

Neoplasie professionali e processo penale

Marcello Lotti
Università degli Studi di Padova

Il processo penale si svolge nella
contrapposizione di congetture,
ipotesi e deduzioni in assenza di
dati scientifici esplicativi

Fattoide termine "*che indica un fatto incompleto o deviato*" e che offre soluzioni ragionevoli, semplici, seducenti e sbagliate.

(Dorfles G. 2009 *Fatti e fattoidi*. Castelveccchi, Roma)

Accertamento della causa

Individuazione delle responsabilità

Esempio dei processi sui mesoteliomi

Accertamento della causa

Asserti causali generali

Regolarità universali o
statistiche per cui gli asserti
causali singolari ne sono
l'esemplificazione

Le pericolose equivalenze

rischio = pericolo

rischio = causa della malattia

PERICOLO (Hazard)

Le intrinseche caratteristiche
tossicologiche della sostanza
(es.cancerogenicità)

Carcinogenic hazard
identification is based
upon the results of:

Animal bioassay

Epidemiology

What we assume when using animal experiments for estimating human risks

- A) Chemicals that cause cancer in one or more species of mammalian animal may be capable of causing cancer in humans.
- B) The dose-response curve assumed for man may be analogous to that demonstrated in the most sensitive animal model.
- C) Although it is conceivable that at certain dose levels even potent carcinogens will not produce tumors in humans, subthreshold dose or “safe” level cannot be determined with certainty by animal assays.
- D) Higher dose levels of a chemical carcinogen may increase the incidence of commonly occurring or unusual cancers, or of the number of primary cancers per animal, or shorten the latency period.
- E) Target organs for tumors observed in experimental animals may not necessarily predict the(type(s) of tumor(s) induced in humans.

“There is almost no other scientific field in which the core experimental protocols have remained nearly unchanged for more than 40 years.”

(Hartung, Nature 2009)

“Epidemiological observations...have serious disadvantages...they can seldom be made according to the strict requirements of experimental science and therefore may be open to a variety of interpretations. A particular factor may be associated with some disease merely because of its association with some other factor that causes the disease, or the association may be an artefact due to some systematic bias in the information collection...”

(Doll & Peto, 1981, J Nat Cancer Inst, 66: 1192-1312)

La causalità in epidemiologia: i criteri di Hill

Forza

Coerenza

Specificità

Temporalità

Plausibilità

Analogia

RISCHIO

La probabilità che
si verifichi il pericolo

Risk = Hazard x Exposure
(x Perception)

(The Royal Society, 1992)

Limits in the assessment of exposure

In epidemiological studies: necessarily approximate

In animal bioassay:
include MTD

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*para*-dioxin
is carcinogenic to humans (Group 1)

IARC 2012

IARC evaluations of carcinogenicity

“Examination of all relevant information in order to assess **the strength of the available evidence** that certain exposures could alter the incidence of cancer in humans. The second step is quantitative risk estimation, which is not usually attempted in the monographs.”

Il metodo controfattuale

**Se non ci fosse stato A
sarebbe accaduto B?**

"Non è chiaro perché in diversi studi, dal 20 al 60 per cento delle persone con mesotelioma non hanno una storia di esposizione all'asbesto"

Greenberg et al 2002

La causalità probabilistica

**A è causa di B se e soltanto se
la probabilità di B dato A
è maggiore
della probabilità di B dato non A**

I limiti delle teorie probabilistiche di causalità:

- simmetria
- associazioni non causali

La nozione di causa è asimmetrica:

se A causa B

allora B non causa A

Il grado elevato di
probabilità logica e
credibilità razionale

“...è anche necessario il concetto di *probabilità logica*, che è particolarmente *utile in enunciati metascientifici...*”

“...quando si parla di ipotesi più o meno probabili si vuole invece alludere ad ipotesi, *universali o statistiche*, che godono di un grado di conferma più o meno elevato e che perciò sono appunto più o meno razionalmente credibili...”

“Riguardo alla relazione tra scienza e legge non è solo essenziale capire la scienza ma anche accettare il fatto che la scienza non è in grado di offrire risposte che il giudice si aspetta di avere. Altrimenti vi è il pericolo che i tribunali ascrivano le decisioni alla scienza anche se non hanno nulla a che fare con essa”

Individuazione delle responsabilità

il processo penale richiede di ascrivere ad uno specifico periodo l'evento causale per accertare le responsabilità individuali

Quindi le domande: quando è iniziata la neoplasia? le esposizioni successive all'innesco del processo di concerogenesi, e quali, possono averlo influenzato? l'intensità o la durata dell'esposizione possono avere anticipato l'insorgenza della malattia?

Ragionevole certezza

Aldilà di ogni ragionevole dubbio

Una robusta condizione risultato di complesse interazioni causali che derivano dalle caratteristiche genomiche/epigenomiche delle cellule e dalle proprietà del contesto cellulare/tessutale, all'interno di un particolare individuo e di una particolare cornice temporale.

Environment and genes interact in a cooperative way in the development of cancer:

- genes that modify their expressions as a reactions to chemicals
- genes reacting to the disease
- genes inducing the disease itself

“ Malignant clones and subclones evolve not only through gradual acquisition of mutations but are also secondary to abrupt catastrophic events (such as massive chromosomal rearrangement) leading to genomic heterogeneity in a tumor over time”

(Govindan, Science 2014)

“...diversity is seen in the recruitment,
indoctrination, and integration of ostensibly
normal supporting cells - vascular cells,
immune inflammatory cells, and fibroblasts.”

(Hanahan, *Lancet* 2014)

Epigenetic mechanisms

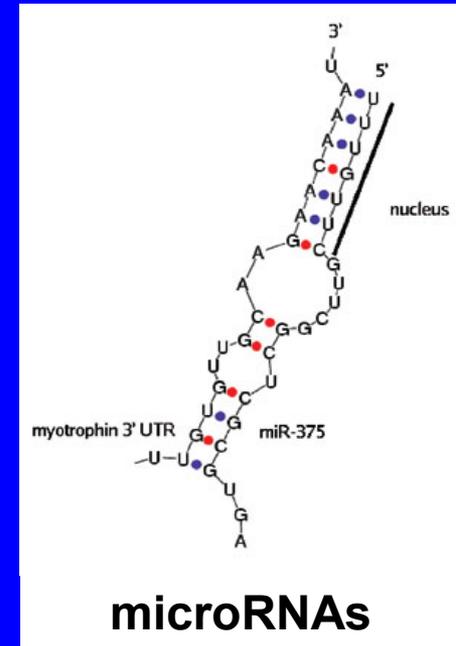
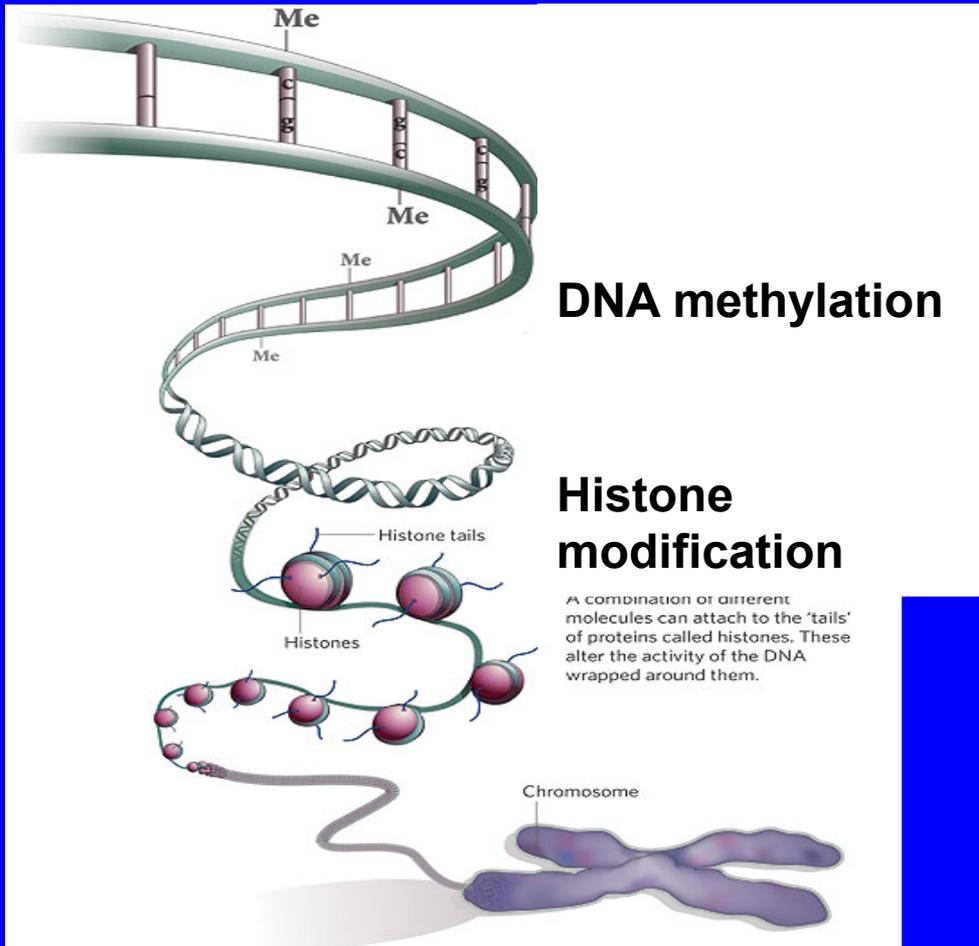
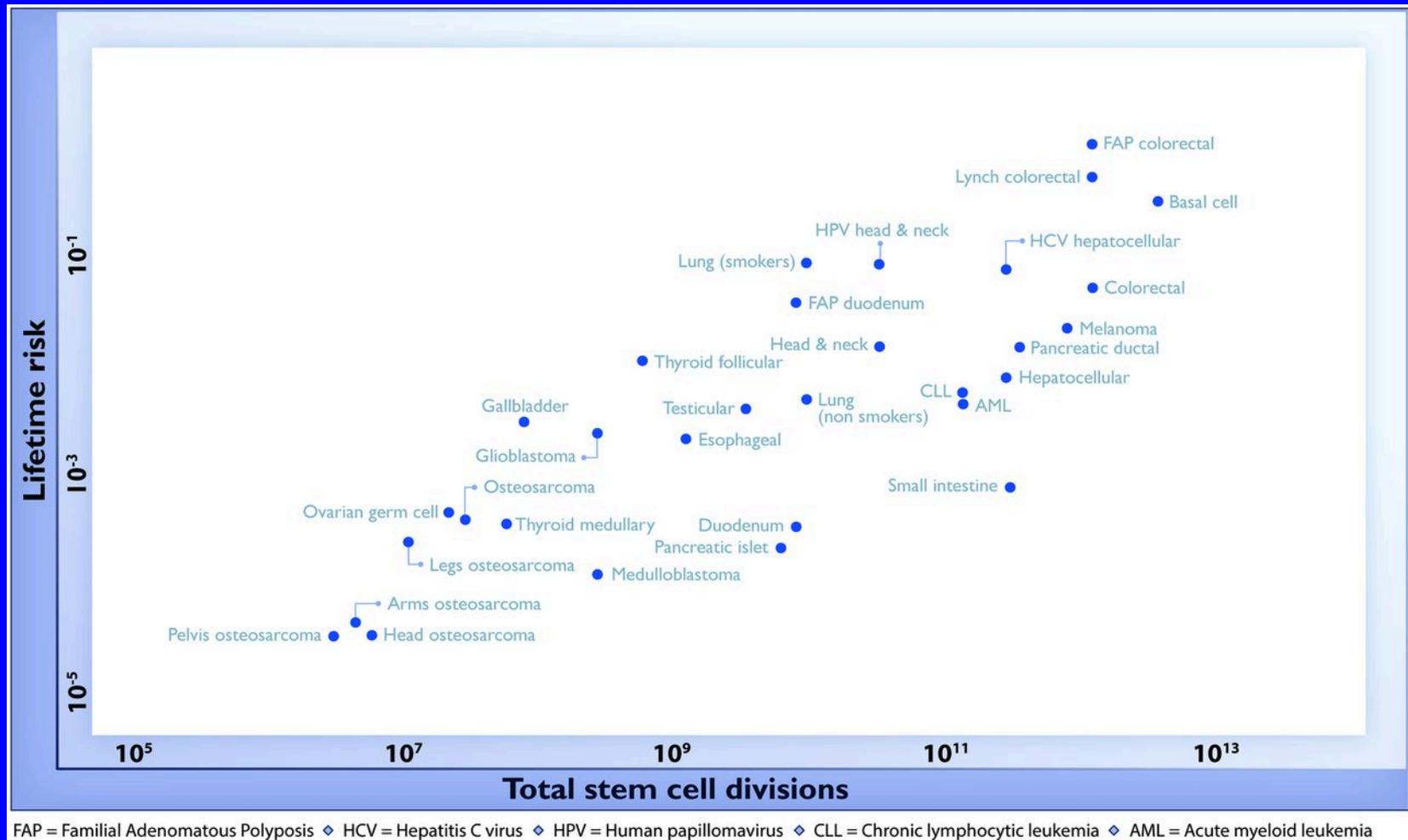


Fig. 1 The relationship between the number of stem cell divisions in the lifetime of a given tissue and the lifetime risk of cancer in that tissue. Values are from table S1, the derivation of which is discussed in the supplementary materials.



C Tomasetti, and B Vogelstein Science 2015;347:78-81



“The complexity and variability of cancer as a disease ...is manifested in the dramatically different time courses of disease inception, progression and pathogenetic impact...”

(De Palma & Hanahan, *Mol Oncol* 2012)

“Would you tell me please, which way
I ought to go from here” asked Alice.

“That depends a good deal on where
you want to go to” said the cat.

Lewis Carrol, *Alice Adventures in Wonderland*

Il processo penale si svolge nella
contrapposizione di congetture,
ipotesi e deduzioni in assenza di
dati scientifici esplicativi

L'esempio dei processi sui mesoteliomi

1. Una piccola frazione di soggetti esposti ad asbesto sviluppa il mesotelioma
2. Alcuni individui sviluppano il mesotelioma dopo modeste esposizioni ad asbesto
3. Molti individui non sviluppano il mesotelioma dopo elevate esposizioni ad asbesto
4. Vi sono famiglie nelle quali il 50% dei componenti ha sviluppato il mesotelioma

Le latenze nello sviluppo
del mesotelioma variano
da 10 a 70 anni

Alcune mutazioni nelle vie p53/DNA repair
e Pi3K hanno valore prognostico

Lo Iacono et al. J Thor Oncol 2015

Mutazioni del gene
oncosoppressore BAP1
predispongono all'insorgenza
del mesotelioma

(Testa et al. 2011 Nature Genetics 43: 1022 – 1025
Bott et al. 2011 Nature Genetics 43: 668 – 672)

Intrinsic apoptosis shapes the tumor spectrum linked to inactivation of the deubiquitinase BAP1

Meng He¹, Mira S. Chaurushiya^{1,*}, Joshua D. Webster², Sarah Kummerfeld^{3,†}, Rohit Reja³, Subhra Chaudhuri⁴, Ying-Jiun Chen⁴, Zora Modrusan⁴, Benjamin Haley⁴, Debra L. Dugger¹, Jeffrey Eastham-Anderson², Shari Lau², Anwesha Dey⁵, Roger Caothien⁴, Merone Roose-Girma⁴, Kim Newton^{1,‡}, Vishva M. Dixit^{1,‡}

Science 19 Apr 2019:

Vol. 364, Issue 6437, pp. 283-285

Le principali inferenze derivate dall'epidemiologia

(Fatti & fattoidi)

Dove collocare la ragionevolezza del dubbio?

Nell'individuare l'inizio del processo neoplastico

Nell'individuare le esposizioni rilevanti

Nel definire quali dosi anticipano l'evento

(Nello stabilire la causalità)

La relazione tra incidenza del
mesotelioma ed esposizione media
indica la rilevanza di tutte le
esposizione

$$I_m(t) = K_m \cdot E \cdot (t-t_0)^\beta$$



Latenza

Esposizione media

Potenza cancerogena delle fibre

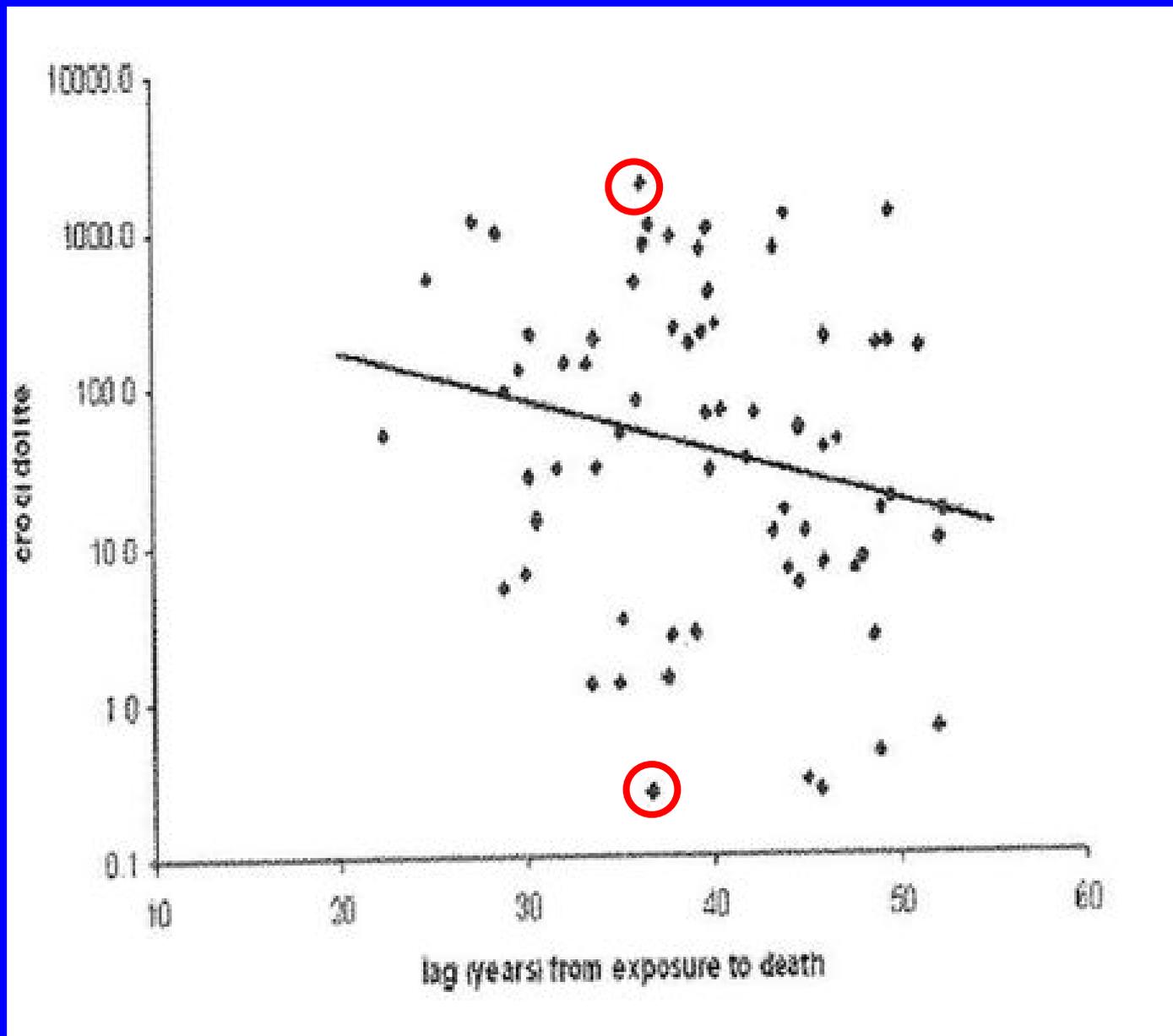
Incidenza di mesotelioma

(da Boffetta 1998)

ERIONITE AND MESOTHELIOMA: the Swedish-Karain-born cohort

- Mesothelioma/deaths x 100: 78%
(villagers still living in Karain: 49 %)
- Age of mesothelioma appearance:
♂ 53 ± 13 y; ♀ 48 ± 11 y (latency)
(similar to the villagers still living in Karain)
- Duration of exposure: ♂ 27 ± 10 y; ♀ 32 ± 11 y
(continuous in villagers still living in Karain)
(Metintas et al 1999)

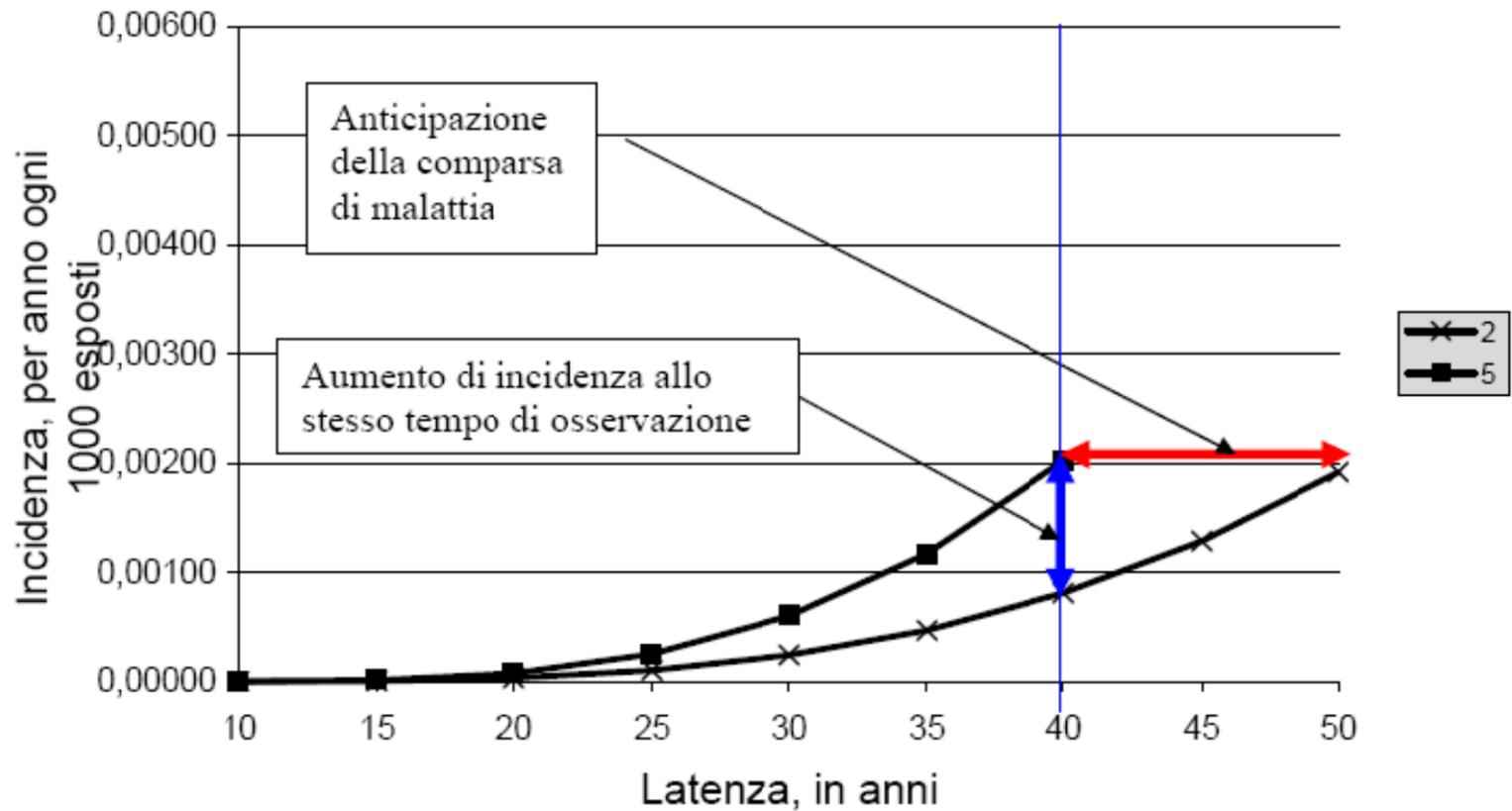
La riduzione dell'incidenza del
mesotelioma al cessare
dell'esposizione è dovuta alla
clearance delle fibre



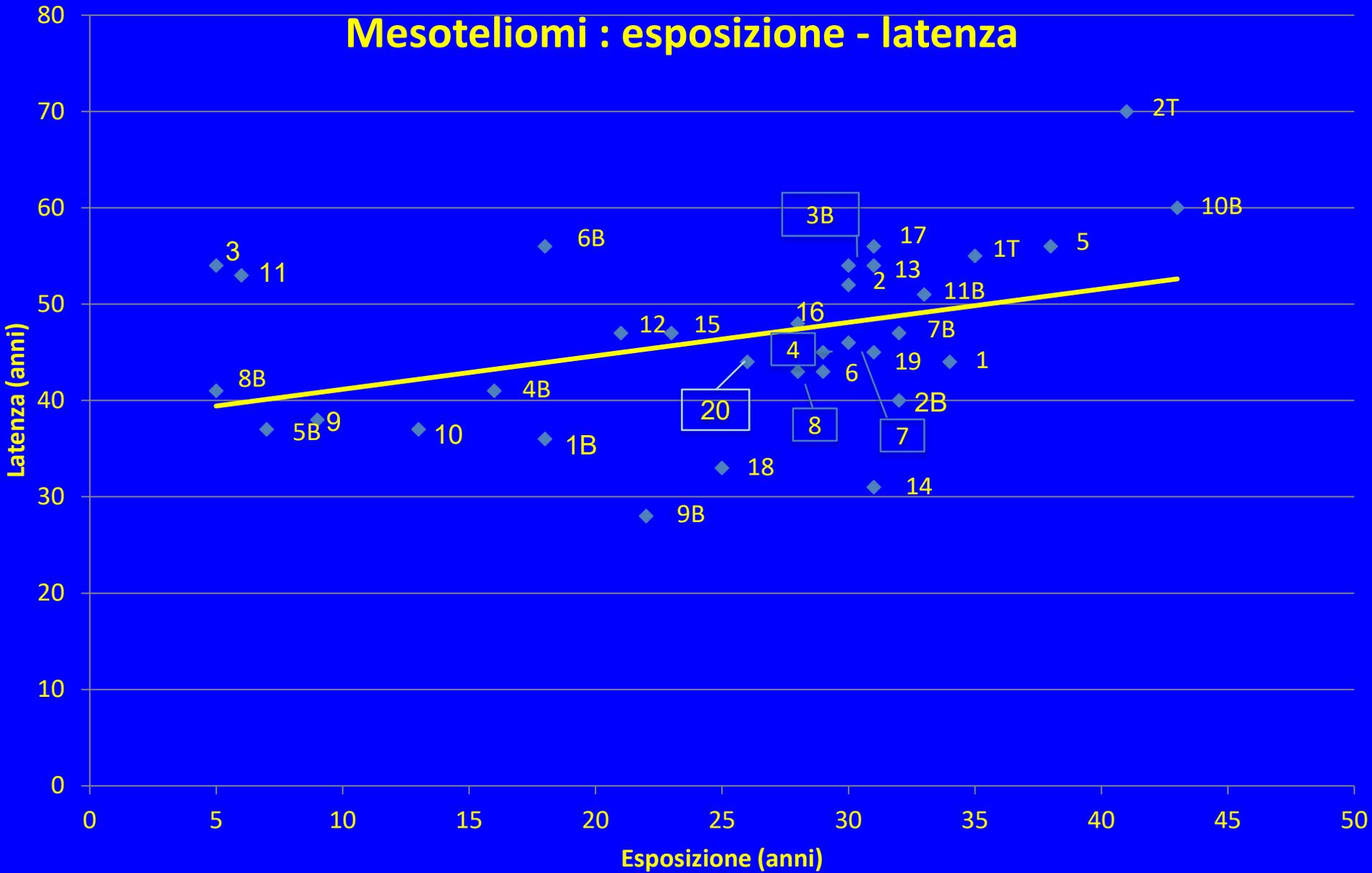
(Berry et al. Inhal Toxicol. 2009)

L'aumento dell'esposizione determina
una anticipazione dell'insorgenza del
mesotelioma

INCIDENZA IN BASE A LATENZA E ESPOSIZIONE
(DUE DIVERSE INTENSITA')



Mesoteliomi : esposizione - latenza



“Tutte le inferenze
epidemiologiche sono
derivate da studi di
popolazione e sono
applicabili esclusivamente a
popolazioni”

(P. Vineis)

“Da quando i matematici
hanno invaso la teoria della
relatività non la capisco più
nemmeno io”

Albert Einstein

Il processo penale pone alcune
domande cui la scienza non può
dare
oggi risposte

Vetus autem illud dictum Catonis
admodum scitum est, qui mirari se
aiebat, quod non rideret haruspex,
haruspicem cum vidisset.

Cicero: de natura deorum

*E' molto spiritoso quel vecchio e famoso detto
di Catone il quale sosteneva di meravigliarsi del
fatto che un aruspice non ridesse quando
trovava sulla sua strada un altro aruspice*