

L'ESPOSIZIONE
ALL'AMIANTO CAUSA
IL MESOTELIOMA?
DOMANDE SCIENTIFICHE
E ANALISI FILOSOFICHE

FEDERICA **RUSSO**



L'esposizione all'amianto causa il mesotelioma?
Domande scientifiche e analisi filosofiche

Does Exposure to Asbestos Cause Mesothelioma?
Scientific Questions and Philosophical Analyses

FEDERICA RUSSO

Docente universitario in filosofia della scienza, Dipartimento di Filosofia, Università di Amsterdam.
E-mail: f.russo@uva.nl

ABSTRACT

L'esposizione all'amianto causa il mesotelioma? Questa domanda ha lungamente interessato epidemiologi e medici, e resta tutt'oggi di grande attualità. Domande come queste sono anche di grande interesse per la filosofia della scienza, in quanto questioni relative alla causalità sono centrali nella riflessione filosofica sul metodo scientifico. In questo contributo l'autrice propone di spiegare perché si può rispondere affermativamente alla domanda in esame. Porta a sostegno di questa tesi non solo una ricostruzione dei contributi scientifici dalla prima metà del Novecento ai giorni nostri, ma anche i recenti sviluppi in filosofia della causalità, e segnatamente l'approccio pluralista del "mosaico causale".

Does exposure to asbestos cause mesothelioma? This question has long occupied epidemiologists and physicians and is still nowadays timely. Questions like this are also of interest to philosophy of science, for causality is central to philosophical thinking about scientific method. In this paper, the author attempts to explain why the abovementioned question can be answer in the affirmative. To support this claim, she reconstructs the scientific production about asbestos and mesothelioma from the first half of the 20th Century to date, and invokes the most recent developments in the philosophy of causality, notably about the pluralistic approach called "causal mosaic".

KEYWORDS

causalità, mosaico causale, mesotelioma, epidemiologia, evidenza scientifica

causality, causal mosaic, mesothelioma, epidemiology, scientific evidence

L'esposizione all'amianto causa il mesotelioma?

Domande scientifiche e analisi filosofiche

FEDERICA RUSSO

1. *Introduzione* – 2. *Esposizione all'amianto e mesotelioma: il punto di vista scientifico* – 2.1. *Ricostruzione storica degli studi scientifici* – 2.2. *La metodologia IARC e la formula di Berry* – 2.3. *Alcune controversie nel dibattito contemporaneo* – 3. *Esposizione all'amianto e mesotelioma: il punto di vista filosofico* – 3.1. *Specificare la domanda* – 3.2. *La riflessione filosofica sulla causalità: il "mosaico causale" come approccio pluralistico* – 3.2.1. *Cause necessarie e sufficienti* – 3.2.2. *Determinismo e causalità* – 3.2.3. *Leggi vs meccanismi* – 3.2.4. *Pluralismo dell'evidenza* – 3.2.5. *Causalità generale e causalità singolare* – 3.2.6. *Controfattuali* – 4. *Una risposta basata sul dibattito scientifico e su quello filosofico* – 4.1. *D1: Che tipo di "causa" è l'esposizione all'amianto?* – 4.2. *D2: Diminuendo l'esposizione all'amianto, diminuisce anche l'insorgere di mesotelioma?* – 4.3. *D3: Se Giovanni non fosse stato esposto all'amianto, avrebbe ugualmente sviluppato il mesotelioma?* – 4.4. *Attribuzione causale: come affrontare il problema della responsabilità penale* – 5. *Conclusione*.

1. *Introduzione*

Tra le domande principali della filosofia c'è il *che cos'è* – il *ti esti* dei Greci, fondatori del pensiero filosofico occidentale. Che cos'è la causalità? Che cos'è una causa? Domande tanto fondamentali quanto diffuse: nel quotidiano, nella scienza, nel diritto. A distinguere la filosofia da altre discipline è il carattere astratto dei suoi concetti. Non voglio solo sapere perché calciando la palla la faccio muovere, voglio sapere che cos'è questo *causare*, in questo ed altri casi. La grande capacità di astrazione di filosofi e filosofe ha però avuto anche la conseguenza di portarli lontani dai problemi che invece sono alla base di domande così fondamentali come "che cos'è la causalità?", "che cos'è la giustizia?", etc.

Cercherò, in questo contributo, di presentare l'approccio più recente alla causalità sviluppato in filosofia della scienza – il "mosaico causale" – partendo da una domanda molto concreta: l'esposizione all'amianto causa il mesotelioma? La domanda è difficile, e per taluni controversa. Ma parto da una domanda concreta al fine di mostrare l'interesse e l'importanza di tornare all'astrazione della filosofia, alla sua capacità di generalizzare e di distinguere. Parto da una domanda concreta perché le *risposte* filosofiche possono essere astratte, ma le domande di partenza non lo sono. Provo a intrecciare la concretezza delle scienze all'astrazione della filosofia con la speranza di fornire un esempio di come si possa instaurare un fruttuoso dialogo interdisciplinare.

Inoltre, parto da una domanda concreta, posta almeno in due ambiti distinti: le scienze e il diritto penale. Proverò a far vedere come una domanda scientifica, anche se formulata con una apparente semplicità, celi grandi complessità che riguardano la metodologia scientifica, e come tali complessità si intreccino con le finezze del ragionamento giuridico. L'obiettivo è, tra gli altri, di presentare una filosofia della causalità che possa aiutare a dirimere queste matasse, almeno in parte. Vale la pena notare, inoltre, che anche se tutto il contributo si impernia sulla controversia relativa all'amianto e al mesotelioma, l'impianto concettuale proposto (segnatamente l'idea del mosaico causale) può essere usato in numerosi altri contesti, di chiaro interesse per il giurista. Basti pensare alle controversie relative alle esposizioni ad altri agenti chimici come pesticidi, scorie radioattive interrate, polveri provenienti da impianti siderurgici, etc. Altri casi potrebbero altresì essere sottoposti a simili analisi, ad esempio casi di omissione in ambito medico o incidenti sul lavoro.

In questo contributo però, mi concentrerò su un esempio, provando a stabilire una metodologia per il ragionamento causale basato sui risultati scientifici e sulla riflessione filosofica. Nel secondo paragrafo ricostruirò la controversia scientifica su amianto e mesotelioma, cercando di stabilire se, e in che misura, la comunità scientifica abbia una posizione di consenso al riguardo. Nel terzo paragrafo presenterò la letteratura filosofica contemporanea sulla causalità, dando particolare rilievo alla posizione pluralista del “mosaico causale”. Infine, nel quarto paragrafo, mi avvarrò degli elementi presentati nei precedenti paragrafi al fine di sviluppare degli argomenti a favore di una risposta positiva: sì, l’esposizione all’amianto causa il mesotelioma.

2. Esposizione all'amianto e mesotelioma: il punto di vista scientifico

2.1. Ricostruzione storica degli studi scientifici

Molte domande scientifiche hanno una formulazione semplice, almeno in apparenza. Per esempio: *l'esposizione all'amianto causa il mesotelioma?* A tali domande vorremmo dare risposte altrettanto semplici: “sì, lo causa” oppure “no, non lo causa”. Domande come queste, tuttavia, celano una grande complessità. Le risposte saranno pertanto anch’esse complesse. Ma ciò non vuol dire che non siano affrontabili. Comincerò con l’analizzare la formulazione della domanda e in seguito prenderò in esame una possibile risposta positiva alla luce di studi scientifici e ricostruzioni storiche della questione.

La nostra domanda parte dal presupposto che conosciamo un effetto – “il mesotelioma” – e ci interroghiamo sulle sue possibili cause. L’inferenza cui siamo interessati va quindi *dagli effetti alle cause* e non viceversa, o per essere più precisi, l’inferenza riguarda la ricostruzione di un eventuale nesso causale tra effetti noti e cause presunte. Che cos’è questo effetto? Il mesotelioma della pleura è un tumore maligno che ha origine nel tessuto che riveste la cavità toracica. Che cos’è questa presunta causa? L’amianto è un minerale naturale. Le sue fibre sono utilizzate in diversi settori, dall’edilizia e costruzione al settore tessile. Il suo vasto uso è dovuto a diverse caratteristiche che lo rendono un materiale versatile: elevata resistenza ad alte temperature, ad agenti chimici, alla trazione, etc. La *fibra* di amianto è però così sottile da essere inalata facilmente, sia nei luoghi di produzione sia dove l’amianto è usato. Sappiamo che la facilità con cui viene inalata non corrisponde ad una facilità di espulsione: la fibra di amianto rimane “intrappolata” nei polmoni. Un effetto dell’esposizione all’amianto era stato individuato e studiato prima che si mettessero in relazione mesotelioma della pleura e amianto: si tratta dell’asbestosi. L’asbestosi è una patologia la cui eziologia, oggi, è nota e non controversa. Un *altro* possibile effetto dell’esposizione all’amianto – il mesotelioma della pleura – è invece oggetto di una complessa controversia scientifica e legale.

Un testo utile a ricostruire la storia degli studi sulla presunta cancerogenicità dell’amianto è di Barry Castleman (CASTLEMAN 2005), consulente ambientale specializzato in questioni relative all’amianto. Si tratta di una ricostruzione fatta con dovizia di particolari, dando spazio *anche* a voci dissonanti. Da questa ricostruzione risulta che già negli anni ’40-’50, e successivamente durante gli anni ’60-’70, la comunità scientifica disponeva di molte prove a favore dell’ipotesi di cancerogenicità dell’amianto. La comunità scientifica aveva già allora raccolto molti *dati osservazionali*. Si trovarono forti correlazioni tra lavoratori esposti all’amianto e sviluppo di tumori polmonari e, in seguito, anche di mesotelioma. Le modalità e i tempi di insorgenza della malattia erano molto simili in tutti i siti di produzione, lavorazione e uso dell’amianto in diverse parti del mondo. La comunità scientifica aveva anche raccolto e analizzato *dati sperimentali*, lavorando su modelli animali già dagli anni ’30 (si veda ad esempio GARDNER, CUMMINGS 1931). Questi studi, tuttavia, non furono largamente diffusi e Castleman documenta al riguardo problemi di conflitti d’interesse di importanti gruppi industriali. Già

all'epoca c'era anche una comprensione piuttosto inequivocabile dal punto di vista dell'anatomopatologia, ovvero dal punto di vista dei possibili meccanismi d'azione dell'amianto.

Castleman conclude la sua dettagliata ricostruzione storica degli studi condotti durante due decenni (1940-1950) con le parole seguenti:

«It remained for epidemiologists not to document the cancer risk but to quantify its extent in asbestos industry, to identify the numerous types of cancer caused by asbestos, and further track the danger across property lines into the community (using rare mesotheliomas as a marker)» (CASTLEMAN 2005, 113).

Quindi, secondo Castleman, già alla fine degli anni '50 la comunità scientifica era in grado di rispondere affermativamente alla domanda se l'amianto causi o meno il mesotelioma. Il rischio andava però quantificato e specificato. La comunità scientifica se ne occupa ancora oggi. Prima di procedere con la discussione di studi recenti, vale la pena menzionare i seguenti lavori. Il primo, apparso nel 1955, a nome dell'eminente epidemiologo britannico Richard Doll (DOLL 1955), segnalava l'occorrenza di cancro polmonare tra i lavoratori della T&N di Rochdale. Uno dei motivi per cui questo studio è una pietra miliare è che mostra come uno studio di coorte condotto in modo rigoroso possa portare all'identificazione di cancerogeni e ad una precisa definizione di causalità (esploreremo nel § 3 la nozione di causalità come “*difference-making*”). Castleman, nel suo monumentale volume sull'amianto, discute a lungo la genesi di quell'articolo, facendo anche notare come le tesi ivi sostenute siano state ammorbidite per via di pressioni dell'industria. Va altresì notato che non si trattò di uno studio isolato. Gli studi sulla mortalità dei medici fumatori inglesi e sul cancro alla vescica negli operai della produzione dei coloranti contribuirono a stabilire una forte base metodologica per lo studio della cancerogenicità dell'amianto (si veda, per i primi: DOLL, BRADFORD HILL 1954 e successivamente DOLL, BRADFORD HILL 1964; DOLL, PETO 1976; per i secondi: CASE, PEARSON 1954; CASE et al. 1954). Altri due studi sono rilevanti per la nostra discussione: WAGNER et al. 1960 e SELIKOFF et al. 1964. Questi studi mettono in relazione il mesotelioma *direttamente* con l'esposizione all'amianto. In entrambi i casi si tratta di morti per malattie occupazionali, per le quali vennero disposte delle autopsie che comprovarono la presenza di tumori maligni della pleura. La precisa composizione della coorte lasciava poco spazio ad interpretazioni: i casi di mesotelioma provenivano dall'esposizione all'amianto in specifici luoghi di lavoro. Gli studi ora menzionati sono rappresentativi di una metodologia epidemiologica solida: una rigorosa analisi di una specifica coorte può portare ad identificare possibili cause. Tali conclusioni sono anche supportate da argomenti che chiamano in causa i meccanismi di azione. WAGNER et al. (1960), ad esempio, argomentano a favore della cancerogenicità dell'amianto basandosi su dettagliate descrizioni di risultati di esami istologici.

2.2. La metodologia IARC e la formula di Berry

Possiamo ora riprendere la discussione da dove l'avevamo lasciata: come si quantifica e specifica il rischio di sviluppare il mesotelioma una volta esposti all'amianto? La questione è innanzitutto metodologica. In ambito oncologico, le monografie pubblicate dall'*International Agency for Research on Cancer* (IARC) costituiscono la sistematizzazione più completa e aggiornata delle conoscenze in materia di cancerogenicità di varie sostanze. La metodologia usata per la preparazione di queste monografie è presentata nel “preambolo”. Le monografie dello IARC sono preparate da un gruppo di esperti indipendenti che passano in rassegna la letteratura esistente al fine di categorizzare gli agenti: cancerogeni, potenzialmente tali, o non cancerogeni. I gruppi di esperti esaminano diversi tipi di studi:

- a) evidenze per la cancerogenicità negli esseri umani;
- b) evidenze per la cancerogenicità negli animali da laboratorio;
- c) considerazioni meccanicistiche e altri dati rilevanti (esistenza di meccanismi bio-chimici e loro funzionamento).

Il preambolo dello IARC è accessibile *online* ed è periodicamente aggiornato. La metodologia dello IARC è largamente accettata all'interno della comunità scientifica, anche se alcune note critiche hanno animato il dibattito recente (si veda ad esempio BOFFETTA et al. 2008; BOFFETTA et al. 2009; BOFFETTA 2009; CLAPP, KRIEBEL 2009; COGLIANO, STRAIF 2010; CROSIGNANI 2009; MCLAUGHLIN et al. 2010; VINEIS 2009). Un punto cruciale emerso in questo dibattito è se, e in che misura, uno studio epidemiologico possa stabilire con (sufficiente) certezza la cancerogenicità di un dato agente. Limiterò la discussione ai suoi aspetti metodologici, lasciando invece da parte eventuali questioni socio-politiche relative, ad esempio, a conflitti d'interesse dell'una o dell'altra parte del dibattito.

Come accennato in precedenza, gli studi di Doll degli anni '50 hanno sancito l'inizio di una metodologia rigorosa nell'epidemiologia. Nel preambolo dello IARC, studi epidemiologici di questo tipo sono analizzati *anche* prendendo in esame studi sperimentali e studi sui meccanismi di azione di agenti bio-chimici. Nel § 3 introdurremo l'idea del "pluralismo dell'evidenza", una posizione filosofica secondo cui si può stabilire un nesso causale combinando evidenze statistiche ed evidenze dei meccanismi d'azione. Il pluralismo dell'evidenza è stato formulato originariamente dai filosofi della scienza Russo e Williamson (RUSSO, WILLIAMSON 2007), successivamente ampliato da Russo e Williamson (RUSSO, WILLIAMSON 2011) i quali hanno argomentato che il pluralismo dell'evidenza ben si accorda con le linee guida formulate da Sir Bradford Hill (BRADFORD HILL 1965): stabilire un nesso causale non è questione di trovare *la* causa adottando *un* metodo di analisi; si tratta invece di mettere insieme diversi elementi – le evidenze – prodotti dall'epidemiologia, biologia, e da qualunque altra disciplina si occupi di un dato problema medico (discuterò ulteriormente il punto di vista di Bradford Hill nel § 4). La metodologia IARC è stata analizzata in diversi studi filosofici come esempio virtuoso di metodologia scientifica solida. A sua volta, i metodologi dello IARC hanno aperto un dialogo con la comunità dei filosofi della scienza al fine di rafforzare e migliorare ulteriormente la loro metodologia, facendo tesoro anche della riflessione filosofica sulla causalità che presenteremo nel § 3.

Nel caso specifico qui in esame, la monografia 100C, pubblicata nel 2012, passa in rassegna gli studi esistenti riguardo diversi agenti chimici, tra cui la fibra di amianto (IARC 2012). Tutti i documenti sono accessibili *online*. Il gruppo di esperti conclude che l'amianto è cancerogeno per gli esseri umani. In particolare, l'amianto provoca i seguenti tipi di cancro: ai polmoni, mesotelioma, alle ovaie, al colon, alla laringe, alla faringe, allo stomaco.

Non ci è possibile, in questa sede, ripercorrere e analizzare tutti gli studi presi in considerazione dagli esperti dello IARC. Vale la pena però soffermarsi su alcuni studi, al fine di capire come si formi una valutazione epidemiologica globale dell'esposizione ad un agente.

In primo luogo servono *dati descrittivi*, raccolti soprattutto attraverso i registri nazionali dei tumori, istituiti in molti paesi. Per l'Italia, si veda il quinto rapporto del registro nazionale dei mesoteliomi, che discute in dettaglio i dati raccolti riguardo il mesotelioma e altri tumori professionali (MARINACCIO et al. 2015). Il rapporto è accessibile *online*. Alle pagine 21-24 si trova una sintesi e interpretazione dei dati raccolti riguardo l'esposizione all'amianto e il mesotelioma. È interessante la chiosa degli autori, che enfatizza l'importanza e il ruolo dell'epidemiologia nello stabilire nessi causali, nel fornire una "mappatura" dell'esposizione corrente e nell'anticiparne le tendenze:

«Il bando dell'amianto risalente al 1992 e la lunga latenza della malattia inducono a ritenere che le conseguenze in termini di sanità pubblica del massiccio utilizzo del materiale nel nostro paese non

possano considerarsi esaurite. Tuttavia non può essere considerato scontato il ruolo della sorveglianza epidemiologica per la prevenzione primaria, che è in relazione con la possibilità di occasioni di esposizione ancora in atto. Oggi sono certamente cessate tutte le attività che comportano l'uso diretto (come materia prima) di amianto, ma rimane la presenza del materiale sia in ambiente di lavoro (soprattutto laddove è stato utilizzato per la coibentazione e non rimosso) sia in ambiente di vita (manufatti, rifiuti, edilizia residenziale). L'epidemiologia delle malattie asbesto-correlate (e in qualche caso l'attività dei registri dei mesoteliomi) ha portato alla luce situazioni di contaminazione che né le attività di censimento dei siti a rischio né il monitoraggio corrente degli eventi patologici, aveva evidenziato. Tali circostanze di esposizione sono state identificate in soggetti addetti ad attività economiche non tradizionalmente associate a questo materiale e comunque dove esso non risultava fra le materie prime d'uso, ma la sua presenza poteva (e può) essere misconosciuta».

Studi più specifici hanno investigato la *distribuzione spaziale* del mesotelioma (altresì menzionata nel Quinto Rapporto). Il dato rilevante è che questa *distribuzione* segue, di fatto, quella delle attività industriali: la grande maggioranza, se non quasi totalità, dei mesoteliomi si riscontra nei siti in cui viene utilizzato l'amianto (MARINACCIO et al. 2012; CORFIATI et al. 2015). La distribuzione, inoltre, non è solo spaziale, ma anche *temporale*. In altre parole, recrudescenze o diminuzioni di mesotelioma si riscontrano proprio in concomitanza dell'installazione o dello smantellamento di siti industriali che lavorano l'amianto (WEILL et al. 2004; MARINACCIO et al. 2005; JI et al. 2016; SOEBERG et al. 2016).

Questa “mappatura” del mesotelioma è fortemente corroborata da numerosi *studi analitici*. Tali studi esaminano in dettaglio i gruppi esposti a vari tipi di attività industriali oppure popolazioni con alti tassi di mesotelioma. Numerosi studi hanno esaminato la relazione tra esposizione all'amianto e mesotelioma da vari punti di vista. Per esempio, studiando separatamente lavoratori esposti all'amianto in settori industriali differenti o la popolazione residente in luoghi in cui erano sviluppate lavorazioni dell'amianto, in diversi paesi. Ad esempio, il rapporto della *Second Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma* ha esaminato gli studi allora disponibili sulla relazione esposizione-risposta (PINTO et al. 2013). Da allora, ulteriori studi sono stati condotti.

La scienza contemporanea è caratterizzata da una iperspecializzazione (anche all'interno di una stessa disciplina, come ad esempio l'epidemiologia), dall'accesso a quantità sempre maggiore di dati, e da una produzione scientifica imponente. Ne segue la necessità di sistematizzare le conoscenze prodotte a un dato momento. La comunità scientifica si occupa anche di questo, al fine di offrire strumenti fruibili al fine di prendere decisioni in ambito clinico o di salute pubblica. Così, diversi documenti di sintesi sono stati prodotti. Ad esempio, per il governo inglese (DOLL, PETO 1985), per il Congresso USA (HEALTH EFFECTS INSTITUTE 1991), o per il senato francese (INSERM 1997). Documenti di consenso per la diagnosi e attribuzione sono stati anche elaborati alla Conferenza di Helsinki 1997 e 2014 (TOSSAVAINEN et al. 1997; WOLFF et al. 2015). In Italia, la II e III *Consensus Conference* sul mesotelioma della pleura hanno altresì svolto una importante attività di sintesi (si veda al riguardo PINTO et al. 2013; MAGNANI et al. 2013; MAGNANI et al. 2015).

La lunga produzione scientifica, cui abbiamo potuto solo accennare, punta nella direzione di una risposta affermativa alla domanda *l'esposizione all'amianto causa il mesotelioma?* Non solo la risposta sembra essere affermativa, ma alcuni studi hanno proposto una precisa quantificazione della relazione tra esposizione all'amianto e mesotelioma. Si tratta della “formula di Berry”, statistico statunitense di chiara fama. Si tratta di una formula che stabilisce una relazione quantitativa tra l'esposizione ad una sostanza e l'aumento del tasso di mortalità in un tempo anche molto lontano dall'esposizione (BERRY 2007). La formula, come lo stesso Berry spiega, si basa su dati di *popolazioni* e pertanto non è scontato applicare la formula nel caso di uno specifico individuo affetto da mesotelioma. Berry sostiene che l'unico modo per rendere il problema

trattabile (statisticamente) è di considerare un individuo come un “membro medio” del gruppo. Ritourneremo sulla sua interpretazione nel § 4.

Fino a questo momento abbiamo considerato principalmente studi epidemiologici e fatto riferimento ai meccanismi di azione solo occasionalmente. Andrebbe ricostruita, in modo parallelo, la storia degli studi sui meccanismi di azione, ma già a questo punto è facile immaginare che gli studi epidemiologici e biologici su amianto e mesotelioma si siano intrecciati più volte, e continuino a farlo. In questa sede menziono solo alcuni elementi sui meccanismi di azione, con una predilezione per la produzione scientifica più recente (BARRETT et al. 1989; SPUGNINI et al. 2006; QI et al. 2013; NAPOLITANO et al. 2016). Si tratta di un punto importante in quanto l'integrazione dei risultati di studi epidemiologici e sui meccanismi di azione sarà di rilievo nei seguenti paragrafi. Così come la correlazione tra esposizione ad amianto e mesotelioma ha diverse sfaccettature, che si riflettono nei diversi approcci epidemiologici (dati descrittivi, distribuzione spaziale, occupazionale, etc.), anche i meccanismi di azione necessitano di studi a diversi livelli e da diversi punti di vista. Capire come l'amianto induca lo sviluppo del mesotelioma richiede di individuare specifici processi biologici, chimici, genetici. A causare il mesotelioma non è semplicemente l'amianto ma *fibre* di amianto, di una certa dimensione, e che interagiscono con i tessuti in un certo modo e per un certo tempo, etc. In generale, in ambito medico la comprensione dei meccanismi di azione si è via via affinata includendo studi specifici a livello molecolare e genetico. Nel seguito dell'articolo, e ove opportuno, proverò anche a problematizzare quale livello di dettaglio del meccanismo d'azione si debba considerare, al fine di tirare delle conclusioni sull'eziologia del mesotelioma.

Per riassumere, anche da un esame piuttosto veloce della produzione scientifica dalle prime decenni del 1900 a oggi, sembra emergere un consenso della comunità scientifica riguardo la cancerogenicità dell'amianto. La storia della scienza, però, ci insegna che la conoscenza non è mai stabilita in blocco e che il dissenso è fondamentale per continuare ad alimentare la comprensione dei fenomeni cui ci interessiamo. Anche se, in retrospettiva, è ragionevole affermare che già alla metà del secolo scorso avevamo sufficienti elementi per rispondere positivamente alla domanda, esistevano delle voci *dissonanti*, che Castleman invero documenta, specialmente in relazione al miliare articolo di Doll del 1955. Così è anche oggi.

2.3. Alcune controversie nel dibattito contemporaneo

Menzioniamo alcune controversie su aspetti scientifici e che hanno particolare rilevanza in ambito legale.

Nei contributi di La Vecchia e Boffetta (LA VECCHIA, BOFFETTA 2012) e di Zocchetti (ZOCCHETTI 2013) non si mette in discussione in assoluto il nesso causale tra esposizione all'amianto e mesotelioma, ma alcuni aspetti molto specifici: il momento in cui l'esposizione è cominciata e il ruolo cumulativo dell'esposizione. Secondo questi contributi, non è per niente consolidato che l'esposizione cumulativa sia determinante. Invece, contano di più le prime esposizioni. Se ciò fosse vero, la conseguenza sul piano legale sarebbe ovvia. Supponiamo di interrogarci sulla storia di esposizione di Giorgio, esposto all'amianto in diversi momenti della sua vita lavorativa. I dirigenti di industrie in cui Giorgio ha lavorato, diciamo, trent'anni addietro potrebbero essere, in linea di principio, responsabili (ma prescritti per via del lasso di tempo trascorso) e i dirigenti di industrie in cui Giorgio ha lavorato successivamente potrebbero non essere responsabili, in quanto le esposizioni successive non sono rilevanti. La questione può essere affrontata guardando agli aspetti formali e metodologici alla base di questa congettura, oppure cercando di capire il consenso corrente riguardo il fenomeno di cancerogenesi.

In primo luogo, gli articoli a sostegno di questa congettura (contano solo le prime esposizioni, non l'esposizione cumulativa) sono stati criticati, ad esempio da TERRACINI et al. 2014, sostenendo che la selezione degli studi presi in considerazione era limitata e non teneva conto di

una considerevole letteratura esistente atta a mostrare che, invece, l'esposizione continuativa ha un effetto sul rischio di mesotelioma. In secondo luogo, documenti di sintesi hanno ripetutamente affermato il ruolo dell'esposizione cumulativa, ad esempio come stabilito dalla *Second Italian Consensus Conference* (Magnani et al. 2013) e dalla *Third Italian Consensus Conference* (Magnani et al. 2015) che peraltro conferma la validità dell'esposizione cumulativa come misura riassuntiva dell'esposizione all'asbesto.

Se l'esposizione cumulativa risulta globalmente confermata, un altro aspetto rimane controverso. Si tratta del cosiddetto "effetto acceleratore", menzionato non tanto nella produzione scientifica, quanto in quella legale. La domanda che ci si è posti in sede legale è se, posto che un evento abbia dato avvio al processo di cancerogenesi, esistano *altre* esposizioni successive che la "accelerino". La domanda, in altre parole, è se in *assenza* di specifiche esposizioni, il processo di cancerogenesi in un particolare individuo, diciamo Giorgio, avrebbe avuto un decorso molto più lento, o addirittura non avrebbe portato al sopravvenire del mesotelioma. Tornerò nel seguito del contributo (segnatamente nel § 4) sulla questione se e come si possano fare inferenze riguardo il singolo caso a partire da considerazioni di tipo epidemiologico. Mi soffermo invece qui sulla posizione dell'epidemiologia riguardo la presunta esistenza di un tale effetto detto "acceleratore".

L'idea che esista un effetto acceleratore sembra riposare sull'ipotesi che il processo di cancerogenesi sia semplice e lineare: individuata una causa e stabilito il suo ruolo iniziatore, il processo segue un percorso lineare e prevedibile per cui, potendo evitare delle tappe intermedie, se ne può rallentare il decorso globale. Questo ragionamento, tuttavia, male si accorda con la teoria multistadio della cancerogenesi, secondo cui lo sviluppo del tumore avviene sì per stadi cronologicamente successivi, ma il cui esatto ordine non può essere stabilito, né in generale, né nel singolo caso. Questo perché il fenomeno di cancerogenesi è altamente complesso e può variare sia a seconda del tipo di tumore sia a seconda dell'evoluzione individuale. Le ragioni per cui il tumore evolve con dei tempi e modi non fissi ha a che fare con la complessità di interazioni e processi a livello biologico, che possono avvenire anche a distanza di anni o decenni, e con la diversità e intensità di esposizioni cui un individuo è sottoposto. I meccanismi coinvolti sono molteplici e riguardano sia il permanere delle fibre di amianto nei tessuti per anni o perfino decenni sia la translocazione da un organo ad un altro. La congettura che esista un effetto acceleratore riposa inoltre sull'ipotesi che, una volta iniziato, il processo di cancerogenesi evolva in modo autonomo. Tuttavia, questa ipotesi male si accorda con i dati molto chiari che si hanno riguardo l'esposizione cumulativa: si è osservato empiricamente che il rischio di mesotelioma cresce all'aumentare dell'esposizione cumulativa all'amianto, senza un limite – un aspetto questo che sia la seconda sia la terza *Consensus Conference* hanno trattato con chiarezza (MAGNANI et al. 2013; MAGNANI et al. 2015).

La pretesa di poter individuare *un evento* iniziatore, così come successivi e presunti *specifici* eventi acceleratori, non fa parte dell'insieme di domande plausibili o legittime che l'epidemiologia, e probabilmente anche la biologia molecolare, si pone e sui cui basare degli interventi a livello di prevenzione e salute pubblica (si veda al riguardo VINEIS, WILD 2014, ad esempio). Un motivo ha a che fare con la complessità dei processi e meccanismi coinvolti. È indicativo, in questo senso, che oggi si cerchi di individuare delle *caratteristiche tipiche* dei vari processi di cancerogenesi, invece di descrivere un processo lineare. SMITH et al. 2015, ad esempio, riassume i risultati di gruppi di lavoro tenutisi allo IARC e in cui i ricercatori hanno passato in rassegna la letteratura che studia i meccanismi biologici di cancerogenesi. Un altro motivo ha a che fare con l'ambito di applicazione degli studi e risultati in ambito epidemiologico: l'interesse è comprendere delle tendenze e meccanismi *a livello della popolazione*. È chiaro che tali conoscenze di tipo generico informino la medicina che si occupa di curare *individui*. Tuttavia, pensare di poter tracciare a ritroso ogni meccanismo individuale che ha portato allo sviluppo del mesotelioma

esula dalle competenze e possibilità della scienza più avanzata. Come anticipato, torneremo sulla questione dell'inferenza al caso singolo nel § 4.

Un secondo esempio di controversia è stato generato dallo studio di FERRANTE et al. 2016a, cui sono seguite diverse risposte (BOFFETTA 2016; FERRANTE et al. 2016a; FERRANTE et al. 2016b; FERRANTE et al. 2017). I lavori di Ferrante et al. si inseriscono in una lunga serie di studi sull'esposizione all'amianto e mesotelioma. Questo studio caso-controllo mira a quantificare aspetti dell'esposizione all'amianto, e in particolare l'esposizione cumulativa, in contesti occupazionali, ambientali e domestici. Secondo gli autori, lo studio ottiene dei risultati utili a quantificare un maggiore rischio di mesotelioma anche in soggetti esposti per vie *non-occupazionali*. Inoltre, lo studio permette di identificare il rischio residuo in seguito alla cessazione dell'uso industriale dell'amianto. Questo studio è stato contestato su questioni metodologiche molto sottili, come ad esempio il fatto che non fossero stati forniti sufficienti dettagli riguardo i metodi di estimazione dell'esposizione, oppure la difficoltà nel riprodurre le analisi. Gli autori, a seguito di due tornate di critiche, hanno prodotto un'ulteriore analisi che ha confermato i risultati del lavoro originario. Controversie come queste ci mostrano come la metodologia delle scienze coinvolte (dall'epidemiologia alla biologia molecolare), nonostante aderisca ai capisaldi della scienza moderna, può essere oggetto di divergenze da parte degli stessi esponenti della comunità scientifica.

Che cosa possiamo imparare da questo tipo di controversie? Un elemento che sembra emergere da questi contributi è che non viene messo in discussione il nesso causale tra amianto e mesotelioma. Piuttosto, ad essere messi sotto inchiesta sono aspetti *molto specifici* di questo nesso. Ammesso che sia possibile dirimere certe questioni, l'utilità di tante specificazioni dipende dalla domanda *precisa* che viene posta. Se la domanda posta è "l'esposizione all'amianto causa il mesotelioma?", anche contributi critici come quelli sopramenzionati non sembrano spostare l'ago della bilancia in modo significativo, o per lo meno non sembrano ribaltare il giudizio globale cui la maggior parte della comunità scientifica sembra convergere: *sì, l'esposizione all'amianto causa il mesotelioma*.

Resta quindi da capire quale sia l'interesse di rispondere a delle domande ad un tale livello di dettaglio, per esempio: le prime esposizioni sono più o meno importanti dell'esposizione cumulativa? Oppure: sono le fibre di amianto sottili o quelle ultrasottili ad "intrappolarsi" nei polmoni? Da un punto di vista scientifico, queste domande continuano a contribuire alla nostra comprensione del fenomeno: come, quando, in che condizioni l'amianto causa il mesotelioma. È plausibile pensare che una migliore comprensione porti, in futuro, ad una migliore prevenzione. Da un punto di vista filosofico, aspetti così specifici altro non fanno che confermare ulteriormente la posizione pluralista della causalità, che esporremo nel prossimo paragrafo.

Vi è tuttavia almeno un altro punto di vista da considerare: quello della *responsabilità morale e/o penale* di aver esposto degli individui ad una sostanza pericolosa come l'amianto. Una discussione dettagliata e competente di quest'ultimo va ben al di là dagli scopi di questo lavoro. Ritorniamo però sulla questione nel seguito dell'articolo per provare a impostare un dialogo interdisciplinare per affrontare tale questione. In particolare, a conclusione del § 4, proverò a suggerire che alcune risposte poste dalla questione legale devono essere affrontate includendo in modo esplicito dei principi etici come il principio di precauzione.

3. Esposizione all'amianto e mesotelioma: il punto di vista filosofico

Cominceremo questa analisi filosofica cercando di dettagliare i diversi significati della nostra domanda di partenza. In seguito presenteremo in modo mirato il dibattito contemporaneo sulla causalità. Successivamente, nel § 4, proveremo a rispondere alla nostra domanda a partire dal dibattito scientifico e filosofico.

3.1. Specificare la domanda

Abbiamo aperto questo saggio chiedendoci se l'esposizione all'amianto causi il mesotelioma. Nel paragrafo precedente abbiamo passato in rassegna la risposta data dalla comunità scientifica: un accenno alla ricostruzione storica di Castelman, una breve rassegna di vari tipi di studi epidemiologici, e alcuni punti tuttora controversi nel dibattito.

Abbiamo precedentemente notato che la domanda scientifica è stata formulata come ricerca di cause presunte di un effetto noto, invece di ricerca di effetti possibili di cause note. È utile, per la nostra analisi filosofica, distinguere anche altri significati, sottintesi nella formulazione più generale della domanda di partenza:

- L'esposizione all'amianto è *causa necessaria e/o sufficiente* del mesotelioma? In altre parole: quale ruolo ha l'esposizione all'amianto per lo sviluppo successivo della malattia?
- La relazione (causale) tra esposizione all'amianto e mesotelioma ha lo stesso statuto di una legge fisica?
- La relazione causale tra esposizione all'amianto e mesotelioma vale per qualunque individuo esposto?
- È corretto inferire che se la popolazione non fosse stata esposta all'amianto i tassi di mesotelioma sarebbero inferiori? E, nel caso, ciò sarebbe vero per *ogni* individuo esposto?
- Qual è il meccanismo biologico per cui l'amianto causa il mesotelioma? È possibile intervenire su tale meccanismo? Come?

Queste domande, così come altre, sono implicitamente contenute nella domanda generale sulla cancerogenicità dell'amianto. Questa è un'osservazione importante in quanto indica che, scientificamente e filosoficamente, non stiamo lavorando con un'unica definizione di causalità, né con un insieme fisso di condizioni o requisiti per stabilire se C causi E. Questa complessità nel porre domande di tipo causale è stata rilevata nel dibattito filosofico degli ultimi quindici-venti anni. In seguito proveremo a presentare tale dibattito, in modo da poterne utilizzare gli strumenti concettuali al fine di completare la nostra analisi filosofica.

3.2. La riflessione filosofica sulla causalità: il "mosaico causale" come approccio pluralistico

La causalità costituisce uno dei grandi temi della filosofia, dal pensiero antico al contemporaneo, dal pensiero orientale a quello occidentale, dalla trattazione scientifica a quella più prettamente teoretica. Ripercorrerne le tracce in dettaglio è pertanto un'impresa concettuale che va ben di là degli scopi di questo contributo. Ci accontenteremo invece di tracciare gli sviluppi più recenti del dibattito, segnatamente la visione pluralista del "mosaico causale", e a ritroso, le trattazioni principali. Nel prossimo paragrafo, invece, ci soffermeremo sui concetti in gioco nell'ambito della discussione sul nesso causale tra esposizione all'amianto e mesotelioma.

Cominciamo dalla fine: ad oggi non c'è una trattazione della causalità che ne catturi tutti i significati, dal contesto del linguaggio ordinario ai contesti di specifiche discipline, e nemmeno all'interno di una stessa disciplina scientifica. Ciò che s'intende con causalità, o con l'enunciato "C causa E", dipende dal contesto, dall'apparato teorico o sperimentale usato, dai dati e modelli usati, etc. Non c'è, in altre parole, *una sola* teoria della causalità che riesca a rendere conto di proposizioni causali tanto diverse quanto, ad esempio:

- (i) Se avessi sentito la sveglia non avrei perso il treno.
- (ii) La mutazione del gene p53 è associata allo sviluppo del tumore.
- (iii) Le disuguaglianze socio-economiche sono tra le cause dell'emarginazione sociale.

(iv) Appropriati interventi di salute pubblica ridurrebbero l'esposizione al fumo di sigaretta ed eviterebbero l'insorgere di malattie respiratorie e tumori.

Anche all'interno di uno stesso ambito, le domande causali possono essere molto diverse tra loro. Consideriamo il caso in esame, la presunta cancerogenicità dell'amianto:

- (i) Se non avessi lavorato in quella fabbrica di amianto, non mi sarei ammalato di mesotelioma.
- (ii) Il marcatore *hyperacetylated* HMGB1 è associato allo sviluppo del mesotelioma.
- (iii) L'ambiente di lavoro e la vicinanza a siti industriali per la lavorazione dell'amianto fanno parte dell'esposizione all'amianto.
- (iv) Appropriate protezioni sul posto di lavoro ridurrebbero l'esposizione all'amianto ed eviterebbero l'insorgere del mesotelioma.

Alla luce di tanta diversità, le filosofe della scienza Illari e Russo (ILLARI, RUSSO 2014) hanno proposto di adottare un approccio *pluralista* alla causalità. Vediamo in breve di che cosa si tratta.

L'idea è di abbandonare la ricerca di una definizione che, essa sola, restituisca un significato unico al concetto di causalità o causa. Questo implica cercare di capire quali rapporti vi siano tra i diversi concetti in gioco. Illari e Russo hanno inventariato, nel dibattito contemporaneo, una ventina di approcci, concetti, nozioni. Il problema che si pone, pertanto, è di trovare una logica, una *ratio*, per descrivere questi rapporti. Per esempio, che rapporto c'è tra causalità e spiegazione? O tra causalità e predizione? Vengono quindi distinte due classi di domande: da un lato le domande *filosofiche* riguardo la causalità e dall'altro le domande *scientifiche*. La distinzione è di ordine concettuale. Nella pratica scientifica, invece, queste domande sono costantemente intrecciate. È però un esercizio concettuale che può aiutare a fugare equivoci o, ancor peggio, errori di interpretazione, come proveremo a mostrare nel prossimo paragrafo.

Tra le domande filosofiche, Illari e Russo distinguono le seguenti:

- Metafisica e ontologia: Che tipo di relazione è la causalità? Che tipo di "oggetti" sono le cause e gli effetti?
- Epistemologia: Come si "costruisce" la conoscenza causale? Quali concetti guidano il ragionamento causale?
- Semantica: Che cosa significa l'enunciato "C causa E"? Il significato è costante o cambia secondo il contesto (scientifico e non)?
- Metodologia: Quali metodi (scientifici) ci permettono di fare inferenze causali affidabili? Esiste un metodo unico, oppure i metodi vanno adattati al contesto scientifico?
- Uso: Come si può (o deve), usare la conoscenza (o mancanza di conoscenza) in contesti decisionali o di "*policy-making*"?

Tra le domande scientifiche troviamo:

- Inferenza: C causa E? In che misura?
- Predizione: Che cosa ci si deve aspettare in caso C occorra? E se non occorre?
- Controllo: Quali fattori vanno controllati (statisticamente o sperimentalmente) per stabilire se C causa E? Intervenire su C produrrà un cambiamento su E? In che misura?
- Spiegazione: In che modo C causa o previene E?
- Ragionamento causale: Quali considerazioni, concetti, argomenti sono utilizzati per stabilire se, come, e in che misura C causa E?

Con questa premessa le filosofe presentano e discutono i vari approcci, indicando quali domande filosofiche e quali domande scientifiche siano affrontate, nella letteratura esistente, con più o

meno successo. Ne esce, secondo Illari e Russo, un *mosaico* in cui ogni concetto o nozione ha un ruolo specifico, proprio come un tassello da mettere al posto giusto. L'immagine – la teoria causale – risulta visibile, identificabile, solo quando tutti i tasselli (o la maggior parte di essi) sono correttamente posizionati. Questo approccio pluralista ha, in effetti, un forte sapore pragmatico; tuttavia, ad oggi, connessioni esplicite con il pragmatismo, ad esempio di John Dewey, non sono state ancora sviluppate. Il mosaico causale ha anche importanti punti di contatto con la teoria dell'evidenza come “*cruciverba*” sviluppata dalla filosofa Susan Haack (HAACK 2015), e ripresa nella letteratura giuridica italiana ad esempio da Gaetano Carlizzi (CARLIZZI 2016).

Così, per esempio, per dare conto di proposizioni causali come la (i), l'approccio controfattuale è senz'altro utile: per sapere se (i) è vero dobbiamo poter immaginare una situazione in cui l'unica cosa che cambia è che ho sentito la sveglia, o che non ho lavorato in un'industria di amianto. Se, quindi, in questo “mondo possibile” prendo il treno, allora posso affermare che il non aver sentito la sveglia ha, di fatto, causato la perdita del treno. La teoria controfattuale più famosa è quella del filosofo e logico David Lewis (LEWIS 1973; LEWIS 1983) che, nonostante le numerose obiezioni ricevute, rispecchia il ragionamento fatto in diversi ambiti, tanto scientifici quanto ordinari. Questo approccio, però, si basa su un'assunzione forte: che il fattore in questione sia l'unico rilevante. Sappiamo invece che, in molti contesti medici, la causalità è multifattoriale, non monofattoriale.

Proposizioni causali come la (ii) richiedono uso di diversi concetti, segnatamente di “associazione statistica” e di “meccanismo” (biologico). Proposizioni come la (ii) hanno infatti bisogno di supporto di prove (*evidence*) che vengono dall'epidemiologia e dalla bio-medicina. L'epidemiologia stabilisce tipicamente risultati statistici; ad esempio in una popolazione data, avere una mutazione di p53 aumenta la probabilità d'insorgenza del tumore. Si dice, in casi come questi, che p53 è un *difference-maker* – un differenziante. Tuttavia, per stabilire il carattere causale di (ii), abbiamo bisogno *anche* di prove che riguardino il meccanismo biologico per cui la mutazione di p53 porta al tumore; queste evidenze sono tipicamente ricercate in diverse branche della biologia. Dobbiamo, cioè, stabilire *che* una causa è un differenziante e spiegare *come* una certa causa *produca* l'effetto. La combinazione di tipi di prove (*evidence*) diverse fa parte di un approccio largamente accettato in bio-medicina ed epidemiologia: le *Hill's guidelines*, cui abbiamo già accennato (BRADFORD HILL 1965). Come già menzionato nel § 2, Russo e Williamson (RUSSO, WILLIAMSON 2011) hanno ripreso l'approccio di Bradford Hill mostrando come i suoi nove punti di vista mirino a stabilire la componente “*difference-making*” oppure quelle della “produzione”. Vale la pena notare che, per Bradford Hill, i nove punti non sono condizioni necessarie e/o sufficienti; si tratta invece di capire come combinare le evidenze che riguardano diversi punti. Questa è precisamente l'idea alla base del “pluralismo dell'evidenza”, anch'esso menzionato precedentemente. Ritornerò sulla questione ulteriormente nel § 4.

Le proposizioni (iii) e (iv) non introducono nuove idee ma aggiungono complessità alla trattazione. Per esempio, come si fa ad identificare un meccanismo, sia esso bio-chimico o socio-economico? Eccezione fatta per la meccanica classica e qualche relazione particolarmente stabile nel mondo biologico, le scienze hanno abbandonato da lungo tempo la ricerca di leggi di natura universali e necessarie. Gran parte delle spiegazioni di fenomeni biologici o sociali si basa sul concetto di *meccanismo*, non di legge. Non è quindi sorprendente che una buona parte della riflessione filosofica si sia interessata al concetto di meccanismo e alla sua relazione con il concetto di causalità.

La proposizione (iv) riprende la difficoltà già emersa con la proposizione (i), ovvero: può l'assenza di qualcosa causare qualcosa d'altro? La questione può risultare spinosa dal punto di vista ontologico, se esigiamo che un processo causale abbia sempre una controparte “fisica”. Ma la questione più interessante, soprattutto dal punto di vista giuridico, riguarda l'eventuale *responsabilità* nell'aver omesso di fare qualcosa, portando così ad un effetto avverso.

Ci sarebbero ancora molti esempi e teorie della causalità da prendere in esame, ed il lettore può consultare il testo di Illari e Russo (ILLARI, RUSSO 2014), che li discute con dovizia di particolari.

Proveremo a riassumere alcuni punti importanti emersi nel dibattito contemporaneo, e che saranno utili per la discussione del caso dell'esposizione all'amianto e mesotelioma nel § 4.

3.2.1. Cause necessarie e sufficienti

L'idea che le cause siano condizioni necessarie e/o sufficienti per l'occorrenza degli effetti ha dominato per lungo tempo la riflessione. Ma già Hume aveva rimesso in questione il carattere necessario del nesso causale, o meglio, la *nostra capacità* di stabilire la necessità di tale nesso. A ben guardare, tanto in contesti scientifici quanto in contesti quotidiani, ci sono davvero pochi esempi di cause necessarie e sufficienti. È senz'altro necessario introdurre le monete per acquistare uno *snack* da una macchinetta automatica, ma non sufficiente. Sentire la sveglia per tempo, invece, non è né necessario né sufficiente per riuscire a prendere il treno, in quanto mille cose potrebbero accadere e far sì che si prenda, o si perda, il treno. Soprattutto in ambito scientifico, la maggior parte dei fenomeni sono studiati usando gli strumenti della statistica e della teoria della probabilità. In medicina, in particolare, poche malattie hanno una causa necessaria (o sufficiente) chiaramente identificata. Il modello che, in ambito bio-medico, si è fatto strada è quello "multifattoriale", secondo cui le malattie sono il risultato di una *concomitanza* di fattori (ROTHMAN 1976; ROTHMAN et al. 2008). In particolare, per spiegare l'insorgere della malattia, si è cominciato a studiare l'*esposizione* nella sua totalità (WILD 2005; WILD 2012). Ed è l'esposizione all'ambiente a rendere possibile che si attivino i meccanismi di azione di agenti patogeni come un batterio o come la fibra di amianto.

3.2.2. Determinismo e causalità

La causalità non è più pensata esclusivamente in relazione al determinismo, un'idea chiaramente vicina alla concettualizzazione della causa come condizione necessaria e sufficiente. Il determinismo sostiene che, conoscendo le condizioni iniziali e le leggi (fisiche) che regolano un fenomeno, possiamo predire con accuratezza uno stato futuro del sistema. Ci sono senz'altro dei contesti (soprattutto fisici) in cui la disponibilità delle leggi permette previsioni sufficientemente accurate. Tuttavia, ciò spesso non vale in contesti medici o sociali. In molti ambiti scientifici, spiegazioni, predizioni, e altri tipi di inferenze si basano sull'uso di generalizzazioni statistiche e sul calcolo della probabilità. Come già accennato, parte del dibattito filosofico verte sulla questione come evidenze statistiche e probabilistiche (chiamate "difference-making") debbano essere ulteriormente sostenute con argomenti che coinvolgono meccanismi di tipo bio-chimico o psico-sociale, al fine di stabilire se C causi E. Ritorniamo su questo punto nel seguito del paragrafo.

3.2.3. Leggi vs meccanismi

Per determinare se C causi E, come accennato in precedenza, si fa sempre più appello ai meccanismi e sempre meno alle leggi di natura. Ciò accade per almeno due motivi. In primo luogo, la fisica costituisce più l'eccezione che la regola nell'ambito scientifico: la biologia, la sociologia, l'epidemiologia non stabiliscono leggi come quelle della meccanica classica. Tuttavia, il fatto di non stabilire leggi (nel senso della meccanica classica) non impedisce alle suddette discipline di spiegare o predire. In secondo luogo, le leggi hanno limitato potere esplicativo, che non va di là del modello "nomologico-deduttivo", proposto dal filosofo neo-positivista Carl Hempel (HEMPEL 1965). In questo modello, l'*explanans* è dedotto logicamente dalle condizioni

iniziali e dalle leggi (dette di copertura). Con questo modello possiamo facilmente spiegare fenomeni fisici che non richiedono grande complessità, come ad esempio perché un palloncino gonfiato di elio sale in aria o perché l'acqua, messa a riscaldare e raggiunti i 100°C, fa le bolle. Questo modello si adatta bene a situazioni deterministiche, in cui possiamo definire con esattezza le condizioni a un tempo t_2 , date le condizioni al tempo t_1 e le leggi di natura rilevanti. In seguito Hempel provò ad ampliare il modello anche a contesti statistici, sviluppando il modello "statistico-induttivo": un'inferenza induttiva dovrebbe garantire un'*alta probabilità* di occorrenza all'*explanans*. Il dibattito filosofico, in modo piuttosto unanime, ha identificato importanti limiti anche a questo approccio. Un importante limite è che, in termini probabilistici, potremmo essere interessati a spiegare l'occorrenza dell'*explanans*, sia che la sua probabilità sia alta sia che sia bassa.

Vale la pena notare due direzioni importanti nel dibattito in filosofia della scienza. La prima riguarda la discussione del ruolo di teorie e leggi in bio-medicina e la seconda lo sviluppo di un approccio alla spiegazione basato sul concetto di meccanismo. Per quanto riguarda la prima direzione: il testo di Schaffner (SCHAFFNER 1993) affrontava già allora la questione con grande lucidità. Secondo Schaffner, varie discipline in bio-medicina – dalla genetica molecolare all'immunologia e dalla fisiologia all'embriologia – differiscono dalla fisica e chimica in quanto le teorie ivi sviluppate sono del tipo "*middle-range*", ovvero intermedie tra le teorie universali della biochimica e i meccanismi universali dell'evoluzione neodarwiniana. Il punto chiave è capire il significato di *universale*. Schaffner sostiene che "universale" può riferirsi all'ambito di applicazione: una teoria è universale se si applica a *tutti* gli organismi disponibili sulla Terra. Oppure, "universale" può riferirsi al carattere causale della generalizzazione. Nella maggioranza delle teorie disponibili in bio-medicina, non abbiamo un'universalità di ambito, ma abbiamo senz'altro un'universalità che viene da una generalizzazione causale in grado di supportare il ragionamento controfattuale. Questo perché, nell'attribuire la stessa causa (o le stesse condizioni e meccanismi) siamo autorizzati a fare delle inferenze riguardo agli eventuali effetti. La forza controfattuale conferita da queste generalizzazioni causali non deve essere per forza di tipo deterministico, ma può essere di tipo probabilistico.

La posizione di Schaffner aiuta a superare una *impasse* già da lungo tempo registrato nel dibattito in filosofia della scienza, ovvero riguardo lo statuto della biologia e della medicina, data la palese mancanza di leggi nel senso della fisica. Schaffner discute con dovizia di particolari le posizioni di autori eminenti come Smart, Wymysatt, Kitcher e Roseberg (si veda in particolare SCHAFFNER 1993, cap. 3), le cui posizioni oscillano tra il dare alla bio-medicina uno statuto del tutto singolare alla richiesta ferma di abbandonare *in toto* le leggi e di analizzarne i meccanismi. Schaffner, nello sviluppare il concetto di "teorie di intermezzo" riesce a spiegare perché buona parte della bio-medicina, sebbene non cerchi e stabilisca leggi come quelle della termodinamica, produca ugualmente conoscenza degna di tale nome. Infatti, secondo Schaffner, gran parte teorie in bio-medicina, proprio come quelle della fisica e chimica, sono testabili, hanno contenuto empirico, sono sottoposte a cambiamenti e impiegano inferenze deduttive e induttive per stabilire le conoscenze.

Quanto alla seconda direzione, negli ultimi quindici-venti anni, un nuovo paradigma di spiegazione ha cominciato ad essere sviluppato. Si è via via abbandonata l'idea che la spiegazione sia un argomento (deduttivo o induttivo) e si è fatta strada l'idea che per *spiegare* un fenomeno dobbiamo poter indicare *come* esso occorra, ad esempio, quali reazioni bio-chimiche siano alla base dell'insorgenza di una malattia. Le leggi sono quindi quasi del tutto sparite, per lo meno in ambiti come le scienze sociali, della vita e della salute. Il recentissimo *Handbook* curato da Glennan and Illari (GLENNAN, ILLARI 2017) fornisce non soltanto una panoramica delle radici e degli sviluppi concettuali che hanno portato alla nascita di una vera e propria "filosofia dei meccanismi", ma sistematizza le questioni e i dibattiti nelle varie discipline scientifiche riguardo il concetto di meccanismo. In particolare, il capitolo dedicato alla bio-medicina (CLARKE, RUSSO 2017) spiega i vari vantaggi dell'utilizzare i meccanismi in diversi contesti,

dalla spiegazione alla scoperta, dalla diagnosi agli interventi di salute pubblica. Va altresì notato che questo capitolo parte da una visione abbastanza comprensiva della bio-medicina, che comprende studi epidemiologici, clinici, o di laboratorio (Clarke e Russo, invero, preferiscono usare “medicina” come termine che comprende varie discipline, dalla medicina clinica all’epidemiologia, dalla medicina *evidence-based* alla fisiologia). Il capitolo può pertanto essere considerato come una base concettuale per apprezzare l’importanza della spiegazione meccanicistica nel caso dell’amianto e mesotelioma, qui preso in esame, così come di altri casi in cui il diritto penale si scontra con importanti questioni di attribuzione causale. Vale la pena notare che, in questo filone filosofico, “meccanismo” non è usato metaforicamente ma fa riferimento a precise ricostruzioni di processi a livello biologico, fisico, sociale etc. e che servono a spiegare un dato fenomeno.

3.2.4. *Pluralismo dell'evidenza*

Nella pratica scientifica, e segnatamente in ambito bio-medico, stabilire un nesso causale non significa (sempre o esclusivamente) trovare una causa necessaria, né derivare un effetto da una legge generale, né ridurre la causalità a relazioni probabilistiche. Le scienze della salute dei nostri giorni adottano un approccio pluralista, secondo cui per stabilire un nesso causale si ha bisogno di evidenze scientifiche *che* C causa E e di evidenze scientifiche di *come* C causa E. Nel § 2 abbiamo presentato la metodologia dello IARC precisamente in questi termini. La questione ha portata sia metodologica sia concettuale. Dal punto di vista concettuale, ciò significa adottare un concetto di causalità che è esso stesso sfaccettato. “C causa E” significa che l’occorrenza di C *fa differenza* per l’occorrenza di E; cioè, C è un “*difference-maker*”, un differenziante. Ma significa anche che l’occorrenza di C *produce* E, in qualche modo da stabilire. Questa concettualizzazione è coerente con le metodologie più solide ad oggi disponibili. Una correlazione statistica tra C ed E deve essere supportata da una spiegazione di *come* C causa E. Naturalmente non è detto che tutte le evidenze siano disponibili ad un dato momento, ed è proprio per questo che le scienze continuano a studiare, nel corso del tempo, una stessa relazione causale (proprio come quella tra mesotelioma e amianto) e che la comunità scientifica passa in rassegna periodicamente gli studi effettuati in un dato lasso di tempo.

3.2.5. *Causalità generale e causalità singolare*

Abbiamo fino ad ora parlato di causalità e abbiamo usato esempi di vario tipo, sorvolando però su una distinzione importante. Un nesso causale può essere *generale* oppure *singolare*. In filosofia, si parla di nesso causale generico quando esso è, almeno in linea di principio, ripetibile e valido per una data popolazione. Per esempio, “fumare causa il cancro” è senz’altro vero in molti casi di cancro e per molti fumatori. Il nesso causale si è ripetuto tanto da poterlo studiare statisticamente in modo dettagliato. Tuttavia, nessi causali generici, specialmente in ambito biomedico, non sono leggi cui *ogni* individuo obbedisce. Giovanni ha sviluppato un cancro, eppure non ha mai fumato (potrebbe però essere stato esposto al fumo passivo). Giorgio ha fumato una vita intera, eppure non ha sviluppato il cancro (potrebbe però aver sviluppato altre patologie legate al fumo). I nessi causali *singolari* riguardano l’individuo, non il gruppo, e sono, in un certo senso, unici. L’uso imponente di generalizzazioni statistiche nelle scienze sociali e nelle scienze della salute pone in primo piano la questione della causalità singolare. In un contesto scientifico in cui i nessi di causalità sono stabiliti prevalentemente a livello di popolazione, si deve poter spiegare come inferire un nesso causale nel singolo caso. Per esempio, se Marco ha lavorato venti anni in una fabbrica di amianto, come facciamo a stabilire che ciò gli ha causato il mesotelioma? Domande analoghe si possono porre riguardo al cancro al polmone e al ruolo causale del fumo di sigaretta, come anche indicato sopra. Il dibattito filosofico si è occupato anche di questioni come questa e vedremo, nel seguente paragrafo, come è possibile darvi una risposta.

La differenza tra causalità generale e singolare solleva interessanti questioni sia dal punto di vista epistemologico sia ontologico. Ontologico, in quanto è dibattuto se la causalità individuale sia prima rispetto alla causalità generale, o viceversa. Epistemologico, in quanto ci serve sapere come fare le inferenze: dal caso generale a quello individuale (ad esempio per deduzione o per sussunzione, ammesso di avere delle leggi) oppure da più casi individuali a quello generale, per induzione. Non si tratta di una disquisizione filosofica astratta; la questione è di ordine pratico e normativo. Ad esempio, le questioni di responsabilità, tipiche nel diritto penale, dipendono anche dal poter stabilire nessi causali individuali.

Abbiamo già trattato della questione delle leggi nel dibattito filosofico, ma vale la pena ritornarvi in quanto la distinzione tra causalità generale e singolare riapre la questione. Si consideri, in dottrina penalistica, il modello della “sussunzione sotto leggi scientifiche”, come proposto da Stella (STELLA 2000). Il vantaggio che questo approccio potrebbe portare, soprattutto rispetto alla teoria condizionalistica, è che, per stabilire il nesso causale individuale, si fa riferimento a rapporti di successione regolare. Se è una legge che l’esposizione all’amianto causa il mesotelioma, devo poter sussumere la corrispondente relazione individuale, ovvero che la *mia* esposizione ha causato il *mio* cancro – l’inferenza fatta è di tipo *deduttivo*. Anche se è generalmente accettato che un tale rapporto di successione regolare sia di tipo statistico e non universale, il modello della sussunzione sotto leggi, nella sua formulazione originaria, continua a scontrarsi con un problema già sollevato nel dibattito filosofico: possiamo sussumere sotto leggi (e per via deduttiva) una parte dei fenomeni della fisica (non tutti), in misura minore quelli biologici, e ancor inferiore quelli legati alla sfera biomedica. In questo senso, la sentenza c.d. “Franzese”, i cui contenuti sono stati in qualche modo prefigurati nei contributi di Donini (DONINI 1999) e di Di Giovine (DI GIOVINE 2002), è riuscita a inserire nella prassi giurisprudenziale non solo l’utilizzo di leggi statistiche (che possono stabilire una connessione tra antecedenti e conseguenti anche con probabilità basse) ma soprattutto l’inclusione della ricostruzione dell’evento concreto ragionando anche sull’esclusione di fattori causali alternativi (per una discussione, si veda anche DI GIOVINE 2016). Ho precedentemente provato ad argomentare perché la filosofia della scienza ha sviluppato modelli di spiegazione alternativi alla sussunzione sotto leggi. Nel § 4 tornerò sulla questione dal punto di vista dell’attribuzione causale nel singolo caso, cercando di offrire una logica diversa per l’attribuzione causale e che sembra essere più in linea con l’approccio Franzese. In questo modo, il § 4 si propone come possibile epistemologia alternativa al modello di sussunzione sotto leggi *stricto sensu*.

3.2.6. Controfattuali

Un controfattuale stabilisce una relazione tra un antecedente e un conseguente. Si suppone che l’antecedente non sia occorso, e ci si chiede che cosa ne sarebbe stato del conseguente. Il ragionamento controfattuale è da sempre utilizzato in contesti scientifici, filosofici e nel quotidiano. In filosofia, una rigorosa analisi della sua logica si deve al filosofo e logico David Lewis negli anni ’70 (già prima menzionato). È importante notare che lo scopo della teoria di Lewis è di dare delle regole di inferenza per stabilire la *verità* di enunciati controfattuali. Se proviamo ad applicare l’approccio di Lewis a controfattuali in ambito scientifico, ci scontriamo con almeno due difficoltà. La prima è che si basa sull’ipotesi che i mondi possibili esistano davvero, in senso forte. Molti scienziati (e filosofi) concorderebbero che questa sia un’assunzione troppo forte da poter accettare. Questo problema, però, può essere risolto trovando delle altre logiche più snelle e più vicine ad un realismo del senso comune. Il secondo limite è più importante: nella pratica scientifica non ci si interessa tanto alla *verità* di un enunciato, quanto alla sua validità all’interno di un contesto di modellizzazione dato. Per questo motivo il dibattito recente in filosofia della causalità ha cercato di spostare l’asse della discussione dalla logica alla prova (nel senso di *scientific evidence*). Pertanto si può riformulare la questione dei controfattuali come segue: che

tipi di evidenza scientifica supportano un condizionale controfattuale? (Invece di: Quali sono le condizioni di verità di un controfattuale?).

Va altresì notato che esistono diverse letterature parallele sul tema dei controfattuali. Esiste una letteratura in logica e filosofia del linguaggio, cui la teoria di Lewis menzionata in precedenza appartiene. Alcune teorie recenti hanno mostrato grandi miglioramenti rispetto alla “semantica a mondi possibili” di Lewis, usando logiche più vicine ad un effettivo uso del linguaggio ordinario. Tuttavia, a nostra conoscenza, questi studi rimangono molto astratti e non sono stati applicati a casi concreti come questi (esposizione all’amianto e mesotelioma). La letteratura in psicologia ha carattere empirico e prova a mostrare come *in pratica* le persone (adulti parlanti competenti o bambini in varie fasi dell’età evolutiva) usino il ragionamento controfattuale e lo applichino a situazioni ordinarie. Esiste anche una letteratura che, in qualche modo, discute l’applicazione dei controfattuali in ambito giuridico, anche se il problema della causalità non è sempre affrontato in modo esplicito o facendo uso dell’approccio pluralista (si veda al riguardo STAPLETON 2009; GOLDBERG 2011; LAGNADO, GERSTENBERG 2017), come invece qui proposto.

4. Una risposta basata sul dibattito scientifico e su quello filosofico

L’esposizione all’amianto causa il mesotelioma? Darò innanzitutto la risposta breve: sì, *lo causa*. Proverò ora ad argomentare la risposta breve sulla base degli elementi presentati nei precedenti paragrafi e riformulando la domanda generica in tre domande più specifiche: di che tipo di causa si tratta (D₁), se una diminuzione dell’esposizione corrisponda a una diminuzione della malattia (D₂), e di come stabilire un nesso causale nel caso singolo (D₃). Infine, mi soffermerò sulla questione se il consenso scientifico attuale e la teoria pluralista della causalità siano sufficienti ad affrontare questioni di attribuzione causale in ambito legale.

4.1. D₁: Che tipo di “causa” è l’esposizione all’amianto?

Come già accennato nel § 3, la concettualizzazione della causa come condizione necessaria è stata affiancata, negli ultimi anni, da altre concettualizzazioni. Le condizioni necessarie rimangono valide, per esempio, in ambito medico – e solo in alcuni casi – ma sicuramente non esauriscono i modi in cui si può intendere il concetto di causa. In particolare, il concetto di “*difference-maker*” torna qui molto utile. Gli studi epidemiologici menzionati nel § 2 stabiliscono una relazione di *difference-making* tra i due relati: l’esposizione all’amianto cambia la probabilità di sviluppare il mesotelioma, e in particolare, l’aumenta. Il concetto di *difference-making* è una generalizzazione del “*probability raising*”, centrale nelle prime versioni delle teorie probabilistiche della causalità. In questo dibattito si fece – correttamente – notare che le cause possono aumentare oppure diminuire la probabilità dell’occorrenza di un evento, quindi è più importante lavorare con il concetto di “*probability-changing*” e di “*difference-making*”, che semplicemente con il concetto di “*probability-raising*”. In parte, si tratta di una reazione ai paradossi del modello statistico-induttivo di Hempel, che richiedeva un’*alta probabilità* dell’evento occorso. Invece, anche eventi con bassa probabilità occorrono e necessitano di spiegazione. Il punto è particolarmente rilevante perché il mesotelioma è un tumore raro rispetto alla popolazione generale ma si è scoperto molto – troppo – diffuso in coorti specifiche. Il concetto di *difference-making* ci permette quindi di stabilire che l’esposizione al mesotelioma è propriamente una causa (differenziante). Gli studi di coorte sui lavoratori esposti all’amianto in settori industriali differenti o sulla popolazione residente in luoghi in cui erano sviluppate lavorazioni dell’amianto, in diversi paesi, sono fondamentali proprio per stabilire questo aspetto del nesso causale.

Sebbene gli studi epidemiologici solitamente riportino i risultati di analisi statistiche, essi basano le proprie conclusioni *anche* sui risultati riportati in altre discipline come la biologia o l’epidemiologia e biologia molecolare, le quali prestano maggiore attenzione ai meccanismi di

azione. Nel caso del mesotelioma, già dagli anni '30, si è cominciato a raccogliere indizi sui meccanismi di azione, poi diventati studi sistematici di cancerogenicità negli animali da esperimento, in culture cellulari, etc. Per esempio, il patologo britannico S. Roodhouse Gloyne riportava, nel 1935, due casi di “carcinoma squamoso” (GLOYNE 1935). Questo studio è anche discusso da Castleman (CASTLEMAN 2005, 42 ss.). Le dettagliate descrizioni di Gloyne sono dei primi tentativi di stabilire una connessione tra l'esposizione all'amianto e il tumore al polmone. Una volta stabilita questa connessione, si può studiare quella tra amianto e mesotelioma. Si tratta di un argomento per analogia, come indicato nelle linee guida di Bradford Hill, e che necessita di ulteriori evidenze di “plausibilità biologica”. Invero, queste evidenze sono state in seguito raccolte e ampiamente confermate. È altresì importante notare che, come per il “*difference-making*”, anche le evidenze sperimentali non sono stabilite “in blocco”. Il recente dibattito filosofico sui meccanismi spiega, tra le altre cose, che per rispondere a domande come D1 (o simili) si devono valutare *globalmente* le evidenze disponibili (si veda ad esempio (CLARKE et al. 2014; PARKKINEN et al. 2017)). Se le descrizioni di Gloyne non potevano dare, *allora*, una prova schiacciante; oggi, però, insieme a tutti gli studi che ne sono seguiti, contribuiscono in modo significativo alla comprensione dei vari meccanismi per cui l'esposizione all'amianto causa il mesotelioma. Anche se i meccanismi di cancerogenesi non sono compresi completamente, ad oggi, essi sono compresi *sufficientemente* per stabilire che l'esposizione all'amianto è una causa *anche* nel senso che *produce* l'effetto “mesotelioma”. In altre parole, l'amianto è all'inizio di una catena, di un complesso processo bio-chimico che porta a sviluppare il tumore maligno.

Riassumendo, l'amianto è una causa “*difference-maker*”: la sua presenza fa differenza per la probabilità di sviluppare il mesotelioma. L'aspetto “*difference-maker*” dell'amianto è apprezzabile su scala popolazionale e alla luce dei dati dell'esposizione cumulativa. L'amianto è anche una causa produttiva: la sua presenza innesca dei complessi processi bio-chimici che portano allo sviluppo del tumore. Nonostante il meccanismo non sia descritto in modo completo, le evidenze riguardo gli aspetti meccanicistici sono più che sufficienti per apprezzare il suo ruolo produttivo dal punto di vista biologico.

4.2. D2: *Diminuendo l'esposizione all'amianto, diminuisce anche l'insorgere di mesotelioma?*

L'epidemiologia ha studiato il nesso tra amianto e mesotelioma anche tenendo conto delle cessazioni delle attività industriali in cui l'amianto era stato utilizzato. Menziono alcuni studi: WEILL et al. 2004 si occupano della situazione negli Stati Uniti, già dal 1973; JI et al. 2016 analizzano dati presi dal registro svedese sul cancro; SOEBERG et al. 2016 analizzano dati dall'Australia tra il 1982 e il 2009. Studi come questi permettono di fare delle proiezioni affidabili sui casi di cancro attesi, avendo stime attendibili degli individui esposti, della durata dell'esposizione e latenza, e della cessazione di eventuali attività industriali. Stabilire un nesso tra la diminuzione dell'esposizione e la diminuzione del mesotelioma è, in questo caso, plausibile *anche* perché il meccanismo di azione è molto specifico. Il mesotelioma della pleura, infatti, è messo in relazione quasi esclusivamente con l'esposizione all'amianto.

Per riassumere, sulla base di studi epidemiologici dedicati e tenendo conto della specificità del nesso causale, è plausibile affermare che, diminuendo l'esposizione all'amianto, l'insorgere di mesotelioma sarebbe (stato) inferiore.

4.3. D3: *Se Giovanni non fosse stato esposto all'amianto, avrebbe ugualmente sviluppato il mesotelioma?*

La formulazione di questa domanda rientra nella classe dei “controfattuali”, che abbiamo sommariamente presentato alla fine del § 3.2. Questo tipo di controfattuale, in particolare, è di difficile trattazione. Cerchiamo intanto di capire il perché. La domanda può essere riformulata

come segue. Come possiamo decidere del nesso causale per Giulio o Giovanni dato che (i) la medicina e l'epidemiologia stabiliscono principalmente generalizzazioni valide per la popolazione e che (ii) tali generalizzazioni non sono "leggi" come quelle della meccanica classica? Proverò a rispondere a questa domanda in tre tempi. Innanzi tutto, cercherò di chiarire lo statuto delle generalizzazioni in epidemiologia e medicina. In seguito, tornerò sulla formula di Berry menzionata nel § 2, cercando di discutere più in dettaglio sua interpretazione. Infine, cercherò di integrare queste considerazioni con due approcci sviluppati in filosofia della causalità: la causalità probabilistica e il pluralismo dell'evidenza.

Il primo punto: che cosa stabilisce l'epidemiologia? Prendiamo in esame lavori di sintesi nel settore. Si consideri per esempio il rapporto della *III Consensus Conference* (MAGNANI et al. 2015). Questo contributo passa in rassegna la letteratura esistente riguardo i vari tipi di esposizione all'amianto. Testi come questo riassumono i risultati di studi descrittivi e predittivi, tenendo conto della conoscenza disponibile riguardo la latenza o l'esposizione cumulativa. In questo modo l'epidemiologia quantifica il nesso tra esposizione all'amianto e insorgenza del mesotelioma. Che valore hanno le formule trovate dagli epidemiologi? In primo luogo, tali formule hanno per lo più valore *descrittivo e predittivo* e non esplicativo. Ciò significa che, data la conoscenza disponibile sull'esposizione all'amianto e sui meccanismi di cancerogenesi (inclusa la latenza), ci si attende una certa incidenza di mesotelioma in regioni specificate e in un certo periodo. La *spiegazione* della relazione tra amianto e mesotelioma è data dai meccanismi bio-chimici d'inalazione, assorbimento, etc. Ritornerò in seguito sull'uso dei meccanismi. Che validità hanno queste formule? Se accettiamo la metodologia epidemiologica corrente, queste formule sono *valide*. Ma che cosa significa, esattamente? Sono certe, vere ed universali? No, non sono certe, vere ed universali, *in senso forte*. Ma è importante notare che nemmeno le leggi della fisica lo sono! In filosofia della fisica, i lavori di Nancy Cartwright, ed in particolare *How the laws of physics lie* – come mentono le leggi della fisica – ha fatto scuola (CARTWRIGHT 1983). L'argomento di Cartwright vuole mostrare che l'aspetto deterministico e universale delle leggi della fisica dipende comunque dall'applicazione di una clausola particolare: esse valgono *ceteris paribus*. In altre parole, anche in ambiti dove si è tipicamente pensato di poter raggiungere certezza ed universalità, queste sono sempre relative ad un dato quadro concettuale e sperimentale e ad un dato insieme di condizioni iniziali. In secondo luogo, queste formule riguardano la *popolazione* e non il singolo individuo. Quindi, in senso stretto, questi studi epidemiologici non ci dicono nulla di Giulio, Stefano, o Giovanni. Non dicono nulla *direttamente*. Non ci dicono se Giulio, Stefano, o Giovanni abbiano contratto il mesotelioma perché esposti alla sostanza trent'anni prima. E non ci direbbero nulla se le applicassimo ora, per prevedere se i suddetti individui svilupperebbero il mesotelioma di qui a trenta anni. Lavorando con queste formule, è possibile fare delle predizioni per un *individuo medio*, appartenente ad una classe di riferimento rilevante (si vedano al riguardo due lavori manoscritti del filosofo della scienza Paolo Garbolino (GARBOLINO [mns.a]; GARBOLINO [mns.b]) sull'inferenza probabilistica e incerta nel singolo caso).

Questo preambolo non intende affatto sostenere la tesi secondo cui non è possibile stabilire un nesso di causa per il singolo caso. Invece, vuole mostrare come si possa arrivare ad attribuire nessi causali nel caso singolo, a patto di adottare un approccio pluralista alla causalità. Approfondiremo quest'idea dopo aver analizzato la formula di Berry, ed una sua possibile espansione con il "principio di connessione".

La soluzione di Berry (si veda anche in precedenza il § 2) è di considerare l'individuo come un "individuo medio" su cui si possono fare delle inferenze probabilistiche, a partire dalle generalizzazioni epidemiologiche. Le riflessioni contenute nelle relazioni di Garbolino spiegano con chiarezza come si possano fare inferenze di questo tipo. Secondo Berry dovremmo trattare ogni individuo come un "caso medio". Un po' come l'*homme moyen* di Adolphe Quetelet in demografia. Ma davvero non ci resta null'altro se non un'inferenza probabilistica? Possiamo affrontare la questione provando ad integrare due approcci alla causalità probabilistica. Due

lavori, il primo di Russo (RUSSO 2009) in filosofia della scienza e il secondo di Kleinberg (KLEINBERG 2013) in informatica, hanno provato a proporre una riformulazione di un “principio di connessione” originariamente elaborato dal filosofo Elliott Sober (SOBER 1986). L’idea, nella sua semplicità, è comunque più raffinata della soluzione di Berry. I lavori di Russo e Kleinberg suggeriscono di usare una generalizzazione per inferire la verosimiglianza (*likelihood*) della corrispondente relazione singolare. Senza entrare in dettagli tecnici, il principio di connessione, stabilisce che, *ceteris paribus*, quanto più forte la relazione causale a livello di popolazione, tanto più *verosimile* è la corrispondente relazione nel caso singolo (il concetto di verosimiglianza fa riferimento alla probabilità di una data ipotesi date specifiche evidenze e non è equivalente alle probabilità a posteriori figuranti nel teorema di Bayes, si veda al riguardo Russo (2009, cap. 6)). In altre parole, se la relazione tra amianto e mesotelioma a livello di popolazione è molto forte, è anche *verosimile* che Giulio, esposto all’amianto, abbia *per questo* sviluppato il mesotelioma. Ci sono due differenze importanti rispetto all’approccio *à la Berry*.

La *prima* differenza è che non si fa un’inferenza per l’individuo medio ma si valuta la *verosimiglianza* del nesso causale individuale. Questa verosimiglianza dipende certamente dal corrispondente nesso a livello di popolazione, ma dipende *anche* dall’importante clausola *ceteris paribus*: a *parità di fattori causali noti*, tanto più la relazione è forte (o debole) per la popolazione, tanto più lo sarà nel caso singolo. È altresì importante notare che non stiamo nemmeno *deducendo* un caso particolare da una generalizzazione, come previsto dal modello di copertura di Hempel. Lavorare con la verosimiglianza (piuttosto che con un valore medio *à la Berry*), ci permette di ragionare su *vari* tipi di evidenze epidemiologiche raccolte. Qui si inserisce la *seconda* differenza con Berry: la clausola *ceteris paribus*. Questa, infatti, è fondamentale. Inferire un nesso causale nel singolo caso non è solo una questione d’inferenza statistica corretta. È *anche* una questione d’integrazione di evidenze e conoscenze di tipo diverso. Bradford Hill lo aveva spiegato chiaramente per i nessi causalità generale. Mi sono riferita in precedenza al suo contributo del 1965. Si tratta del suo discorso di apertura in qualità di presidente della *Royal Society of Medicine*. Bradford Hill elencò quelli che, a suo avviso, erano i nove principali elementi, o punti di vista, da considerare nello stabilire una relazione causale: forza dell’associazione (statistica), costanza cui questa associazione è osservata, la sua specificità, aspetti temporali, dose-risposta, plausibilità biologica, coerenza con le conoscenze disponibili, evidenze sperimentali, analogie. Non si tratta di un insieme di condizioni necessarie e sufficienti, né c’è una priorità di un elemento rispetto ad un altro. Bradford Hill voleva proporre degli strumenti per considerare ed analizzare le varie evidenze raccolte. Il principio di connessione e la clausola *ceteris paribus* ci mettono in grado di sviluppare un ragionamento analogo per i nessi causali singolari.

Abbiamo aperto il paragrafo con la domanda “Se Giovanni non fosse stato esposto all’amianto, avrebbe ugualmente sviluppato il mesotelioma?”. Per Hempel non c’è bisogno di leggi di copertura per spiegare o per fare inferenze nel caso di Giovanni. Le formule predittive di Berry, e riprese dal rapporto della terza *Consensus Conference* (MAGNANI et al. 2015), ci forniscono dell’evidenza molto forte riguardo alla latenza e all’esposizione cumulativa al livello della *popolazione*. Per ogni singolo individuo si devono poi considerare le varie condizioni in cui l’esposizione all’amianto è occorsa. Le domande che riguardano il ruolo dell’esposizione non sono “dicotomiche”, come suggerito per semplicità in D3. Le storie di esposizione tipicamente si estendono nel tempo, e quindi *nel corso del tempo* si deve capire quale peso abbia avuto l’esposizione. Per questo motivo non esiste un *experimentum crucis* che permetta di stabilire come l’esposizione all’amianto causi il mesotelioma. I vari modi in cui si è esposti hanno tutti un ruolo. Gli studi sui meccanismi sono, infatti, molteplici, non solo in numero ma anche in termini di approccio o di enfasi.

Disponiamo, ad esempio, di studi animali che investigano i meccanismi bio-chimici; di studi sociali, che studiano i meccanismi socio-psico-economici che favoriscono l’esposizione; disponiamo anche di analogie, che comparano studi effettuati in vari luoghi con forte esposizione all’amianto, *etc.* In altre parole, le relazioni di *difference-making* stabilite negli studi epidemiolo-

gici forniscono una base per inferire la verosimiglianza della relazione nel singolo caso e vanno integrate con varie considerazioni sui meccanismi di azione (bio-chimici o sociali). Abbiamo visto in precedenza, sia nel § 2 sia nella risposta a D₁, che evidenze riguardo una “connessione fisica” tra amianto e tumore, anche se non complete, hanno cominciato a circolare già negli anni '30 e '40. La bio-medicina contemporanea ha fornito risposte più dettagliate sui meccanismi di azione che spiegano gli effetti cancerogeni dell'amianto. Testi di sintesi come il *Consensus* contengono e discutono, di fatto, queste evidenze supplementari. Questo testo, in particolare, si basa in larga parte sulle monografie dello IARC. Laddove lo IARC ha effettuato ampie analisi degli studi esistenti, indicazioni sui *meccanismi* di esposizione sono presupposte nel *Consensus*. Per studi più nuovi e *in itinere* (e.g. dai nano materiali), il *Consensus* dà esplicite indicazioni sui meccanismi. Si noti inoltre che il *Consensus* menziona esposizioni indirette, per esempio donne che vengono a contatto con i vestiti dei mariti che lavoravano in industrie edili aventi a che fare con l'amianto. Questi sono elementi fondamentali per la valutazione di casi singoli e sono racchiusi nella formula *ceteris paribus*. Per poter decidere in modo appropriato del controfattuale D₃, dobbiamo esplicitare *quanto più possibile* le condizioni lasciate implicite nel *ceteris paribus*.

Anche se, ad oggi, non esiste un metodo omogeneo e perfettamente formalizzato per valutare controfattuali come quello in D₃, le metodologie usate in epidemiologia e i recenti approcci sviluppati in filosofia della causalità permettono di fare inferenze sufficientemente solide. Pertanto, i controfattuali riguardanti Giulio, Stefano, o Giovanni non sono indecidibili: è possibile stabilire il ruolo causale dell'esposizione all'amianto nella catena eziologica che ha portato al mesotelioma. Ad oggi, le conoscenze disponibili in bio-medicina ed epidemiologia rendono l'inferenza nel singolo caso per il mesotelioma relativamente più semplice che per altri tipi di tumore, in quanto il meccanismo è abbastanza specifico. Le ricerche in ambito bio-medico, soprattutto a livello molecolare, stanno contribuendo in modo significativo a delucidare vari aspetti della relazione gene-ambiente. Possiamo ragionevolmente attenderci che una migliore comprensione dei vari meccanismi operanti porti anche ad una più accurata considerazione delle condizioni che, nel singolo caso, hanno contribuito allo sviluppo di una determinata patologia, nel caso specifico del mesotelioma della pleura.

Riassumendo: è possibile stabilire un nesso causale nel singolo caso usando metodi e risultati dell'epidemiologia e il ragionamento controfattuale, integrandoli con una dettagliata descrizione della clausola *ceteris paribus*, che include considerazioni sui meccanismi bio-chimici e/o sociali in cui avviene l'esposizione all'amianto.

4.4. *Attribuzione causale: come affrontare il problema della responsabilità penale*

Fino ad ora ho affrontato la possibilità di rispondere ad alcune domande riguardo alla relazione causale tra esposizione ad amianto e mesotelioma avvalendomi dei risultati dei dibattiti in ambito scientifico e filosofico. Proverò ora ad avventurarmi in un terreno a me più nuovo, ovvero quello del dibattito legale, provando ad offrire degli spunti da sviluppare in futuro.

Ho velocemente accennato al modello di sussunzione sotto leggi per attribuzione causale nel singolo caso, proposto da Stella. In giurisprudenza, tuttavia, esistono anche posizioni che hanno migliorato l'impianto fornito da Stella. In particolare, la sentenza Franzese può essere letta come un decisivo passo per superare l'uso di nessi generali universali, ammettendo giudizi probabilistici calibrati su aspetti specifici relativi al caso in esame. Assumendo che il lettore abbia già familiarità con questi temi, darò qui solo un rapido cenno a questi due contributi, lasciando eventuali approfondimenti per altre occasioni (per una discussione del contributo della sentenza Franzese si veda ad esempio (VIGANÒ 2013)).

Nella letteratura giuridica italiana, l'autore che ha divulgato il modello delle leggi di copertura è Federico Stella. Questo modello, sviluppato da Carl Hempel, ha dominato la filosofia della scienza del secondo Novecento. L'idea è che, per spiegare un fenomeno, dobbiamo costruire un

argomento (si legga: un argomento nel senso della logica formale) costituito da premesse e conclusioni. Nelle premesse troviamo delle note leggi di natura, poi le condizioni iniziali, e da queste due insieme possiamo, per via deduttiva, inferire perché l'evento che ci interessa è occorso. Si tratta di un modello semplice, che rende conto – e molto bene – di casi semplici della fisica, per esempio perché l'acqua portata a 100°C fa le bolle. Se le leggi sono di natura causale, spiegheremo causalmente l'occorrenza di un effetto a partire dalle leggi e dalle condizioni iniziali. Da subito la comunità filosofica ha notato alcune difficoltà, tra cui quella di formulare una spiegazione causale (asimmetrica), usando leggi della fisica che sono spesso simmetriche. Ad esempio, in questo modello possiamo dedurre la lunghezza di un'asta dalla lunghezza della sua ombra al suolo, o viceversa. Una seconda linea di critiche faceva notare che si doveva estendere il modello a contesti probabilistici, e così fu sviluppato il modello statistico-induttivo, che però, nella sua prima formulazione, richiedeva che l'evento occorso avesse un'alta probabilità, cosa non sempre vera.

Nonostante la filosofia della scienza abbia a più riprese rivisto, e infine abbandonato, le leggi di copertura, questo è rimasto un caposaldo per l'imputazione eziologica in ambito forense (per una eccellente ricostruzione della storia della spiegazione causale, si veda SALMON 1992, che però si ferma al 1987; come già discusso nel § 3, negli ultimi trent'anni il dibattito ha sviluppato nuovi strumenti di analisi per l'imputazione eziologica). Il motivo si può ben immaginare: è un modello forte, stabile, in cui l'inferenza deduttiva garantisce la certezza dell'imputazione causale. Ma con una grande limitazione: funziona in contesti molto specifici. Stella, già nell'edizione del 1975 di *Leggi scientifiche e spiegazione causale nel diritto penale* (STELLA 2000), si era reso conto di questa limitazione e discuteva la possibilità di snellire il modello in contesti epidemiologici e medici, richiedendo la disponibilità di una “legge” statistica. Di più, già allora Stella ammetteva la necessità di integrare le leggi statistiche con la conoscenza di meccanismi, e tuttavia chiosava che il giudice non può essere tenuto a spiegare *tutti* i dettagli del meccanismo del fenomeno. Tuttavia l'individuazione di alcuni di quei dettagli può essere l'unica strada da seguire per dimostrare l'esistenza del nesso causale. In altre parole, la spiegazione del meccanismo del fenomeno non è di per sé indispensabile ma può servire al giudice nell'ipotesi in cui non sia possibile rendere intelligibile l'evento per altra via. Come abbiamo visto in precedenza, nel dibattito contemporaneo sulla causalità, i meccanismi hanno un ruolo centrale, se non essenziale, nell'imputazione causale. E tuttavia, né la scienza né la filosofia pretendono la conoscenza completa del meccanismo di azione.

La sentenza Franzese parte da un caso di omissione in ambito medico. I casi di causalità per omissione sono un vero grattacapo filosofico, e ancor più giuridico. Vale la pena menzionare questa sentenza perché si va in una direzione diversa rispetto all'approccio di Stella, basato sulla sussunzione sotto leggi di copertura per via deduttiva: per determinare l'imputazione causale individuale, oltre a nessi causali generali rilevanti di natura probabilistica, è importante ragionare sul caso specifico, capire quali altri fattori abbiano potuto giocare un ruolo determinante, e quindi stabilire delle connessioni nel caso concreto in questione.

Alla luce della discussione nei paragrafi precedenti, si pone ora la seguente domanda: come si affronta l'imputazione causale senza leggi? Ho provato a suggerire nei precedenti paragrafi che esiste un modo per rispondere a delle domande riguardo la causalità generale e singolare, usando gli strumenti concettuali emersi in precedenza, e segnatamente: il pluralismo dell'evidenza, la conoscenza dei meccanismi e i controfattuali (strumenti che, nell'approccio pluralista del mosaico causale qui presentato, non sono indipendenti). Alcune domande restano però inevase. Alla fine del § 2, ho fatto notare che, per alcune controversie, non abbiamo una formulazione plausibile che giustifichi ulteriore ricerca in ambito scientifico. Ammesso che sia possibile ricostruire *esattamente* la storia individuale di sviluppo di un mesotelioma, non sembra legittimo chiedere ad un epidemiologo o a un biologo molecolare di dirigere le sue ricerche in quella direzione. Tuttavia, date le conoscenze disponibili e degli adeguati strumenti concettuali,

possiamo dare una risposta *verosimile*, anche se non certa. Resta legittima, però la richiesta del giurista di dover stabilire una responsabilità. Ma se la scienza e gli strumenti concettuali non ci permettono di dare una risposta certa a una tale domanda, che altri principi o metodi invocare?

Vorrei suggerire che la risposta a questa domanda deve includere elementi di tipo etico in modo essenziale. Per ogni frammento di esposizione ci si può porre la domanda se esista un obbligo morale di ridurre le esposizioni all'amianto e se tutti i mezzi conosciuti in un certo momento storico siano stati messi a disposizione. Si tratta di mettere in pratica un principio di precauzione basato su decenni di conoscenze accumulate riguardo alle esposizioni a fattori ambientali e a malattie sviluppate in determinati contesti lavorativi e industriali. Inserendo in modo fondamentale la valutazione etica, possiamo provare a ridimensionare la richiesta di una moviola scientifica – di per sé impossibile – che ci dica esattamente se sia stata l'esposizione in quei due anni di servizio in quella data industria ad avere un ruolo determinante. Lo stato dell'arte nel dibattito scientifico sembra convergere, a mio avviso, verso una risposta del tipo: *non è rilevante per l'esposizione cumulativa e comunque non abbiamo ad oggi i mezzi per stabilirlo*. Ma la riflessione etica, che andrebbe certamente sviluppata in maggiore dettaglio, ci permetterebbe invece di rispondere a una tale domanda. Si tratterebbe, in altri termini, di ribaltare l'onere della prova: non se *quella* esposizione sia stata determinante, ma se quella esposizione sia stata ridotta al minimo possibile. In altre parole, si dovrebbe riflettere su come integrare nei criteri probatori anche considerazioni di tipo etico e non solo le evidenze fornite dalle scienze. Si tratta, tuttavia, di un suggerimento che merita separata e debita riflessione integrando considerazioni di tipo etico-morale, giuridico, economico e scientifico, chiaramente non affrontabili in questa sede.

5. Conclusione

Nonostante le domande della scienza abbiano talvolta una formulazione semplice, si tratta chiaramente di un'apparenza. Più che la scienza, esistono *le* scienze o, meglio ancora, scienziati e scienziate che raccolgono tanti elementi che *insieme* contribuiscono a rispondere a tali domande. L'amianto causa il mesotelioma? La risposta si compone delle evidenze che, nel tempo, epidemiologi, biologi, patologi, genetisti hanno collezionato. In un certo senso la filosofia non è diversa. Che cos'è la causalità? La causalità non è una "cosa" sola. L'approccio pluralista – il mosaico causale – presentato in questo contributo è, credo, la risposta filosofica più fedele ad una domanda scientifica che è essa stessa sfaccettata, poliedrica.

Gli approcci pluralisti, va però notato, non sono di per sé una soluzione. Proprio perché offrono ventagli di soluzioni, opportunità, strumenti, bisogna saper scegliere. In casi come quello affrontato in questo contributo è essenziale instaurare tra scienza e filosofia – tra scienziati/e e filosofi/e – un dialogo. Solo attraverso questo dialogo possiamo prendere decisioni quali abbandonare il modello hempeliano della spiegazione a favore di un approccio basato sui meccanismi, oppure di favorire il pluralismo dell'evidenza a scapito delle condizioni necessarie/sufficienti.

In questo contributo, basato su lunghi scambi interdisciplinari tra scienza-filosofia, c'è un grande assente: il diritto. Il ragionamento nel diritto è chiaramente permeato di concetti causali: responsabilità, omissione, danno. Esula dalle mie competenze sviluppare un'analisi critica della letteratura giuridica che dà i fondamenti al ragionamento (causale), con le dovute differenze, sia al diritto penale sia al diritto civile. Tuttavia, ho provato a suggerire che là dove la scienza e la filosofia non riescono a fornire le risposte certe di cui il diritto penale ha bisogno, si dovrebbe provare un'altra strada, ovvero l'implementazione del principio di precauzione e di altre considerazioni di tipo etico-morale. L'insieme di queste considerazioni dovrebbe aiutare a determinare le responsabilità *morali* legate alle condizioni in cui l'esposizione ha avuto luogo, e non

solo quelle biologiche in cui il processo di cancerogenesi si è prodotto. Come già detto, si tratta di un'intuizione, e anzi ad un appello affinché giuristi e filosofi vi riflettano insieme.

Una certa filosofia della scienza contemporanea è riuscita ad instaurare un dialogo produttivo con la scienza. È mio auspicio, invero, che il presente contributo stimoli giuristi e filosofi a cercare un confronto. Abbiamo infatti bisogno di ricomporre i pezzi di un pensiero che si è frammentato in discipline, sottodiscipline, sotto-sottodiscipline perdendo il senso d'insieme che invece è spesso necessario e che, credo, la filosofia, con la sua capacità di generalizzare e distinguere, può offrire.

Ringraziamenti

Questo articolo ha avuto una lunga gestazione, in parte dovuta alla difficoltà di trovare le giuste parole per parlare sia a giuristi sia ad epidemiologi interessati all'argomento. Sono estremamente grata a Gaetano Carlizzi e a Dario Mirabelli per i loro preziosi commenti e suggerimenti. I commenti di due revisori anonimi sono stati altresì d'aiuto nella stesura della versione finale. Alla base di questa riflessione ci sono anche numerose conversazioni con Paolo Vineis, sempre ricchissime di spunti. Resto naturalmente responsabile di eventuali errori o imprecisioni rimasti nel testo.

Riferimenti bibliografici

- BARRETT J.C., LAMB P.W., WISEMAN R.W. 1989. *Multiple mechanisms for the carcinogenic effects of asbestos and other mineral fibers*, in «Environmental Health Perspectives», 81, 1989, 81 ss.
- BERRY G. 2007. *Relative risk and acceleration in lung cancer*, in «Statistics in Medicine», 26, 2007, 3511 ss.
- BOFFETTA P. 2009. *Response: Re: false-positive results in cancer epidemiology: a plea for epistemological modesty*, in «Journal of the National Cancer Institute», 101, 2009, 213 s.
- BOFFETTA P. 2016. *Commentary: pleural mesothelioma, and occupational and non- occupational asbestos exposure: a case-control study with quantitative risk assessment*, in «Occupational & Environmental Medicine». Disponibile in: <https://oem.bmj.com/content/73/10/712> (consultato il 3 maggio 2019).
- BOFFETTA P., MCLAUGHLIN J.K., LA VECCHIA C., TARONE R.E., LIPWORTH L., BLOT W.J. 2008. *False-positive results in cancer epidemiology: a plea for epistemological modesty*, in «Journal of the National Cancer Institute», 100, 2008, 988 ss.
- BOFFETTA P., MCLAUGHLIN J.K., LA VECCHIA C., TARONE R.E., LIPWORTH L., BLOT W.J. 2009. *A further plea for adherence to the principles underlying science in general and the epidemiological enterprise in particular*, in «International Journal of Epidemiology», 38, 2009, 678 s.
- CARLIZZI G. 2016. *Testimonianza esperta, causalità penale e teoria della conoscenza: note di lettura su Susan Haack, Legalizzare l'epistemologia. Prova, probabilità e causa nel diritto*, in «Criminalia», 2016, 609 ss.
- CARTWRIGHT N. 1983. *How the Laws of Physics Lie*, Oxford, Oxford University Press.
- CASE R.A., HOSKER M.E., MCDONALD D.B., PEARSON J.T. 1954. *Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. Part I. The role of aniline, benzidine, alpha-naphthylamine, and beta-naphthylamine*, in «British Journal of Industrial Medicine», 11, 1954, 75 ss.
- CASE R.A., PEARSON J.T. 1954. *Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry: Part II. Further consideration of the role of aniline and the manufacture of auramine and magenta (fuchsine) as possible causative agents*, in «British Journal of Preventive and Social Medicine», 11, 1954, 213 ss.
- CASTLEMAN B.I. 2005. *Asbestos: Medical and Legal Aspects*. 5th ed., New York, Aspen Publishers.
- CLAPP R.W., KRIEBEL D. 2009. *Re: False-Positive Results in Cancer Epidemiology: A Plea for Epistemological Modesty*, in «Journal of the National Cancer Institute», 101, 2009, 211 s.
- CLARKE B., DONALD GILLIES A., ILLARI P., RUSSO F., WILLIAMSON J. 2013. *The Evidence That Evidence-Based Medicine Omits*, in «Preventive Medicine», 57, 2013, 745 ss.
- CLARKE B., DONALD GILLIES A., ILLARI P., RUSSO F., WILLIAMSON J. 2014. *Mechanisms and the Evidence Hierarchy*, in «Topoi (online first)». Disponibile in: <https://doi.org/10.1007/s11245-013-9220-9> (consultato il 3 maggio 2019).
- CLARKE B., RUSSO F. 2017. *Mechanisms and biomedicine*, in «The Routledge Handbook of Mechanisms and Mechanical Philosophy», 2017, 319 ss.
- COGLIANO V., STRAIF K. 2010. *Re: false-positive results in cancer epidemiology: a plea for epistemological modesty*, in «Journal of the National Cancer Institute», 102, 2010, 134.
- CORFIATI M., SCARSELLI A., BINAZZI A., DI MARZIO D., VERARDO M., MIRABELLI D., GENNARO V., MENSÌ C., SCHALLEMBERG G., MERLER E., NEGRO C., ROMANELLI A.,

- CHELLINI E, SILVESTRI S., COCCHIONI M, PASCUCCI C., STRACCI F., ROMEO E., TRAFFICANTE L., ANGELILLO I., MENEGOZZO S., MUSTI M., CAVONE D., CAUZILLO G., TALLARIGO F., TUMINO R., MELIS M., IAVICOLI S., MARINACCIO A. 2015. *Epidemiological patterns of asbestos exposure and spatial clusters of incident cases of malignant mesothelioma from the Italian national registry*, in «BMC Cancer», 15, 2015, 286. Disponibile in: <https://doi.org/doi:10.1186/s12885-015-1301-2> (consultato il 3 maggio 2019).
- CROSIGNANI P. 2009. *Re: false-positive results in cancer epidemiology: a plea for epistemological modesty*, in «Journal of the National Cancer Institute», 101, 2009, 212 s.
- DI GIOVINE O. 2002. *La causalità omissiva in campo medico-chirurgico al vaglio delle Sezioni Unite*, in «Il Foro Italiano», 2, 2002, 608 ss.
- DI GIOVINE O. 2016. *La causalità tra scienza e giurisprudenza*, in «Rivista Italiana Di Medicina Legale», 1, 2016, 29 ss.
- DOLL R. 1955. *Mortality from lung cancer in asbestos workers*, in «British Journal of Industrial Medicine», 12, 1955, 81 ss.
- DOLL R., BRADFORD HILL A. 1954. *The mortality of doctors in relation to their smoking habits*, in «British Medical Journal», 1, 1954, 1451 ss.
- DOLL R., BRADFORD HILL A. 1964. *Mortality in relation to smoking: ten years' observations of British doctors*, in «British Medical Journal», 1, 1964, 1460 ss.
- DOLL R., PETO R. 1976. *Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors*, in «British Medical Journal», 2, 1976, 1525 ss.
- DOLL R., PETO R. 1985. *Asbestos. Effects on Health of Exposure to Asbestos*, London, HSE Books.
- DONINI M. 1999. *La causalità omissiva e l'imputazione "per l'aumento del rischio". Significato teorico e pratico delle tendenze attuali in tema di accertamenti eziologici probabilistici e decorsi causali ipotetici*, in «Rivista Italiana di Diritto Processuale Penale», 1, 1999, 32 ss.
- FERRANTE D., MIRABELLI D., TUNESI S., TERRACINI B., MAGNANI C. 2016a. *Pleural mesothelioma and occupational and non-occupational asbestos exposure: a case-control study with quantitative risk assessment*, in «Occupational & Environmental Medicine», 73, 2016, 147 ss. Disponibile in: <https://doi.org/doi:10.1136/oemed-2015-102803> (consultato il 3 maggio 2019).
- FERRANTE D., MIRABELLI D., TUNESI S., TERRACINI B., MAGNANI C. 2016b. *Authors's response: pleural mesothelioma and occupational and non-occupational asbestos exposure: a case-control study with quantitative risk assessment*, in «Occupational & Environmental Medicine (online first)». Disponibile in: <https://doi.org/doi:10.1136/oemed-2016-103851> (consultato il 3 maggio 2019).
- FERRANTE D., MIRABELLI D., TUNESI S., TERRACINI B., MAGNANI C. 2017. *Pleural mesothelioma and asbestos exposure: a case-control study with quantitative risk assessment —response to Marsh and Benson's Letter*, in «Occupational & Environmental Medicine», 74, 2017, 157 ss. Disponibile in: <https://doi.org/doi:10.1136/oemed-2016-104091> (consultato il 3 maggio 2019).
- GARBOLINO P. (mns.a). *Accelerazione della causa e equivalenza dei modelli statistici*, manoscritto non pubblicato.
- GARBOLINO P. (mns.b). *I dati statistici e la probabilità del caso singolo*, manoscritto non pubblicato.
- GARDNER L.U., CUMMINGS D.E. 1931. *Studies on experimental pneumokoniosis. VI. Inhalation of asbestos dust: its effects upon primary tuberculosis infection*, in «Journal of Industrial Hygiene», 13, 1931, 97 ss.
- GLENNAN S., ILLARI P. (eds.) 2017. *The Routledge Handbook of Mechanisms and Mechanical Philosophy*, New York, Routledge.

- GLOYNE S.R. 1935. *Two Cases of Squamous Carcinoma of the Lung Occurring in Asbestosis*, in «Tubercle», 17, 1935, 5 ss. Disponibile in: [https://doi.org/10.1016/S0041-3879\(35\)80795-2](https://doi.org/10.1016/S0041-3879(35)80795-2) (consultato il 3 maggio 2019)
- GOLDBERG R. (ed.) 2011. *Perspectives on Causation*, Oxford, Hart Publishing.
- HAACK S. 2015. *Legalizzare l'epistemologia: prova, probabilità e causa nel diritto*, Milano, Università Bocconi Editore.
- HEALTH EFFECTS INSTITUTE. 1991. *Asbestos in Public and Commercial Buildings*, in «Health Effects Institute – Asbestos Research». Disponibile in: <https://www.healtheffects.org/publication/asbestos-public-and-commercial-buildings> (consultato il 3 maggio 2019).
- HEMPEL C.G. 1965. *Aspects of Scientific Explanation*. New York, Free Press.
- HILL B.A. 1965. *The environment of disease: association or causation?*, in «Proceedings of the Royal Society of Medicine», 58, 1965, 295 ss.
- IARC 2012. *A review of human carcinogens. Part C: arsenic, metals, bres, and dusts*, Geneva, WHO Press. Disponibile in: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf> (consultato il 3 maggio 2019).
- ILLARI P., RUSSO F. 2014. *Causality: philosophical theory meets scientific practice*, Oxford, Oxford University Press.
- INSERM 1997. *Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante*. Disponibile in: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/20> (consultato il 3 maggio 2019).
- JI J., SUNDQUIST J., SUNDQUIST K. 2016. *Incidence and familial risk of pleural mesothelioma in Sweden: a national cohort study*, in «European Respiratory Journal». Disponibile in: <https://doi.org/DOI:10.1183/13993003.00091-2016> (consultato il 3 maggio 2019).
- KLEINBERG S. 2013. *Causality, Probability, and Time*, New York, Cambridge University Press.
- LAGNADO D.A., GERSTENBERG. 2017. *Causation in legal and moral reasoning*, in M.R. WALDMANN, *The Oxford Handbook of Causal Reasoning*, Oxford, Oxford University Press.
- LA VECCHIA C., BOFFETTA P. 2012. *Role of Stopping Exposure and Recent Exposure to Asbestos in the Risk of Mesothelioma*, in «European Journal of Cancer Prevention», 21, 2012, 227 ss.
- LEWIS D.K. 1973. *Counterfactuals*. Oxford, Blackwell.
- LEWIS D.K. 1983. *Philosophical Papers*. Vol. 1, Oxford, Oxford University Press.
- MAGNANI C., FUBINI B., MIRABELLI D., BERTAZZI P.A., BIANCHI C., CHELLINI E., GENNARO V., MARINACCIO A., MENEGOZZO M., MERLER E., MERLETTI F., MUSTI M., PIRA E., ROMANELLI A., TERRACINI B., ZONA A. 2013. *Pleural mesothelioma: epidemiological and public health issues. Report from the Second Italian Consensus Conference on pleural mesothelioma*, in «Medicina Del Lavoro», 104, 2013, 191 ss.
- MAGNANI C., BIANCHI C., CHELLINI E., CONSONNI D., FUBINI B., GENNARO V., MARINACCIO A., MENEGOZZO M., MIRABELLI D., MERLER E., MERLETTI F., MUSTI M., ODDONE E., ROMANELLI A., TERRACINI B., ZONA A., ZOCCHETTI C., ALESSI M., BALDASSARRE A., DIANZANI I., MAULE M., MENSI C. SILVESTRI S. 2015. *III Italian Consensus Conference on malignant mesothelioma of the pleura. Epidemiology, public health and occupational medicine related issues*, in «Medicina del Lavoro», 106, 2015, 325 ss.
- MARINACCIO A., MONTANARO F., MASTRANTONIO M., UCCELLI R., ALTAVISTA P., NESTI M., SENIORI COSTANTINI A., GORINI G. 2005. *Predictions of mortality from pleural mesothelioma in Italy: a model based on asbestos consumption figures supports results from age-period-cohort models*, in «International Journal of Cancer», 115, 2005, 142 ss.

- MARINACCIO A., BINAZZI A., DI MARZIO D., SCARSELLI A., VERARDO M., MIRABELLI D., GENNARO V., MENSÌ C., RIBOLDI L., MERLER E., ZOTTI R.D., ROMANELLI A., CHELLINI E., SILVESTRI S., PASCUCCHI C., ROMEO E., MENEGOZZO S., MUSTI M., CAVONE D., CAUZILLO G., TUMINO R., NICITA C., MELIS M., IACOVILI S. RENAM Working Group 2012. *Pleural malignant mesothelioma epidemic: incidence, modalities of asbestos exposure and occupations involved from the Italian National Register*, in «International Journal of Cancer», 130, 2012, 2146 ss.
- MARINACCIO A., BINAZZI A., BONAFEDE M., BRANCHI C., CORFIATI M., DI MARZIO D., PIRINO F., SCARSELLI A., IAVICOLI S., VERARDO M., MIRABELLI D., GENNARO V., MENSÌ C., SCHALLENBERG G., MERLER E., NEGRO C, ROMANELLI A., CHELLINI E., COCCHIONI M., STRACCI F., FORASTIERE F., TRAFFICANTE L., ANGELILLO I., MUSTI M., CAUZILLO G., TALLARIGO F., TUMINO R., MELIS M., MAZZOLENI G., CARROZZA F, RENAM Working Group 2015. *Il Registro Nazionale Dei Mesoteliomi - V Rapporto*, Milano, Edizioni Inail. Disponibile in: https://www.inail.it/cs/internet/docs/allegato_renam_v_rapporto.pdf (consultato il 3 maggio 2019).
- MCLAUGHLIN J.K., LA VECCHIA C., TARONE R.E., LIPWORTH L., BLOT W.J. 2010. *Response: Re: false-positive results in cancer epidemiology: a plea for epistemological modesty*, in «Journal of the National Cancer Institute», 102, 2010, 134 s.
- NAPOLITANO A., ANTOINE D.J., PELLEGRINI L., BAUMANN F., PAGANO I., PASTORINO S., GOPARAJU C.M., PROKRYM K., CANINO C., PASS H., CARBONE M., YANG H. 2016. *HMGB1 and its hyperacetylated isoform are sensitive and specific serum biomarkers to detect Asbestos exposure and to identify mesothelioma patients*, in «Clinical Cancer Research», 22, 2016, 3087 ss.
- PARKKINEN V.P, RUSSO F., WALLMANN C. 2017. *Scientific disagreement and evidential pluralism: lessons from the studies on hypercholesterolemia*, in «Humana.Mente Journal of Philosophical Studies», 32, 2017, 75 ss.
- PINTO C., NOVELLO S., TORRI V., ARDIZZONI A., BETTA P.G., BERTAZZI P.A., CASALINI G.A., FAVA C., FUBINI B., MAGNANI C., MIRABELLI D., PAPOTTI M., RICARDI U., ROCCO G., PASTORINO U., TASSI G., TRODELLA L., ZOMPATORI M., SCAGLIOTTI G. 2013. *Second Italian Consensus Conference on malignant pleural mesothelioma: state of the art and recommendations*, in «Cancer Treatment Reviews», 39, 2013, 328 s.
- QI F., OKIMOTO G., JUBE S., NAPOLITANO A., PASS H.I., LACZKO R., DEMAY R.M., KHAN G., TIIRKAINEN M., RINAUDO C., CROCE A., YANG H., GAUDINO G., CARBONE M. 2013. *Continuous exposure to chrysotile asbestos can cause transformation of human mesothelial cells via HMGB1 and TNF- α -signaling*, in «The American Journal of Pathology», 183, 2013, 1654 ss.
- ROTHMAN K. J. 1976. *Causes*, in «American Journal of Epidemiology», 104, 1976, 587 ss.
- ROTHMAN K.J., GREENLAND S., T.L. LASH. 2008. *Modern Epidemiology*, Philadelphia, Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins.
- RUSSO F. 2009. *Causality and Causal Modelling in the Social Sciences. Measuring Variations*, New York, Springer.
- RUSSO F., WILLIAMSON J. 2007. *Interpreting causality in the health sciences*, in «International Studies in Philosophy of Science», 21, 2007, 157 ss.
- RUSSO F., WILLIAMSON J. 2011. *Epistemic causality and evidence-based medicine*, in «History and Philosophy of the Life Sciences», 33, 2011, 563 ss.
- SALMON W.C. 1992. *40 anni di spiegazione scientifica: scienza e filosofia: 1948-1987*. Padova, Muzzio.
- SCHAFFNER K.F. 1993. *Discovery and explanation in biology and medicine*, Chicago, University of Chicago Press.

- SELIKOFF I.J., CHRUG J., HAMMOND E.C. 1964. *Asbestos exposure and neoplasia*, in «Journal of American Medical Association», 188, 1964, 22 ss.
- SMITH M.T., GUYTON K.Z., GIBBONS C.F., FRITZ J.M., PORTIER C.J., RUSYN I., DE MARINI D.M., CALDWELL J.C., KAVLOCK R.J., LAMBERT P.F., HECHE S.S., BUCHER J.R., STEWART B.W., BAAN R.A., COGLIANO V.J., STRAIF K. 2015. *Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis*, in «Environmental Health Perspectives», 124, 2015. Disponibile in: <https://doi.org/10.1289/ehp.1509912> (consultato il 3 maggio 2019).
- SOBER E. 1986. *Causal factors, causal inference, causal explanation*, in «Proceedings of the Aristotelian Society, Supplementary Volumes», 60, 1986, 97 ss.
- SOEBERG M.J., LEIGH J., DRISCOLL T., ARMSTRONG B., YOUNG J.M., VAN ZANWIJK N. 2016. *Incidence and survival trends for malignant pleural and peritoneal mesothelioma, Australia, 1982–2009*, in «Occupational & Environmental Medicine», 73, 187 ss. Disponibile in: <https://doi.org/doi:10.1136/oemed-2015-103309> (consultato il 3 maggio 2019).
- SPUGNINI E.P., BOSARI S., CITRO G., LORENZON I., COGNETTI F., BALDI A. 2006. *Human malignant mesothelioma: molecular mechanisms of pathogenesis and progression*, in «The International Journal of Biochemistry & Cell Biology», 38, 2006. Disponibile in: <https://doi.org/doi:10.1016/j.biocel.2006.07.002> (consultato il 30/05/2019).
- STAPLETON J. 2009. *Causation in the Law*, in BEEBEE H., HITCHCOCK C., MENZIES P. (eds.), *The Oxford Handbook of Causation*, Oxford, Oxford University Press.
- STELLA F. 2000. *Leggi Scientifiche e spiegazione casuale nel diritto penale*. II ed., Milano, Giuffrè.
- TERRACINI B., MIRABELLI D., MAGNANI C., FERRANTE D., BARONE-ADESI F., BERTOLOTTI M. 2014. *A Critique to a review on the relationship between asbestos exposure and the risk of mesothelioma*, in «European Journal of Cancer Prevention», 23, 2014, 492 ss. Disponibile in: <https://doi.org/10.1097/CEJ.000000000000057> (consultato il 03/05/2019).
- TOSSAVAINEN A. (Reporter) 1997. *Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution*, in «Scandinavian Journal of Work, Environment & Health», 23, 1997, 311 ss.
- VIGANÒ F. 2013. *Il Rapporto di causalità nella giurisprudenza penale a dieci anni dalla sentenza Franzese*, in «Diritto Penale Contemporaneo», 3, 2013, 380 ss.
- VINEIS P. 2009. *The skeptical epidemiologist*, in «International Journal of Epidemiology», 38, 2009, 675 ss. Disponibile in: <https://doi.org/doi:10.1093/ije/dyn361> (consultato il 3 maggio 2019).
- VINEIS P., WILD C.P. 2014. *Global cancer patterns: causes and prevention*, in «The Lancet», 383, 2014, 549 ss. Disponibile in: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62224-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62224-2) (consultato il 3 maggio 2019).
- WAGNER J.C., SLEGGES C.A., MARCHAND P. 1960. *Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province*, in «British Journal of Industrial Medicine», 17, 1960, 260 ss.
- WEILL H., HUGHES J.M., CHURCH A.M. 2004. *Changing trends in US mesothelioma incidence*, in «Occupational & Environmental Medicine», 61, 2004, 438 ss.
- WILD C.P. 2005. *Complementing the genome with an “Exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology*, in «Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention», 14, 2005, 1847 ss.
- WILD C.P. 2012. *The exposome: from concept to utility*, in «International Journal of Epidemiology», 41, 2012, 24 ss.
- WOLFF H., VEHMAS T., OKSA P., RANTANEN J., VAINIO H. 2015. *Asbestos, Asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations*, in «Scandinavian Journal

of Work, Environment & Health», 41, 2015, 5 ss. Disponibile in: <https://doi.org/doi:10.5271/sjweh.3462> (consultato il 3 maggio 2019).

ZOCCHETTI C. 2013. A proposito del “Rapporto della seconda conferenza di consenso italiana sul mesotelioma della pleura, in «Medicina Del Lavoro», 104, 2013, 476 ss.

