineare che non esiste affatto un accordo fra i ricercatori sulla esistenza di una dose – soglia per gli agenti cancerogeni ed ancor più sulla possibilità della sua univoca determinazione; pertanto, per la maggior parte dei ricercatori non è corretto stabilire un valore – limite di esposizione, cioè definire un livello di rischio " accettabile ", in quanto la patologia neoplastica eventualmente insorta, pur se forse meno probabile per dosaggi di cancerogeno bassi, e sempre della stessa gravità, non sarebbe dipendente con certezza dalla intensità e durata della esposizione.

Nello specifico qui io vi sto parlando degli agenti, sostanze, miscele e circostanze di esposizione cancerogeni e, quindi, in coerenza con quanto scritto dai vari Autori in ambito dei Valori Limite di Soglia, dalla medesima ACGIH, a quanto abbiamo appreso dal Sesto Capitolo sul rapporto tra Genoma ed Esposoma, quindi sulla suscettibilità individuale da parte dell'organismo ad un insulto di un agente xenobiotico, a maggior ragione, in ambito di cancerogenesi, sono schierato dalla parte dei Chimici, dei Biologi Molecolari, degli Oncologi, dei Medici del Lavoro che ritengono che in ambito di Oncogenesi Professionale non è possibile ammettere che al di sotto di una dose di cancerogeno non vi sia pericolo di insorgenza del cancro.

Ma vi è di più. Si è detto, nel Settimo Capitolo relativo all'Oncogenesi, che perché si sviluppi una neoplasia sono necessarie di norma almeno 6 – 7 mutazioni**.** Ebbene c'è da considerare che durante il corso delle intera vita lavorativa un soggetto può essere stato esposto a differenti agenti cancerogeni, che manifestano un medesimo tropismo di organo e, per di più, l'esposizione a più agenti cancerogeni con medesimo tropismo di organo può essere contestuale nella stessa attività lavorativa. In tal caso l'esposizione a cancerogeni differenti, ma con medesimo tropismo di organo, può determinare effetti di sinergia oncogenetica con effetti additivi (o addirittura di tipo moltiplicativo, come nel caso – *sinergia moltiplicativa* – della contemporanea, o sequenziale in diverse attività lavorative, esposizione ad inalazione di fibre di asbesto e di fumo di tabacco - nel caso del carcinoma polmonare). Mettiamo il caso di un soggetto esposto a cromo esavalente, berillo, nichel, asbesto, cadmio (o contemporaneamente nel medesimo contesto lavorativo oppure in diverse attività lavorative caratterizzate ciascuna dalla esposizione ad uno dei citati agenti cancerogeni): tutti agenti che possono causare carcinoma

polmonare. Come può ben vedersi, quindi, non ha proprio senso di fare un calcolo delle singole dosi per ciascun agente cancerogeno durante il corso della vita lavorativa. E se si ritorna a sfogliare quanto si è detto nel Settimo Capitolo a proposito dell'Oncogenesi, questo assunto risulterà ancora più chiaro.

Si riprende in considerazione quanto già scritto a proposito dei Limiti Biologici di Esposizione. Si ritiene di citare un quadro di sintesi a cura di Giovanna Tranfo (in: " Esposizione ad agenti tossici: il monitoraggio biologico ne valuta l'entità di Giovanna Tranfo, Ricercatore Dipartimento Igiene del Lavoro dell'ISPESL, Laboratorio Biochimi ca Applicata al Lavoro " oggi INAIL):

" Con **monitoraggio biologico** si intende il controllo degli esseri umani in relazione all'inquinamento ambientale.
Le sostanze contenute nell'aria si introducono nell'organismo umano, o per inalazione o assorbite dalla pelle, si sciolgono nel sangue e vengono distribuite alle cellule del corpo esplicando effetti negativi, più o meno gravi in base alla loro **tossicità** e alla quantità assorbita.

La valutazione delle sostanze assorbite (e della loro struttura molecolare) può essere effettuata attraverso dei processi di campionamento e successive analisi svolte da personale competente.

Il corpo per reazione cerca di eliminare queste sostanze modificandole chimicamente, cioè formando dei **metaboliti**, per estrometterle disciolte nell'urina. Effettuando un prelievo di un campione è possibile identificare, attraverso delle analisi, la dose assorbita e indirettamente la concentrazione della sostanza che era presente nell'ambiente.

La sostanza e i suoi metaboliti sono definiti "indicatori biologici di esposizione". Gli studi di tossicologia dicono quali molecole cercare, dove (sangue o urina), quando (per quanto tempo permangono nell'organismo dopo l'esposizione) e con quali tecniche identificarle e quantificarle. La valutazione del rischio dipende dalla conoscenza di alcuni parametri chiave, come la già citata concentrazione delle sostanze nell'ambiente.

Un caso particolare di monitoraggio biologico è quello che viene effettuato sui lavoratori al fine di valutare la loro esposizione ad agenti chimici presenti nell'ambiente di lavoro. La tutela dei lavoratori passa attraverso interventi di prevenzione sanitaria volti a garantire condizioni ambientali il più possibile salubri per gli stessi.

In ambito lavorativo vi sono alcuni aspetti per i quali il monitoraggio biologico fornisce risultati migliori rispetto a quello ambientale:

permette di rilevare la presenza di quelle sostanze a cui il lavoratore è esposto per solo contatto cutaneo, che non sono presenti nell'aria quindi non inalabili, di conseguenza non identificabili con il monitoraggio dell'aria.

è indispensabile in caso di esposizioni impreviste dovute a incidenti perché può essere fatto diverse ore dopo l'esposizione.

Permette di identificare e tutelare i soggetti più a rischio perché ad uno stesso risultato di monitoraggio ambientale saranno associati diversi risultati del monitoraggio biologico dovuto al fatto che le caratteristiche dei singoli individui possono portare a differenze di assorbimento di una sostanza a parità di esposizione. Ma cosa afferma la normativa nazionale al riguardo del monitoraggio biologico?

La legge italiana per mezzo del decreto legislativo 25/2000 prevede il monitoraggio biologico per alcune sostanze (ad oggi solo piombo e suoi composti ionici), ma è prevedibile che aumentino perché un decreto del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali 26/2/2004 in recepimento di una direttiva europea, riporta una lista di valori limite di Esposizione Professionale di 63 sostanze per cui sono definiti i valori limite per le concentrazioni dell'aria e per i quali dovranno essere stabiliti valori limite biologici, in particolare è auspicabile che venga fatto per le sostanze con possibilità di assorbimento cutaneo significativo.

In passato si prendeva in considerazione un riferimento internazionale. Prima della emanazione della legislazione citata, infatti, i contratti di lavoro in Italia facevano riferimento ai valori limite pubblicati dalla Conferenza degli Igienisti Industriali Governativi Americani (ACGIH) che stabilisce valori limite biologici (BEI) per oltre 38 sostanze o gruppi di sostanze. Il criterio con cui sono stati determinati è che rappresentino i valori dell'indicatore che è probabile riscontrare nei fluidi biologici di lavoratori sani esposti per otto ore, per cinque giorni la settimana, a una concentrazione di una sostanza pari al valore limite dell'aria. I BEI sono indicatori di dose interna per una esposizione inalatoria, tuttavia per alcune sostanze, per le quali vi è probabilità significativa di assorbimento cutaneo sono stati sviluppati anche secondo questo criterio. Indicano la concentrazione al di sotto della quale la maggior parte dei lavoratori non dovrebbe subire effetti negativi per la salute, pur non rappresentando un netto confine tra esposizione pericolosa e non. Non è previsto che si utilizzino come misura di effetti avversi o per diagnosi di malattie professionali e non sono applicabili per esposizioni non professionali.

Il monitoraggio biologico è una tecnica più recente rispetto al monitoraggio ambientale e richiede professionalità interdisciplinari e tecniche analitiche sofisticate. Il progresso scientifico e tecnologico degli ultimi anni ha portato a molti studi in tutto il mondo su questo argomento, riguardanti tutti i suoi diversi aspetti che sono in continua evoluzione quali nuove sostanze immesse sul mercato, inquinanti prodotti da nuove attività che richiedono nuovi indicatori di esposizione; gli agenti di rischio per i quali si richiede un monitoraggio biologico possono essere oltre a quello chimico anche per le radiazioni luminose, lo stress, il rumore o le radiazioni elettromagnetiche".

Anche in questo caso non è la percentuale di tossico e/o di suo metabolita dosato nei liquidi biologici a dare indicazioni sulla probabilità (sì o no) che per il caso degli agenti cancerogeni fa esitare in un processo neoplastico.

****

D’altra parte, se il monitoraggio biologico evidenzia metaboliti specifici di un tossico (certamente anche nel caso degli agenti cancerogeni sia diretti, che agiscono direttamente come tali causando o concausando oncogenesi, che indiretti, che agiscono tramite loro prodotti metabolici, financo facenti questi parte dei prodotti di detossificazione anche della Seconda fase. Vedi Settimo Capitolo), esiste, prima di potere individuare i prodotti inquinanti, compito non sempre facile, sia per la non compiuta conoscenza degli agenti inquinanti, sia perché isolatamente considerati possono, ancora a certe dosi, non rappresentare situazione di pericolo dal punto di vista puramente teorico, in riferimento ai Valori Limite sia nel caso dell’ambiente di vita che nell’ambiente di lavoro, in situazione di effetto sinergico sia di tipo additivo che di tipo moltiplicativo, possono invece, in concreto, esplicare effetto tossico evidente, esiste – dicevo – la possibilità di dimostrare da una analisi di carattere biochimico, seppure di tipo aspecifico, la esposizione a sostanze tossiche. In sostanza le cellule del corpo umano sono “attaccate“ da diverse “ *milizie* “ di tossici di “ *tipologia differente* “ che, unitamente, causano danno alle cellule, all’organismo. La dimostrazione di questa possibilità diagnostica è data da una ricerca effettuata da R., Fabrini, A. Bocedi, E. Del Grosso, L. Morici, G. Federici, A. Pal leschi, G. Ricci (Collaborazione tra il Dipartimento di Scienze Chimiche e Tecnologiche dell’Università di Tor Vergata di Roma ed Ospedale Pediatrico Bambin Gesù di Roma), pubblicato su Biochemical and Biophisical Research Communications (426. 2012. 71 – 75).

Si premette che le glutatione trasferasi (glutatione S-trasferasi, GST) promuovono la detossificazione di numerose sostanze esogene ed endogene elettrofile tramite catalisi della loro coniugazione con glutatione ridotto. Alcune GST, tra cui la GSTP1-1, partecipano inoltre alla regolazione di processi quali l’apoptosi e la proliferazione cellulare mediante interazione con mitogen activated protein chinasi [Ruzza et al., 2009].
Alcune GST, in particolare la GSTP1-1, sono notoriamente sovraespresse in numerosi tumori umani, e tale sovraespressione concorre a conferire un fenotipo di poliresistenza a farmaci antineoplastici. Nel corso degli anni sono stati dunque identificati e studiati svariati inibitori di GST o profarmaci attivati da tali proteine; nessuno di essi, tuttavia, è attualmente in uso clinico per la terapia dei tumori [Ruzza et al., 2009; Sau et al., 2010].
Fra gli inibitori di GST ad oggi identificati si annoverano il 6-(7-nitro-2,1,3-benzossadiazol-4-iltio)esanolo (NBDHEX) e il suo analogo strutturale MC3181,

entrambi inibitori potenti della GSTP1-1 umana e in fase di valutazione preclinica quali agenti antitumorali [Ricci et al., 2005; Pasello et al., 2011; De Luca et al., 2014].
Un primo obiettivo dell'attività svolta nell'ambito del Dottorato di Ricerca era l'ottenimento di informazioni circa la stabilità metabolica dei due candidati farmaci, considerata l'attuale assenza di informazioni a riguardo. Tale analisi è stata effettuata mediante l'utilizzo, quali fonti degli enzimi di biotrasformazione, di frazioni subcellulari epatiche microsomiali e citosoliche umane, murine, e di ratto. Sono state considerate in particolare le reazioni di ossidazione microsomiale mediata da enzimi richiedenti nicotinammide adenina dinucleotide fosfato ridotto (NADPH), di coniugazione con acido glucuronico, e di ossidazione citosolica mediata da enzimi adenina dinucleotide ossidato (NAD+)-dipendenti.
I risultati ottenuti mediante cromatografia in fase liquida ad elevate prestazioni (HPLC) e cromatografia liquida accoppiata a rivelatore spettrofotometrico a serie di diodi e spettrometria di massa tandem (LC-DAD-MS/MS) dimostrano come entrambi i composti in esame vadano incontro, in tutte le specie considerate, a glucuronidazione, con formazione di un solo prodotto di reazione, e ad ossidazione microsomiale richiedente NADPH, con formazione di almeno due metaboliti. L'NBDHEX, ma non l'MC3181, è soggetto inoltre ad ossidazione citosolica NAD+-dipendente mediata da alcol deidrogenasi, con formazione di un unico prodotto di reazione.
Il glucuronide dell'NBDHEX è stato ulteriormente caratterizzato mediante analisi di risonanza magnetica nucleare.
Lo studio ha messo in evidenza l'esistenza di differenze interspecie nella velocità di glucuronidazione di entrambi i composti, e, nel ratto, di differenze tra i due sessi nella velocità di glucuronidazione dell'MC3181 e di ossidazione citosolica dell'NBDHEX.
Tra gli inibitori di GSTP1-1 ad oggi noti vi è anche l'antinfiammatorio-immunomodulatore sulfasalazina (salicilazosulfapiridina, SASP) [Ahmad et al., 1992], il quale, tuttavia, si mostra poco adatto all'utilizzo in vivo nella terapia dei tumori, principalmente a causa della scarsa biodisponibilità orale e della marcata instabilità metabolica, riconducibile per lo più alla presenza di un gruppo azoico [Klotz, 1985].
Una seconda parte del lavoro svolto durante il Dottorato di Ricerca ha avuto come obiettivo la valutazione in vitro di 30 nuovi analoghi strutturali della SASP quali potenziali inibitori della GSTP1-1 umana per il trattamento dei tumori. Tutti gli analoghi considerati (EML) si caratterizzano per la sostituzione del gruppo azoico tipico della SASP con un anello imidazolico. Ulteriori modifiche sono state apportate

a carico della porzione sulfonamidica e/o aminosalicilica della SASP. Sette dei 31 analoghi studiati (EML340, EML277, EML259, EML337, EML357, EML279, ed EML338) esercitano un effetto inibitorio nei confronti dell'attività coniugativa della GST isolata da placenta umana (principalmente GSTP1-1) superiore a quello della SASP; il legame azoico non appare dunque essenziale ai fini dell'attività inibitoria nei confronti dell'enzima.
In saggi di inibizione enzimatica basati sull'impiego delle proteine umane ricombinanti GST A1-1, M1-1 e P1-1, il composto EML337 mostra un'inibizione preferenziale nei confronti della GSTP1-1. EML277 ed EML340 esibiscono invece marcata selettività d'azione nei confronti della forma GSTM1-1.
Infine, gli esteri EML259, EML337 ed EML339 dimostrano, in esperimenti preliminari in vitro, attività inibitoria sulla crescita delle linee di melanoma umano A375 e SK-MEL 23, esprimenti GSTP1-1 [Depeille et al., 2005; Hoey et al., 2009].

I ricercatori, come sopra citati Prof. G. Ricci e la sua equipe hanno dosato a livelli di contaminazione ambientale un enzima (Glutatione Transferasi – GST) che è in grado di proteggere il corpo umano da un gruppo di composti tossici. Precedenti studi avevano infatti dimostrato che l'espressione della GST eritrocitaria (e- GST) aumenta in conseguenza all'au -men to di aumento di tossici circolanti nel sangue. La finalità della ricerca è stata quella di verificare se la e- GST (Glutatione Transferasi Eritrocitaria) possa rappre- sentare un un biomarcatore capace un pericolo da inquinamento ambientale per le persone. Lo studio ha interessato circa 500 soggetti volontari residenti in otto distinte aree nella Valle del Sacco, una regione della provincia di Frosinone, nel Lazio, ben conosciuta per il suo inquinamento atmosferico ambientale. Soggetti di sei aree hanno mostrato elevati livelli di e-GST compresi nel range da 18 % a 44 % confrontati con 400 soggetti volontari residenti nell'hinterland della capitale (Roma). I livelli più alti di GSTs sono presenti nelle aree dove il rischio di inquinamento è più altto (area 7 ed 8). Dato interessante, le donne residenti nella Valle del Sacco mostrano una maggiore espressione di e-GST rispetto agli uomini, possibilmente do-vuta al maggior tempo di esposizione alla contaminazione ambientale. Non è stata osservata una possibile alterazione ossidativa dell'attività di GST . In conclusione, lo studio ha dimostrato che e– GST (Glutation Transferasi Eritrocitaria) può rappresentare un precoce e sensibile segnale di inquinamento pericoloso per le persone.

****

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DEL TUMORE POLMONARE

Se è vero che il tipo istologico di un tumore professionale non appare differente dalla tipologia istologica di un tumore extraprofessionale, è anche vero che la quasi totalità degli agenti cancerogeni, alle dosi seppure oltrepassanti di gran lunga i TLV, almeno a quanto oggi sappiamo, manifesta un tropismo di organo spedifico, senza manifestare, almeno da quanto oggi ci consente di definire l'analisi istochimica, una differenza sul piano istologico. Vuol dire che l'istologia non aiuta a comprendere se un tumore è di origine extralavorativa o di origine professionale.
In aggiunta, molti studi di carattere epidemiologico che hanno definito la cancerogenità di un determinato agente, miscela ocircostanza di esposizione e che hanno fatto inquadrare dalla IARC e dalle altre Istituzioni ed Agenzie Internazionali per la Ricerca sul Cancro la Classificazione dei tumori, determinate forme tumorali come professionali sono state definite molti anni fa anche sulla base di esami istologici che, oltre a fare diagnosi di cancro in un determinato organo, certamente distinguendosi un carcinoma da un sarcoma, non hanno manifestato molta accuratezza nel classificare, all'interno di una categoria di tumore, il tipo istologico (per esempio differenziare carcinoma da adenocarcinoma).
E' vero che, comunque, per quanto si è ampiamente scritto nel Sesto e nel Settimo Capitolo, anche in ambito di una patologia complessa (parlo in questo caso di tumori), non caratterizzata da particolare incidenza nell'ambito di un organo dove è però dimostrato particolare tropismo di organo (pertanto sulla base di dati anamnestici e lavorativi riconosciuti) da parte di agente lavorativo cancerogeno causale.
Pertanto è bene in caso di interpretare dati epidemiologici e pubblicazioni scientifiche non lasciarsi fuorviare dal termine generico di " carcinoma ", anche utilizzato in senso generico come neoplasia del tessuto epiteliale di un organo oltre che avere un preciso riferimento istologico. Eccettto che nel caso che si sappia con sicurezza (*ma alla luce di quanto ho scritto nel Sesto e nel Settimo Capitolo non è facile discernere*) che un carcinoma non ricade nell'ambito della più vasta utilizzata dizione di carcinoma ma si intende proprio carcinoma, escludere a priori la natura professionale invece di un adenocarcinoma (non menzionato come tale nelle Classificazioni dei cancerogeni dei vari Enti ed istituzioni), non appare né decisione facile certamente ma neppure da prendere in modo affrettato, non trovandosi nelle pubblicazioni di carattere epidemiologico oltretutto quasi mai nulla che possa far piena luce.
Si ritiene utile, a titolo di esempio, ma si cercherà in seguito di dare ulteriori informazioni per tumori in altrti organi, riportare la classificazione istologica di uno dei più, se non il più, frequenti tumori: i tumori del polmone.

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

I tumori polmonari secondo si dividono in benigni e **maligni** e questi ultimi si dividono in due gruppi principali: i carcinomi a piccole cellule o microcitomi (small-cell lung cancer-SCLC) che sono circa il 15-20% ed i carcinomi non a piccole cel lule o non-microcitomi (non-small-cell lung cancer-NSCLC) che sono circa il 80%, che a loro volta si suddividono in tre istotipi principali: gli adenocarcinomi (50%), gli squamosi o epidermoidali (30%) e i tumori a grandi cellule (10%).

Classificazione istologica dei tumori polmonari

Benigni

a. Papilloma
b. Adenoma

Maligni invasivi

a.Carcinoma a piccole cellule o microcitoma (SCLC) (20%)
b. Carcinomi non a piccole cellule (NSCLC) (70%)
1. Carcinoma squamocellulare o epidermoidale
2. Adenocarcinoma (acinare, papillare, carcinoma bronchioloalveolare)
3. Carcinoma a grandi cellule
4. Misti
c. Altri (10%)
1. Carcinoma adeno-squamoso
2. Carcinoma con elementi pleomorfi, sarcomatoidi, intestinali
3. Tumore carcinoidi
4. Tumori indifferenziati

I tumori polmonari si possono classificare anche in base alla sede di insorgenza rispetto ai polmoni e all'albero bronchiale. Generalmente il **carcinoma epider moi dale o squamoso** si sviluppa in sede ilare a partire dai bronchi e tende a cresce -re sia all'interno dell'albero bronchiale, occludendolo, sia all'esterno verso il tessu- to polmonare. Nelle fasi più avanzate della malattia questo tumore può, in circa il 25% dei casi, metastatizzare a livello dei surreni e del fegato e più frequentemente ai linfonodi ilari, mediastinici, alla pleura ed al polmone controlaterale. **Nell'adenocarcinoma polmonare,** invece, la malattia si presenta più frequentemente in sede periferica sviluppandosi a partire dalle ghiandole del parenchima polmonare. Questa sede può essere anche la sede di metastasi polmonari derivanti da tumori primitivi di altri organi (pancreas, rene, mammella e grosso intestino), la cui diagnosi può es sere effettuata grazie alla storia clinica del paziente e all' esame istologico. L'adenocarcinoma tende a metastatizzare con elevata frequenza (70-80%) ai linfonodi mediastinici, ai surreni, al fegato, alle ossa ed a livello cerebrale. Un suo sottotipo è rappresentato dall' **adenocarcinoma bronchioloalveolare** che deriva dalle cellule che tappezzano gli alveoli e che tende a diffondersi lungo le vie aeree.

Il **microcitoma (SCLC)** si sviluppa prevalentemente in sede bronchiale sottomu- cosa, ma, nonostante ciò, può esfoliare cellule maligne nel lume bronchiale rendendo attendibile, quanto quella istologica, la diagnosi citologica dell'escreato e del lavaggio bronchiale (90% di accuratezza). Al momento della diagnosi il SCLC è spesso disseminato e tende a metastatizzare ai linfonodi regionali, al midollo osseo, al fegato, al surrene e a livello cerebrale. Al momento la sua Inci denza è in via di diminuzione (15%) in Europa. Specialmente questo tumore si può presentare anche con una sintomatologia non dovuta alla presenza della malattia nel polmone ma alla produzione di sostanze simil-ormonali che determinano degli effetti caratteristici per ciascuna sostanza prodotta (sindromi paraneoplastiche).

Un istotipo particolarmente controverso è rappresentato dal **carcinoma a grandi cellule** e dalla sua variante **carcinoma neuroendocrino a grandi cellule (LCNEC)**. L'incidenza di questi tumori è pari circa al 5-% di tutti i NSCLC. Per molti aspetti il comportamento clinico del LCNEC è simile a quello del SCLC.

Prognosi particolarmente infausta hanno gli istotipi **sarcomatoide**, **intestinale** e **scarsamente differenziato,** mentre spesso i **carcinoidi** sono caratterizzati da un andamento indolente.

CARATTERIZZAZIONE BIOMOLECOLARE DEI TUMORI POLMONARI

Negli ultimi dieci anni sono state identificate numerose alterazioni molecolari nel NSCLC che condizionano la biologia del tumore, alcune delle quali rappresentano un target terapeutico per trattamenti a bersaglio molecolare, mentre altre potreb- bero rappresentarlo in futuro. In particolare, nell'adenocarcinoma polmonare sono state identificate mutazioni attivanti del gene K-RAS(20-30% dei casi), mutazioni attivanti del gene EGFR (10-15% dei pazienti caucasici e fino al 40% dei pazienti asiatici), riarrangiamenti del gene ALK (3-7% degli adenocarcinomi polmonari), riarran giamenti del gene ROS1(1-2% degli adenocarcinomi polmonari) riarran- giamenti del gene RET, mutazioni del gene BRAF, mutazioni od amplificazioni del gene HER2 o MET. Nei carcinomi squamosi sono state invece identificate altera- zioni a carico dei geni FGFR1,PI3KCA,PTEN,PDGFR e DDR2.

Attualmente in Italia sono approvati e rimborsati farmaci per il trattamento dei soli pazienti con mutazioni di EGFR e riarrangiamenti di ALK che si sono dimostrati nettamente superiori alla chemioterapia standard nei pazienti con malattia avanzata. Pertanto tutti i pazienti con tumore polmonare NSCLC in fase avanzata ad istotipo non squamoso dovrebbero essere testati sempre fin dalla diagnosi per EGFR ed ALK. Il test dovrebbe essere esteso anche a tutti i pazienti ad istotipo squamoso non fumatori, data l'alta incidenza di queste aberrazioni genetiche in questo sottogruppo.

Laddove possibile, una caratterizzazione biomolecolare più estesa può essere utile nell'identificare pazienti con alterazioni molecolari che potrebbero essere suscettibili di trattamento con farmaci a bersaglio molecolare nell'ambito di studi clinici .

A completamento della caratterizzazione biomolecolare, tutti i pazienti con tumore polmonare non microcitoma in fase avanzata devono essere testati al fine di valutare l'espressione della proteina PD-L1 sulle cellule neoplastiche. I pazienti con PD-L1 altamente espresso risultano essere particolarmente sensibili al tratta mento con immunoterapia. Nello specifico, per i pazienti con NSCLC in fase avan zata in cui il PD-L1 è espresso su una percentuale di cellule tumorali maggiore od uguale al 50%, indipendentemente dall'istotipo tumorale , l'immunoterapia con Pembrolizumab si è dimostrata superiore alla chemioterapia fin dalla I linea di trattamento, ed è attualmente approvata e rimborsata dal Sistema Sanitario Nazionale anche in Italia.

****

Agenti chimici e loro rapporto con la cancerogenesi.

Vengono qui riportate , come sarà meglio descritto in modo particare nel prossimo Nono Capitolo per ogni cancerogeno, le diverse sostanze chimiche (agenti e miscele di agenti) e i processi lavorativi sui quali si sono svolti studi sulla cancerogenicità.

****

Si ringrazia la IARC per la libertà di riportare qui gran parte delle informazioni tratte da fonti IARC.

Nel redigere questo paragrafo ho fatto più tentativi di come rappresentare meglio il problema prima di affrontare il Nono Capitolo dove i cancerogeni saranno descritti uno per uno. Ho iniziato ad aggiornare il relativo Capitolo del libro di cui sono co – autore insieme ad Alessandro Di Agostino e Carmine Melino " I tumori professionali " - Società Editrice Universo. Roma. 2000.

Poi mi sono interrotto. Infatti ho ritenuto che non ha alcun senso effettuare due resoconti: uno in forma tabellare ma per niente sintetica e per niente schematica come erano le Tabelle del Volume " I tumori profesionali " ed un ulteriore resoconto dove, nelle singole sezioni, ogni cancerogeno viene descritto in forma discorsiva. In concreto sarebbe una inutile ripetizione suscettibile di riportare errori di trascrizione e quindi creare confusione.

Oltretutto, se è vero che sono un cultore della materia delle malattie professionali e quindi dei tumori professionali, è anche vero che non sono né oncologo, né scienziato né svolgo attività di ricerca sul campo.

Poi, se ritengo di avere raggiunto una discreta consapevolezza nell'interpretare gli studi scientifici che stanno alla base delle Classificazioni dei Cancerogeni, è anche vero che non possiedo né l'autorità né l'autorevolezza per proporre una

Classificazione che non sia suffragata dai diversi Enti ed Istituzioni per la Ricerca sul Cancro e per la Classificazione dei cancerogeni. Quindi ritengo di dovere riportarmi doverosamente e per rispetto dei lettori a quanto stabilito dai sopraddetti Enti ed Istituzioni.

Seppure con la riserva, anche questa non mia ma del compianto Professor Renzo Tomatis, già Direttore per circa dieci anni della IARC – Agenzia Internazonale per la Ricerca sul Cancro, circa la non sempre assoluta estraneità di alcuni ricercatori da conflitti di interesse, trovo che il modello di studio proposto dalla IARC e la sua Classificazione sui Cancerogeni corrispondano molto bene alle aspettative di tutti. Dove ognuno poi potrà, soprattutto quando la valutazione effettuata dalla IARC risale a tempo addietro (*è cosa ovvia che la classificazione e riclassifiocazione dei cancerogeni non vengono effettuate dalla IARC tutti gli anni per tutti gli agenti ma seguendo un programma di ricerca*), alla luce di pubblicazioni asseverate dalla Comunità Scientifica, integrare le conoscenze secondo dati raccolti da altre fonti.

List of Classifications by cancer sites with *sufficient* or *limited evidence* in humans, Volumes 1 to 122[a] - IARC MONOGRAPHS - LIONE - FRANCIA		
Cancer site	Carcinogenic agents with *sufficient evidence* in humans	Agents with *limited evidence* in humans
Lip, oral cavity, and pharynx		
Lip		Hydrochlorothiazide Solar radiation
Oral cavity	Alcoholic beverages Betel quid with tobacco Betel quid without tobacco Human papillomavirus type 16 Tobacco, smokeless Tobacco smoking	Human papillomavirus type 18
Salivary gland	X-radiation, gamma-radiation	Radioiodines, including Iodine-131
Tonsil	Human papillomavirus type 16	
Pharynx	Alcoholic beverages Betel quid with tobacco Human papillomavirus type 16 Tobacco smoking	Asbestos (all forms) Printing processes Tobacco smoke, secondhand
Nasopharynx	Epstein-Barr virus Formaldehyde Salted fish, Chinese-style Tobacco smoking Wood dust	
Digestive tract, upper	Acetaldehyde associated with consumption of alcoholic beverages	
Digestive organs		
Oesophagus	Acetaldehyde associated with consumption of alcoholic beverages Alcoholic beverages Betel quid with tobacco Betel quid without tobacco Tobacco, smokeless Tobacco smoking X-radiation, gamma-radiation	Dry cleaning Pickled vegetables (traditional Asian) Rubber production industry Very hot beverages (squamous cell carcinoma)

List of Classifications by cancer sites with *sufficient* or *limited evidence* in humans, Volumes 1 to 122 [a]		
Cancer site	Carcinogenic agents with *sufficient evidence* in humans	Agents with *limited evidence* in humans
Stomach	*Helicobacter pylori* Rubber production industry Tobacco smoking X-radiation, gamma-radiation	Asbestos (all forms) Epstein-Barr virus Lead compounds, inorganic Nitrate or nitrite (ingested) under conditions that result in endogenous nitrosation Pickled vegetables (traditional Asian) Salted fish, Chinese-style Processed meat (consumption of)
Colon and rectum	Alcoholic beverages Tobacco smoking X-radiation, gamma-radiation Processed meat (consumption of)	Asbestos (all forms) *Schistosoma japonicum* Red meat (consumption of)
Anus	Human immunodeficiency virus type 1 Human papillomavirus type 16	Human papillomavirus types 18, 33
Liver and bile duct	Aflatoxins Alcoholic beverages *Clonorchis sinensis* 1,2-Dichloropropane Estrogen-progestogen contraceptives Hepatitis B virus Hepatitis C virus *Opisthorchis viverrini* Plutonium Thorium-232 and its decay products Tobacco smoking (in smokers and in smokers' children) Vinyl chloride	Androgenic (anabolic) steroids Arsenic and inorganic arsenic compounds Betel quid without tobacco DDT Dichloromethane (Methylene chloride) Human immunodeficiency virus type 1 *Schistosoma japonicum* Trichloroethylene X-radiation, gamma-radiation
Gall bladder	Thorium-232 and its decay products	
Pancreas	Tobacco, smokeless Tobacco smoking	Alcoholic beverages Thorium-232 and its decay products X-radiation, gamma-radiation Red meat (consumption of)

List of Classifications by cancer sites with *sufficient* or *limited evidence* in humans, Volumes 1 to 122 [a]		
Cancer site	Carcinogenic agents with *sufficient evidence* in humans	Agents with *limited evidence* in humans
Digestive tract, unspecified		Radioiodines, including Iodine-131
Respiratory organs		
Nasal cavity and paranasal sinus	Isopropyl alcohol production Leather dust Nickel compounds Radium-226 and its decay products Radium-228 and its decay products Tobacco smoking Wood dust	Carpentry and joinery Chromium(VI) compounds Formaldehyde Textile manufacturing
Larynx	Acid mists, strong inorganic Alcoholic beverages Asbestos (all forms) Tobacco smoking	Human papillomavirus type 16 Rubber production industry Sulfur mustard Tobacco smoke, secondhand

List of Classifications by cancer sites with *sufficient* or *limited evidence* in humans, Volumes 1 to 122 [a]

Cancer site	Carcinogenic agents with *sufficient evidence* in humans	Agents with *limited evidence* in humans
Lung	Acheson process, occupational exposures associated with Aluminum production Arsenic and inorganic arsenic compounds Asbestos (all forms) Beryllium and beryllium compounds Bis(chloromethyl)ether; chloromethyl methyl ether (technical grade) Cadmium and cadmium compounds Chromium(VI) compounds Coal, indoor emissions from household combustion Coal gasification Coal-tar pitch Coke production Engine exhaust, diesel Hematite mining (underground) Iron and steel founding MOPP (vincristine-prednisone-nitrogen mustard-procarbazine mixture) Nickel compounds Outdoor air pollution Painting Particulate matter in outdoor air pollution Plutonium Radon-222 and its decay products Rubber production industry Silica dust, crystalline Soot Sulfur mustard Tobacco smoke, secondhand Tobacco smoking Welding fumes X-radiation, gamma-radiation	Acid mists, strong inorganic Art glass, glass containers and pressed ware (manufacture of) Benzene Biomass fuel (primarily wood), indoor emissions from household combustion of Bitumens, occupational exposure to oxidized bitumens and their emissions during roofing Bitumens, occupational exposure to hard bitumens and their emissions during mastic asphalt work Carbon electrode manufacture *alpha*-Chlorinated toluenes and benzoyl chloride (combined exposures) Cobalt metal with tungsten carbide Creosotes Diazinon Fibrous silicon carbide Frying, emissions from high-temperature Hydrazine Insecticides, non-arsenical, occupational exposures in spraying and application Printing processes 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*para*-dioxin

List of Classifications by cancer sites with *sufficient* or *limited evidence* in humans, Volumes 1 to 122 [a]		
Cancer site	Carcinogenic agents with *sufficient evidence* in humans	Agents with *limited evidence* in humans
Bone, skin, and mesothelium, endothelium, and soft tissue		
Bone	Plutonium Radium-224 and its decay products Radium-226 and its decay products Radium-228 and its decay products X-radiation, gamma-radiation	Radioiodines, including Iodine-131
Skin (melanoma)	Solar radiation Ultraviolet-emitting tanning devices Polychlorinated biphenyls	
Skin (other malignant neoplasms)	Arsenic and inorganic arsenic compounds Azathioprine Coal-tar distillation Coal-tar pitch Cyclosporine Methoxsalen plus ultraviolet A Mineral oils, untreated or mildly treated Shale oils Solar radiation Soot X-radiation, gamma-radiation	Creosotes Human immunodeficiency virus type 1 Human papillomavirus types 5 and 8 (in patients with *epidermodysplasia verruciformis*) Hydrochlorothiazide Nitrogen mustard Petroleum refining, occupational exposures Ultraviolet-emitting tanning devices Merkel cell polyomavirus (MCV)
Mesothelium (pleura and peritoneum)	Asbestos (all forms) Erionite Fluoro-edenite Painting	
Endothelium (Kaposi sarcoma)	Human immunodeficiency virus type 1 Kaposi sarcoma herpes virus	
Soft tissue		Polychlorophenols or their sodium salts (combined exposures) Radioiodines, including iodine-131 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*para*-dioxin

List of Classifications by cancer sites with *sufficient* or *limited evidence* in humans, Volumes 1 to 122 [a]		
Cancer site	Carcinogenic agents with *sufficient evidence* in humans	Agents with *limited evidence* in humans
Breast and female genital organs		
Breast	Alcoholic beverages Diethylstilbestrol Estrogen-progestogen contraceptives Estrogen-progestogen menopausal therapy X-radiation, gamma-radiation	Dieldrin Digoxin Estrogen menopausal therapy Ethylene oxide Polychlorinated biphenyls Shiftwork that involves circadian disruption Tobacco smoking
Vulva	Human papillomavirus type 16	Human immunodeficiency virus type 1 Human papillomavirus types 18, 33
Vagina	Diethylstilbestrol (exposure in utero) Human papillomavirus type 16	Human immunodeficiency virus type 1
Uterine cervix	Diethylstilbestrol (exposure in utero) Estrogen-progestogen contraceptives Human immunodeficiency virus type 1 Human papillomavirus types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 Tobacco smoking	Human papillomavirus types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73, 82
Endometrium	Estrogen menopausal therapy Estrogen-progestogen menopausal therapy Tamoxifen	Diethylstilbestrol
Ovary	Asbestos (all forms) Estrogen menopausal therapy Tobacco smoking	Talc-based body powder (perineal use) X-radiation, gamma-radiation

List of Classifications by cancer sites with *sufficient* or *limited evidence* in humans, Volumes 1 to 122 [a]		
Cancer site	Carcinogenic agents with *sufficient evidence* in humans	Agents with *limited evidence* in humans
Male genital organs		
Penis	Human papillomavirus type 16	Human immunodeficiency virus type 1 Human papillomavirus type 18
Prostate		Androgenic (anabolic) steroids Arsenic and inorganic arsenic compounds Cadmium and cadmium compounds Malathion Rubber production industry Thorium-232 and its decay products X-radiation, gamma-radiation Red meat (consumption of)
Testis		DDT Diethylstilbestrol (exposure in utero) *N,N*-Dimethylformamide Perfluorooctanoic acid

List of Classifications by cancer sites with *sufficient* or *limited evidence* in humans, Volumes 1 to 122[a]		
Cancer site	Carcinogenic agents with *sufficient evidence* in humans	Agents with *limited evidence* in humans
Urinary tract		
Kidney	Tobacco smoking X-radiation, gamma-radiation Trichloroethylene	Arsenic and inorganic arsenic compounds Cadmium and cadmium compounds Perfluorooctanoic acid Printing processes Welding fumes
Renal pelvis and ureter	Aristolochic acid, plants containing Phenacetin Phenacetin, analgesic mixtures containing Tobacco smoking	Aristolochic acid
Urinary bladder	Aluminum production 4-Aminobiphenyl Arsenic and inorganic arsenic compounds Auramine production Benzidine Chlornaphazine Cyclophosphamide Magenta production 2-Naphthylamine Painting Rubber production industry *Schistosoma haematobium* Tobacco smoking *ortho*-Toluidine X-radiation, gamma-radiation	4-Chloro-*ortho*-toluidine Coal-tar pitch Dry cleaning Engine exhaust, diesel Hairdressers and barbers, occupational exposure 2-mercaptobenzothiazole Pioglitazone Printing processes Soot Textile manufacturing Tetrachloroethylene
Eye, brain, and central nervous system		
Eye	Human immunodeficiency virus type 1 Ultraviolet-emitting tanning devices Ultraviolet emissions from welding	Solar radiation
Brain and central nervous system	X-radiation, gamma-radiation	Radiofrequency electromagnetic fields (including from wireless phones)

List of Classifications by cancer sites with *sufficient* or *limited evidence* in humans, Volumes 1 to 122[a]		
Cancer site	Carcinogenic agents with *sufficient evidence* in humans	Agents with *limited evidence* in humans
Endocrine glands		
Thyroid	Radioiodines, including Iodine-131 X-radiation, gamma-radiation	

List of Classifications by cancer sites with *sufficient* or *limited evidence* in humans, Volumes 1 to 122 [a]		
Cancer site	Carcinogenic agents with *sufficient evidence* in humans	Agents with *limited evidence* in humans
Lymphoid, hematopoietic, and related tissue		

List of Classifications by cancer sites with *sufficient* or *limited evidence* in humans, Volumes 1 to 122 [a]

Cancer site	Carcinogenic agents with *sufficient evidence* in humans	Agents with *limited evidence* in humans
Leukaemia and/or lymphoma	Azathioprine Benzene[b] Busulfan 1,3-Butadiene Chlorambucil Cyclophosphamide Cyclosporine Epstein-Barr virus Etoposide with cisplatin and bleomycin Fission products, including Strontium-90 Formaldehyde *Helicobacter pylori* Hepatitis C virus Human immunodeficiency virus type 1 Human T-cell lymphotropic virus type 1 Kaposi sarcoma herpes virus Lindane Melphalan MOPP (vincristine-prednisone-nitrogen mustard-procarbazine mixture) Pentachlorophenol Phosphorus-32 Rubber production industry Semustine (methyl-CCNU) Thiotepa Thorium-232 and its decay products Tobacco smoking Treosulfan X-radiation, gamma-radiation	Benzene[b] Bischloroethyl nitrosourea (BCNU) Chloramphenicol DDT Diazinon Dichloromethane (Methylene chloride) Ethylene oxide Etoposide Glyphosate Hepatitis B virus Magnetic fields, extremely low frequency (childhood leukaemia) Malathion Mitoxantrone Nitrogen mustard Painting (childhood leukaemia from maternal exposure) Petroleum refining, occupational exposures Polychlorinated biphenyls Polychlorophenols or their sodium salts (combined exposures) Radioiodines, including Iodine-131 Radon-222 and its decay products Styrene Teniposide Trichloroethylene 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*para*-dioxin Tobacco smoking (childhood leukaemia in smokers' children) Malaria (caused by infection with *Plasmodium falciparum* in holoendemic areas)

List of Classifications by cancer sites with *sufficient* or *limited evidence* in humans, Volumes 1 to 122 [a]		
Cancer site	Carcinogenic agents with *sufficient evidence* in humans	Agents with *limited evidence* in humans
Multiple or unspecified sites		
Multiple sites (unspecified)	Cyclosporine Fission products, including strontium-90 X-radiation, gamma-radiation (exposure in utero)	Chlorophenoxy herbicides Plutonium
All cancer sites (combined)	2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*para*-dioxin	

[a] This table does not include factors not covered in the *IARC Monographs*, notably genetic traits, reproductive status, and some nutritional factors.

[b] For benzene, the evidence in humans is sufficient for acute non-lymphocytic leukaemia, including acute myeloid leukaemia; and the evidence in humans is limited for non-Hodgkin lymphoma, chronic lymphoid leukaemia, multiple myeloma, chronic myeloid leukaemia, and acute myeloid leukaemia in children

Adapted from Table 4 in Cogliano *et al.* (2011) available at: http://jnci.oxfordjournals.org/content/early/2011/12/11/jnci.djr483.short?rss=1

Last update: 29 June 2018

****

Termina questa parte della Classificazione dei cancerogeni, in cui si è preferito fare riferimento alla IARC (Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro con sede a Lione - Francia). Nel successivo Nono Capitolo riprenderò ciascun agente, miscela, circostanza di esposizione, fornendo notizie più dettagliate. Farò quindi riferimento in fondo a ciascun paragrafo a come l'agente, miscela e circostanza di esposizione viene classificata da altre Agenzie ed Istituzioni. Elencando nel successivo Nono Capitolo i vari agenti, cercherò di fornire delle linee di indiriizo circa lo studio della matrice lavorazione / mansione / esposizione / agente cancerogeno / tipo di neoplasia causato. Questo è un fatto importante, come si potrà verificare dalla lettura del Nono Capitolo. Un confronto poi tra le varie attività lavorative ed una visione di insieme è fondamentale in quanto in una medesima attività lavorativa il paziente - assicurato potrà imbattersi in più cancerogeni che possono avere il medesimo tropismo di organo, andando a determinare alterazioni a carico del DNA della medesima cellula e, a questo punto, ne deriva che – pur non facendo riferimento a Limiti di dose per ciascun cancerogeno - , la caratteristica chimica del cancerogeno, o di qualche prodotto derivato dal suo metabolismo, di poter costituire *addotti* con il DNA, oppure *fenomeni di metilazione,* o ancora *fenomeni ossidativi* può causare danni a più livelli del DNA, ed essere responsabile, pertanto, anche di una più precoce comparsa di cloni cellulari *trasformati*. Questo fatto dà la conferma che il Medico Valutatore, ai fini di pervenire ad una diagnosi medico – legale eziologica di tumore professionale, deve percorrere varie fasi, dove però l'anamnesi lavorativa circoscritta, anche poi suffragata da ulteriori elementi che danno fondamento scientifico (di certezza o di probabilità – lieve o media o elevata), è di importanza cruciale. Al riguardo, vi è da dire che alcuni agenti, come le ammine aromatiche cancerogene, il benzene, l'asbesto, etc., sono state in periodi diversi proibiti. Pertanto mentre ad una data epoca il lavoratore può essere stato esposto a cancerogeni, in altra epoca questo non è avvenuto. E questo è rilevante qualora il lavoratore abbia iniziato ad operare in un contesto lavorativo dove il cancerogeno non era più presente perché bandito dal suo commercio ed uso con norme di legge.

APPENDICE

1) Si ritiene utile riportare il dattiloscritto della registrazione di una udienza del Processo di Appello di Porto Marghera dove il carcinogeno imputato era il Cloruro di Vinile monome- ro. Si riporta quanto pronunziato dal Pubblico Ministero nella sua requisitoria. Nell'udienza, oltre ad evidenziarsi la cancerogenicità del Cloruro di Vinile mono mero che però diede adito ad opinioni divergenti anche in seno ai Consulenti Tecnici e di parte circa il tropismo di organo, si rileva la complessità del concetto di Valore Limite nei confronti della sicurezza assoluta dei lavoratori, e specialmente quando entrano in iscena agenti cancerogeni.

UDIENZA DEL 24 GIUGNO 2004

CORTE D'APPELLO DI VENEZIA
SEZIONE PENALE

Dott. Aliprandi Presidente

VERBALE DI UDIENZA REDATTO IN FORMA STENOTIPICA

PROCEDIMENTO PENALE N. 600/03 R.G.
A CARICO DI: CEFIS EUGENIO + ALTRI

Esito: Rinvio al 29 giugno 2004.

PRESIDENTE – L'udienza è aperta.

PUBBLICO MINISTERO – Abbiamo consegnato una copia dello schema della requisitoria, per tenere presente i vari capitoli.

PRESIDENTE – Bene, allora la parola al Pubblico Ministero.

PUBBLICO MINISTERO – Grazie, vengono proiettati anche i temi di questa discussione orale, come accennavo l'altro giorno. L'ultimo giorno sarà dedicato appunto alle responsabilità personali, dovrebbe essere il giorno 8 luglio a questo punto. Mentre martedì prossimo dovrò trattare delle patologie personali, che sono state contestate e quelle che si ritengono ancora valide all'interno del processo e oggi dovrei riprendere il tema lasciato martedì scorso, quello delle omissioni, ed in particolare riprendere dal capitolo numero sei. Il capitolo quinto si era concluso nella maniera che presento adesso, con quelle conclusioni, dicendo che in pratica non esisteva quel biennio miracoloso del '73/'74 individuato e indicato dal Tribunale in cui sarebbero stati risanati gli ambienti di lavoro a Porto Marghera, perché i documenti nati provano tutt'altro, facevo riferimento ai manuali operativi, e alle commesse che nel periodo in questione, scelto dal Tribunale, non ci sono assolutamente state, se non in misura veramente minimale e ininfluente ai fini degli abbattimenti dell'esposizione all'interno degli ambienti di lavoro. I timidi e lenti interventi aziendali, successivi alle scoperte di

Maltoni e allo scandalo Goodrich appunto dovevano comunque essere adottati ben prima, perché abbiamo parlato per la gran parte della scorsa udienza della normativa vigente dai primi anni ’50. Cominciavo già a fare riferimento ai miracolosi risultati del monitoraggio ambientale effettuato con pipettoni e poi con i gas cromatografi, tanto propagandati dall’azienda e utilizzati dal Tribunale, che però sono il frutto di misurazioni che sono tecnicamente del tutto inaffidabili e in contrasto con le modifiche impiantistiche che in realtà non sono mai stato effettuate. A questo proposito ci sono delle relazioni molto ampie, molto dettagliate ed approfondite dei consulenti tecnici del Pubblico Ministero, dei consulenti tecnici medicina democratica in atti e quindi mi limito in questo momento a delle precisazioni. Come ho già detto per il Tribunale il primo, presunto e miracoloso crollo delle concentrazioni si sarebbe verificato all’inizio del 1974 e il secondo crollo nei primi mesi del 1975 in collegamento con l’entrata in funzione dei gas cromatografi. Prima di vedere questi due periodi, questi due crolli, ritengo che sia importante chiarire quali fossero le condizioni ambientali nei reparti di lavoro e i limiti di concentrazione ammessi. Proietto allora le definizioni di quei limiti che incontreremo spesso durante questa requisitoria, durante gli interventi anche dei difensori, per illustrare sinteticamente le definizioni dei tre limiti principali, che sono stati individuati e utilizzati. Il primo limite MAC, ceiling, che è stato adottato ricordo subito per il CVM, è stato indicato dalla A.C.G.I.H., che è l’associazione americana degli industriali dal 1963 che era di 500 parti per milione, e c’è il contratto collettivo di lavoro per l’industria chimica italiano, il primo è del ‘69 e poi c’è anche quello del ‘72, che fanno riferimento a queste tabelle A.C.G.I.H. che spiegano di che cosa si tratta. Concetto in sintesi di limite MAC, di limite ceiiling, è che questa Indicazione C si riferisce ad un valore di punta che non dev’essere mai superato, tutti i valori rilevati nell’ambiente devono oscillare al di sotto del valore rilevato in tabella, ciò in effetti fa sì che la definizione C ceiling, assuma il significato di una concentrazione massima ammissibile in MAC. La seconda indicazione e il secondo concetto è quello di TLV, TWA, valore limite di soglia, media ponderata nel tempo, questa concentrazione riguarda una giornata tipica di lavoro di otto ore in una settimana lavorativa di 40 giorni, a cui si ritiene che quasi tutti i lavoratori possano essere sottoposti ripetutamente senza subire effetti negativi. Sottolineo quel: quasi tutti i lavoratori perché già questo limite indica che ci sono delle possibilità che, nonostante questo limite, dei lavoratori geneticamente o per suscettibilità individuale, possono comunque subire delle controindicazioni negative da un punto di vista di patologie di vario genere. Il terzo limite, è il TLV Stel, che è indicato come limite per breve tempo di esposizione, è indicato di che cosa si tratta nello schema che viene proiettato, e ci tengo a sottolineare soltanto un punto che ha una sua validità sempre che il livello di TLV, TWA precedente non venga comunque superato. Lascio ancora queste proiezioni sullo schermo per precisare alcune cose. Dicevo prima e lo ribadisco che dal 1963 e fino a tutto quantomeno il 1972 per A.C.G.I.H. c’era un limite ceiling di 500 PPM, che è un numero altissimo, le rilevazioni scientifiche l’hanno accertato e verificato un limite assurdo, e comunque un limite che non doveva mai essere superato in alcun momento, e per contro, vedremo come ancora per tutti gli anni ’70, all’interno del petrolchimico, con misurazioni di cui tecnicamente contestiamo l’efficacia, effettuate da Montedison con i pipettoni, vedremo che comunque questo limite era spesso superato. Quindi c’è una violazione continua e ripetuta di questo limite anche nel corso degli anni ’70. Secondo punto che faccio rilevare è che il limite adottato dall’A.C.G.I.H. poi nel ’72 era di 200 TWA, il concetto di TWA lo ripropongo per capire subito di che cosa si tratta. La sentenza, a pagina 396, riconosce un’esposizione media per quadristi e autoclavisti tra le 200 e le 499 parti per milione dal ‘65 al ’73, ciò significa che la sentenza stessa a pagina 396 parla di un superamento gravissimo e costante perché c’è

un'esposizione media tra i 200 e i 500 PPM fino a tutto il 1973, con tutto quello che questo significherà poi quando si tratterà di tirare le conclusioni. E faccio due esempi concreti, perché ad esempio in una commessa 724 del CV6, aperta nel febbraio del '74 e chiusa a maggio '75 si legge che in sala autoclavi il tasso di CVM raggiunge le 200 – 1000 parti per milione. Un altro esempio riguarda il nuovissimo nel '74 reparto CV24 dove l'operaio addetto al lavaggio delle autoclavi, 24 lavaggi al giorno, otto per turno, operava in concentrazioni di circa 2000 PPM per almeno venti minuti a lavaggio, e sappiamo sempre da commesse, come la 545, ce lo dice anche la sentenza a pagina 298, che dalle autoclavi del reparto CV24 uscivano ogni giorno, fino alla fine del '74, 400 chili di CVM al giorno e dal CV6 uscivano oltre 180 chilogrammi di CVM al giorno. Poi ovviamente di tutti questi numeri che è anche difficile ricordarli verrà fatta una memoria e consegnerò il testo scritto. Il fatto è che, stavo dicendo, fino alla fine del 1973 il problema principale nei reparti di produzione del CVM e PVC era quello di evitare la formazione di miscele esplosive aria e CVM, che si formano a concentrazioni superiori a 30.000 parti per milione. Questo non lo dico, perché confermato in sentenza, a pagina 396 e 397, e da tutti i testimoni anche d'origine aziendale, cito per tutti l'ingegner Cella e l'ingegner Bianchi, cito le commesse degli anni '74 e '75, iniziate anche nel '73 e finite nel '75, e queste commesse dicono tutti che l'obiettivo era quello di queste riduzioni, soltanto nel 1974, cioè con lo scoppio pubblico dello scandalo Goodrich, Montedison aveva stabilito nel settembre del '74 il termine per raggiungere nei posti di lavoro tassi di inquinamento inferiori a 50 parti per milione. Questo risulta da un verbale di riunione, che si è tenuta a Brindisi il 9 ottobre 1974 e non è un verbale di riunione insignificante o dettato da chissà quale resipiscenza di Montedison, questo proposito viene imposto da una disposizione del Ministero del Lavoro dell'aprile del 1974, che dice che viene fissato un limite provvisorio, vista la gravità della situazione e i morti del CVM, limite provvisorio di 50 parti per milione, limite non superabile, limite ceiling, è un MAC questo. Montedison stabilisce in questa riunione a Brindisi tra tutti gli stabilimento d'Italia dell'ottobre '74 di raggiungere nei posti di lavoro questo tasso inferiore a 50 PPM. Stabilisce, ma non ancora comincia ad eseguire e tantomeno completa di eseguire. Per questa prima fase rappresento una cronologia che prende in considerazione le concentrazioni di CVM misurata nelle sale autoclavi dei vari reparti e le modifiche impiantistiche che possono essere intervenute. Vediamo, partendo dal '63, il dato che riferivo per la A.C.G.I.H. sulle 500 PPM, nel '69 c'è il dato che viene fissato dal contratto nazionale FULC, Federchimici, nel '72 c'è quel limite TWA di 200 PPM, che viene confermato a tutti, è pacifico, risulta anche in sentenza, nel '73 la concentrazione di diverse centinaia di PPM come ci dicono i documenti e in qualche situazione sicuramente anche di migliaia, come vedremo tra poco da alcuni documenti. Nel gennaio '74 vengono comunicati pubblicamente i casi angiosarcoma, la Goodrich degli Stati Uniti, e scoppia lo scandalo Goodrich, operai nella fabbrica di (Louis Ville) nel Kentuki che muoiono per angiosarcoma del fegato; nel marzo del '74 OSHA, un organismo pubblico che dipende dal Ministero del Lavoro statunitense abbassa il TLV massimo da 500 a 50 PPM come standard temporaneo di emergenza e un mese dopo c'è questa direttiva del Ministero del Lavoro che indica questo limite istantaneo di 50 PPM. In contemporanea invece Montedison inizia a misurare la concentrazione nelle sale come media su otto ore con i pipettoni, la media taglia i picchi di concentrazione, picchi che vengono spesso superati, picchi ai quali spesso si arriva, e i risultati di questi pipettoni sono i seguenti: CV6 23 PPM, CV14 18 PPM e CV 24 5,4 PPM, da concentrazioni sull'ordine del migliaio si passa a decine secondo i bollettini di Montedison. E vedremo, come ho già indicato la volta scorsa, che in questo periodo non ci sono interventi impiantistici rilevanti che possano giustificare questa riduzione. Ma voglio per un momento quasi per finta mettermi nella

situazione di Montedison, voglio provare a dare per buoni questi bollettini, e si può vedere subito allora come essi stessi diano prova che Montedison da una parte continuava a violare la legge sui limiti, perché supera spesso i 500 e i 50 PPM fissati come limite nell'aprile del '74, e danno la prova di come tra il '70 e il '74 non ci sia stato alcun sostanziale e importante cambiamento, come il biennio dei miracoli non abbia comunque sanato la situazione. Ripeto, sono controlli fatti con i pipettoni e fatte salve tutte le critiche, che dirò tra poco sui pipettoni e sulla incompletezza dei loro dati, perché i pipettoni sottostimano quantomeno, quantomeno del 50% i rilevamenti in ambiente. E allora proietto per alcuni reparti, i principali, alcune indicazioni, alcuni bollettini di analisi che sono nei faldoni della Montedison, e parto dal reparto CV14 e CV16, facendo un confronto tra un bollettino del 1970 e alcuni dati del 1974. Il primo bollettino del 1970 lo indico anche per un altro motivo, perché nel dicembre del 1970, possiamo vederlo dalla terza pagina di questo bollettino, si vede che il richiedente il servizio medico non è casuale, perché subito in quel periodo nel '70 c'era il Convegno di Youston nel corso del quale c'era stato l'intervento del professor Viola che aveva parlato del CVM come cancerogeno, maggio del '70, come dicevo l'altro giorno. Nel dicembre del '70 il servizio medico chiede questa valutazione, questa concentrazione all'interno delle autoclavi del CV14 e CV16 con i pipettoni, ripeto. E vediamo nella sala autoclavi nel '70, torniamo al primo foglio, vediamo quali siano i risultati, vediamo che spesso vengono superati questi limiti dei 50 PPM, ma vediamo che nelle fasi del degasaggio, nella zona degli operatori si arriva a 5.500, 6.000 PPM di CVM. Se possiamo centrarci su questi dati, 5.500 e 6.000 PPM, che si vedono di molto al di sopra di qualsiasi limite, e comunque i limiti sono 330, 330, 250, eccetera. Nell'ultima pagina ancora si vede come venisse indicato proprio che i valori limite di concentrazione per il CVM sono di 500 PPM, acetato di vinile monomero e AVM, è un limite di 10 PPM. 500 lo sapevano tutti benissimo, che il valore limite era questo 500 PPM, e qui vediamo documentalmente un superamento amplissimo di questi dati. Ma andiamo al '74 nello stesso reparto, sempre per le sale autoclavi, '74 cominciamo da un dato del marzo del '74 per il CV14 e CV16, quattro anni dopo, e noi vediamo dai risultati ottenuti quali sono i dati, siamo ancora ampiamente sopra i 50, i 100, in tanti momenti e in tante situazioni, questo siamo ancora a marzo, prima dell'intervento, della disposizione dell'Ispettorato Centrale, che dà delle indicazioni sulle limitazioni. Successivamente andiamo all'ultimo foglio di queste concentrazioni ambientali, quello che riguarda sempre la sala autoclavi, siamo nel maggio del '74, vediamo l'ultimo foglio, nella zona dei serbatoi slarghi per esempio, dove ci sono dei campionamenti, la lettura del livello, l'arrivo del prodotto, vediamo che siamo ancora a livello di migliaia, e siamo di molto al di sopra del limite di 50 PPM, fissato dal Ministero, e tra l'altro anche nelle situazioni precedenti, nel foglio precedente vediamo al carico degli additivi ci sono 55 PPM, 323 al momento della pulizia delle autoclavi, 62, 60 PPM. Ma è importante ancora soprattutto questo ultimo foglio, nella zona dei serbatoi, dove ci sono gli operai che lavorano, questo 1.715 e spesso viene superato il 50. Andiamo ad un altro dato, sempre del CV16 del luglio del '74, e vediamo sempre con il sistema dei pipettoni quali sono i rilievi, e i risultati ottenuti. Viene indicato dalla stessa azienda sotto il valore MAC di 50 PPM, dato ovviamente pacifico e noto per tutti, e con quel dato sotto in nota, vediamo tutti i dati sono di molto superiori a quei 50 PPM. Quindi tra quel '70 e il '74 non abbiamo sicuramente grandi modifiche, nonostante l'intervento dei pipettoni, nonostante il limite dei pipettoni che conosciamo. Andiamo ad un altro reparto, al CV6, facciamo un confronto analogo, prendiamo un bollettino del 1970, gli accertamenti sempre con i pipettoni, effettuati nella sala autoclavi, e vediamo quali sono le indicazioni, viene indicato a destra il limite di 500 PPM, il solito, e poi vediamo cosa succede alle autoclavi durante il lavaggio con acqua, sia al primo piano, sia a

quota terra, con superamenti 340, 300, 200 all'incirca le situazioni che avevamo rilevato al CV14 e CV16. Se passiamo ora sempre per il CV6 a risultati e a dati del maggio del '74, in analogia a quello che abbiamo fatto prima per l'altro reparto, vediamo che risultati vengono fuori sempre alla sala autoclavi, al posto operatore e al piano terra e all'interno delle autoclavi in occasione della raschiatura per la pulizia. Vediamo ancora parte un 2.040 che viene superato il limite dei 50 PPM, come MAC: 308, 106, 271, 94, 500, queste sono tutte violazioni precise di legge, addirittura di un MAC, addirittura di un limite posto con tutto quello che peraltro abbiamo detto sui limiti nel corso della precedente udienza. Se andiamo al foglio successivo, sempre per quello che riguarda i serbatoi del lattice, vediamo ancora i risultati: 70 e 150 PPM quindi superamenti e quindi violazioni ancora di quel MAC. Facciamo un salto a dicembre del 1974, nel dicembre del '74 in fondo alla tabella viene ancora scritto MAC 50 PPM e su questo prelievo della durata di otto ore con tutti i limiti, ripeto, e continuerò a ripetere che dirò sui pipettoni, su queste durate, accertamenti medi, vediamo che abbiamo superati notevolissimi di quelle MAC dei 50 PPM perché siamo a 1.745, 355, 52 e 50, tutte violazioni di legge, e il discorso potrebbe continuare, ma passo ad un altro bollettino del luglio del '74 in cui, dopo l'indicazione ancora una volta dei 50 PPM come MAC, vediamo quali sono i risultati al centro sala autoclavi, pianoterra, vediamo che qui i superamenti ci sono praticamente in tutte le situazioni di rilevamento. E dico ancora prelievi durata media otto ore, per otto ore c'è questa situazione. Passiamo ad un'altra situazione, del luglio del '76, sempre per questo reparto CV6, vediamo ancora cosa succede. Perché vediamo sempre con il sistema dei pipettoni quali sono i risultati ottenuti durante il controllo. Si parla ancora di migliaia di PPM nelle varie posizioni controllate dalla 140/3 in poi: 2.880, 1.470, eccetera, sono tutti dati che superano ampiamente per questa parte il migliaio, e siamo già nel 1976. L'ultimo reparto e poi continuo oltre, è il reparto per così dire nuovo, appena entrato in funzione, il CV24 quindi non abbiamo dati del 1970 e allora cominciamo a vedere di questo reparto nuovo, che cosa succede, che rilevamenti abbiamo nel luglio del 1973, sulle varie situazioni dei serbatoi, i posti degli operatori e autoclavi, e vediamo ancora, nonostante questa situazione dei 500 PPM nel '73, abbiamo superamenti amplissimi nel nuovo impianto, vuol dire che questi impianti non erano stati creati neanche per tenere conto delle situazioni dei limiti dei 500 PPM fissati dall'OSHA dal 1963 perché vediamo 1.500, 1.700, 2.400, 5.600, 8.300. Se continuiamo nel foglio successivo vediamo che ci sono dei dati in certe situazioni ancora analoghi: 1.400, 2.300. Andiamo al maggio del 1974, un anno dopo per questo reparto, con i controlli che vengono fatti con il sistema delle medie e vediamo che c'è ancora, nonostante tutto, un rilevamento di 1.700 PPM, di 164, di 145 BPM, che cosa significa? Sulle otto ore abbiamo ancora questi amplissimi superamenti di quel limite MAC che era di 50 PPM. Un altro dato ancora sul reparto CV24 e andiamo ad ottobre del '74 e troviamo ancora dei superamenti superiori ai 50 PPM, vediamo il primo dato, quello superiore a 50 PPM: 6.000 PPM, 53 PPM. Andiamo avanti, nel foglio successivo troviamo ancora 200 PPM, 125, 5.300 PPM, ben oltre i limiti consentiti, 5.300 PPM, siamo nel '74, durata controllo è importante vediamo da una parte cinquanta minuti, dall'altra quarantacinque, dall'altra nove minuti. Nel foglio successivo per 50 minuti si fa un controllo, si trova questa media di 111 BPM, cinquanta minuti e cinquanta primi, poi trenta minuti 290 PPM, quaranta primi 300 PPM. Ancora il CV24 reparto nuovissimo nel 1976, troviamo ancora dati altissimi: 3.306 PPM, 1.300 PPM, 2.900, 4.700, eccetera, si continuano a violare le norme. E tra l'altro, voglio dire soltanto questo e poi continuo nel discorso che ho fatto, sono indicazioni che ho fornito basandomi sui dati che la sentenza riconosce come invece dati buoni e accettabili in una situazione che è ormai sanata. Veniamo allora alla situazione di questi miracolosi pipettoni, fino ad aprile del 1974, e ce lo dicono i consulenti di

Montedison, Bellucco e Pozzoli, le rilevazioni di concentrazione erano istantanee quasi per la maggior parte, nel senso che venivano effettuati dei controlli e si verificava che cosa succedeva in un certo momento, poi ad un certo punto quando viene indicato il limite massimo di TLV di 50 PPM dal Ministero, Montedison decide di introdurre un metodo di misurazione della media su otto ore, questo ce lo dicono i consulenti di Montedison. E lo scopo è evidente, non ce lo dicono ovviamente i consulenti di Montedison, ma lo dico io. Lo scopo è quello di evitare le misurazioni istantanee, tagliando le punte di concentrazione, e questo già indica quale sia l'atteggiamento dell'azienda nei confronti della tutela momento per momento della salute dei lavoratori. I pipettoni che cosa sono? Proietto un'immagine solo per far capire di che cosa si tratta: sono una specie di bottiglia, inizialmente vengono messi sottovuoto e poi vengono aperti nella zona del prelievo, che quindi questo comincia ad essere prelievo istantaneo quasi, solo in seguito, dicevo, che vengono utilizzati per prelievi della durata di parecchie ore, nel senso che vengono riempiti con litro di acqua, che viene fatta sgocciolare, sino al completo svuotamento, aprendo i rubinetti superiore e inferiore, queste indicazioni ce le fornisce anche la sentenza a pagina 390. In questa maniera la bottiglia si riempiva con l'acqua del reparto che poi veniva utilizzata. Ma è chiaro, e questo il Tribunale me lo considera, che se ci vuole solubile in acqua, questa se ne porta via parecchia di acqua, quando sgocciola. Ora, sulla base della stessa scheda di Montedison del '76 viene indicato che a 25 gradi c'è una solubilità di 1,1 milligrammo per litro, non vi sto a tediare con i calcoli, che farò nella memoria che presenterò. Ma da questo calcolo viene fuori, anche sulla base di una Enciclopedia della Chimica, la ULMAN del 1967, viene fuori che le concentrazioni di CVM in aria si dimezzano se la sostanza resta a contatto per due ore con l'acqua, a questo aggiungiamo quello che ha detto la stessa Montedison nella verifica della commessa 542. Montedison letteralmente dice: "Il contenuto di CVM nelle acque da trattare è risultato essere tra le 700 e le 1.200 parti per milione, anziché 400 PPM previste prima della messa a punto del metodo di analisi". Questa relazione tecnica è del gennaio del '74 e si parla di 400 PPM, la verifica è del '75. In pratica questa nota conferma che il metodo di analisi del CVM usato da Montedison ne sottostimava fortemente la concentrazione, rilevando tra la metà e un terzo del reale. Ma anche considerando che le analisi potevano sottostimare i dati, il calo dalle migliaia alle decine di PPM senza interventi impiantistici resta ancora incredibile ed inspiegabile. Alla luce di queste considerazioni si può allora valutare quanto viene sostenuto a pagina 1.030 della sentenza, lì dove si dice che nei reparti di polimerizzazione, quelli a maggior rischio: CV6, 14, 16 e 24 nel periodo intercorrente tra aprile '74 e la fine del '75 sono state seguite 5.351 determinazioni mediante pipettoni. Continua la sentenza dicendo: "I valori medi mensili di concentrazione del CVM sono inferiori 50 parti per milione in tutti i periodi di tale arco temporale, e tendono ad una progressiva diminuzione tanto da raggiungere nei primi mesi del '75 valori inferiori a 5 PPM". Non è vero, semplicemente non è vero, è sbagliata, è errata questa affermazione, perché secondo una rilevazione della stessa azienda, che produco del servizio CSQ del gennaio del '75, slide 6, relativa ai reparti di polimerizzazione per il 1974 si vede una tabella, dalla tabella n. 1 si rileva che per il CV6, così viene scritto, viene detto e si vede, un elevato tasso di inquinamento atmosferico al pianoterra, e si vede che 19 rilevamenti su 39 sono comunque già superiori ai 50 PPM. La tabella n. 1, questa tabella, riguarda le concentrazioni misurate in sala autoclavi del CV6 al primo piano tra i mesi di aprile e dicembre, come vediamo, che è un documento depositato tra la documentazione Montedison di A102, e si vede tra aprile e dicembre valori medi intorno alle 25 PPM, ma riguardo a questa tabella anche il pianoterra, è l'ultima colonna a destra, per il solo mese di luglio, qui il valore medio mensile risulta di 54,7 PPM. Le analisi in questa zona non sono più state ripetute, o almeno non sono disponibili,

nessuno ce le ha consegnate, e nessuno ce la ha fatto provare, ricordo come documentazione sia anche sparita durante le indagini preliminari, fatto sta che questo è un dato che smentisce documentalmente e decisamente quanto aveva scritto il Tribunale a pagina 1.030. Allora il primo miracoloso calo delle concentrazioni, miracoloso perché indipendentemente da interventi impiantistici, riguarda innanzitutto solo i primi piani delle sale autoclavi, delle altre zone di lavoro non si sa nulla fino al secondo miracolo, che per queste zone, primo miracolo, che è dovuto ai gas cromatografi, come vedremo dopo. Allora devo sottolineare inoltre che la direttiva del Ministero del Lavoro, di cui parlavo prima, dell'aprile del '74 indicava questo limite istantaneo e per contro la sentenza, anche in questo punto e in tutti i punti si riferisce chiaramente ad un livello medio mensile, e non si sa perché, perché se il Ministero pone questo limite istantaneo, non si sa perché bisogna parlare di livello medio mensile, che non c'è in alcuna prescrizione, ma questo livello mensile medio è fissato da Montedison, secondo il verbale che è indicato nella riunione che ho indicato prima. E questa media viene indicata da Montedison per raggiungere nei posti di lavoro tassi di inquinamento inferiori a 50 PPM, termine peraltro poi superato da nuovi limiti OSHA perché l'OSHA ad un certo punto scende ad una parte per milione nel corso di quello stesso anno 1974 e inizio del 1975, come vedremo parlando di una sentenza statunitense tra poco. Peraltro nei bollettini di analisi l'azienda non parla di medie mensili, infatti in essi si confermano i dati con il MAC 50 PPM come abbiamo mostrato prima in cui sei rilevazioni in sala autoclavi indicano le seguenti concentrazioni, proiettiamo la slide 7: 1.200, 300, 90, 250, 200 PPM in aperta e illegale violazione del limite fissato dal Ministero, ma di questa violazione il Tribunale, pur conoscendola, non si cura assolutamente. Secondo la relazione di Montedison, che ho citato poco fa del gennaio '75, tra aprile e dicembre del '74 al CV6 ci sono state 48 rilevazioni di otto ore superiori a 50 PPM, relazione di otto ore TWA, 20 al CV14, 17 al CV6, 16/1, 4 al CV16/2. Tornando allora al discorso dei pipettoni che iniziavo a fare poco fa devo precisare in più che il calcolo effettuato - verrà meglio rappresentato nella memoria - dimostra che il 50% del CVM presente in aria in condizione stazionaria si trasferisce nell'acqua, e questo significa che la rilevazione della concentrazione media di CVM era fortemente alterata dal sistema di campionamento con il pipettone, ma in più i pipettoni hanno anche degli altri problemi tecnici. Il liquido impiegato per questa misurazione abbiamo detto che non deve ovviamente reagire con gli inquinanti presenti nell'aria campionata, come non deve discioglierne in quantità apprezzabili, però per sfortuna il solo liquido che soddisfa con certezza queste due condizioni nella stragrande maggioranza dei casi è il mercurio, il cui uso è improponibile per i noti problemi di tossicità, oltre che per il costo e il suo peso specifico. Per questo motivo il prelievo per spostamento di liquido, come veniva fatto con il pipettone sulle otto ore, risulta di scarsa applicabilità, e nonostante queste caratteristiche fossero ben note ai tecnici, ai dirigenti della società, ben note a tutti, tecnici di tutto il mondo, al Petrolchimico si è utilizzato questo metodo per il campionamento medio, addirittura su periodi di otto ore, usando come liquido l'aria distillata, in cui notoriamente il CVM è solubile, come sanno e hanno scritto i consulenti tra cui il professor Foraboschi. Si può facilmente capire che l'adozione di questo metodo di prelievo per spostamento di liquido ha fornito dei dati di concentrazione media totalmente inaffidabili. Si trattava quindi di un sistema di campionamento che sottostimava fortemente il reale inquinamento di CVM negli ambienti di lavoro. Inoltre, adottare un sistema di campionamento che determina concentrazioni medie sulle otto ore non consente di verificare se sono rispettati i limiti ammissibili di esposizione al CVM, che prevedevano, come dicevo fin dal '63, quel valore limite siling di 500 PPM, cioè non superabile in nessun caso, nemmeno per brevi periodi, e per la loro verifica erano indicati campionamenti di durata massima di 15 minuti. Si osserva allora che ai fini

della verifica, del rispetto dei limiti siling per il CVM non erano e non sono altresì utilizzabili nemmeno i cosiddetti campionatori personali, in quanto anch'essi determinano unicamente le concentrazioni medie su medi o lunghi periodi, ne consegue che tutti i controlli analitici, eseguiti negli ambienti di lavoro, singolarmente e separatamente tra loro con l'utilizzo di questi sistemi di rilevazione non erano singolarmente adeguati per la verifica del rispetto delle soglie di esposizione massima e consentite, e a tal fine non ha alcun senso il calcolo di concentrazioni medie e giornaliere, e tantomeno di medie mensili e tantomeno di medie annuali. Ma l'incongruità del sistema di campionamento non basta certo a spiegare il divario tra le reali concentrazioni di CVM in sala autoclavi e quelle dichiarate. Che i dati di concentrazione dichiarati da Montedison per il '74 fossero assolutamente falsi lo dicono l'azienda stessa e i consulenti della difesa perché risulta dai documenti. Il piano di risanamento della Montedison, aggiornamento n. 1 del 15 maggio del '74, pagina 950 in atti, che adesso proietto, indica le seguenti situazioni da risolvere ad esempio al CV6, si indicano le situazioni da adeguare, e si indicano in questo aggiornamento del maggio del '74 quali erano le situazioni nelle varie posizioni. E vediamo come si parli di inquinamento di 290 PPM, tra i 200 e i 900 PPM, tra i 50 e i 600 PPM, tra i 170 e i 400 PPM; le autorizzazioni per questi interventi sono del 15 gennaio '74, e anche per il consulente della difesa, professor Foraboschi, il tasso di inquinamento nel periodo '70/'74, come accennavo poco fa, era tra i 200 e i 2.000 PPM. Per contro, le rilevazioni con il pipettone fornisconо, secondo il professor Bellucco, consulente della difesa, concentrazioni di CVM medie mensili di 23 PPM per i mesi di aprile e maggio '74, lo stesso periodo del primo aggiornamento del piano di risanamento che è ancora sullo schermo. Ed è un momento in cui nessuno degli interventi previsti dal piano era concluso, e solo due erano appena iniziati, questa è la dimostrazione documentale e inconfutabile che i dati di concentrazione forniti dall'azienda non rispecchiavano assolutamente le reali condizioni dei reparti, e questa circostanza dev'essere considerata di estrema gravità se si rileva che ormai da anni, come dicevo l'altro giorno, la tossicità e a un certo punto la cancerogeinicità del CVM erano sicuramente note all'azienda Montedison. Passo al secondo crollo miracoloso, sempre definisco delle concentrazioni e dell'epoca dei gas cromatografi. Presento innanzitutto una cronologia che riguarda i reparti, il primo riguarda il CV24, nel luglio del '74 entra in funzione il gas cromatografo, la concentrazione per l'azienda è di 4,07 PPM, nell'ottobre del '74 OSHA fissa il TWA di otto ore a una parte per milione, il TLV a 15 minuti a 5 PPM, c'è questa modifica, dopo OSHA torna ancora più indietro nel '75. Dicembre '74: entra in funzione a CV24 la prima modifica rilevante: la bonifica delle autoclavi con vapore prima delle operazioni di pulizia, commessa 545. Quindi vediamo questo sfasamento temporale, per il CV14 e 16 e per il CV6 la situazione è analoga, vediamo che nel marzo del '75 entrano in funzione i gas cromatografi a CV6, CV14 e 16 e le concentrazioni cambiano ordine di grandezza, dalle decine passano all'unità. Si vede proiettato nello schermo quali sono le situazioni e le quote a boccaporti per il CV6, per il CV14 e per il CV16. Nell'aprile del '75, come accennavo, dopo una proroga entra in vigore il limite OSHA per il TWA ad 1 PPM, quindi l'indicazione che fornivo prima, c'è questo limite dell'OSHA dei 500 PPM, della A.C.G.I.H. del 1963, poi l'OSHA quando interviene fissa questo limite nel '74, e dopo la proroga nell'aprile del '75 si passa a questo limite per OSHA di 1 PPM. La prima modifica al CV6 entra in funzione nel maggio del 1975, che è il sistema di filtrazione del germe, una nota interna, che proietto, è lo slide 10, dichiara che le perdite – andiamo sul terzo foglio di questa nota – dove risulta che c'è la chiusura della commessa, come si vede dal primo voglio in fondo al 20 ottobre '76, viene scritto: la commessa può essere chiusa, riguarda il CV6; in fondo su questa nota, terzo foglio, si parla di questa sostituzione valvole e tenuta, reparto CV6 e viene scritto le valvole

attualmente montate sui circuiti non danno garanzia di perfetta tenuta, lo stesso dicasi per le tenute sulle autoclavi e sulle pompe per il lattice, il germe e sui compressori del CVM e gas di recupero, quindi non tiene niente praticamente. Si è constatato che tali perdite sono determinanti nell'innalzare il valore medio di CVM nell'ambiente di lavoro ai valori di circa 10, 15 PPM e sono la causa del verificarsi di punte di inquinamento superiori alle 50 PPM, qui siamo a chiusura '76 della commessa. La nota sotto dice: solo dopo la realizzazione delle sostituzioni previste nella presente richiesta sarà possibile valutare se il livello di CVM raggiunto nei posti di lavoro sarà sufficiente da permettere di mantenere in marcia il reparto. È gravissima questa dichiarazione, qui non sanno ancora, nonostante gli interventi, nonostante questa situazione, cosa succederà, dice: aspettiamo e vediamo se possiamo tenerli in marcia. Tant'è vero che tutti, e vedremo i documenti questa stessa mattinata, chiederanno la chiusura di questo CV6. Torno alla cronologia indicata prima, ovviamente questi documenti verranno tutti consegnati e allegati, e sono già tutti agli atti. Giugno '75 entra in funzione la prima modifica significativa al CV14: lo spurgo con il vapore delle autoclavi. In sintesi presunti, impossibili e clamorosi cali di concentrazione sono collegati alle modifiche normative di monitoraggio, non certo alla entrata in funzione di interventi impiantistici, vediamo un attimo a un certo punto quando entra nel sistema multiterminale con il gas cromatografo, quando entra in funzione; negli anni che ho indicato in cronologia, '74 CV24 e '75 per gli altri due reparti. Faccio un rinvio sul funzionamento a quello che hanno detto i consulenti e a quello che ha detto Anche il Tribunale, perché sul funzionamento del gas cromatografo non ci sono di per sé discussioni, se non su punti specifici, e comunque faccio rinvio perché la descrizione più autorevole delle caratteristiche tecniche, delle modalità d'uso del sistema di rilevazione, installato da Montedison appunto in questi anni, '74/'75, con le caratteristiche delle finalità dell'installazione e soprattutto le prestazioni che il sistema poteva fornire possono essere indicate e descritte dalla persona che ha fornito questi gas cromatografi, che è sicuramente la persona più indicata, e che è il dottor Vittorio Alongi, che è un teste chiamato dalla difesa, la quale ad un certo punto, viste le dichiarazioni che aveva reso al Pubblico Ministero, che erano state depositate per la difesa, aveva rinunciato al teste Vittorio Alongi, ma il Pubblico Ministero si era opposto e quindi Vittorio Alongi è stato sentito il 20 aprile del 2000. E Vittorio Alongi ha smentito completamente, non solo Montedison ma anche quello che ha detto il Tribunale, perché in sintesi vi dico cos'ha riferito il fornitore dei gas cromatografi, dice innanzitutto che il sistema fornito dalla Carlo Erba, che fa parte in senso ampio del Gruppo Montedison, dalla Carlo Erba a Montedison, consisteva in un gas cromatografo con una sensibilità inferiore alle trenta parti per milione, dice letteralmente Alongi: "In quel momento quegli strumenti consentivano di misurare concentrazioni in atmosfera di CVM tra lo 0,3, e 0,2 e 0,3 parti per milione sino a 25, 30 parti per milione. Dopodiché si verificavano delle alinearità nella risposta – così le chiama - per cui - e questo infatti era il punto debole del sistema di monitoraggio - non consentiva quella tecnologia con i sistemi di rilevazione di vedere concentrazioni superiori, in quanto il segnale tendeva a saturarsi". Importante ancora perché conclude sul punto: "Negli anni '80 sicuramente c'erano ancora queste problematiche", è fondamentale questo dato, hanno instaurato un sistema che non funziunava per quella situazione, perché non rilevava queste punte, queste situazioni eccessive, c'era una saturazione del sistema. E ricordiamo che i primi contatti con Montedison di Alongi sono del '73, e che in pochissimi mesi il sistema viene montato, da quando Montedison dà l'incarico in pochissimi mesi, tre o quattro mesi il sistema entra in funzione, ed era un sistema che peraltro già esisteva dagli anni '60 e l'azienda aveva l'obbligo di legge, come dicevo l'altro ieri, di intervenire con dei controlli comunque sulle situazioni e le esposizioni lavorative, quantomeno dagli anni

‘50, ma aggiungo anche un’altra cosa, che c’era un altro strumento, del quale parleremo tra poco, che era lo spettrometro di massa, che già esisteva in azienda, molto più preciso, molto più indicato per misurare queste situazioni di esposizione, solo che l’azienda, siccome costava, lo usava soltanto a fini produttivi, non per tutelare il lavoratore, non per contare quant’era elevata l’esposizione dei lavoratori, e quanto spettrometro consentiva controlli immediati, precisi, completi e puntuali. E queste linee multiterminali invece vennero proposte ed eseguite da Montedison. Lo scopo - e le dice sempre lo stesso Alongi - era di coprire una zona per individuare le fughe del CVM, e continua sempre Alongi – sintetizzo questi concetti ma è chiarissimo il suo discorso - il sistema non poteva servire per valutare l’esposizione degli operatori, se un sistema di controllo dell’esposizione doveva avere un fine era quello di valutare l’esposizione dei lavoratori, e questo sistema non era in grado di farlo, lo dice il fornitore stesso. Poi c’è un problema, come sappiamo, relativo alle campanelle. Che sono le campanelle? Sono praticamente le prese d’aria nei reparti, nei singoli punti dei reparti in cui viene presa, viene attirata dentro l’aria con le concentrazioni di inquinante che ci può essere, Che può essere CVM, può essere un’altra sostanza, e queste varie prese - ci dice Alongi - che dovevano avere una portata uguale, perché è chiaro che se c’è una presa in una certa parte del reparto che tira cento e l’altra tira cinque, non è omogeneo, e viene fuori una media che è completamente sconclusionata, quindi è fondamentale che su queste campanelle ci siano questi che vengono chiamati rottametri, flussimetri per consentire la portata uguale. E questi rottametri non sono stati installati negli anni ‘70, non glieli hanno chiesti, questi rottametri sono stati installati solo nel reparto autoclavi, in zona boccaporti, e non in tutte i reparti, come ci dice lo stesso tecnico d’azienda, il signor Capodaglio, all’udienza del 14 marzo del 2000, e come risulta peraltro pacificamente dalla documentazione in atti. E allora il primo gas cromatografo ordinato alla fine del ‘73, come diceva Alongi, quindi l’attività di studio preliminare si colloca a metà del ‘73, in pratica Alongi, dicevo, smentisce tutte le seguenti affermazioni della sentenza, il sistema può essere usato per calcolare l’esposizione degli operatori, e non è vero, l’estensione a più campanelle serviva per ampliare la zona di controllo delle fughe, e non è vero, perché per fughe in quel momento si intendevano concentrazioni di elevatissime, come abbiamo visto, dell’ordine delle migliaia di PPM, e il sistema non è in grado di controllare. Altra affermazione della sentenza, che è smentita, il campionamento non era rappresentativo nemmeno della concentrazione media, perché i meccanismi di regolazione della portata, presso le singole bocchette, le singole campanelle, questi rottametri, sono stati inseriti solo dopo l’’80, solo in poche autoclavi e solo al primo piano. Un altro tecnico dirigente dell’azienda, il dottor Alceste Burri, la persona che è stata incaricata dall’associazione dei chimici per l’industria di stendere una bozza di metodologia applicativa all’epoca della normativa CEE, il documento è del 13 dicembre ‘78, allegato alla relazione dei consulenti Nano Rabitti del Pubblico Ministero del ’99, questo dottor Burri conferma che il sistema pluriterminale, come quello di Montedison, non è adatto alla misura delle concentrazioni di CVM, quando le concentrazioni sono elevate, e questo allora è quello che allora spiega il repertino calo di concentrazione tra il ’74 e il ’75 in coincidenza con l’entrata in funzione del sistema gascromatografico nei vari reparti, concetto che noi abbiamo sottolineato ripetutamente, che i nostri consulenti hanno sottolineato e dichiarato e illustrato ripetutamente. Questo sistema usato da Montedison funzionava bene solo con basse concentrazioni ed era quindi totalmente inadatto ad essere usato nelle condizioni ambientali dei reparti del ’74 e ’75 e per tutti gli anni ’70 sicuramente. Un altro errore del Tribunale in questa materia è quello che risulta a pagina 424 della sua sentenza, relativo al fatto che con il sistema multiterminale era attuabile un accertamento su un’entità spaziale decisamente più estesa, così da permettere di verificare la sussistenza

della concentrazione di CVM nella complessiva zona di esercizio dell'attività lavorativa, a parte che non capisco bene cosa vuol dire. Ma vi faccio un esempio, perché il fatto è che ad esempio la linea 1 del CV24 serve edifici diversi, e che sono distanti tra di loro, come succede anche per il CV14, la linea 9 ad esempio è sette terminali, e di questi terminali del gas cromatografo quattro sono all'interno dell'edificio e tre sono all'esterno, di questi tre esterni due sono da una parte del capannone e uno dall'altro, come fa allora a dire il Tribunale che il gas cromatografo serve a misurare la concentrazione nella complessiva zona di esercizio? A me non risulta che il CVM si diffonda attraverso i muri, e un discorso analogo che ho fatto per questi reparti viene fatto per il linea 4, che controlla le pompe scarico torbide delle autoclavi al pianoterra, vi erano due prese in una sala e due nell'altra, le due sale erano separate e distanti parecchi metri, che senso hanno allora le medie, che senso ha misurare queste zone complessive, se sono completamente diverse tra di loro? Concludo ancora con il dottor Alceste Burri, che ribadisce la necessità dei controlli assieme, con campionatori personali, perché dice: è stato concordato, siamo già alla fine degli anni '70, in relazione a normativa CEE e normativa italiana, che dopo le modifiche del rete di rilevamento, venga effettuato il controllo di significatività dei valori di zona di lavoro, nella quale ogni operatore svolge le proprie mansioni con sistema personal, con sistema personale (con un sacco con le fiale draghe) per evitare perplessità sulla necessità di questa ulteriore verifica occorre ricordare che mentre i controlli esaminati al punto 1, confronto tra sistemi mono e pluriterminale riguardano la significatività della misura per posto del lavoro, i controlli personali, con personal, riguardano la significatività dei punti di prelievo campione nella zona di lavoro. E dice sempre Burri: le due verifiche quindi sono complementari e non una in sovrapposizione dell'altra, e non possono essere separate l'una dall'altra. E anche questo conferma quanto hanno sostenuto i consulenti del Pubblico Ministero e delle Parti Civili, sulla necessità di controllare, di verificare, di incrociare le risposte della macchina gas cromatografo o meglio lo spettrometro assieme a quelle del campionatore personale. Passo un attimo alle commesse sul gas cromatografo, il sistema del gas cromatografo ha iniziato a funzionare al CV24 nel luglio del '74, in questo reparto vi erano due sale con sei autoclavi ciascuna controllate all'altezza dei boccaporti dalle linee 7 e linee 8, da una verifica della commessa 545 si evince che nel posto di lavoro, dicevo, il personale era sottoposto a un'esposizione da 1.500 a 2.000 PPM. Nel luglio del '74 non erano ancora state fatte modifiche impiantistiche, né erano in funzione procedure che avessero modificato le condizioni di lavoro, proietto delle slide, 11 e 12, perché sono una sintesi, ne avevo già parlato la scorsa udienza, relativamente ai lavori che sono stati eseguiti all'interno dei singoli reparti, commissionati, proposti, eseguiti e conclusi in questi anni. E si può vedere proprio da questi schemi, che poi ovviamente saranno legati alla memoria, come non ci siano quei lavori rilevanti, di cui dicevo l'altra volta e di cui dicevo poco fa. E proprio per questo, lasciamo pure sullo schermo questi dati, 11 e 12, verificando anche il contenuto di queste commesse, ci si rende conto che anche il secondo crollo delle concentrazioni di CVM in reparto, tanto vantato da Montedison e dal Tribunale, non sia dovuto alla chiusura di quei pochi lavori programmati, proprio perché in questo periodo considerato, fino a luglio '74 per il CV24, e fino al marzo '75 per il CV6 e il CV 14 e 16, non si hanno chiusure di lavoro rilevanti in materia di risanamento dei reparti. Ancora due parole sul confronto con i campionatori personali e con lo spettrometro, proiettiamo la slide 14, un confronto con i campionatori personali e con lo spettrometro, che viene indicato, viene fatto un confronto tra prelievi con le (fialette dragher), sistema personal, prelievo che è il numero 2, poi c'è il numero 1 con la fialetta con pompa, questo è lo slide 14, documento del 16 febbraio del 1981. Non mi dilungo su questo confronto, vado subito al risultato che è indicato nella seconda

pagina, documento ampiamente noto alle parti in atti, è importante perché volevo fare rilevare come per la stessa Montedison, venga detto che il valore trovato dal gas cromatografo, andiamo alla seconda pagina, nella seconda parte dove si dice che: anche nel terzo sistema, che è quello dell'analisi con il gas cromatografo di reparto, il valore trovato dal gas cromatografo di reparto è certamente in difetto, e siamo negli anni '80 in questo momento, perché il numero trovato è la media dei risultati avuti durante tutto il periodo di campionamento, ivi compresi anche alcuni fondo scala ai quali è stato attribuito soltanto il valore massimo di 25 PPM, quindi nel febbraio dell''81, data di questo documento continuano a riproporsi i problemi che abbiamo visto prima per gli anni '70: gas cromatografo, che certamente è in difetto, vengono compresi i fondo scala, che vengono tagliate le punte e i tetti di queste esposizioni. Per quanto riguarda lo spettrometro faccio semplicemente un rinvio, rilevo soltanto come da accertamenti che sono stati effettuati in occasione di una fuga di CVM nel 26 giugno del '98, che ha portato tra l'altro a processo autonomo, con condanne autonome in primo grado, e da esperimenti fatti sul campo nel '96 con la presenza dei responsabili dei reparti del CV22 e 23 risulta dall'insieme di questi dati che il sistema multiterminale con il gas cromatografo non poteva individuare l'esposizione effettiva degli operai, infatti sapendo che le fuoriuscite di CVM dalle autoclavi avvenivano prevalentemente quando l'autoclave veniva aperto, possiamo tranquillare affermare che la loro esposizione dipendeva dalla concentrazione del gas nelle vicinanze della autoclave sulla quale lavoravano non dalla concentrazione media di reparto, e quindi quelli che lavoravano sul campo e vicino all'autoclave erano sicuramente molto più esposti rispetto a quanto segnalava il gas cromatografo. Ma prima di concludere su questa parte, proprio ancora una volta per assurdo e per un attimo, voglio pormi nell'ottica del Tribunale per farne rilevare ancora una volta la totale illogicità e inconcludenza, francamente dicevo e dico non riesco a condividere il ripetuto entusiasmo del Tribunale per le niziave di Montedison dei primi anni '70: l'abbattimento drastico dei valori di esposizione al CVM, affermato dal Tribunale, se fosse vero, lo dico per assurdo, desterebbe comunque molte perplessità e sarebbe comunque una grande sorpresa, perché si sarebbe passati dai 500 PPM e oltre degli anni '50 e dai 200 PPM dei primi anni '70, rapidamente ad esposizioni di 25 PPM, e già nel '75 oscillanti tra 5 e 3 PPM per portarsi poi al di sotto di 1 PPM, questa è la frase scritta in sentenza del Tribunale che citavo anche prima. Ma allora come non pensare che questo strepitoso abbattimento dei valori di esposizione che crollano nel giro di pochi mesi o al massimo di due anni non fosse parzialmente possibile anche nel '69, nel '70, nel '71 o prima ancora? Ma soprattutto dov'è in atti la prova che dev'essere rigorosamente fornita dal datore di lavoro che insormontabili difficoltà tecniche si opponevano all'abbattimento dei valori di esposizione? Noi abbiamo le prove contrarie, sarà un caso ma l'abbattimento avviene per il Tribunale e in che misura non appena si diffondono le voci e le notizie sempre più insistenti sulla cancerogenicità della sostanza adoperata. È dunque fortissima la convinzione che ciò che è stato precipitosamente per l'azienda realizzato in poco tempo poteva essere provato o fatto molto, molto tempo prima per semplice obbligo di legge, quantomeno ai sensi dei D.P.R. del '55 e del '56, articoli 20 e 21, che ricordavamo ieri. E a questo proposito molto in sintesi, a conferma di quello che sto dicendo, cito una sentenza U.S.A., che ovviamente non è stata citata dalle difese, che citano soltanto certe sentenze che fanno comodo, ed è la sentenza di una Corte d'Appello degli Stati Uniti per il secondo circuito, della quale parlavo anche l'altro giorno, soltanto per la parte che ci riguarda. Era la sentenza che diceva che c'erano forti segnali, pagina 4 dell'avvertimento della pericolosità del CVM, la sentenza che parla che fin dal 1949 si sapeva di queste situazioni, c'era questo studio dell'Unione Sovietica e che dal '58/'59 anche la Dow Chemical aveva trovato questi problemi al

fegato nelle cavie. Ed è sempre quella sentenza che fa riferimento a Viola come punto di riferimento, Viola dell'istituto Regina Elena, che fa riferimento a questo problema della cancerogenicità, quindi ancora prima di Maltoni, ed è sempre quella sentenza che a pagina 6 ci riferisce come l'industria americana e il laboratorio industriale (Bayo Test) comunicò in pochissimi mesi, dalle prime notizie della cancerogenicità una conferma sui livelli di esposizione che potevano procurare il cancro, ma la parte più importante di questa sentenza, che riguarda questa nostra esposizione, sentenza ha parlato del CVM come virulentissimo agente cancerogeno, questa sentenza scrive una cosa, e voglio leggere il passo perché ogni parola credo sia superflua. Pagina 9 e pagina 10, in fondo a pagina 9, ricordo che tutte le industrie americane avevano chiesto di eliminare lo standard per l'esposizione al CVM fissato dall'OSHA perché era ritenuto assurdo, impossibile, esagerato, troppo rigido, le industrie avrebbero chiuso, questa Corte degli Stati Uniti dice che invece sta benissimo quel limite, perché lo li sapeva da molto tempo, sia che era tossica la sostanza sia che era cancerogena. E poi, quasi prendendo in giro le industrie così conclude: "Non possiamo concordare con i postulanti sul fatto che lo standard sia così chiaramente impossibile da raggiungere, sembra che abbiano solo bisogno di un po' più fede nelle loro potenzialità tecnologiche dal momento che, da quanto risulta agli atti, nonostante ci fossero state delle simili previsioni di non fattibilità, per ciò che riguarda gli standard di emergenza a 50 PPM , sono stati eseguiti grossi miglioramenti nel giro di alcune settimane ed una varietà di utili controlli a livello tecnico e di procedure operative devono essere ancora istituiti", e poi continua la sentenza, eccetera. E dice quello che dico io per assurdo, Montedison lo sapeva, Montedison dice, e dice anche il Tribunale: in poco tempo ha sistemato certe situazioni, allora perché non l'ha fatto prima, perché non l'ha fatto negli anni '50, perché non l'ha fatto negli anni '60? E c'è un altro documento che mi conferma questa fattibilità nei tempi sulle modifiche reali e impiantistiche, ed è un documento sempre dell'OSHA del '74 che adesso proietto tradotto, 23 agosto '74 , in cui vengono indicate le modifiche, i requisiti temporali per le modifiche impiantistiche per i reparti di CVM e PVC, e noi vediamo come si parli sempre di mesi, di pochi mesi a seconda dei tempi di lavori, e come per le situazioni più gravi, per la costruzione di un intero nuovo stabilimento, e quindi di un insieme di reparti sia previsto un tempo necessario per la realizzazione di 2,5, tre anni, per altre situazioni uno, due mesi, diciotto mesi, trenta mesi, eccetera. Cosa vuol dire? Vuol dire che partendo tecnicamente anni prima , com'era doveroso per sistemare quella situazione, si sarebbe potuto con le tecnologie che c'erano intervenire e risolvere la situazione. L'ultima conferma sul perché non si è voluti intervenire ce la racconta il dottor Tiziano Garlanda. Il dottor Tiziano Garlanda, che dicevo anche l'altro giorno, è quello che teneva i contatti tra gli americani e gli europei e Montedison in particolare sulla normativa, sulle ricerche, sul fatto della tossicità e cancerogenicità della sostanza. A pagina 198 dell'udienza del 5 aprile 2000 il dottor Tiziano Garlanda, siamo già negli anni '70 e ai contatti che aveva avuto per le modifiche normative sia a livello europeo che a livello nazionale, dopo aver detto che il suo punto di riferimento e chi rappresentava la posizione di Montedison anche all'estero oltre che in Italia era il professor Bartalini, imputato ancora in questo processo, parla di quelle MAC, del MAC Zero proposto dai Sindacati in quel momento, e dice che era questa la proposta, come vedremo anche tra poco, dei sindacati, MAC uguale a zero. E dice che questa era la preoccupazione di Montedison, di evitare questo indice, alla domanda se questo problema di scendere anche a 1 PPM era un problema di investimenti, risponde chiaramente: "è risultato essere un problema di investimenti, tanto che poi quando anche la Montedison ha acquistato il procedimento della Goodrich ha potuto risolvere questa cosa", domanda ripetuta: "quindi era un problema di disponibilità finanziaria", "sì", risposta secca e chiarissima. E allora proprio per

sintesi finale, dopo aver proiettato quelle norme degli articoli 20 e 21 del D.P.R. del ‘ 56, che ricordavo anche ieri, che ci dicono quali fossero, l’abbiamo visto, gli obblighi del datore di lavoro a partire da quel 1956 in poi di intervenire in relazione alle sostanze tossiche e idonee a provocare danni seri alla salute, e quali erano le interpretazioni, le possibilità e gli obblighi di intervento, e allora mentre vengono proiettate queste situazioni normative, di cui ho già parlato, e che non ripeto, dico che questi, e non altri, erano i parametri che i Giudici di primo grado avrebbero dovuto adottare per affermare od escludere la responsabilità dei soggetti chiamati a rispondere dei delitti collegati alle patologie professionali. Ci si doveva cioè chiedere se dall’epoca del D.P.R. del ’56, da quell’epoca in poi, gli imputati avessero ottemperato a questi chiarissimi precetti contenuti negli articoli 20 e 21. E allora concludendo, le norme, per quello che ho indicato, per quello che ancora continuerò a dire come preciseranno sui comportamenti e sulle condotte e sulle omissioni singolarmente una alla volta anche tutte le Parti Civili, le norme – dicevo - sono state sicuramente ed oggettivamente violate, il datore di lavoro non ha legato alcuna impossibilità tecnica di riduzione dell’esposizione, né ha dimostrato di aver fatto tutto quanto era possibile secondo le conoscenze tecniche dell’epoca, quantomeno dagli anni ‘60, né può dirsi, come sembrano non voler dire i Giudici di primo grado, che furono rispettati i valori soglia comunemente indicati e accettati dalle varie associazioni di igienisti industriali. Non è vero questo, sia perché prima di tutto questo non è vero rispetto ai limiti A.C.G.I.H. del ’63 del contratto FULC del ’69 come abbiamo visto, sia perché quei valori soglia non facevano comunque parte all’epoca dell’ordinamento prevenzionale pubblico normativo vigente in Italia, sia perché la norma positiva vigente pretendeva che si impedisse la diffusione dei gas o vapori nei luoghi di lavoro, sia perché, fissato per legem TLV, questo valore limite non è comunque una soglia a partire dalla quale sorga l’obbligo prevenzionale nella sua dimensione soggettiva e oggettiva, obbligo che esisteva già da prima come nella sentenza, tra cui quella di (Aio e Fangole) che ho citato ieri, ci hanno per bene illustrato. Ho finito questo capitolo e passo al capitolo 7. Capitolo 7, poi chiederò una pausa, perché ci sarà tutto il capitolo sul nesso di causalità. Presidente, se vuole interrompo adesso alcuni minuti, e poi riprendiamo.

PRESIDENTE – Va bene, sospendiamo.

IL PRESENTE PROCEDIMENTO VIENE SOSPESO ORE 10.40.
IL PRESENTE PROCEDIMENTO RIPRENDE ALLE 10.55.

PRESIDENTE – Riprendiamo.

PUBBLICO MINISTERO – Passo allora all’esame del capitolo settimo, che riguarda il II comma dell’articolo 437 del Codice Penale con due brevi sottocapitoli sulle malattie professionali e sul concorso tra la norma di cui al II comma del 437 e l’omicidio e lesioni colpose. Le malattie professionali, da parte di qualcuno è stato prospettato, peraltro molto timidamente e per mero scrupolo difensivo, che le cosiddette malattie professionali non rientrerebbero nel novero degli infortuni di cui al II comma dell’articolo 437 del Codice Penale. Peraltro la giurisprudenza della Suprema Corte ormai da anni è pacifica in senso contrario, e quindi non mi dilungo, anche perché ad alcune sentenze ho già fatto cenno. Ricordo e proietto solo alcune massime, cominciando da quella del 1990 della Prima Sezione, imputato Chili, dove venne detto espressamente alla quarta riga che tra gli infortuni rientrano le malattie infortunio,

intendendosi per tali la sindrome morbosa, imputabile all'azione lesiva di agenti diversi da quelli meccanico - fisici purché insorti in esecuzione di lavoro, esse rientrano tra quelle professionali in senso lato, ma non le esauriscono, mentre nelle malattie professionali in senso stretto rientrano tutte quelle manifestazioni morbose contratte nell'esercizio e a causa di lavoro, ma che non siano prodotte da agenti esterni. Rientra pertanto nella previsione normativa dell'articolo 437 Codice Penale la condotta di chi ometta di collocare in ambiente lavorativo impianti di aspirazione idonei a impedire che agenti esterni e chimici aggrediscano il fisico di chi sia ad essi sottoposto. C'è un'altra massima sempre di questa sentenza, che proiettiamo, ma dice praticamente la stessa cosa, ed è la situazione tipica proprio del nostro processo, tra l'altro fa riferimento proprio a una delle contestazioni specifiche che abbiamo rivolto nei confronti degli imputati che sono quelle degli impianti di aspirazione idonei a impedire che. L'altra sentenza che cito è il sentenza con imputato Mantovani del 1998, n. 350, dove si dice chiaramente la stessa cosa, e cioè che sul lavoro rientra anche la categoria delle malattie infortunio, e dice praticamente la stessa situazione, si riferisce in particolare ad una patologia da amianto. L'ultima parte di questa massima fa riferimento alla configurazione sempre del 437 e dice che occorre che la rimozione od omissione di cautele abbia posto in pericolo alla pubblica incolumità e che l'agente abbia tenuto la condotta vietata nonostante la consapevolezza di tale pericolo, mentre ai fini della sussistenza della contravvenzione in materia infortunistica non occorre che si sia verificata una situazione di pericolo per la pubblica incolumità, ed è sufficiente la semplice colpa. Ne consegue che il delitto di cui al 437 e le contravvenzioni in materia antinfortunistica, presentando elementi strutturali diversi sotto l'aspetto sia oggettivo che soggettivo, non danno luogo a conflitto di norme, di guisa che le stesse possono concorrere tra loro. Tra l'altro faccio rilevare come questa sentenza proprio sia a pagina 3 che a pagina 4 parli ormai di indirizzo consolidato giurisprudenziale, e quindi non mi dilungo su questa situazione, cito soltanto un'altra sentenza per completezza, che è nota anche nello specifico a un difensore di Montedison, l'Avvocato professor Mucciarielli, che è una Prima Sezione del 2002, imputato Capogrosso, intervenuto anche in un altro ambito, e cioè in riferimento a misure cautelari e reali e fa riferimento anche questa al problema che si apre, che è quello non di un'interpretazione analogica, evidentemente inammissibile in sede penale, ma dell'esatta portata dell'espressione infortuni sul lavoro. Orbene, la giurisprudenza di legittimità, dice anche questa sentenza che ha ripetutamente chiarito che il concetto di infortunio va identificato con riferimento alle cause, modalità di determinazione di sindromi morbose e non anche alle caratteristiche di tali sindromi, che possono essere istantanee, permanenti, a insorgenza graduale o differita, elaborando la categoria di malattie infortunio, distinta da quella di malattia professionale tout court. A differenza delle malattie professionali, la malattia infortunio va intesa come sindrome morbosa insorta in esecuzione di lavoro e prodotta da agenti esterni di varia natura, elettrica, radioattiva, chimica, evitabile con determinati accorgimenti. Tale ricostruzione del concetto di infortunio è del tutto convincente, quindi conferma tutta la giurisprudenza precedente, che ormai va quantomeno dal 1990 fino praticamente a ieri, o l'altro ieri. Ne consegue necessariamente che, se alcuni infortuni, malattie professionali vengono nel nostro caso e nel nostro processo causalmente legati alle condotte o omissioni degli imputati, deve ritenersi integrata la fattispecie di cui al II comma dell'articolo 437 C.P., con la precisazione: fattispecie di cui al II comma integrata non solo perché uno, due, dieci, venti o più malattie e morti si sono verificate, ma anche perché tale situazione di decessi, tale insieme ha rappresentato un vero e proprio disastro, come dirò in un altro capitolo, un disastro tra l'altro inteso come evento del prevenire, ai sensi del I comma del 437 e inteso come disastro verificatosi ai sensi del II comma proprio perché molte malattie e molte morti

si sono verificate. A questo proposito ricordo soltanto come per eventi sicuramente meno gravi verificatasi al Petrolchimico di Marghera tra il ’98 e il ’99 esistano già, e vi ho già accennato, ben tre sentenze del Tribunale Monocratico di Venezia su questo II comma dell’articolo 437, firmate da tre Giudici diversi, che consegnerò come giurisprudenza, anche se soltanto di primo grado. Inoltre, agli eventi morte e malattia vanno aggiunti gli aspetti, dicevo, del disastro ambientale colposo, di cui parlerò, ma di cui parleranno soprattutto il collega, dottor Bruni e l’Avvocato dello Stato, il tutto per aggiungere e confermare che alla piena realizzazione ed integrazione della fattispecie di cui al II comma per le morti verificatasi devesi affiancare l’integrazione della fattispecie di disastro colposo da considerare insieme al II comma del 437 solo quoad penam, come ci diranno anche delle sentenze che leggerò. Come ho già motivato nel capitolo 2.13 dei motivi d’appello del 29 ottobre 2002, da un punto di vista dogmatico il rapporto tra disastro nominato colposo, 449 e 434 e omessa collocazione di impianti antinfortunistici dolosa si spiega nel senso che, come ci dice la sentenza Rienti del ’93, che ho citato l’altro giorno, il capoverso dell’articolo 437 del Codice Penale costituisce un reato complesso in cui l’evento disastroso, l’altro disastro o infortunio, concreta appunto un disastro nominato colposo che viene assorbito nel reato di omessa collocazione seguita dal disastro, e ciò come è noto sul discorso della pena, e come si specificherà ulteriormente in ossequio al principio del favor rei in relazione appunto all’eventuale determinazione della pena da infliggere. Il secondo punto di questo capitolo, anche questo molto rapidamente, è quello che riguarda il concorso tra il II comma del 437 e il 589 e il 590 del Codice Penale. Anche a questo proposito ho già rappresentato e proiettato delle sentenze della Corte di Cassazione e anche a questo proposito la giurisprudenza della Suprema Corte è pacifica e costante. Mi limito pertanto a proiettare rapidamente solo alcune massime, per dare atto di come sia una giurisprudenza pacifica da molti anni in qua, e la prima sentenza è una sentenza del 1984, imputato Carone, che viene proiettata in questo momento, proprio sul concorso tra il delitto di cui al 589 e l’articolo 437 II comma, essendo ben diverse le condotte e le rispettive oggettività giuridiche, e cioè la pubblica incolumità e la vita umana. E non ci può essere assorbimento per diversità dell’elemento soggettivo rispettivamente dolo e colpa. Un discorso di questo tipo faceva appunto anche la sentenza Arienti, che ho citato poco fa anche per le altre situazioni, proprio ritenendo che ci sia questo concorso formale, così letteralmente dice la sentenza Arienti del ‘93, tra il II comma del 437 e il 589, perché appunto tutelano soprattutto interessi diversi. E su questo 437, come ancora ridirò, è importante sottolineare come la morte, sia pure in conseguenza dell’omissione stessa, non venga assorbita nel reato del 437 comma II, ma costituisce un reato autonomo, quindi non c’è problema di ne bis in idem o situazioni di questo tipo. L’ultimo punto sempre della sentenza Arienti, che rapidamente cito, è sempre quello relativo al II comma, che dice: non è prevista e non si tratta di una circostanza aggravante in senso proprio tra il I e il II comma, bensì di un’ipotesi di concorso formale di reati. Questi concetti, accennavo già alla scorsa udienza, erano stati negati dalla sentenza che è oggetto di impugnazione e che si deve valutare in questo processo, ma erano stati negati anche da un’altra sentenza del 1995 della Sezione Prima del Tribunale di Venezia proprio sulla linea di questa giurisprudenza della sentenza appellata. Ed è stata una sentenza annullata, come dicevo, dalla Corte d’Appello di Venezia, e la sentenza di condanna è stata confermata dalla Cassazione, proprio perché la Cassazione dice che i Giudici d’Appello hanno rettamente affermato con riferimento all’ipotesi delittuosa, il 437, non sussistente il principio del ne bis in idem, in relazione al reato di lesioni colpose, perché tra questi due reati è ravvisabile soltanto il concorso, per essere diverse le condotte e le rispettive oggettività giuridiche, e quindi non c’è nessun assorbimento di un reato rispetto all’altro. Una cosa ancora soltanto che

accenno, incidenter tantum, ma ritornerò se servirà in sede di replica, e che in effetti mi era saltata la volta scorsa, riguarda un principio che è indicato in questa sentenza, che è la sentenza Martini, come nella sentenza Chili, che fa riferimento al concetto di apparecchi, così come previsto nell'articolo 437 I comma. La sentenza di primo grado appellata per la quale pende questo grado di appello, a pagina 460 sul concetto di apparecchi qualificava tali apparecchi, nel senso che deve trattarsi letteralmente dice di attrezzature aventi una certa complessità tecnica diretta specificamente alla prevenzione summenzionata, complessità tecnica. Ora, io ho utilizzato questo sentenza Martini della Cassazione che è annullata appunto con la sentenza del primo grado di Venezia del '95 e la sentenza Chili proprio per dire come questo concetto di apparecchio non sia assolutamente corretto, perché apparecchio, basta vedere qualsiasi dizionario di lingua italiana o di altre lingue, per capire che si fa riferimento ad un dispositivo semplice o complesso, è un concetto ampio questo di apparecchio, non è detto che riguardi soltanto i dispositivi complessi, e dico questo perché in questo concetto vengono fatti rientrare anche da un punto di vista normativo apparecchi molto semplici, come per esempio quello ottico, quello acustico, quello oculistico o anche apparecchi. Ed è un concetto importante perché sono apparecchi e devono considerarsi apparecchi ai fini del nostro processo anche le maschere, individuali di protezione, finalizzate alla protezione, e per questa sentenza Chili, che ho citato, sulla quale tornerò eventualmente, perché in questo momento non mi voglio dilungare su questo punto, anche dei guanti, perché dico sono apparecchi semplici, sono apparecchi di protezione che prevedono una tecnica minima, nessuno richiede una complessità, e sono protezioni collettive o individuali, come fa riferimento anche questa sentenza di Cassazione, e nella normativa speciale ripetutamente del D.P.R. del '55 si parla di questi apparecchi acustici, apparecchi ottici, addirittura si parla ad un certo punto in una sentenza anche della Cassazione Lavoro del '99, di apparecchi gessati, quindi per dire come sia del tutto semplice la previsione della tecnica per i tipi di apparecchi. Aggiungo soltanto rapidamente che nell'articolo 72 di quel D.P.R. del '55 si parli anche di apparecchi di protezione amovibili, e si parli di apparecchi come schermi di protezione, paraschegge, cuffie di protezione che non sono sicuramente degli apparecchi, delle cose complesse. Aggiungo che specificamente nel D.P.R. si parla di apparecchi idonei a consentire la normale respirazione nei casi di ingresso in serbatoi e vasche, come nel nostro processo, e sempre all'articolo 369 di quel D.P.R. si parla di maschere respiratorie od altri apparecchi protettori dei gas tossici, si parla ancora all'articolo 373 di mezzi, sistemi meccanici o attrezzature atti ad evitare il contatto con le mani, e anche nella disposizione finale, che riguarda le punizioni, che fanno riferimenti ai produttori, ai costruttori e ai commercianti, si fa riferimento in senso lato che saranno puliti coloro che non sono in regola e che riguardano la costruzione e la produzione di macchine, di parte di macchine, utensili o utensili che dir si voglia, di apparecchi in genere, è proprio quindi un concetto molto ampio di apparecchi, mi fermo su questo discorso di apparecchi con riserva ovviamente di tornarci sopra. La sentenza Arienti del '93 che ho citato ci ha fornito queste indicazioni molto importanti, e che sono già state considerate, se ne riparlerà, in materia di dolo e colpa, in materia di 437 II comma ed in particolare sul fatto che questo II comma è un reato autonomo rispetto al primo, con tutto quello che questo significa in materia di decorrenza della prescrizione, e cioè dall'evento morte contestato e accertato per ultimo, e nel nostro processo questo evento comincia a decorrere dal 1999 per Faggian ad esempio e per altri anche nel 2000. Passo al capitolo che riguarda il nesso causale. Questo capitolo ottavo contiene un insieme di sottocapitoli, di considerazioni e di valutazioni, di indicazioni che concernono gli aspetti comuni tra il 437 e il 589 Codice Penale, le indicazioni letterali spiegano quali sono questi aspetti comuni che sono facilmente

comprensibili, non hanno bisogno di una spiegazione da parte mia, e sono considerazioni comuni che riguardano appunto sia l'omicidio e lesioni colpose e sia anche poi il 437 per certi versi il I comma, come quello delle omissioni e anche il II comma. Quindi tratto questi aspetti comuni in questa sede anche se alcuni li ho già trattati, ovviamente vi farò rinvio. Il primo aspetto fondamentale e importante in questo processo che riguarda sia il II comma del 437 nel senso che riguarda la causazione di infortunio e sia il 589 e il 590 come morti e lesioni colpose è un punto fondamentale che dev'essere affrontato. La tesi del Tribunale su questo punto è ben nota, ed è una tesi che è stata rappresentata da pagina 123 a pagina 143 essenzialmente della sentenza, questa sentenza di primo grado, nella premessa, nelle prime tre pagine, è molto discorsiva, è problematica, fa delle considerazioni de iure condendo, parla degli Stati Uniti, del diritto degli Stati Uniti, parla della commissione Grosso, eccetera, di una commissione ex perché ormai superata, anche nei contenuti, come dirò tra poco, dalle vicende e dagli eventi. Dico che quella vicenda, quelle premesse, quelle impostazioni del Tribunale è comunque sicuramente superata in questo momento dalla sentenza delle Sezioni Unite depositata l'11 settembre 2002 e dalle successive sentenze della Cassazione che presenterò, come è superata anche dallo stesso nuovo progetto di Codice Penale, come in sintesi dirò per quanto possa valere un discorso de iure condendo ovviamente. Concetto fondamentale di questa premessa del Tribunale dice che letteralmente a pagina 127: data la natura multifattoriale della neoplasia - e questo è un concetto dato per pacifico, ne prendiamo atto perché sarà molto importante e ci torneremo - è impossibile, salvo casi eccezionali per l'appunto, angiosarcoma, attribuire il singolo caso di tumore a una singola esposizione. L'incertezza domina nel caso singolo. Sono state rivolte da parte mia in atto d'appello, e continuo a rivolgere numerose critiche per questa parte di sentenza, perché dico in serie questi motivi: non corrisponde innanzitutto ai principi delle Sezioni Unite delle altre sentenze successive, la sua impostazione teorica che è dominata dall'incertezza rende impossibile qualsiasi accertamento e va al di fuori di quella che è l'impostazione dell'attuale Codice di Procedura Penale, così come dirò tra poco, non è corretto poi in fatto, come ha fatto il Tribunale a pagina 129, poi a pagina 130, poi a pagina 133, non è corretto usare le frasi di un libro di un consulente tecnico del Pubblico Ministero, il professor (Vinis), del '91 estrapolando queste frasi e citando solo quelle, e per contro il professore (Vinis) fino al 2000 in aula e per iscritto ha approfondito le tematiche processuali specifiche anche sulla causalità ha risposto concretamente, ma sulla consulenza del professor (Vinis) per esempio in materia di concause il Tribunale non ha parlato. Non è corretto ancora usare e citare il primo apporto del professor Comba del 1998, non citando invece quanto successivamente fino al 2000 il dottor Comba e i suoi collaboratori hanno detto e scritto in dibattimento, e Comba tra l'altro – dicevo – ovviamente non ha gradito ciò, non è corretto estrapolare una sola frase del professor Colombati, consulente del Pubblico Ministero, come ha fatto il Tribunale a pagina 134. Tutti, e non solo i consulenti tecnici di accusa e difesa, sono d'accordo nel dire - come dice il Tribunale a pagina 132 - che l'epidemiologia non basta, lo dice da sempre anche il Pubblico Ministero, ed infatti sono molti altri gli elementi d'accusa da valutare insieme e globalmente. Non è vero che i consulenti tecnici d'accusa del Pubblico Ministero si basano solo su (IARC) '87, come dice il Tribunale a pagina 134, ho già detto che ci sono i (PIEI), i(PCS), la (PME ecetoc) ci sono una serie di molti altri elementi che riguardano l'anamnesi, la diagnostica, la clinica, l'oncogenesi, la tossicologia, l'impiantista, come sa bene il Tribunale, che solo alla pagina precedente aveva scritto che le valutazioni in questa materia delle agenzie internazionali, OMS, (IARC), (IPIEI) si riferiscono alla causalità generale, intesa come idoneità a produrre un certo tipo di neoplasia negli esposti. Fa riferimento il Tribunale alla giurisprudenza e alla dottrina

americana civilistica, ma solo a quella che gli va bene, perché ad esempio non cita la sentenza Grasso, che pure è agli atti, nonostante non ci siano state le integrazioni probatorie in questo grado di giudizio, ma c'è già documentazione agli atti, e non cita le altre sentenze di condanna o patteggiamento statunitense nei confronti delle aziende U.S.A. come ad esempio per il caso (Cox), angiosarcoma a causa di CVM. Il modello americano non è certamente modello per noi, la Corte Suprema anche americana sui diritti di persone arrestate ad esempio ne ha dette di tutti i colori, io mi guarderei bene dal proporre un modello giuridico di quel tipo per quanto riguarda la tutela delle persone. Non è corretto attribuire al Pubblico Ministero il fatto di essersi riferito alla sola sentenza della Quarta Sezione della Cassazione che parlava di 30% per quanto riguarda il grado, questa era soltanto la sentenza iniziale che aveva indicato il Pubblico Ministero, prima di passare ad un excursus storico giurisprudenziale, poi ci sono alcune considerazioni del Tribunale a pagina 140 e 141 che condivido, una sulla medicina legale, che dice: non è contestabile che le spiegazioni cliniche siano prevalentemente probabilistiche soprattutto nell'ambito della diagnostica eziopatogenetica, sono d'accordo, però chi non ne trae le logiche e dovute conclusioni mi pare sia il Tribunale. Condivido ancora quello che scrive a pagina seguente, quando dice: dalle scienze e dai limiti di conoscenza che esse pongono non si può prescindere, si può solo pretendere l'adozione di rigorosi criteri epistemologici e una valutazione coerente di tutti gli elementi di conoscenza disponibili. Così ha detto e dice di fare la Corte di Cassazione e così abbiamo fatto noi come accusa in questo processo, per contro è il Tribunale che, uno ondeggia tra un principio e l'altro, due: cita a sproposito la commissione Grosso, perché il progetto, così come era previsto e come era prevedibile, tra l'altro è cambiamento ripetutamente in quella commissione ma anche nell'attuale, perché tutti si sono resti conto della irrealtà di quel presupposto della certezza assoluta, e sono tornati ai criteri attuali, che sono i criteri del codice attuale e vigente, così come vi sono tornate le Sezioni Unite per gli stessi, identici motivi. È un'utopistica certezza quella che chiedeva il Tribunale, e appunto questa tesi del Tribunale contrasta con questa giurisprudenza attuale. Per quanto riguarda l'impostazione generale sulla causalità rinvio al capitolo 2.10 dell'atto d'appello che non voglio assolutamente riaffrontare nello specifico, per questa discussione orale ho scelto di far parlare esclusivamente la Corte di Cassazione con le sentenze più recenti che ho trovato, quelle successive alla sentenza Franzese – dal nome dell'imputato - delle Sezioni Unite depositata l'11 settembre del 2002. Solo due questioni preciso fin d'ora e ribadisco, le Sezione Unite hanno detto specificamente in premessa che la loro decisione si riferisce al settore dell'attività medico chirurgica, delle malattie professionali e degli infortuni sul lavoro, quindi si applica sicuramente anche al nostro caso, come hanno detto anche le successive sentenze. Le Sezioni Unite sono dovute intervenire per sanare un contrasto sorto all'interno della Corte di Cassazione, soprattutto all'interno della Quarta Sezione Penale, il contrasto concerneva essenzialmente il grado di probabilità del verificarsi dell'evento rispetto ad una condotta omissione, l'oscillazione di questo grado di probabilità andava in sintesi tra i sostenitori della sufficienza del 30% o meno e i sostenitori della teoria della certezza o del quasi 100%, che è la posizione poi che ha indicato il Tribunale nella sua sentenza ed è la posizione di alcuni dei difensori degli imputati presenti in quest'aula. Ma le Sezioni Unite hanno per così dire smentito gli uni e gli altri e hanno mediato le posizioni estremiste, come vedremo meglio tra poco, e anche il nuovo progetto sta smentendo del codice questi, senza nessuna offesa e senza polemica, io definirei gli estremisti dell'assoluto. Tale smentita riguarda in particolare l'utopistico riguarda ad impossibili certezze scientifiche, la sentenza diceva a pagina 127 che l'incertezza domina nel caso singolo, riguarda la smentita e anche la necessità di valutare globalmente tutto il materiale probatorio raccolto e ora in questa sede mi

richiamo espressamente ed esplicitamente al de iure condito, e quindi bisogna rinunciare a soluzioni di tipo piratesco, faccio riferimento esclusivamente al Codice di Procedura Penale vigente ed esclusivamente a questioni di diritto, e a nessun'altra istanza, con l'aggiunta e la specificazione di un richiamo specifico alla particolarità delle patologie policausali e al concorso di causa. Questi sono i temi che avevo in luce già trattato in requisitoria di primo grado, all'udienza del 10 ottobre 2001, quasi l'intera mattinata e maggiormente in sede di redazione dell'atto d'appello del 2002. Ancora un punto voglio sottolineare checché ne dicano i difensori degli imputati, nella stessa sentenza impugnata, la soluzione da me prospettata sia in atto d'appello, sia ora non si basa sulla teoria dell'aumento del rischio, pagina 811 del capitolo 2 e 10 dell'atto d'appello, lo ripeto, non si basa sulla teoria dell'aumento del rischio, si basa invece sul concetto ribadito da plurime decisioni della Suprema Corte, di alcune delle quali ora parlerò. Nel nostro processo esistono prove plurime e univoche in ordine al fatto che l'esposizione al CVM ha causato un evento: morte o malattia, diverso da quello che ci sarebbe stato senza l'esposizione, aggravamento della malattia, e quindi peggioramento delle condizioni di vita e/o anticipazione del decesso, anche una sola settimana o un solo mese, ovviamente secondo una certa giurisprudenza, dicevo in primo grado, citando la sentenza, (Ariolf Angle) del '99/2000 in termini di alta probabilità e vedremo tra poco invece come la sentenza Macola in materia di amianto depositata nel 2003 ci dica che la sospensione dell'esposizione avrebbe allungato i termini di latenza o di progressione delle malattie con conseguente protrazione dei tempi di vita delle vittime e in ciò è ravvisabile il rapporto di causalità, queste sentenze saranno il mio punto di riferimento. Passiamo all'esame di queste sentenze, e proietto quelle che sono le sentenze che in sintesi, per quanto possibile, cercherò di esaminare. Non faccio un esame specifico innanzitutto della sentenza delle Sezioni Unite, perché questo è già stato fatto nell'atto d'appello e per di più durante anche la relazione introduttiva che è stata fatta da questa Corte è stato riferito ampiamente sulle impostazioni della Prima Sezione quindi non è sicuramente necessario che su questa io mi dilunghi, quindi faccio semplicemente rinvio. Solo alcune cose voglio dire, come ho accennato, è una sentenza che è riferibile al nostro caso specifico, delle malattie professionali, delle alterazioni ambientali e del danno da prodotto, poi un altro secondo punto citato, sempre usando le parole della Corte in tema di causalità omissiva, il Giudice è sempre tenuto ad accertare attraverso un ragionamento adeguato, logicamente coerente che se l'azione doverosa omessa fosse stata realizzata si sarebbe impedita la verificazione dell'evento, che solo in tale modo può essere oggettivamente imputato alla condotta omissiva dell'agente. Quando il nesso tra omissione ed evento non sia interrotto da cause estrinseche del tutto anomale ed eccezionali che si collochino al di fuori della normale, ragionevole prevedibilità. E questo discorso delle cause estrinseche è già un primo riferimento a tutto il discorso sul concorso di cause, che farò più ampiamente tra poco, e che riguarda per il nostro processo specifico il discorso ovvio del concorso di fattori extra lavorativi, come il fumo in certe situazioni o l'alcol in certe altre, a seconda delle patologie. Un altro punto è quello del modello condizionalistico che dev'essere orientato secondo leggi scientifiche e che non può d'altra parte spiegare in via deduttiva la causalità perché, dice la Corte Sezioni Unite, è impossibile per il Giudice conoscere tutti gli antecedenti causali e tutte le leggi pertinenti; non potendo conoscere tutte le fasi intermedie, attraverso cui la causa produce il suo effetto, né potendo procedere ad una spiegazione fondata su una serie continua di eventi, il Giudice potrà riconoscere fondata l'ipotesi ricostruttiva formulata in partenza sul nesso tra condotta umana e singolo evento soltanto con una quantità di precisazioni e purché sia ragionevolmente da escludere l'intervento di un diverso alternativo decorso causale. Poi esclude, come sappiamo, tutti questi criteri assurdi, utopistici di certezza assoluta, perché si finirebbe

con il frustrare gli scopi preventivo – repressivi del diritto e del processo penale in settori nevralgici per la tutela di beni primari, e quindi è una sentenza questa, tengo a ribadirlo e lo ridirò, ma l'hanno detto anche altre sentenze, successive della Corte di Cassazione, che va letta tutta integralmente, e va capita tutta, per cui dice sempre il Giudice delle leggi: il Giudice è impegnato nell'operazione ermeneutica alla stregua dei comuni canoni di certezza processuale, non è sostenibile che si elevino a schemi di spiegazione del condizionamento necessario solo le leggi scientifico universali e quelle statistiche che esprimano un coefficiente probabilistico e prossimo a uno, cioè alla certezza; quanto all'efficienza impeditiva della prestazione doverosa e omessa rispetto al singolo evento. Questa è la smentita della tesi del Tribunale, questa è la smentita avanzata in questo processo da alcuni difensori, questa è la smentita dei teorici che dicevo prima dell'assolutismo. Poi c'è il punto cruciale, è indubbio che coefficienti medio bassi di probabilità, cosiddetta frequentista per tipi di evento, impongano verifiche attente e puntuali, ma nulla esclude che anch'essi, se corroborati dal positivo riscontro probatorio, possano essere utilizzati per il riconoscimento giudiziale del nesso necessario di condizionamento. È la probabilità logica che contiene la verifica aggiuntiva dell'attendibilità dell'impiego della legge statistica per il singolo evento. È compito ineludibile del diritto e della conoscenza giudiziale stabilire - conclude la Corte - se la postulata connessione nomologica sia effettivamente pertinente e debba considerarsi razionalmente credibile sin da attingere quel risultato di certezza penale, che all'esito del ragionamento probatorio – e torna sempre questo discorso, all'esito del ragionamento probatorio, cioè tutte le prove raccolte - sia in grado di giustificare la logica conclusione, che tenendosi l'azione doverosa omessa, il singolo evento lesivo non si sarebbe verificato, ovvero si sarebbe inevitabilmente verificato, ma nel quando in epoca significativamente posteriore o con minore intensità lesiva, questi sono i principi ai quali faremo riferimento. Ed infine l'insufficienza, la contraddittorietà, l'incertezza probatoria, quindi il plausibile e ragionevole dubbio, plausibile e ragionevole dubbio fondato su specifici elementi che in base all'evidenza che quella probatoria disponibile lo avvalorino nel caso concreto non può che comportare in questo caso la neutralizzazione dell'ipotesi prospettata dall'accusa. E ciò viene ribadito, è l'ultimo punto delle Sezioni Unite che ripeto, che fa riferimento in particolare per questo concetto di causa penalmente rilevata ai complessi fenomeni di causazione multipla legati al moderno sviluppo delle attività, che è proprio la situazione attuale del nostro processo. Passo ad una sentenza successiva depositata il 14 gennaio 2003, che è una sentenza molto importante, perché è molto chiara, molto significativa, molto estesa su più punti, che sono già stati toccati dalle Sezioni Unite, è una sentenza anche che ci riguarda da vicino, perché parte da una vicenda padovana, dalla vicenda delle officine meccaniche Stanga, in cui in primo grado c'erano state delle condanne per l'esposizione di lavoratori all'amianto, condanne poi che sono state confermate nella Corte d'Appello di Venezia, condanne che sono state confermate secondo i principi che indico anche dalla Sezione Quarta della Suprema Corte, con sentenza chiaramente e ovviamente depositata dopo quella delle Sezioni Unite perché è stata depositata il 14 gennaio, perché si richiama chiaramente anche al contenuto di quella sentenza delle Sezione Unite. La prima slide dice: non esiste alcuna immutazione del fatto ove, contestata l'ipotesi di aver cagionato la morte, la sentenza ritenga di condannare per aver ridotto il tempo di sopravvivenza, trattandosi di ipotesi sovrapponibili in quanto la riduzione della vita corrisponde alla morte avvenuta in tempi anteriori rispetto a quelli conseguenti al naturale decorso del tempo. È chiaro, sono eventi diversi e viene affermato e riaffermato un principio estremamente chiaro. La gran parte degli interventi omessi dagli imputati per evitare le conseguenze dannose, non riguardavano soltanto la mancata utilizzazione dei mezzi di protezione, ma altresì la mancata adozione di

complessi e costosi interventi, che solo a prezzo di radicali modificazioni dell'ambiente e delle modalità di lavoro avrebbero consentito di mutare profondamente le modalità e le tecniche produttive della società, è la situazione che rappresentavo io questa mattina. Sono interventi, continua la sentenza, che non possono certo rientrare nell'ordinaria amministrazione per le rilevanti trasformazioni dell'ambiente e delle modalità di lavoro che si rendevano necessarie, più gli ingentissimi capitali richiesti, quindi i vertici della società avevano degli obblighi di intervento. Non parlo della delega di funzioni, della quale parlerò all'ultima udienza affrontando le posizioni specifiche, né del trasferimento di funzioni, dei quali parla questa sentenza, passo al punto che riguarda specificamente la causalità omissiva dove si dice che la causalità omissiva costituisce una causalità costruita su ipotesi e non su certezze, si tratta di una causalità ipotetica, normativa fondata come quella commissiva su un giudizio controfattuale, contro i fatti, se l'intervento omesso fosse stato adottato si sarebbe evitato il prodursi dell'evento? A questa si fa ricorso per ricostruire una sequenza che però a differenza della causalità commissiva non potrà mai avere una verifica fenomenica, che invece nella causalità commissiva è normalmente, non sempre però verificabile. Poi la sentenza Macola fa riferimento alle Sezioni Unite, ripercorre i punti delle Sezioni Unite, quindi io non li affronto assolutamente, perché ne ho già parlato anche in atto d'appello. Preciso soltanto che fa riferimento in particolare alle Sezioni Unite, dicendo che si tratta proprio di una situazione che è analoga a quella del nostro processo. Sulla prevedibilità dell'evento, come in quel caso anche del nostro caso, si parlava di prevedibilità dell'evento, ma è importante segnalare questo concetto, sempre ribadito dalla Suprema Corte. La prevedibilità dell'evento, il discorso di per sé è vero che attiene prevalentemente alla colpa, dice anche la Cassazione, ma non è estranea al problema della causalità, come proposto dai ricorrenti sotto il profilo finalistico delle norme di prevenzione; questa prevedibilità non riguarda soltanto specifiche conseguenze dannose, che da una certa condotta possono derivare, ma si riferisce a tutte le conseguenze dannose che possono derivare da una condotta, che sia conosciuta come pericolosa per la salute, il discorso che facevamo sulla tossicità della nostra sostanza. Ne consegue che la mancata eliminazione o riduzione significativa della fonte di assunzione comportava il rischio del tutto prevedibile dell'insorgere di una malattia gravemente lesiva della salute dei lavoratori. Se solo successivamente sono state conosciute altre conseguenze di particolari lesività non vi è ragione, dice, non v'è ragione, per escludere il rapporto di causalità con l'evento e il requisito della prevedibilità dell'evento medesimo, e non vi è ragione di escluderlo, perché le misure di prevenzione da adottare per evitare l'insorgenza della malattia conosciuta, erano identiche a quelle richieste per eliminare o ridurre gli altri rischi, anche non conosciuti, con la conseguenza, sotto il profilo obiettivo che ben può affermarsi che la mancata adozione di quelle misure ha cagionato l'evento, e sotto il profilo soggettivo che l'evento era prevedibile, perché erano conosciute conseguenze potenzialmente letali della mancata adozione di quelle misure. E aggiungo io a quella sentenza che nel caso specifico nostro abbiamo una colpa specifica, contestata, per la quale addirittura la prevedibilità dell'evento non si porrebbe neanche come problema, continuo comunque con la sentenza Macola. Si è più volte chiarito in dottrina e in giurisprudenza che il rapporto causale va riferito non solo al verificarsi dell'evento prodottosi, ma anche relazione al natura e ai tempi dell'offesa, nel senso che dovrà riconoscersi il rapporto in questione non solo nei casi in cui si è provato che l'intervento doveroso omesso avrebbe evitato il prodursi dell'evento in concreto verificatosi, o ne avrebbe cagionato uno di intensità lesiva inferiore, ma altresì nei casi in cui sia provato che l'evento si sarebbe verificato in tempi significativamente, non minuti od ore, più lontani, ovvero quando la condotta colposa omissiva o commissiva sia ricollegabile una accelerazione

dei tempi di latenza di una malattia provocata da altra causa. Questo chiarissimo proprio per il nostro processo era il concetto della Suprema Corte. Si è detto in questi casi che non vi è quindi dubbio che una morte avvenuta in un giorno successivo, addirittura un giorno successivo, sia un fatto diverso dal punto di vista naturalistico prima ancora che giuridico. Orbene, nel caso in esame, continua la sentenza, pur non essendo stato accertato con certezza se all'epoca della assunzione delle funzioni di amministratore da parte degli imputati, la patologia fosse già insorta, i giudici di merito però hanno incensurabilmente accertato che in ogni caso l'esposizione all'inalazione alle massicce dosi di polveri di amianto ha avuto effetto patogenetico sulla latenza di una malattia già esistente o sull'insorgenza di una non ancora sorta, e anche questo è un principio che va utilizzato chiarissimo nel nostro processo, né può aver rilievo che il meccanismo preciso, riduzione della latenza o accelerazione dell'insorgenza non sia stato possibile accertarlo per ciascuna di queste morti, il nesso di condizionamento deve infatti ritenersi provato non solo quando, caso assai improbabile, venga accertata compiutamente la concatenazione causale, ma altresì in tutti quei casi nei quali, pur non essendo completamente descritto o accertato il complessivo succedersi di tale meccanismo, l'evento sia comunque riconducibile alla condotta colposa dell'agente, sia pure con condotte alternative e purché sia possibile escludere l'efficienza causale di diversi meccanismi eziologici, e poi vedremo il problema delle cause alternative. Ribadisce ancora questa sentenza come non sia appunto necessario, perché non è possibile, conoscere esattamente tutte le fasi intermedie attraverso le quali la causa produce l'effetto penale. Queste considerazioni valgono per confermare questa decisione della Corte d'Appello di Venezia e viene detto che la mancata individuazione della soglia, l'individuazione peraltro impossibile non infirma la complessiva correttezza del ragionamento del Giudice di merito secondo cui un significativo abbattimento dell'esposizione avrebbe comunque agito positivamente sui tempi di latenza o di insorgenza delle malattie mortali. Io mi potrei fermare qua e andare alle conclusioni, è talmente chiara e talmente pacifica ormai la giurisprudenza che forse non ho bisogno di nessun'altra considerazione, ma voglio dire, perché ce ne sono altre di questi ultimi due anni, proprio tutte in questo senso. Una critica che è stata rivolta alla sentenza d'appello la Corte di Cassazione per la sentenza Macola dice: non può essere infatti ritenuta contraddittoria la motivazione della sentenza impugnata nelle parti in cui per un verso afferma che tutte le condotte che nell'arco della vita lavorativa hanno consentito l'esposizione alle polveri di amianto hanno concorso alla causazione dell'evento e per altro verso che, se l'esposizione fosse stata sospesa, l'evento non si sarebbe verificato. In realtà la sentenza impugnata dice una cosa diversa, ed è quello che diciamo noi, se anche il processo morboso fosse iniziato prima dell'inizio dello svolgimento da parte dei ricorrenti delle funzioni di amministratori, la sospensione dell'esposizione avrebbe allungato i termini di latenza o di progressione delle malattie con conseguente protrazione dei tempi di vita delle vittime, e in ciò, come si è visto, è ravvisabile il rapporto di causalità. Una volta che siano stati accertati, come nella specie ha fatto la Corte d'Appello di Venezia, la macroscopica violazione delle norme in materia di prevenzione delle malattie professionali e la prolungata esposizione, non possono che essere ritenute esaustive le considerazioni riferite secondo cui un abbattimento significativo dell'esposizione avrebbe appunto prolungato i tempi di latenza e quindi di progressione delle malattie. Mi fermo qua per la sentenza Macola. Passo alla sentenza successiva, che è quella depositata il 15 novembre 2002, imputata (Albissini), qui è un caso che partiva da una situazione particolare, cioè la mancanza di una perizia, che sembra quasi quella del nostro processo, e la presenza di conclusioni divergenti dei collegi che erano stati nominati in primo grado invece dal Giudice e ovviamente dai consulenti tecnici, oltre ovviamente a ribadire questa sentenza sempre

della Sezione Quarta che il Giudice resta pur sempre il peritus peritorum, questa sentenza fa una rassegna ed indica quali erano i principi della Quarta Sezione delle sezioni della Suprema Corte che si contraddicevano l'una con l'altra, fino all'intervento delle Sezioni Unite. Tralascio ovviamente questa parte, anche perché l'excursus, la rassegna e la giurisprudenza l'avevo già fatto nell'atto d'appello in primo grado. Allora passo al punto che ci interessa di più che riguarda poi la decisione di questa Corte che dice: il percorso motivazionale seguito dalle Sezioni Unite, le espressioni letterali dalle stesse adoperate nel formulare i principi enunciati non possono in alcun modo indurre ad avviso di questo Collegio la conclusione che magari potrebbe eventualmente scaturire da una lettura frettolosa della sentenza Franzese, questo lo dicevo io, ma me lo dice ma Cassazione, è una lettura che va fatta non in maniera frettolosa ma in maniera completa, pacifica e certosina, e dice che solo una lettura frettolosa può portare a certe conclusioni, della necessità della individuazione del nesso di causalità in termini di certezza oggettiva, storica e scientifica sul piano della certezza, perché se così fosse, continua questa sentenza, dovrebbe giungersi alla conclusione che non sarebbe mai possibile pervenire all'affermazione di responsabilità per condotta omissiva nel caso ad esempio di mancanza di (autopsia), e non c'è chi non veda che una siffatta conclusione sarebbe evidentemente inaccettabile perché contraria ai basilari principi che regolano la materia della prova nel processo penale, questo è il punto che accennavo in premessa di questo capitolo: principi quali la non legalità della prova, il libero convincimento del Giudice, la possibilità della affermazione della colpevolezza all'esito anche di un processo indiziario, la necessità di motivazione logica ed adeguata e guardate che non è un'invenzione del Pubblico Ministero in questo processo, il 192 e il II comma esiste, ed esiste da anni, ed è noto a tutti quanti, quella certezza che le Sezione Unite hanno individuato come indispensabile per poter affermare la sussistenza del nesso causale quale condicio sine qua non di quegli articoli 40 e 41, è dunque una certezza tra virgolette, vale a dire la certezza processuale, che in quanto tale, non può essere individuata se non con l'utilizzo degli strumenti di cui il Giudice dispone per le sue valutazioni probatorie. Certezza che dev'essere pertanto desunta dal Giudice valorizzando tutte le circostanze del caso concreto sottoposto al suo esame. Secondo un procedimento logico, analogo a quello seguito allorquando si tratta di valutare la prova indiziaria, la cui disciplina è dettata dal II comma del 192 del codice di rito, che consente di poter collegare un evento a una condotta omissiva al di là di ogni ragionevole dubbio. Sappiamo cosa dice quel II comma del 192 che parla di indizi gravi, precisi e concordanti. Questo è il nostro sistema, de iure condito, questo è il processo penale, con questo sistema ci dobbiamo confrontare, non dobbiamo arrivare a soluzioni piratesche. A me viene in mente in questo momento una situazione, che era sicuramente indiziaria e gravemente indiziaria in un altro processo di rilievo per la zona di Venezia, quello dei responsabili dell'incendio doloso della Fenicie, io l'avevo detto subito in primo grado, e poi è stato detto in secondo grado e riportato in Cassazione, è un processo indiziario, ma valutando tutte i gravi, precisi, concordanti indizi, si è arrivati ad una certezza al di là del plausibile, e ragionevole dubbio, perché questo è il nostro sistema processuale, penale. Passo ad un altro punto di questa sentenza sulla diagnosi specifica della patologia polmonare perché ad un certo punto la Corte d'Appello diceva, cioè vale a dire se era stata individuata nel settembre dell''87 e non era accompagnata da manifestazioni di invasività che avrebbero consentito assai probabilmente con ricorso a tempestivi rimedi chirurgici e terapeutici, come la resezione polmonare una sopravvivenza a cinque anni, maggiore quindi rispetto a quella di tre anni, intervenuta in concreto, comunque un decorso clinico favorevole. Ciò posto, va sottolineato che l'espressione, dice la Suprema Corte, assai probabilmente usata dai Giudici di secondo grado concettualmente del tutto simile alle

locuzioni adottate dalle Sezioni Unite, soddisfa pienamente anche l'esigenza dell'esito del giudizio contrafattuale, è infatti regola di esperienza, nonché scientifica che l'efficacia di una diagnosi tumorale ai fini di una più lunga sopravvivenza e comunque di un decorso della malattia sicuramente migliore, cioè con minore intensità lesiva, è direttamente ricollegabile alla sua tempestività e precocia. Poi indica anche la percentuale di sopravvivenza sul discorso dei cinque anni. E guardate che su questa cosa noi abbiamo detto, ridetto, ribadito, in primo grado, durante il dibattimento, in requisitoria, negli interventi dei difensori di Parte Civile, in replica, nei motivi d'appello abbiamo parlato e consegnato documentazione, ad esempio in materia di trapianti, sulla sorveglianza sanitaria, sulla necessità che venisse effettuata per tempo, per tutte le patologie, e anche sull'importanza dell'avvisare il dipendente, cosa che non è stata fatta, e non si è mai intervenuti, e vedremo poi quando arriveremo al punto di fatto sui trapianti quanto invece poteva essere importante fin dai primi anni '80 segnalare queste situazioni. Passo ad un'altra sentenza, che è quella depositata il 14 aprile 2003, imputati Cardillo ed altri, che dà alcune anticipazioni anche sul concorso di cause. Dice questa sentenza che appunto il Codice Penale ha esplicitato il concetto nella formula usata dall'articolo 40 comma I, si parla appunto di questa teoria condizionalistica della causalità, e quindi dell'accertamento necessario e dell'esistenza del rapporto di causalità a cui si perviene con procedimento di eliminazione mentale, ma fino a questo punto è quello che è sempre stato detto fino adesso. Allora continua poi dicendo che lo stesso deve dirsi nel caso di concorso di cause sopravvenute. Insomma il metodo dell'eliminazione mentale va utilizzato tenendo conto della necessità di non pervenire alla disapplicazione su base interpretativa delle norme sul concorso di cause, ponendo nel nulla il principio normativamente previsto dell'equivalenza delle cause. Si vede quindi fare riferimento alle condotte di tutto coloro che hanno contribuito all'esito finale e non alle singole condotte in relazione alle quali valgono gli usuali criteri da utilizzare nell'accertamento del concorso di cause. A parere della Corte questo è il criterio da adottare in tutti i casi in cui la condotta di un soggetto si inserisce in modo efficiente in un processo causale, e questo vale anche nel caso di condotte di natura diversa. La causalità omissiva, che per le sue caratteristiche si configura come una costruzione giuridica che consente di ricostruire l'imputabilità oggettiva come violazione di un obbligo di agire, di impedire il verificarsi dell'evento, in violazione del cosiddetto obbligo di garanzia, omissione che provoca l'evento di pericolo o di danno, la maggiore complessità dei problemi in tema di causalità in reati omissivi impropri non è ricollegata tanto alla necessità in questo tipo di reati di individuare se l'evento sia a frequenza dell'omissione accertata, né dalla ricostruzione in via meramente ipotetica dell'efficacia dell'azione omessa, ma della necessità ulteriore di individuare la condotta positiva che, se posta in essere, avrebbe evitato il prodursi dell'evento. Ovvio essendo che, se l'evento fosse destinato a prodursi ugualmente, con tempi e modalità identici, anche nel caso in cui l'agente avesse attivato tutti gli interventi richiestigli, le conseguenze dell'omissione non potrebbero essere a lui addebitate, e quindi è tutto il discorso che facevamo in precedenza. Ma faccio un salto su questa sentenza, arrivando ancora al discorso importante delle prove, alle valutazioni che un'altra sentenza ridà in questa materia, perché dice che è inadeguato secondo la sentenza in quella sede appellata, esprimere il grado di corroborazione dell'esplanandum mediante coefficienti numerici, mentre appare corretto enunciarlo in termini qualitativi per cui le Sezione Unite mostrano di condividere quell'orientamento della giurisprudenza di legittimità, che fa riferimento alla probabilità logica piuttosto che la probabilità statistica. E questo consente la verifica aggiuntiva dell'attendibilità dell'impiego, della legge statistica al singolo evento. Solo con l'utilizzazione di questi criteri può giungersi alla certezza processuale

sull'esistenza del rapporto di causalità in modo non dissimile dall'accertamento relativo a tutti gli altri elementi costituivi della fattispecie, con criteri non dissimili dalla sequenza del ragionamento inferenziale dettato in tema di prova indiziaria dall'articolo 192 comma II del codice di rito penale. Altra verifica sempre dice questa nuova sentenza di Cassazione, che dovrà compiere il Giudice al quale vengono rinviati gli atti per altro motivo, è quella che riguarda i tempi e la natura dell'evento medesimo, e qui sui tempi e sulla natura dell'offesa fa lo stesso discorso che ho già riportato poco fa in relazione al fatto che un evento diverso, anche se si verifica il giorno dopo, o anche se c'è un'accelerazione dei tempi di latenza rispetto a quello che sarebbe stato. Passo ad un'altra sentenza, che è la sentenza depositata il 15 febbraio 2003 imputato Loi, che ripercorre in diritto tutto quello che ho detto fino a questo momento per queste tre sentenze delle Sezioni Unite in poi, quindi non rileggo assolutamente questa parte, la leggo soltanto per un aspetto particolare che riguarda sia questa sentenza ma anche un'altra sentenza, ed è un caso che riguarda in generale noi, ed era la vicenda di paracadutisti che a causa di comportamenti non corretti secondo i Giudici di merito e secondo la Cassazione avevano condotto al fatto che il paracadute di alcuni paracadutisti in situazioni di lancio non si era aperto e quindi ovviamente erano morti, perché avevano utilizzato certi comportamenti e certe tecniche che non erano ancora adeguatamente sicure e adeguatamente provate. Ma questa è la premessa storica, faccio riferimento perché questa sentenza è estremamente interessante perché fa riferimento che addirittura nei casi in cui mancano le famose leggi di copertura si può arrivare al riconoscimento della penale responsabilità, e non è solo questa sentenza che lo dice, vedremo che c'è un'altra recentissima sempre della Quarta Sezione della Cassazione. Leggo il passo in questione, dice: si innesta su questo aspetto del problema la censura del generale Menchi – un altro generale - che sottolinea come non esista alcuna legge di copertura che consenta di affermare che, data una situazione di estrema confusione durante il lancio, situazione a sua volta determinata dalla metodica di lancio, era pressoché evitabile che uno dei paracadutisti fosse preso dal panico, si lanciasse in modo scomposto, dimenticasse i precetti che gli erano stati insegnati. Si chiede in conclusione il ricorrente, imputato, come sia possibile affermare l'esistenza di una tale legge di copertura se ben 160 mila lanci erano avvenuti con quella metodica senza incidenti. Si pone quindi il problema di come accertare l'esistenza o l'esclusione del nesso di condizionamento nei casi in cui non esista una legge scientifica, universale o statistica non rileva, idonea a spiegare il verificarsi dell'evento, che consenta di pervenire a una soddisfacente soluzione del problema prospettato. È evidente, risponde la sentenza, che una risposta negativa sul punto condurrebbe a un giudizio di non liquet in tutti quei casi, la risposta non rinunciataria a questo quesito è stata però fornita dalla più volte ricordata sentenza Franzese delle Sezioni Unite, che quindi anche su questo punto va a smentire le tesi assolutiste, con il rischiamo da parte della sentenza Franzese alle generalizzate regole di esperienza che possono consentire di accertare il ripetuto elemento costituivo della fattispecie dalla esperienza tratta da attendibili risultati di generalizzazione del senso comune. Questo dice una sentenza, noi abbiamo molto di più in questo processo, la indico per non essere capito male un'altra volta come punto di riferimento minimale, perché noi abbiamo molto di più in questo processo, e a ben altra giurisprudenza faccio riferimento, perché conclude sul punto e poi mi fermo, dice: la mancanza di leggi e di spiegazione non vieta al Giudice di pervenire al risultato a lui richiesto, positivo o negativo che sia, fondandosi esclusivamente sulle massime di esperienza, sulle generalizzazioni del senso comune, purché - importante il purché - anche le massime o il senso comune abbiano un solido fondamento scientifico che confermi la valutazione che ricollega la condotta all'evento, insomma come è stato affermato il libero convincimento del Giudice deve fondarsi comunque sulla cultura e

sui metodi scientifici, e non tradursi in un inaccettabile soggettivismo, e ripeto noi abbiamo molto di più in questo processo. Passo ad un'altra sentenza, sempre del 2003, imputato Trioni, riguarda ancora la materia dell'amianto, si parla sia del discorso relativo alla colpa sia relativo al discorso del nesso di causalità, con le due massime che leggerò rapidamente, in caso di omicidio colposo, che riguarda il mesotelioma si configura la colpa specifica per violazione di norme anche quando la norma è posta a presidio di altro interesse, e cioè per prevenire la (svestosi) e non il mesotelioma, in quanto l'articolo 21 del D.P.R. del '56, pur se pensato in relazione alle malattie respiratorie, è norma generale ed astratta dettata per impedire qualsiasi danno al lavoratore da polveri che si producano nello svolgimento del lavoro, e quindi per evitare la produzione dei danni, che sono conosciuti quando la norma è posta, quanto di qualsiasi altro danno la cui derivazione causale dalle inalazioni di polveri era sconosciuta nel '56, altra sentenza recentissima che sconfessa totalmente l'assunto in diritto del Tribunale di Venezia. Sempre questa sentenza continua: in caso di omicidio colposo – consistito nel mesiotelioma - occorre accertare il nesso di causalità dell'evento morte, non già con l'attività lavorativa, bensì con i comportamenti omissivi degli imputati, diversificati in relazione alle funzioni svolte da ciascuno e ai relativi periodi di tempo, come risulta dal capo d'imputazione, e come dirò l'ultimo giorno della mia requisitoria. E tale nesso sussiste, qualora siffatti comportamenti - con grado che viene indicato da identificarsi con la certezza giuridica - siano valsi a causare o concausare l'evento o anche solo ad accelerarne la verificazione, altra sentenza chiarissima. Altra sentenza del 2003, depositata a maggio, imputato Gliozzi, che qui bisogna fare..., spiego rapidamente un ragionamento a contraris, perché quando questa sentenza dice ad un certo punto: l'insufficienza, la contraddittorietà, l'incertezza del riscontro probatorio sulla ricostruzione del nesso causale, quindi il ragionevole dubbio in base all'evidenza disponibile sulla reale efficacia e condizionante della condotta omissiva del medico rispetto ad altri fattori interagenti comportano la neutralizzazione dell'ipotesi prospettata dall'accusa e l'esito assolutorio del giudizio. E siamo perfettamente d'accordo. Il caso di specie qual era? Il fatto di un controllo ecografico, il medico non aveva visto di che cosa si trattava, è un fatto dell'ottobre '96 e immediatamente dopo c'è questa situazione, addirittura si parla di corrispondenza nel capo d'imputazione tra i due eventi, e quindi non c'è lo spazio temporale sufficiente tra quel controllo ecografico e l'intervento che poteva risolvere questa situazione e l'evento morte, e allora utilizzo anche questa sentenza, proprio ragionando a contraris, perché nel nostro processo abbiamo norme vigenti dagli anni '50, condotte contestate in questo processo ovviamente agli imputati vivi, perché quelli che erano morti non potevano essere imputati, e quelli che sono morti durante l'udienza preliminare per loro è stato dichiarato non doversi procedere, quindi abbiamo norme vigenti, condotte contestate in questo processo dal'69 in poi, eventi a partire dal '72 per finire al '99, con la morte di Faggian e al 2000 con la morte di Bolzonella per epatocarcinoma. Quindi non ci possono essere dubbi sulla reale efficacia condizionante di queste condotte omissive che vengono contestate e che saranno anche dettagliatamente esaminate come condotte e come omissioni da singoli interventi anche delle Parti Civili. Passo ad un'altra sentenza, che è la sentenza depositata 21 maggio 2003, imputato Marinari, per alcune parti già trattata, mi limito soltanto alla parte che ci riguarda in questo momento, dice la sentenza che quei Giudici, che sono quelli di merito, avendo detto basandosi sulla perizia che il bambino si sarebbe salvato al quarto grado di probabilità, hanno detto ciò che secondo loro verrò a dire in questo caso: non vi era dubbio che il bambino si sarebbe salvato con alto grado di probabilità. E sul punto è da ricordare che l'accertamento scientificamente e giuridicamente corretto del rapporto di causalità da parte del Giudice è complessivamente un accertamento con alto grado di probabilità, e

ciò perché il Giudice si sofferma su una sola condizione di elemento, la condotta dell'uomo, non essendo in grado sul piano scientifico di ricostruire l'intero meccanismo di produzione dell'evento, e quindi è il discorso che abbiamo sempre ripetuto. C'è un'altra sentenza, scritta a mano, del giugno 2003, imputato Giacomelli, la leggerò, l'ho riletta anch'io varie volte, però è una sentenza importante che voglio leggere, anche perché riguarda una patologia, un adenocarcinoma alle fosse nasali, che aveva quindi anche altre patologie di dipendenti, di lavoratori, così ed è importante perché riguarda la successione nel tempo della gestione dell'attività aziendale da Giacomelli padre e Giacomelli figlio, riguarda le ulteriori esposizioni, anche brevi in maniera specifica, riguarda quindi le gestioni successive, e riguarda l'applicazione dei D.P.R. '55 e '56, le procedure di lavoro, e c'è un riferimento in questa sentenza a un nostro consulente, citato nominativamente, proprio in relazione alle esposizioni brevi, che quella sentenza ritiene di tutta valenza e di sicura affidabilità. Allora parto con l'esame di questa sentenza perché fa riferimento al fatto che, seppure la latenza dell'accertato adenocarcinoma alle fossi nasali ha lunga durata: 40, 45 anni (caso analogo ai nostri) e quindi di sicuro l'insorgenza è riconducibile all'esposizione alla polvere, avvenuta sotto la gestione dell'azienda da parte del padre, pur il collegio peritale ha messo in evidenza come l'ulteriore esposizione protratta sotto la gestione dell'imputato figlio, sia stata concausa dell'evento per alcuni dipendenti, e ciò a prescindere dalla durata breve per uno, due anni e mezzo, oltre il decennio per degli altri. È impensabile – dicevano i periti - che la polvere inalata successivamente ma dotata delle stesse potenzialità nocive di quella cagionante la malattia fosse ininfluente sull'andamento generale della patologia, e sulle condizioni di salute dell'individuo che ne è portatore. Di guisa che la condotta omissiva dell'imputato, seppure connessa ad un periodo successivo all'insorgenza dell'adenocarcinoma, ne ha di certo accelerato lo sviluppo ponendosi in tal modo in rapporto causale con l'evento e ciò a prescindere dalla durata dell'esposizione avvenuta sotto la gestione dell'azienda da parte di Giacomelli figlio. Conforta l'assunto quanto dichiarato sul punto dal consulente, dottor Comba, il quale ha messo in evidenza la significatività anche di esposizioni temporalmente brevi in rapporto al livello di esposizione elevato, quale era l'ambiente ove i tre hanno lavorato, come il dottor Comba ha fatto anche nel nostro processo, il che evidenzia – continua la Corte - il contenuto della colpa omissiva del ricorrente, essendo egli venuto meno nella gestione dello stabilimento a quanto prescritto dalle norme di comune prudenza e diligenza e di poi più specificamente non avendo attuato nell'ambiente di lavoro quanto prescritto dalla normativa in materia relativamente ai mezzi personali e di tutela e ai doverosi e mirati controlli sanitari con limitazioni soprattutto dei tempi di esposizione alla polvere. Seppure la violazione di cui all'articolo 15 e il D.P.R. 303/56 non risulta essere stato oggetto di formale contestazione, ma in questo processo lo è stata, pure detta violazione risulta all'imputato di fatto contestata rientrando questa nella omessa adozione di cautele nelle procedure di lavoro. Le procedure di lavoro che noi contestiamo e rientrando comunque nell'ambito di colpa generica nel capo d'imputazione richiamato. E qui noi abbiamo anche la colpa specifica, con tutto quello che significa come forza probatoria. Passo ad un'altra sentenza del maggio 2003, imputati Monti ed altri, la prima parte della massima della sentenza l'avevo già indicata, riguarda la colpa e la causalità e l'avevo già illustrata, è importante questa sentenza perché riguarda la responsabilità del vertice sanitario, in questo processo teniamo presente che noi abbiamo responsabile sanitario di Montedison, dalla fine degli anni '60, quantomeno alla fine degli anni '70 che io ritenevo come ho detto in requisitoria di primo grado e continuo a ritenere uno dei massimi responsabili in tutta questa vicenda, insieme a due imputati che sono morti nelle more del processo d'appello, comunque il professor Bartalini era il responsabile

della fine degli anni ’60 fino alla fine degli anni ’70 quantomeno, e quindi questo è importante perché parla di nesso di causalità, per questo responsabile del vertice sanitario, e fa ovviamente riferimento alle Sezioni Unite, quindi vado oltre rispetto a questa prima parte che riguarda la colpa. Passo soltanto al punto per ricordare come dica questa sentenza della Cassazione come sia ininfluente la circostanza che solo in epoca recente, cioè nel ’92, è stato vietato in assoluto l’uso dell’amianto, prevalendo la disposizione generale del 2087. Noi siamo messi, direi, ancora meglio, perché il divieto era ancora precedente per certi versi, come ho illustrato ieri, l’assenza comunque – dice la Suprema Corte - di una normativa specifica non esonera dalla responsabilità che è l’obbligo giuridico di aggiornarsi, noi abbiamo visto che qui avevamo ampiamente degli obblighi giuridici. Dopo aver parlato delle sentenze della Suprema Corte e facendo riferimento come questa teoria condizionalistica innescata dalle Sezioni Unite, questa sentenza Monti dica ancora che dev’essere temperata la teoria condizionalistica con riferimento alla teoria della causalità umana, quanto alle serie causali sopravvenute autonome e indipendenti di cui all’articolo 41 II comma. E poi continua, il Giudice di merito ha ritenuto che se è vero infatti che per il mesiotelioma è sufficiente una dose bassa per l’insorgenza del tumore è altrettanto certo che l’esposizione prolungata influisce sullo sviluppo del tumore, limitare il periodo nel quale l’esposizione abbia avuto un rilievo causale rispetto all’insorgenza del tumore sarebbe del resto ragionevole solo ove si potesse affermare o che non vi è stata esposizione nel corso di un altro periodo lavorativo, o che la fase di sviluppo autonomo del cancro era già iniziata prima del ‘73, cosa questa impossibile nella fattispecie concreta nella quale risulta che l’esposizione è proseguita per tutto il protrarsi del rapporto di lavoro, mentre la durata di latenza, peraltro sempre di difficile definibilità, in quanto dipendente da un complesso di fattori e variabile da caso a caso, appare compatibile con l’insorgenza soggettiva successiva. Pertanto nella specie l’unica circostanza dubbia rimane il momento di insorgenza della malattia, pur ritenuta probabile dopo il ’73, ma i Giudici di merito hanno comunque ritenuto con motivazione non solo non manifestamente illogica ma congrua e corretta che la protratta esposizione alle inalazioni di dosi di polveri di amianto ha avuto effetto patogenetico sulla latenza di una malattia già esistente o sull’insorgenza di una non ancora sorta. Sul concorso, ci torneremo, dice comunque che non sussiste violazione di legge o difetto di motivazione perché la Corte ha ineccepibilmente ritenuto che l’abitudine al fumo da parte dell’operaio, del Bazzan, si pone al più come concausa dell’evento, ma agli atti non sussiste prova alcuna, che tale abitudine sia stata la causa unica e autonoma dell’insorgenza del tumore, torneremo su questo punto perché la prova di questa causa unica: il fumo o l’alcol non la deve dare il Pubblico Ministero, vedremo delle sentenze di Cassazione, quando ci sono delle cause che si mettono una fianco all’altra, lo dirò tra poco e leggerò le sentenze, io indico questa causa, come concausa, non escludo le altre cause, chi esclude una causa deve dimostrarlo, io non faccio questa affermazione, se qualcuno esclude una causa in CVM deve provarlo, perché questa sentenza comincia a dircelo, agli atti che non sussiste prova alcuna che tale abitudine sia stata la causa unica e autonoma dell’insorgenza del tumore. L’ultima sentenza su questa parte è sempre del 2003, imputato De Paolo, depositata nell’aprile del 2003, dice: anche a fronte di un evento ineluttabile non può escludersi la responsabilità del medico che non si attivi né porti a conoscenza della malattia, ciò incidendo sulla durata della vita in quanto anche l’accelerare la morte equivale a cagionarla, e sicuramente l’inerzia ha escluso ogni possibilità di allungamento della vita. In un giudizio controfattuale emerge infatti l’altissima probabilità di allungamento della vita con le cure alternative previste dal progresso medico per contrastare il male e anche un allungamento in misura temporale non eccessiva è giuridicamente rilevante, in ogni caso l’omissione ha inciso sulla

qualità della vita stessa, decisamente degradata, per effetto dell'omissione di un intervento che poteva operare favorevolmente su di essa. Io su questa prima parte ho concluso ed ho utilizzato concetti della Suprema Corte, posso continuare sulla seconda parte, sempre sul nesso di causalità, che riguarda la concausa. Proietto lo schema di queste sentenze sarà più rapido, perché a diverse di queste sentenze ho già fatto riferimento, ci sono delle sentenze che sono ovviamente precedenti a quelle delle Sezioni Unite, quelle che ho trattato già nella replica del 10 ottobre 2001 non le richiamo assolutamente per ovvi motivi, faccio rinvio, li allegherò comunque alla memoria che sarà redatta al termine complessivo del mio intervento, esistono peraltro delle vecchie sentenze precedenti le Sezioni Unite, del settembre del 2002 in materia di concorso che sono richiamate e che sono concordi anche le successive, per questo pertanto faccio riferimento. È noto dice la prima, che è addirittura del 1985, imputato Pellegrino Sezione Prima, che il rapporto di causalità materiale ed efficiente, 40/41, è retto da due principi fondamentali che si integrano tra loro, quello dell'equivalenza delle cause e quello della condicio sine qua non, secondo il primo le cause concorrenti, che non siano da sole sufficienti a determinare l'evento, sono tutte e ciascuna causa dell'evento stesso. Quindi quando parlo di concause sono tutte cause, anche il CVM e anche le altre cause, in base al secondo principio e al rapporto di causalità materiale è interrotto solo quando la causa sopravvenuta è sufficiente da sola a produrre l'evento e si inserisce nel processo eziologico in modo assolutamente autonomo, principi questi chiaramente fissati nei primi due commi del 41, i quali stabiliscono l'equivalenza delle cause preesistenti, simultanee o sopravvenute con quella azione omissione che ha causato l'evento e l'interruzione del rapporto di causalità ad opera di cause sopravvenute da sole o sufficienti a determinare l'evento, II comma. In altri termini può affermarsi che nei confronti delle concause, non soltanto sopravvenute ma anche preesistenti o simultanee, la presunzione di pari valenza nel rapporto di causalità può essere vinta con preminenza di una sola concausa a condizione che vi sia una prova che essa sia stata da sola sufficiente a determinare l'evento. Lo dice un'altra sentenza, lo dicevo anche prima, per noi c'è questa concausa nel caso del fumo e dell'alcol, non è solo il CVM, chi dice il contrario, lo deve provare, e questo è l'inverso di quello che ha detto e che ha fatto il Tribunale, e ci sono delle altre sentenze successive che confermano questo dato, una successiva ad esempio è della Quarta Sezione, del 31 gennaio del '95, che conferma la precedente del '95, con particolare riferimento proprio a questa presenza di ipotesi alternative, dice che non è censurabile la sentenza che affermi la sussistenza del nesso causale tra condotta e l'evento e con essa la responsabilità del giudicabile, senza precisare quale tra essi si sia realmente verificata, qualora identiche le conseguenze giuridiche dall'una e dall'altra derivanti. Proprio la presenza di queste concause che causano ad esempio patologie del fegato, ogni qualvolta essa si collochi in un contesto di pericolo creato dall'imputato, pericolo creato dall'imputato come nel nostro processo, in quanto la causa sopravvenuta può assumere rilevanza eziologica assorbente, solo qualora essa presenti carattere di assoluta eccezionalità e anormalità rispetto alla serie causale precedente, ponendosi al di fuori delle prevedibili linee di sviluppo di questa, e tale non può essere considerata la condotta di chi facendo ragionevole affidamento su una prevista condizione di sicurezza si trovi improvvisamente a dover fronteggiare una situazione diversa e adotti in tale contingenza un comportamento non idoneo, anche per sua imprudenza, negligenza, imperizia ad evitare le condizioni dannose di quello stato di pericolo che altri era tenuto a non creare. Un'altra sentenza del '99, nel caso di specie, le sentenze di primo e secondo grado viene scritto dalla Suprema Corte, è stato correttamente applicato vigente in tema di rapporto eziologico, articoli 40 e 41, il principio delle pari valenze di un concorso di fatti che hanno partecipato materialmente alla produzione di

un accadimento, presunzione che può essere superata con la preminenza di una sola causa solo a condizione della ricorrenza della prova sicura che l'unica circostanza sia stata sufficiente a determinare l'evento. Un'altra sentenza, sempre in questo senso, passo a una sentenza del gennaio 2002, e fa riferimento, lo ripeto soltanto rispetto alla sentenza di poco fa, sentenza Cardillo, sul discorso della mancanza di una legge di copertura per dire che non è una sentenza unica, e comunque una giurisprudenza minimale. Va ancora sottolineato, dice questa sentenza del 2002, che la mancanza di una legge di copertura non implica necessariamente l'impossibilità di un giudizio di accertamento della responsabilità sotto il profilo eziologico. In questo caso peraltro occorre che con ancora maggiore rigore il Giudice accerti con l'aiuto di nozioni scientifiche, anche se in senza di leggi scientifiche, che tutti i pensabili meccanismi di produzione dell'evento siano riconducibili alla condotta dell'agente. Non deve richiedersi al Giudice di spiegare l'intero meccanismo dell'evento, in esso il condizionamento deve infatti ritenersi provato e spiega i concetti che abbiamo già ribadito e già detto poco fa in materia di anche diversi meccanismi eziologici, in questo senso fa riferimento a sentenze precedenti che hanno ritenuto irrilevante l'indicazione di una delle cause alternative dell'evento, qualora le conseguenze dell'una o dell'altra soluzione siano identiche. Questa sentenza ripercorre anche il contenuto di altre sentenze in materia di natura e tempi dell'offesa, nel senso che deve riconoscersi il rapporto di causalità anche quando il comportamento omesso avrebbe evitato il prodursi dell'evento o ne avrebbe cagionato uno di intensità lesiva inferiore o l'evento sarebbe stato meno grave, o si sarebbe verificato in tempi più brevi, significativamente più brevi. Quindi faccio rinvio e non mi dilungo su questa situazione. L'ultimo punto di questa sentenza è quello che dice che i Giudici di merito hanno incensurabilmente accertato in termini di elevata probabilità logica che se tempestivamente diagnosticata e trattata la malattia avrebbe comunque, anche nella meno fausta delle ipotesi, consentito alla paziente una sopravvivenza quantificabile in anni di vita. Ne riparleremo perché abbiamo visto come nel nostro caso, nel nostro processo risulti un'omissione di sorveglianza, soprattutto di informazione e come invece certe situazioni raggiunte e colte per tempo avrebbero potuto condurre ad un evento diverso sia qualitativamente sia temporalmente. Un'altra sentenza che voglio richiamare è la sentenza Papini del 1990, è una situazione un po' più complessa e delicata che riguarda tumori che hanno colto dei lavoratori che lavoravano in un inceneritore, è una sentenza che comunque voglio ricordare perché aveva a suo tempo annullato la sentenza della Corte d'Appello di Firenze, rimandando gli atti, perché stabiliva comunque i principi e doveva fare riferimento, così dice questa sentenza del '90, Papini ed altri alla ragionevole certezza, questo è il principio della Suprema Corte di quella sentenza di annullamento con rinvio. Nel senso che, pur senza escludere in assoluto e in via teorica ed astratta la possibilità di un diverso meccanismo causale, non lasci spazio tuttavia ad ipotesi alternative e dotate anch'essa di qualche ragionevolezza e concretezza, è chiaro che faccio riferimento a questa sentenza perché anche questa sentenza parla, come vediamo dalla seconda parte, al ruolo quantomeno di concausa; anche qui si parla di efficienza, almeno concausale di altri fattori. Quindi una situazione che va affrontata in una certa maniera. E quando ovviamente la Corte d'Appello di Firenze è intervenuta successivamente a giudicare ha motivato su questo punto, su questa mancanza che era stata rilevata dalla Suprema Corte, e con la sentenza che parimenti, come tutte le altre produrrò, del dicembre del '93, sempre imputato Papini, indica appunto questa causa, quantomeno come concausa efficiente nella produzione degli eventi, quindi rilievo importantissimo di questa concausa. Passo rapidamente ad un'altra sentenza del '99, Gianni Trapani, che è una vicenda complessiva che riguardava l'amianto, e che ha riguardato diversi imputati, che ha fatto diversi stralci, la sentenza che produco è quella

2 luglio ‘99, nel caso di specie dice la Suprema Corte Sezione Quarta: la Corte d’Appello per quel che riguarda il nesso di causalità tra le esposizioni all’amianto e l’insorgenza delle affezioni polmonari e per quanto concerne la responsabilità del ricorrente, la Corte d’Appello ha motivato il suo convincimento evidenziando espressamente gli elementi probatori. In ordine alla sussistenza del nesso causale la Corte di merito ha ritenuto di dover ribadire quattro punti fermi, che sono illustrati e vengono sullo slide: 1) i lavoratori per un lungo periodo hanno quotidianamente inalato questa sostanza, 2) le patologie polmonari si sono manifestate all’esito di congrue latenze, 3) l’esposizione all’amianto e fumo di sigaretta hanno costituito sinergie, 4) il protrarsi dell’esposizione ha favorito la malattia. La Corte d’Appello in risposta alle valutazioni difensive, che contestavano tale impostazione, ha richiamato l’orientamento delineatosi nella giurisprudenza di legittimità in tema di malattie professionali, secondo cui affinché sussista rapporta eziologico è sufficiente che si realizzi una condizione di lavoro idonea a produrre la malattia, da cui consegue l’evento, e che non vi sia prova che tale malattia si ricolleghi al sopraggiungere di fattori eccezionali e atipici, con la conseguenza che il nesso di causalità deve dunque ritenersi sussistente anche quando la malattia sia stata concausata da fattori estranei a un ambiente di lavoro, come ad esempio l’assunzione volontaria del fumo di sigaretta, e anche qui abbiamo queste concause che vengono messe a fianco l’una all’altra. Passo alla sentenza Terranova del 2001, che ribadisce i concetti già espressi sulla responsabilità di un evento secondo gli articoli 40 e 41 per chiunque con la sua azione o omissione abbia contribuito a determinarlo e ciò indipendentemente dall’entità del rapporto causale, indipendentemente dall’entità, perché poi questo riguarda un altro discorso, quello dell’entità, quello dell’eventuale determinazione e calcolo della pena, salvo che nel relativo processo si siano inseriti accadimenti talmente eccezionali, straordinari e imprevedibili da deviarne l’ordinario sviluppo. Poi c’è la sentenza delle Sezioni Unite, che abbiamo già trattato, vado oltre, come vado oltre anche in relazione alla sentenza Macola che si pronunciava sulla sentenza della Corte d’Appello di Venezia, perché l’abbiamo già presentata, anche sul discorso delle concorso di cause, e vado oltre anche per la sentenza Cardillo, perché è stata presentata, come vado oltre per la sentenza Giacomelli, che è stata presentata, era quella manoscritta, sono tutte sentenze successive, come ho detto, rispetto a quelle delle Sezioni Unite, ma che ribadiscono tutte quante i concetti che ho segnalato, come la sentenza Monti del maggio 2003 sulla quale ribadisco soltanto un punto, quello sulla prova perché diceva che né sussiste violazione di legge o difetto di motivazione perché la Corte ineccepibilmente ha ritenuto che l’abitudine al fumo da parte del Bazzan si pone al più come concausa dell’evento, ma agli atti non sussiste prova alcuna che tale abitudine sia stata la causa unica e autonoma. C’è poi una sentenza, che è una sentenza di una sezione dell’agosto 2003, sulla causa (Piesvou), che arriva dal Piemonte, sentenza che prende in considerazione, anche qui ci sono diversi principi, ma interessante la leggo sinteticamente perché non ne ho parlato, e perché è molto recente, sentenza (Piesvou) che prende in considerazione casi di decesso per (asvestosi) e tumore polmonare, quindi neanche per mesotelioma. Al riguardo l’estensione della sentenza della Cassazione affida ai Giudici di merito in sede di annullamento e ribadendo dei principi che devono essere seguiti, affida ai Giudici di merito il compito di chiarire se questa patologia risolutiva, il carcinoma broncopolmonare, ripeto, non mesotelioma si fosse instaurata durante o successivamente la data in cui il lavoratore lasciò lo stabilimento, per essere stato collocato a riposo, come in tanti casi da noi è successo in questo processo. Continua la Corte: così omettendo di pronunciare in ordine all’ipotesi che tale causa fosse e sia da ritenersi a mente del 41 causa sopravvenuta ed essa sola sufficiente a determinare l’evento. E aggiunge: poiché la data della accertata insorgenza

di tale patologia è di ben quindici anni, successivi all'allontanamento, era un caso particolare ovviamente, per quiescenza del lavoratore dal luogo di lavoro, prossima di poco più di un anno la sua morte, e seguiti altri quindici anni di costante assunzione di fumo di sigaretta, non può – dice la Corte di Cassazione – che permanere il ragionevole dubbio che possa anche ricorrere l'ipotesi di cui al II comma dell'articolo 41. E cosa fa? Annulla con rinvio, non dice perché non aveva motivato, annulla con rinvio, e rimanda la sentenza al Giudice di merito, e dice: valuta tu questo elemento del quale non hai trattato, consideralo sotto questo punto di vista della causazione unica, o della causa sopravvenuta e se sia da sola sufficiente a determinare il rinvio. Ci sono poi altre utili considerazioni in questa sentenza (Piesvou), dicevo appunto dell'agosto 2003, importanti e interessanti in materia di elemento soggettivo, sull'obbligo del 2087, che ritorna costantemente, sulle posizioni di garanzia, ma torneremo a parlare di queste anche alla fine quando tratterò delle posizioni singole e anche sulla consapevolezza o meno dei dirigenti e degli amministratori. Ma non è questo l'oggetto di questo capitolo, e quindi vado oltre. Su questa decisione di annullamento della sezione della Suprema Corte nell'agosto 2003 c'è stata la sentenza recentissima della Corte d'Appello di Torino, l'udienza 18 marzo 2004, e abbiamo già la motivazione della sentenza, e la dico perché va a rispondere a quella mancanza di motivazione rilevata dal Giudice della Corte di Cassazione e quindi risponde sul rapporto eziologico, ribadendo quello che è il principio insegnato dalla Suprema Corte in materia di malattia professionale e cioè affinché sussista il rapporto eziologico è sufficiente che si realizzi una condizione di lavoro idonea a produrre la malattia, da cui consegua l'evento e da cui non vi sia prova che tale malattia ci ricolleghi al sopraggiungere di fattori eccezionali e/o atipici, con la conseguenza che il nesso di causalità deve dunque ritenersi sussistente anche quando la malattia sia stata concausata da fattori estranei in ambienti di lavoro, come ad esempio l'assunzione volontaria del fumo di sigaretta, come nel caso del nostro processo, o comunque l'assunzione vino, come nel caso del nostro processo. E motiva questa sentenza perché? Dice: in quanto il protrarsi dell'esposizione all'amianto contribuisce a determinare il tumore, in quanto esposizione, amianto e fumo costituiscono sinergie anche per il polmone, anche per il carcinoma, perché si tratta di questa situazione concreta. Dice poi, perché si pone il problema questa Corte d'Appello di Torino del 2004 delle Sezioni Unite e dice che anche applicando i principi enucleati della sentenza Franzese, tenuto conto delle emergenze processuali e dei dati scientifici e statistici è possibile concludere che la mancata o minore esposizione avrebbe impedito o comunque ridotto notevolmente la probabilità dell'evento morte, di quell'evento morte effettivamente verificatosi, sulla scorta del principio di causalità e alla luce dei riscontri di ordine medico legale anamnestico non pare dubitabile che le condizioni di esposizione dell'operaio, conseguenti alla violazione delle norme in materia di igiene e di lavoro, avessero costituito l'antecedente logico della malattia professionale contratta e della successiva morte, mancando oltretutto altre spiegazioni plausibili e costituendo un dato di fatto certo, che esso aveva lavorato a contatto con le polveri di amianto in quantità notevole e per lunghi periodi. In tema di malattia professionale ribadisce che affinché sussista il rapporto eziologico è necessario e sufficiente che il datore di lavoro realizzi una condizione idonea a produrre la malattia, purché non si ricolleghi autonomamente a fattori eccezionali o atipici del tutto indipendenti della pure accertata insalubrità dell'ambiente di lavoro, e in forza del principio di equivalenza delle cause di cui all'articolo 41 è correttamente affermata la penale responsabilità del datore di lavoro, qualora anche si accerti una malattia professionale di tipo misto, causata sia dall'ambiente di lavoro, che dal concorso di fattori naturali e individuali preesistenti e coevi. Io ho finito questa parte su questo nesso causale, e il concorso in nesso causale, ho soltanto un breve capitolo sui rapporti

CVM, amianto e il significato e poi l'altro capitolo. Se possiamo fare una pausa, quella che il Presidente e la Corte desidera.

IL PRESENTE PROCEDIMENTO VIENE SOSPESO ALLE ORE 12.32.
IL PRESENTE PROCEDIMENTO RIPRENDE ALLE ORE 12.52.

PRESIDENTE – Riprendiamo.

PUBBLICO MINISTERO – Passo innanzitutto allora a concludere quella parte sulla causalità con un accenno peraltro non molto lungo assolutamente alla causalità e i rapporti tra CVM e amianto e il fatto che il Tribunale stesso ha dichiarato e ritenuto non applicabile la stessa normativa che è stata applicata per l'amianto rispetto a CVM. Su questa situazione innanzitutto voglio riferire che le sentenze che ho citato poco fa riguardavano diversificate situazioni, non riguardavano assolutamente solo l'amianto, ma riguardavano in alcuni casi – l'ho anche detto - le polveri, quindi patologie tumorali da polveri, un inceneritore, polveri di legno, riguardavano l'edilizia, che sono principi ormai generali ritengo per il nostro ordinamento. Due parole soltanto sulla comparazione effettuata dal Tribunale, rinvio ovviamente al capitolo dell'atto d'appello, allora vedo subito a pagina 174 della sentenza, e preciso in questo momento ovviamente anche per le altre volte che la numerazione della sentenza ovviamente dipende dalla maniera di stamparla perché non sempre coincidono i numeri delle pagine a me stesso quando stampo con una macchina o stampo con un'altra, quindi è il capitolo ovviamente che fa riferimento principale, comunque nella copia che ho io, che proietto, risulta a pagina 174 in fondo una dichiarazione del Tribunale che dice che davvero non appare condivisibile l'assunto accusatorio secondo cui quelle norme specifiche richiederebbero al datore di lavoro, qualunque sia la nocività prossima o remota del fattore inquinante, di mettere in atto ogni strategia possibile per eliminarlo e neutralizzarlo. Su questo punto sul capitolo sull'amianto dico soltanto che non è assolutamente il Pubblico Ministero che dice questa cosa, non è assolutamente l'accusa, è la legge che lo dice, e le leggi le ho riferite ieri e l'altro giorno ampiamente e questa mattina anche le sentenze della Suprema Corte sono estremamente chiare sul punto, non c'entra nulla quindi il richiamo che fa poco dopo il Tribunale al rischio di affermare una responsabilità oggettiva, già dicevo che il diritto penale ha giustamente e ovviamente delle sue regole, deve avere le sue certezze, per le quali chi viola precise norme di condotta specifica ne assume tutte le conseguenze, anche quelle che non aveva immaginato. Tutto questo non ha niente a che vedere con la responsabilità oggettiva, perché di queste morti a Marghera si deve rispondere perché si sono violate specifiche norme di condotta e non per il solo e unico fatto di essere stati o direttori generali, o amministratori della Montedison. Ci sono stati dei comportamenti contra legem, e questi comportamento, ritiene il Pubblico Ministero, che debbano essere puniti. Un altro passo della sentenza, sempre su questo capitolo, è quello di pagina 176 in relazione ad una teoria attribuita al Pubblico Ministero, quella della teoria relativamente al nesso causale dell'aumento del rischio. L'ho già detto, non è un problema di teoria dell'aumento del rischio, ne ho già parlato, ho già illustrato le sentenze, e ho già detto soprattutto, citando più sentenze, che è importante il fatto che letteralmente dice la sentenza Macola – ma anche le altre - la sospensione dell'esposizione avrebbe allungato i termini di latenza o di progressione delle malattie con conseguente protrazione dei tempi di vita. Questo è il punto, non è la teoria dell'aumento del rischio, i Giudici di primo grado hanno costruito su questo capitolo un castello motivazionale, che è solo apparentemente logico, per escludere il nesso causale per la gran parte delle patologie tumorali e per escludere poi le responsabilità degli

imputati sotto il profilo dell'elemento psicologico del reato, relativamente agli angiosarcomi, con la formula perché il fatto non costituisce reato in certi casi, o per prescrizione per degli altri. E riconoscendo comunque per gli angiosarcomi il nesso causale con CVM. Ma questo castello motivazionale mostra tutte le sue crepe fin dalle fondamenta quando si legge quanto scritto nella stessa sentenza nella parte dedicata al confronto CVM e amianto. L'importanza di tale confronto è stata accolta appieno dal Giudice di appello che in relazione ha esposto ampiamente nel dettaglio tali questioni e le sue implicazioni giuridiche, secondo anche le differenti opinioni, pertanto non mi dilungo sul punto, né in fatto, per esempio sui meccanismi d'azione del CVM e dell'amianto, né in diritto. Accenno soltanto ad una fondamentale e stridente contraddizione, molto stridente contraddizione del Tribunale, il quale a pagina 175, che facciamo vedere, premetteva che la tesi del Pubblico Ministero, e a questo punto anche della giurisprudenza e della Cassazione sulla applicazione della normativa speciale D.P.R. e quant'altro, sarebbe applicabile solo a quelle sostanze delle quali già si conoscono effetti tossici come l'amianto, la cui pericolosità era già stata normativamente prevista, letteralmente così dice il Tribunale. Sostanza l'amianto per la quale il verificarsi del mesotelioma piuttosto che della (svestosi) più correttamente ricomprendersi nell'evento pur dall'agente non voluto. Per contro, continuava il Tribunale a pagina 176, non ci sarebbe - diceva - alcuna correlazione o progressione tra la patologia nota (Reinò) e la neoplasia angiosarcoma causata dal CVM. Questa è la frase, e si ferma lì, citata dal Tribunale a pagina 176. Ora, a parte che non si sa proprio dove il Tribunale possa basarsi per sostenere questo assunto giuridico in contrasto con la giurisprudenza della Cassazione, e a parte che non si sa proprio dove possa basarsi per sostenere tale diversità tra sostanze tossiche e sostanze cancerogene e a parte ancora il fatto che, come ho già scritto, detto e come risulta non è vero che il mesioteloma sarebbe una complicanza della (svetosi), osservo che anche il CVM era inserito nella tabella delle malattie professionali e dal 1952 e quindi doveva considerarsi pericoloso ex lege, e poi lo stesso Tribunale a pagina 208 della sua sentenza, ma non solo lì, lo fa in più punti, lo fa dappertutto, come tutti poi dicono, lo stesso Tribunale, dicevo a questa pagina 208, scrive che risulta associata all'angiosarcoma la fibrosi epatica, portale, periportale, sinusoidale, capsulare, fibrosi epatica che si presenta anche come manifestazione non neoplastica nei lavoratori esposti a CVM. Lo diceva anche (Eppa) dal '75 al 2000, eccetera. Quindi per logica e basandoci sulle affermazioni di pagina 208 dello stesso Tribunale, conseguirebbe: primo, che i lavoratori esposti a CVM andavano protetti dalla fibrosi epatica, lo dice il Tribunale, lo dicono tutti, non solo il Tribunale, la fibrosi epatica è associata all'angiosarcoma, lo dice il Tribunale a pagina 208, la protezione dei lavoratori dalla fibrosi epatica è obbligatoria ex lege avrebbe garantito una protezione anche in relazione all'angiosarcoma, secondo quello che dice lo stesso Tribunale, mi pare elementare, ma cos'ha fatto il Tribunale? Dovendo giustificare una diversità di trattamento tra CVM e amianto e non volendo applicare al CVM le soluzioni giuridiche che invece avrebbe accettato per l'amianto? Quello che il Tribunale ha scritto a pagina 208 e dappertutto nella sua sentenza sull'associazione fibrosi angiosarcoma, lo stesso Tribunale l'ha negata a pagina 176 dicendo che le patologie note da CVM, per la parte che riguardava il capitolo amianto, sono soltanto l'angiosarcoma e il fenomeno di (Reinò) e le patologie epatiche non tumorali come le varie fibrosi? Scomparse, è un mistero, non si sa dove sono finite, ed è questa una evidentissima contraddizione che crea un vizio fondamentale alla base della decisione del Tribunale. Passo adesso ai capitoli e sottocapitoli successivi. Dei sottocapitoli b), c), d) ho già parlato ampiamente nel primo intervento, quindi ritengo di dover fare semplicemente un rinvio de plano, senza neanche commentare, senza neanche indicare alcuni appunti ulteriori che avevo

preso, credo che in questo momento sia sufficiente. Sulle omissioni degli imputati voglio dire alcune cose anche perché ovviamente le condotte sono una parte fondamentale di tutti i processi e anche di questo processo, e sulle singole condotte ci saranno degli interventi specifici, omissione per omissione secondo quelle che sono indicati nel capo d'imputazione da parte dei difensori di Parte Civile, è una scelta che è stata fatta sia per ragioni di tempo e sia per evitare inutili ripetizioni da parte mia e da parte degli avvocati difensori di Parte Civile, quindi sin d'ora si fa rinvio per questo capitolo otto e) alle illustrazioni specifiche relative alle condotte e alle omissioni che sono contestate in maniera specifica nel capo d'imputazione. Soltanto due cose voglio dire su questo capitolo otto e), ne ho già parlato ampiamente nell'atto d'appello, nei capitoli cinque e sei della presente requisitoria per quanto riguarda le commesse non realizzate, sulle singole penali responsabilità tornerò, perché gli dedicherò l'ultima parte del mio intervento, non perché sia la meno importante anzi, vi dedicherò l'intera, ultima giornata, ma soltanto perché dopo l'esame da parte del collega dottor Bruni delle accuse relative anche al secondo capo d'imputazione sarà possibile tirare le fila e concludere persona per persona, ruolo per ruolo, comportamento per comportamento secondo i rispettivi periodi di competenza contestati nel capo d'imputazione. Per quanto riguarda questa parte di requisitoria rilevo come i profili generali delle questioni siano stati ben recepiti da tutti, compresi i difensori degli imputati che ad esempio con il professor Pulitanò in una delle tante memorie scrivevano alla serie di addebiti che il capo d'imputazione articola come addebiti di colpa, l'impostazione d'accusa attribuisce una duplice valenza: parametri della asserita colpa con riguardo ai delitti con evento di danno e condotte costituite del contestato delitto doloso di cui all'articolo 437 del Codice Penale. Il concetto è chiaro per tutti, e quindi non mi dilungo, è ovvio – ripeto soltanto questo - che nel capo d'imputazione durante tutto il processo l'accusa ha sempre fatto riferimento sia alla colpa generica sia alla colpa specifica, e per la colpa specifica – come ho già detto - aggiungo soltanto che pacificamente non si pone il problema tra l'altro della prevedibilità dell'evento come erroneamente sostenuto dalla sentenza, e come ricordato poco fa. Dicevo appunto che ci saranno i singoli interventi delle Parti Civili, che riferiranno sulle singole omissioni del capo d'imputazione, quali sono i documenti acquisiti, le dichiarazioni rese dai testimoni in dibattimento, come sono state utilizzate dal Tribunale, parti peraltro sulle quali sono già intervenuto con l'atto d'appello. Un solo punto ci tengo a sottolineare per questa parte, lo ricavo dalle memorie dei difensori di Montedison del novembre e dicembre 2003, a proposito dei comportamenti degli imputati in materia di interventi tecnologici e impiantistici, definiti dalla difesa e dal Tribunale tempestivi ed adeguati. Letteralmente viene detto da Montedison: si è riscontrato un radicale cambiamento delle condizioni lavorative degli esposti a CVM nei primi anni '70 ed in particolare in corrispondenza alla scoperta della cancerogenicità di tale sostanza, questa frase coincide pressoché totalmente con quella di pagina 453 della sentenza che dice letteralmente: va rilevato che nella fattispecie l'impresa e per esse gli odierni imputati risulta essersi mossa tempestivamente sotto il profilo della modifica delle procedure e degli interventi sia immediati che a medio termine, non appena la problematica della cancerogenicità del CVM ebbe ad appalesarsi con il consistente fondamento scientifico. Ora, a parte la radicalità di tale cambiamento che si contesta, e su cui si è già discusso, si fa rilevare come la difesa di Montedison, e il Tribunale ammettano che questo cambiamento radicale, se ci fu, ci fu in corrispondenza alla scoperta della cancerogenicità del CVM, come hanno detto letteralmente. Questo però dal mio punto di vista è innanzitutto la conferma che per Montedison e per il Tribunale le leggi anteriori alle scandalo Goodrich e alle scoperte Maltoni non esistevano e non esistono, tamquam non essent, e inoltre questa a mio parere sempre è un'aperta ammissione di responsabilità, anche se

ovviamente in parte è qua, e si consideri bene che nel primo capo d'imputazione si parlava espressamente di risultati delle indagini scientifiche a livello mondiale e, si aggiungeva poi in maniera specifica, dell'esito degli accertamenti sulla pericolosità del CVM e PVC riferito da Viola, Maltoni, eccetera e continuava il capo d'imputazione e continua letteralmente: accertamenti tutti che segnalavano il pericolo tossicologico e anche cancerogeno derivante dalla lavorazione, e parlava espressamente quel capo d'imputazione di norme speciali e specifiche. E allora cosa rimane dell'assunto del Tribunale di cui ho detto poco fa? Assunto disancorato innanzitutto dall'accusa, ma disancorato anche dai fatti e lontano dalle leggi, ancora una volta rilevo soltanto delle omissioni e delle contraddizioni che sono evidentissime, e passo all'altro capitolo. Però prima di passare in maniera più specifica a questo capitolo otto f) che riguarda gli autoclavisti, gli insaccatori e i mancati spostamenti, ci sono alcune circostanze che sono di rilievo, e che preannuncio in relazione ai periodi di passaggio, storici tra un'epoca e l'altra, i periodi che voglio considerare in questo momento, pur rapidamente sono quello della seconda metà degli anni '70, cioè dopo il biennio dei miracoli secondo il Tribunale, il secondo periodo è quello che riguarda gli inizi degli anni '80, l'epoca Enichem, ricordo come Enichem diventi proprietaria degli impianti di Marghera dal 16 marzo del 1983, terzo periodo è la fine degli anni '80, l'epoca Enimont, e poi ancora Enichem. Sul primo periodo molto semplicemente e molto rapidamente proietto innanzitutto la nota che ho già fatto vedere questa mattina del 20 ottobre '76 come chiusura della commessa che parlava di una situazione piuttosto grave di esposizione e sul fatto che all'esito di quei lavori, sostituzione di tutte le valvole, eccetera, non si sarebbe potuto decidere se mantenere in marcia il reparto, quello l'ho già commentato ed è estremamente chiaro, e quindi ritengo di poter un attimo andare oltre, andare alla seconda nota, sempre di fine settembre del '76, che riguarda un reparto analogo, come vedremo meglio tra poco, uno dei reparti più pericolosi: il CV14 e 16, si può vedere dalla relazione tecnica, fa riferimento ad una commessa aperta nel febbraio del '76 e chiusa a settembre del '77, la relazione tecnica dice praticamente e letteralmente ripercorre quello che si diceva per il CV6: le valvole e i rubinetti attualmente montati sul circuito del CVM liquido e gassoso e dello (slarry) non danno garanzia di perfetta tenuta, lo stesso dicasi per le tenute sulle autoclavi e sulle pompe. Si è constatato che tali perdite sono determinanti nell'innalzare il livello medio del CVM nell'ambiente di lavoro, a valore di circa 10, 15 PPM, livello medio, e sono la causa del verificarsi di punte oltre il 50%. Documenti aziendali che nell'epoca '76/'77, per il CV6, CV14 e 16, sono delle confessioni di superamento dei limiti che sono stati imposti, e sono delle indicazioni della pericolosità delle esposizioni per i lavoratori ancora in quei periodi. E cosa significa sostanzialmente questo? Che nei due reparti più vecchi e più a rischio, soprattutto più a rischio, il biennio dei miracoli non ha risolto i problemi, e i lavori programmati nel '74, '75 sono stati bloccati nell'azienda, sono stati congelati, sia per motivi economici - finanziari, come ho scritto ampiamente in requisitoria, nell'atto d'appello, come risulta dalle relazioni dei consulenti tecnici di medicina democratica, dottor Mara, ingegner Carrara, consulente del Pubblico Ministero e delle altre Parti Civili, e sono stati congelati facendosi scudo di che cosa? Utilizzando quali scuse? Il crollo delle concentrazioni, di cui ho parlato questa mattina, quando vedono che crollano quelle concentrazioni dicono: non c'è più bisogno di intervenire, ci fermiamo qui anche perché sarebbero stati necessari parecchi quattrini. E quattrini, peraltro la prova non è stata ammessa, quindi non posso commentare, ma quattrini sicuramente Montedison ne aveva, ma ne ha utilizzati per altri interessi come tangenti, pubblicità e cose di questo tipo. Passo al secondo punto di questa situazione, e mostro un altro documento, sempre della seconda metà degli anni '70 ed è la sintesi, e il porto letteralmente, della relazione FULC del '77, dopo le indagini che hanno fatto

impiantistiche, epidemiologiche, si vede come, viene scritto, viene detto e viene riportato dappertutto perché lo sanno tutti, come date le attuali condizioni di lavoro e di sviluppo industriale nel nostro paese, la frequenza di eventi patologici negli operai aumenta in rapporto alla loro esposizione professionale, in particolare la sua durata, poi dice cosa succede nel nostro caso di Porto Marghera, alterazioni dei principali parametri considerati, cresce questa alterazione all'interno di ogni classe di età, con l'anzianità lavorativa e con l'intensità di esposizione al CVM e ciò non è causale, viene detto ma è legato strettamente alle condizioni di lavoro, alla concentrazione del tossico nell'aria, alla durata del contatto con esso, è il frutto di una pratica lavorativa condotta a contatto con impianti vecchi, spesso obsoleti sui quali uno sviluppo industriale distorto non aveva programmato realmente manutenzioni ordinarie, non vi ha mai realizzato le più elementari norme di sicurezza, con la copertura di una legislazione, viene definita incompleta e inefficace, che garantisce il padrone dai rigori, si fa per dire, della legge. I limiti dell'azione svolta, dice sempre la FULC, sono molti, non sono state realizzate ristrutturazioni profonde degli impianti vecchi che possono fare dimenticare la loro data di nascita, la tecnologia produttiva non si è rinnovata, né l'attività di ricerca in questo senso ha avuto un impulso chiaramente avvertibile, il problema dello scarico di CVM nell'ambiente esterno continua ad essere sottovalutato, e siamo nel '77. Vediamo alcuni altri documenti rapidamente, non li leggo tutti per ragioni di tempo, perché sempre intorno a quella metà degli anni '70 continua questa situazione, c'è una nota per esempio di metà del '75 sulle visite che vengono fatte all'interno dello stabilimento e in relazioni alla pericolosità dei vecchi impianti, CV6, CV14, CV16, sui problemi delle perdite che hanno, e i problemi di esposizione. E nella seconda pagina vengono indicati tutti i lavori che sarebbero dovuti essere fatti, sono indicate le promesse nel '75 di Montedison che parlava: sono pronti i progetti per nuovi impianti CV6, CV14 e CV15, tempi di realizzo due o tre anni, il costo si aggirerebbe sui 100 miliardi, esistono incertezze a Milano per il finanziamento, e qui – e conclude il Consiglio di Fabbrica e Commissione Ambiente – dicendo: ravvisiamo la necessità di spingere per la costruzione di questi nuovi impianti, costruzione – ce lo dice la storia - mai avvenuta. Ed è una situazione ben nota, questa di pericolosità, perché già alla fine del '74 al professor Bartalini, responsabile sanitario a Milano, veniva segnalato in particolare che anche il CV15 presentava situazioni assai gravi per quanto riguarda gli esami cui erano sottoposti gli operai. Ancora un altro documento di fine '75 parlava della situazione pessima in cui si trovava il CV14, del fatto che il cromatografo andava spesso oltre il 20 PPM di media, e il fatto che i cromatografi portatili, quelli che dovevano cercare e trovare le fughe, ultima parte, è stato constatato solo uno di questi ancora efficiente, però al CV6 e gli altri due, quindi tre in tutto, su tutti i reparti da almeno quattro mesi mancano dei pezzi di ricambio e quindi non funzionano. Passiamo allora a vedere cosa chiedeva in quel periodo il Sindacato, rapidamente dicevo proprio per queste ragioni di tempo, ma ho già trattato la questione per iscritto. Richieste sindacali, cominciamo dal settembre '75, la richiesta precisa e specifica del MAC Zero per i cancerogeni e per il CVM, richiesta ancora più specifica da portare ad arrivare al risanamento degli impianti per cui sia possibile portare la concentrazione di CVM a 10 PPM, al punto dei B, poi dice: rifacimento integrale degli impianti, queste le richieste del '75, che erano ben note a Montedison, perché basta leggere – lo produrrò con la memoria - il notiziario per il personale del Gruppo Montedison di ottobre '75 e si vede benissimo che viene riportata proprio la richiesta sindacale in questione. Ma vado avanti per dire come non sia soltanto estemporanea questa richiesta del settembre del '75 perché risulta anche dal successivo documento del febbraio del 1976, dove si continua a parlare di CVM e di PVC e dell'impianto VT2 di (monte fibre) che produce anch'essa, che lavorava e trattava il cloruro di vinile monomero in quella situazioni,

che lavorava e trattava, e questo documento del febbraio del ‘76, nella seconda pagina riporta ancora quali sono le richieste. Punto 6: richiesta nuovi impianti sostituitivi dei vecchi CV6, CV14, CV16, e CV5 e 15 sempre invano perché non sono mai stati sostituiti, parla ancora poi di filosofia impiantistica vecchia di vent’anni, e poi continua: rifacimento ex novo dei vecchi impianti, per gli altri impianti parla di ristrutturazione, e torna ancora al discorso del MAC Zero come richiesta dei Sindacati, e nell’ultimo punto, l’ultima pagina, è scritto: è necessario arrivare alla fermata dell’impianto per risanarlo radicalmente sia sotto l’aspetto ambientale che tecnologico. Passo alla piattaforma di febbraio del ‘77, andando avanti perché sono costanti queste richieste ancora nella seconda metà degli atti ‘70, febbraio ‘77 che si richiede ancora la garanzia di MAC Zero per il PPM, anche se non c’è, verrà allegato, perché richiede sempre le stesse situazioni, e sono sempre inascoltati. Passo alla piattaforma di aprile del ‘77 e su questa di aprile ‘77 vediamo che alla terza pagina si parla ancora espressamente del cloruro di vinile monomero, si continua a richiedere ancora la fermata del reparto CV6 che risulta il più nocivo, e tutti gli altri impianti di CV dove esistono, vengono individuate fonti di inquinamento, e viene chiesta fermata parziale o fermata totale, proprio perché la situazione nella metà degli atti ’70, e qui siamo alla metà del ’77, continua ancora ad essere una situazione grave e pericolosa. Cos’ha risposto il Tribunale su queste indicazioni del MAC Zero su queste richieste dei Sindacati? Diciamo che ha sorvolato, benevolmente diciamo così, perché cita praticamente solo due sindacalisti, e soltanto nella parte che rendono dichiarazioni che appoggiano la sua tesi, cita Tettamanti e Francini, però non cita la dichiarazione, neanche completa del sindacalista Tettamanti, o degli altri sindacalisti, come Liviero, addirittura non lo cita proprio, ma sul sindacalista Tettamanti, la dichiarazione è del 14 marzo 2000, si dimentica di dire innanzitutto che a un certo punto dopo la metà degli anni ’70, e parla dell’epoca del terrorismo, ‘78 e ‘79 mentre prima c’era stato un sindacato che si dava da fare, un sindacato che si impegnava, ad un certo punto riconosce e dice: il terrorismo ci ha fregati abbastanza, letteralmente dice così, per dire che anche noi ad un certo punto abbiamo dovuto mollare in quel clima, però la situazione in fabbrica era sempre di quel tipo ed era pericoloso, ed era di quel tipo ed era pericoloso lo dice Tettamanti anche autonomamente in una rivista, che è agli atti, che adesso produco e in parte qua, del novembre del ‘76 in riferimento ad incidenti verificatisi al reparto CV22, 23, e DL2. Sulle considerazioni dice perché sono successe quelle cose, perché si continua così, perché ci sono questi incidenti, dice: essi non sono rappresentativi di fatti e comportamenti eccezionali, ma di una prassi in uso tra una notevole parte di imprenditori pubblici e privati, grandi e piccoli, e parliamo del CV22, produrre con il minimo possibile degli investimenti ecologici, controlli, e delle apparecchiature, e delle manutenzioni, poi continua e dice: rallentare il più possibile la presa di coscienza celandosi dietro il segreto industriale, utilizzare le imprese terze per lavori poco puliti, e vedremo parlando degli insaccatori il problema delle cooperative soprattutto, e quelli che facevano i lavori più pesanti, li ho definiti già a suo tempo questi insaccatori complessivamente la carne da macello per il Petrolchimico e manovrare, ultimo punto, a questi fini il ricatto occupazionale. Mi fermo perché il significato è chiarissimo, e l’altro sindacalista citato dal Tribunale, viene citato a difesa della sua tesi però si dimentica il Tribunale di dire che lo stesso sindacalista Francini dice che era l’unico praticamente appartenente alla componente sindacale autonomista, e dimentica di dire che lui stesso si definisce in aula il 23 giugno 2000 un esibizionista, e non dice invece che quella del MAC Zero non era una tendenza come diceva Francini, ma era una richiesta precisa e ripetuta dei Sindacati. Questo vuol dire che a fine degli anni ’70, fine ’79 la situazione non è risolta, la vediamo da altri documenti, ne cito uno del 23 ottobre del ’79 del Consiglio di Fabbrica dove si contestano i

problemi avuti con la Montedison, innanzitutto in relazione al pagamento dell'indagine epidemiologica, per la definizione degli interventi di risanamento, e gli standard di manutenzione, e per la definizione dei controlli ambientali, questo è scritto in un documento del '79. Un altro documento del luglio del '79 sul reparto CV6 rappresenta ancora una situazione di estremo pericolo, e dicono questi lavoratori del CV6 che da troppi anni sottostanno a condizioni ambientali che si fanno sempre più insopportabili e indica quali sono queste situazioni, e nell'ultima pagina viene riportato un insieme di interventi, che vengono chiamati piccoli interventi o modifiche durante l'assemblea, e neanche questi sono stati fatti, e vediamo che sono tutti interventi fondamentali proprio per evitare l'esposizione. Lasciamo questo documento, non lo leggo tutto per ragioni di tempo. Allora, alla fine del '79 abbiamo un reparto, definito in questa maniera così carente e così pericoloso, che continuerà per oltre dieci anni ancora ad operare, altro che sostituirlo, questo era il primo periodo. Passo al secondo periodo, che dicevo prima, che è il periodo in cui ad un certo punto subentra Enichem, Enichem diventa proprietaria il 16 marzo '83, il Gruppo Enichem diventa proprietario degli impianti di Porto Marghera, Enichem dirà sempre nel processo che, per quanto la riguarda, dev'essere eventualmente, ma comunque ovviamente non dev'essere ritenuta responsabile di nulla, ma comunque a partire dall''87, perché dice che dall''87 comincia a gestire, ed è vero, i reparti del CVM e PVC, ribadisco invece questa data del marzo dell''83 perché in questo periodo era stata creata a inizio anni '80 una società per così dire scatola, la società Riveda, ne parleremo l'ultimo giorno, anticipo soltanto che questa Riveda è una società all'interno della quale venivano fatti confluire da Montedison, ed era Montedison all'inizio, impianti CVM e PVC, poi passando di proprietà alla società Riveda da Montedison a Enichem, Enichem diventava automaticamente proprietaria degli impianti. Quindi credo a questo punto che anche Enichem, diventando proprietaria, avesse comunque degli obblighi giuridici ben precisi, e qual è la situazione degli impianti alla fine di questi anni '70 e in quei primi anni '80? È molto interessante e ritengo importante partire dalla rilettura rapida di quanto detto dall'ingegner Camillo Cella in aula al Tribunale, a proposito degli impianti vecchi e obsoleti, ma non solo quelli degli anni '50, ma addirittura gli impianti CV22, 23, 24 e 25 divenuti operativi nel '72, che erano già nati vecchi, il motivo fondamentale di questa obsolescenza alla nascita ce l'ha detta proprio questo ingegner Camillo Cella, che era un esperto della azienda, perché a livelli di un certo tipo, discretamente elevati, l'ingegner Cella era il braccio destro del responsabile delle nuove tecnologiche, ingegner Roddi, che era deceduto già all'epoca dell'udienza preliminare, l'ingegner Cella ci dice il 5 aprile del 2000 letteralmente: dall'inizio del '74 sono stato in gruppo per studiare un impianto innovativo tutto nuovo, per vedere di riuscire a fare degli impianti che non fossero soltanto per trattare gli esplosivi, ma trattare anche i cancerogeni, bisognerà cercare di andare a 1 PPM, quindi tutto nasce, sorge dopo lo scandalo Goodrich, dopo l'inizio del '74, si pensa sa cosa si può fare contro il pericolo cancerogeno, il rischio tossico ovviamente continua ad essere dimenticato. Ed è estremamente illuminata questa indicazione, perché al di là della nocività reale della sostanza, anche cancerogena, nota a tutti i dirigenti, amministratore delegato ovviamente, Presidente del consiglio di amministrazione, direttore di divisione, il professor Bartalini, il direttore stabilimento, l'ingegner Calvi, quelle notizie sulla cancerogenicità a livello dirigenziale ma a livello medio non arrivano, se non dopo lo scandalo Goodrich. E l'ingegner Cella ha rilevato che erano impianti idonei a trattare sostanze pericolose ma solo per i limiti di esplosività che sappiamo essere superiori alle 30.000 parti per milione, per questo motivo dalle schede di Montedison tra l'altro risulta questo, per questo motivo le prime valutazioni devono necessariamente partire dalla constatazione che questi impianti a Porto Marghera erano

già vecchi e obsoleti già nel 1970 e alle dichiarazioni dell'ingegner Cella il Tribunale non ha dedicato una riga, non esiste per il Tribunale, a queste dichiarazioni aggiungo delle altre dichiarazioni dell'ingegner Sergio Bianchi, ingegnere chimico, dichiarazioni del 4 aprile 2000, ingegnere che è passato dal '75 al '90 attraverso Montedison, Enoxi, Riveda, Enichem, Enimont, è un osservatore attento, un osservatore acuto, interno alle aziende, sicuramente non è ostico ad essa, però ci ha fornito un panorama societario, all'esito della sua audizione, panorama societario professionale e storico piuttosto interessante processualmente, e facilmente comprensibile fino a tutto il periodo Enimont del 1991. Lo stesso Tribunale a pagina 380 e 381 riconosce che l'ingegner Bianchi letteralmente è stato indubbiamente critico nei confronti delle condizioni delle apparecchiature del reparto, qui si fa riferimento al CV6 ma non solo, definite vecchie, aventi dimensioni autoclavi, ed ha evidenziato – dice il Tribunale – quindi un complesso patrimoniale di strutture superato dall'evoluzione tecnologica, questo lo scrive anche il Tribunale, e continua, riportando le dichiarazioni di Bianchi, ha esposto il Bianchi che le autoclavi, piccole e datate, avrebbero dovuto essere sostituite con autoclavi più grandi e più tecnologicamente avanzate, ma che ciò non avvenne per ragioni economiche, dichiarazioni di Bianchi riportate dal Tribunale. Chiarissimo, però il Tribunale non ne ha tratto le debite conseguenze. Sull'ultimo periodo di interesse di questa parte iniziale del capitolo, quello della fine anni '80 l'intera vicenda (American Praisal) e i testimoni sentiti in aula, l'intera vicenda, dicevo, è parimenti e estremamente chiara, faccio semplicemente rinvio per ragioni di tempo anche perché ci sarà un intervento specifico di un difensore di Parte Civile e quindi mi riservo di parlarne in sede di replica. Per concludere su questa parte, ricordando quanto detto dall'ingegner Cella, dalla FULC, da Bianchi e dal dottor Tettamanti, sembra quasi ormai un refrain senza fine, macchinari vecchi e obsoleti, mancati interventi risolutivi per ragioni finanziarie, allora riemerge in tutto il suo vigore quella massima della Suprema Corte dell''87 per i periodi successivi di intervento che non può, cito ancora quella massima, (Icmesa) depositata '87 non può ignorarsi che anche se i vizi di ristrutturazione dell'impianto siano originariamente rapportabili alla progettazione dell'impianto medesimo, egli nella sua qualità di direttore avrebbe avuto il dovere di non consentirne il funzionamento, essendo consapevole, eccetera. E poi concludo che le ragioni e le carenze di natura finanziaria non esonerano e non esoneravano certamente da responsabilità. Questa parte 8 f) riguardava, dicevo, gli autoclavisti, gli insaccatori e i mancati spostamenti dei lavoratori. Comincio, credo di finirla perché non dovrebbe essere particolarmente lunga, anche se ci sono molti documenti da proiettare, ma eventualmente avranno semplicemente un certo numero allegati alla memoria, Abbiamo già parlato della struttura della causalità omissiva, quella che riguarda il caso concreto, e molte sue decisioni la Corte di Cassazione, ma in particolare sul caso eternit, piemontese, si è soffermata sui quattro momenti della causalità omissiva, che vengono proiettati in questo momento: l'obbligo giuridico di agire, la violazione di tale obbligo, la verificazione dell'evento, il nesso di causalità, dei primi due momenti abbiamo già ampiamente trattato e si riparlerà quando parleranno anche le Parti Civili sui comportamenti. Sul terzo punto ricordo soltanto quello della verificazione dell'evento, che alla fine del dibattimento di primo grado, avevo presentato e sostenuto l'esistenza di complessivi 260 casi singoli per 309 patologie, come ha segnalato anche il Tribunale a pagina 158 della sua sentenza, e quindi aveva preso atto di quelli che erano le modifiche, gli interventi della situazione durante il dibattimento di primo grado, quel quadro sinottico del Tribunale sta proprio a dimostrare come si era preso atto di questa modifica di situazione probatoria, processuale in primo grado. In questo momento, avvicinandomi alla trattazione della parte concernente le patologie contestate, e le patologie per le quali anche ora, come dirò in maniera esplicita e

dettagliata, si continua a sostenere l'inevitabilità di una pronuncia di responsabilità penale, anticipo delle osservazioni che si pongono a metà strada con doppia valenza tra il comportamento omissione degli imputati, il momento 1 e 2 del grafico che ho rappresentato poco fa di quello schema e il momento 3, che è quello del verificarsi degli eventi. La prima questione allora attiene alle categorie mansioni più pericolose, ne ho già parlato diffusamente in requisitoria in atto d'appello, vi faccio pertanto semplice preliminare rinvio, proprio anche perché ne parleranno anche le Parti Civili, sulla fase più pericolosa, quella della pulizia delle autoclavi, ho già trattato anche nella parte della memoria dell'8 giugno del 2004, proietto solo lo slide, che ho già proiettato nella fase iniziale anche di questo dibattimento, sul numero delle entrate delle autoclavi, sarebbe stata mia intenzione illustrare maggiormente nel dettaglio la pericolosità della fase più pericolosa, quella delle pulizie delle autoclavi, per quanto tempo sono andate queste autoclavi, sono costretto da ragioni di tempo a farvi rinvio, ma eventualmente ci ritornerò durante la fase d'appello, il discorso fondamentale peraltro non posso tralasciarlo proiettando questo grafico, ed è che per quanto riguarda i singoli reparti, sia reparto CV6, sia CV14 e 16, sia il reparto CV24 il Tribunale ha detto ed ha scritto cose che contrastano non solo con dichiarazioni dei testi sentiti in dibattimento ma anche con quanto risulta dai documenti, perché ad esempio per il reparto CV6 le modalità per entrare nelle autoclavi risultano da un manuale operativo che è stato fatto su carta intestata a (Monte Dippe), e quindi successiva all'1 gennaio '81, e alla data del 14 giugno '83 risulta per il CV6 che entrano nelle autoclavi perché sono regolarizzate le procedure, e i testi ci hanno detto in aula che vi sono entrati fino a quando sono rimasti al CV6, fino a dicembre '89 e senza maschera protettiva, un discorso analogo viene fatto per il reparto CV24, e le entrate nelle autoclavi erano anche successive, fino ai primi anni '90 e questo è detto in maniera più specifica nella memoria di questo mese, che ho depositato a questa Corte, e un discorso analogo dev'essere fatto anche per il reparto CV14 e 16, proprio perché da manuali e schede lavoro degli anni '80 su carta intestata, scheda lavori (Monte Polimeri) e quindi successivi all''81 si danno disposizioni di come fare pulizia nelle autoclavi, e ancora senza maschera; nei manuali viene scritto senza maschera, quindi non sono gli operai che entravano senza maschera, non c'erano le modalità operative semplicemente. E di questo bisognerà sicuramente tenere conto. Vado comunque avanti, e quindi faccio rinvio a questa parte, proietto a conferma della rilevanza della questione autoclavisti e insaccatori il numero degli elenchi di autoclavisti e insaccatori, riservandomi di tornarci sopra quando tornerò delle singole parti offese con le limitazioni che dovranno sicuramente essere fatte, quindi anche sulle categorie degli insaccatori, proprio per ragioni di tempo, faccio rinvio agli interventi specifici dei difensori di Parte Civile e al capitolo 2.8 dell'atto d'appello. C'è un aspetto però che devo trattare assolutamente io, che devo trattare perché è stata fatta ovviamente una ricerca molto certosina da parte del nostro ufficio all'interno delle carte processuali, ed è il problema che riguarda il punto ultimo di questo capitolo: il mancato spostamento degli operai oggetto di segnalazione medica a rischio, CVM, PVC. Mi ha colpito molto negativamente tra tutto il resto il modo perentorio con cui il Tribunale in sentenza ha trattato e liquidato tale questione. perché dopo avere conosciuto a pagina 241 del sua sentenza che devono ritenersi letteralmente di origine professionale per esposizione al CVM soltanto cinque case di epatopatie, fibrosi non cirrotica, come quella dei angiosarcomi, come dicevamo prima, come diceva il Tribunale anche a pagina 194, dopo quindi aver riconosciuto questo, a pagina 246 il Tribunale scrive: quando vi è stata evidenza di sofferenza epatica i lavoratori sono stati allontanati dall'esposizione, e cita Poppi Antonio Scarpa Giuseppe. Ma come? Ma non è vero, a parte il caso dello Scarpa a CV5 e 15 e poi laboratorio resine PVC fino all''86 a parte il caso di Poppi, quindi non nel '74, a parte

il caso di Poppi affetto da fibrosi portale epatica fin dal ’70, come ben sapeva Montedison e allontanato dai reparti CV all’inizio del ’74, come disse il Tribunale a pagina 242, noi avevamo mostrato in aula dibattimento il dibattimentale e durante la requisitoria i prospetti raffiguranti alcune decine di casi, solo le parti offese in questo processo, di operai non allontanati, nonostante la FULC nel ’77 e i medici di fabbrica ripetutamente, soprattutto dopo, avessero sollecitato lo spostamento dei reparti CV e PVC. Già in primo grado era stato fatto un buon lavoro analitico, anche se non era completo, perché sembrava abbastanza semplice, abbastanza chiaro e sufficiente, ma proprio a causa di quella immotivata perentorietà del Tribunale, sono stati ripresi in mano tutti i libretti personali, le schede personali, le schede FULC, i rapporti comunicazione dei medici di fabbrica in cui viene confermata l’esistenza di una situazione complessivamente e letteralmente, viene detto, ancora grave, e siamo ormai a fine anni ’70. Ed è una situazione, badate, che subito dopo il biennio dei miracoli, ‘73/’74 il dottor Giudice, proietto lo slide n. 7, il 19 settembre 1975 il medico di fabbrica dottor Giudice presenta la situazione dopo il biennio dei miracoli, quanto ai risultati non è che ci sia da stare molto allegri se li prendiamo in senso assoluto. Ci sono molti casi di alterazione enzimatica, e questa lettera è mandata al centro, è mandata a Milano all’imputato, professore Bartalini, e riguarda l’immagine CVM. Ma qui nel ’75 siamo ancora all’inizio, perché nel marzo ‘77 la FULC presenterà le conclusioni dei suoi accertamenti medici e impiantistici, ribadendo l’esistenza di questa grave situazione sanitaria attribuibile al CVM, e ho letto poco fa il documento FULC, e per gli anni successivi fino alla fine degli anni ì80 abbiamo trovato numerosi documenti medici di fabbrica che sottolineano questa situazione. Per farvi capire meglio proietto alcuni documenti che costituiscono la base per redigere poi le schede complessive finali che proietterò, e comincio con un libretto di Faggian Tullio, che ormai conosciamo perché colpito da angiosarcoma, è morto nel 1999, libretto personale di Faggian Tullio, vediamo che il medico di fabbrica, dottor Lombardi, nell’aprile del ‘77, scrive: indagine FULC, alterazioni della funzionalità epatica da CVM, si consiglia l’allontanamento dal reparto, viene allontanato? Manco per sogno, perché abbiamo un’altra scheda ad esempio, ne abbiamo tante, ma poi le vedremo, del 21 aprile 1983, un altro medico di fabbrica, l’ho mostrato anche questo: no irritanti vie aeree, no epatotossici, non idoneo per zona di lavoro D.P.R. 962 e CVM n. 00099: allontanare subito, allontanato? Manco per sogno, Questo continua a rimanere lì e poi quando nel ’99, l’8 marzo la dottoressa Giminiani fa l’anamnesi lavorativa, indica che dopo un passaggio alla S12 torna al laboratorio CV per fare dei turni, e rimane salvo la cassa integrazione, fino alla fine del suo rapporto di lavoro. E Faggian Tullio muore di angiosarcoma nel 1999. Faccio vedere un altro di questi documenti, la scheda FULC, ai quali ho fatto riferimento, è la scheda FULC, viene tagliata solo perché altrimenti non ci sta all’interno, di Benin Arnaldo, in fondo, dopo tutte le indicazioni, tutti gli esami, transaminasi, albumine, di laboratorio, richieste di tutti i tipi, anamnesi di tutti i tipi, in fondo vengono le conclusioni diagnostiche, e viene scritto: alterazione funzionalità epatica di grado medio, riferibile a esposizione a CVM, radiografia del torace, accentuazione della trama broncovasale, opportuno evitare l’esposizione al CVM. Allontanato, come vedremo, neanche lui. Mostro ora alcune comunicazioni interne, poi sono quasi tutte uguali, ma per dare il senso di questa ricerca, e su che cosa si basa, sono comunicazioni interne del medico, firmate dal dottor Giudice, o dal medico di fabbrica che effettuava gli accertamenti dove viene scritto reparto per reparto periodo per periodo gli interventi e le visite che si facevano sui vari operai, ne proietto una, comincio da quelle degli anni ‘80 che sono più significative, ed è un periodo in cui c’è già Enichem tra l’altro come proprietario. 17 giugno ’83, faccio rilevare che qui abbiamo indicati, poi la scheda può essere vista, eccetera, tanti non si presentano, e

sappiamo che per sentenze di Cassazione pacifiche sulla base delle legge speciali chi non si presentava doveva essere sottoposto a sanzione, cosa che non mi risulta essere stata fatta mai o quasi mai, quindi andava bene alla fabbrica che non si presentassero, comunque in questa prima scheda vediamo indicati che non sono idonei per la specifica ragione per esposizione a sostanze epatotossiche, tra gli altri Pistolato Primo: angiosarcoma, Sichiero Roberto, persona che il Tribunale ritiene essere affetta da epatopatia da CVM, qui non è stato allontanato Sichiero, è scritto in questo documento, quindi cominciamo a vedere Sichiero, sono le patologie che il Tribunale ha riconosciuto, Pistolato, angiosarcoma iniziale, Sichiero, epatopatia. Vediamo un'altra scheda, 7 marzo '84, e vediamo ancora in fondo non idonei per le ragioni del D.P.R. 962 su CVM, ritroviamo Sichiero Roberto, Calvazara Gilberto: epatocarcinoma; troviamo Faggian Tullio: angiosarcoma; troviamo Zecchinato Gianfranco: angiosarcoma, tutte patologie riconosciute, salvo l'epatocarcinoma con il dubbio dal CVM. E questi continueranno, rapidamente le altre per ragioni di tempo, 19 settembre '84: ritroviamo ancora inidonei ai sensi del D.P.R. 962 al CVM Sichiero Roberto, Faggian Tullio, Calvazara Gilberto. Andiamo avanti altre schede, passano gli anni e gli operai continuano a rimanere lì, 14 marzo '85, faccio vedere tra l'altro sulla scheda, torniamo un attimo a quella del settembre '84 tra i non presentati tra i tanti troviamo Battagia Giorgio e Zecchinato Gianfranco: due angiosarcomi, non è successo assolutamente niente, perché anche nella scheda successiva del marzo '85 Battagia Giorgio continua a non presentarsi, Battagia Giorgio stava già malissimo, Battagia Giorgio non è mai stato spostato, Battagia Giorgio ha continuato fino alla morte a rimanere nel reparto dei CVM. E in quella scheda del 14 marzo '85 noi troviamo altre vittime, troviamo Faggian Tullio, troviamo Sichiero e Battagia, che è morto il 23 maggio del 1990. Ultima scheda, 10 marzo '86 e poi mi fermo perché ce ne sono alcune altre, ma poi negli anni '90 non le troviamo più questo tipo di schede, sono disposizioni, non lo so, non le abbiamo trovate, non ce le hanno comunque date. 10 marzo '86 troviamo tra le persone che non sono idonee sempre per il CVM Zecchinato Gianfranco, 10 marzo '86 faccio rilevare fa riferimento alle visite del gennaio - febbraio '86, Zecchinato è morto il 13 febbraio '86 fino all'ultimo momento in reparto, fino all'ultimo momento visitati, fino all'ultimo momento non idonei, morti in reparto. Dicevo non si crede che tutto sia finito nel 1986, perché per Faggian ad esempio abbiamo anche indicazioni di questo tipo fino al 22 agosto dell''88, lo slide n. 8. Poi dicevo per le persone ho fatto una scheda singola patologia per patologia proiettiamo quella dell'angiosarcoma epatico per esempio in cui si vede quattro operai colpiti da angiosarcoma come compreso il Pistolato, da angiosarcoma iniziale, e vediamo Faggian Tullio per quante volte sia stato indicato come da allontanare e mai allon - tanato, e vediamo che in questa scheda è morto nel 1899, e vediamo che la fine esposizione, come diceva durante la visita la dottoressa Giminiani è finita nel luglio '94 e comunque fino a quando non è stato chiuso il suo reparto sul 14, 16, lui è stato in reparto, solo per questo ad un certo ha avuto una parentesi in un altro reparto l'AS, che creava magari problemi di altro tipo. E tutte queste date sono quelle di Faggian Tullio e Battagia ne aveva delle altre, e Zecchinato ne aveva delle altre, queste sono le chiede che abbiamo fatto. In conclusione allora, proprio per far capire poi, e mi fermo perché sono arrivato alla fine, rimango nell'ora che mi ero riproposto all'inizio di questa ultima parte, faccio vedere soltanto le schede, presento i prospetti che sono estremamente chiari, non serve parlare, indico il primo prospetto, quello che è l'elenco degli operai da allontanare per gli stessi medici di fabbrica, tra le parti offese di questo processo, sono 128 persone che i medici di fabbrica hanno detto di allontanare e che i responsabili non hanno allontanato, se non in rarissimi casi o comunque molto tardi, ma per capire esattamente questo, riproietto un attimo le altre schede, quella

dell'angiosarcoma e per ogni persona poi ho messo quali sono le date in cui indicavo con le x, c'è la legenda in sopra in alto destra: non idoneo, oppure idoneità limitata, o in osservazione, o evitare turni pesanti o evitare i lavori pesanti, e anche questo ho voluto inserire perché abbiamo visto sia dalla letteratura scientifica, e sappiamo come, il problema del lavoro e del turno pesante creasse dei problemi di respirazione, e questo comportasse un'inalazione molto superiore, è talmente evidente, che non mi dilungo a dirlo, di inalazioni di sostanza pericolosa da parte del lavoratore. Questo è lo schema degli operai da spostare per gli angiosarcomi, la prima crocetta riguarda le indicazioni della FULC del 1977, e tutte le altre sono le indicazioni dei medici di fabbrica. Passo alla scheda degli epatocarcinomi, quali sono da spostare? E sono altre 12 persone, qualcuno solo una volta, qualcuno tante volte, questi ultimi non venivano spostati. Passo al problema delle cirrosi epatiche, di cui discuterò rapidamente, vediamo un altro elenco, secondo gli stessi criteri, ho visto i libretti personali, le schede personali, le comunicazioni interne, come dicevo prima. Vediamo le epatopatie, quali sono e sono 49 persone. Vediamo i casi che hanno avuto il tumore al polmone, gli insaccatori soprattutto, 35. Il fenomeno di (Reinò) 18 persone questa patologia riconosciuta dal Tribunale. Credo che e i dati, i nomi, i numeri forniti siano allucinanti, come hanno fatto gli odierni imputati di quel periodo specifico, del periodo più caldo, nel momento in cui viene segnalato qualcosa? Mi limito, perché poi quella condotta è continuata per tanti anni, ad indicare un documento rapportabile anche direttamente ad un imputato, ancora una volta all'imputato responsabile medico centrale, il professor Bartalini, è un documento del faldone 92 che riguarda un convegno internazionale dell'ottobre '74, sulle aberrazioni cromosomiche da sostanze chimiche ad uso industriale e la tossicità al cloruro di vinile organizzato a Roma, era presidente Bartalini di questo convegno, ha partecipato, è intervenuto, e proietto un pezzo, perché poi concludo di intervento del professor Fua, consulente di Enichem in questo processo che ha dichiarato in quell'epoca, e anche dopo e anche in questo dibattimento, la necessità di spostare gli operai, l'ha detto quando è stato sentito in quest'aula in primo grado. In particolare leggo quel passo: la medicina del lavoro come disciplina nel suo complesso ha accettato questo invito a soprassedere per molto tempo, anche quando si trovava di fronte a sostanze oncogene, e questo ha voluto dire a mio avviso accollarsi delle responsabilità che non doveva assumersi, nel caso specifico poi, dopo quanto abbiamo visto dai risultati sperimentali di Viola e Maltoni, e confermati evidenza epide miologica, che si è stata anche rappresentata in questa sede, non vi è alcun dubbio che come medico, come soggetto a dare delle indicazioni di tipo biologico non posso dare altro suggerimento se non quello di evitare l'esposizione al CVM. Questo diceva nel '74 e questo per anni, anni, anni non è stato fatto, nulla hanno fatto, peggio, li hanno lasciati lì, allora credo che per davvero ci debba essere una profonda riconsiderazione delle conclusioni cui è giunto il Giudice di primo grado. Mi fermo a questo punto, e delle patologie specifiche parlerò alla prossima udienza.

PRESIDENTE – L'udienza è tolta.

ORDINANZA

LA CORTE rinvia all'udienza del 29 giugno 2004.

****

2) Richiami di Epidemiologia.

Nella interpretazione dei dati degli studi epidemiologici occorre tenere conto sia dei bias sia dei fattori di confondimento. Lasciamo la parola a Giovanni Baglio nel suo Capitolo dal titolo " Bias e Confondimento ",del Volume di A.Mele, E. Spada e M.E. Tosti " Epidemiologia per la clinica e la Sanità Pubblica " (Il Pensiero Scientifico Editore. Roma. 2009),

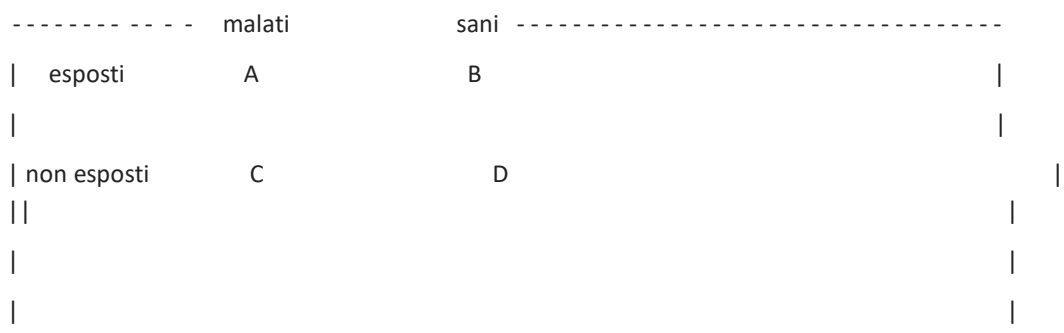
E così:

"INTRODUZIONE: La ricerca di una spiegazione eziologica per i fenomeni di salute-malattia nelle popolazioni umane orienta l'indagine epidemiologica verso l'individuazione di variabili -. Individuali o contestuali - che sono statisticamente associate agli eventi morbosi, nella prospettiva di identificare i nessi causali sottostanti. Per associazione statistica si intende una relazione " sistematica " tra fattori di esposizione ed esiti di salute, tale per cui una variazione a carico degli uni si accompagna a una variazione nella frequenza degli altri. Ma fino a che punto un'associazione può legittimamente considerarsi indizio di causalità ? I problemi con i quali si cimenta l'epidemiologia sono essenzialmente legati all'interpretazio-. ne delle associazioni in chiave eziologica, dal momento che una relazione di tipo statistico non implica necessariamente un nesso causa – effetto tra i fattori in gioco. Di fronte al risultato di un'associazione, esistono pur sempre delle ipotesi alternative alla spiegazione causale, che vengono classicamente espresse sotto forma di tre domande fondamentali: 1) L'associazione potrebbe essere stata osservata per caso (variabilità aleatoria ? 2) L'associazione potrebbe essere dovuta a distorsioni o bias nello studio (associazione spuria) ? 3) Altri fattori confondenti potrebbero essere responsabili dell'associazione (associazione statistica non causale) ? La prima delle tre ipotesi, quella cosiddetta " aleatoria ", implica la necessità di domandarsi, in presenza di un'associazione, se questa non sia dovuta alla variabilità casuale, dato che le osservazioni vengono spesso compiute su campioni, più che sull'intera popolazione. Per verificare tale ipotesi, l'epidemiologia si avvale tradizionalmente della statistica, che ha sviluppato due approcci differenti, anche se in qualche misura complementari: i test di significatività e gli intervalli di confidenza. I primi permettono di misurare la probabilità (il cosiddetto valore di p, o p-value in inglese) che una determinata associazione sia il risultato dell'effetto del caso: valori bassi di p, convenzionalmente inferiori al 5%, si associano ad una minore plausibilità dell'ipotesi aleatoria (nel caso che la causalità viene giudicata insufficiente a spiegare da sola il risultato ottenuto). Gli intervalli di confidenza sono, invece, dei range di valori costruiti intorno alle stime puntuali di associazione, all'interno dei quali si ritiene possa trovarsi il valore " vero " dell'associazione in studio. Omissis.

BIAS. Nel lessico epidemiologico, il bias designa genericamente ogni forma di distorsione o errore sistematico nella pianificazione e/o conduzione di uno studio, che sia in grado di inficiare la validità dei risultati, portando in evidenza associazioni inesistenti (dette anche " spurie ") o mascherando la presenza di associazioni realmente esistenti. A fronte degli innumerevoli esempi di errori occorsi in diversi contesti di studio, di cui è ricca la letteratura epidemiologica, è possibile per semplicità ricondurre i possibili bias all'interno di due grandi raggruppamenti: il primo include gli errori che intervengono in popolazione in studio (bias di selezione); il secondo fa riferimen-

to alle diverse forme di misclassificazione dei soggetti, in relazione al loro status di esposizione e/ o di malattia (bias di informazione). BIAS DI SELEZIONE: Rientrano in questo gruppo i bias derivati da errori sistematici nella selezione della popolazione in studio, sia in fase di arruolamento che durante il follow – up. Nel contesto dei disegni trasversali, i cosiddetti studi di prevalenza, i bias di selezione sono essenzialmente dovuti alla " non partecipazione ": una elevata percentuale di rifiuti può introdurre un errore sistematico, con conseguente distorsione delle stime, nel caso in cui i soggetti non partecipanti allo studio differiscano dai partecipanti in una o più caratteristiche ri levanti. In tal caso il campione analizzato può non essere rappresentativo della popolazione tar – get, i cui risultati dovranno essere riferiti. Ad esempio, se in una indagine sulla prevalenza della obesità infantile si registrasse una minore rispondenza da parte delle famiglie con reddito medio alto, questo porterebbe inevitabilmente a sottostimare il fenomeno, che tocca punte più elevate proprio nelle classi meno abbienti. Nell'ambito degli studi osservazionali analitici (coorte e caso-controllo) e degli studi sperimentali, i bias di selezione possono essere dovuti a errori sistematici nella scelta iniziale della popolazione in studio o alle perdite differenziali nel corso del follow –up, tali da alterare la confrontabilità dei gruppi. Ad esempio, negli studi caso- controllo, i bias di selezione riguardano frequentemente la scelta dei controlli. Come è noto, in questo tipo di disegno, i controlli hanno la funzione di rappresentare la popolazione da cui provengono i casi. Un errore nell'identificazione di questa popolazione e/o nella selezione dei controlli può irrimediabilmente compromettere la confrontabilità dei gruppi, riguardo alla rispettiva esperienza di espo sizione a uno o più fattori di rischio (Figura).

FIGURA



	casi	
esposti	a	b
non esposti	c	d

Un esempio di bias di selezione, riportato nei manuali di epidemiologia, è quello relativo allo studio di MacMahon ed altri sull'associazione tra consumo di caffè e carcinoma del pancreas. Erano stati arruolati come casi 369 pazienti con diagnosi istologica di carcinoma del pancreas, ricoverati nel periodo ottobre 1974 – agosto 1979 presso 11 grossi ospedali nell'area metropolitana di Boston e nel Rhode Island. Come controlli, furono selezionati 644 pazienti affetti da patologie diverse dal carcinoma del pancreas, ricoverati in quel periodo negli stessi ospedali e seguiti dagli stessi medici che avevano in carico i casi. Lo studio deponeva per la presenza di un'associazione tra il caffè e il tumore del pancreas, con un rischio di sviluppare la malattia più che doppio per gli esposti rispetto ai non esposti. Si comprese in seguito che il risultato era il frutto di un bias: i controlli, selezionati negli stessi reparti che avevano in cura i casi, erano spesso pazienti con problemi gastrointestinali e consumavano, per questo, meno caffè rispetto alla popolazione generale (1). Per effetto del bias, la percentuale di esposti misurata tra i controlli era perciò una sottostima della reale proporzione di esposti nella popolazione di riferimento. Un nuovo studio pubblicato dallo stesso gruppo di ricercatori qualche anno più tardi riconsiderò i risultati (2), avvalorando la tesi di un'associazione spuria e carcinoma del pancreas. In queste situazioni, una misura di cautela può essere quella di utilizzare più gruppi di controllo, selezionati tra i pazienti affetti da malattie che riconoscono una diversa eziologia rispetto alla condizione patologica in studio, o direttamente dalla popolazione generale, al fine di verificare la consistenza dei risultati ottenuti dai diversi confronti.

Negli studi di coorte, i bias dovuti alle modalità di selezione iniziale dei partecipanti sono meno frequenti che nei disegni caso – controllo. Come già sottolineato a proposito degli studi trasversali, una bassa partecipazione può avere l'effetto di limitare la rappresentazione della coorte, se i soggetti arruolati presentano caratteristiche diverse dai non rispondenti; ma non sempre una tale situazione dà luogo ad un bias nelle misure di associazione. Nel famoso studio Framingham Heart Study – uno dei più estesi studi di coorte mai condotti (di cui si è parlato nel Settimo Capitolo a proposito dei richiami di Epidemiologia) – solo il 69 % delle persone inizialmente contattate entrò a far parte della coorte: dopo i primi due anni, fu possibile documentare nei non rispondenti una mortalità più alta che nei rispondenti, a conferma di una sostanziale diversità fra i gruppi (12). Si pensi ad uno studio sul fumo di sigaretta e il cancro del polmone. Se tra i non partecipanti si registra una più alta percentuale di fumatori, allora tale categoria di persone sarà sottorappresentata nella coorte; tuttavia, non è detto che il confronto tra esposti e non esposti al

fumo nella popolazione in studio risulti distorto. Il bias si verifica solo nel caso in cui la non rispondenza sia associata all'esposizione ed al rischio di malattia: ad esempio se i non partecipanti sono in prevalenza fumatori e il loro rischio di sviluppare il tumore, indipendentemente dal fumo, è più elevato rispetto ai partecipanti (12).
Accanto ai meccanismi di bias appena descritti, attribuibili ad errori nella selezione iniziale della popolazione in studio, esistono nei disegni longitudinali (sia osservazionali che sperimentali) altre forme di distorsione indotte dalle perdite differenziali al follow - up. Questi bias tipicamente si verificano quando la probabilità di " essere persi " durante lo svolgimento dello studio è associata tanto all'esposizione quanto all'esito (come nel caso in cui le perdite siano più frequenti tra gli esposti e riguardino soprattutto i soggetti a più alto rischio di malattia o decesso). Un esempio viene dagli studi epidemiologici condotti negli Stati Uniti su alcune comunità etniche, in particolare gli ispanici, che mostravano tassi di mortalità sistematicamente più bassi rispetto ai nativi americani. Si notò che molti immigrati, raggiunta la vecchiaia, avevano l'abitudine di far ritorno nel proprio Paese di origine, specie se malati, e per tale ragione i loro decessi risultavano sottonotificati nei registri di mortalità. In una lettera all'editor della rivista americana Journal of the American Medical Association, Pablo Mendez (13) per la prima volta utilizzò l'espressione " salmon bias " per indicare questo tipo di perdite al follow – up, in analogia con il comportamento dei salmoni che risalgono il fiume per andare a morire alla fonte.

BIAS DI INFORMAZIONE

I bias possono anche derivare da errori sistematici nel processo di acquisizione delle informazioni, da cui dipende una diversa accuratezza nel rilevare lo status di esposizione e/o di malattia nei gruppi a confronto. Negli studi epidemiologici, in cui l'errore di misura riguarda generalmente variabili categoriche (come presenza/assenza de fattore di rischio o dell'esito), questa forma di bias viene anche definita *misclassificazione,* in quanto implica una non corretta classificazione dei soggetti all'interno delle diverse categorie di esposizione o esito.
In presenza di variabili dicotomiche, la misclassificazone può essere espressa i termini di *sensibilità* e *specificità* del metodo di misura (----). In particolare, la sensibilità esprime la probabilità che un soggetto realmente esposto (o malato) sia correttamente identificato come tale; mentre la specificità esprime la probabilità che un soggetto realmente non esposto (o non malato) sia classificato come non esposto (o non malato).
La forma di misclassificazione che porta al bias di informazione è tipicamente " differenziale " (o non casuale). Questo accade quando la probabilità di misclassificare l'esposizione dipende dalla presenza dell'esito; o analogamente, quando la brobabilità di misclassificare l'esito dipende dalla presenza dell'esposizione.
La prima eventualità si verifica di frequente negli studi caso – controllo, in cui la qualità delle informazioni relative all'esposizione può variare molto, a seconda che la malattie sia presente o assente. Ad esempio, in uno studio volto ad identificare i fattori di rischio di una malformazione neonatale, le mamme di bambini malformato (casi) possono manifestare un'attitudine al ricordo superiore alle mamme dei bambini sani (controlli). Di conseguenza, la classificazione del livello di esposizione fetale a un determinato fattore di rischio (ad esempio, una sostanza chimica) potrebbe avere un diverso grado di accuratezza tra i casi e i controlli. Questo tipo di distorsione

prende il nome di *recall bias.* Per meglio comprendere il meccanismo attraverso cui si instaura il recall bias, la tabella 11.1 illustra i risultati di un ipotetico studio sugli effetti di un farmaco, assun to in epoca gestazionale, sullo sviluppo di difetti congeniti del tubo neurale. In questo caso, il bias porta a evidenziare un'associazione tra esposizione e malattia che in realtà non esiste.

TABELLA 11.1 Effetto della misclassificazione differenziale dell'esposizione (recall bias) sulla associazione tra un ipotetico farmaco assunto in epoca gestazionale e lo sviluppo di difetti conge- niti del tubo neurale.

	Casi	Controlli
Assunzione accertata del farmaco		
Si	90	180 .
No	210	420 .
OR = 1,00	30% esposti	30 % esposti
Assunzione riferita dalla madre		
Sensibilità (esposizione)	100 %	70 % .
Specificità (non esposizione)	100%	100 %
Sì	90	180 x 0,7 = 126
No	210	420 + 54 = 474
OR = 1,61		

In assenza di un bias nella classificazione dei bambini in base alla loro storia pregressa di esposizione al farmaco, l'odds ratio risulterebbe pari a 1. Ora, è possibile ipotizzare che le madri dei bambini malformati ricordino perfettamente l'avvenuta assunzione del farmaco (sensibilità = 100 % 9), come anche la mancata esposizione (specificità = 100 %); non così le madri dei bambini sani, che nel 30 % dei casi non ricordano di avere assunto il farmaco durante la gravidanza (sensibilità = 70 %), mentre ricordano bene quando non lo hanno assunto (specificità = 100 %). In questo caso, per effetto della misclassificazione, 180 – 126 = 54 bambini sani esposti sono erroneamente classificati come non esposti (falsi negativi); come conse – guenza l'odds ratio sale a 1,61.

Negli *studi di coorte,* come anche nei trial clinici, si assiste più frequentemente alla misclassificazione differenziale dell'esito, allorchè la conoscenza dello status di esposizione sia in grado di condizionare la validità dell'accertamento dell'esito. Ad esempio, in uno studio di coorte condotto per accertare gli effetti della esposizione ambientale all'asbesto sul rischio di sviluppare un mesotelioma pleurico, è possibile che l'istopatologo manifesti una maggiore propensione a classificare i casi dubbi come positivi, qualora sia al corrente della passata esposizione del soggetto.

Un espediente utile per minimizzare questo tipo di bias è quello di nascondere la pregressa storia di esposizione dei soggetti ai ricercatori incaricati di accertare l'outcome (mascheramento dell'esposizione); ovvero di basare tale accertamento su esami oggettivi non direttamente infuen zabili dalla conoscenza dell'esposizione.

ERRORI DI MISURA E MISCLASSIFICAZIONE NON DIFFERENZIALE

Esistono altre forme di misclassificazione, non catalocabili come differenziali, che alcune scuole di epidemiologia tendono a tenere distinte dai bias di informazione, anche se si tratta pur sempre di errori sistematici nella misura.
Nell'ambito degli *studi descrittivi,* esiste la possibilità che una non corretta misurazione riduca la validità delle stime di prevalenza di una determinata condizione morbosa. Si prenda come esempio un'indagine conoscitiva per stimare la prevalenza del sovrappeso nell'infanzia. Che cosa accadrebbe se, anziché valutare lo stato ponderale dei bambini attraverso il calcolo dell'indice di massa corporea (IMC = indicatore indiretto, ancorchè oggettivo, dello stato di adiposità e viene calcolato come rapporto tra il peso corporeo, espresso in chilogrammi , e il quadrato dell'altezza, espresso in metri), ci si affidasse alla percezione delle madri ?
La tabella 11.2 riporta i dati di una ipotetica rilevazione condotta sullo stato nutrizionale dei bambini delle terze classi della scuola primaria, da cui risulta una evidente sotto-stima della percentuale di bambini in sovrappeso, in conseguenza della misclassificazione dello stato ponderale da parte delle madri.
Nell'ambito degli *studi analitici*, viene descritta una forma di misclassificazione non differenziale (o casuale) che si verifica nei casi in cui i soggetti ap-partenenti alle diverse categorie di esposizione abbiano tutti la medesima probabilità di essere misclassificati rispetto al'outcome (coorte); oppure nei casi in cui i soggetti appartenenti alle diverse categorie di malattia / non malattia presentino la stessa probabilità di essere misclassifi-cati rispetto all'esposizione (caso – controllo).
A differenza dei bias di informazione propriamente detti (differenziali), i cui effetti di distorsione sulle stime non si manifestano sempre nella stessa direzione, la misclassificazione non differenzia-le si traduce generalmente in una diluizione della forza dell'associazione, cioè in uno slittamento del rischio relativo verso l'unità (ossia il valore dell'ipotesi nulla).

TABELLA 11.2 Effetto della misclassificazione dello stato ponderale dei bambini sulla prevalenza di sovrappeso – obesità nell'infanzia.

Stato ponderale percepito	Stato ponderale misurato		Totale
	Sovrappeso / obeso	Normopeso	
Sovrappeso/obeso	8.443	918	9.351
Normopeso	4.684	23.126	27.810
Totale	13.117	24.044	37.161
	Sensibilità = 64,3 %	*Specificità = 96,2 %*	

Prevalenza vera (basata sull'IMC); P = 13.117 / 37.161 = 35,3 %

Prevalenza presunta (basata sulla percezione): p * = 9.351 / 37.161 = 25,2 %

Le mamme alle quali è stato chiesto di esprimere un giudizio sul peso dei propri figli tendono a sottostimare la reale condizione di sovrappeso / obesità dei bambini (sensibilità 64,3 %), a fronte di una pressochè corretta classificazione dei normopeso (specificità = 96,2 %). La misclassificazione si traduce in una sottostima della prevalenza dell'eccesso ponderale, stimata pari al 25,2 % invece che al 35,3 %.
La relazione esistente tra la prevalenza presunta e quella vera viene esplicitata nella seguente formula:

$$p = P \times Se + (1 - P) \times (1 - Sp)$$

dove:

P * è la prevalenza presunta sulla base di un determinato criterio di classificazione (in questo caso, la percezione delle madri);

P è la prevalenza vera (in questo caso, la classificazione basata sull'indice di massa corporea che, per semplicità di trattazione, viene considerata immune da errori di misura);

Se e Sp sono, rispettivamente, la sensibilità e la specificità del criterio di classificazione (calcolate rispetto alla misura di riferimento assunta come vera)

I dati mostrati nella successiva tabella 11.3 si riferiscono all'associazione tra l'eccesso ponderale nei bambini e l'area geografica di residenza, nelle due diverse situazioni in cui tale eccesso sia valutato ricorrendo alla misurazione *oggettiva* dell'IMC o piuttosto alla percezione *soggettiva* della madre.

Si può notare come, nel primo caso, in assenza di misclassificazione dei bambini rispetto alle categorie dell'outcome, il rapporto tra le prevalenze risulti pari a 1,42; nel secondo caso, per effetto

della misclassificazione, si ha un'attenuazione dell'associazione con un valore più prossimo alla unità.

TABELLA 11.3 Effetto della misclassificazione non differenziale dei bambini rispetto al proprio stato ponderale sull'associazione tra area medica geografica di residenza e prevalenza di obesità infantile.

Stato ponderale	**Area geografica di residenza**	
	Nord (N = 12.729)	**Centro – Sud (N = 24.432)**
Misurato		
Sovrappeso / obeso	3.508	9.609
Normopeso	9.221	14.823
Nord: P_0 = 3.508 / 12.729 = 27,6 %		
Centro – Sud: P_1 = 9609 / 24.432 = 39, 3 %		RP = P_1 - P_0 = 1,42
Percepito		
Sovrappeso/obeso (sensibilità = 64,3 %)	2.606	6.742
Normopeso (specificità = 96,2 %)	10.123	17.690
Nord: P_0 * = 20, 5 %		
Centro – Sud = P_1 * = 27,6 %		RP * = P_1 * / P_0 * = 1,35

La prevalenza di sovrappeso / obesità (basata sulla misura dell'IMC) risulta pari a 27,6 % (P_0) nelle regioni del Nord ed a 39,3 % (P_1) nel Centro Sud. L'associazione tra area geografica ed eccesso ponderale, espressa come rapporto di prevalenze, è: RP = 1,42 (vuol dire che il rischio di essere in eccesso ponderale è 1,4 volte più elevato per i bambini residenti nel Centro – Sud rispetto a quelli che vivono nel Nord). Utilizzando invece come criterio di classificazione la percezione delle madri (sensibilità = 64, 3 % e specificità = 96,2 %), il numero dei bambini in ciascuna categoria cambia. Ad esempio, nel Nord i bambini stimati in sovrappeso o obesi risulta no: 3.508 x 0, 643 [veri positivi] + 9.221 x (1 - 0,962) [falsi positivi] = 2.606; la prevalenza di sovrappeso / obesità diventa allora del 20,5 % (P_0 *). In modo analogo, si ottiene per il Centro – Sud una prevalenza del 27, 6 % (P_1 *). In questa seconda situazione, il rapporto di prevalenza è: RP * = 1,35 (più prossimo al valore dell'ipotesi nulla).

CONFONDIMENTO.

Si intende per confondimento la situazione in cui un'associazione statistica tra un fattore di esposizione e un determinato esito di salute sia dovuta interamente o parzialmente a un terzo fattore, definito confondente. Perché tale situazione si realizzi, è necessario che il confondente soddisfi due condizioni essenziali:

a) deve essere associato all'esposizione nella popolazione in studio;
b) deve essere un fattore di rischio per l'esito di salute considerato.

A titolo di esempio, si supponga di voler valutare gli effetti del consumo di caffè sul rischio di sviluppare un tumore dell'esofago in una determinata popolazione, e che lo studio caso – controllo realizzato per testare l'ipotesi di associazione abbia prodotto i risultati riportati nella tabella 11.4.

TABELLA 11.4 Associazione tra consumo di caffè e tumore dell'esofago: risultati di un ipotetico studio caso – controllo.

Consumo di caffè	Casi (A)	Controlli (B)	Totale
Sì	205 (a)	317 (b)	522
No	145 (c)	383 (d)	528
Totale	350	700	1.050

Proporzione di casi esposti: p_A = a/ (a + c) = 205 /350 = 0,586 = 58,6 %
Proporzione di controlli esposti: P_B = b / (b + d) = 317 /700 = 0,453 = 45,3 %

Odds ratio:

$$OR = \frac{P_A/(1-P_A)}{P_B/(1-P_B)} = \frac{a/c}{b/d} = 1.,71$$

Si noti come la proporzione di esposti al consumo di caffè sia più elevata tra i casi che tra i controlli (58,6 % contro 45,3 %). Più comunemente, negli studi caso – controllo la frequenza dell'esposizione viene espressa in termini di odds: l'odds è calcolato come rapporto tra la percentuale di esposti e la percentuale di non esposti (o analogamente, come rapporto tra soggetti esposti e soggetti non esposti). In questo esempio, l'odds di esposizione al caffè tra i casi è 1,414 e l'odds di esposizione tra i controlli è 0,828. Il rapporto tra gli odds (OR) è pari a 1,71.

L'odds ratio ottenuto (pari a 1,71) depone per una associazione tra il consumo di caffè ed il cancro dell'esofago: in *altri* termini, i soggetti esposti al consumo di caffè presentano un rischio di sviluppare la malattia incrementato del 71 % rispetto ai non esposti. Ora viene da chiedersi se questa associazione sia di tipo causale o se, in qualche misura, non dipenda dal fatto che i consumatori di caffè tendono ad essere anche fumatori, essendo il fumo un fattore di rischio

noto per lo sviluppo del tumore dell'esofago. In altre parole, è possibile che il fumo giochi il ruolo di confondente nell'associazione in studio ? Si può verificare, in prima istanza, che siano rispettate entrambe le condizioni perché il confondimento abbia luogo, e cioè che l'abitudine al fumo sia correlata al consumo di caffè indipendentemente dalla malattia, e che il fumo sia un fattore di rischio per la malattia indipendentemente dall'assunzione di caffè. In questo caso, alla luce dei risultati illustrati nella tabella 11.5, appare evidente che il fumo di sigaretta è un confondente; ma fino a che punto l'associazione fra il consumo di caffè e la malattia dipende dal confondimento del fumo ?

Tabella 11.5 Associazione del potenziale confondente (abitudine al fumo) con l'esposizione (consumo di caffè) nel gruppo dei controlli e con la malattia (tumore dell'esofago) nel gruppo dei non esposti.

Tra i controlli

Fumo	**consumo di caffè**		**Odds ratio**
	Sì	**No**	
Sì	70	14	7,47
No	247	369	1

Tra i non esposti

Fumo	**Casi**	**Controlli**	**Odds ratio**
Sì	24	14	5,23
No	121	369	1

La prima condizione può essere verificata valutando la presenza di associazione tra fumo e caffè nel gruppo dei controlli, in quanto campione rappresentativo della popolazione generale (15). Nel caso specifico, si può osservare come tra i due fattori vi sia una forte correlazione: il rischio di essere un bevitore di caffè è 7,5 volte più elevato fra i fumatori che tra i non fumatori. La seconda condizione, ossia che l'abitudine al fumo sia associata al tumore esofageo, può essere verificata nel gruppo dei non esposti al consumo di caffè. Si evince dai dati che i fumatori presentano un rischio di sviluppare la malattia circa 5 volte più alto rispetto ai non fumatori, e questo indipendentemente dall'assunzione di caffè.

Per rispondere a questa domanda, si può esaminare l'associazione in studio separatamente tra i fumatori e i non fumatori (analisi stratificata): così facendo, si elimi na la possibilità di confondimento da parte del fumo, dal momento che tutti i soggetti all'interno di ciascuno strato del confondente sono o fumatori o non fumatori. Viene meno una delle due condizioni perché il confondimento abbia luogo: quella secondo cui il confondente deve essere as sociato all'esposizione in studio. All'interno di ciascuno strato questo non può più avvenire, in quanto il fattore confondente viene forzato a rimanere costante e pertanto non può covariare con l'esposizione. La tabella 11.6 mostra i risultati di questa analisi per strati.

TABELLA 11.6 Analisi dell'associazione tra il consumo di caffè e il tumore dell'esofago nel gruppo dei fumatori e quello dei non fumatori

Fumo	Consumo di caffè	Casi (n = 350)	Controlli (n = 700)	Odds ratio
Sì	Sì	123	70	1,03
	No	24	14	1
No	Sì	82	247	1,01
	No	121	369	1

Si può vedere come, all'interno di ciascun gruppo omogeneo per abitudine al fumo, non vi è più alcuna evidenza di associazione tra il consumo del caffè ed il tumore esofageo. In questi casi, si dice che il confondimento è *totale,* dal momento che l'associazione in studio è interamente attribuibile al confondente. Possono anche verificarsi situazioni in cui l'associazione tra l'esposizione e la malattia persiste dopo la stratificazione, sia pure in forma attenuata: in questi casi, il confondimento si definisce *parziale.*

Un'ulteriore distinzione viene fatta tra il confondimento *positivo*, che si verifica quando per effetto del confondente l' associazione in studio appare più forte di quanto in realtà non sia (allontanamento dell'odds ratio dall'unità), ed il confondimento *negativo,* quando il confondente attenua l'associazione, facendola apparire più debole (avvicinamento dell'odds ratio alla unità). Una notazione a parte meritano quei fattori appartenenti alla catena causale che lega una certa esposizione all'esito di salute considerato. Ad esempio, l'esposizione all'asbesto può essere vista all'interno della concatenazione di fattori che correlano causalmente il lavoro i miniera con l'insorgenza del mesotelioma pleurico; oppure, l'esposizione al sole come il tramite che collega la regione di residenza allo sviluppo di melanomi. Questi fattori, cosiddetti intermedi, pur trovandosi nella duplice condizione di essere associati alla esposizione ed alla malattia, non possono essere trattati alla stregua di confondenti, dal momento che l'effetto dell'esposizione sull'esito si esercita proprio at-

traverso di essi; ignorare tale ruolo di intermediazione eziologica porterebbe a sottostimare l'azione causale giocata dall'esposizione nelle dinamiche di insorgenza delle malattie (16). Esistono comunque delle deroghe a questa regola. Ad esempio, può accadere che un certo studio sia volto ad indagare l'esistenza di meccanismi eziopatogenetici alternativi o catene causali plurime, coinvolgenti l'esposizione ma non il fattore intermedio. In queste circostanze, è lecito eliminare l'azione di disturbo della variabile intermedia, trattandola in analisi come confondente, onde evidenziare l'eventuale effetto residuo dell'esposizione sull'esito (10). Un altro aspetto da considerare riguarda la relazione esistente tra il confondimento e l'interazione. Si tratta di due fenomeni nettamente distinti. Mentre il primo è un artefatto, dovuto alla interferenza di altri fattori, l'interazione rimanda piuttosto al concetto di interdipendenza dell'azione causale: si ha interazione quando l'associazione tra l'esposizione e la malattia dipende dalla presenza di un terzo fattore, in grado di agire come modificatore d'effetto.

Una ultima sottolineatura riguarda la differenza esistente tra il confondimento e i bias, per quanto vi sia stata in passato una certa tendenza ad accomunarli (17). I realtà, i bias sono delle distorsioni dovute alle modalità di selezione dei partecipanti, a partire da una popolazione di riferimento, ovvero alle modalità utilizzate per ottenere informazioni da tali partecipanti, dopo il loro ingresso nello studio. Diversamente, il concetto di confondimento rimanda alla non confrontabilità di specifici sottogruppi all'interno della popolazione di riferimento, più che ad errori nella selezione della popolazione in studio. Inoltre, i bias sono all'origine di associazioni spurie (non vere), mentre in caso di confondimento l'associazione osservata è reale, anche se dovuta all'azione di un terzo fattore, il confondente appunto (associazione statistica non casuale). Infine, i bias sono errori di impostazione dello studio che, il più delle volte, non è possibile correggere in sede di analisi; viceversa, esistono svariati metodi atti a rimuovere il confondimento o a controllarne gli effetti.

BOX 1: Healty worker effects: bias o confondimento ?

In molti studi di epidemiologia occupazionale che studiano l'esposizione ad attività lavorative rare, si fa ricorso alla popolazione generale come riferimento per valutare lo stato di salute di gruppi o categorie di lavoratori potenzialmente a rischio. Tale scelta si presenta particolarmente problematica in quanto, per un effetto di selezione dovuto al reclutamento – il cosiddetto " healthy worker effect " (*effetto lavoratore sano*) - i lavoratori mostrano generalmente tassi di morbosità / mortalità più bassi rispetto alla generalità della popolazione. Questo fenomeno può seriamente pregiudicare la validità del confronto, dal momento che è potenzialmente in grado di mascherare, almeno nelle fasi iniziali della vita lavorativa, l'azione nociva dei fattori di rischio occupazionali sullo stato di salute dei lavoratori esposti (18). Tale effetto, già descritto da William Ogle più di cento anni fa (19), trae origine dal fatto che i soggetti affetti da patologia cronica o disabilità non vengono generalmente assunti (o tendono ad autoescludersi); inoltre, coloro che nel corso della vita lavo-rativa si ammalano abbandonano precocemente il posto di lavoro. Vi è stato tra gli epidemiologi un certo dibattito intorno alla questione, di sapore

squisitamente accademico, se l'healthy worker effect debba essere considerato una forma di bias di selezione o piuttosto un esempio di confondimento (20 – 21). In base alle definizioni di bias e confondimento riportate nelle pagine di questo capitolo, si dovrebbe propendere per la seconda ipotesi. Se, infatti, si accetta che il bias è una distorsione dovuta alle modalità di selezione dei partecipanti, si può argomentare che l'healthy worker effect non è un bias, in quanto non dipende dalle modalità di arruolamento della popolazione in studio, ma dalla non confrontabilità di specifici gruppi all'interno della popolazione di riferimento. Ipoteticamente, se fosse possibile misurare con accuratezza le condizioni di salute dei singoli individui, l'healthy worker effect potrebbe anche essere rimosso in fase di analisi.

Bibliografia (si cita quella del relativo Capitolo di G. Baglio, qui sopra riportato, fino alla parte da me riprodotta):

1) Friedman GD. Epidemiologia per discipline bio mediche. Quarta Edizione. Milano. McGraw-Hill, 1995.

2) Armitage P, Berry G. Statistica medica. Metodi statistici per la ricerca in medicina. Terza Edizione. Milano. McGraw – Hill, 1996.

3) Colton T. Statistica in medicina. Padova. Piccin. 1991.

4) Glantz SA. Statistica per discipline biomediche. Terza edizione. Milano. McGraw – Hill, 1994.

5) Kirwood BR. Essentials of medical statistics. London. Blackwell Science Ltd, 1998.

6) Osborn JF. Manuale di statistica medica per studenti di medicina e chirurgia. Metodi di base. Roma. Società Editrice Universo, 1999.

7) Murphy EA. The logic of medicine. Baltimore. John Hopkins University Press, 1976.

8) Sackett DL. Bias in analytical research. J. Chron Dis. 1979; 32: 51 – 63.

9) MacMahon B., Yen S., Tricopoulos D., Warren K., Nardi G. Coffee and cancer of the pancreas. N. Engl J Med 1981; 304: 630-3.

10) Szklo M., Nieto F.J. Epidemiology: beyond the basics. Second Edition. Sudbury, Massachussets: jones & Barlett, 2007.

11) Hsieh CC, MacMahon B., Yen S. et al. Coffee and pancreatic cancer. N Eng J Med 1986; 315: 587 – 8.

12) Hennekens CH, Buring JE Epidemiology in medicine. Phliadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1987.

13) Pablo –Mendez A. Mortality among Hispanics. JAMA 1994; 271 (16): 1237 – 8.

14) Ahlbom A., Norell S. Epidemiologia moderna. Un'introduzione. Roma. Il Pensiero Scientifico Editore, 1993.

15) Rothman KJ, Greenland S. Modern epidemiology. Second Edition. Philadelphia: Lippincott – Raven, 1998.

16) Vandenbroucke J P. The history of confounding. In: Morabia A. ed. History of epidemiologic methods and concepts. Basel: Birkhauser Verlag, 2004; 2004; 313 – 25.

17) Zhang FF, Michaels DC, Mathema B. et al. Evolution of epidemiologic methods and concepts in selected texbooks of 20 th century. In: Morabia A. et al. History of epidemiology methods and concepts. Basel: Birkhauser Verlag, 2004, 351 – 62.

18) Checkoway H., Pearce n., Kriebel D. Research methods in occupational epidemiology. Second Edition. New York: Oxford University Press, 2004.

19) Ogle W. Letter to the Registrar – General on the mortality in the registration districts of England and Wales during the ten years 1871 – 80. Supplement to the 45 th Annual Report of the Registrar General of Births, Deaths, and Marriages, in England 1885; XXIII.

20) Vineis P. History of bias. In: Morabia A., ed History of epidemiologic methods and concepts. Basel: Birkhauser Verlag, 2004; 327 – 336.

21) Monson RR. Occupational epidemiology. Boca Raton: CRC Press, 1980.

Il capitolo di Giovanni Baglio del Volume di A.Mele, E. Spada e M.E. Tosti " Epidemiologia per la clinica e la Sanità Pubblica " (Il Pensiero Scientifico Editore. Roma. 2009), è integrato da altri paragrafi che riguardano il controllo dei fattori di confondimento. Si rinvia alla lettura integrale del Capitolo come di tutto il Volume, che si ritiene, dovrebbe essere presente nella biblioteca di ciascun Medico del Lavoro e di ciascun Medico Legale, ai fini, se non di condurre ricerche in ambito epidemiologico, di potere interpretare con obiettività gli articoli scientifici dove sono riportati studi epidemiologici.

****

La meta – analisi: Capita sempre più spesso nel leggere articoli scientifici di significato epidemiologico che ci si imbatta in articoli di " meta – analisi ". Lo studio di meta – analisi concerne l'analisi combinata di informazioni quantitative ottenute in due o più studi indipendenti e selezionati - sulla base di definiti criteri - dall'insieme, possibilmente completo, di studi volti ad indagare uno stesso fenomeno di interesse. I risultati di una meta –analisi rafforzano la conoscenza al di là del contributo della molteplicità dei singoli studi, accumulando evidenze circa gli effetti ricercati circa una esposizione, nella fattispecie di interesse di questo

argomento (cancerogenesi professionale), agli effetti di esposizioni lavorative. Si tratta di una alternativa, statistica e quindi quantitativa, alla tradizionale rassegna di letteratura. Quindi l'obiettivo che si prefigge lo studioso, il ricercatore, l'epidemiologo che effettua uno studio di meta – analisi è: 1) aumentare la potenza statistica; 2) risolvere controversie quando gli studi mostrano risultati con-trastanti; 3) migliorare le stime; 4) rispondere ai quesiti non considerati nei singoli studi. L'interpretazone ed i problemi degli studi di meta- analisi consistono nel fatto: 1) che la revisione sistematica è anch'esso uno studio epidemiologico con tutti i limiti ed i posibili difetti; 2) che meta – analisi diverse sullo stesso argomento possono dare risultati diversi; 3) che il principale risultato è la stima quantitativa dell'effetto medio e del range di effetti dovuti alla esposizione lavorativa; 4) che il valore di una meta – analisi dipende dalla quantità degli studi che la compongono. Si tratta di: 1) studi non sperimentali; 2) che dipendono dalla esaustività della ricerca degli studi (precedenti) rilevanti ; 3) che dipendono dalla quantità degli studi inclusi; 4) che possono sovrastimare l'effetto a causa del publication bias ("*distorsione da pubblicazione* "). La " *distorsione da pubblicazione* " consiste in un errore sistematico introdotto in una meta – analisi dallo stato della letteratura, qualora vi sia una maggiore pro –pensione ad accettare una pubblicazione, studi con risultati positivi (relazioni si – unificative o risultati favorevoli ad una ipotesi formuata) rispetto a quelli negativi. Quindi si tratta di un bias dovuto alla tendenza a pubblicare sistematicamente i risultati " postivi " e non pubblicare per niente quelli " negativi ", ossia quelli in cui il fenomeno o il risultato cercato non è stato trovato. Solo in apparenza la scelta appare ragionevole: *se faccio un esperimento e non scopro nulla, cosa c'è da pubbicare ?* A volte il " publication bias " può celare o comportamenti allarmistici di movimenti di protesta pretestuosi per evidenziare un fenomeno di inquinamento oppure esasperarne la portata (a cui fanno da cassa di risonanza i " mass media ", ora più forti anche sul web, oppure al contrario celare " in mdo subdolo ", se in mala fede, evidenti situazioni di rischio ambientale e/o lavorativo. In realtà ogni esperimento è suscettibile di errore e, inquadrando uno studio epidemiologico, nell'ambito dell' " *esperimento scientifico* " si possono determinare errori. Si è detto nel Settimo Capitolo, riguardo ai brevi cenni di Epidemiologia, che il risultato dello studio epidemiologico è " giusto " entro un certo valore determinato dalla significatività statistica. E pertanto possono sempre capitare " *falsi negativi* " (l'effetto cercato esiste ma è sfuggito alla indagine) oppure " *falsi positivi* " (quello che sembrava un effetto è in realtà una fluttuazione statistica o il risultato di un errore). E' pertanto del tutto inevitabile che nella letteratura scientifica vengano pubblicati, insieme a molti studi con risultati corretti, anche alcuni " *falsi positivi* " oppure " *falsi negativi* ", che, naturalmente sono indistinguibili, o quasi, da quelli veri. Per raggiungere il consenso della comunità scientifica si dovranno valutare tutti gli studi pubblicati sull'argomento in esame, magari " *pesarli* " in base alla loro qualità e significatività

statistica e decidere da che parte è più probabile che sia la verità. Se però c'è una tendenza a non pubblicare i risultati negativi (veri o falsi che siano) e i risultati positivi (veri o falsi che siano), nel caso della ricerca oncologica ezioptogenetica o oncologia professionale, a seconda del ruolo che si occupa nello schieramento (propensione a vedere sempre il pericolo carcinogenetico oppure non vederlo affatto e negarlo a priori), ci si imbatte in un grave problema: determinato dal fatto che il quadro a disposizione non è completo perché manca una parte dei risultati egativi o positivi. Il consenso reale non può essere raggiunto. L'esistenza del Q publication bias " in questo campo non è una possibilità solo teorica. Ovviamente è difficile scoprire i risultati che non sono stati pubblicati, dato che nessuno ne ha neanche mai sentito parlare. Oltretutto, esaminando il problema secondo diverse angolazioni, si può fare una interessante osservazione. Si potrebbe anche fare infatti l'ipotesi che una causa della mancata pubblicazione sia stato il rifiuto da parte delle riviste di pubblicare articoli con risultato nullo o che tende a ribaltare l'ipotesi dominante dell'etablissement scientifico, o che avrebbero una storia meno " *interessante* " (la parola può essere interpretata sia in caso di risultato negativo che positivo quindi) da raccontare, oppure, e questo se si tratta di riviste che danno molta importanza a " titoli accademici " se chi chiede la pubblicazione di un articolo scientifico non è *nessuno* e non atto a portare prestigio alla rivista. Sono tutte ipotesi. Il fatto è che comunque il riferimento a studi epidemiologi sull'uomo per valutare gli effetti cancerogeni di una determinata attività lavorativa perviene in netto ritardo dopo che in sostanza il " *guaio* " si è determinato. L'importanza data agli studi anche sperimentali sugli animali, su cui Lorenzo Tomatis, già nominato da me più volte, già Direttore della IARC dal 1983 al 1994, insisteva molto, gli studi di cancerogenicità in laboratorio, e circa la struttura chimica / attività cancerogena, anche inseriti in fase attuale nelle monografie della IARC, pongono un certo equilibrio rispetto a chi intende fare riferimento, quanto meno se non nel tropismo di organo, per giudicare in assoluto se un agente è cancerogeno oppure no solo e soltanto agli studi epidemiologici, che, in tutta evidenza, soffrono di notevole vulnerabilità. La meta – analisi, come si può facilmente intuire da quanto appena accennato, tratta un settore molto specialistico della Epidemiologia, per cui se qui si è ritenuto utile ricordare che esiste anche questo campo di indagine, però, per ulteriori approfondimenti, necessita della lettura di un trattato di Epidemiologia.

****

IL CONTATTO SOCIALE ED OBBLIGO DI GARANZIA DA PARTE DELLA PUBBLICA AMMINISTRAZIONE.

Riprendo un tema già accennato nei primo capitoli: il *contatto sociale* e *l'obbligo di garanzia* da parte della Pubblica Amministrazione nei confronti di persona che si rivolge ad essa. Senz'altro, in riferimento al tema di questo Volume on line il Protocollo Giuseepe Cimaglia / Giuseppina Vietri del 2003, relativo alla gestione delle malattie professionali ed in particolare la previsione di questo documento di collaborazione da parte dell'Istituto Assicurativo Previdenziale di coadiuvare l'assicurato nel " *fornire la prova* " dell'origine professionale di una malattia anche non tabellata, costiuisce un concreto esempio di applicazione della " *teoria del contatto sociale* " e quindi di attuazione dell' "*obbligo di garanzia* "nei confronti dell'assicurato infortunato o tecnopatico. Il contatto sociale con l'obbligo di garanzia che ne deriva in questo caso, è un comportarsi eticamente corretto da parte della Pubblica Amministrazione che, nei confronti dei soggetti assicurati, si ispira ad efficienza, chiarezza, trasparenza ed economicità. Si può affermare a testa alta che il comportamento dell'Istituto Previdenziale Italiano, nella redazione del Protocollo Giuseppe Cimaglia – Giuseppina Vietri, già nel lontano 2003, sancito da un Accordo con le Parti Sociali, e riportato per esteso nel Terzo Capitolo di questo Volume on - line, a parte tutto quello che già faceva e fa l'Istituto, seguendo chiare normative di legge a tutela dei cittadini resi invalidi da infortuni sul lavoro, infortuni in itinere e tecnopatie, precorre, come esempio di benevola Amministrazione Pubblica a favore dei lavoratori assicurati, quanto poi in epoca successiva è stato sancito dalla Giurisprudenza: un'Amministrazione di carattere Previdenziale non nemica, non " *dall'altra parte* ", " *non contro* " il cittadino, ma anzi disposta, anche in un tema senz'altro molto complesso qual è quello di dimostrare l'origine professionale anche di " *nuove malattie* ", malattie " *work related* ", non tabellate, che mette a disposizione del cittadino: i suoi Medici, i suoi tecnici (Consulenza Accertamento Rischi e Prevenzione Regionali, le celebri CONTARP, e, se del caso, la CONTARP Nazionale – Centrale), il suo Servizio Ispettivo locale, Regionale e, se del caso, l'Ispettorato Centrale, le Avvocature di Sede, Regionali e, se del caso, l'Avvocatura Centrale, in sostanza tutte le sue competenze tecniche, professionali, scientifiche (oggi si ricorda che i Ricercatori dell'ex ISPESL sono confluiti dal 2010 nell'INAIL e sono Colleghi (Medici, Chimici, Fisici, Ingeneri, Tecnici dell'Ambiente e del Lavoro, a cui, nei casi estremi, si può anche richiedere un parere). Quindi l'INAIL sta in prima fila ad interpretare la " *teoria da contatto sociale* ", l'" *obbligo di garanzia* " nei confronti del cittadino.

****

Scrive Francesco Martino sul web: "Il contatto sociale può essere definito come un rapporto in cui un soggetto, pur in assenza di un contratto ma in forza delle sue qualità tecniche e professionali, è gravato di obblighi di

protezione verso un altro soggetto, il quale a sua volta nutre verso il primo un legittimo affidamento all'osservanza di prescrizioni. Elementi costitutivi della figura sono dunque l'assenza di un contratto, un principio di affidamento, una relazione qualificata idonea a produrre obblighi di protezione.

La ratio adottata dalla dottrina e dalla giurispudenza, nell'elaborazione del contatto sociale, mira ad un rafforzamento della tutela dei soggetti a rischio, in situazioni in cui il pericolo di lesioni di interessi giuridicamente tutelati è elevato. Ciò si inserisce in una evoluzione del diritto civile sempre più vicina ai valori costituzionali fondamentali, affinchè ci sia una circolazione della ricchezza che risponda non solo a un criterio di profitto, ma anche ad uno di giustizia sociale. Il contatto sociale, infatti, affonda le sue radici sia nel principio di correttezza e buona fede, sia nei doveri inderogabili di solidarietà imposti dall'art. 2 della Costituzione. Infatti la buona fede, intesa come regola di condotta, ha assunto nel nostro ordinamento, grazie alla giurisprudenza degli ultimi decenni, una portata dirompente: essa costituisce una autonoma fonte di obbligazioni. Così anche il contatto sociale, diretta esplicazione della buona fede oggettiva, si presenta come una fonte atipica di un rapporto obbligatorio caratterizzato non da obblighi di prestazione, ma da obblighi di protezione. Parleremo in questo caso di "contatto sociale qualificato", in quanto fondato sul principio della buona fede e fonte di obbligazioni di protezione.

Questa ricostruzione sistematica dell'istituto è possibile poichè esso si inserisce a pieno titolo in "ogni altro fatto idoneo a produrre obbligazioni in conformità dell'ordinamento giuridico" (1173 c.c.). Il sistema atipico delle fonti previsto dal codice civile del 1942, funzionale alla circolazione del credito e del debito, permette così di giustificare la nascita di obbligazioni al di fuori del fatto illecito e del regolamento contrattuale. L'ultimo inciso di cui all'art. 1173, inteso come "valvola di adattamento del sistema", permette dunque di fornire protezione in situazioni in cui si instauri un rapporto fra due soggetti in cui l'uno si affidi all'altro, tecnicamente specializzato.

L'importanza del contatto sociale, quale autonoma fonte di obblighi di protezione, la si coglie analizzando il piano della responsabilità (e della tutela risarcitoria del danneggiato), che consegue ad una violazione dei suddetti obblighi: si parla infatti di responsabilità da contatto sociale qualificato. Appare evidente che si tratterà di una responsabilità di tipo contrattuale, nascendo l'obbligazione da quei fatti idonei a produrla. I danni procurati dal soggetto a cui competono gli obblighi di protezione saranno valutati quindi secondo le regole della responsabilità per l'inadempimento contrattuale. Infatti dà luogo a responsabilità contrattuale oltre l'inadempimento di obbligazioni derivanti da contratti anche quello di obbligazioni derivanti dalla legge e da altre fonti atipiche, come nel caso del contatto sociale qualificato.

L'inserimento degli obblighi di protezione nelle fonti della responsabilità contrattuale comporta un regime diverso da quello previsto per la responsabilità aquiliana, soprattutto sul versante dell'onere probatorio e del decorso della prescrizione: nella responsabilità contrattuale è sufficiente per l'attore evidenziare l'attualità del proprio diritto, graverà invece sul debitore l'onere probatorio di dimostrare di non aver potuto adempiere per una causa a lui non imputabile (art. 1218 c.c.); ex adverso nella responsabilità aquiliana è l'attore che reclama il risarcimento del danno a dover provare non solo il pregiudizio subìto, ma anche l'elemento soggettivo del dolo o della colpa, nonchè il nesso di casualità tra la condotta del danneggiante e il danno patito (art. 2043 c.c.). Nel primo caso avremo un termine prescrizionale ordinario decennale, nel secondo caso la prescrizione sarà quinquennale. Dunque soprattutto queste caratteristiche avvalorano la tesi secondo cui la responsabilità contrattuale meglio si presta a tutelare situazioni in cui un soggetto più debole necessiti di maggiori garanzie nei confronti di un altro soggetto professionalmente e tecnicamente esperto. L'art. 2043 c.c. richiederebbe invece uno sforzo maggiore in capo all'attore che pretenda di trovare ristoro dei danni subiti in un procedimento civile.

I casi in cui, negli ultimi decenni, la giurisprudenza italiana ha rilevato un contatto sociale sono molteplici.

Il caso più importante, a causa delle diatribe dottrinali e giurisprudenziali, ha riguardo senza dubbio al rapporto fra medico dipendente di struttura sanitaria e paziente, quando ciò non sia sorretto da un regolamento contrattuale. Il contatto sociale qualificato, come già detto, incide direttamente sulla natura della responsabilità del medico e dunque sulla possibilità di rispondere adeguatamente alla sete di tutela dell'eventuale danneggiato. Tra gli anni 80 e 90, registriamo le prime sentenze volte a classificare la responsabilità del medico – dipendente come contrattuale: la responsabilità aquiliana infatti richiedeva al sanitario debitore semplicemente la diligenza del buon padre di famiglia, e non quella tecnico – professionale, di cui all'art. 1176, comma 2 c.c. e ciò pareva riduttivo per il professionista. Come era pacifico che le strutture sanitarie, pubbliche o private, rispondessero sul piano della responsabilità contrattuale, così anche sul medico dipendente delle strutture doveva applicarsi, in via analogica, il regime della responsabilità contrattuale. Ma su cosa fondare la responsabilità contrattuale? Alcuni sottolineavano che l'ente e il medico dipendente erano tenuti entrambi all'esecuzione di un contratto d'opera, altri affermavano la tesi del contratto a favore del terzo etc. Infine numerosa giurisprudenza ravvedeva nella situazione "medico dipendente – paziente accettato in ospedale" un contatto sociale, foriero per il medico di obblighi di protezione in virtù dell'affidamento del paziente verso il sanitario. In quest'ultimo caso, l'obbligazione, a livello strutturale, nasce dal contatto sociale che sia rappresenta un "fatto" ai sensi del 1173 c.c., sia si modella sul contratto d'opera, pur mancando oggettivamente. Il contatto sociale e la violazione degli obblighi di protezione dovranno essere fatti valere dal danneggiato tenendo conto della prescrizione decennale, spettando poi al medico dipendente dare la prova liberatoria della responsabilità.

Nuovi dubbi sulla qualificazione della responsabilità del medico dipendente si sono registrati con la riforma Balduzzi, finchè la recente riforma Gelli del 2017 non ha sancito un doppio binario: mentre rimane ferma la responsabilità cotrattuale per la struttura sanitaria, il rapporto medico dipendente – paziente viene "riaquilianizzato", eliminando così la teoria del contatto sociale. A fronte di un regime probatorio e di prescrizione più stringente per l'attore che voglia far valere le proprie ragioni verso il sanitario

dipendente, la riforma ha però previsto, in virtù di un generale contemperamento degli interessi, l'obbligo assicurativo in capo a tutti i soggetti sanitari, una azione diretta nei confronti delle assicurazioni e meccanismi deflattivi. Ciò risponde all'esigenza di arginare vari procedimenti civili rispondenti alla logica della "medicina difensiva" e nel contempo di assicurare un risarcimento più effettivo, tendendo conto del paramentro fondamentale di cui all'art. 32 Cost.

Altra responsabilità contrattuale gravante sul medico è quella attinente alla violazione degli obblighi di informazione nei confronti del paziente. Il contatto sociale annovera con certezza fra i suoi obblighi di protezione quello relativo agli obblighi di informazione. Anche in questo caso la riforma Gelli rimette in discussione l'assunto appena menzionato.

Sempre con riguardo agli obblighi di informazione, si pensi alla responsabilità dell'ex datore di lavoro per informazioni errate fornite all'ex dipendente. Il contratto fra i due soggetti è ormai cessato, ma sussiste una posizione qualificata in cui l'ex dipendente si affida all'ex datore per ottenere informazioni rilevanti.

Si evidenzi ancora la relazione fra un alunno minore, che si procuri autonomamente lesioni, e l'insegnante. Si tratta di un classico esempio in cui la giurisprudenza individua un contatto sociale in forza del quale la parte socialmente più debole – l'alunno – dovrà limitarsi a far rilevare l'inadempimento, invece la parte sulla quale gravano doveri di protezione – l'insegnante – dovrà fornire prova di non essere stata inadempiente ovvero dovrà dimostrare che trattasi di un inadempimento a lei non imputabile. Posta l'assenza di un contratto, il contatto sociale nasce in virtù delle speciali qualità tecniche dell'insegnante e del suo dovere non solo di istruzione ed educazione, ma anche di protezione dell'alunno. Gravano infatti sulla stessa obblighi di protezione, diretta promanazione del principio di solidarietà sociale.

Al fine di fornire maggiori garanzie al cittadino, anche nell'ambito finanziario, si è parlato di contatto sociale con riguardo alla responsabilità di un istituto di credito per il pagamento di un assegno non trasferibile a soggetto non legittimato. Il rapporto da cui si generano obblighi di protezione corrisponde, nel caso di specie, alle

relazioni intercorrenti tra la banca e il cliente, il quale ritiene di affidarsi alla prima per le sue specialità tecniche e professionali.

Altre applicazioni giurisprudenziali del contatto sociale ineriscono alla Pubblica Amministrazione. Si pensi ai rapporti intercorrenti tra la P.A. e il privato cittadino sulla base delle regole imposte dal procedimento amministrativo di cui alla L. 241/90. Si pensi, ad esempio, agli strumenti di partecipazione del privato al procedimento: trattasi di un contatto sociale. Abbandonando sempre più la concezione di una P.A. esclusivamente autoritativa, la giurisprudenza ravvede nel cittadino un soggetto da tutelare, alla luce di obblighi di protezione nascenti dalle regole sul procedimento amministrativo. Non ci sono contratti fra il cittadino e la P.A., ma relazioni qualificate con un rischio più elevato in capo al cittadino; rischio che viene temperato con la previsione di un contatto sociale fonte di responsabilità contrattuale in capo all'Amministrazione. Si tratta di un'ulteriore tutela rispetto a quella amministrativa che mira alla protezione o all'ottenimento del bene della vita.

Ancora recente giurisprudenza, abbandonado un indirizzo consolidato, ha considerato la responsabilità precontrattuale della P.A. come contrattuale: pur mancando un contratto nelle fasi della procedura di aggiudicazione, si può ravvisare un contatto sociale qualificato tra i privati e la P.A. Seppur con qualche battuta d'arresto, come nel caso della responsabilità del medico-dipendente verso il paziente, i confini sistematici e giurisprudenziali del contatto sociale testimoniano una applicazione sempre maggiore dell'istituto stesso, nell'ottica di una tutela più fruibile per il danneggiato che vanti una pretesa risarcitoria ".

****

Così' scrive in AltalexPedia del 22.2.2016 Paolo Franceschetti:

" La responsabilità da contatto sociale è una forma particolare di responsabilità contrattuale, che nasce però non da un "contratto", bensì da un "contatto sociale", ovverosia da un rapporto che si instaura tra due soggetti in virtù (non di un accordo tra le parti), ma di un obbligo legale, oppure come conseguenza di un altro rapporto contrattuale instauratosi tra soggetti diversi rispetto a quelli del "contatto sociale". In altre parole è una forma di responsabilità contrattuale che nasce però non da un contratto, ma da un altro rapporto giuridico. Per capire bene la figura dobbiamo risalire alla categoria cui i rapporti da contatto sociale appartengono, ovverosia i rapporti contrattuali di fatto.

I rapporti contrattuali di fatto

Con l'espressione contratto di fatto (o rapporto contrattuale di fatto) si allude ad una serie di fattispecie in cui si rinviene un rapporto giuridico senza che ci sia stato l'incontro dei consensi.

La figura è stata elaborata dalla dottrina tedesca e ripresa anche in Italia, con scarsa attenzione. Nell'ambito di questo istituto rientrerebbero due categorie:

a) rapporti di massa; in tale categoria si fanno rientrare i cosiddetti contratti di massa che si concludono con gli apparecchi a gettoni o a monete (come i distributori di bibite, bevande o sigarette, i self-service per la benzina); i contratti di parcheggio in cui l'utente usufruisce del servizio pagando mediante l'inserimento di monete nel parchimetro). In tali ipotesi la fattispecie si perfeziona senza che ci sia stata una proposta e un'accettazione espressa, ma con la sola utilizzazione del servizio.

b) rapporti giuridici che nascono da un contatto sociale; in tale categoria rientrano tutti quei rapporti in cui nascono obblighi e doveri reciproci, pur senza che sia stato stipulato un vero e proprio contratto; gli obblighi nascono invece dal contatto sociale tra due o più soggetti; secondo alcune ricostruzioni vi rientrerebbero i rapporti precontrattuali e quelli di cortesia; vi rientrerebbero poi – almeno secondo l'interpretazione datane dalla Cassazione - il rapporto tra il medico dipendente di un ente ospedaliero e il paziente e altre figure che analizzeremo in seguito.

Alcuni autori, poi, fanno rientrare nella categoria l'istituto della *gestione di affari* e della *mediazione*.

Teoria contrattuale

Parte della dottrina riconduce la figure in esame nell'ambito contrattuale; tuttavia rimane da vedere come avvenga l'incontro dei consensi, necessario perché si possa dire di essere in presenza di una fattispecie contrattuale.

Secondo una parte della dottrina abbiamo un vero e proprio contratto, che si perfeziona con un comportamento concludente; il consenso dell'accettante sarebbe implicito nel suo comportamento (Bianca); chi sale su di un autobus, o chi inserisce un gettone in una macchinetta distributrice (o il paziente che si reca in ospedale per essere curato da un medico dipendente dalla strutttura, aggiungiamo noi) con il suo comportamento ha manifestato il suo consenso in maniera implicita, in quanto tale atto è considerato socialmente come un'accettazione. Di conseguenza, qualora il soggetto manifesti esplicitamente la volontà di non accettare il regolamento contrattuale, il contratto non sarà concluso, in quanto la *protestatio contra factum* ha il significato socialmente tipico di una mancata accettazione.

Per quanto riguarda gli altri aspetti della disciplina, si applicheranno le norme proprie dei contratti, ovviamente nei limiti di compatibilità con la peculiarità della fattispecie. Quindi, occorreranno i requisiti di capacità che necessitano per tutti gli altri contratti, ma non sarà applicabile la disciplina dell'annullabilità per errore (dal momento che non può profilarsi il requisito della riconoscibilità).

Qualcuno (Stella-Richter, Carresi, Lipari), sempre nell'ottica contrattuale, ma in una prospettiva diversa, ha sostenuto che in realtà avremmo un contratto senza consenso; quello dell'accordo, infatti, è solo uno dei tanti modi in cui può formarsi la fattispecie contrattuale, ad onta delle affermazione di principio che il legislatore ha fatto all'articolo 1321; ad esempio l'articolo 1327 prevede un modo di formazione in cui manca un'accettazione vera e propria, e lo stesso vale per il contratto con obbligazioni a carico del solo proponente (articolo 1333) o per i contratti conclusi mediante moduli o formulari. Il contratto di fatto, quindi, non sarebbe altro che uno dei tanti modi in cui può nascere una figura contrattuale al di fuori dell'accordo delle parti, bastando il solo comportamento tipico, socialmente valutabile come accettazione.

Che, poi, la volontà effettiva del soggetto sia diversa rispetto a quella esteriormente manifestata, non ha rilevanza, dovendosi aver riguardo solo alla considerazione che socialmente viene fatta di quel dato comportamento. Né sarebbero rilevanti i requisiti di capacità del soggetto, in quanto sarebbe sufficiente che il soggetto sia in grado di rendersi conto dell'atto che sta compiendo.

E' evidente che tale prospettiva rivoluziona lo stesso concetto di contratto così come tradizionalmente inteso: l'intera figura del negozio viene a spostarsi dalla sua base tradizionale, soggettiva e psicologica, verso il profilo oggettivo e funzionale" mentre "per stabilire se si sia oppure no in presenza di un vero e proprio contratto è decisivo non il consenso, che nel senso tradizionale di accordo delle parti può anche mancare, ma invece l'accertamento della presenza di un regolamento reciproco e vincolativo di interessi obbiettivamente riferibile all'autonomia privata".

Teoria del fatto giuridico produttivo di obbligazioni

La teoria contrattuale è stata contestata sostenendo che in tal modo si dilatano oltremisura le frontiere del contratto, privandolo del suo significato specifico.

Per parte della dottrina, invece, il cosiddetto contratto di fatto esula dall'ambito contrattuale e rientra nella più ampia categoria di cui all'articolo 1173 (altri atti o fatti idonei a produrre obbligazioni in conformità dell'ordinamento giuridico). Per questa ragione si preferisce parlare di "rapporto contrattuale di fatto", e qualche autore ha voluto richiamare al proposito la figura del quasi-contratto.

Il rapporto in questione, infatti, non nasce dall'incontro della volontà dei contraenti, ma da un fatto giuridico, tipizzato socialmente; manca, cioè, il requisito fondamentale e principale dell'istituto contrattuale, che è il consenso ai sensi dell'articolo 1325.

Di conseguenza per l'instaurazione di questi rapporti non occorrono i requisiti di capacità legale e a nulla varrebbe una eventuale *protestatio contra factum* per evitare le conseguenze giuridiche che scaturiscono da queste fattispecie; tuttavia, sarebbe necessaria almeno la "capacità di riconoscere il significato tipico-sociale della propria condotta".

Le eventuali obbligazioni che possono nascere a carico delle parti saranno disciplinate esclusivamente dalla normativa generale del libro IV.

La giurisprudenza: il contatto sociale tra medico e paziente

A partire dal 1999 la giurisprudenza ha accolto la teoria dei rapporti contrattuali di fatto nel nostro ordinamento e ha stabilito che le regole della responsabilità contrattuale si applicano anche ai rapporti che nascono da contatto sociale; in particolare, con la sentenza Cass. Sez. III, n. 589/1999, tale nozione è stata applicata al rapporto tra il medico del pronto soccorso, dipendente di un ente ospedaliero, e il paziente.

Tra il medico e il paziente, infatti, ancorché non sia stato stipulato alcun contratto, ricorre comunque un rapporto giuridico particolare che non può essere ricondotto all'articolo 2043. Quest'ultima norma, infatti, disciplina i casi in cui tra il soggetto danneggiante e danneggiato non esiste alcun rapporto, se non un generico dovere di *neminem laedere*; si tratta in sostanza di un rapporto tra sconosciuti, ove uno dei due ha danneggiato l'altro. Il medico e il paziente invece, ancorché il medico sia un dipendente ospedaliero, non possono essere trattati come due sconosciuti; in particolare il medico "non è un *quisque de populo*" (esattamente in questi termini si esprime la Cassazione) tenuto all'obbligo di non danneggiare l'altro, al pari di qualsiasi altro soggetto

dell'ordinamento; al contrario, costui è obbligato in virtù di precise disposizioni di legge, nonché in virtù del contratto stipulato con l'azienda ospedaliera, a tutelare la salute del paziente e ad operare affinché avvenga la guarigione.

Deve inoltre considerarsi che l'obbligazione di risarcire il danno in caso di inadempimento contrattuale, prevista e disciplinata dall'articolo 1218, non nasce solo dall'inadempimento di un contratto in senso stretto, ma anche da fonti non contrattuali: l'articolo 1173 infatti è esplicito in tal senso, stabilendo che l'obbligazione possa nascere da contratto, da fatto illecito, ma anche da ogni altro atto o fatto idoneo per l'ordinamento a produrre obbligazioni.

Il rapporto contrattuale di fatto è, quindi, uno dei quegli altri atti o fatti idonei per l'ordinamento a costituire fonte di un'obbligazione.

Occorre tenere presente, inoltre, che si risolve in un'ingiustizia sociale trattare differentemente – a livello di disciplina – il rapporto tra il medico e il paziente vincolati da un contratto, e il medico e il paziente tra i quali il contratto non intercorre per essere il primo un dipendente pubblico. Assoggettare il rapporto privato all'articolo 1218 e quello pubblico all'articolo 2043 significa trattare in modo diverso realtà praticamente identiche.

Tale sentenza, che accoglie in definitiva la tesi di Gazzoni, può definirsi rivoluzionaria, perché introduce profonde innovazioni alla teoria generale delle obbligazioni come era delineata in modo classico da manualistica e giurisprudenza a partire dal 1942:

a) introduce nel nostro ordinamento la figura del rapporto contrattuale di fatto, fino al 1999 sconosciuta alla giurisprudenza e ignorata dalla dottrina maggioritaria;

b) rompe il confine tra responsabilità contrattuale ed extracontrattuale facendo passare nell'area contrattuale figure che prima erano ricondotte nell'area dell'articolo 2043.

Gli sviluppi successivi

Ovviamente i principi esposti dalla sentenza del 1999 sono applicabili anche ad altri rapporti giuridici, cosicché a partire da quell'anno la giurisprudenza ha applicato la figura del rapporto da contatto sociale ai seguenti rapporti (traghettandoli nell'alveo della responsabilità contrattuale):

- al rapporto tra il figlio diventato maggiorenne, e nato malformato a causa di un errore del medico ginecologo, e il medico stesso;
- al rapporto tra la madre e il medico ginecologo che a causa di un suo errore abbia fatto nascere il figlio con malformazioni (Cass. SS.UU. 25767/2015; in tema di responsabilità medica v. anche, tra le molte, Cass. 14642/2015; 7354/2015; 18304/2014);
- al padre che voglia vantare delle pretese nei confronti del medico ginecologo che ha commesso un errore di diagnosi (Cass. 16123/2006);
- alla responsabilità della banca per il pagamento di un assegno circolare a soggetto non legittimato (Cass. SS.UU. 14712/2007);
- al rapporto tra l'insegnante e l'alunno di una scuola pubblica che si sia provocato una lesione (Cass. 3612/2014 e 19158/2012);
- alla responsabilità della P.A. per inesatte informazioni fornite al cittadino (Cass. 15992/2011).

L'elenco dei casi in cui la responsabilità contrattuale invade l'area che prima era extracontrattuale deve essere considerato un elenco aperto, che in futuro si amplierà di sempre nuove ipotesi; tali

ipotesi saranno riconducibili, in sostanza, a tutti quei rapporti in cui il danno viene effettuato da un soggetto dell'ordinamento che era obbligato, in virtù di una disposizione di legge, a proteggere e tutelare i terzi (si pensi, solo per fare alcune ipotesi, ad amministratori pubblici nei confronti dello Stato, a organi di P.G. nei confronti dei cittadini, ecc.) ".

****

Sul tema Amaolo, sempre sul web, così scrive: "In via preliminare, trasparenza significa (dal latino) *trans parere* ovvero far apparire, lasciar vedere, lasciar conoscere. Proprio con l'introduzione di questo istituto giuridico i cittadini possono vedere in quale modo si formano gli elementi necessari per determinare le scelte della P.A., così come quali sono le ragioni e le giustificazioni di uno specifico provvedimento amministrativo.

Il principio di trasparenza è stato introdotto proprio dalla legge n. 15/2005. Pertanto, il predetto principio stabilisce l'obbligo per tutte le Pubbliche Amministrazioni di rendere visibile e controllabile all'esterno il proprio operato; in sintesi, la trasparenza contribuisce a rendere conoscibile l'azione amministrativa.

Inoltre, anche l'obbligo di motivazione del provvedimento amministrativo si collega indirettamente al principio di trasparenza.

La trasparenza si riflette e si riscontra in alcuni istituti giuridici che sono tipici del diritto amministrativo quali il responsabile del procedimento e gli uffici di relazione con il pubblico, la comunicazione dell'avvio del procedimento e del provvedimento amministrativo, così come il c.d. preavviso di rigetto.

Un corollario naturale del principio in esame è quello della maggiore responsabilità dei dipendenti delle Pubbliche Amministrazioni che sono obbligati a compiere degli atti specifici per poter ottemperare ex lege alle regole sulla trasparenza. Su quest'ultimo punto, solo per fare un esempio, l'articolo 11, comma 2, del Decreto Legislativo n. 150/2009[1] richiede a ciascuna amministrazione, tramite il proprio organo di indirizzo politico – amministrativo, di adottare un "Programma triennale per la trasparenza e l'integrità", da aggiornare con cadenza annuale.

Pertanto, osservo che la mancata adozione e realizzazione del Programma triennale per la trasparenza e l'integrità, così come il mancato assolvimento degli obblighi di pubblicazione menzionati da alcuni articoli del D.Lgs. n. 150/2009, vengono sanzionati con il divieto di erogazione della retribuzione di risultato ai dirigenti che sono preposti agli uffici coinvolti.

L'autore osserva come nell'azione amministrativa la responsabilità e la trasparenza sono due elementi che, necessariamente, si integrano e si completano reciprocamente.

Infatti, responsabilità e trasparenza, nel diritto amministrativo, perseguono la stessa logica giuridica, il medesimo obiettivo che è proprio quello del buon andamento e dell'imparzialità della Pubblica Amministrazione.

In sintesi, la trasparenza dell'azione amministrativa è uno strumento giuridico idoneo a rendere sia i cittadini che le imprese sempre più consapevoli dei meccanismi di funzionamento della macchina pubblica.

Inoltre, il principio della trasparenza si reperisce anche nella normativa sugli appalti[2] pubblici ove viene imposto ex lege un adeguato livello di pubblicità ed, a completamento, la verifica sull'imparzialità della procedura di aggiudicazione.

Oltre a ciò, per il cittadino la trasparenza si traduce in un mezzo per consentire un controllo sul corretto esercizio di un potere pubblico, ma anche come un diritto a comprendere l'operare delle Pubbliche Amministrazioni, ossia ad elaborare una interpretazione personale della realtà amministrativa. Per l'autore, il principio in commento è una sicura espressione del principio democratico della nostra Carta Costituzionale che è alla base della sovranità popolare.

Tuttavia, il principio della trasparenza non deve essere inteso in senso assoluto e senza alcun limite o vincolo. Infatti, a tal proposito, Il Decreto Legislativo 14 marzo 2013, n. 33 (Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni), all'articolo 4 evidenzia che nei casi in cui norme di legge o di regolamento prevedano la pubblicazione di atti o documenti, **le pubbliche amministrazioni provvedono a rendere non intelligibili i dati personali non pertinenti o, se sensibili o giudiziari, non indispensabili** rispetto alle specifiche finalità di trasparenza della pubblicazione.

Anche la Legge n. 241/1990 sul procedimento amministrativo e sul diritto di accesso si ispira al principio generale di trasparenza , così come a quelli del diritto di difesa, della dialettica democratica dove ciascun soggetto (persona fisica o persona giuridica) deve poter conoscere con precisione i contenuti dell'azione delle Pubbliche Amministrazioni.

In particolare, il Consiglio di Stato nella sentenza del 5 Settembre 2005, n. 5 ha stabilito che : "Le regole dettate in tema di trasparenza della Pubblica Amministrazione e di diritto di accesso ai relativi atti si applicano oltre che alle pubbliche amministrazioni, anche ai soggetti privati chiamati all'espletamento di compiti di interesse pubblico (concessionari di pubblici servizi, pubbliche società ad azionariato pubblico, ecc.). Ciò ha trovato conferma legislativa con le modifiche apportate all'art. 23 della citata L. n. 241 del 1990, dalla L. 3 agosto 1990, n. 265 e, più ancora, con la L. n. 15 del 2005 che ha ampliato detta disciplina anche ai soggetti che svolgono attività di pubblico interesse". In conclusione, la cd. trasparenza amministrativa deve essere interpretata alla maniera di un servizio pubblico, come un'attività di produzione di beni e di servizi, indirizzata istituzionalmente ed in via immediata al soddisfacimento di bisogni collettivi e sottoposta, per ragioni di interesse generale, a restrizioni disposte dall'autorità. In particolare la trasparenza si esplicita anche nei principi di sussidiarietà, uguaglianza, continuità, parità di trattamento e imparzialità. In ultima analisi, il principio di trasparenza dell'azione amministrativa impone alle singole amministrazioni un dovere specifico di cooperazione con il privato, proprio al fine di agevolare quest'ultimo nell'individuazione degli strumenti apprestati dal vigente ordinamento giuridico per la tutela delle proprie posizioni soggettive, ritenute lese. Sulla base di tutte le precedenti considerazioni e riflessioni ed al termine di questa breve trattazione dell'argomento, si può correttamente affermare che l'attuazione del principio di trasparenza nell'azione della Pubblica Amministrazione ha comportato una fondamentale spinta e stimolo alla partecipazione del cittadino all'attività amministrativa".

. **********

Così poi Claudia Sale in "**POSIZIONE DI GARANZIA DEL MEDICO TRA FONTI SOSTANZIALI E FORMALI"**

NOTA A CASS. PEN., SEZ. IV, UD. 29 GENNAIO 2013 (DEP. 19 FEBBRAIO 2013), N. 7967, PRES. BRUSCO, EST. MONTAGNI, IMP. FICHERA

1. In ossequio al principio di legalità, **l'obbligo giuridico d'impedire l'evento, *ex* art. 40 II comma c.p., deve scaturire sempre da fonti formali, costituite dalla sola legge extrapenale e dal contratto**. Soltanto queste fonti sono deputate ad individuare il cosiddetto garante dell'integrità di uno o più beni giuridici: la sentinella posta a guardia di un castello, pronta ad intervenire nel momento in cui il nemico riesca a saltare il fossato, secondo un'icastica immagine talvolta evocata.

La giurisprudenza però, specialmente in ambito medico, privilegia talvolta, quale fonte della posizione di garanzia, la mera posizione che il soggetto occupa in relazione ad una certa vicenda. **Si ritiene sufficiente, per l'insorgere dell'obbligo di impedire l'evento, l'instaurasi di una relazione diagnostico-terapeutica tra medico e paziente[1], indipendente da rapporti giuridici formali tra le parti**.

Si assiste, in tal modo, ad uno scivolamento verso una concezione sostanziale dell'obbligo di impedire l'evento, che tende a scolorire la giuridicità dello stesso.

2. La sentenza che si commenta rappresenta un chiaro esempio di tale atteggiamento giurisprudenziale. Per agevolare la lettura, in sintesi **il caso**: una donna in stato di gravidanza viene ricoverata, su indicazione del ginecologo curante, presso una clinica. Quest'ultimo viene contattato telefonicamente da un medico della struttura, per una rilevata anomalia fetale. Una volta giunto nella clinica, il ginecologo omette di soffermarsi sui dati emergenti dal tracciato e consiglia alla gestante di attendere, perché si proceda con parto naturale. L'attesa si rivela purtroppo fatale: sopraggiunge la morte del feto, successiva a grave insufficienza respiratoria e multiorgano da sindrome ipossica, dovuta al ritardo nell'esecuzione del taglio cesareo.

Il Tribunale, ritenuta sussistente la posizione di garanzia, condanna il medico curante per non aver impedito l'*exitus*. Condanna confermata in appello e nell'ultimo grado di giudizio.

Il giudice di legittimità condivide quanto asserito nel giudizio di merito circa la sussistenza della posizione di garanzia in capo al ginecologo: il suo accesso presso la casa di cura, la presa di contatto con la paziente e la sottoposizione a visita clinica vengono ritenuti dati sufficienti per attribuirgli la posizione di garanzia. **Si asserisce inoltre che il rapporto tra il medico e la paziente si colloca in via di fatto, prescindendo dal rapporto privatistico corrente tra il ginecologo e la gestante**. **Fonte della posizione di garanzia è, dunque, la relazione terapeutica tra il medico e la paziente**[2].

3. Nel caso di specie, **si sarebbe potuto più condivisibilmente sostenere l'esistenza di un contratto**, e dunque di una fonte formale della posizione di garanzia.

Nell'ambito di cui ci si occupa, però, **occorre chiedersi se tale contratto scaturisca da un "contatto sociale" o semplicemente da un incontro di volontà tra il medico e la paziente**. **La giurisprudenza penale[3], richiamando una consolidata giurisprudenza civile, individua la posizione di garanzia sulla base del contatto sociale**, in virtù della relazione terapeutica tra medico e paziente. **Fonte della posizione di garanzia sarebbe, dunque, un rapporto contrattuale di fatto, una mera situazione fattuale**. Una fonte perciò ben lontana dall'obbligo **giuridico** di impedire l'evento *ex* art. 40, II comma c.p.

In passato, considerare il rapporto tra medico e paziente come situazione di fatto e non come contratto, era giustificato dalla considerazione che l'accettazione di un paziente in ospedale comportasse la conclusione di un contratto d'opera professionale tra quest'ultimo e l'ente ospedaliero, rispetto al quale il medico rimaneva del tutto estraneo**.** Egli, infatti, in qualità di **dipendente dell'ospedale, aveva solo un rapporto giuridicamente indiretto col paziente, dal quale poteva derivare unicamente una responsabilità extracontrattuale.** Nella sentenza che si commenta, eventualmente, questo problema neanche si porrebbe, poiché **il ginecologo non aveva alcun rapporto di dipendenza con la struttura presso la quale la paziente era ricoverata.** Perciò, il ginecologo e la gestante potevano autonomamente stipulare tra loro un contratto.

Attualmente però, attraverso la **teoria del contatto sociale**[4]**,** si afferma la natura contrattuale della responsabilità civile del medico, anche nell'ipotesi in cui il sanitario sia dipendente della struttura ospedaliera[5]. Si ritiene che **le obbligazioni possano sorgere da rapporti contrattuali di fatto, in quei casi in cui taluni soggetti entrino tra loro in contatto**.

Nasce così una nuova fonte che, comunque, trova la sua giustificazione nell'**art. 1173 c.c.**, laddove prevede che le obbligazioni possano derivare anche da "...*ogni atto o* ***fatto*** *idoneo a produrle*"[6]. **Nel diritto civile, pertanto, anche il solo fatto può assumere rilevanza poiché il legislatore, tra le fonti delle obbligazioni, annovera non solo il contratto e il "torto", ma anche il fatto stesso**.

Una disposizione di questo tipo manca, però, al diritto penale. E pertanto, risulterebbe corretto continuare a parlare di posizione di garanzia solo quando essa tragga origine da un fonte dotata del crisma della giuridicità, *ex* art. 40, II comma c.p.. Non invece quando tragga la propria linfa da una fonte fattuale, che in sede civilistica assume le sembianze del contatto sociale. Pena altrimenti la violazione del principio di legalità, che richiede la giuridicità dell'obbligo di impedire l'evento e che, perciò, non ritiene sufficiente un mero fatto per l'insorgere della posizione di garanzia.

4. Non c'è in effetti ragione per continuare, in sede penale, ad invocare una relazione diagnostico - terapeutica, una mera situazione di fatto, svincolata da un presupposto giuridico. In questo modo si crea una distonia all'interno dell'ordinamento: una situazione di fatto che genera una creatura che non le assomiglia per niente: una responsabilità contrattuale. Se, invece, tale rapporto venisse qualificato come contratto, non si verificherebbe alcuna disarmonia all'interno di esso. Risulta dunque più coerente ritenere, come accadeva in passato,

che da una situazione di fatto scaturisca una responsabilità extracontrattuale, che non presuppone alcun previo legame tra le parti. La responsabilità aquiliana, però, con riguardo al rapporto medico - paziente, pare non avere più diritto di cittadinanza nel nostro ordinamento[7].

Nella sentenza che si commenta, infatti, non si verifica la lesione di una situazione giuridica altrui, il cosiddetto *neminem laedere*, quanto piuttosto la violazione di un obbligo, scaturente da una pregresso accordo tra le parti. Del resto l'omissione altro non è che l'epilogo patologico di un rapporto **giuridico** necessariamente preesistente[8]: un incontro di volontà tra un soggetto e uno o più beni giuridici, che si concretizza nella realtà e che precede l'inerzia. **Da qui, il conseguente sorgere di una responsabilità contrattuale e non extracontrattuale, la quale ultima prescinde invece da un rapporto già esistente tra le parti**.

5. Le distonie denunciate non impediscono però alla teoria contatto sociale, come dimostra la giurisprudenza, di accedere indisturbato al settore penale, quale fonte della posizione di garanzia. Una figura ibrida frutto di una fusione tra una fonte formale e una fonte sostanziale, a metà strada tra il contratto e il fatto, come nei casi suddetti di estraneità del medico al rapporto instauratosi tra paziente ed ente ospedaliero. Eppure, talvolta ricorre[9], quale **fonte contrattuale** della posizione di garanzia, l'esempio del **bagnino, dipendente di uno stabilimento balneare**, che risponde di omicidio colposo per non aver impedito la morte del bagnante. In questo caso emblematico, **fonte dell'obbligo giuridico è**, senza alcun dubbio, **il contratto.** Ma a ben vedere, **come nel caso del medico, non si instaura alcun contratto tra il bagnino e il bagnante, bensì tra quest'ultimo e lo stabilimento balneare.** Perché allora, in questa ipotesi, non si sente mai parlare di contatto sociale? Mentre si invoca, più semplicemente, il contratto quale fonte dell'obbligo di impedire l'evento? Eppure la struttura del rapporto contrattuale è identica a quella che si instaura tra ente ospedaliero e paziente. Parrebbe, perciò, davvero ingiustificata tale "disparità di trattamento".

6. Il rispetto della lettera della legge evita, invece, disarmonie all'interno dell'ordinamento: secondo la definizione contenuta nell'**art. 1321 c.c.** "*Il contratto è l'accordo di due o più parti per costituire, regolare o estinguere tra loro un rapporto giuridico patrimoniale*". **L'essenza del contratto è, dunque, l'accordo, ossia l'incontro della volontà di due soggetti, volto a produrre un effetto giuridico. Non, quindi, il contatto sociale.** Di esso, nell'art. 1321 c.c., non vi è alcuna traccia.

Ebbene, nel caso di specie **è innegabile che tra medico e paziente vi sia stato un incontro di volontà diretto a definire l'assetto dei loro interessi**. **Non vi è stata un'unilaterale assunzione di compiti di tutela, ma un vero e proprio contratto, che prescinde del tutto dall'assenza di un rapporto di dipendenza del medico con la struttura, presso la quale la paziente era ricoverata**. Il medico, infatti, viene contattato telefonicamente[10] e una volta giunto nella struttura ospedaliera, dispensa consigli alla paziente e la stessa li accetta.

Tra il ginecologo e la gestante vi era, inoltre, a monte un rapporto contrattuale, che comunque non si è estinto quando la donna viene ricoverata in clinica. Nella prassi accade che il ginecologo assista la propria paziente sino al momento del ricovero. Pertanto, quando quest'ultima giunge in ospedale, il contratto di norma si estingue. Questo però non significa che non possa essere reinstaurato, qualora il medico decida di recarsi nella struttura e seguire la gestante, come è accaduto nel caso di specie. **Il contratto stipulato tra le parti, conseguentemente, continua a produrre i suoi effetti e non si trasforma in un rapporto di fatto**, come sembrerebbe dalla lettura della sentenza. Lo stesso giudice di legittimità, pur ancorandosi ad una situazione fattuale, ricorda che tra il medico e la paziente vi è un **rapporto privatistico "corrente"**. Un contratto, dunque, che non si estingue o meglio, seppur lo si voglia considerare estinto, si instaura nuovamente nel momento in cui il ginecologo giunge in clinica e continua a seguire la gestante. Perché, allora, evidenziare una situazione di fatto, incarnata dal rapporto terapeutico tra medico e paziente, quando invece è possibile ricorrere ad una fonte formale, in omaggio alla giuridicità dell'obbligo? Parrebbe proprio non necessaria una tale incrinatura di legalità.

Gli obblighi *ex contracto*, infatti, trovano il proprio fondamento nella legge e, nello specifico, nell'art. 1372 c.c., che riconosce al contratto forza di legge tra le parti. Soltanto in questo modo si può garantire il rispetto del principio di legalità, preservandolo dai potenziali attacchi delle concezioni sostanziali della posizione di garanzia, che rischiano di contaminare la giuridicità dell'obbligo attraverso il ricorso a mere fonti fattuali[11].

Ragionando in questi termini non ci si limita a riconoscere un mero *status* individuale, un'arida posizione formale, bensì l'esistenza di un vero e proprio rapporto giuridico, dal quale scaturiscono determinati obblighi per il garante. **Un incontro di volontà che si manifesta non solo in astratto, ma che trova rispondenza in concreto, nel momento della presa in carico del bene tutelato**. Infatti è, comunque, necessario che "l'obbligato" venga a contatto con la specifica situazione pericolosa che egli ha il compito di neutralizzare[12]. Ciò che sicuramente è avvenuto nel caso della sentenza.

7. Attribuire rilevanza alla giuridicità dell'obbligo non significa abbandonarsi a sterili criteri formali. Ma doverosamente ribadire un principio, quello di legalità, che dovrebbe governare l'intera materia penale[13]. Solo in questo modo è possibile depurare l'intervento penale dalla temuta responsabilità di posizione, che tende ad insinuare occulte forme di responsabilità oggettiva.

L'auspicabile tendenza alla giuridicità dell'obbligo, invece, garantisce la certezza della fonte, talvolta oscurata, da parte della giurisprudenza, con alcune flessioni sostanziali - funzionali.

8. La sentenza offre altresì lo spunto per chiarire la **distinzione tra obbligo di garanzia e mero obbligo di attivarsi**. **Il primo** può essere definito come l'obbligo giuridico, gravante su soggetti, **previamente forniti di poteri giuridici** idonei ad impedire eventi offensivi di beni altrui, affidati alla loro tutela per l'incapacità dei titolari di proteggerli adeguatamente[14]. **L'obbligo di**

attivarsi, invece, comprende ogni obbligo giuridico di agire per la tutela di determinati beni, **imposto da una norma incriminatrice** a soggetti che, però, sono **privi di preesistenti poteri giuridici impeditivi**. In quest'ultimo caso, **l'obbligo sorge al verificarsi del presupposto di fatto previsto dalla norma suddetta**. Esempio emblematico: **l'obbligo di soccorso a persona in pericolo *ex* art. 593 c.p.**, che insorge nei confronti di "chiunque" e, soltanto, al momento del ritrovamento della persona in pericolo. **Tale disposizione non individua, pertanto, un garante, ma solamente un "soccorritore occasionale", punibile sulla sola base dell'art. 593 c.p. e non in virtù della clausola di equivalenza, prevista all'art. 40 II comma c.p. .**[15]

Alla luce della predetta distinzione, sembrerebbe che la sentenza si riferisca ad un mero obbligo di attivarsi quando asserisce che "*.....la posizione di garanzia può avere una fonte normativa non necessariamente di diritto pubblico ma anche di natura privatistica, anche non scritta e addirittura* ***trarre origine da una situazione di fatto, cioè da un atto di volontaria determinazione, che costituisca il dovere di intervento e il corrispondente potere giuridico, o di fatto, che consente al soggetto garante, attivandosi****, di impedire l'evento".* Parrebbe che l'obbligo di intervenire insorga al verificarsi della situazione di fatto. **Un obbligo che, pertanto, non preesiste ma nasce col realizzarsi di determinate circostanze**. **Non a caso, il giudice di legittimità equipara il potere giuridico di impedire l'evento ad un potere di fatto, disinteressandosi ancora una volta della giuridicità dell'obbligo**, espressamente prevista dalla legge.

Con le già rimarcate tensioni, però, con il principio di legalità.

---

[1] Con riguardo alla relazione diagnostico - terapeutica quale fonte della posizione di garanzia v. *ex plurimis*: Cass. IV, 28 ottobre (1 dicembre) 2004, n. 46586, imp. Ardizzone, est. Romis; Cass. IV, 14 novembre 2007 (11 marzo 2008), n. 10795, imp. Pozzi, est. Brusco; Cass. IV, 4 giugno (15 settembre) 2008, n. 35307, imp. Izzo, est. Romis; Cass. IV, 14 novembre (22 dicembre) 2008, n. 47490, imp. Calzini, est. Piccialli; Cass. IV, 2 dicembre 2008 (19 gennaio 2009), n. 1866, imp. Toccafondi, est. Blaiotta; Cass. IV, 4 marzo (11 marzo) 2009, n. 10819, imp. Ferlito, est. Romis; Cass. IV, 19 maggio (30 settembre) 2009, n. 38225, imp. Di Fabio, est. Izzo;

Cass. IV, 8 aprile (28 maggio) 2010, n. 20370, imp. Zagni, est. Romis; Cass. IV, 26 maggio (23 settembre) 2010, n. 34521, imp. Huscher, in F. Giunta e Altri, *Il diritto penale della medicina nella giurisprudenza di legittimità (2004 - 2010)*, Napoli, ESI, 2011. Nella giurisprudenza più recente v., *ex plurimis*, Cass. IV, 27 ottobre (19 dicembre) 2011, n. 46830, imp. Zheng Li, est. Romis.

[2] V. al riguardo Cass. IV, 15 dicembre 2005 (18 maggio 2006), n. 16991, imp. Mastropasqua, est. Marini**,** in F. Giunta e Altri, *Il diritto penale della medicina*, cit., nella quale si afferma che la posizione di garanzia si ingenera non appena il medico, nella sua qualità di chirurgo di turno, venga informato della necessità della sua consulenza. Quindi: viene ritenuta sufficiente l'informazione, tramite colleghi e infermieri, circa la necessità di un suo intervento.

[3] Per tutti v. Cass. IV, 22 maggio (4 luglio) 2007, n. 25527, imp. Conzatti, est. Blaiotta, secondo la quale "*.....è sufficiente richiamare sinteticamente la ormai consolidata giurisprudenza civilistica che ha individuato obbligazioni di natura contrattuale ma non fondate sul contratto, bensì sul contatto sociale. Tali obbligazioni sono agevolmente riconducibili all'ambito della posizione di garanzia*".

[4] La teoria del contatto sociale ha preso le mosse da Cass. III, 22 gennaio 1999, n. 589, in *Arch. Pen.*, 1999, 713.

[5] Questo anche dopo la c.d. legge Balduzzi che all'art. 3, I comma pare qualificare come extracontrattuale detta responsabilità. V. al riguardo Cass. civ. III, n. 4030/2013, che in un *obiter dictum* pare ritenere che il riferimento normativo all'art. 2043 c.c. (nella legge Balduzzi) si limiti ad evocare la clausola generale del *neminem laedere*, senza incidere sulla natura della responsabilità medica. In dottrina v. le considerazioni di G. Iadecola, *Brevi note in tema di colpa medica dopo la c.d. legge Balduzzi*, in *Riv. it. dir. med. leg.*, 1, 2013, p. 549 ss., che si chiede quale sia il reale significato della menzione dell'art. 2043 c.c. . Per una disamina sull'evoluzione che ha interessato la natura della responsabilità del medico v. G. Chinè - A. Zoppini, *Manuale di diritto civile*, II ed.. Roma, 2011, 1759 ss.

[6] Sulla lettura delle fonti dell'obbligazione *ex* art. 1173 c.c. v. Cass. Sez. Un., 26 giugno 2007, n. 14712, in E. Sacchettini, *Guida al diritto*, 2007, 29, 42.

[7] V. comunque art. 3 c.d. l. Balduzzi cit. .

[8] Così D. Micheletti, *La posizione di garanzia nel diritto penale del lavoro*, in *Riv. trim. dir. pen. econ.*, 1 - 2, 2011, 155.

[9] In dottrina v. G. Marinucci - E. Dolcini, *Manuale di diritto penale, Parte generale*, Milano, 2012, 217. La giurisprudenza, invece, tende a non individuare la fonte della posizione di garanzia degli assistenti bagnanti. Al riguardo v., *ex plurimis*, Cass. IV, 18 aprile (22 luglio) 2005, n. 27396, imp. Morichetti ed altro, est. Galbiati, relativa alla morte per asfissia, durante una nuotata in apnea, di un frequentatore di una piscina. Nella sentenza si asserisce che l'istruttore di nuoto è titolare di una posizione di garanzia, collegata alle sue qualifiche professionali, in forza della quale è tenuto al rispetto delle regole della Federazione Italiana Nuoto. Tali regole,

però, indicano le modalità con le quali deve essere seguita l'apnea e non chi deve farlo. In buona sostanza, esse fungono da regola cautelare e non da fonte dell'obbligo giuridico.

[10] Al riguardo v. Cass. IV, 26 maggio (28 luglio) 2006, n. 26774, imp. Ricciardi, est. Bianchi, in F. Giunta e Altri, *Il diritto penale della medicina*, cit., nella quale si asserisce che la posizione di garanzia non viene meno quando il medico curante, impossibilitato a visitare personalmente la paziente, consigli di rivolgersi al proprio medico di famiglia ma si mantenga in contatto con la paziente anche solo telefonicamente.

[11] Al riguardo v. le considerazioni di G. Marinucci - E. Dolcini, *Manuale di diritto penale*, cit., 215 - 216, i quali ritengono che sia *contra legem* la pretesa di configurare una responsabilità *ex* art. 40 II comma c.p. svincolata dall'esistenza di norme giuridiche che impongano di attivarsi per impedire l'evento.

[12] In questo senso G. Marinucci - E. Dolcini, *Manuale di diritto penale* cit., 217 ss., gli autori affermano infatti che "*l'obbligo di impedire l'evento nascente da contratto sorge a partire non dal momento pattuito tra le parti, bensì dal momento in cui l'obbligato assume effettivamente e materialmente l'incarico*".

[13] Sulla necessità di una reciproca integrazione fra le teorie formale e funzionale dell'obbligo di impedire l'evento v. M. Romano, *Commentario sistematico del codice penale*, I, Milano, 2004, 391 ss.

[14] Sulla distinzione tra obbligo di garanzia e obbligo di attivarsi v. I. Leoncini, *Obbligo di attivarsi, obbligo di garanzia e obbligo di sorveglianza*, Torino, 1999, 1 ss.; Id., *Omissione*, in F. Giunta (a cura di) *Diritto penale*, Milano, 2008, 188 ss.; F. Mantovani, *L'obbligo di rietà, di libertà e responsabilità personale*, in *Riv. it. dir. proc. pen.*, 2001, 342 ss. .

[15] In questo senso v. I. Leoncini, *Obbligo di attivarsi,* cit., 202 ss.; F. Mantovani, *L'obbligo di garanzia*, cit., 344.

****

Adesso tratterò, sempre citando specialisti del settore, un argomento assai delicato che riguarda il comportamento opportuno da tenersi da parte dell' Avvocatura della Pubblica Amministrazione: se procedere *ad oltranza* contro un cittadino verso cui l'Amministrazione non ha garantito la fornitura di un servizio, l'usufrizione di un diritto giusto, una volta avuta contezza della giustezza del diritto non riconosciuto al cittadino, oppure, quindi, *adeguarsi ai desiderata del cittadino* in modo obiettivo, chiaro e trasparente e scevro da *accanimento legale* nei confronti di costui, qualora – lo si ripete a scanso di equivoci – il servizio, il diritto da questi richiesto consista nell'assolvimento sia giusto, ben motivato, non pretestuoso. In concreto si tratta di verificare se cioè l'Avvocatura dello Stato, della Pubblica Amministrazione debba " *in modo per così dire automatico* " resistere in giudizio, senza porsi il dubbio che si rischia di operare, in tal modo, continuando a violare un diritto *ex obbligo di garanzia,* da *contatto sociale* che proviene dalle finalità e dai servizi resi dalla Pubblica Amministrazione, e di cui il cittadino, previa attenta epicrisi della

questione, ha un diritto fondato. Potrebbe essere interessante porre la questione della autonomia dell'Avvocatura dello Stato, della Pubblica Amministrazione, facendo anche riferimento al proprio Codice Deontologico degli Avvocati, che certamente non li può vincolare come se la difesa dello Stato, della Pubblica Amministrazione fosse legittimata ad andare contro la medesima, cioè contro le finalità per cui questi sono in essere e che che corrispondono pienamente a quelle dei fruitori del diritto, proprio il diritto pienamente in coerenza con il fondamento, lo scopo, la normativa a cui deve fare riferimento nella fattispecie lo Stato, la Pubblica Amministrazione di volta in volta interessata. Questo se si parte dall'assunto che un procedimento giudiziario, anche solo nel campo civile – rimanendo qui fuori l'azione penale – determina una frattura tra cittadino e stato, tra cittadino e Pubblica Amministrazione, al di là della Sentenza finale (che potrebbe anche dare ragione allo Stato, alla Pubblica Amministrazione anche perché l'Avvocato dell'attore – il cittadino ricorrente - non è riuscito a porre nel giusto modo i termini della questione (ed i motivi di questo fatto possono essere i più diversi). Se a questa frattura tra cittadino e Stato, Pubblica Amministrazione si aggiunge una Sentenza sfavorevole per questi e favorevole al cittadino ricorrente ne deriva oltre che sfiducia del cittadino, eventuale danno all'immagine dello Stato, della Pubblica Amministrazione, un danno anche di carattere economico che può in alcuni casi essere anche molto rilevante, se si considerano che le spese da pagare contemplano anche interessi legali, onorario da pagare a parte attrice vincente, spese di giudizio. Anticipo subito che non mi colloco in *via teorica* ed *oltranzista* secondo una posizione contraria all'interesse generale dello Stato, della Pubblica Amministrazione, della serie " *il cittadino ha sempre ragione* ", in quanto io sono della Pubblica Amministrazione. Si possono poi determinare alcune situazioni " *particolari* ". Poniamo che un importante Studio Legale viene a scoprire che, a causa di una incongruenza normativa, che potrebbe essere sanata con adeguamento delle disposizioni o con atto amministrativo o con decreto legislativo, ricalcoli di stipendi o di pensioni di dipendenti o ex dipendenti pubblici (se si fa riferimento a questo aspetto) o di situazioni di esproprio di terreni di pubblica utilità, comperati dallo Stato, dalla Pubblica Amministrazione, ad un determinato prezzo di esproprio, e situazioni ulteriori, mettessero in evidenza che se lo Studio Legale vincesse la causa, fatto altamente probabile come se si fosse vicini alla certezza, che se la Sentenza, quindi, fosse poi applicabile ad un enorme numero di cittadini, e, data la trascuratezza di tanti Governi passati che potrebbero avere legiferato in modo del tutto aleatorio sulle specifiche questioni, il gettito economico di esborso da parte dello Stato, della Pubblica Amministrazione, considerati i ricalcoli dei diritti pregressi, interessi legali, ed altre cose, potesse essere molto cospicuo e tale da raggiungere e anche superare l'importo economico di una manovra finanziaria, se la causa iniziata è contro lo Stato o Pubblica Amministrazione, in caso per esempio che la parte convenuta fosse la regione, ebbene, non appare che si dimostri prudenza

nell'adottare la risposta del *non dialogo*, di *resistere in giudizio ad oltranza in modo del tutto acritico.* Esistono allo scopo i contatti tra il Potere Giudiziario ed il Potere Legislativo ed il Potere Esecutivo (ciascuno però – come detto all'inizio del presente Capitolo – operante in modo autonomo) e potrebbe essere più conveniente per tutte le parti in causa evitare un contenzioso lunghissimo che potrebbe, attraversando tutti i gradi di giudizio financo alla Corte di Cassazione, stabilire un accordo, una transazione. In alcuni casi, ai fini di evitare l'intervento della Corte Costituzionale che potrebbe essere chiamata in causa per abrogare una norma di legge, apparirebbe più ragionevole richiedere anche l' intervento del Governo o del Parlamento con l'emanazione di nuova norma di legge, per evitare un sconquasso all'economia nazionale ricercandosi situazioni di compromesso che se da un lato esaudiscono in parte le richieste economiche dei ricorrenti, dall'altra parte evitano una batosta dannosissima ed in modo drammatico alle " *casse dello Stato* ". Nel caso di una contesa con l'Amministrazione Regionale, la soluzione potrebbe essere ricercato in una emanazione di nuova legge regionale. Ecco che l'applicazione della " *Ragion di Stato* " può trovare, oltre le consuente motivazioni, che di norma fanno riferimento a problemi militari e di sicurezza nazionale, anche un'applicazione ad un problema di ordine esclusivamente economico ma che rischia di minare gravemente le finanze dello Stato o di compromettere l'economia di una Regione. Ma trascinare per tutti i gradi di giudizio un cittadino, fino a farlo arrivare dopo almeno dieci anni di contensioso ad ottenere giustizia presso magari, oltre che la Corte d'Appello, financo presso la Corte di Cassazione, con un accanimento che, una volta innescatosi il meccanismo della controversia giudiziaria, potrebbe essere degno di carattere " *sofistico* ", solo magari per mera questione di principio, per altre questioni che non vado ad enumerare, significherebbe mantenere " inutile contenzioso ". Ci si potrebbe anche intestardire a voler difendere l'operato di un funzionario della Pubblica Amministrazione che, per anche scusabile errore o perché non particolarmente esperto in una determinata materia, ha fatto nascere un ingiusto ed inutile contenzioso sostenendo che, per " *Ragion di Stato* ", si deve sostenere ad oltranza il giudizio. A mio modesto parere, questo comportamento non significa affatto difendere lo Stato, la Pubblica Amministrazione ma anzi essere contro lo Stato, contro la Pubblica Amministrazione, ovviamente quando le cose sono collocate in modo tale da dare in sostanza ed in concreto ragione al cittadino e dove la difesa dello Stato, della Pubblica Amministrazione richiede l'adozione di tecniche procedurali alquanto *sofistiche* di guadagnare tempo ma con con Sentenza di condanna in previsione. D'altra parte, vero è che la professione di Avvocato pretende che questi stia sempre dalla parte del proprio cliente, ma, fermo restando che qui si parla di cliente Stato, Pubblica Amministrazione, il Codice Nazionale Forense, approvato il 31.1.2014, può serenamente e facilmente essere interpretato, anche tenuto conto di una lettura in chiave non " *chiusa* " del comma 3 dell'articolo 27, dell'articolo 50, quindi nell'ambito del rispetto della teoria del "

contatto sociale " (che impone allo Stato, alla Pubblica Amministrazione la difesa dei diritti del cittadino che ci si è rivolto per richiedere un servizio previsto dalla normativa) e, quindi, dell'" *obbligo di garanzia* " da parte dello Stato, della Pubblica Amministrazione. Talvolta, la *difesa ad oltranza* dello Stato, della Pubblica Amministrazione, può certamente derivare dal volere contestualmente difendere un impiegato, un funzionario dalle conseguenze di un suo errore, di una sua non perfetta conoscenza di come gestire un qualsiasi atto. Questa difesa " *ad oltranza* " si ripercuote a danno del cittadino fruitore di diritto di un servizio che gli è stato negato ingiustamente. E pertanto ritengo, a mio modesto avviso, che lo Stato, la Pubblica Amministrazione, in una fattispecie di questo tipo debbano trovare altre soluzioni molto più ragionevoli, più giuste, eticamente corrette, e se ci si riflette bene, anche del tutto " *inattaccabili* ". In ogni caso, appare del tutto etico, giusto, anche difendere l'impiegato, il funzionario, da un danno economico che potrebbe derivargli da un contestuale interessamento della Magistratura Contabile, la Corte dei Conti, evitando che ne derivino conseguenze negative a suo danno da un punto di vista economico, sempre che l'errore, il fatto dovuto a sua non perfetta conoscenza della gestione di una procedura non derivino da dolo. A parte il fatto che sarebbe bene che l'assicurazione di tipo responsabilità professionale per la difesa economica dall'errore professionale colposo fossa presa in carico sempre e comunque dallo Stato, dalla Pubblica Amministrazione, nell'esempio considerato, un conto è non richiedere risarcimento al proprio impiegato, al proprio funzionario, ed esaudire contestualmente, però, le giuste richieste del cittadino che ha ragione secondo la " *teoria del contatto sociale* ", dell'"*obbligo di garanzia*", dovere a cui lo Stato, la Pubblica Amministrazione, possono sempre adempiere fino a che il Magistrato non rinvii la causa al Collegio Giudicante. Ma il " *dare addosso* " al cittadino che richiede l'applicazione di un diritto, che è da ritenere tale e non di natura pretestuosa, ovviamente, una volta accertato questo, è del tutto privo di ogni fondamento etico da parte dello Stato, della Pubblica Amministrazione. E lo Stato, la Pubblica Amministrazione sono sempre dei Giganti rispetto ai singoli cittadini ed, al di là di " *camarille* ", " *solidarietà dal carattere di branco di età adolescenziale quando ancora non si è formato il cittadino che si sente parte dello Stato del XXI° Secolo "* e distanti anni luce dalla chiarezza, trasparenza, economicità e buon andamento della Pubblica Amministrazione, hanno sempre la possibilità, fatta tabula rasa di chi trasmette idee preconcette, non conoscenza delle realtà, non perfetta competenza sui temi specifici per cui possono essere nati una divergenza, un contrasto tra Stato, Pubblica Amministazione e cittadino, hanno sempre la possibilità di avere contezza di come stanno veramente le cose. *Spesso un ottimo Avvocato è quello che trova sempre una buona e soddisfacente soluzione evitando inutili cause.* E questo lo può fare certamente se ragiona con la propria testa e non secondo i desiderata della persona e/o delle persone che gli hanno " *scaricato* " quello che si dice comunemente nella vulgata " *patata bollente* ". In tal

caso la lettura " *non chiusa* " del comma 3 dell'articolo 27 e dell'articolo 50 del Codice Deontologico degli Avvocati, vengono in soccorso dell'Avvocatura dello Stato, della Pubblica Amministrazione. Sul tema, financo, già nel 1957 ad un Convegno sulla Pubblica Amministrazione, alcuni relatori si esprimevano secondo questo spirito di interpretazione della loro funzione. Ed è cosa possibile per un Avvocato dipendere certamente dallo Stato, dalla Pubblica Amministrazione ma potere essere anche un *cittadino* libero. Anche se, chiaramente, l'Avvocato dello Stato, della Pubblica Amministrazione, per quanto ben retribuito ed in modo dignitoso, non riesce, come capita ad un libero professionista ben affermato, a guadagnare cifre anche spesso molto ragguardevoli. Considererei che, al di là del Codice Deontologico degli Avvocati, temo che l'Avvocato di una Ditta Privata non possa effettuare una scelta del genere, che potrebbe non essere accettata dal proprio " Datore di Lavoro ", dal proprio *cliente* – volevo scrivere –, che può costringere in mille modi l'Avvocato in questione o a recedere dalla sua difesa o ad allinearsi ai desiderata, anche del tutto " *irragionevoli* " del medesimo, che oltretutto, *se del tutto inspiegabili*, potrebbero essergli stati suggeriti da qualcuno anche per danneggiarlo o quanto meno *per finalità molto poco chiare*. La figura di Huria Hipp – in " *ottima compagnia* ", sempre, in ogni epoca storica, anche in quella attuale - in " *David Copperfield* "(bellissimo romanzo inglese di Charles Dickens, scritto negli anni 1849 – 1850, in piena epoca vittoriana), mi ritorna or ora in mente, ogni qual volta mi trovo a fare analoghe considerazioni. (Vedi Convegno settembre 1957 – Atti su web: F. Guicciardi, Silvio Lessona, Carlo Maria Iaccarino).

L'analisi della giurisprudenza recente mostra che la teoria del contatto sociale si sta"espandendo" ad altre fattispecie diverse da quelle "classiche" in relazione alle quali è stata fatta propria dai giudici di legittimità.
In primis, si è già avuto modo di soffermarsi sulle problematiche legate all'area deldanno da informazioni false o inesatte, in relazione alla quale si è discusso intorno alla possibilità di applicare la teoria del contatto sociale per dirimere i dubbi sulla natura della relativa responsabilità.
Si è parlato anche in tal caso di "macroarea" della responsabilità in quanto essa comprende una se- rie di fattispecie eterogenee e difficilmente riconducibili a unità salvo che per il dato caratteristico della presenza di danni derivanti, più o meno direttamente, da informazioni rese da professionisti.
La responsabilità da informazioni inesatte è ormai da qualche anno al centro di un vivace dibattito dottrinale e giurisprudenziale poiché ricomprende ipotesi di danno a cui non è ancora chiaro se pos- sa attribuirsi tutela risarcitoria con gli strumenti conosciuti dal nostro ordinamento.
Il riferimento è, ovviamente, non già a quelle ipotesi in cui l'informazione è l'oggetto di un contratto tra le parti, poiché in tal caso è fuori discussione che il contraente destinatario di informazioni ine satte potrà far valere la responsabilità contrattuale di controparte, bensì ai danni subiti da soggetti terzi rispetto a questo tipo di contratti ovvero rispetto ai destinatari di disposizioni di legge che im- pongono obblighi di informazione.

Il danno subito da questi terzi si configura come una tipica ipotesi di dannomeramente patrimoniale, atteso che esso non deriva da violazioni contrattuali né da lesioni di diritti o situa zioni giuridiche soggettive protette dall'ordinamento.
In questo quadro si capisce bene come mai si è potuto affermare in dottrina che tale ipotesi di re - sponsabilità (così come tutti i casi di danno meramente patrimoniale) costituisce un vero e proprio "banco di prova" per le regole della responsabilità nel nostro ordinamento, collocandosi nella "terra di nessuno tra contratto e fatto illecito" (vedi: F. D. BUSNELLI, Itinerari europei nella terra di nessuno tra contratto e fatto illecito: la responsabilità da informazioni inesatte, in Contratto e impr., 1991, p. 539).
La stessa dottrina, consapevole delle differenze tra le varie informazioni reperibili in ogni momento e luogo della vita sociale, si è in primo luogo preoccupata di "classificare" le informazioni, distin - guen do tra informazione come consiglio amichevole, informazione come "servizio" e informazione come (elemento confluente in un) "prodotto"; nel primo caso, di regola, il danno non è mai ingiusto e nell'ultima ipotesi il danno è tendenzialmente sempre ingiusto, mentre il problema di individuazio ne dell'ingiustizia del danno si pone per il caso centrale.
Tale classificazione non è meramente di tipo teorico in quanto, a ben vedere, espone già gli elemen- ti da valutare ai fini della responsabilità: il consiglio amichevole non può ritenersi fonte di responsa- bilità in quanto non idoneo a far sorgere quell'affidamento nell'informazione che deve ritenersi il fulcro della responsabilità.
E allora il problema che investe la categoria dell'informazione-servizio è proprio quello di valutare se e in quali casi essa può ritenersi idonea a far sorgere l'affidamento nel terzo che la utilizza.
Tale affidamento postula in primo luogo la professionalità del soggetto che la fornisce; non vi è chi non veda che senza tale elemento non si può certo ritenere l'informazione "affidante".
E tuttavia ciò non basta: il problema riguarda la possibilità stessa di far valere l'affidamento quando l'informazione è resa da un professionista.
Come efficacemente osservato da alcuni giuristi, "il problema, infatti consiste nell'accertare se nel nostro ordinamento vi siano indici che portano a ritenere che l'affidamento incolpevole di un sog- getto nella veridicità e correttezza delle informazioni rese da un terzo debba essere tutelato oppure se debba soccombere davanti alla tutela riconosciuta alla libertà di informazione". (vedi: G. FACCI, Il danno da informazione inesatta nell'attività di revisione contabile, in Resp. civ. e prev., 2007, p. 2013.
Tale problematica assume un interesse ancor maggiore, nel caso in cui si tratti di informazioni di carattere economico,
Il tema si iniziò a porre con riguardo alle informazioni provenienti dalle agenziedi rating (in particolare a seguito della «crisi» dei mutui subprime), e più in generale dagli analisti finanziari, le cui previsioni condizionano le scelte d'investimento degli investitori.
Tradizionalmente, invece, il tema della lesione della libertà contrattuale per false informazioni ed il conseguente profilo dell'ingiustizia del danno patito dal terzi è stato inquadrato nell'ambito della violazione di un contratto. (vedi: Sulla responsabilità delle agenzie di rating, G. FACCI, Il rating e la circo- lazione del prodotto finanziario: profili di responsabilità, in Resp. civ. e prev, 2007, 933; ID, Le agenzie di rating e la responsabilità per informazioni inesatte, in Contr. impr., 2008, p. 164 ss., secondo il quale la responsabilità delle agen- zie di rating potrebbe inquadrarsi come responsabilità da contatto sociale postoche tali agenzie agiscono secondo criteri di professionalità e che ciò determina un notevole affidamento in capo agli investitori nella correttezza delle valutazioni da esse fornite). G. Facci precisa però che "in ogni caso, anche ragionando in termini di responsabilità contrattuale,
non si può sostenere che in ogni caso in cui vi sia un default dell'emittente, nonostante il rating positivo, vi possa essere una responsabilità dell'agenzia.

È indubbio, infatti, che l'obbligazione dell'agenzia è una obbligazione di mezzi, tenuto conto della natura stessa del ra- ting, consistente in una « valutazione » o « parere » sull'affidabilità creditizia dell'emittente. Al riguardo, la distinzione tra obbligazioni di mezzi e di risultato, se non può certo essere utilizzata per introdurre una differenziazione sul piano della disciplina della responsabilità – essendo innegabile che tutti i profili di responsabilità del professionista intellettua- le, siano essi connessi ad obbligazioni di mezzi o di risultato, debbono essere ricondotti nell'ambito della disciplina generale dell'inadempimento delle obbligazioni – può, tuttavia, essere mantenuta su un piano meramente d escrittivo, per stabilire a che cosa sia tenuto il debitore di una certa obbligazione; in altre parole, la partizione viene in rilievo per individuare l'oggetto della prestazione, rispetto alla quale si dovrà valutare se il debitore ha adempiuto in modo esatto .
Nel caso di specie, l'agenzia non garantisce la solvibilità o l'affidabilità del debitore, ma semplicemente è tenuta a pre- stare, in modo diligente, la propria opera al fine di esprimere una valutazione precisa ed attendibile. Di conseguenza essendo in presenza di una obbligazione di mezzi – nelle quali il mancato od inesatto risultato della prestazione non consiste nell'inadempimento, ma costituisce il danno conseguente alla non diligente esecuzione della prestazione – l'a- gen zia, per liberarsi da responsabilità, deve dimostrare l'esattezza dell'adempimento, provando che la sua condotta è stata conforme alle regole tecniche che dovevano essere seguite nel caso di specie" (.Sulla responsabilità degli analisti finanziari, vedi anche: A. MAZZONI, Osservazioni in tema di responsabilità civile degli analisti finanziari, in Analisi giuridica dell'economia, 2002, p. 228, che si mostra favorevole a qualificare la responsabilità degli analisti finanziari come responsabilità da contatto sociale).
Al riguardo, il principio che sovente viene ripetuto è che la banca, in caso di richiesta di informazioni, è libera di dare o di rifiutare le informazioni richieste, ma se le fornisce deve darle veritiere, altrimenti risponde ex art. 2043 c.c..
La giurisprudenza ha affrontato l'ipotesi in cui la banca, fornendo ad un privato false od incomplete informazioni sulla situazione finanziaria di un proprio cliente, determini il primo a concludere un contratto, che si riveli successivamente dannoso proprio a causa dell'insolvenza della controparte (Sentenza di Appelllo. Milano, 14 marzo 1986, in Banca, borsa, tit. cred., 1987, II, p. 627 secondo la quale « la banca che fornisce informazioni false o inesatte circa la situazione economica e la solvibilità di un cliente è responsabile in via extracontrattuale, verso il destinatario delle informazioni, dei danni da costui subiti (nella specie, per i finanziamenti erogati al cliente insolvibile in seguito alle suddette informazioni) ») e il caso in cui la banca trattaria abbia fornito notizie (ad es., benefondi) non corrispondenti realmente alla situazione finanziaria del traente al momento della richiesta delle informazioni; su quest'ultimo tema la giurisprudenza, rifacendosi alla tradizionale ripartizione tra le due forme di responsabilità, opta per la responsabilità aquiliana nel caso di false informazioni nei confronti di terzi (cfr. tra le tante, Cass., 1 agosto 2001, n. 10492, in Danno e resp., 2002, p. 90, secondo la quale « la banca trattaria, ove fornisca, pur non essendo a ciò obbligata, le informazioni richieste da altro istituto di credito in ordine alla esistenza di una sufficiente provvista per il pagamento di un assegno di conto corrente, deve dare, per non incorrere in responsabilità extracontrattuale ex art. 2043 c.c., informazioni esatte e completamenteveritiere con riguardo alla situazione presente al momento della richiesta, anche specificando, nel caso in cui si debba attendere il buon fine di effetti versati sul conto del traente, che i fondi non sono immediatamente disponibi li ». Inoltre, Cass., 9 giugno 1998, n. 5659, in Foro it., 1999, I, c. 660; Cass., 7 febbraio 1979, n. 820, in Banca, borsa, tit. cred., 1980, II, p. 1042; Cass., 13 luglio 1967, n. 1742, inGiur. it., 1967, I, c. 1582, hanno affermato la responsabilità della banca trattaria verso il richiedente, a titolo di illecito extracontrattuale, dei danni che possono derivare in conseguenza del pagamento o dell'accreditamento al presentatore dell'assegno sul non veritiero presupposto

della sua copertura) e per la responsabilità contrattuale nel caso di false informazione fornite a un cliente (cfr. Cass., 5 luglio 2000, n.8983, in Giust. civ., 2000, I, p. 2555, secondo la quale « l'istituto bancario che, tramite un propriodipendente, abbia, su richiesta di un cliente correntista, fornito assicurazioni a quest'ultimo (telefonicamente o con altro mezzo di comunicazione) circa l'esistenza di fondi sufficienti al pagamento di un assegno di conto corrente è contrattualmente responsabile – configurandosi nella specie un rapporto di mandato – se le notizie così fornite non risultino, poi, rispon denti alla situazione di fatto esistente al momento della richiesta ».
Rimandando a quanto già in precedenza rilevato in ordine alla tematica del danno meramente patrimoniale e al problema relativo alla configurabilità di un diritto del singolo a ricevere informa zioni corrette, occorre qui rilevare che la giurisprudenza che si è occupata di tali tematiche ha generalmente optato per l'applicazione della tradizionale distinzione tra responsabilità contrattuale e responsabilità extracontrattuale giungendo a individuare questa seconda forma di responsabilità in tutti i casi in cui non ci fosse un vero e proprio contratto tra i soggetti tra i quali avveniva lo scam- bio delle informazioni.
Successivamente la Magistratura ha manifestato chiari segni di di apertura verso una nuova consi derazione della natura giuridica della responsabilità da inesatte informazioni; i Giudici infatti han- no cominciato ad affrontare alcune di tali tematiche facendo riferimento, in alla teoria del contatto sociale.
terzo e,

Ma, come ha efficacemente rilevato qualche giurista, il punto centrale della questio ne sta nel de- lineare con precisione i punti di discrimine tra i "doveri", che si fondano sul principio generale di diligenza e la cui violazione rileva ex art. 2043 c.c., e i veri e propri obblighi o, meglio, obbliga zioni dalla cui violazione nasce la responsabilità contrattuale.
L'opinione tradizionale che colloca la linea di confine nell'individuazione di un rapporto preesi- stente tra soggetti determinati fu anche avallata dalle Sezioni Unite della Corte di Cassazione, secondo cui è bensì vero che 1'ordinamento conosce anche casi di responsabilità aquiliana contem- plati da norme specifiche, che costituiscono attuazione del principio generale posto dall' art. 2043 c.c., ma deve pur sempre trattarsi di situazioni nelle quali la responsabilità si manifesta primaria- mente nell'obbligo risarcitorio, mentre laddove la responsabilità deriva dalla violazione di un obbli go preesistente, specifico e volontariamente assunto, si transita sul terreno della responsabilità ex art. 1218 c.c.235. (Cass., Sez. Un., 26 giugno 2007, n. 14712, in Corr. giur., 2007, p. 1706, con commento di A. DI
MAJO, Contratto e torto: la responsabilità per il pagamento di assegni non trasferibili, cui si rinvia per la ricostruzio- ne del quadro giurisprudenziale precedente; e in Danno e resp., 2008, p. 165, con nota di A.P. BENEDETTI, Assegno non trasferibile, banca girataria e contatto sociale: responsabilità contrattuale?)
Si pensi adesso alle distanze che intercorrono tra la posizione del medico dipendente della struttura ospedaliera, chiamato a presidiare un bene di primario rilievo costituzionale, e la posizione della P.A., che invece esercita poteri di vario contenuto per finalità pubblicistiche.
Tali conclusioni discendono dall'analisi delle singole fattispecie.Quanto alla responsabilità del medico dipendente, la professione medica è ampiamente disciplina ta da norma internazionali (Convenzione di Oviedo) e interne derivanti dal fondamentale principio espresso dall'art. 32 Cost. a tutela della salute (L. 833/1978).
Si ritiene di poter aderire a quella prospettiva secondo la quale, al fine di cogliere la natura della responsabilità medica, si deve partire dalla circostanza che il medico svolge una professione c.d. protetta, per l'esercizio della quale si rende necessario il rilascio di una speciale abilitazione da parte dell'ordinamento statale.

Dal rilascio dell'abilitazione deriva, in capo al medico, l'impegno ad essere solidale con lo Stato per il raggiungimento degli scopi che lo Stato si propone di conseguire, primo fra tutti quello di tutelare e garantire il bene della salute di tutti i cittadini.
La derivazione legale dell'obbligo di cura consente di superare le perplessità legate alle tesi che fanno discendere l'obbligazione in capo al medico dipendente nei confronti del paziente dal contrat to tra struttura e medico, qualificato come contratto a favore del terzo (paziente) con conseguente diritto a chiedere la prestazione al medico, ovvero come contratto a effetti protettivi nei confronti del terzo (paziente) con conseguente ossimoro in quanto nel nostro ordinamento l'obbligazione postula una prestazione di tal che se non c'è una prestazione non è possibile individuare neanche una obbligazione in senso tecni co. assenza del diritto alla prestazione del medico in capo al paziente, il quale potrebbe invoca re una tutela più limitata nel caso di violazione degli obblighi di protezione ex art. 1218 c.c.237.
Tali tipologie contrattuali sono state invocate nei casi specifici di responsabilità del medico per la violazione della "teoria del contatto sociale " e dell' "obbligo di garanzia ".
Ed arriviamo così alla conclusione: in ambito di professione Medico Legale e di Medicina del Lavoro (ed a maggior ragione che in ambito di Medicina puramente clinica), il Medico si trova a dovere confrontarsi non solo con il paziente ma anche con altre normative che nulla hanno a che fare con finalità terapeutiche. Qui si impone quindi il diritto del Me dico di avvalersi delle Norme del Codice Dentologico Professionale ed anche del Codice Deontologico dell'ICHO ( ) per la Mredicina del Lavoro, per mettersi al riparo da tentativi di " distoglierlo ", " farlo deviare ", " collocarlo in ista-to di soggezione ", " strumentalizzarlo ", " corromperlo ", " tentando di mortificarlo nei suoi doveri e diritti ", " allonta-nandolo dal paziente, che tale è sempre anche se trattasi di Medicina Legale e/o di Medicina del Lavoro ", " talvolta far- gli lo sgambetto per fargli rischiare di perdere la credibilità ", " dimenticando che egli è prima di tutto un Medico ", per finalità che non sono certo chiare, trasparenti se si tentano di raggiungere in tal guisa. E' quindi fondamentale che, il Medico si ponga in una situazione di rispetto della " teoria da contatto sociale " e di "obbligo di garanzia " nei confronti di chi comunque è fruitore della sua assistenza. Quasi apparirebbe che solo i Medici Clinici ed i Chirurghi svolgano attività professionale rischiosa e non il Medico Legale ed il Medico del Lavoro. Il che non è senz'altro una afferma- zione realistica se solo si pensa che in qualità di Medico si può venire aconoscenza di problemi di salute dove il non " colloquiare " con il paziente può, indirettamente, contribuire a causargli un danno alla salute e, sul piano economico, la perdita di tutele previste dalle normative che sono sempre elargite nell'ambito del proprio diritto alla salute. Al di là delle Leggi che si sono succedute nel corso degli anni e delle Sentenze di merito e di diritto che anche, ora ponderate, ora scritte quasi con accanimento contro la figura del Medico, ora invece glissando su reali situazioni di responsabilità (evidentemente per il variegato mondo dei Consulenti Tecnici di Ufficio), personalmente ritengo che il Medico Legale ed il Meedico del Lavoro (perché il presente Volume on line è diretto in modo specifico a loro), sono prpprio i doveri che noi Medici abbiamo, e che ci provengono, oltre che dalle Normative generali dello Stato dal rispetto del Codice Etico Deontologico (sempre di carattere conservativo e di tutela della salute delle persone con cui siamo venuti a contatto per causa comunque della nostra professione) che – oserei dire: "stranamente " -) che sono la base, il DNA, della nostra difesa. Il Codice Etico Deontologico italiano sembra quasi scritto anche in previsione di una svolta " auto- ritaria ", " dittatoriale " del governo del nostro Paese. Senz'altro, nell'ambito del nostro sistema democratico il Codice Deontologico (che non dichiara in modo esplicito " teoria da contatto sociale ", " obbligo di garanzia " ma che promuo ve con i suoi Articoli, in concreto, nostri comportamenti coerenti con tali prerogative comportamentali) si inserisce in piena armonia con le leggi dello Stato Italiano. Quindi dà la possibilità di essere in un sistema democratico come il no-stro sia " bravo cittadino " sia " bravo medico ". Ma se al posto del

sistema democratico si instaurasse un regime auto-ritario che calpesta i diritti, la personalità, financo la salute dei cittadini, il Codice Deontologico Professionale ci pone di fronte ad una scelta (del tipo " on " – " off "; " sì oppure no "; " out –out "): o essere un " bravo cittadino " oppu-re essere " un bravo medico ") in quanto in un contesto di violazone della certezza del diritto, del rispetto della salute dei cittadini, il Medico in alcune condizioni, che possono essere più o meno frequenti a seconda del grado di prepotenza dell'ipotetico Governo dittatoriale, non può contemporaneamente rispettare le leggi del proprio Codice Deontologico e le leggi dello Stato. E quindi, al di là del tipo di rapporto " contrattuale " o " extracontrattuale ", di volta in volta ri-chiamati dalle differenti ed alternanti normative e sentenze giurisprudenziali, che poi effettuano alcune ripartizioni nel riconoscere e/o graduare la responsabilità professionale per finalità di tipo puramente economico (risarcimento del danno subito dal paziente), il Medico, che non svolge la propria attività professionale (e con riferimento anche al Medico Legale ed al Medico del Lavoro) con i quattro Codici nella propria borsa o con l'I-Pad pronto a collegarsi con il Massimario Centrale della Corte di Cassazione per consultare che cosa dicono le ultime sentenze riguardo la Responsabilità Professionale, si comporta, secondo quanto gli indicano le proprie conoscenze e gli comanda la propria coscienza, anche secondo il comportamento di " *un buon padre di famiglia* " che certamente colloquia con il coniuge ed i figli, si occupa delle questioni, oltre che della casa, anche dei singoli familiari. In fondo non sono concetti molto difficili se si pensa che – e ne conosco moltissimi esempi – anche persone molto poco istruite e prive di cognoziioni particolari di diritto e di rispetto della legge (eccetto che le forme elementari del " diritto delle genti coincidenti con la morale na- turale ") sono ottimi " *padri di famiglia* ". Ecco quindi che è molto semplice spiegare a chiunque cosa sia la "*teoria da contatto sociale* " e l'"*obbligo di garanzia* ". Meno facile è certamente spiegare, ripercorrendo i vari articoli del Codice Civile e quanto stabilito dalla Giurisprudenza, la differenza che passsa tra una obbligazione di tipo contrattuale ed una ob-bligazione di tipo extracontrattuale. Ma non è un campo da affrontare, se non con l'invito, a chi non lo abbia già fatto, a stipulare una Polizza Assicurativa per la tutela da episodi di responsabilità professionale, in quanto in questo caso, le sentenze giurisprudenziali, le diverse normative che si alternano, possono costituire tanti spiacevoli " trabocchetti ". Ma appare lapalissiano che il Medico, comunque, deve nell'esercizio quotidiano della propria attività attenersi alle sue regole di Medico. Si è visto, e cercherò di dimostrarlo in modo ancora più concreto nei successivi Capitoli, come il tema della individuazione di una malattia professionale, e nello speifico, di un tumore professionale, è molto complesso, è un percorso scivoloso, che il più delle volte, quando si è presa una decisione, lascia più dubbi che certezze. In questo caso poi, se il mio intervento sulla materia susciterà certezze, significherà che non sono stato per niente in grado di rappresentare la complessità della questione, di non avere citato o fatto parlare, al posto mio, scienziati e ricercatori che ne sanno tantissimo, in numero sufficiente per " convincere " chi legge. Se invece, leggendo, e leggendo quanto da me riportato dai diversi Autori citati, poi voi, secondo la vostra libera scelta, autonomia, fantasia, intraprendenza, cogliete lo spunto per meglio approfondire, ritenendo che io, anzicchè chiarire i vostri dubbi, li ho aumentati, io sono pienamente soddisfatto di essere riuscito nello scopo. Non si può semplificare quello che non è affatto semplificabile. Le Figure e le Tabelle, o create da me oppure riprese da altri Autori, rapprentano solo un tentativo, o meglio, uno strumento di avvicinamento alla realtà delle cose. Certamente, nel Sesto Capitolo poi e nel Settimo Capitolo, propedeutici allo studio dei tumori professionali, ho citato dati e studi che dimostrano parte dello svolgersi di alcuni fenomeni: i meccanismi di ereditarietà, le mutazioni delle cellule, l'iniziazione di un processo tumorale (perché negli ultimi trenta anni su questi temi la scienza ha compiuto passi da gigante sia nel campo della Genetica che dell'Oncologia). Leg-gendo, sarà capitato anche a voi di verificare che, comunque, c'è, il più delle volte, qualcosa che sfugge alla comprensione completa dei fenomeni (contributo della attività lavorative alla

insorgenza di malattie complesse da causa mista, lavorativa ed extralavorativa, mutazioni, ereditarietà, oncogenesi, per quale motivo identificato biochimicamente il più delle volte non con assoluta precisione nella catena di reazioni biochiche, in un identico contesto lavorativo, una persona ammala di silicosi ed un'altra no, perché a Casale Monferrato non tutti si sono ammalati di mesotelioma, perché a Porto Marghera non tutti gli operai addetti alla polimerizzazione del cloruro di vinile monomero ed alla pulizia delle autoclavi dove avveniva tale polimerizzazione, si sono ammalati di emangiosarcoma epatico, perché, sebbene con dati epidemiologici di maggiore morbilità e con data di insorgenza, verosimilmente più precoce che nella popolazione generale, non tutti gli autisti di pulman, autobus, mezzi pesanti, in analoghe circostanze di esposizione, e con analogo rischio per tempo, quantità e durata, hanno contrato una patologia a carico della colonna vertebrale, e poi perché in alcuni lavoratori a livello di alcuni metameri vertebrali ed in altri lavoratori a carico di altri metameri): insomma nascono una serie interminabile di interrogativi che, per esempio, non sussistono quando, di fronte ad una coltura batterica con antibiogramma, si scopre qual è il batterio responsabile di una patologia infettiva e, contestualmente, l'antibiotico elettivo da utilizzare per curare l'organismo malato.

****

NOTA PER LA BIBLIOGRAFIA: Oltre la bibliografia citata nel corso dei diversi paragrafi del presente Ottavo Capitolo, altra bibliografia riguardante i cancerogeni sarà riportata nel successivo Nono Capitolo.