

# — Alcune riflessioni sulle valutazioni di cancerogenicità da parte della IARC (International Agency for Research on Cancer)

di Carlo Zocchetti\*

---

*Abstract.* Il lavoro esamina il programma delle monografie IARC (International Agency for Research on Cancer) sulla valutazione del rischio cancerogeno per l'uomo delle sostanze chimiche, dalla sua origine (1971) fino ai giorni nostri, per individuare i criteri che hanno portato l'Agenzia a concludere che una determinata sostanza (mansione, lavorazione, tipo di industria) causa il cancro nell'uomo.

Dopo avere ricordato che per la IARC le valutazioni proposte, il cui percorso metodologico è sempre esplicitamente descritto in un documento (preambolo) posto all'inizio di ogni volume delle monografie, hanno lo scopo di assistere le autorità nazionali ed internazionali nel formulare decisioni che riguardano misure di prevenzione, il lavoro segnala che, strettamente parlando, l'Agenzia non ha mai definito formalmente un concetto di causa, limitandosi a precisare, nel tempo, che un agente è definito cancerogeno se è capace di aumentare l'incidenza delle neoplasie maligne, ridurre la loro latenza, o aumentare la loro gravità o molteplicità.

La criteriologia valutativa della IARC si è modificata ed allargata nel corso degli anni, ed oggi prevede tre criteri per l'interpretazione causale di una associazione: devono essere escluse la presenza del caso, dei bias, e del confondimento. Inoltre suggerisce di considerare cinque elementi la cui ricorrenza può aumentare la confidenza nell'inferire una associazione causale: forza della associazione, concordanza di più studi, esistenza di una relazione dose-risposta, riduzione dell'incidenza a seguito della riduzione della esposizione, specificità della associazione. L'intero processo di valutazione viene discusso e vengono commentati gli elementi specifici della criteriologia.

---

\* RESISS, Ricerche e Studi in Sanità e Salute s.a.s. (Via Assisi, 40/D, 21013 Gallarate (VA); tel.: 338.7308595; e-mail: carlo.zocchetti@libero.it.

*Lo schema di classificazione della Agenzia prevede cinque categorie: gruppo 1 (l'agente è cancerogeno per l'uomo), gruppo 2A (l'agente è probabilmente cancerogeno per l'uomo), gruppo 2B (l'agente è possibilmente cancerogeno per l'uomo), gruppo 3 (l'agente non è classificabile quanto alla sua cancerogenicità per l'uomo), gruppo 4 (l'agente è probabilmente non cancerogeno per l'uomo).*

*Il lavoro si conclude discutendo un esempio pratico di valutazione, proposto piuttosto di recente e relativo alla cancerogenicità per il polmone dell'industria della gomma, evidenziando nel caso specifico, da una parte, le difficoltà riscontrate nella applicazione dei criteri enunciati e, dall'altra, la distanza tra le affermazioni di principio (la criteriologia) e la loro pratica attuazione.*

*L'esplicitazione della criteriologia IARC e delle sue difficoltà applicative hanno lo scopo di evidenziare le differenze con le criteriologie usate abitualmente nell'ambito del diritto.*

SOMMARIO: 1. Introduzione. – 2. I primi 16 volumi delle monografie: 1972-1978. – 3. Dal 1978 al 1982. – 4. Dal 1982 ai giorni nostri. – 5. Quindi? – 5.1. Obiettivi del programma. – 5.2. Concetto di causa. – 5.3. Criteri per la causalità. – 6. Un esempio di valutazione. – 6.1. Il caso. – 6.2. I *bias*. – 6.3. Il confondimento. – 6.4. Forza dell'associazione. – 6.5. Concordanza di più studi. – 6.6. Esistenza di una relazione dose-risposta. – 6.7. Riduzione dell'incidenza a seguito della riduzione della esposizione. – 6.8. Specificità dell'associazione. – 7. Conclusioni.

## **1. Introduzione.**

La IARC (International Agency for Research on Cancer)<sup>a</sup> di Lione, Agenzia della WHO (World Health Organization), è probabilmente il più noto organismo internazionale che nel mondo effettua valutazioni di cancerogenicità per l'uomo di sostanze e lavorazioni. Il suo progetto più importante (non il solo) è il programma delle cosiddette "monografie", un percorso che a partire dal 1971 ha portato l'Agenzia a produrre revisioni estensive della letteratura scientifica e valutazioni di cancerogenicità che hanno rappresentato un riferimento non solo per chi si occupa di mestiere dell'argomento ma anche, più in generale, per il singolo cittadino e gli organi di informazione di massa.

Da tempo le valutazioni proposte dalla IARC sono entrate a pieno titolo negli ambienti giudiziari e costituiscono un punto di ancoraggio in tutti i tipi di procedimento (penale, civile e amministrativo) che si occupano di atti illeciti legati al lavoro o all'ambiente, sia quando si vuole concludere che una sostanza (o lavorazione) produce il cancro sia quando si vuole sostenere la tesi contraria.

La IARC non è la sola Agenzia che propone valutazioni di cancerogenicità<sup>b</sup> ma il percorso da essa adottato l'ha portata ad essere l'organismo cui spesso vanno le preferenze degli operatori, con un cammino valutativo che è esplicitamente descritto nelle introduzioni ai singoli

---

<sup>a</sup> <https://www.iarc.fr>.

<sup>b</sup> Una lista completa degli Enti/Agenzie che effettuano valutazioni di cancerogenicità eccede gli scopi del presente contributo. Tra le fonti più rappresentative e citate in letteratura si possono indicare almeno le seguenti: il National Toxicology Program (NTP) dello U.S. Department of Health and Human Services negli Stati Uniti (<https://ntp.niehs.nih.gov>); le valutazioni di cancerogenicità della U.S. Environmental Protection Agency (USEPA) sempre negli Stati Uniti (<https://www.epa.gov>); il comitato scientifico JMPR (Joint Meetings on Pesticide Residues) della Food and Agriculture Organization (FAO) delle Nazioni Unite e della World Health Organization (WHO) sul tema specifico dei pesticidi ([https://www.who.int/foodsafety/areas\\_work/chemical-risk/jmpr/en](https://www.who.int/foodsafety/areas_work/chemical-risk/jmpr/en)); le attività della European Food Safety Authority (EFSA) per quanto riguarda in particolare l'Europa (<https://www.efsa.europa.eu/it>); la European Chemicals Agency (ECHA) sempre con riferimento all'Europa (<https://echa.europa.eu/it/home>); oltre a tutte le commissioni nazionali di cui si sono dotati molti stati: per l'Italia, la Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale (CCTN).

volumi che sono stati pubblicati (si tratta di oltre 100 volumi che hanno esaminato un migliaio circa di sostanze e lavorazioni)<sup>c</sup>.

Il lavoro, in senso generale, condotto dall’Agenzia non è in discussione, anche se le sue valutazioni talvolta hanno suscitato perplessità, disaccordi e discussioni all’interno della comunità scientifica mondiale<sup>d</sup>. Non è tra gli scopi di questo contributo ricostruire la storia delle valutazioni condotte e delle decisioni prese (si pensi solo, a titolo di esempio, al clamore ed alle reazioni suscitate dalla decisione, abbastanza recente, che attribuisce il titolo di cancerogeno alle carni insaccate ed alle carni rosse)<sup>e</sup>, ma si vuole proporre una riflessione metodologica sul percorso che (nel tempo) ha adottato l’Agenzia per condurre le sue valutazioni e, soprattutto, sui criteri che da essa vengono utilizzati per arrivare a concludere che una determinata sostanza (o esposizione) causa il cancro nell’uomo.

Proporremo questa riflessione metodologica con una duplice attenzione: da una parte ripercorrendo la storia delle monografie e delle modificazioni che i criteri di valutazione hanno subito con il passare del tempo (una finestra temporale che ha superato i 45 anni di ampiezza), e dall’altra tenendo fisso l’obiettivo di avere come *target* applicativo il contesto giudiziario e le vicissitudini (in termini di dottrina e giurisprudenza) che lo caratterizzano. Non è invece preoccupazione di questo contributo effettuare valutazioni in merito a specifiche sostanze o a casi giudiziari concreti.

Il filo conduttore del presente lavoro, pertanto, è il concetto di causa, perché tale concetto dovrebbe essere il cuore delle valutazioni condotte dalla IARC, valutazioni che (attraverso una graduazione che si specificherà meglio in seguito) devono arrivare a dire se la sostanza (o l’esposizione) in esame causa il cancro nell’uomo, e poiché il concetto di causa rappresenta un elemento di forte dibattito e discussione in tutti i contesti in cui viene proposto ed utilizzato, è evidente l’importanza e la necessità di conoscere i principi fondamentali cui l’Agenzia fa riferimento nel momento in cui raggiunge le sue conclusioni sulla cancerogenicità (o meno) di una sostanza<sup>f</sup>.

## **2. I primi 16 volumi delle monografie: 1972-1978.**

Il programma delle “*Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man*” inizia alla fine degli anni ’60 del secolo scorso grazie al lavoro di un gruppo di tecnici coordinati da Lorenzo Tomatis (1929-2007), ed prende le mosse da un volume che ha esaminato diverse sostanze: inorganiche (berillio, ossido di ferro, sali di piombo), idrocarburi clorurati (cloroformio, tetracloruro di carbonio), ammine aromatiche (duramina, benzidina, 4-amminobifenile, o-toluidina), alcuni composti azotati (nitrosometilurea e nitrosoetilurea) e prodotti naturali (aflatossine)<sup>1</sup>.

---

<sup>c</sup> Per una rassegna di tali volumi si veda ancora: <https://monographs.iarc.fr>.

<sup>d</sup> In considerazione dei molti e diversi portatori di interesse che hanno a che fare con le valutazioni proposte dalla IARC (o da altri Enti ed Agenzie) è naturale che ogni valutazione possa suscitare perplessità, disaccordi e discussioni. Una loro specifica rendicontazione richiederebbe uno spazio eccessivo. A titolo di esempio è sufficiente ricordare i due argomenti di valutazione IARC più recenti attorno ai quali il dibattito è stato molto intenso e vario: la cancerogenicità delle carni rosse e la cancerogenicità del glifosato.

<sup>e</sup> International Agency for Research on Cancer, *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Red Meat and Processed Meat. Volume 114*, International Agency for Research on Cancer, 2018.

<sup>f</sup> Occorre sottolineare, prima di proseguire oltre, come, nel tempo, il programma delle Monografie abbia sottoposto a valutazione singole sostanze, gruppi di sostanze, mansioni, lavorazioni, tipi di industrie, e così via. Si tratta di oggetti molto diversi nella loro natura e complessità; tuttavia, considerati gli obiettivi del presente contributo, per semplificare il linguaggio faremo prevalentemente riferimento al termine “sostanza” o “esposizione” o “agente”, avendo però bene in mente che tali termini sono solo i rappresentanti di tutta la varietà di situazioni che la IARC ha sottoposto a valutazione.

Perché queste sostanze e non altre (e, più in generale, con quali criteri sono selezionate le sostanze da valutare) non è importante per quanto segue anche se, in ogni introduzione ai volumi delle monografie, la IARC ha cercato di indicare una regola generale che ha guidato la scelta delle sostanze da sottoporre a giudizio (ad esempio, per il primo volume<sup>1</sup>, p. 9: «priorità è stata assegnata principalmente a sostanze chimiche per le quali esisteva evidenza di cancerogenicità sperimentale o per le quali vi era evidenza di esposizione nell'uomo»)<sup>§</sup>, mentre è importante per i nostri obiettivi lo scopo del programma delle monografie, che nella introduzione al primo volume viene espresso nel modo che segue (p. 8)<sup>1</sup>: «obiettivo di questo programma è sia quello di raggiungere una valutazione bilanciata di dati attraverso i giudizi di un gruppo internazionale di esperti in cancerogenesi chimica e di inserire in una prospettiva l'attuale stato delle conoscenze con l'obiettivo finale di valutare i dati in termini di possibile rischio per l'uomo, sia di indicare le necessità cui indirizzare gli sforzi della ricerca»(vedremo come evolverà questa impostazione nel tempo).

Fin dall'inizio, quindi, il percorso di valutazione è stato caratterizzato da alcuni elementi di fondo che si sono mantenuti negli anni senza sostanziali modifiche:

*a)* viene esaminata, attraverso uno scrutinio ampio ed approfondito, la letteratura scientifica disponibile, decidendo però di esaminare solo gli articoli già pubblicati o accettati per pubblicazione;

*b)* l'esame della letteratura porta alla stesura della prima bozza della monografia, redatta a cura del personale interno dell'Agenzia (vincolo che col tempo sarà superato);

*c)* viene costituito un gruppo di lavoro formato da esperti (chiamati in quanto esperti scientifici e non come rappresentanti dei governi e delle istituzioni cui sono affiliati) i quali, ritrovandosi per circa una settimana presso la sede di Lione, hanno il compito di rivedere la bozza della monografia (previo esame della letteratura) e di finalizzarne la valutazione;

*d)* viene stabilita la struttura generale della monografia, che prevede i seguenti capitoli: dati chimici e fisici relativi alla sostanza; uso e occorrenza; dati biologici rilevanti per la valutazione del rischio cancerogeno per l'uomo; commenti sui dati e valutazione. A sua volta la sezione sui dati biologici prevede un paragrafo relativo agli studi sugli animali, un paragrafo sul metabolismo sia nell'animale che nell'uomo, ed un paragrafo con osservazioni nell'uomo; ed anche la sezione finale di commenti e valutazioni prevede due separati paragrafi per l'animale e per l'uomo.

Venendo alle tematiche specifiche della valutazione, sono proposte le riflessioni che seguono.

*a)* Si osserva innanzitutto che una stessa sostanza può dare luogo a volte allo stesso tumore sia nell'uomo che nell'animale (esempio, 2-naftilammina e tumore della vescica: nell'uomo, nella scimmia, nel cane, nel criceto) e, altre volte, a tumori diversi nelle differenti specie (esempio, benzidina: tumore del fegato nel ratto, tumore della vescica nell'uomo).

*b)* Si accenna alla importanza della esistenza di una relazione dose-risposta nella valutazione degli effetti cancerogeni, ed in successive monografie si precisa che «la confidenza con cui può essere stabilita la presenza di un effetto cancerogeno è rafforzata dalla osservazione dell'aumentare dell'incidenza di tumore all'aumentare della esposizione» (p. 10)<sup>2</sup>.

*c)* Il progetto delle monografie tiene conto del fatto che, a quel tempo, non esistevano criteri oggettivi per estrapolare dati di cancerogenesi dall'animale all'uomo, il che era ritenuto

---

<sup>§</sup> Tutti i volumi delle Monografie sono scritti in inglese: le traduzioni in italiano che sono proposte nel presente contributo sono responsabilità dello scrivente.

un problema fondamentale per superare il quale vennero prese due decisioni: da una parte si diede mandato ad un gruppo di lavoro IARC di elaborare alcuni principi guida per l'estrapolazione dei dati dall'animale all'uomo, e dall'altra nella stesura delle monografie si decise di non fare nessun tentativo di interpretazione dei dati sugli animali in assenza di dati sull'uomo ai fini della valutazione dei rischi sull'uomo. Questa esigenza di tenere conto dei dati sull'animale per valutare la cancerogenicità per l'uomo aveva la sua motivazione in due diverse osservazioni: da una parte la scarsità di studi epidemiologici nell'uomo a fronte invece di una maggiore numerosità degli studi sperimentali; dall'altra la considerazione che nella maggioranza delle circostanze esaminate la cancerogenesi sperimentale trovava conferma nei dati sull'uomo.

*d)* Le monografie accennano brevemente ai diversi modelli di studio epidemiologico esistenti (descrittivo, prospettico, retrospettivo, caso-controllo) ed alle loro capacità informative, perché l'evidenza che una particolare sostanza sia cancerogena nell'uomo dipende largamente dai dati epidemiologici. L'osservazione diventa peraltro più forte in successive monografie, dove si afferma che «la valutazione del rischio cancerogeno per l'uomo [...] si basa su studi puramente osservazionali» (p. 11)<sup>2</sup>.

*e)* Viene richiamata l'attenzione dei valutatori sul tema del confondimento («si deve avere cura in analisi di escludere l'influenza di variabili diverse dall'agente che è sospetto di indurre il tumore allo studio» – p. 12)<sup>1</sup> e si fa l'esempio del fumo di sigaretta nella relazione tra amianto e tumore del polmone (esempio successivamente rivelatosi errato perché nel caso in questione il fumo di sigaretta non è risultato agire da confondente bensì da modificatore di effetto).

*f)* Da ultimo si indica che se nell'uomo si sviluppa un tumore a causa di una specifica esposizione, la rimozione della stessa esposizione dall'ambiente dovrebbe essere seguita dalla evidenza epidemiologica di un declino nella frequenza della neoplasia.

Tutte queste considerazioni sono esplicitamente rappresentate nella “Introduzione” a ciascuna delle prime sedici monografie: non vi è altra descrizione dei percorsi e dei criteri che sono stati utilizzati per la valutazione di cancerogenicità.

A solo titolo di esempio di come il percorso individuato ed i criteri utilizzati abbiano funzionato operativamente, si possono riportare due esempi di valutazione contenuti nella prima monografia, una riferita al berillio e la seconda ad ematite ed ossido di ferro:

*a)* Berillio: «sono stati condotti diversi studi epidemiologici sulla possibile relazione tra esposizione a composti del berillio ed insorgenza di tumori nell'uomo. Questi studi non hanno fornito evidenza della esistenza di tale relazione» (p. 25)<sup>1</sup>.

*b)* Ematite e ossido di ferro: «sulla base dell'evidenza epidemiologica, l'esposizione a polvere di ematite può essere considerata aumentare il rischio di sviluppo di tumore del polmone nell'uomo. Il rischio è manifesto in chi lavora sotto terra ma non in chi lavora in superficie, e non è noto se l'eccesso di rischio sia dovuto alla radioattività nell'aria delle miniere, alla inalazione di ossido di ferro o di silice, o ad una combinazione di questi o di altri fattori. Non vi è evidenza che l'ematite o l'ossido di ferro influenzino l'incidenza di tumori in sedi diverse dal polmone» (p. 36)<sup>1</sup>.

Questa introduzione, a parte qualche limatura di frase o integrazione e specificazione (si veda, ad esempio, la aggiunta di informazioni su mutagenesi e teratogenesi non presenti nelle primissime monografie), prosegue inalterata per i primi sedici volumi, con la sola variazione della precisazione in cinque punti dei compiti del gruppo di lavoro (*a*) verificare la completezza dei dati; *b*) selezionare i dati rilevanti; *c*) permettere al lettore di seguire il ragionamento del

comitato; *d*) giudicare il significato dei risultati degli studi; *e*) emettere una valutazione di cancerogenicità).

Che commenti si possono fare su quanto fin qui delineato?

Il primo, e di maggior rilievo, fa riferimento agli assunti di base: si pretende di esprimere una valutazione di causalità (la sostanza è cancerogena, la sostanza causa il cancro) senza avere nemmeno fornito un qualsiasi concetto (per quanto vago e poco definito) di cosa si debba intendere con il termine “causa”.

Bisogna subito osservare che a quel tempo erano sì già state proposte delle criteriologie in merito (si pensi a quella più nota, ed ancora oggi utilizzata, proposta nel 1965 da Bradford-Hill<sup>3</sup> con i suoi nove elementi<sup>h</sup>) mentre un approccio tipicamente epidemiologico al tema della causalità comincia a farsi più chiaro solo alla metà degli anni '70 con il seminale articolo di Rothman del 1976<sup>4</sup>. Senza lo sviluppo di un concetto di causa o di una specifica criteriologia per la valutazione di cancerogenicità diventa assai difficile ipotizzare che le valutazioni dell'Agenzia possano diventare strumento utile ed efficace in quei contesti (come quello giudiziario) che fanno proprio del dibattito sul tema della causalità uno dei pilastri fondamentali del proprio approccio. Eppure, nonostante questo difetto originale le valutazioni di cancerogenicità della IARC iniziano a diventare un elemento di riferimento anche per la giurisprudenza del nostro paese.

Non c'è, nelle prime 16 monografie IARC, la definizione di un concetto di causa. Tuttavia si possono trovare alcuni indizi ed anticipazioni di criteri di valutazione che diventeranno più espliciti e formalizzati in seguito. Se, da una parte, rimane incomprensibile a chi scrive il mancato riferimento alle indicazioni di Bradford-Hill, dall'altra si riscontrano però almeno tre criteri che possono indirizzare verso una interpretazione di tipo causale delle relazioni osservate (criteri che in parte sono presenti anche nella formulazione di Bradford-Hill). Questi sono: il riferimento al tema del confondimento e quindi (potremmo dire) della eliminazione delle spiegazioni alternative; la maggiore confidenza nella interpretazione causale che deriva dalla osservazione di una relazione dose-risposta tra l'esposizione e l'effetto cancerogeno; l'evidenza epidemiologica di un declino nella frequenza di tumori a seguito della rimozione della esposizione al cancerogeno.

Riprenderemo più avanti una valutazione di questi criteri-indizi.

Alla luce di quanto fin qui argomentato ne consegue che la valutazione di cancerogenicità proposta da IARC è una valutazione strettamente descrittiva, narrativa, non supportata da elementi criteriologici per includere nel (o escludere dal) giudizio di cancerogenicità, e non è presente alcuna valutazione quantitativa o almeno graduata di tale giudizio.

In termini generali, e soprattutto con riferimento a quanto la IARC preciserà essere negli anni successivi il compito delle monografie, il percorso e le valutazioni proposte dall'Agenzia di Lione segnano un passaggio importante nella storia della cancerogenesi.

---

<sup>h</sup> I nove elementi proposti sono i seguenti: 1. Forza della associazione; 2. Consistenza della associazione (ripetizione in tempi, luoghi, circostanze, persone); 3. Specificità della relazione; 4. Temporalità della relazione (chi è il cavallo, chi è il carretto); 5. Gradiente biologico (curva dose-risposta); 6. Plausibilità biologica; 7. Coerenza con quanto noto; 8. Evidenza sperimentale; 9. Analogia.

Infatti, inizia una attenzione sistematica al tema della valutazione, per quanto i criteri proposti dimostrino diversi elementi di debolezza; si consolida l'idea della importanza di condurre revisioni estensive della letteratura scientifica affidate a gruppi di esperti; emerge la necessità di sviluppare un percorso esplicito, pubblico (nel senso che sono noti al pubblico gli elementi che lo costituiscono), per arrivare a concludere che una determinata esposizione provoca il cancro nell'uomo; si innalza il livello dell'attenzione alle problematiche della cancerogenesi da sostanze chimiche. Tutti elementi questi, tra altri la cui discussione (per quanto di interesse) ci porterebbe al di fuori degli obiettivi specifici del presente contributo, che fanno giudicare altamente meritoria l'iniziativa delle monografie.

D'altra parte, pur con i numerosi pregi che vanno riconosciuti alle monografie (ed a ciò che da esse è scaturito), per quanto riguarda il tema specifico di questo contributo bisogna anche segnalare quello che, a parere di chi scrive, è il loro *vulnus* fondamentale, già presente nella impostazione originaria e mai superato (come dimostreremo) nelle edizioni successive nonostante lo sforzo ripetuto dall'Agenzia di esplicitare, in uno specifico capitolo introduttivo di ogni monografia chiamato "Preambolo", il percorso ed i criteri di valutazione: è proprio il tema della causalità, di quale concetto di causa stia alla base delle valutazioni condotte, di cosa si debba intendere con la frase «causa il cancro nell'uomo», e così via.

È un difetto di origine piuttosto importante, direi decisivo, e che ha trovato negli anni successivi una soluzione del tutto insoddisfacente (sempre a parere di chi scrive): ciò limita e circoscrive l'uso delle valutazioni all'interno di alcuni specifici contesti (prevenzione, regolamentazione, sanità pubblica, programmazione di interventi sulla popolazione, ecc.) e si espone a significative critiche tutte le volte che il concetto di causa ha bisogno di una formulazione esplicita e forte (come, ad esempio ma non solo, nel contesto giudiziario).

### **3. Dal 1978 al 1982.**

Il successo che ottengono le prime monografie (successo che l'Agenzia sottolinea, ad esempio, nella monografia 17<sup>5</sup> con la seguente espressione – p. 12 –: «le Monografie IARC sono riconosciute come una sorgente autorevole di informazioni sulla cancerogenicità delle sostanze chimiche ambientali») porta l'Agenzia di Ginevra a riflettere sul percorso di valutazione fino ad allora utilizzato e sui criteri adottati. Nel mese di ottobre del 1977 viene formato un gruppo di lavoro congiunto IARC/WHO proprio con il compito di rivalutare il percorso ed i criteri guida, gruppo di lavoro che mette per iscritto le sue considerazioni nel Technical Report 77/002 del 1977<sup>6</sup> ed a partire dalla monografia 17 del 1978<sup>5</sup> i nuovi criteri vengono presentati in ogni volume all'interno di un capitolo introduttivo che assume il nome di "Preambolo" e che è presente (sostanzialmente invariato nella sua struttura ed organizzazione) anche nei volumi più recenti.

Il salto di qualità che il Technical Report del 1977 introduce è rilevante e molte sono le novità che vengono proposte.

Viene innanzitutto precisato il ruolo della valutazione: per la prima volta si dice, infatti, che «le valutazioni critiche dei dati fornite in queste monografie hanno l'intenzione di assistere le autorità nazionali ed internazionali nel formulare decisioni che riguardano misure di prevenzione» (p. 11)<sup>5</sup>.

L'espressione non rappresenta, come potrebbe sembrare a prima vista, una semplice presa d'atto della capacità delle valutazioni espresse nelle monografie di interloquire con le

massime autorità nazionali ed internazionali in tema di cancerogenesi chimica, ma definisce esplicitamente un compito ed un ruolo e delimita un contesto: le valutazioni proposte sono indirizzate ad assistere le autorità nell'adottare decisioni che riguardano misure di prevenzione. La precisazione non è banale ed ha delle significative conseguenze perché, ad esempio, per mettere in opera misure preventive o per adottare politiche di prevenzione non è necessaria una nozione di causa "forte" ma è più che sufficiente una nozione di causa "debole" (ammesso che in tal caso si possa parlare ancora di causa) come quella veicolata dai criteri fin qui utilizzati dall'Agenzia.

Questa finalizzazione della valutazione all'indirizzo alle autorità nazionali ed internazionali affinché adottino politiche di prevenzione si trova immutata nelle monografie più recenti ed aiuta anche a comprendere perché per gran parte del suo percorso valutativo – si veda oltre – l'Agenzia non abbia ritenuto di esplicitare nel Preambolo a quale concetto di causa la valutazione si ispiri: si tratta infatti di indirizzi finalizzati ad attivare politiche preventive supportate dalle evidenze scientifiche che, di volta in volta e su specifiche esposizioni, le monografie mettono a disposizione.

Invariato, se non per minori dettagli e specificazioni, rimane invece il percorso che porta alla produzione delle singole monografie: raccolta di tutta la letteratura disponibile; stesura (da parte della IARC o di esperti esterni) del primo *draft* della monografia; invio di questa prima bozza a tutto il gruppo di lavoro; incontro del gruppo di lavoro (a Lione per 7-8 giorni) per discutere, finalizzare il testo e formulare le valutazioni; verifiche finali (rispetto alla letteratura originale), *editing* e produzione della monografia. Unica novità, interessante in termini di approccio generale ma totalmente irrilevante per quanto riguarda il risultato della valutazione, è la apertura del gruppo di esperti che prepara la monografia alla partecipazione ai lavori di osservatori provenienti da agenzie nazionali ed internazionali, da organismi di varia natura, ed anche dall'industria, osservatori che però non hanno titolo e ruolo ad intervenire per quanto riguarda il merito della valutazione, che rimane totalmente ed esclusivamente affidata al gruppo di lavoro.

Il tema della valutazione delle evidenze sperimentali continua a presentare importanti livelli di criticità, ed allora nel Technical Report del 1977<sup>6</sup> vengono precisati alcuni aspetti della valutazione ed interpretazione che devono essere considerati nell'esame della evidenza sperimentale: le condizioni sperimentali; la consistenza dei risultati tra specie e tipi di tumori; lo spettro di risposta delle neoplasie; lo stadio di formazione del tumore; e il possibile ruolo di agenti modificatori.

In tema di causalità vengono introdotti cinque criteri che possono rafforzare o indebolire «una interpretazione che implica causalità» (p. 18)<sup>5</sup>: assenza di *bias*; controllo del confondimento; associazione non dovuta al caso; associazione forte; presenza di una relazione dose-risposta<sup>1</sup>. Inoltre si specifica che «l'evidenza più convincente di causalità emerge quando diversi studi indipendenti condotti in differenti circostanze danno luogo a risultati positivi» (p. 18)<sup>5</sup>.

Siamo ancora molto lontani da una definizione di causalità ma i criteri suggeriti sono ritenuti tali che il loro riscontro (o mancato riscontro) possa indirizzare verso (o detrarre da) una interpretazione che implica causalità. In termini generali ed astratti qualche criterio sembra possedere l'attributo della necessità (assenza di *bias* e confondimento, associazione non

---

<sup>1</sup> Per le definizioni di *bias*, confondimento, e caso, utilizzate da IARC si veda il successivo paragrafo 6, dove tali definizioni sono riprese tal quale dal preambolo alle monografie.



dovuta al caso), anche se l'argomento meriterebbe in realtà un approfondimento che deborda dagli obiettivi del presente contributo, e nessuno è invece sufficiente, ma poiché la verifica del criterio (ad esempio: assenza di confondimento) non è una operazione elementare e le modalità con cui la verifica deve essere condotta non sono esplicitate (né nel Technical Report del 1977<sup>6</sup> né nelle successive monografie che lo hanno applicato) ne consegue che il riscontro (o meno) dei criteri proposti viene necessariamente demandato all'adozione di generiche buone pratiche di comportamento (pratiche che per altro non sono mai indicate nello specifico e sono lasciate alla *expertise* o alla supposta autorevolezza del ricercatore e/o del gruppo di lavoro convenuto per la singola monografia). In nessuno studio epidemiologico osservazionale sull'uomo è possibile escludere in termini assoluti la presenza di *bias* e di confondimento: risulta così del tutto arbitrario identificare il valore (i valori) oltre (o entro) il quale si possa essere sufficientemente confidenti che i *bias* ed il confondimento non abbiano agito (o abbiano agito in maniera così poco rilevante da non togliere valore ai risultati dello studio che viene esaminato).

Considerazioni analoghe possono essere proposte con riferimento al terzo criterio (assenza di una associazione casuale), per il quale non vengono forniti né elementi di metodo (come fare) né elementi di giudizio (quando una associazione è o non è casuale). L'argomento meriterebbe poco meno di un accenno, se non fosse che proprio su questo punto (e come conseguenza delle differenti metodologie adottate e dei diversi criteri di valutazione utilizzati) in molti procedimenti penali svolti nel nostro paese i consulenti tecnici delle accuse e delle difese si sono esercitati in diatribe piuttosto rilevanti<sup>j</sup>.

Si potrebbe dire molto anche sugli altri due criteri (forza dell'associazione e relazione dose-risposta) ma, non possedendo essi né l'attributo di necessità né quello di sufficienza, la discussione ci porterebbe fuori strada rispetto agli obiettivi che ci siamo proposti.

Anche l'ultimo criterio suggerito e che per l'Agenzia rappresenta l'evidenza più convincente (e cioè la concordanza di risultati positivi in diversi studi) non risulta di agevole applicazione (almeno negli anni in cui è stato formulato) perché (salvo qualche raro caso) normalmente l'evidenza scientifica presenta studi positivi e studi negativi riferiti alla stessa sostanza o esposizione e ne nasce l'esigenza di combinare opportunamente (o di tenerne conto in maniera adeguata) tali risultati. Il tema ha portato nel tempo allo sviluppo di un rilevante insieme di strumenti metodologici per condurre attività di meta analisi, ma all'epoca (1978) della stesura della monografia 17<sup>5</sup>, cioè quella in cui sono stati formulati i criteri appena discussi, tali strumenti non erano ancora disponibili e la applicazione del criterio incontrava, quindi, elevate difficoltà applicative ed un importante livello di arbitrarietà.

Il suggerimento riferito al criterio della concordanza degli studi positivi ha fatto rendere conto, come si è appena evidenziato, che in realtà nella letteratura scientifica sono presenti anche studi non positivi o addirittura negativi<sup>k</sup>. Questa osservazione ha portato alla

---

<sup>j</sup> Le principali discordanze in proposito riguardano da una parte lo strumento tecnico da utilizzare per valutare l'azione del caso (ed in particolare il contrasto tra il ricorso al "p-value", piuttosto che all'intervallo di confidenza, o a metodi ancora più complessi e sofisticati dal punto di vista statistico), dall'altra il valore numerico da adottare per prendere una decisione: 80%, 90%, 95%, 99% (o qualsiasi altro valore ritenuto di interesse). Si veda anche il paragrafo 6.1

<sup>k</sup> Il dibattito su cosa si debba intendere con studio positivo, non positivo, o negativo, sarebbe troppo lungo da trattare anche solo in maniera semplificata. Per dare almeno una idea delle problematiche che la discussione comporta si può segnalare che viene considerato positivo uno studio epidemiologico che, avendo escluso l'azione di fattori come il caso, i *bias*, i confondenti, mostra l'esistenza di una associazione positiva tra una esposizione nociva ed un effetto (l'esposizione, o l'aumento della esposizione, aumenta la frequenza dell'effetto negli esposti, o nei più esposti): l'indicatore di effetto (esempio: Rischio Relativo) risulta superiore ad 1. Si considera invece non positivo uno studio epidemiologico che, per l'azione appunto di fattori come il caso, i *bias*, i confondenti, non riesce a mostrare l'esistenza di una associazione positiva tra una esposizione nociva ed un effetto: l'indicatore di effetto (esempio: Rischio Relativo) non si discosta da 1. Si considera negativo uno studio epidemiologico che, avendo escluso l'azione di fattori come il caso, i *bias*, i confondenti, non mostra l'esistenza di una associazione positiva tra una esposizione nociva

formulazione di criteri e requisiti che devono essere valutati per concludere che si è di fronte ad un vero studio negativo, requisiti in parte sovrapponibili a quelli riferiti agli studi positivi. Sul punto, da una lettura attenta non solo del Preambolo del volume 17<sup>5</sup> (e dei successivi) ma anche entrando nel merito delle valutazioni riferite a diverse sostanze od esposizioni, è difficile non aderire all'idea che la valutazione prodotta dalle monografie assegna una chiara preferenza agli studi che presentano risultati positivi rispetto a quelli che presentano risultati negativi: i criteri con cui vengono valutati questi ultimi sono decisamente più stringenti rispetto a quelli con cui sono valutati i primi (tra i quali spesso vengono inclusi anche studi con rischi relativi superiori ad 1 ma che andrebbero classificati come studi non positivi: si veda in proposito l'esempio riportato e discusso al termine di questo contributo). L'osservazione non deve sorprendere se si fa mente locale all'obiettivo eminentemente (per non dire esclusivamente) preventivo che ha la produzione delle monografie.

Da ultimo, la nuova impostazione del Preambolo ribadisce che «non sono disponibili adeguati criteri per interpretare i dati di cancerogenesi sperimentale direttamente in termini di potenziale cancerogeno per l'uomo»<sup>5</sup> (p. 19), ma aggiunge anche che «in assenza di adeguati dati sull'uomo è ragionevole per ragioni pratiche considerare tali sostanze chimiche [ndr: quelle che hanno mostrato una sufficiente evidenza di cancerogenicità nell'animale] come se fossero cancerogene per l'uomo» (p. 20)<sup>5</sup>.

L'applicazione di questo principio si vede subito nella valutazione della prima sostanza presentata nella monografia 17: «vi è sufficiente evidenza di un effetto cancerogeno della N-nitroso-2n-butilammina in diverse specie negli animali da esperimento. Sebbene nessun dato epidemiologico sia disponibile la N-nitroso-2n-butilammina a fini pratici deve essere considerata come se fosse cancerogena per l'uomo» (p. 67)<sup>5</sup>.

Ancora una volta viene esplicitamente documentato e ribadito come il percorso valutativo adottato dall'Agenzia di Lione è guidato da una attenzione al tema della prevenzione nonché dall'adozione di quell'atteggiamento che negli anni successivi ha trovato formale applicazione in termini di "principio di precauzione".

Il percorso di modifica del Preambolo (e di ciò che ne consegue) iniziato nel 1977 con il gruppo di lavoro che ha prodotto il Technical Report 77/002<sup>6</sup> ha il suo apice e raggiunge l'impostazione definitiva nel 1982 con la pubblicazione del Supplemento 4, un volume che propone una rivalutazione di tutte le sostanze ed esposizioni che erano state sottoposte a giudizio nei 29 volumi delle monografie fin lì pubblicate<sup>7</sup>.

Il Preambolo del Supplemento innanzitutto afferma (p. 7) che «l'uso delle espressioni "per ragioni pratiche" e "come se presentassero un rischio cancerogeno" indica che al momento non può essere stabilita una correlazione tra cancerogenicità negli animali e possibile rischio nell'uomo su basi puramente scientifiche, ma solo pragmaticamente. Tale correlazione pragmatica può essere utile per le agenzie regolatorie nel prendere decisioni riferite alla prevenzione primaria dei tumori»<sup>7</sup>. Se c'era bisogno di una eventuale conferma del ruolo delle monografie e dei concetti causali che le caratterizzano l'espressione riportata ne è una dimostrazione più che evidente.

Dal punto di vista della valutazione causale vengono confermati sia i tre criteri principali («tre criteri devono essere rispettati prima di poter inferire una associazione causale»

---

ed un effetto (il Rischio relativo non si discosta da 1) oppure mostra l'esistenza di una associazione negativa tra una esposizione nociva ed un effetto (il Rischio relativo risulta inferiore a 1)

– p. 11<sup>7</sup>: assenza di *bias*, assenza di confondimento, associazione non dovuta al caso) sia i quattro elementi ulteriori («possono aumentare la confidenza nell’inferire una associazione causale» – p. 11<sup>7</sup>: concordanza di più studi, forza dell’associazione, esistenza di una relazione dose-risposta, riduzione dell’incidenza a seguito della riduzione della esposizione – p. 11<sup>7</sup> già introdotti nelle precedenti monografie.

La vera novità consiste invece nella proposta (pp. 11-12)<sup>7</sup> di uno schema di classificazione in categorie per l’evidenza di cancerogenicità: 3 categorie per l’evidenza nell’uomo e 4 categorie per l’evidenza sperimentale.

Per l’uomo, la classificazione si sviluppa in:

- a) «evidenza sufficiente»** (c’è una relazione causale tra agente e tumore nell’uomo);
- b) «evidenza limitata»** (una interpretazione causale è credibile, ma spiegazioni alternative come caso, *bias* e confondimento, non possono essere adeguatamente escluse);
- c) «evidenza inadeguata»** (prevale una delle tre seguenti condizioni: *i*) c’erano pochi dati pertinenti; *ii*) gli studi disponibili non escludono caso, *bias* o confondimento; *iii*) vi sono studi che non mostrano evidenza di cancerogenicità).

Nel caso dell’animale, le categorie sono le seguenti:

- a) «evidenza sufficiente»** (aumentata incidenza in più specie o in più esperimenti o con una incidenza inusuale);
- b) «evidenza limitata»** (gli studi riguardano una sola specie o gli esperimenti hanno un dosaggio inadeguato o i tumori hanno una occorrenza spontanea);
- c) «evidenza inadeguata»:** (gli studi presentano limitazioni importanti);
- d) «nessun dato»** (assenza di dati disponibili al gruppo di lavoro).

Combinando l’evidenza nell’uomo con l’evidenza sperimentale si dà origine alla classificazione definitiva della sostanza o esposizione nei seguenti gruppi (pp. 13-14)<sup>7</sup>:

- a) Gruppo 1:** la sostanza è cancerogena per l’uomo. Solo quando vi è sufficiente evidenza da studi epidemiologici per supportare una associazione causale tra esposizione e tumore.
- b) Gruppo 2:** la sostanza è probabilmente cancerogena per l’uomo. È suddiviso in due gruppi, ossia: **2A** (esposizione per le quali vi è almeno limitata evidenza nell’uomo) e **2B** (vi è evidenza inadeguata nell’uomo ma evidenza sufficiente negli animali).
- c) Gruppo 3:** la sostanza non può essere classificata quanto alla sua cancerogenicità per l’uomo.

In termini operativi, nel supplemento 4 la valutazione del gruppo di lavoro ha portato a classificare nel gruppo 1, cioè nella categoria per la quale le sostanze sono causalmente associate con il cancro nell’uomo, 7 processi industriali ed esposizioni occupazionali e 23 sostanze (e gruppi di sostanze) chimiche; nel gruppo 2 (probabilmente cancerogene per l’uomo) 61 tra sostanze, gruppi di sostanze, e processi industriali (14 nel gruppo 2A e 47 nel gruppo 2B); nel gruppo 3 (non classificabile per quanto riguarda la cancerogenicità nell’uomo) 64 tra sostanze, gruppi di sostanze, processi industriali ed esposizioni occupazionali<sup>7</sup>.

Con la proposta di questo schema classificatorio termina la valutazione narrativa della cancerogenicità che ha caratterizzato la pubblicazione delle precedenti monografie ed inizia una

fase nuova in cui ogni sostanza sottoposta a valutazione viene inquadrata in una specifica classe: cancerogeno certo, cancerogeno probabile, cancerogeno non valutabile.

#### **4. Dal 1982 ai giorni nostri.**

Dalla pubblicazione del Supplemento 4 e fino ai giorni nostri l'attività delle monografie è proseguita senza soluzione di continuità producendo di volta in volta un aggiornamento del Preambolo posto all'inizio di ogni volume. E' una attività di manutenzione che si può considerare ordinaria e che ha prodotto nel tempo solo minori variazioni sia alla struttura che al suo contenuto. In questo percorso merita ancora una segnalazione specifica il Supplemento 7 del 1987<sup>8</sup>, sia per la sua valenza di merito (sintesi delle valutazioni dei 42 volumi prodotti negli anni precedenti) sia per le ulteriori precisazioni introdotte nel Preambolo.

Viene lì infatti specificato (p. 18)<sup>8</sup> che «le monografie rappresentano il primo passo nella valutazione del rischio cancerogeno», mentre (p. 18)<sup>8</sup> «il secondo passo è la stima quantitativa del rischio» ma questa fase non fa parte del programma delle Monografie.

Nel precisare questa strada, il Preambolo offre però una considerazione che risulta particolarmente utile per il presente contributo (p. 18)<sup>8</sup>: «il primo passo nella valutazione del rischio cancerogeno implica l'esame di tutte le informazioni rilevanti al fine di valutare la forza dell'evidenza disponibile che un agente possa alterare l'incidenza specifica per età del tumore nell'uomo». Infatti, troviamo qui indicato per la prima volta, peraltro senza che sia nominato direttamente, il concetto di causa che fa da *background* alla impostazione odierna del percorso delle Monografie. Per la IARC un agente causa un tumore quando l'analisi dell'evidenza disponibile indica che tale agente altera l'incidenza specifica per età di quel tumore nell'uomo.

Nel grande dibattito sulla causalità che a partire soprattutto dall'articolo di Rothman del 1976<sup>4</sup> ha interessato il mondo degli epidemiologi (e che ha trovato uno dei momenti di massima espressione e sintesi nel volume "*Causal inference*" del 1988)<sup>9</sup> la IARC dimostra così di aderire alla impostazione teorica proposta da Susser<sup>10-12</sup> il quale, ponendosi la domanda su come può essere caratterizzata una causa risponde: «in primo luogo è forse più sicuro parlare di determinanti, e per determinanti io intendo qualunque cosa che fa una differenza su un effetto» (p. 161)<sup>12</sup>.

In un paragrafo intitolato "Criteri per la causalità" il Supplemento 7 del 1987 fornisce le seguenti indicazioni:

**a)** una associazione forte (cioè un rischio relativo grande) è più probabile di una associazione debole per indicare la causalità, sebbene si riconosce che rischi relativi di ampiezza piccola non implicano mancanza di causalità;

**b)** associazioni che sono replicate in parecchi studi è più probabile che rappresentino una relazione causale rispetto ad osservazioni isolate di singoli studi. Inoltre si deve dare maggior peso agli studi di elevata qualità rispetto agli studi metodologicamente meno solidi;

**c)** se il rischio aumenta con l'aumentare della esposizione ciò è considerato come una forte indicazione di causalità, sebbene l'assenza di una risposta graduata non rappresenta necessariamente evidenza contraria ad una relazione causale;

**d)** la dimostrazione di un declino del rischio dopo la cessazione o la riduzione della esposizione supporta una interpretazione causale dei risultati;

**e)** la specificità di una associazione aggiunge plausibilità ad una relazione causale.

Pur senza essere esplicitamente nominata siamo sostanzialmente (anche se non formalmente) arrivati alla criteriologia di Bradford-Hill<sup>3</sup>(si veda in precedenza la nota e), seppure in una versione semplificata.

La Monografia pone l'accento sulla necessità di valutare la qualità degli studi considerati, ed in particolare si richiama l'attenzione su alcuni elementi: definire bene la popolazione allo studio, le patologie e le esposizioni da esaminare; le variabili che possono agire da confondenti ed i corretti confronti da effettuare; alcune informazioni minime da riportare negli studi; nonché un adeguato resoconto delle analisi statistiche condotte. Si tratta, come si può notare, di niente di più che regole generali di buona pratica epidemiologica, ma sono indicazioni del tutto generiche ed insufficienti per escludere uno studio dal (o includerlo nel) percorso di valutazione causale.

Nello schema di classificazione delle evidenze, sia per l'uomo sia per gli animali, viene introdotta (p. 18)<sup>8</sup> una ulteriore categoria: «evidenza che suggerisce mancanza di cancerogenicità», categoria che viene attribuita quando «esistono diversi studi adeguati consistenti nel non mostrare una associazione positiva tra agente e tumore» (p. 18)<sup>8</sup>; e si suggerisce, inoltre, che in alcune situazioni i criteri di classificazione possano essere utilizzati non solo in termini generali (esempio: causa il cancro) ma anche per specifici organi o tessuti (esempio: causa il cancro al polmone).

Il Supplemento 7 è anche l'occasione per dettagliare ulteriormente lo schema di classificazione complessivo delle sostanze quanto alla loro cancerogenicità, da una parte attraverso la precisazione del contenuto dei gruppi 2A e 2B – riportati di seguito – e dall'altra con l'introduzione di un quarto gruppo nel quale vengono inseriti gli agenti che «probabilmente non sono cancerogeni per l'uomo» (p. 32)<sup>8</sup>:

**a) 2A:** l'agente è probabilmente cancerogeno. «Questa categoria è usata quando vi è limitata evidenza di cancerogenicità nell'uomo e sufficiente evidenza di cancerogenicità nell'animale. Eccezionalmente [...] può essere utilizzata evidenza proveniente da altri dati rilevanti» (p. 31)<sup>8</sup>;

**b) 2B:** l'agente è possibilmente cancerogeno. «Quando [...] vi è evidenza limitata nell'uomo e assenza di evidenza sufficiente nell'animale. Oppure [...] evidenza inadeguata nell'uomo, o mancanza di dati, ma evidenza sufficiente nell'animale. In alcune situazioni [...] può essere utilizzata evidenza proveniente da altri dati rilevanti» (p. 32)<sup>8</sup>.

Nelle monografie prodotte dopo il 1987 assume sempre maggiore importanza l'informazione derivante da altri dati: assorbimento, distribuzione, escrezione e metabolismo; tossicità; effetti genetici e ad essi correlati; effetti riproduttivi e sullo sviluppo: è frequente il loro uso per forzare alcuni livelli della classificazione che non potrebbero essere attribuiti alla sola luce delle informazioni epidemiologiche e sperimentali. Molta rilevanza viene assegnata al tema della comprensione del meccanismo di azione, al punto da essere diventato un compito aggiuntivo per il gruppo di lavoro (oltre ai 5 compiti storici).

Per sole ragioni di completezza di questo *excursus* diamo uno sguardo anche all'ultimo Preambolo disponibile<sup>1</sup>. Vi si ribadisce, innanzitutto, (p. 1)<sup>13</sup> che «attraverso il programma delle Monografie, IARC cerca di identificare le cause del cancro nell'uomo» e che ciò rappresenta «il primo passo per la prevenzione dei tumori» (p. 1)<sup>13</sup>.

---

<sup>1</sup> Scaricato dal sito della IARC, nella sezione dedicata alle monografie (<https://monographs.iarc.fr>), il 15 agosto 2018.

Il Preambolo costituisce «primariamente una affermazione di principi scientifici piuttosto che una specificazione di procedure di lavoro. Le procedure attraverso cui il gruppo di lavoro implementa questi principi non sono specificate in dettaglio» (p. 1)<sup>13</sup>. Questo rappresenta probabilmente uno degli aspetti più problematici dell'intero percorso di valutazione messo in pista dall'Agenzia di Lione (forse può essere un po' eccessivo e magari fuori luogo fare ricorso alla saggezza popolare, ma quando si entra nei dettagli di alcune valutazioni risulta difficile non concludere che "tra il dire ed il fare c'è di mezzo il mare").

Dopo avere effettuato la distinzione tra pericolo e rischio il Preambolo afferma che le monografie sono un esercizio sulla valutazione del pericolo, anche quando il rischio nelle attuali condizioni di esposizione è molto basso. In questo esercizio un agente è definito cancerogeno se è «capace di aumentare l'incidenza delle neoplasie maligne, ridurre la loro latenza, o aumentare la loro gravità o molteplicità» (p. 2)<sup>13</sup>, ed in alcune circostanze anche l'induzione di tumori benigni può contribuire al giudizio che l'agente sia cancerogeno.

Con questa definizione viene precisato (in estensione) il concetto di causa, perché non ci si limita più solo all'idea che una sostanza (per essere giudicata cancerogena) aumenti l'incidenza di una neoplasia ma vi si aggiungono ulteriori alternative: è sufficiente che l'azione dell'agente si traduca in una riduzione della latenza (concetto non definito ma con elevata probabilità riconducibile alla distanza tra l'insorgenza della patologia e l'inizio della esposizione) o in un aumento della gravità (anche in termini di molteplicità patologica).

Vengono confermate sia una criteriologia della causalità riconducibile agli elementi di Bradford-Hill (anche se non del tutto coincidenti con essi) sia una criteriologia della non causalità (ovvero i requisiti che occorre riscontrare nel caso di studi che non indicano una associazione tra esposizione e tumore). Si confermano, inoltre, sia il ruolo della cancerogenesi sperimentale ed il suo utilizzo per la valutazione di cancerogenicità nell'uomo sia la necessità di considerare altri dati rilevanti (meccanismo, tossicocinetica, etc.).

Infine, con qualche ulteriore specificazione o dettaglio, vengono confermati lo schema di classificazione delle evidenze nell'uomo e nell'animale (sufficiente, limitata, inadeguata, assente) e la classificazione complessiva in gruppi: gruppo 1 (cancerogeno certo), gruppo 2A (cancerogeno probabile), gruppo 2B (cancerogeno possibile), gruppo 3 (non classificabile come cancerogeno), gruppo 4 (probabilmente non cancerogeno). Per essere più precisi, ma anche per evidenziare tutti gli elementi che sono direttamente considerati nel processo di valutazione, l'attuale classificazione prevede le seguenti motivazioni:

**a) Gruppo 1: l'agente è cancerogeno per l'uomo.** La categoria è utilizzata quando vi è sufficiente evidenza di cancerogenicità per l'uomo. Eccezionalmente, un agente può essere posto in questa categoria quando l'evidenza di cancerogenicità nell'uomo è meno che sufficiente ma vi è sufficiente evidenza di cancerogenicità negli animali da esperimento e forte evidenza negli uomini esposti che l'agente agisce attraverso un rilevante meccanismo di cancerogenicità;

**b) Gruppo 2: l'agente è probabilmente o possibilmente cancerogeno per l'uomo.** Questa categoria include agenti per i quali, ad un estremo, il grado di evidenza di cancerogenicità per l'uomo è quasi sufficiente, e quelli per i quali, all'altro estremo, non ci sono dati sull'uomo ma per cui vi è evidenza sufficiente di cancerogenicità negli animali da esperimento. Gli agenti sono assegnati al Gruppo 2A (probabilmente cancerogeno per l'uomo) o al Gruppo 2B (possibilmente cancerogeno per l'uomo) sulla base dell'evidenza epidemiologica

e sperimentale di cancerogenicità e sulla base di dati relativi al meccanismo o ad altri dati rilevanti. I termini probabilmente cancerogeno e possibilmente cancerogeno non hanno alcun significato quantitativo e sono usati semplicemente come descrittori di differenti livelli di evidenza di cancerogenicità per l'uomo, con probabilmente cancerogeno che significa un livello più elevato di evidenza rispetto a possibilmente cancerogeno;

**b.1) Gruppo 2A: l'agente è probabilmente cancerogeno per l'uomo.** Questa categoria è utilizzata quando vi è evidenza limitata di cancerogenicità per l'uomo ed evidenza sufficiente di cancerogenicità nell'animale da esperimento. In alcuni casi, un agente può essere classificato in questa categoria quando vi è evidenza inadeguata di cancerogenicità nell'uomo e evidenza sufficiente di cancerogenicità negli animali da esperimento ed una forte evidenza che la cancerogenicità è mediata da un meccanismo che opera anche nell'uomo. Eccezionalmente, un agente può essere posto in questa categoria solo sulla base di una evidenza limitata di cancerogenicità nell'uomo. Un agente può essere assegnato a questa categoria se esso appartiene chiaramente, sulla base di considerazioni relative al meccanismo di azione, ad una classe di agenti per i quali uno o più membri sia stato classificato nel Gruppo 1 o nel Gruppo 2;

**b.2) Gruppo 2B: l'agente è possibilmente cancerogeno per l'uomo.** Questa categoria è utilizzata per agenti per i quali vi è evidenza limitata di cancerogenicità per l'uomo e evidenza meno che sufficiente di cancerogenicità nell'animale da esperimento. Può essere utilizzata anche quando vi è evidenza inadeguata di cancerogenicità nell'uomo ma vi è evidenza sufficiente di cancerogenicità negli animali da esperimento. In alcuni casi può essere posto in questo gruppo un agente per il quale vi è evidenza inadeguata di cancerogenicità nell'uomo e evidenza meno che sufficiente di cancerogenicità negli animali da esperimento insieme ad evidenza di supporto relativa al meccanismo di azione e ad altri dati rilevanti. Un agente può essere classificato in questa categoria solamente sulla base di forte evidenza relativa al meccanismo di azione e ad altri dati rilevanti.

**c) Gruppo 3: l'agente non è classificabile quanto alla sua cancerogenicità per l'uomo.** Questa categoria è usata più tipicamente per agenti per i quali l'evidenza di cancerogenicità è inadeguata nell'uomo e inadeguata o limitata negli animali da esperimento. Eccezionalmente, agenti per i quali l'evidenza di cancerogenicità è inadeguata nell'uomo ma sufficiente negli animali da esperimento possono essere posti in questa categoria quando vi è forte evidenza che il meccanismo di cancerogenicità negli animali da esperimento non opera nell'uomo. Agenti che non ricadono entro altri gruppi sono anche posti in questa categoria. Una valutazione nel Gruppo 3 non è una determinazione di non cancerogenicità o di sicurezza complessiva. Essa spesso significa che sono necessarie ulteriori ricerche, specialmente quando le esposizioni sono diffuse o i dati di cancerogenesi sono consistenti con differenti interpretazioni.

**d) Gruppo 4: l'agente è probabilmente non cancerogeno per l'uomo.** Questa categoria è usata per agenti per i quali vi è evidenza che suggerisce mancanza di cancerogenicità nell'uomo e negli animali da esperimento. In alcuni casi possono essere classificati in questo gruppo agenti per i quali vi è evidenza inadeguata di cancerogenicità nell'uomo ma evidenza che suggerisce mancanza di cancerogenicità negli animali da esperimento, consistentemente e fortemente supportata da un ampio spettro di dati relativi al meccanismo di azione e di altri dati rilevanti.

La definizione (in estensione) del concetto di causa merita un commento, almeno con riferimento al tema della latenza. L'idea estesa di causa che la IARC suggerisce si riassume nella considerazione che l'azione cancerogena di una sostanza o di una lavorazione possa avere

esiti negativi plurimi: non solo l'insorgenza di una patologia neoplastica in un soggetto che ne era privo, ma anche la modifica di alcune caratteristiche della stessa patologia per quanto riguarda il suo decorso, decorso esemplificativamente tradotto nei concetti di riduzione della latenza o aumento della gravità.

Premesso che il concetto di latenza andrebbe discusso specificamente per precisare cosa si debba intendere con esso (latenza convenzionale, latenza clinica, ecc.) e che l'accenno generico che la IARC fa vada ricondotto, come si è detto, all'idea di latenza cosiddetta convenzionale (cioè distanza tra l'insorgenza della patologia e l'inizio della esposizione), la riduzione della latenza esprime (in modo non del tutto proprio ed esaustivo) il concetto che la patologia, in presenza della esposizione, insorga in un soggetto in un tempo precedente rispetto al momento in cui (eventualmente) insorgerebbe in assenza di esposizione. È l'idea che la sostanza/lavorazione esercita il suo potere cancerogeno anticipando l'insorgenza della patologia neoplastica.

Non è questo il luogo per una discussione di dettaglio della materia (discussione ostica e complessa da tanti punti di vista, sia concettuali che pratici, e che presenta posizioni piuttosto diversificate all'interno della comunità scientifica)<sup>m</sup>: è però necessario almeno indicare, per le sue eventuali ricadute nel contesto penale, da una parte la impossibilità pratica di verificare nel singolo caso se il fenomeno della anticipazione (o della riduzione della latenza) si sia realizzato, e dall'altra la erroneità dell'affronto del problema attraverso il calcolo della latenza media in un gruppo di soggetti in cui è insorta la patologia.

L'estensione del concetto di causa alla riduzione della latenza introduce pertanto una difficoltà valutativa ulteriore: da una parte la necessità di risolvere un dibattito scientifico attorno al tema della esistenza (o meno) della anticipazione e del livello (individuale, di gruppo, di media, ecc.) a cui si pone e può essere calcolato tale fenomeno, dall'altra la impossibilità di verificare se detta anticipazione ha avuto luogo (o meno) in uno specifico individuo.

## 5. Quindi?

Dopo aver sviluppato la storia completa del programma delle monografie IARC con riferimento al tema metodologico della valutazione causale, vale la pena di riassumere e fissare in maniera sintetica gli aspetti che ad oggi risultano di maggiore rilevanza, almeno per quanto riguarda gli aspetti più teorici e concettuali.

---

<sup>m</sup> Il tema della riduzione della latenza (o anticipazione, o accelerazione dell'evento) come conseguenza di una esposizione nociva è molto presente nel contesto penale, soprattutto con riferimento all'insorgenza di mesotelioma a seguito di esposizione ad amianto. In termini concettuali il punto di svolta si può collocare nelle affermazioni della III Consensus Conference italiana sul mesotelioma del 2015 e negli articoli che ad essa hanno fatto seguito: in particolare, da una parte la conclusione secondo cui il calcolo della durata media della latenza in gruppi di soggetti con mesotelioma e con differente esposizione è una metodologia errata per valutare se l'esposizione (o il suo aumento) è associata con una riduzione della latenza (o anticipazione dell'evento), dall'altra il dibattito più generale su cosa sia la anticipazione e se (e come) possa (eventualmente) essere misurata. Per un approfondimento si vedano: G. Berry, *Relative risk and acceleration in lung cancer*, in *Stat Med*, 26, 2007, pp. 3511 ss.; C. Magnani et al., *III Italian Consensus Conference on malignant mesothelioma of the pleura. Epidemiology, public health and occupational medicine related issues. Final document. Epidemiology, public health and occupational medicine section. Detailed report. Supplementary material*, in *Med Lav*, 106(5), 2015, pp. 325 ss.; C. Zocchetti, *Il mesotelioma e la anticipazione degli eventi*, in *ivi*, pp. 431 ss.; M. Bugiani, R. Calisti, C. Magnani et al., *Commento su: Zocchetti C. Il mesotelioma e la anticipazione degli eventi. Med Lav 2015;106:431-446*, in *ivi*, 107, 2016, pp. 243 ss. C. Zocchetti, *Risposta dell'Autore*, in *ivi*, pp. 243 ss.; A. Bell, L. Santa Maria, *La tesi del c.d. effetto acceleratore nei processi per le morti da amianto: storia di una "mistificazione concettuale"*, in *Diritto penale contemporaneo*, 13 giugno 2017; C. Zocchetti, *Aumento della esposizione e anticipazione degli eventi*, in *Med Lav*, 108, 2017 pp. 197 ss.



### 5.1. Obiettivi del programma.

«Attraverso il programma delle Monografie, IARC cerca di identificare le cause del cancro nell'uomo» (p. 1)<sup>13</sup> e ciò rappresenta «il primo passo per la prevenzione dei tumori» (p. 1)<sup>13</sup>, dove «il primo passo nella valutazione del rischio cancerogeno implica l'esame di tutte le informazioni rilevanti al fine di valutare la forza dell'evidenza disponibile che un agente possa alterare l'incidenza [...] del tumore nell'uomo» (p. 18)<sup>8</sup>.

Vi si aggiunge, inoltre, che «le valutazioni critiche dei dati fornite in queste monografie hanno l'intenzione di assistere le autorità nazionali ed internazionali nel formulare decisioni che riguardano misure di prevenzione» (p. 11)<sup>5</sup>.

### 5.2. Concetto di causa.

Pur non essendo mai stato formalmente definito un concetto di causa, per il programma delle monografie IARC un agente è definito cancerogeno se è (p. 2)<sup>13</sup> «capace di aumentare l'incidenza delle neoplasie maligne, ridurre la loro latenza, o aumentare la loro severità o molteplicità», ed in alcune circostanze anche l'induzione di tumori benigni può contribuire al giudizio che l'agente sia cancerogeno<sup>n</sup>.

### 5.3. Criteri per la causalità.

Per quanto riguarda la criteriologia per valutare se un agente è cancerogeno la IARC opera una distinzione di argomenti che lavorano a due livelli: da una parte indica (p. 11) che «tre criteri devono essere rispettati prima di poter inferire una associazione causale»<sup>7</sup> (e quindi per l'interpretazione causale devono essere escluse la presenza del caso, dei *bias* e del confondimento); dall'altra parte, suggerisce almeno cinque elementi la cui ricorrenza può «aumentare la confidenza nell'inferire una associazione causale» (p. 11)<sup>7</sup> (forza dell'associazione, concordanza di più studi, esistenza di una relazione dose-risposta, riduzione dell'incidenza a seguito della riduzione della esposizione, specificità dell'associazione).

La applicazione pratica dei criteri appena ricordati è interamente lasciata alla responsabilità del gruppo di lavoro che prepara ogni singola monografia, perché sebbene i principi ed i criteri indicati siano esplicitamente riportati in un paragrafo che introduce ogni volume (il Preambolo), tale paragrafo costituisce «primariamente una affermazione di principi scientifici piuttosto che una specificazione di procedure di lavoro. Le procedure attraverso cui il gruppo di lavoro implementa questi principi non sono specificate in dettaglio» (p. 1)<sup>13</sup>.

Questo aspetto, apparentemente pratico, assume invece una rilevanza eccezionale al momento della valutazione di ciascun agente, perché da una parte si tratta di esaminare in ogni singolo studio analizzato se ricorrono (o meno) i tre criteri primari (assenza di caso, *bias*, e confondimento), e dall'altra si tratta poi di pesare gli elementi aggiuntivi (forza e specificità dell'associazione, concordanza tra studi, relazione dose-risposta, riduzione dell'incidenza dopo aver ridotto l'esposizione) per comprendere in che modo possa essere aumentata (o diminuita) la confidenza nell'inferire una associazione causale. È facile immaginare quanto tale attività possa essere esposta all'arbitrio dei valutatori.

---

<sup>n</sup> Per i dettagli si veda la Part B, *section* 3a (ed in particolare la p. 13), della voce bibliografica 13.

Avendo acquisito gli elementi di metodologia che abbiamo appena sintetizzato vale la pena di provare ad analizzare almeno un caso concreto di classificazione, per avere una idea di come gli elementi di teoria possono essere messi in pratica in un contesto in cui tutti i criteri suggeriti dal Preambolo possono essere valutati.

La logica con cui viene affrontato l'esempio che proponiamo non ha lo scopo di suggerire un giudizio complessivo di merito sulla attività della IARC e sul valore delle sue classificazioni di cancerogenicità (anche se inevitabilmente non se ne potranno non trarre anche delle conclusioni in proposito) bensì quello di indicare le difficoltà (e le possibili alternative) che sono insite nella applicazione pratica dei criteri selezionati. Conclusioni di tipo più generale sono al di fuori degli obiettivi del presente contributo, perché implicherebbero di ripetere l'analisi esemplificativa che segue su tutti gli agenti valutati da IARC.

## **6. Un esempio di valutazione.**

A parere di chi scrive risulta piuttosto istruttiva la applicazione del percorso di valutazione fin qui indicato al caso dell'industria della gomma, comparto produttivo che è stato esaminato dalla IARC in tre circostanze: nel 1982<sup>14</sup>, nel 1987<sup>9</sup>, e nel 2012<sup>15</sup>. La valutazione ha riguardato diverse patologie (diverse sedi tumorali) e, volendo rimanere fedeli all'obiettivo di esemplificazione che ci siamo proposti, nel seguito sarà esaminato solo il percorso effettuato per l'ultima valutazione del 2012 e con riferimento esclusivo al caso del tumore del polmone.

A titolo informativo, ricordiamo che nel 1982<sup>14</sup> la valutazione del tumore del polmone veniva proposta come segue: «*lung cancer is positively related to a variety of jobs within the rubber industry. Attribution to specific factors in the workers' environment cannot be made*» (p. 228) e «*sufficient for excess occurrence in rubber workers; and limited for causal association with occupational exposures*» (p. 230).

Vale a dire: «il tumore del polmone è positivamente correlato con diverse mansioni all'interno dell'industria della gomma. La attribuzione a specifici fattori nell'ambiente lavorativo non può essere fatta» e «evidenza sufficiente per quanto riguarda un eccesso di occorrenza di casi nei lavoratori della gomma; ed evidenza limitata per quanto riguarda una associazione causale con le esposizioni occupazionali».

Nel 1987<sup>9</sup> la valutazione è stata invece la seguente: «*other cancers, including those of the lung, renal tract, stomach, pancreas, oesophagus, liver, skin, colon, larynx and brain, have been reported as occurring in excess in workers in various product areas and departments, but no consistent excess of any of these cancers is seen across the various studies*» (p. 332).

Ossia: «altri tumori, inclusi quelli del polmone, rene, stomaco, pancreas, esofago, fegato, pelle, colon, laringe e cervello, sono stati riportati in eccesso in lavoratori in varie aree produttive e dipartimenti, ma nessun consistente eccesso per nessuno di questi tumori è stato osservato attraverso i vari studi».

Si tratta di due valutazioni che, in termini temporali, sono da riferire ad un percorso metodologico che probabilmente non si era ancora completato (o perlomeno non si era ancora stabilizzato sui criteri che sono poi diventati costanti negli anni successivi), ma quando viene proposta la valutazione del 2012<sup>15</sup> il percorso metodologico che abbiamo tratteggiato in

precedenza possiamo dire che aveva raggiunto il suo culmine: da qui l'opportunità di osservarlo con particolare attenzione.

In termini sintetici la valutazione ha segnalato (p. 550)<sup>15</sup>: «*overall, the cohort studies suggest an increased lung-cancer risk among workers in the rubber-manufacturing industry. This conclusion is supported by the findings of population-based case-control studies. The Working Group concluded that there is evidence of excess lung cancer among rubber workers*».

Il che significa: «nel complesso, gli studi di coorte suggeriscono l'esistenza di un rischio aumentato di tumore del polmone nell'industria di produzione della gomma. Questa conclusione è supportata dai risultati di studi caso-controllo di popolazione. Il Gruppo di Lavoro concluse che vi era evidenza di un eccesso di tumore del polmone tra i lavoratori della gomma».

Ancora, nella medesima valutazione si legge: «*there is sufficient evidence in humans for the carcinogenicity of occupational exposures in the rubber-manufacturing industry. Occupational exposures in the rubber-manufacturing industry cause leukaemia, lymphoma, and cancers of the urinary bladder, lung, and stomach*» (p. 559)<sup>15</sup>.

E cioè: «vi è sufficiente evidenza di cancerogenicità nell'uomo per l'esposizione professionale nell'industria di produzione della gomma. Le esposizioni occupazionali nell'industria di produzione della gomma causano leucemia, linfoma, e tumori della vescica urinaria, del polmone, e dello stomaco».

L'industria della gomma viene quindi classificata, per quanto riguarda il tumore del polmone, nel gruppo 1, cioè «l'agente è cancerogeno per l'uomo». Dovremmo quindi verificare che la valutazione proposta sia stata il frutto da una parte di avere escluso la presenza del caso, dei *bias* e del confondimento, e dall'altra di avere ragionato attorno ad almeno cinque ulteriori elementi (forza dell'associazione, concordanza di più studi, esistenza di una relazione dose-risposta, riduzione dell'incidenza a seguito della riduzione della esposizione, specificità dell'associazione) la cui ricorrenza può «aumentare la confidenza nell'inferire una associazione causale» (p.11)<sup>7</sup>.

Per apprezzare al meglio i commenti che seguono è opportuno riportare per intero il percorso valutativo proposto nella monografia del 2012 (cfr. pp. 549-550)<sup>15</sup>.

*«2.4.1 Cohort studies. Kogevinas et al. (1998) noted that the more recently reviewed studies tended to confirm a moderate excess risk for lung cancer. Positive findings were reported in five cohort studies (Delzell & Monson, 1985a, in the curing department; Gustavsson et al., 1986; Zhang et al., 1989; Szeszenia-Dabrowska et al., 1991; Solionova & Smulevich, 1993). These risks were found among workers in tyre-curing departments, mixing and milling, in vulcanization workers, and in a study on jobs with high exposure to fumes or solvents. In three studies excess risks up to 1.5 were reported (Delzell & Monson, 1984b, in the aerospace-product department; Sorahan et al., 1989; Weiland et al., 1996), while in five cohort studies excess risks were not found (Norseth et al., 1983; Delzell & Monson, 1984a, 1985b, in industrial-products and reclaim departments; Bernardinelli et al., 1987; Negri et al., 1989; Carlo et al., 1993). Cohort studies on lung cancer published after the above-mentioned review (Kogevinas et al., 1998) are listed in Table 2.3. In most studies moderate but consistent increases in risk for lung cancer were found; two studies reported no increase in risk (Dost et al., 2007; deVocht et al., 2009). From a study of a cohort of German women employed in rubber-manufacturing plants, Mundt et al. (1999) reported an increased risk for lung cancer mortality. Stronger associations were observed for certain periods of employment. Among a cohort of German men, a significantly increased risk for lung cancer mortality was observed (Straif et al., 2000a). Using internal*

*comparisons, the authors showed increased risks among those employed during one year or more in work areas that involved preparation of materials, technical rubber goods and tyre production (Straif et al., 1999). Through retrospective, semiquantitative estimates of exposures to nitrosamines, asbestos and talc, an increased risk for lung cancer in association with high exposure levels for asbestos was observed. An exposure characterization in which categories of medium and high exposure levels of talc were combined with medium exposure to asbestos revealed an exposure-response relationship with lung-cancer incidence (Straif et al., 2000a). Szymczak et al. (2003) reported excess lung-cancer mortality among men and women employed in a rubber-footwear plant in Poland. There were increased risks by duration of employment, but no trend was observed. A population-based cohort study of non-smoking women in China also showed an increased risk for lung cancer, after controlling for exposure to second-hand smoke, education level and family history of lung cancer (Pronk et al., 2009).*

*2.4.2 Case-control studies. The findings of population-based case-control studies are listed in Table 2.4. Most notably, in two large multicentre studies of non-smokers, increased risks for lung cancer were found among women who reported having been employed in the rubber-manufacturing industry (Pohlabeln et al., 2000; Zeka et al., 2006)»<sup>o</sup>.*

Cominciamo con l'osservare che di tutti i lavori sull'industria della gomma ed il tumore del polmone pubblicati in letteratura (dopo la valutazione IARC del 1987)<sup>9</sup> ne vengono descritti solo alcuni, con l'evidente conseguenza che l'immagine che viene offerta del contenuto della letteratura scientifica non può che essere incompleta (molti sono gli studi non rappresentati) e distorta (non essendo esplicitati i criteri usando i quali di alcuni studi vengono proposti i risultati e di altri no). In particolare, nel caso specifico ed a solo titolo di esempio, risulta piuttosto grave la mancata considerazione dello studio di Alder N. et al. (2006)<sup>16</sup>, perché era la più ampia metaanalisi formale condotta (si veda oltre), ed anche l'unica.

Peraltro, la selezione degli studi rappresentati non è nemmeno giustificata sotto il profilo della eventuale migliore qualità degli studi pubblicati, perché una valutazione di qualità delle indagini epidemiologiche presenti in letteratura non è proposta nella monografia ed una lettura di dettaglio dei singoli lavori mette immediatamente in evidenza l'esistenza di indagini di qualità molto differente<sup>p</sup>.

E veniamo alla valutazione dei tre criteri fondamentali per un giudizio di causalità: esclusione della presenza del caso, dei *bias* e del confondimento<sup>q</sup>.

### 6.1. Il caso.

Nel Preambolo (a p. 9)<sup>13</sup> il ruolo del caso «*is related to biological variability and the influence of sample size on the precision of estimates of effect*», ossia «è riferito alla variabilità biologica ed all'influenza della dimensione del campione sulla precisione delle stime di effetto».

---

<sup>o</sup> Per l'indicazione bibliografica specifica dei singoli studi citati, irrilevante per le considerazioni che seguono, si rimanda alla pubblicazione originaria<sup>15</sup>, disponibile anche sul sito della IARC, nella sezione dedicata alle monografie (<https://monographs.iarc.fr>).

<sup>p</sup> Il tema meriterebbe senz'altro ulteriori approfondimenti, anche in relazione al dibattito esistente in dottrina a seguito di alcune proposte di utilizzo dell'informazione epidemiologica per supportare talune ipotesi di reato (cfr., sul punto, i riferimenti bibliografici di cui alle voci bibliografiche nn. 17 e 18); approfondimento che però eccederebbe gli obiettivi che ci siamo proposti con il presente esempio.

<sup>q</sup> Per un approfondimento generale su questi temi si faccia riferimento a qualsiasi testo moderno di epidemiologia, come ad esempio "Modern epidemiology" (cfr. voce bibliografica n. 19).

Nello specifico il Preambolo non fornisce indicazioni su come debba essere valutato l'effetto del caso e come ne debba essere esclusa la presenza in una particolare situazione. L'argomento è teoricamente rilevante, dal punto di vista giudiziario, considerato che in molti procedimenti i tecnici delle diverse parti (periti e/o consulenti) si sono spesso confrontati proprio sulle modalità tecniche con cui deve essere condotta la valutazione statistica (si pensi, ad esempio, ai dibattiti sull'utilizzo del cosiddetto "*p-value*" o dell'intervallo di confidenza, ed a quelli sulla soglia – 90% vs 95% – da utilizzare per valutare la significatività statistica di un risultato). A prescindere dalla mancanza di indicazioni teoriche (nel Preambolo), osserviamo che nel caso in esempio la narrazione proposta dalla monografia presenta sia risultati che nelle singole rispettive pubblicazioni sono giudicati statisticamente significativi (cioè è escluso l'effetto del caso) sia risultati che non sono giudicati tali (cioè non è escluso l'effetto del caso).

In altre parole, nessun filtro interpretativo viene posto al tema della presenza del caso nei risultati proposti e della sua necessaria eliminazione nell'ottica di una interpretazione causale. Tanto meno viene condotta una sintesi numerica complessiva dei risultati (vedi oltre) ed una conseguente valutazione statistica. Se ne deve concludere che l'esclusione del caso, seppure teoricamente affermata in sede di Preambolo, all'atto pratico non risulta così necessaria per indirizzare una interpretazione causale.

## 6.2. I bias.

Nel Preambolo (a p. 9)<sup>13</sup> si dice che «*bias is the effect of factors in study design or execution that lead erroneously to a stronger or weaker association than in fact exists between an agent and disease*», vale a dire «il bias è l'effetto di fattori presenti nel progetto dello studio o nella sua conduzione che portano erroneamente ad una associazione tra l'agente e la patologia che appare più forte o più debole di quanto essa sia in realtà».

La valutazione di questi fattori fa riferimento alla presenza in uno studio di specifici fenomeni (spesso identificati con il termine "distorsione") di varia natura (selezione, informazione, partecipazione, ecc.) il cui effetto è quello di fare in modo che lo studio produca delle stime non valide (appunto, superiori o inferiori alla situazione vera).

L'analisi della presenza/assenza di questi fattori di distorsione richiede un esame dettagliato di molti aspetti dell'indagine epidemiologica condotta, perché gli elementi di potenziale distorsione sono molti, agiscono subdolamente, e spesso non sono facili da identificare in pratica perché le pubblicazioni scientifiche (per quanto vi sia cura nella descrizione degli aspetti metodologici) sono necessariamente sintetiche e gli eventuali difetti vanno frequentemente ricercati nelle pieghe di quello che non è scritto. Abbiamo già anticipato come in nessuno studio epidemiologico osservazionale sull'uomo sia possibile escludere in termini assoluti la presenza di *bias*, ma una attenta lettura delle pubblicazioni ci può rendere sufficientemente confidenti che tali fattori o non abbiano agito o abbiano agito in maniera così poco rilevante da non togliere valore ai risultati dello studio che viene esaminato.

Nel caso in esempio la narrazione proposta dalla monografia non evidenzia elementi di criticità relativamente alla presenza di *bias* nelle singole pubblicazioni: non vi è infatti nessun accenno a distorsioni che possono avere falsato le stime riportate. Se ne deve concludere che o tutti gli studi esaminati sono assenti da *bias* (o essi non sono presenti in maniera rilevante)

oppure che anche per questo criterio di esclusione nessun filtro interpretativo viene posto nell'ottica di una interpretazione causale<sup>f</sup>.

### 6.3. Il confondimento.

Il terzo criterio di esclusione riguarda il tema del confondimento, che per il Preambolo (p. 9)<sup>13</sup> «*is a form of bias that occurs when the relationship with disease is made to appear stronger or weaker than it truly is as a result of an association between the apparent causal factor and another factor that is associated with either an increase or decrease in the incidence of the disease*», ossia «è una forma di *bias* che si presenta quando la relazione con la malattia appare più forte o più debole di quanto sia in realtà a causa di una associazione tra il reale fattore causale ed un altro fattore che è associato o con un aumento o con una diminuzione della incidenza della malattia».

Difficoltà della definizione a parte, il confondente è un altro fattore causale per la patologia (diverso da quello in esame) la cui particolare distribuzione nei soggetti allo studio fa in modo che l'effetto stimato per l'agente in esame sia più alto o più basso di quello vero. Nel nostro caso, trattandosi di tumore del polmone e considerando l'eziologia multifattoriale di questa patologia, il pensiero deve andare necessariamente almeno al fumo di tabacco, ma anche ad altre esposizioni professionali concomitanti: ci si deve chiedere pertanto se nel percorso della monografia sulla gomma si sia tenuto conto della presenza/assenza di questi fattori di confondimento nei risultati pubblicati.

Nell'analisi narrativa proposta nella monografia<sup>15</sup> segnali della presenza del tema del confondimento ci sono, sia perché si riferisce di risultati raggiunti in studi epidemiologici che hanno interessato una popolazione di non fumatori sia perché si riferisce di studi in cui vi era la presenza di altre esposizioni professionali potenzialmente dannose per il polmone (amianto, talco, ecc.). Vero è, però, che nella quasi totalità degli studi di coorte citati (e che costituiscono la parte più rilevante per il giudizio di cancerogenicità espresso) un vero e proprio controllo del confondimento (da fumo o da altre esposizioni professionali) non è stato adottato e pertanto non è noto se le stime di effetto proposte corrispondano alla realtà ovvero se ne allontanino in qualche (non specificata) direzione.

Veniamo ora alle considerazioni sugli altri cinque ulteriori elementi (forza dell'associazione, concordanza di più studi, esistenza di una relazione dose-risposta, riduzione dell'incidenza a seguito della riduzione della esposizione, specificità dell'associazione) la cui ricorrenza può «aumentare la confidenza nell'inferire una associazione causale» (p. 11)<sup>7</sup>.

### 6.4. Forza dell'associazione.

Questo elemento ha a che fare con il valore quantitativo della misura di effetto che valuta la relazione tra il fattore causale allo studio (industria della gomma) e la patologia (tumore del polmone). Nell'esempio si accenna ad «eccessi moderati di rischio», a «risultati positivi» senza specificazione di valori, a tre studi con «eccessi di rischio fino a 1,5», a «eccessi di rischio moderati ma consistenti» (pp. 549-550)<sup>15</sup>.

---

<sup>f</sup> La lettura da parte dello scrivente di tutte le pubblicazioni scientifiche di taglio epidemiologico sull'industria della gomma citate nella monografia solleva molti dubbi sulla eventuale conclusione che vi sia assenza significativa di *bias* negli studi esaminati: anche su questa problematica, tuttavia, un esame di dettaglio eccede gli obiettivi del presente contributo.

A giudicare dal fatto che l'industria della gomma è stata classificata come cancerogena, ne dobbiamo dedurre che tale insieme di espressioni narrative abbia (per l'elemento forza dell'associazione) aumentato la confidenza nel gruppo di lavoro nell'inferire una associazione causale.

Come debba essere valutata la forza di una associazione è ovviamente argomento di grande dibattito epidemiologico, sia con riferimento alle associazioni cosiddette "positive" che a quelle cosiddette "non positive" (o "negative"): la letteratura da citare sarebbe enorme (si veda anche la precedente nota h). Per quanto rileva per il presente contributo ci limitiamo a due osservazioni:

La prima è che, nonostante il tema della metaanalisi faccia esplicitamente parte degli argomenti metodologici affrontati nelle versioni recenti del Preambolo<sup>13</sup>, la IARC non si è mai preoccupata di fornire una stima quantitativa dell'associazione tra causa ed effetto, limitandosi ad affermare (attraverso il suo schema di classificazione) l'esistenza (con diversi gradi di evidenza: certa, probabile, possibile) o non esistenza di tale associazione.

È evidente che una simile scelta mette in difficoltà tutti quei contesti dove il valore quantitativo dell'associazione diventa importante: si pensi al contesto dei procedimenti giudiziari civilistici ed alla regola probatoria del "più probabile che non" (o della "preponderanza dell'evidenza"), regola difficile da mettere in pratica senza una stima quantitativa dell'associazione tra causa ed effetto; oppure si pensi (sempre in ambito civile) al tema cosiddetto dell'"*apportionment*" (cioè della valutazione del contributo separato che diverse cause possono avere nella produzione dell'evento finale).

Passando alla seconda considerazione, va sottolineato che, anche da uno sguardo superficiale all'insieme delle monografie, risulta evidente che nelle valutazioni prodotte nel tempo da IARC sono presenti associazioni classificate come causali con forza dell'associazione molto diversa: si pensi ai valori molto bassi di rischio relativo riferiti all'inquinamento atmosferico (RR inferiori a 1.1 per il tumore del polmone)<sup>20</sup> e, viceversa, ai valori molto alti (sempre di rischio relativo) per il fumo (RR superiori a 20 per il tumore del polmone)<sup>21</sup> o per l'amianto (RR superiori a 20 per il mesotelioma)<sup>22</sup>. Di fronte a tali scenari non risulta certo facilmente comprensibile come una valutazione della forza dell'associazione possa «aumentare la confidenza nell'inferire una associazione causale» (p. 11)<sup>7</sup>.

#### *6.5. Concordanza di più studi.*

La narrativa IARC sull'industria della gomma<sup>15</sup> ha chiaramente evidenziato la presenza in letteratura di studi che suggeriscono l'esistenza di una associazione (eccessi di rischio) con il tumore del polmone e di studi che non suggeriscono l'esistenza di tale associazione (nessun eccesso di rischio).

Come valutare la concordanza/discordanza di tali risultati? Che peso dare agli uni ed agli altri?

La metaanalisi è un esempio classico di strumento da adottare in tali situazioni, ma come abbiamo già indicato nessuna metaanalisi è stata condotta dal gruppo di lavoro IARC per la valutazione dell'industria della gomma, e l'unico studio che ha prodotto una formale metaanalisi (Alder, 2006)<sup>16</sup> abbiamo già commentato in precedenza che non è stato preso in

considerazione dal gruppo di lavoro. Eppure la valutazione espressa si è indirizzata verso una associazione causale tra industria della gomma e tumore del polmone, segno che in qualche modo il gruppo di lavoro ha valutato preponderante (più convincente) l'evidenza emergente dagli studi che segnalavano la presenza di un eccesso di rischio rispetto a quelli che non segnalavano tale eccesso: dalla narrazione riportata nella monografia non è dato sapere quali criteri siano stati adottati in proposito.

#### *6.6. Esistenza di una relazione dose-risposta.*

Anche di questo tema vi è una flebile traccia in monografia, laddove si cita uno studio condotto in Germania nel quale, peraltro in un contesto di esposizioni miste e complicate (nitrosamine, talco, asbesto, oltre alla gomma) risulterebbe una relazione esposizione-risposta con l'incidenza di tumore del polmone. Inoltre viene rilevato un aumento di rischio con la durata della esposizione (in uno studio in Polonia) ma senza che ciò abbia dato luogo alla esistenza di un *trend*<sup>5</sup>.

Niente viene segnalato per tutti gli altri studi. Lasciamo giudicare al lettore che lo vorrà fare una valutazione della rilevanza di tale osservazione nell'ottica di un aumento della confidenza nell'inferire una associazione causale.

#### *6.7. Riduzione dell'incidenza a seguito della riduzione della esposizione.*

Questo criterio non si applica al caso in esame perché non sono presenti studi in letteratura che abbiano valutato tale aspetto. Può essere invece un criterio rilevante in altri contesti: il caso più tipico è quello della esposizione ad amianto perché per essa si è arrivati nel tempo (in Italia nel 1992, in moltissime altre nazioni in periodi leggermente precedenti o successivi a quanto avvenuto nel nostro paese) al bando dello stesso agente.

#### *6.8. Specificità dell'associazione.*

Anche questo criterio non fornisce suggerimenti per il caso in esame dove non sono emersi elementi di specificità dell'associazione.

### **7. Conclusioni.**

In questo lungo *excursus* sul programma delle Monografie IARC abbiamo ovviamente trascurato molti elementi: il cambio di nome del programma, i criteri per la selezione delle sostanze da sottoporre a valutazione, gli avvicendamenti nella Direzione del programma stesso (nonché, più in generale, dell'Agenzia) e le loro conseguenze sulla valutazione, i cambi di classificazione che alcuni agenti hanno subito nel tempo, e così via. Lo abbiamo fatto per tenere fede allo specifico compito che ci siamo assegnati, compito che (tra l'altro) non ha mai previsto di formulare una valutazione di merito delle attività condotte dall'Agenzia. Crediamo, in questo modo, da una parte di avere messo a disposizione dei lettori gli elementi concettuali più

---

<sup>5</sup> Per gli studi qui ripresi con riferimento alla Germania ed alla Polonia si faccia riferimento alle indicazioni bibliografiche contenute nel paragrafo originale della monografia: pp. 549-550 della voce bibliografica 15, pagine riportate in esteso nel precedente paragrafo 6.



rilevanti alla luce dei quali la IARC arriva a concludere che un agente causa il cancro, e dall'altra di avere fornito un esempio completo per apprezzare come tali elementi possano trovare (difficoltà di) applicazione in un caso reale tipico, peraltro piuttosto recente.

Scopo del presente lavoro non è stato quello di mettere direttamente a confronto il concetto di causa che regge la valutazione della IARC con quello che governa il diritto penale; e nemmeno quello di mettere a confronto nei due contesti il procedimento che può portare all'accertamento della causalità. Scopo del lavoro è invece quello di esplicitare (commentandolo) il percorso di valutazione di causalità adottato dalla IARC, affinché il penalista che può non essere a conoscenza di tali elementi li possa paragonare con il procedimento valutativo che caratterizza il procedimento penale. In particolare, considerato il contenitore che ospita questo contributo, si lascia agli esperti del diritto valutare se e come il percorso adottato dalla IARC possa risultare utile (o meno) per rispondere alle domande che questo specifico contesto si pone.

Per evitare però che il rimando agli esperti di diritto possa indurre nel lettore l'idea di una rinuncia da parte di chi scrive a prendere posizione in proposito, è utile la ripetizione di qualche considerazione sintetica per rispondere, ad esempio, alla domanda: ove i criteri di causalità indicati dalla IARC fossero rigorosamente rispettati (fatto che non si è verificato nell'esempio proposto), le conclusioni cui l'Agenzia perviene costituiscono elementi di prova utili al fine dell'accertamento della causalità all'interno del procedimento penale?

Chi scrive condivide l'idea che le monografie siano un esercizio sulla valutazione del pericolo, primo passo nella valutazione del rischio cancerogeno, cui debba seguire come secondo passo una stima quantitativa del rischio. Non solo. Il concetto di causalità utilizzato dall'Agenzia (attraverso i criteri che sono stati diffusamente descritti e commentati) si presenta come un concetto di causa che possiamo definire "debole" (ammesso che si possa parlare propriamente di causa) e circoscrive necessariamente l'uso delle valutazioni IARC all'interno di specifici contesti come la prevenzione, la regolamentazione, la sanità pubblica, la programmazione di interventi sulla popolazione, e similari: è evidente la inadeguatezza e la difficoltà del suo utilizzo di fronte a requisiti forti quali il criterio del "oltre ogni ragionevole dubbio".

Nell'ipotesi che il lettore tipico di questo contributo avrà prevalentemente una formazione giuridica, ci permettiamo di concludere con una raccomandazione. L'esempio che abbiamo proposto aveva lo scopo di evidenziare le difficoltà riscontrate nel percorso di valutazione causale adottato dalla IARC, ma proprio in quanto esempio suggerisce che di fronte ad ogni agente di cui si vuole valutare l'eventuale associazione causale con una determinata patologia non si deve soprassedere alla fatica di ripetere tutto il percorso tracciato e di verificare nel concreto come i criteri che abbiamo enunciato siano stati applicati. Solo in questo modo è possibile far diventare la valutazione un oggetto reale dando agli aspetti positivi e negativi che emergono il peso richiesto dal contesto che si sta esaminando.

Un'applicazione acritica e pedissequa dello schema di classificazione proposto da IARC, facile scorciatoia che trova spesso realizzazione a prescindere dagli obiettivi che hanno mosso l'Agenzia nel suo giudizio e dal contesto in cui viene a proporsi tale applicazione, non permette di capire la complessità e le peculiarità che stanno dietro al giudizio di cancerogenicità formulato nei volumi delle monografie, ed in ultima analisi non contribuisce a comprendere aspetti significativi della vita di ogni giorno e dei processi che li regolano.

## BIBLIOGRAFIA

1. International Agency for Research on Cancer, *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Volume 1*, International Agency for Research on Cancer, 1972.
2. International Agency for Research on Cancer, *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Some organochlorine pesticides. Volume 5*, International Agency for Research on Cancer, 1974.
3. A. Bradford Hill, *The environment and disease: association or causation?*, in *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58(5), 1965, pp. 295 ss.
4. K.J. Rothman, *Causes*, in *Am J Epidemiol.*, 104, 1976, pp. 587 ss.
5. International Agency for Research on Cancer, *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Some N-Nitroso compounds. Volume 17*, International Agency for Research on Cancer, 1978.
6. International Agency for Research on Cancer, *Preamble. IARC Internal Technical Report 77/002*, International Agency for Research on Cancer, 1977.
7. International Agency for Research on Cancer, *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Chemicals, Industrial Processes and Industries Associated with Cancer in Humans IARC Monographs, Volumes 1 to 29. Supplement 4*, International Agency for Research on Cancer: 1982
8. International Agency for Research on Cancer, *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall Evaluations of Carcinogenicity: an Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. Supplement 7*, International Agency for Research on Cancer, 1987.
9. K.J. Rothman, *Causal inference*, Epidemiology Resources, 1988.
10. M. Susser, *The logic of Sir Karl Popper and the practice of epidemiology*, in *Am J Epidemiol.*, 124, 1986, pp. 711 ss.
11. M. Susser, *What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology*, in *Am J Epidemiol.*, 133, 1991, pp. 635 ss.
12. M. Susser, *Verso la scoperta delle cause, divergenze e convergenze tra l'epidemiologia e la medicina clinica*, in *Epid. Prev.*, 21, 1997, pp. 160 ss.
13. International Agency for Research on Cancer, [\*IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Risks to Humans. Preamble\*](#), International Agency for Research on Cancer, 2006.
14. International Agency for Research on Cancer, *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. The rubber industry. Volume 28*, International Agency for Research on Cancer, 1982.
15. International Agency for Research on Cancer, *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Chemical agents and related occupations. Volume 100F*, International Agency for Research on Cancer, 2012.
16. N. Alder et al., *Meta-analysis of mortality and cancer incidence among workers in the synthetic rubber-producing industry*, in *Am J Epidemiol.*, 106, 2006, pp. 405 ss.
17. L. Masera, *Accertamento alternativo ed evidenza epidemiologica in diritto penale*, Giuffrè, 2007.
18. S. Zirulia, *I riflessi del danno ambientale sulla salute umana. Criticità e prospettive della prova epidemiologica*, in *Diritto Penale Contemporaneo, Riv. Trim.*, 1/2018, pp. 212 ss.
19. K.J. Rothman et al., *Modern epidemiology. 3<sup>rd</sup> edition*, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
20. International Agency for Research on Cancer *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Outdoor air pollution. Volume 109*, International Agency for Research on Cancer, 2016.

21. International Agency for Research on Cancer, *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. Volume 83*, International Agency for Research on Cancer, 2004.
22. International Agency for Research on Cancer, *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. A review of human carcinogens. Part C: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. Volume 100C*, International Agency for Research on Cancer, 2012.