

L E T T E R E I N R E D A Z I O N E

A proposito del “Rapporto della Seconda Conferenza di Consenso Italiana sul Mesotelioma della Pleura”

Caro Direttore,

ho letto con molto interesse ed attenzione il Rapporto della Seconda Conferenza di Consenso Italiana sul Mesotelioma della Pleura, sia nella versione più abbreviata in inglese (Pleural mesothelioma: epidemiologic and public health issues) pubblicata dalla Rivista (Med Lav 2013; 104, 3: 91-102) sia nella versione italiana più estesa (Il mesotelioma maligno della pleura: quesiti epidemiologici e per la sanità pubblica) disponibile sul sito web sempre della Rivista (<http://www.mattioli1885.com/onlinejournals/index.php/lamedicinadellavoro/article/view/2887>), e ringrazio i colleghi che si sono presi la briga di discutere ed assemblare tanto materiale (120 voci bibliografiche nella versione inglese; 167 nella versione italiana).

La lettura dei due documenti mi ha suggerito tre osservazioni che vorrei proporre ai lettori della Rivista ed ai partecipanti alla Conferenza di consenso, con riferimento alla versione italiana del documento, più ricca di argomentazioni e di contenuto.

1. *Che relazione c'è tra esposizione ad amianto ed insorgenza di mesotelioma della pleura (MM)?*

Le conclusioni del documento, dopo avere premesso alcune considerazioni che “*suggeriscono che alcune caratteristiche della relazione dose-risposta siano tuttora imperfettamente note*” (p.9), sono espresse nel modo che segue: “*Non vi sono, tuttavia, dubbi sull'interpretazione dell'evidenza disponibile nel senso dell'esistenza di una proporzionalità tra dose cumulativa e occorrenza di MM*” (p.9). Mi permetto di dissentire su questa conclusione, ma non tanto su quello che penso essere il suo senso generale (e cioè che a maggiore esposizione corrisponda una occorrenza maggiore di MM), che condivido, bensì sul suo senso specifico: e cioè che sia proprio la esposizione cumulativa il misuratore della esposizione inequivocabilmente associato ad una maggiore occorrenza di MM.

Per altro, che l'esposizione cumulativa sia un oggetto “difficile” da misurare (e quindi occorra prudenza nel suo utilizzo) è anche testimoniato dal documento stesso (p.9)

quando si dice che “*La stima dell'esposizione in termini di dose cumulativa è difficoltosa e può portare ad errori nella valutazione retrospettiva dell'esposizione, sia in studi di popolazione, sia in coorti di soggetti professionalmente esposti*” (ed il documento prosegue specificando dove stanno le difficoltà); mentre che la conclusione proposta non sia del tutto condivisa già dai partecipanti alla Conferenza di consenso è esplicitamente documentato dalla presa di distanza (proprio sul tema della esposizione cumulativa) di uno dei partecipanti alla Conferenza stessa (p. 16).

Per discutere di questa tematica il Rapporto di consenso non si limita ad argomentare alle pagg. 8-9 (che terminano con la già citata conclusione) ma offre (p. 10) una ulteriore serie di spunti ed alcune formule: sono proprio queste formule che stanno alla base dei ragionamenti che farò e che mi portano a dissentire sulla conclusione riferita alla esposizione cumulativa. [Nota Bene: mi scuso con i lettori se la mia trattazione risulterà un po' ostica dal punto di vista matematico, ma purtroppo è necessaria perché altrimenti non si comprenderebbero i motivi e, soprattutto, le conseguenze del dissenso]

In termini generali (lasciamo stare i dettagli tecnici di calcolo) una esposizione (o dose) cumulativa è il prodotto tra un valore di esposizione (o dose) in un determinato periodo ed un tempo (e cioè la durata di tempo per cui quella esposizione si può considerare costante). Se le esposizioni cambiano con il passare del tempo, allora l'esposizione cumulativa complessiva sarà la sommatoria di tanti prodotti tra esposizioni e durate (Nota Bene: volendo essere più precisi matematicamente non si dovrebbe parlare di sommatoria di prodotti ma di integrale della esposizione nel tempo, una complicazione formale non necessaria per la discussione che segue). Quello che qui serve evidenziare è la struttura della formula della esposizione cumulativa, che contiene un termine riferito alla esposizione ed un termine riferito al tempo.

Guardiamo ora la struttura delle formule contenute nel Rapporto della Conferenza di consenso a proposito della relazione temporale tra esposizione e insorgenza di MM

(p.10), e facciamo l'ipotesi che siano formule valide (Nota Bene: come dice correttamente anche il Rapporto, in letteratura sono presenti alcune varianti delle formule riportate, ma le variazioni eventualmente introdotte non riguardano il problema di cui si vuole qui discutere).

Che si usi la versione (1) della formula (cioè con esposizione costante nel tempo) o la versione (2) (cioè con esposizione variabile), la struttura della formula è identica ed è composta da tre termini:

- un termine (k) che rappresenta una costante caratteristica del tipo di fibra (o di lavorazione, di mansione, ...)
- un termine (f) che rappresenta il livello medio di esposizione durante un definito periodo di esposizione
- uno o più termini del tipo ($t-t_i$) che rappresentano la latenza (ed in particolare la distanza tra il momento della occorrenza (t) ed il momento di inizio (t_i) o di fine (t_j) della esposizione). Questo termine ($t-t_i$) è poi elevato a potenza: con valore 4 (nella maggioranza delle proposte di letteratura).

Faccio osservare che entrambe le formule non contengono l'esposizione cumulativa (e cioè il prodotto tra " f " e " t_2-t_1 "), ma contengono il prodotto tra esposizione e latenza: dal punto di vista della struttura della formula e della sua interpretazione si tratta quindi di due cose molto diverse.

È a partire da questa struttura matematica della relazione temporale tra esposizione ed insorgenza di MM che ha origine il mio dissenso sulla esposizione cumulativa, dissenso che si traduce nelle seguenti conclusioni:

- è vero che all'aumentare della esposizione (media) aumenta l'insorgenza di MM? Sì
- è vero che all'aumentare della latenza (ed in particolare della sua quarta potenza) aumenta l'insorgenza di MM? Sì
- è vero che all'aumentare della esposizione cumulativa aumenta l'insorgenza di MM? A questa domanda le formule non danno una risposta, perché l'esposizione cumulativa non è presente nelle formule stesse.

Per altro, la conclusione che ho proposto è la stessa suggerita da Boffetta su questa Rivista (*Health effects of asbestos exposure in humans: a quantitative assessment. Med Lav 1998; 89, 6: 471-480*), mentre gli autori del Rapporto attribuiscono a Boffetta una conclusione riferita alla esposizione cumulativa che è invece assente nel lavoro di Boffetta citato nel Rapporto stesso (Boffetta P, Stayner LT: *Pleural and peritoneal neoplasms. In: Shottenfeld D, Fraumeni JF (eds) Cancer epidemiology and prevention. Third edition, Oxford University Press 2006: 659-673*).

Ma se le cose stanno così come le ho descritte, siamo proprio sicuri che "Non vi sono, tuttavia, dubbi sull'interpretazione dell'evidenza disponibile nel senso dell'esistenza di una proporzionalità tra dose cumulativa e occorrenza di MM" (p. 9)?

Uno spunto per risolvere il problema e spiegare quello che personalmente considero un abbaglio (o un equivoco) può venire ancora ragionando sulla struttura delle formule che abbiamo utilizzato:

- l'esposizione cumulativa è il prodotto tra una variabile che rappresenta l'esposizione ed una che rappresenta il tempo (il tempo sotto forma di durata della esposizione: tempo-durata);
- l'insorgenza del MM è il prodotto (a parte la costante K , che è ininfluente in questi ragionamenti) tra una variabile che rappresenta l'esposizione ed una che rappresenta il tempo (il tempo sotto forma di latenza dall'inizio della esposizione: tempo-latenza), quest'ultima elevata alla quarta potenza;
- in alcune situazioni il tempo-durata è uguale al tempo-latenza (quando l'evento MM avviene in corso di esposizione).

In questo contesto si potrebbe pertanto ipotizzare di rompere il tempo-latenza in due componenti: il prodotto di un tempo-durata per un tempo-latenza (quest'ultimo però elevato a 3 e non più a 4). Così facendo la formula della occorrenza avrebbe tre componenti (a parte sempre la costante k): l'esposizione, il tempo-durata, ed il tempo-latenza (elevato a 3); e quindi si potrebbe individuare nella formula il termine corrispondente alla esposizione cumulativa (esposizione * tempo-durata), moltiplicato poi per il tempo-latenza alla terza potenza. Ne emergerebbe così una formula (esposizione cumulativa * tempo-latenza alla terza potenza) che ha la stessa struttura della formula che il Rapporto propone per il caso della esposizione breve (p. 10): ma è una struttura di formula chiaramente errata sia perché si fa svolgere alla variabile tempo un doppio ruolo (non giustificabile dal punto di vista teorico: una volta il ruolo di durata ed un'altra il ruolo di latenza) sia perché si farebbe coincidere sempre il tempo-durata con il tempo-latenza, il che è palesemente errato.

La conclusione di questa mia riflessione, pertanto, è che se le formule che esprimono l'insorgenza del MM in funzione della esposizione e del tempo sono quelle proposte nel Rapporto (ma in letteratura tutte le formule proposte, a parte qualche dettaglio che non è di rilievo in questa discussione, hanno la stessa struttura matematica) allora non c'è alcun ruolo della esposizione cumulativa ma vi sono solamente un ruolo della esposizione media e della latenza. E questa conclusione non dipende dalle eventuali difficoltà pratiche nel calcolare la esposizione (o dose) cumulativa.

2. Quali sono le esposizioni rilevanti dal punto di vista causale nella insorgenza del mesotelioma della pleura?

L'argomento non è stato trattato in maniera esplicita nel Rapporto, che in proposito da una parte si limita ad osservare (p.10), nel paragrafo intitolato "Relazione temporale

tra esposizione ad amianto e MM”, che *“Il tempo trascorso dall'esposizione assegna un peso maggiore alle esposizioni più remote, a parità di altre condizioni”* e dall'altra discute brevemente il tema della eventuale attenuazione nella crescita della insorgenza nel caso di latenze molto lunghe (oltre 40-50 anni).

È un peccato che il Rapporto non abbia affrontato l'argomento, per almeno un paio di ragioni:

- sono note prese di posizione molto diverse su questo tema, e quindi qualche ragionamento in ottica di “consenso” sarebbe molto gradito
- i MM hanno dato (e stanno ancora dando) luogo a molto contenzioso in sede giudiziaria (processi penali e civili), per altro con larga partecipazione dei colleghi che hanno partecipato alla Conferenza di consenso. In sede giudiziaria, acclarato che ormai non c'è più discussione sull'amianto come causa di mesotelioma, il quesito che viene posto sistematicamente ai (o dai) periti delle parti in causa è proprio riferito a quali siano le esposizioni che devono essere considerate causalmente rilevanti (a volte il quesito ha la forma di: quale è l'effetto delle esposizioni successive).

Può darsi che il quesito non trovi adeguata risposta in letteratura, o addirittura che sia ritenuto non rilevante dal punto di vista scientifico (e che ciò abbia pertanto suggerito agli estensori del Rapporto di soprassedere) ma ad esso risulta un po' difficile sfuggire proprio in virtù delle diverse posizioni assunte da chi si è espresso in merito.

Solo per richiamare il cuore del dibattito, e volendo semplificare il problema per ragioni di spazio, provo a delineare le tre principali posizioni in campo, tralasciando qualsiasi problema di pertinenza specificamente giudiziaria (ad esempio: quale è il modello di causalità vigente nei diversi tipi di procedimento, quali sono le conseguenze giudiziarie, ...):

- per alcuni colleghi tutte le esposizioni subite da un portatore di MM sono causalmente rilevanti, sia quelle più antiche che quelle più recenti (o recentissime). Magari a quelle più antiche si assegna un peso (una importanza) maggiore, peso però che non modifica la rilevanza causale anche delle esposizioni più recenti. Faccio osservare, in proposito, che la discussione sviluppata in precedenza sul ruolo (o non ruolo) della esposizione cumulativa indirettamente tocca anche questo argomento: poiché l'esposizione cumulativa è frutto di tutte le esposizioni subite da un soggetto, sostenere la tesi che l'insorgenza del MM sia proporzionale alla esposizione cumulativa porta necessariamente alla conclusione che tutte le esposizioni sono eziologicamente rilevanti
- per altri colleghi le esposizioni che svolgono un ruolo causale sono solo ed esclusivamente le più antiche, le

prime che un soggetto ha subito. Rimangono incertezze su quale sia la finestra temporale che rappresenta l'antichità: qualcuno dice 2, qualche altro dice 5 (o magari anche 10) anni, ma in ogni caso si tratta della esposizione che ha caratterizzato i primi anni di esposizione di un soggetto (a fronte dei circa 45 anni che costituiscono la latenza media/mediana dei casi oggi osservati)

- per altri colleghi, ancora, le esposizioni più recenti non sono eziologicamente rilevanti. Anche in questo caso rimangono incertezze sulla larghezza della finestra temporale di non effetto (5, 10, 15 anni?), ma il senso della proposta è quello di indicare che almeno alle esposizioni più recenti non andrebbe riconosciuto un ruolo causale.

Naturalmente le tre posizioni sono sostenute da argomentazioni diverse sul ruolo dei meccanismi di cancerogenesi che sono alla base del processo di formazione del MM: ruolo e durata del periodo di induzione; ruolo e conseguenze del modello multistadio di cancerogenesi; esigenze della crescita tumorale e della replicazione delle cellule; dimensione fisica del tumore ai fini della sua rilevazione clinico-strumentale; e così via.

Le conseguenze giudiziarie di queste tre posizioni sono molto evidenti, ma non interessano in questo contributo: di interesse sarebbero invece gli argomenti in proposito che potrebbe sviluppare una Conferenza di consenso.

3. Che relazione c'è tra esposizione e latenza nella insorgenza del MM?

Nelle formule riportate nel Rapporto ed in parte commentate al precedente punto 1 esposizione e latenza giocano il ruolo di variabili indipendenti rispetto all'insorgenza di MM: ma tra di loro che relazione c'è (ammesso che ce ne sia una)? esposizione e latenza sono in qualche modo correlate (direttamente o inversamente)?

Ancora una volta è il contesto giudiziario a porre in maniera pressante la domanda (in particolare in questa modalità: all'aumento della esposizione corrisponde una diminuzione della latenza, o della sopravvivenza? oppure: le esposizioni successive riducono la latenza, o la sopravvivenza?) perché (a parte la rilevanza giuridica della risposta, che lascio a chi di dovere) sono state proposte tesi decisamente contrastanti:

- per alcuni colleghi, ad esposizioni più elevate corrispondono latenze più brevi, con la presenza quindi di una correlazione inversa tra esposizione e latenza;
- per altri colleghi, invece, non esiste nessun tipo di relazione tra esposizione e latenza: le due variabili sono scorrelate (indipendenti).

Se nel quesito posto al precedente punto 2 la risposta della letteratura potrebbe risultare deficitaria (non conclusi-

va, incerta, contrapposta, in evoluzione, ...) al punto da sconsigliare la trattazione in un documento di consenso, sembra invece a chi scrive che in questo caso la letteratura sia sufficientemente ricca di materiale da permettere una sintesi non altrettanto problematica: registro invece che il Rapporto della Conferenza di consenso non affronta l'argomento, mentre credo sarebbe stato il luogo adatto per una discussione approfondita.

In definitiva, nel ringraziare nuovamente i colleghi che hanno preparato il Rapporto, mi sembra di poter dire che ci sono ancora diversi argomenti che presentano particolari problematicità a livello di conoscenza, e tra di essi (oltre a quelli già indicati nel Rapporto) segnalo come cruciale il ruolo del tempo nello sviluppo del MM, sia esso un tempo-durata (come nella esposizione cumulativa), sia esso un tempo-latenza, o sia esso (più in generale) il ruolo dei diversi momenti che intercorrono tra l'inizio della esposizione ad amianto e l'insorgenza della patologia. Il tempo, da solo, non causa MM: è ovvio che ci vuole una esposizione;

ma una volta che questa si è verificata (grande o piccola che sia) il tempo gioca un ruolo fondamentale perché rappresenta la *proxy* di un largo insieme di fenomeni che non sappiamo ancora descrivere (così come l'età di per sé non è la causa delle malattie, ma solo una *proxy* di fenomeni complessi di cui poco conosciamo).

Mi auguro che a queste domande (ne ho proposte tre, ma solo a titolo di esempio) si possa rispondere attraverso il dibattito scientifico (di cui fanno parte anche le Conferenze di consenso) e non solo tramite la contrapposizione che si sviluppa nelle aule giudiziarie.

C. Zocchetti

E-mail: carlo_zocchetti@regione.lombardia.it

Conflitto di interesse: lo scrivente è stato (ed è) consulente di parte della difesa e consulente tecnico di ufficio del giudice in procedimenti civili e penali, alcuni dei quali con a tema il ruolo della esposizione ad amianto ed i suoi effetti sulla salute delle persone.

Conferenza di Consenso su MPM: risposta degli autori

Ringraziamo il Dr. Zocchetti e la rivista per l'opportunità di allargare la discussione al di là dei componenti del gruppo di lavoro "Epidemiologia e Sanità Pubblica" della seconda Consensus Conference Italiana sul Mesotelioma Maligno della Pleura (MPM).

Il primo tema considerato nella lettera è la relazione quantitativa tra esposizione ad amianto e incidenza del MPM. A questo proposito Zocchetti ritiene che esista in generale una relazione tra esposizione e incidenza ma questa non sia funzione dell'esposizione cumulativa, e fonda la sua opinione sull'analisi delle equazioni riportate a pagina 10 del testo approvato dal gruppo di lavoro, pubblicato come materiali supplementari del rapporto (9). La conclusione da cui dissente Zocchetti: "Non vi sono, tuttavia, dubbi sull'interpretazione dell'evidenza disponibile nel senso dell'esistenza di una proporzionalità tra dose cumulativa e occorrenza di MM" derivava, prima che dall'applicazione del modello matematico sintetizzato in tali equazioni, dalla revisione della letteratura sulla relazione dose-risposta. Nel corso dei lavori preparatori avevamo rintracciato 13 studi i cui risultati fossero pubblicati su riviste peer-reviewed indicizzate in Medline, dove: (i) la mortalità o l'incidenza di MPM fosse riportata in termini di tasso, di rapporto stan-

dardizzato di mortalità o di odds ratio e (ii) l'andamento dei tassi o degli stimatori di rapporti fra tassi fosse analizzato in funzione di una stima quantitativa di esposizione. L'indicatore di esposizione utilizzato è sempre la dose cumulativa, tranne in un caso, in cui erano stati utilizzati separatamente intensità e durata. I risultati sono stati estratti e sintetizzati nella tabella 1 dei materiali supplementari. Avevamo inoltre rintracciato 7 studi caso-controllo autopatici in cui l'odds ratio di MPM è stato analizzato in funzione del carico polmonare di fibre, con risultati riportati nella tabella 2 dei materiali supplementari. Sono questi risultati, fortemente coerenti tra loro, a giustificare la conclusione sopra riportata. Ricordiamo come a simili conclusioni in favore di una relazione tra rischio di mesotelioma e dose cumulativa siano pervenuti diversi altri documenti di consenso, in particolare le recenti linee guida prodotte dalla European Respiratory Society e dalla European Society of Thoracic Surgeons (17) e quelle in corso di stampa dell'Asbestos Diseases Research Institute Australiano (11). La Consensus Conference italiana ha arricchito l'evidenza con la formalizzazione della rassegna sistematica.

Riteniamo corretta la citazione riportata del lavoro di Boffetta e Stayner (3), che a pag 644 scrivono, a proposito

di due studi caso controllo, "In both studies a linear dose-response has been derived, with a small but detectable increase in mesothelioma risk below a cumulative exposure of 1 fiber-ml/year which is compatible with exposure limits currently implemented in many countries." Boffetta e Stayner suggeriscono nel paragrafo successivo cautela nell'uso della relazione stimata per la valutazione dell'adeguatezza dei limiti di esposizione a causa dell'imprecisione della stima retrospettiva ma non mettono in discussione la relazione del rischio di mesotelioma con la dose cumulativa.

Posto ciò in chiaro, approfittiamo della lettera di Zocchetti che, focalizzandosi sul modello matematico desunto dalla letteratura, in particolare da Peto e Doll, (13) e Health Effects Institute (8), ci permette di dedicare un po' di spazio alla discussione di alcune caratteristiche del modello stesso, importanti per chiarirne la portata e il tipo di previsioni che è giustificato trarne.

Siamo nell'ovvio premettendo la considerazione che questo modello, come ogni modello, non è la realtà, ma una sua rappresentazione semplificata: per ragioni di parsimonia, la semplificazione è sempre spinta al più alto livello compatibile con gli usi di un modello e in definitiva con le caratteristiche di comportamento di quella parte di mondo reale che si intende studiare attraverso di esso. Non si tratta di una considerazione oziosa, perché giustifica un interrogativo: in quali contesti è stato sviluppato questo modello e per quali usi? E, inoltre, in quali altri contesti e per quali altri usi può essere usato senza diventare fuorviante?

La sua prima formulazione in epidemiologia risale a Newhouse e Berry (10) con l'obiettivo di formulare una previsione dell'andamento temporale dell'epidemia di MPM tra i lavoratori dello stabilimento Cape Asbestos di Londra, epidemia all'epoca ancora nella sua fase iniziale. Lo studio implicava la necessità di modellizzare l'andamento dell'incidenza di MPM al trascorrere del tempo e di fissare l'origine al momento della prima esposizione in azienda. Inoltre era sufficiente trattare durata e intensità in categorie grossolane: i lavoratori furono divisi in quattro combinazioni di durata (breve e lunga) e intensità (modesta ed elevata). Gli autori non ebbero necessità di calcolare coefficienti per unità di durata e intensità e non si presero la briga di farlo. La formulazione dell'equazione è nella sua forma più semplice, molto simile a quella definita come "modello base" dallo Health Effects Institute (8).

Una seconda formulazione analoga alla precedente si deve a Peto e collaboratori (14), che intendevano verificare empiricamente la coerenza con la teoria multistadio della cancerogenesi dei trend temporali di incidenza di una neoplasia solida dell'adulto. A questo scopo avevano bisogno di un contesto osservazionale con caratteristiche quasi sperimentali: una neoplasia in cui la mortalità approssimasse strettamente l'incidenza, per la quale esistesse un solo agen-

te causale, l'inizio dell'esposizione al quale fosse databile facilmente e per il quale l'esposizione successiva potesse essere considerata continua. La relazione tra mesotelioma e amianto rispondeva a questi requisiti e la coorte dei coibentisti nord-americani, la cosiddetta coorte di Selikoff, era la più grande coorte allora nota che presentasse elevata mortalità per mesotelioma. Per i membri della coorte, durata e intensità di esposizione erano sconosciute, ma questo non costituiva una difficoltà per gli obiettivi dello studio che aveva interesse esclusivamente all'andamento della mortalità nel tempo, con origine dall'inizio esposizione. Si potevano ignorare a livello individuale durata e intensità di esposizione, assegnando ad ogni membro della coorte un coefficiente medio, stimato empiricamente.

Senza entrare nel dettaglio delle formulazioni proposte da diversi autori, abbiamo fatto riferimento alle formule proposte dal gruppo di lavoro dell'Health Effects Institute (8), di cui fecero parte anche WJ Nicholson e J Peto. Il "modello base" può essere scritto come segue (8):

$$I(t) = k \cdot f \cdot d \cdot (t - t_1)^3 \quad (1)$$

La notazione usata in questa e nelle successive formule è la seguente: $I(t)$ è l'incidenza al momento t , t_1 e t_2 , sono i momenti di inizio e fine esposizione, f è il livello medio di intensità di esposizione, d la durata di esposizione e k è una costante caratteristica del tipo di fibra. Nei loro lavori, Newhouse e Berry (10) e Peto e collaboratori (14) avevano semplificato ulteriormente l'equazione condensando il prodotto $k \cdot f \cdot d$ in un unico coefficiente, considerato costante per tutti i lavoratori delle loro coorti. Vale la pena notare come tale prodotto corrisponda alle dosi di agente, e precisamente alla dose esterna nella zona respiratoria degli esposti ed abbia, come è naturale, le dimensioni di un'esposizione cumulativa, essendo pari al prodotto della concentrazione dell'agente per il tempo.

Il modello base, tuttavia, non può essere utilizzato in ogni circostanza, essendo applicabile solo al caso di esposizioni di durata molto breve. Negli altri casi, occorre calcolarne l'integrale nel tempo. Nel caso ideale in cui l'intensità di esposizione sia costante, l'integrale vale (1):

$$I(t) = 1/4 k \cdot f \cdot [(t - t_1)^4 - (t - t_2)^4] \quad (2)$$

Si notino l'apparente scomparsa della durata, sottolineata da Zocchetti, il cambiamento dell'esponente, che passa dalla terza alla quarta potenza, e l'introduzione di un coefficiente di moltiplicazione pari ad $1/4$, l'inverso dell'esponente, che in varie versioni storiche dell'equazione (2) è stato incorporato in k . In realtà la durata di esposizione è inclusa nel modello, come vedremo tra un attimo.

Le variabili tempo-dipendenti incluse nel modello sono a tutti gli effetti tre: il tempo dall'inizio esposizione (time

since first exposure, $TSFE$, intervallo $t - t_1$), la durata (d , intervallo $t_2 - t_1$) e il tempo dalla fine dell'esposizione (time since last exposure, $TSLE$, intervallo $t - t_2$). Date due delle variabili, la terza è direttamente e univocamente determinata, dato che $TSFE = d + TSLE$. Il modello rappresentato dall'equazione (2) può essere riparametrizzato pertanto come segue (7):

$$I(t) = 1/4 k \cdot f \cdot [(TSFE)^4 - (TSFE - d)^4] \quad (3)$$

o, indifferentemente, in questo modo:

$$I(t) = 1/4 k \cdot f \cdot [(d + TSLE)^4 - (TSLE)^4] \quad (4)$$

Se, da un lato, i modelli (2), (3) e (4) sono perfettamente equivalenti, dall'altro lato la riparametrizzazione in (4) è particolarmente utile perché rende evidente ciò che in (2) è solo implicito, cioè quale sia il ruolo della durata di esposizione, d . Stiamo sempre assumendo che il modello sia rappresentativo della realtà della relazione dose-risposta e del suo andamento temporale, cioè sia coerente con la letteratura epidemiologica.

Alcuni semplici passaggi algebrici, consistenti nello sviluppo della potenza del binomio dell'equazione (3) consentono di chiarire ulteriormente il ruolo della durata e della dose cumulativa. Dalla (3) si ottiene infatti (per sintesi $TSFE$, la latenza, è indicata con L):

$$I(t) = 1/4 k \cdot f \cdot d \cdot (4L^3 - 6L^2d + 4Ld^2 + d^3) \quad (5)$$

Si noti la presenza della dose cumulativa $f \cdot d$ che si osserva analogamente anche nello sviluppo dell'equazione (4), qui omesso per motivi di spazio.

Nel caso di periodi di lavoro successivi, le formule (3) e (4), applicate a ciascun periodo, consentono di stimare il contributo periodo-specifico, come proposto da Price e Ware (16).

Una esemplificazione del ruolo della durata e della latenza viene fornita in figura 1 con la rappresentazione grafica della relazione prevista dalle equazioni (2), (3) e (4). In figura 1 è rappresentata l'incidenza prevista dall'eq. (2) in seguito ad esposizione costante. L'incidenza è misurata in relazione alla latenza, ed è rappresentata perciò da diverse curve, corrispondenti a diverse durate che, trattandosi di esposizioni professionali si assume che possano durare al massimo 40 anni. Il grafico evidenzia come secondo questo modello la durata di esposizione (da cui la dose cumulativa) sia un determinante dell'incidenza di MPM, indipendentemente dal tempo dall'inizio esposizione.

Quanto sopra ci conduce direttamente al secondo tema sollevato dalla lettera di Zocchetti: se solo le esposizioni iniziali siano rilevanti, o se anche quelle successive lo siano.

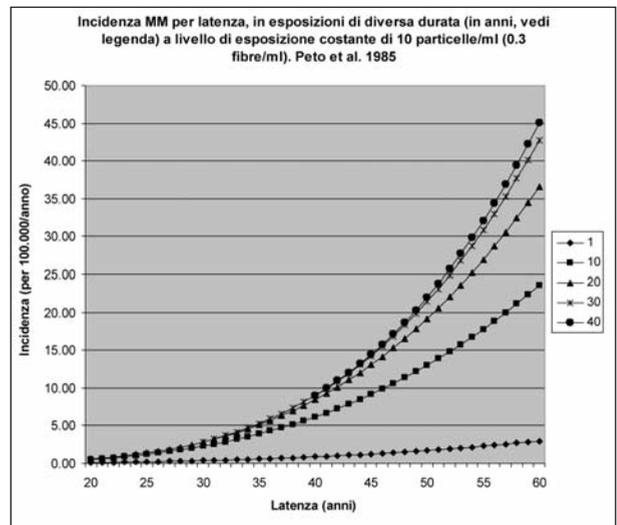


Figura 1 - Rappresentazione grafica dell'incidenza di mesotelioma secondo l'equazione (2). Le curve rappresentano l'andamento in funzione della latenza (sulle ascisse) e della durata di esposizione (diverse curve).

Nella misura in cui lo si può ritenere valido, il modello sopra illustrato implica che tutte le esposizioni aggiungano un contributo a quello comportato dalle precedenti, senza che si possa individuare un limite oltre il quale tale contributo cessi. Il contributo di ogni unità di durata d'esposizione, tuttavia, pur in presenza di un livello di esposizione costante, non è costante ma decresce progressivamente via via che ci si avvicina al momento di insorgenza (clinica) del MPM. A questo riguardo richiamiamo ancora lo sviluppo dei modelli riportati da (8), effettuato da Price e Ware (16). Senza voler aprire ulteriori argomenti di discussione rileviamo come il ragionamento sviluppato da Zocchetti relativamente al ruolo delle prime esposizioni contenga un elemento indeterminato e non scientifico nell'imprecisione con cui sono definite le 'prime' esposizioni che dovrebbero essere sufficienti a determinare l'insorgenza di un MPM, senza ulteriori incrementi di rischio dovuti alle esposizioni successive.

Il terzo argomento posto in discussione da Zocchetti non è stato esaminato dal gruppo di lavoro "Epidemiologia e sanità pubblica" della Consensus Conference. Ci limitiamo pertanto a qualche succinto spunto di letteratura. L'inadeguatezza a fini di inferenza causale delle semplici analisi della latenza - ad esempio dei confronti della durata media di latenza in popolazioni con differente livello di esposizione - è dimostrata dalla vecchia polemica tra Passy (12) e Pike e Doll (15) a proposito di fumo di tabacco e cancro del polmone. Un recente contributo metodologico di Consonni (4) ha ripreso l'argomento, che rischiava di cadere nel dimenticatoio.

Una possibile soluzione potrà essere l'impiego di modelli di accelerazione del tempo all'evento (accelerated failure time – AFT) nell'analisi della mortalità o dell'incidenza in studi di coorte. Nei modelli AFT il parametro di associazione tra esposizione ed evento (failure) non è il rapporto fra tassi (rate ratio, RR, calcolato a parità di tempo di osservazione), ma il rapporto tra tempi (time ratio, TR, calcolato a parità di proporzione di soggetti che sviluppano failure). L'adozione di modelli AFT ha incontrato finora e tuttora incontra ostacoli nella necessità di assumere da un lato l'esistenza di una relazione lineare tra covariate e tempo all'evento, dall'altro di scegliere una tra diverse possibili distribuzioni di probabilità del tempo all'evento (esponenziale, log-normale, Weibull, gamma, generalized gamma ed altre ancora). Ciononostante, in letteratura iniziano ad apparire lavori che utilizzano questo approccio per l'analisi della mortalità generale (5, 6). E' stato inoltre suggerito che l'analisi e la presentazione dei dati in termini di TR invece che di RR sia più importante – e comunicativamente efficace – in ambito di sanità pubblica (5). Resta tuttavia da esplorare la loro applicabilità all'analisi della mortalità non generale, ma causa-specifica, specialmente in quei casi in cui la mortalità causa-specifica dipende dall'esposizione rappresenta una quota largamente minoritaria della mortalità generale. Berry (2) ha peraltro evidenziato come nel caso di patologie per cui l'andamento dell'incidenza nel tempo segue la distribuzione di Weibull non sono scindibili i due aspetti dell'aumento dell'incidenza cumulativa e dell'accelerazione della comparsa in conseguenza di esposizione.

C. Magnani¹
 D. Mirabelli²
 Bice Fubini³
 P. A Bertazzi⁴
 Elisabetta Chellini⁵
 A. Marinaccio⁶
 M. Menegozzo⁷
 E. Merler⁸
 F. Merletti²
 Marina Musti⁹
 A. Romanelli¹⁰
 B. Terracini²
 A. Zona¹¹

Conflitto di interessi: si rimanda alla dichiarazione presentata dagli autori dell'articolo pubblicato su *La Medicina del Lavoro* [Med Lav 2013;104:191-202].

BIBLIOGRAFIA

1. Berry G: Models for mesothelioma incidence following exposure to fibers in terms of timing and duration of exposure and the biopersistence of fibers. *Inhal Toxicol* 1999; 11: 111-130
2. Berry G: Relative risk and acceleration in lung cancer. *Statist Med* 2007; 26: 3511-3517
3. Boffetta P, Stayner LT: Pleural and peritoneal neoplasms. In Schottenfeld D, Fraumeni JF (eds): *Cancer Epidemiology and Prevention*. Third edition. Oxford University Press, 2006: 659-673
4. Consonni D: Manca qualcosa: cosa c'è di sbagliato nell'usare l'età alla diagnosi/decesso o la latenza nei casi. *Epidemiol Prev* 2013; 37: 85-88
5. Cox C, Chu H, Munoz A: Survival attributable to an exposure. *Stat Med* 2009; 28: 3276-3293
6. Cox C, Chu H, Schneider MF, Munoz A: Parametric survival analysis and taxonomy of hazard functions for the generalized gamma distribution. *Stat Med* 2007; 26: 4352-4374
7. de Klerk NH, Armstrong BK, Musk AW, Hobbs MS: Cancer mortality in relation to measures of occupational exposure to crocidolite at Wittenoom Gorge in Western Australia *Br J Ind Med* 1989; 46: 529-536
8. HEI Health Effects Institute - Asbestos Research. Asbestos in public and commercial buildings. Health Effects Institute - Asbestos Research. Cambridge (MA); 1991
9. Magnani C, Fubini B, Mirabelli D, et al: Pleural mesothelioma: epidemiological and public health issues. Report from the Second Italian Consensus Conference on Pleural Mesothelioma. *Med Lav* 2013; 104: 191-202
10. Newhouse ML, Berry G: Predictions of mortality from mesothelial tumours in asbestos factory workers. *Br J Ind Med* 1976; 33: 147-151
11. Organising Committee. Clinical Practice Guidelines

¹ Cancer Epidemiology, University of Eastern Piedmont and CPO-Piemonte, Novara, Italy; ² Cancer Epidemiology, University of Turin and CPO-Piemonte, Italy; ³ Dipartimento di Chimica & Centro Interdipartimentale "G. Scansetti" per lo Studio degli Amianti e di altri Particolati Nocivi, Università di Torino, Torino, Italy; ⁴ Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, and Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; ⁵ Unit of Environmental and Occupational Epidemiology. ISPO, Firenze, Italy; ⁶ INAIL area ricerca, Dipartimento Medicina del Lavoro, Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM), Roma, Italy; ⁷ Medicina del Lavoro della Seconda Università di Napoli, Napoli, Italy; ⁸ Mesothelioma Register of the Veneto Region, Occupational Health Unit, Department of Prevention, Local Health Authority, Padua, Italy; ⁹ Dipartimento Interdisciplinare di Medicina Università degli Studi di Bari, Italy; ¹⁰ Registro Mesoteliomi Regione Emilia-Romagna, AzUSL di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italy; ¹¹ Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria. Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italy

- for the Diagnosis and Treatment of Malignant Mesothelioma. Asbestos Diseases Research Institute. 2013. web site www.adri.org.au/research_guidelines_mpm.html. ISBN 978-0-9875122-1-5 electronic.
12. Passey RD: Some problems of lung cancer. *Lancet* 1962; 2: 107-112
 13. Peto J, Doll R, Hermon C, et al: Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. *Ann Occup Hyg* 1985; 29: 305-355
 14. Peto J, Seidman H, Selikoff IJ: Mesothelioma mortality in asbestos workers: implications for models of carcinogenicity and risk assessment. *Br J Cancer* 1982; 45: 124-135
 15. Pike MC, Doll R: Age at onset of lung cancer: significance in relation to effect of smoking. *Lancet* 1965; 1: 665-668
 16. Price B, Ware A: Mesothelioma: risk apportionment among asbestos exposure sources. *Risk Anal* 2005; 25: 937-943
 17. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al: Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *European Respiratory Journal* 2010; 35: 479-495