

Il mesotelioma e la anticipazione degli eventi

C. ZOCCHETTI

ReSiSS – Ricerche e Studi in Sanità e Salute, Gallarate (VA)

KEY WORDS

Mesothelioma, accelerated failure time

PAROLE CHIAVE

Mesotelioma; accelerazione del tempo all'evento; anticipazione degli eventi

SUMMARY

«**Mesothelioma and acceleration**». **Introduction:** Taking a publication by Berry in 2007 (3) as a cue, this paper presents in didactic form the topic of acceleration of events as a consequence of a harmful exposure and extends the proposed approach to the case of the asbestos-mesothelioma relationship. **Methods:** Berry's approach was applied to lung cancer and mesothelioma data. **Results:** The effects of the acceleration of events are presented as a function of age at onset in exposed subjects, relative risk, scale factor, in addition to age and geographical variability of the relationship between age and mesothelioma rates. **Discussion:** The discussion regards the general characteristics of the method of acceleration, its meaning and interpretation, and the difficulties associated with its application in the context of diseases with low occurrence; the conditions, applicability constraints, and specific results in the case of mesothelioma; the epidemiologic meaning of acceleration and the difficulties of its extension to individual subjects.

RIASSUNTO

Introduzione: Prendendo spunto da una pubblicazione di Berry del 2007 (3) il lavoro presenta, in termini didattici, il tema della accelerazione/anticipazione degli eventi come effetto epidemiologico di una esposizione nociva, e ne estende la applicazione al caso della relazione tra esposizione ad amianto ed insorgenza di mesotelioma. **Metodi:** Viene utilizzato il metodo proposto da Berry e viene applicato sia ai dati relativi al tumore del polmone sia ai dati relativi al mesotelioma. **Risultati:** Vengono presentati in termini numerici gli effetti della anticipazione degli eventi in funzione della età dell'evento negli esposti, del rischio relativo, del fattore di scala, e della variabilità sia geografica che per età della relazione tra età e insorgenza di mesotelioma. **Discussione:** Vengono discussi gli aspetti generali del metodo della accelerazione degli eventi, il suo significato, e le difficoltà che lo caratterizzano soprattutto con riferimento ad una patologia che ha una bassa frequenza; le condizioni, i vincoli di applicabilità, ed i risultati specifici del metodo nel caso del mesotelioma; il significato epidemiologico della anticipazione e le problematiche della sua estensione al singolo soggetto.

Pervenuto il 14.10.2015 - Revisione pervenuta il 26.10.2015 - Accettato il 28.10.2015

Corrispondenza: Carlo Zocchetti, ReSiSS – Ricerche e Studi in Sanità e Salute, Via Assisi 40/D, 21013 Gallarate (VA)

Tel: 0331-776039 - E-mail: carlo.zocchetti@libero.it

INTRODUZIONE

La recente pubblicazione su questa Rivista della “*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*” (29) ha posto sul tavolo dell’attento lettore de *La Medicina del Lavoro* un argomento che fino ad oggi non ha trovato grande sviluppo ed attenzione tra gli studiosi delle conseguenze della esposizione ad amianto. Lo scarso interesse degli addetti ai lavori verso l’argomento che è oggetto della presente nota è in parte giustificato dal fatto che si tratta di argomento piuttosto tecnico e non semplice per via di alcuni aspetti matematico-statistici, ma anche perché l’interesse si è indirizzato verso altri tipi di misure di effetto più correntemente utilizzati da medici del lavoro ed epidemiologi. In realtà l’argomento era già stato anticipato su questa stessa Rivista in uno scambio di corrispondenza a proposito della pubblicazione della II Conferenza italiana di consenso sul mesotelioma della pleura (17, 31) e, seppure molto di sfuggita, anche nel Quaderno n. 15 del 2012 del Ministero della Salute (19), almeno in quella che deve essere considerata una seconda versione del documento pubblicato sul sito del Ministero della Salute.

Di cosa si tratta? Strettamente parlando l’argomento prende il nome di accelerazione del tempo all’evento (accelerated failure time, AFT, nella terminologia anglosassone) o anticipazione dell’evento, ed obiettivo di questa nota è fornire una introduzione all’argomento didattica e comprensibile, con una sua specifica applicazione al tema della relazione tra esposizione ad amianto ed insorgenza di mesotelioma.

Naturalmente l’obiettivo della presentazione non è esclusivamente didattico e, poiché l’argomento dà luogo ad interessanti conseguenze per quanto riguarda il mesotelioma e la sua relazione con l’esposizione ad amianto, in sede di discussione si ragionerà attorno ad alcune problematiche che l’argomento suscita soprattutto in specifici contesti applicativi.

Vale la pena di osservare, di passaggio, che l’argomento viene applicato per la prima volta al tema

mesotelioma-amianto: a chi scrive non risultano infatti pubblicazioni di merito nella letteratura nazionale ed internazionale.

METODI

In termini generali il problema è quello di misurare quale sia l’effetto di una esposizione nociva. L’approccio più usuale consiste nel misurare la frequenza di un evento sanitario avverso in un gruppo di soggetti non esposti ed in un gruppo (paragonabile) di soggetti esposti, mettendo poi a confronto le due misure. Nascono così molti disegni epidemiologici (studi: trasversali, di coorte, caso-controllo, ...), ciascuno con propri pregi e difetti, e misure di relazione e di impatto (rischio relativo, rapporto tra tassi, rischio attribuibile, ...).

La metodologia della accelerazione o anticipazione dei tempi all’evento affronta lo stesso problema (effetto di una esposizione nociva) da un altro punto di vista: non mette a confronto tra di loro delle frequenze di eventi, ad esempio dei tassi (di mortalità, di incidenza), bensì dei tempi (i tempi per arrivare all’evento: morte o incidenza che sia). In altre parole: se nel caso della metodologia che possiamo definire per comodità “a frequenza” l’effetto di una esposizione nociva si traduce in un aumento della frequenza della patologia negli esposti (rispetto ai non esposti), nel caso della metodologia della “accelerazione dei tempi all’evento” l’effetto di una esposizione nociva si traduce sotto forma di una anticipazione dell’evento, ovvero la patologia negli esposti si presenta prima rispetto a quando si presenta nei non esposti. In tal senso i casi sono accelerati, avvengono prima, o il processo patologico procede con una velocità più elevata, negli esposti rispetto ai non esposti.

Se il metodo “a frequenza”, semplificando, risponde alla domanda “quanti casi in più produce un aumento della esposizione”, il metodo della accelerazione risponde invece alla domanda “quanto tempo prima si raggiunge nei più esposti la stessa frequenza di casi che si raggiunge nei meno esposti”; e se per misurare l’aumento di frequenza di casi si possono utilizzare moltissimi indicatori epidemiologici, analogamente (in termini di numerosità

e diversità degli indicatori) succede per misurare la accelerazione o anticipazione.

Si tratta di due modi diversi di vedere lo stesso problema, e risulta quindi concettualmente ragionevole ipotizzare che tra gli indicatori del metodo “a frequenza” (ad esempio: un rischio relativo) e gli indicatori del metodo “ad accelerazione del tempo all’evento” (ad esempio un rapporto o una differenza tra tempi) debba esistere qualche tipo di relazione, considerato che si tratta solo di due maniere formalmente diverse di guardare allo stesso (concettuale) effetto.

In termini generali il metodo della accelerazione del tempo all’evento non è nuovo. Ad esempio, nel III documento italiano di consenso (29), con riferimento agli studi sperimentali di cancerogenesi negli animali viene citato un lavoro del 1977 (15), e la metodologia è descritta anche, sempre ad esempio, in manuali di epidemiologia (28) e di statistica (11, 18), ma diversi sono i contesti in cui la metodologia ha lasciato tracce della sua applicazione (si vedano, ad esempio, le voci bibliografiche 5, 6, 12).

L’abitudine a ragionare utilizzando il metodo “a frequenza” fa considerare intuitivo che l’effetto di una esposizione nociva si traduca in un maggior numero di casi tra gli esposti. Non altrettanto intuitiva è la applicazione del metodo della “accelerazione dei tempi all’evento”: vale allora la pena di prospettare un esempio, estremo, che ne faccia comprendere (almeno in termini intuitivi) la sua applicazione.

Si supponga di osservare due gruppi, composti da 100 soggetti ciascuno, in tutto uguali tranne che per la presenza (in uno dei due) di una esposizione nociva. Si ipotizzi che la esposizione si traduca in un rischio di mortalità totale (a prescindere da specifiche patologie) doppio negli esposti rispetto ai non esposti ($RR = 2$) e si seguano i due gruppi fino all’esaurimento (per decesso) di entrambi. Al termine della osservazione avremo quindi 100 decessi in ciascuno dei due gruppi: non ci saranno, pertanto, più casi nel gruppo degli esposti rispetto ai non esposti. Come viene esercitata, allora, l’azione nociva della esposizione (unica causa in gioco avendo eguagliato i due gruppi per tutti gli altri fattori)? Negli esposti i decessi avverranno prima: ecco la accelerazione (anticipazione) dei tempi all’evento.

L’esempio è estremo e teorico, ed ha solo l’obiettivo di sollecitare l’intuizione, anche se non è difficile formalizzare l’esempio stesso in termini pratici e calcolare grandezze come (ad esempio) la mortalità cumulativa, gli anni persona, il tasso di mortalità, il tempo medio e l’età media al decesso, gli anni di vita persi, e così via, in ciascuno dei due gruppi, e saggiare l’ipotesi che un aumento di mortalità totale negli esposti si associa con una riduzione del tempo al decesso (a prescindere dall’indicatore con cui misuriamo questo tempo).

Purtroppo il passaggio dalla teoria alla pratica si prospetta piuttosto arduo per diversi motivi: non solo perché la realtà epidemiologica nell’uomo si presenta sotto forma di un contesto osservazionale e non sperimentale (con la ovvia impossibilità di pareggiare i gruppi per tutte le variabili di rilievo eccetto l’esposizione), ma soprattutto perché in tutti i casi reali siamo di fronte ad osservazioni troncate (i gruppi vengono seguiti per un tempo limitato, e non si arriva mai all’esaurimento delle coorti), e quando si analizzano patologie specifiche (mesotelioma, ad esempio) diventa importante il fenomeno delle patologie competitive (fenomeno che, per altro, è presente in questo caso anche nella situazione estrema di esaurimento della coorte) perché anch’esse agiscono attraverso una azione di troncamento e possono essere legate all’esposizione di interesse e giocare quindi, ad esempio, un ruolo diverso tra esposti e non esposti.

Prima di entrare in ulteriori dettagli tecnici è bene rilevare subito come vi sia concordanza assoluta di visione tra gli esperti sul fatto che attraverso una analisi dei dati sia impossibile distinguere i due approcci, e cioè l’insorgenza di più casi dalla insorgenza anticipata. In proposito ci sembra particolarmente efficace (anche per una specificazione della affermazione che la rende particolarmente adatta al caso del mesotelioma che stiamo studiando) la seguente espressione di Peto (22): “*the inappropriateness of trying to distinguish between earlier onset and more onsets is particularly relevant for tumours with onset rates which increase steadily with age*” e, più avanti, “*it is arguable whether there is any meaningful scientific difference between these two suggestions, and it is certain that no statistical manipulation of the*

data from a normal carcinogenesis study can validly distinguish between them".

Ma non solo non è possibile distinguere i due approcci, si deve anche aggiungere che in uno studio epidemiologico reale non è possibile misurare direttamente l'anticipazione della patologia, ed inoltre che qualsiasi indicatore statistico che misuri il tempo all'evento non è un indicatore valido (per via degli effetti di troncamento descritti) dell'effetto della esposizione, e quindi nulla può dire dell'eventuale accelerazione (o anticipazione) della patologia stessa. L'argomento sarà ripreso in discussione.

E allora che fare? In letteratura sono presenti alcune proposte metodologiche, più o meno complesse, con il suggerimento di utilizzare diverse tipologie di indicatori, ciascuno con pregi e difetti spesso non del tutto evidenziati (3, 5, 6, 7, 13, 14, 18, 24, 26, 27). Spicca tra queste, anche per la vicinanza al caso del mesotelioma, un lavoro di Berry del 2007 (3) che, con riferimento specifico al tumore del polmone, ha cercato di valutare l'esistenza di una relazione tra la metodologia "a frequenza" e quella "ad accelerazione dei tempi all'evento", ed in particolare ha proposto un percorso (ed ha discusso anche i relativi limiti e le condizioni di applicabilità) per mettere in relazione l'anticipazione (in anni) della patologia con il rischio relativo associato ad una esposizione. Il lavoro di Berry (3) è solo uno dei contributi disponibili, più recente e più facilmente comprensibile rispetto ad altri presenti in letteratura, ma ha alle spalle un robusto apparato metodologico solo parzialmente descritto nella bibliografia che abbiamo citato.

Berry mette a confronto il modello cosiddetto a rischi proporzionali (proportional hazards: ph) con il modello della accelerazione dei tempi all'evento (accelerated failure time: aft) e, pur riconoscendo che il modello della accelerazione dei tempi non è (in generale) un modello a rischi proporzionali, ricorda che è noto dalla letteratura che per i fenomeni che seguono la distribuzione esponenziale o quella di Weibull in realtà i due modelli sono equivalenti¹. A partire da tale constatazione, e applican-

do le formule della distribuzione di Weibull alle formule che descrivono i due modelli (ph e aft), Berry trova una relazione tra il rischio relativo (RR) ed un parametro (Φ) che rappresenta un fattore di accelerazione del tempo all'evento:

$$RR = \Phi^\gamma \quad \text{oppure} \quad \Phi = RR^{1/\gamma}$$

dove γ è un parametro che rappresenta la distribuzione di Weibull.

Questa relazione vale per quelle patologie in cui il tempo all'evento segue la distribuzione di Weibull, e con la semplificazione aggiuntiva (forte) che si ignori l'occorrenza di patologie competitive. Ciò premesso, il parametro γ rappresenta il valore della potenza secondo cui il tasso di occorrenza della patologia cresce in funzione del tempo (ad esempio: in funzione dell'età). (Per un approfondimento delle caratteristiche della distribuzione di Weibull si veda, ad esempio, la voce bibliografica 30)

Se ora si introducono alcune notazioni:

A_E = età all'evento negli esposti

A_{NE} = età all'evento nei non esposti

F_S = fattore di scala (a volte detto anche lag, o ritardo)

si può scrivere la formula proposta da Berry per calcolare gli anni di anticipazione dell'evento nei soggetti esposti nel modo che segue:

$$\text{Anticipazione} = (A_E - F_S) * (\Phi - 1) = (A_E - F_S) * (RR^{1/\gamma} - 1)$$

E poiché la anticipazione è data da $A_{NE} - A_E$ si ricava facilmente il valore di A_{NE} :

$$A_{NE} = F_S + \Phi * (A_E - F_S) = F_S + RR^{1/\gamma} * (A_E - F_S)$$

Con queste relazioni, ma anche con i vincoli e le ipotesi che ne hanno condizionato la derivazione, termina la parte di teoria e si può passare alla sua applicazione, che avverrà in due fasi: in un primo momento seguiremo strettamente l'approccio di Berry sulla mortalità per tumore del polmone ampliandone alcuni risultati (per meglio metterne in evidenza le conseguenze); in un secondo momento applicheremo approccio e formule al caso del mesotelioma.

¹ Per il livello di formalismo adottato in questo contributo si ritiene di omettere la discussione relativa sia all'utilizzo di distribuzioni statistiche diverse da quelle indicate sia alle conseguenze applicative di tali distribuzioni.

RISULTATI

Come risulta evidente dalle formule esposte, per calcolare concretamente (nelle ipotesi e con i vincoli indicati) il numero di anni di anticipazione dell'evento cui l'esposizione darebbe luogo occorre fornire dei valori a quattro grandezze: l'età all'evento dei soggetti esposti (A_E), il fattore di scala (F_s), il rischio relativo (RR), ed il parametro γ della distribuzione di Weibull. Per quanto riguarda A_E e RR è possibile predisporre una tabella per valori tipici (ad esempio: A_E ogni 5 anni di età; RR di 2, 5, 10, ...); per F_s occorre fare riferimento a qualche ragionamento o ipotesi biologica; per γ si può procedere ad una analisi di dati concreti. Per la mortalità per tumore del polmone Berry ha usato per il fattore di scala (F_s) un suggerimento di Pike e Doll (23) riferito approssimativamente all'età media a cui si inizia a fumare, fissando nel caso $F_s = 20$ anni; per il coefficiente γ ha sfruttato la proprietà della distribuzione di Weibull secondo cui vi è una relazione lineare tra il logaritmo del tasso (di mortalità) ed il logaritmo del tempo all'evento ($A_E - F_s$), nel caso $A_E = 20$, con il coefficiente lineare della relazione che uguaglia il valore $\gamma - 1$. Per quest'ultima stima Berry ha usato i tassi di mortalità specifici per età di Gran Bretagna (1999), Stati Uniti (1998) e Australia (1998), ottenendo nell'intervallo di età da 30-34 a 80-84 anni i seguenti tre valori per la pendenza ($\gamma - 1$) della relazione: 4,78; 4,19; e 4,66; rispettivamente; con un valore medio di 4,54 (ed un R^2 medio di 0,994). Berry osserva però che que-

ste relazioni lineari sovrastimano il tasso di mortalità nella classe di età 80-84 anni e pertanto decide di escludere dalla analisi queste categorie di soggetti. Con tale selezione stima di nuovo le pendenze delle relazioni e trova, per $\gamma - 1$, i seguenti valori: 4,90; 4,32; e 4,78; rispettivamente per le tre nazioni considerate, con un valore medio di 4,67 (ed un R^2 medio di 0,997): ritenendo il fitting soddisfacente viene fissato il valore di γ a 5,67 (cioè 4,67 + 1). Da qui, applicando le sue scelte numeriche alle formule riportate in precedenza propone una tabella in cui indica il numero di anni di accelerazione dell'evento morte per tumore del polmone in funzione della età al decesso e del valore del rischio relativo.

Per i ragionamenti che faremo nel seguito, invece di presentare la tabella di Berry tal quale ne forniamo una versione che anziché riportare gli anni di anticipazione riporta il valore di A_{NE} , cioè l'età di decesso se non ci fosse l'effetto della esposizione, estendendo anche il range dei valori dei rischi relativi (tabella 1).

Facciamo osservare innanzitutto che, detraendo dall'età al decesso dei non esposti (A_{NE}) l'età al decesso degli esposti (A_E) si ritrovano esattamente i valori di anticipazione presenti nella tabella originale di Berry (naturalmente per gli RR presenti in entrambe). Inoltre alcuni valori di A_{NE} sono riportati tra parentesi (in Berry erano assenti): tali valori sono il risultato matematico della applicazione delle formule, ma poiché l'età risultante (nei non esposti) supera 80 anni le ipotesi sulla distribuzione di Weibull adottate da Berry non si applicherebbero

Tabella 1 - Applicazione, secondo i dati di Berry (3), del modello della accelerazione dei tempi all'evento per la mortalità per tumore del polmone. $F_s = 20$; $\gamma = 5,67$

Table 1 - Application, according to Berry's data (3), of the accelerated failure time model to lung cancer mortality. $F_s = 20$; $\gamma = 5,67$.

Esposti: Età al decesso (A_E)	Non esposti: Età al decesso (A_{NE})				
	$RR = 1,5$	$RR = 3$	$RR = 5$	$RR = 10$	$RR = 15$
50	52,22	56,42	59,85	65,03	68,37
55	57,60	62,49	66,49	72,53	76,43
60	62,97	68,56	73,13	(80,04)	(84,49)
65	68,34	74,63	79,77	(87,54)	(92,55)
70	73,71	(80,69)	(86,41)	(95,05)	(100,61)
75	79,08	(86,76)	(93,05)	(102,55)	(108,67)
80	(84,45)	(92,80)	(99,69)	(110,06)	(116,73)

Nota Bene. I valori numerici tra parentesi sono i risultati matematici della applicazione delle formule, ma poiché l'età risultante supera 80 anni le ipotesi sulla distribuzione di Weibull adottate da Berry non si applicherebbero oltre questa età.

ro oltre questa età. Abbiamo poi esteso il valore degli RR a numeri ben più elevati di quelli contenuti nella tabella originaria per tenere conto del fatto che, ad esempio, nel caso in cui l'esposizione sia costituita da fumare 10, 20, o più, sigarette al giorno i RR corrispondenti (rispetto ai non fumatori) sono molto più elevati di 3.

Osservando i valori inclusi tra parentesi si nota che già con RR non elevati (esempio: $RR = 3$) e per età al decesso negli esposti (esempio: fumatori) ancora basse e piuttosto frequenti (esempio: 70 anni) il modello di Berry non è in grado di produrre stime valide della accelerazione perché ne emergono valori che sono al di fuori del campo di validità delle ipotesi adottate.

Da ultimo, i dati di tabella 1 indicano che la accelerazione in termini assoluti (anni) aumenta all'aumentare dell'età di decesso negli esposti, un risultato che sembra fare a pugni con ciò che avrebbe suggerito l'intuizione ma che è in realtà spiegabile seguendo il percorso delle formule.

Come varia il valore della anticipazione dell'evento in funzione del valore assunto da γ ? La tabella 2 risponde al quesito utilizzando le stime di γ riferite ai dati di ciascuna delle tre nazioni considerate: poiché nelle tre regressioni lineari condotte per le età da 30-34 a 75-79 anni le pendenze sono risultate 4,90 (Gran Bretagna), 4,32 (USA) e 4,78 (Australia), i rispettivi coefficienti γ sono 5,90; 5,32; e 5,78. A solo titolo di esempio i risultati riportati in tabella 2 sono calcolati ipotizzando un $RR = 3$, ma ovviamente il calcolo può essere facilmente esteso a qualsiasi valore del rischio relativo.

La tabella 2 dice sostanzialmente due cose: da una parte, che il valore della accelerazione è variabile in funzione di γ , è cioè variabile in funzione della relazione concreta che esiste tra il tempo all'evento (in realtà: il logaritmo di $A_E - Fs$) ed il tasso di mortalità (in realtà: il suo logaritmo), e che questa variabilità, in termini assoluti (cioè numero di anni) cresce al crescere della età di decesso negli esposti; dall'altra, ci informa che il valore della accelerazione aumenta al diminuire di γ (o diminuisce all'aumentare di γ), vale a dire che è maggiore quando il tasso di mortalità cresce rispetto al tempo (esempio: età) con minore forza o minore ripidità.

Tabella 2 - Applicazione, secondo i dati di Berry (3), del modello della accelerazione dei tempi all'evento per la mortalità per tumore del polmone. $Fs = 20$; $RR = 3$

Table 2 - Application, according to Berry's data (3), of the accelerated failure time model to lung cancer mortality. $Fs = 20$; $RR = 3$

Esposti: Età al decesso (A_E)	Non esposti: Età al decesso (A_{NE})			
	$\gamma = 5,67$	$\gamma = 5,90$	$\gamma = 5,32$	$\gamma = 5,78$
50	56,42	56,14	56,88	56,28
55	62,49	62,16	63,03	62,33
60	68,56	68,19	69,18	68,37
65	74,63	74,21	75,32	74,42
70	(80,69)	(80,23)	(81,47)	(80,47)
75	(86,76)	(86,26)	(87,62)	(86,51)
80	(92,80)	(92,28)	(93,76)	(92,56)

Nota Bene. I valori numerici tra parentesi sono i risultati matematici della applicazione delle formule, ma poiché l'età risultante supera 80 anni le ipotesi sulla distribuzione di Weibull adottate da Berry non si applicherebbero oltre questa età

Nulla si può dire, invece, di quale sia l'effetto del fattore di scala (Fs) sul valore della accelerazione, né dal punto di vista pratico (perché Berry non ha messo a disposizione stime in proposito) né dal punto di vista teorico, perché Fs interviene nella formula della anticipazione in due modi, sia direttamente (ed in questo caso l'effetto sulla anticipazione sarebbe calcolabile) sia indirettamente in quanto fa parte del calcolo di γ (ricordiamo che per calcolare γ si è studiata la relazione lineare tra il logaritmo del tasso di mortalità ed il logaritmo di $A_E - Fs$). Riprenderemo invece il discorso su Fs nel caso del mesotelioma perché allora avremo a disposizione tutte le informazioni necessarie per fare le opportune stime.

Fin qui il contributo di Berry sulla mortalità per tumore del polmone.

Ciò che rende peculiare il caso del mesotelioma rispetto al tumore del polmone probabilmente non sono gli aspetti generali della teoria (pregi, difetti, condizioni di applicabilità, ..., che riprenderemo in discussione) ma gli aspetti pratici di applicazione, ed in particolare la scelta del fattore di scala (Fs) e soprattutto il calcolo di γ (comprese le sue condizioni di validità).

Cominciamo subito col dire che i valori di tabella 1 (e di tabella 2) non sono validi per il mesotelioma, perché se da una parte si può ancora ipotizzare che il fattore di scala possa essere fatto coincidere con il valore di 20, di certo non si può assumere che γ valga 5,67, e tantomeno si può concludere che le condizioni di applicabilità della distribuzione di Weibull per il tumore del polmone valgano identicamente per il mesotelioma. Del resto, rilievi critici e perplessità sulla estensione al mesotelioma del metodo della accelerazione del tempo all'evento erano già stati anticipati da Magnani e coll. (17) su questa stessa Rivista, anche se in termini generali e non specifici.

Per calcolare γ (e le sue condizioni di applicabilità) nel caso del mesotelioma occorrono i dati (tassi) specifici per tempo all'evento (età, o altro): nel nostro caso è stata utilizzata la stessa fonte informativa usata da Berry (e cioè il database sulla mortalità per tumori nel mondo curato dalla IARC), naturalmente con i dati più aggiornati relativi al mesotelioma (16). Sono stati estratti i tassi di mortalità ($\times 100.000$) per i soggetti maschi, specifici per età, per gli ultimi 5 anni disponibili (in genere gli anni 2007-2011) di diverse nazioni (Australia, Canada, Francia, Germania, Italia, Gran Bretagna, Paesi Nordici, USA), e sono stati analizzati per le classi di età da 40-44 a 85+ anni (l'analisi delle classi di età inferiori è problematica sia perché si presentano alcune celle vuote, ed il logaritmo di zero non è calcolabile, sia perché ne derivano delle relazioni con l'età fortemente non lineari che non rispetterebbero più la distribuzione di Weibull).

Per capire il ruolo giocato da alcuni parametri (F_s , ad esempio) e dalle selezioni necessarie per rispettare i requisiti della distribuzione di Weibull, le analisi sono state applicate a tutte le nazioni adottando valori di F_s di 20 e di 30, ed includendo o escludendo la classe di età più estrema (85+).

La figura 1 sintetizza alcuni risultati preliminari. Nella parte a) della figura vengono visualizzate graficamente le relazioni tra età e tasso di mortalità per mesotelioma (nei maschi) nelle 8 nazioni indagate, mentre nella parte b) vengono evidenziate le sole informazioni riferite all'Italia. La parte c) della figura mette in relazione il logaritmo dell'età (per la precisione: $\text{Log}_{10}(\text{età}-20)$) con il logaritmo del

tasso, a cui è stata sovrainposta la relazione lineare che interpola i dati considerando le età da 40-44 a 85+ anni. Infine, la parte d) della figura presenta la stessa analisi della parte c) ma con l'esclusione della classe di età più anziana (85+ anni). I valori numerici dell'adattamento delle due rette di regressione sono indicati sotto forma di R^2 .

Come succede tipicamente, la relazione tra età e tasso di mortalità ha valori diversi tra i vari territori (con Australia e Gran Bretagna che presentano tassi quasi doppi rispetto alle altre nazioni), ma anche andamenti non del tutto simili, con differenze che si concentrano nelle classi di età più anziane. Le parti c) e d) della figura sono riportate per fornire una idea visiva (ma anche quantitativa, tramite R^2) della validità della ipotesi Weibull, ovvero della aderenza dell'andamento dei tassi di mortalità per mesotelioma alla distribuzione di Weibull (così come nel lavoro di Berry si è fatto per il tumore del polmone). Come si può osservare (visivamente e quantitativamente) la validità della adozione della distribuzione di Weibull (con la conseguenza della validità delle relazioni matematiche che ne derivano: si veda il paragrafo "Metodi") dipende in maniera rilevante dalle classi di età considerate, ed in particolare dalla esclusione (o meno) delle classi di età più anziane (oltre a quelle più giovani già escluse a priori).

Quale sia l'effetto, in termini di anticipazione dell'evento, dei diversi parametri in gioco, può essere apprezzato in tabella 3, dove sono sintetizzati i risultati delle analisi condotte: le classi di età considerate, i valori del fattore di scala (F_s), il valore di R^2 , e le età all'evento nei non esposti in funzione del valore ipotizzato di RR e della età all'evento negli esposti.

Non potendo riportare tutti i risultati delle analisi effettuate (sono state considerate molte altre nazioni, altri valori del fattore di scala, valori di RR, e altre selezioni di classi di età), la tabella 3 sintetizza alcuni risultati che permettono di ragionare sia attorno al ruolo svolto da F_s che a quello delle selezioni. Inoltre, per apprezzare la variabilità territoriale dei risultati, per il parametro R^2 e per l'età al decesso nei non esposti (A_{NE}) sono stati riportati (oltre al valore dell'Italia) il valore minimo ed il valore massimo riscontrati nell'insieme delle 8 nazioni analizzate.

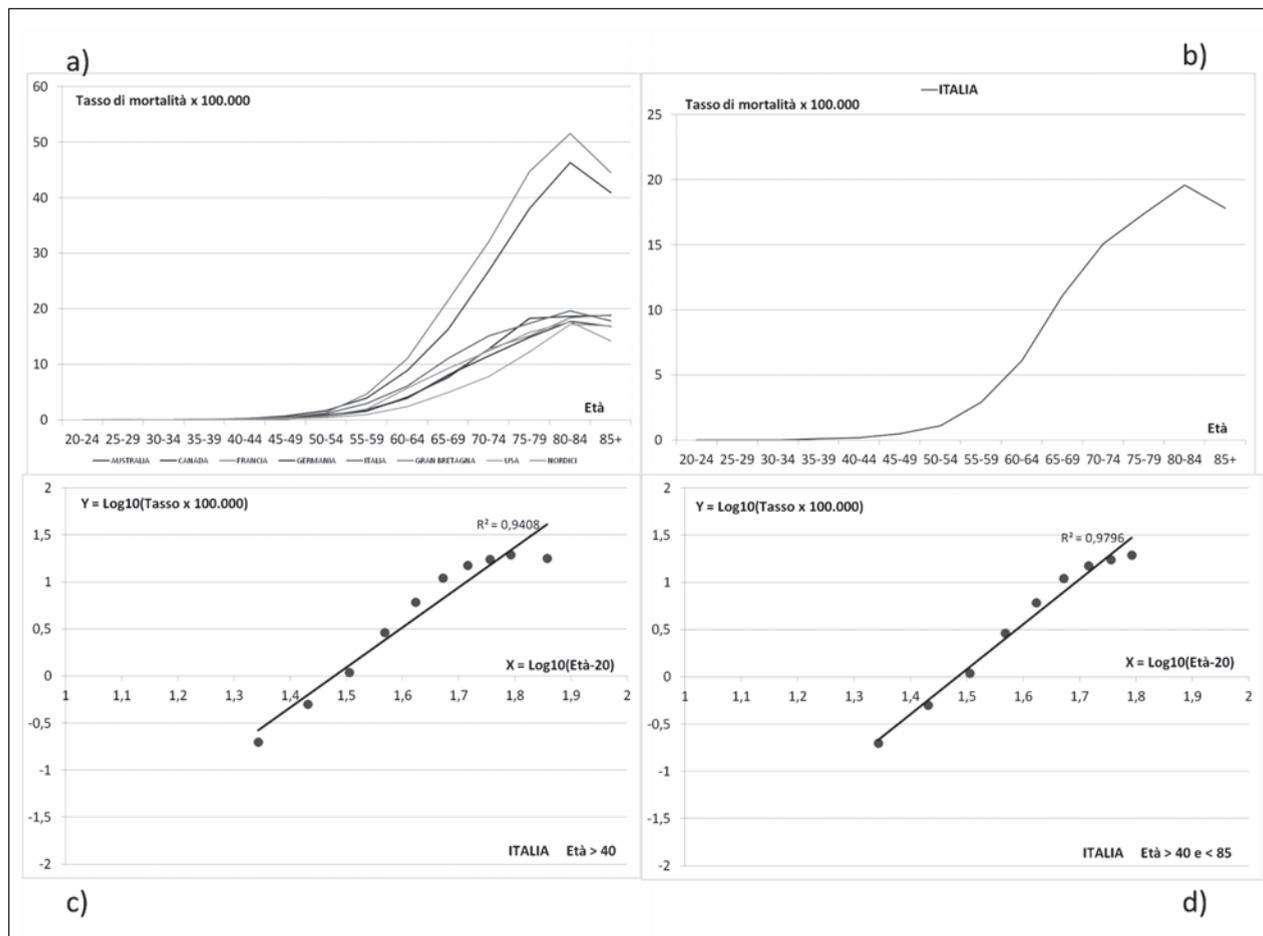


Figura 1 - Relazione tra età e tasso di mortalità per mesotelioma (x 100.000). a) Tutte le 8 nazioni considerate; b) Italia; c) Italia, classi di età da 40-44 a 85+; d) Italia, classi di età da 40-44 a 80-84

Figure 1 - Relationship between age and mesothelioma mortality rate (x 100,000). a) All the nations considered; b) Italy; c) Italy, age classes from 40-44 to 85+; d) Italy, age classes from 40-44 to 80-84

Cominciamo con l’osservare che il valore dell’adattamento (in termini di R^2) migliora (sia per l’Italia che, tendenzialmente, per tutte le altre nazioni) sia escludendo la classe di età estrema (85 anni e più) sia utilizzando un fattore di scala di 30 anziché di 20, passando per i dati italiani da 0,9408 (tutte le età e $F_s = 20$) a 0,9848 (senza l’età 85+ e con $F_s = 30$). Per le stesse analisi, considerando tutte le nazioni, si passa da un valore minimo di R^2 di 0,9213 ad un valore massimo di 0,9968. Facciamo osservare, di passaggio, che la quasi totalità dei valori di R^2 riscontrati in queste analisi è inferiore, e molto spesso largamente inferiore, ai valori calcolati da Berry per il tumore del polmone, ed anche largamente inferiori, in molti casi, ai valori che

Berry ha considerato insoddisfacenti. Non solo, ma gli R^2 più elevati si ottengono in concomitanza di significative restrizioni dei valori di età, il che limita in maniera importante la eventuale applicazione del modello stesso.

Superando il tema, cruciale ad ogni buon conto, della bontà dell’adattamento (ci si è qui limitati, per ragioni di spazio e di obiettivo, a ragionare solamente sul valore di R^2 , come del resto ha fatto Berry, anche perché analisi più sofisticate non sono risultate né significative né indicatrici di suggerimenti specifici rispetto agli obiettivi di analisi) e della selezione dei dati, veniamo ora ai risultati in termini di accelerazione dell’evento, anche in questo caso espressi dal confronto tra l’età al decesso

Tabella 3 - Applicazione del modello della accelerazione dei tempi all'evento, secondo Berry (3), per la mortalità per mesotelioma. Valore di R^2 nei differenti modelli analizzati, ed età al decesso nei non esposti in funzione del RR e della età al decesso negli esposti (A_E)
Table 3 - Application of the accelerated failure time model, according to Berry (3), to mesothelioma mortality. R-squared for the different models, and age at death in non-exposed subjects as a function of RR and age at death in exposed (A_E)

Età analizzate	Fs	Età al decesso negli esposti (A_E)															
		R quadro				65*			70*			75*		80*			
		Italia	Min	Max	RR	Italia	Min	Max	Italia	Min	Max	Italia	Min	Max	Italia	Min	Max
da 40-44 a 85+	20	0,9408	0,9213	0,9765	2	71,3	70,2	71,3	77,1	75,8	77,1	82,8	81,4	82,8	88,5	87,0	88,5
da 40-44 a 85+	20	0,9408	0,9213	0,9765	5	81,1	78,1	81,1	87,9	84,6	87,9	94,7	91,0	94,7	101,5	97,5	101,5
da 40-44 a 85+	20	0,9408	0,9213	0,9765	15	95,4	89,2	95,4	103,7	96,9	103,7	112,1	104,6	112,1	120,5	112,3	120,5
da 40-44 a 85+	20	0,9408	0,9213	0,9765	20	99,6	92,4	99,6	108,4	100,5	108,4	117,3	108,5	117,3	126,1	116,6	126,1
da 40-44 a 85+	30	0,9582	0,9425	0,9772	2	71,4	70,3	71,4	77,3	76,1	77,3	83,2	81,9	83,2	89,1	87,6	89,1
da 40-44 a 85+	30	0,9582	0,9425	0,9772	5	81,7	78,7	81,7	89,1	85,6	89,1	96,5	92,6	96,5	103,8	99,5	103,8
da 40-44 a 85+	30	0,9582	0,9425	0,9772	15	97,5	90,9	97,5	107,1	99,7	107,1	116,7	108,4	116,7	126,4	117,1	126,4
da 40-44 a 85+	30	0,9582	0,9425	0,9772	20	102,3	94,6	102,3	112,7	103,9	112,7	123,0	113,1	123,0	133,3	122,4	133,3
da 40-44 a 80-84	20	0,9796	0,9691	0,9941	2	70,8	69,8	70,8	76,4	75,3	76,4	82,0	80,8	82,0	87,7	86,3	87,7
da 40-44 a 80-84	20	0,9796	0,9691	0,9941	5	79,5	76,8	79,5	86,1	83,2	86,1	92,8	89,5	92,8	99,4	95,8	99,4
da 40-44 a 80-84	20	0,9796	0,9691	0,9941	15	92,0	86,7	92,0	100,1	94,1	100,1	108,1	101,5	108,1	116,1	108,9	116,1
da 40-44 a 80-84	20	0,9796	0,9691	0,9941	20	95,7	89,5	95,7	104,2	97,2	104,2	112,6	105,0	112,6	121,0	112,7	121,0
da 40-44 a 80-84	30	0,9848	0,9771	0,9968	2	71,0	70,0	71,0	76,8	75,7	76,8	82,7	81,4	82,7	88,5	87,1	88,5
da 40-44 a 80-84	30	0,9848	0,9771	0,9968	5	80,4	77,7	80,4	87,6	84,5	87,6	94,9	91,3	94,9	102,1	98,1	102,1
da 40-44 a 80-84	30	0,9848	0,9771	0,9968	15	94,7	88,9	94,7	104,0	97,3	104,0	113,2	105,7	113,2	122,5	114,1	122,5
da 40-44 a 80-84	30	0,9848	0,9771	0,9968	20	99,1	92,2	99,1	109,0	101,1	109,0	118,8	110,0	118,8	128,7	118,9	128,7

* Età al decesso negli esposti (A_E)

Min: Valore minimo tra le 8 nazioni considerate

Max: Valore massimo tra le 8 nazioni considerate

Nota Bene. I valori numerici in corsivo sono i risultati matematici della applicazione delle formule, ma poiché l'età risultante supera 85 anni le ipotesi sulla distribuzione di Weibull non si applicherebbero oltre questa età.

negli esposti (A_E) e l'età al decesso nei non esposti (A_{NE}).

A parità di età negli esposti (A_E) e di rischio relativo (RR) l'effetto del fattore di scala (Fs) e della selezione delle classi di età (inclusendo o escludendo la classe 85+) è minimo. Importante è l'effetto della età al decesso negli esposti (A_E), al crescere della quale (come si era osservato anche per il tumore del polmone) cresce l'effetto accelerativo (e quindi la distanza con l'età al decesso nei non esposti, A_{NE}). Ma il parametro che maggiormente modifica l'accelerazione (così anche per il polmone) è il valore del rischio relativo, come si osserva scorrendo in verticale una qualsiasi delle colonne per l'età al decesso nei non esposti (A_{NE}).

La tabella indica anche che in funzione di rischi relativi che sono piuttosto comuni per il mesotelioma, ed a prescindere dalla bassa o alta età di decesso negli esposti (A_E), la applicazione del percorso proposto da Berry porta ad ottenere età di decesso nei non esposti (A_{NE}) che non sono compatibili con la durata attuale della vita, il che ovviamente suggerisce l'esistenza di importanti problematiche che hanno a che fare in generale con gli assunti che reggono il modello e che andranno riprese in seguito.

DISCUSSIONE

La discussione che segue si compone di tre parti: nella prima saranno esaminati gli aspetti generali del metodo della accelerazione degli eventi; nella seconda saranno prese in esame l'applicazione che del metodo ne ha fatto Berry e la sua estensione al caso del mesotelioma; nella terza, infine, saranno valutati alcuni aspetti che hanno a che fare con il significato epidemiologico della anticipazione e con le problematiche della sua estensione al caso singolo (cioè della anticipazione applicata allo specifico soggetto x).

Come si è già anticipato, il metodo della accelerazione dei tempi all'evento è noto da tempo, soprattutto tra chi si occupa di analisi della sopravvivenza, ed è presente in manuali di statistica (11, 18) e di epidemiologia (28). Nel lavoro che stiamo commentando non sono stati presi in esame né gli

aspetti più strettamente di teoria che caratterizzano il metodo e neppure le problematiche statistiche specifiche che lo sorreggono e lo distinguono da altri approcci presenti in letteratura. Gli interessati possono trovare spunti utili per un esame di queste tematiche in diverse tra le voci bibliografiche citate. Per gli argomenti che abbiamo trattato in questo contributo il metodo ha riscosso un certo interesse di ricerca metodologica in epidemiologia soprattutto negli anni '80 del secolo scorso (anche se alcuni sviluppi e proposte sono presenti nella letteratura più recente: 9, 10) nel contesto di articoli che affrontavano due tematiche: il calcolo del rischio attribuibile (o grandezze analoghe) ed il calcolo della "probability of causation". La letteratura da citare in proposito sarebbe molto estesa, soprattutto sul secondo tema, e ci porterebbe fuori strada: esemplificativamente si può fare riferimento alle voci bibliografiche 4, 8, 13, 14, 25, 26, 27.

L'articolo di Berry (3) ha riportato il metodo alla attenzione degli epidemiologi (e non solo) soprattutto per il collegamento esplicito (per altro già anticipato in 13) che è stato mostrato tra accelerazione degli eventi e valore del rischio relativo, un collegamento che in alcuni contesti è stato qualificato con l'aggettivo "deterministico" ed in altri con l'appellativo "matematico" (29), con tutto quello che da tali qualificazioni si suppone ne debba conseguire.

In termini generali e astratti abbiamo già ricordato in precedenza come il rischio relativo (o qualunque altra misura di frequenza relativa di eventi) e la accelerazione degli eventi sono due facce della stessa medaglia (l'effetto di una esposizione), due modi diversi di guardare allo stesso fenomeno (anche se la nostra consuetudine si indirizza preferibilmente al metodo che misura la frequenza degli eventi), ed è pertanto naturale ipotizzare (almeno in via di ragionamento teorico) che tra i due percorsi possa esistere qualche tipo di legame. Se, da una parte, il lavoro di Berry ha esplicitato quale possa essere questo tipo di legame e quali siano le condizioni ed i limiti/vincoli che ne sorreggono la validità, dall'altra è lo stesso Berry, in buona compagnia con coloro che si sono occupati dell'argomento prima di lui (ad esempio: 4, 13, 14, 22, 26, 27), a ricordare che attraverso una analisi di dati epidemiologici non è possibile distinguere i due ti-

pi di possibili spiegazioni (si veda anche la citazione di Peto (22) riportata in precedenza), il tutto aggravato dal fatto che negli studi epidemiologici reali non è possibile misurare direttamente l'eventuale anticipazione della patologia (mentre è possibile misurare direttamente la frequenza degli eventi).

Si deve inoltre aggiungere che così come il RR (e tutte le altre misure relative di frequenza) ha solo un significato epidemiologico e rappresenta ciò che succede nel gruppo (o nella popolazione) in quanto tale, altrettanto si deve dire del metodo della accelerazione degli eventi, i cui risultati mantengono una valenza esclusivamente epidemiologica e di gruppo.

Sempre rimanendo sugli argomenti di tipo generale, Magnani e coll (17) hanno anticipato alcune perplessità relative al metodo della accelerazione nel modo che segue: *“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)”*; anche se contemporaneamente segnalano che *“in letteratura iniziano ad apparire lavori che utilizzano questo approccio per l'analisi della mortalità generale”*.

In termini operativi il problema principale che si presenta è quello del troncamento, e cioè di quel fenomeno per cui le coorti (i gruppi, le popolazioni) che vengono osservate si trovano ad avere un follow-up limitato (o molto limitato) che non permette alle coorti stesse di giungere al loro esaurimento (ad esempio: decesso di tutti gli appartenenti alla coorte). Ma se il troncamento, in termini di mortalità generale, rappresenta un importante ostacolo alla applicazione del metodo della accelerazione degli eventi, tale metodo incontra le sue difficoltà maggiori quando si considerano specifiche patologie, soprattutto perché in questa situazione il problema del troncamento si presenta sotto due forme: al troncamento dovuto alla incompletezza del follow-up (mancato esaurimento della coorte, follow-up di durata limitata) si aggiunge il troncamento determinato dalla mortalità (o incidenza) competitiva, e cioè il fatto che mentre in una coorte

si sta studiando, ad esempio, la mortalità per tumore del polmone (o per mesotelioma) alcuni soggetti che in teoria avrebbero potuto decedere più tardi (a età successive) sempre per la patologia allo studio decedono prima per un'altra patologia (cardiovascolare, accidente, infettiva, ...).

La mortalità competitiva è particolarmente insidiosa per il metodo della accelerazione, anche perché non è un fenomeno costante ma risulta fortemente collegato alle variabili tempo-dipendenti (ad esempio, l'età all'evento), ed è rilevante soprattutto per quelle patologie la cui frequenza/incidenza è piccola rispetto al totale delle patologie/mortalità: guarda caso è proprio il contesto sia del tumore del polmone che, a maggior ragione, del mesotelioma. Il problema viene segnalato anche da Magnani e coll (17) quando dicono: *“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 dipendente dall'esposizione rappresenta una quota largamente minoritaria della mortalità generale”*.

Altre questioni relative alla applicazione del metodo della accelerazione degli eventi sono introdotte da Berry (3) attraverso la discussione delle differenze tra il modello multistadio di Armitage-Doll (2) ed il modello a due mutazioni proposto da Moolgavkar (20), ma il loro esame va oltre gli obiettivi del presente contributo.

In definitiva, e rimanendo per ora alle sole tematiche di tipo più generale, si deve concludere che la discussione sulla applicazione del metodo della accelerazione dei tempi all'evento alle tematiche della esposizione ad amianto, ed in particolare al caso del mesotelioma, è ancora agli albori. A fronte di alcuni elementi che si possono considerare acquisiti (come, ad esempio: la indistinguibilità tra rischio relativo e anticipazione dell'evento; la impossibilità di condurre analisi di dati per distinguere tra le due interpretazioni o per misurare direttamente la accelerazione; il significato e la natura epidemiologica, cioè di gruppo, del concetto di accelerazione degli eventi; ...) ve ne sono diversi altri che rimandano invece a problematiche di rilievo per le quali le risposte ad oggi sono del tutto incerte o insoddisfacenti (come, ad esempio: la validità e applicabilità delle ipotesi necessarie alla costruzione del modello; la scelta

delle distribuzioni statistiche da utilizzare; il problema del troncamento e, soprattutto, della mortalità competitiva; ...). Non è un caso, per altro, che (nonostante cominci ad apparire qualche applicazione che riguarda la mortalità generale) il metodo fino ad oggi ha incontrato severi ostacoli (17).

Il secondo filone di riflessioni riguarda invece più nello specifico la applicazione del metodo della accelerazione che ne ha fatto Berry (3) e la sua eventuale estensione al caso del mesotelioma.

Berry si esercita con la mortalità per tumore del polmone: le restrizioni e le ipotesi adottate in questo caso sono frutto di una analisi specifica che è stata indirizzata all'esame di questa patologia. Il percorso adottato, in termini metodologici, non è però specifico per il tumore del polmone, e dal punto di vista del percorso appare estendibile a tutti quei tumori (e, forse, più in generale a tutte quelle patologie) per i quali si possano applicare ipotesi e restrizioni analoghe. In questa direzione conclude anche Berry (3) (*"Although the results have been worked out for lung cancer they may be extended to other cancers for which the relationship between incidence and age or time follows the Weibull distribution"*), che aggiunge che le sedi tumorali per le quali la distribuzione di Weibull rappresenta una ragionevole approssimazione della relazione tra incidenza ed età (eventualmente anche tenendo conto di un fattore di scala per l'età stessa) sono diverse.

In termini specifici, invece, i risultati di Berry per il tumore del polmone non si possono applicare tali e quali ad altri tumori/patologie, perché per ogni patologia va condotta una specifica analisi. Il problema viene già affrontato da Berry stesso proprio con riferimento al tumore del polmone quando da una parte discute l'adeguatezza dei dati da lui utilizzati per calcolare il valore della anticipazione, e dall'altra li confronta con i dati proposti da altri, commentando e cercando di spiegare i motivi delle differenze di risultato riscontrate. Da questo punto di vista i termini "deterministico" o "matematico" con cui è stato caratterizzato il legame tra rischio relativo e anticipazione degli eventi in alcuni contesti, o pubblicazioni (29), non possono essere quindi interpretati per il loro significato proprio ma devono essere compresi all'interno del quadro più generale (validità del modello della anticipazio-

ne) che abbiamo descritto e nel contesto delle specifiche analisi (validità delle ipotesi e delle selezioni) che devono essere condotte rispetto a singole patologie (come il mesotelioma, ad esempio).

E' lo stesso Berry, del resto, ad indicare questo percorso quando, ad esempio per il caso del tumore del polmone da lui valutato, limita la validità delle relazioni che ha determinato ai soggetti con età inferiore ad 80 anni, perché al di sopra di quelle età non ricorrerebbero più le condizioni di validità su cui il suo percorso è stato costruito. Si tratta, se interpretiamo correttamente, di un messaggio di evidente prudenza verso la applicazione indiscriminata del percorso da lui proposto, perché tale percorso ha bisogno di essere verificato passo dopo passo e non può essere generalizzato senza le dovute attenzioni.

Parimenti, anche la affermazione contenuta nel Quaderno n. 15 del Ministero della Salute (19) secondo cui *"L'aumento dell'incidenza e l'accelerazione del tempo all'evento sono fenomeni inestricabilmente connessi. In ambito strettamente scientifico, dopo il contributo metodologico di Berry nel 2007 la discussione in merito appare definita"*, deve essere intesa nel significato e nell'ottica che abbiamo appena discusso. Se con la frase *"la discussione in merito appare definita"* si intende fare riferimento agli aspetti generali del percorso proposto da Berry (e cioè la teorica possibilità di collegare RR ed anticipazione, fatte salve le riserve di tipo generale sulla applicazione del metodo) ci sembra di poter condividere la affermazione nel suo valore sostanziale (definizione di un percorso); se invece la frase voleva sottintendere che la discussione è chiusa, allora tutto questo contributo sta a dimostrare proprio il contrario, perché non solo vi è grande incertezza sugli aspetti più generali del metodo della accelerazione e sulla sua applicabilità al caso del mesotelioma, ma vi è poi un grande lavoro specifico da fare (e per il quale, al momento, non si trova traccia in letteratura) in quanto le ipotesi e le restrizioni presenti nel percorso proposto da Berry vanno specificate e verificate caso per caso, e non è detto che si applichino sempre o che si applichino sempre allo stesso modo.

A titolo esemplificativo abbiamo esaminato in questo lavoro il caso del tumore del polmone (seguendo Berry) e successivamente (sempre in termi-

ni esemplificativi) abbiamo provato ad applicare il suo percorso al caso del mesotelioma facendo ricorso alla stessa fonte informativa usata da Berry (16). Certo, potrebbero essere utilizzati altri dati (ad esempio quelli dei registri dei mesoteliomi, nazionale o regionali), e la discussione su quali dati usare è sempre una discussione meritevole di grande interesse ed attenzione (così come Berry fa intuire quando mette a confronto i dati da lui utilizzati con quelli utilizzati da altri), ma non ci sembra questo il punto per il presente lavoro considerato il valore esemplificativo e didattico che si vuole che abbia.

In entrambi i casi (tumore polmone, mesotelioma) si è visto come la relazione tra tasso di mortalità e tempo all'evento (esempio: età) va studiata, vanno determinate le sue proprietà e la sua corrispondenza con le ipotesi statistiche di validità (curva di Weibull, ad esempio). Da tale studio possono emergere significative variazioni nel valore del fattore di scala e nelle restrizioni da introdurre (con le ovvie conseguenze per la validità del modello). In entrambi i casi la applicazione del percorso proposto da Berry porta frequentemente a risultati non plausibili. Ciò non avviene per valori estremi della applicazione (età di morte eccessivamente elevate – esempio: superiori a 85 anni – o rischi relativi che non si incontrano in pratica) ma si verifica anche con età di morte negli esposti piuttosto usuali (esempio: 70-75 anni) e con rischi relativi che caratterizzano esposizioni reali (fumo, amianto): sia per il tumore del polmone che per il mesotelioma si ottengono età al decesso nei non esposti largamente superiori a 100 anni, un risultato che aggiunge ulteriori perplessità pratiche a quelle già discusse in precedenza. In ciò non è di nessun valore il fatto che la applicazione di Berry (ma anche la nostra estensione al mesotelioma) mantenga una sua validità all'interno di un range prestabilito di età (ad esempio: meno di 80 anni per il tumore del polmone): tale restrizione (esemplificativa delle tante restrizioni che si potrebbero incontrare nell'esame di altre patologie) semmai getta ulteriori nubi e problemi sulla applicazione del modello stesso, perché come si osserva dai dati riportati nelle tabelle 2 e 3 per rischi relativi che si incontrano comunemente nel caso del mesotelioma potrebbero essere pochis-

sime le età per le quali il modello avrebbe i requisiti richiesti.

Tutto ciò premesso, ed anche ipotizzando che il metodo della accelerazione si possa applicare in pratica, rimane aperto un ulteriore problema (che nel caso del mesotelioma è di particolare interesse). Il percorso proposto da Berry identifica un legame astratto tra RR e anticipazione dell'evento, senza indagare quale sia il legame concreto tra la esposizione ed RR (o tra la esposizione e la accelerazione): rimane pertanto aperta la questione relativa a quale sia la esposizione che rileva, cioè quale sia la esposizione che deve essere considerata nella stima di RR (e quindi della eventuale anticipazione). E' noto infatti che si discute se le esposizioni di rilievo (per l'insorgenza della patologia, o per la definizione di alcune sue caratteristiche fondamentali quali le durate della latenza, della sopravvivenza, ...) sono le più antiche o quelle che avvengono durante il periodo di induzione, o tutte le esposizioni, o tutte le esposizioni ad esclusione di un eventuale periodo di lag, e così via: la questione rimane aperta, non è affrontata dal percorso proposto da Berry, e non è risolta nemmeno nella ipotesi più favorevole che il metodo della anticipazione degli eventi si possa applicare senza se e senza ma al caso del mesotelioma.

La considerazione che precede introduce il terzo filone di ragionamenti che riguarda la valutazione di alcuni aspetti che hanno a che fare con il significato epidemiologico della accelerazione degli eventi e con le problematiche che riguardano la sua estensione al caso singolo, cioè al caso dello specifico signor x che decede per una determinata patologia ritenuta associata ad (o causata da) una determinata esposizione.

Ricordato di nuovo che la anticipazione degli eventi è un fenomeno di tipo epidemiologico, di gruppo (o popolazione), che ha lo stesso significato e valore concettuale del rischio relativo (o altra misura di frequenza relativa o di impatto), ci si deve chiedere se (ed eventualmente a quali condizioni) la accelerazione possa essere estesa al singolo (specifico) soggetto. Naturalmente la domanda ha senso per tutti quei contesti in cui la discussione sul singolo soggetto è necessaria e pertinente e non per quei contesti (sanità pubblica, programmazione sa-

nitaria, ...) in cui è sufficiente l'utilizzo del dato epidemiologico..

La risposta della letteratura di merito è del tutto negativa: i risultati epidemiologici/statistici sulla accelerazione non si applicano al singolo individuo, cioè ad uno specifico signor x. La validità delle conclusioni epidemiologico-statistiche si applica solo all'astratto individuo medio di una astratta popolazione che ha le stesse caratteristiche medie descritte dal campione studiato con l'epidemiologia (in altre parole: un gruppo).

A conferma di questa conclusione si possono riportare innanzitutto le osservazioni di Berry (3) stesso: *"The results given above refer to groups of individuals. Several workers have shown that it is impossible to derive the probability that a disease was caused by exposure to a particular pollutant for an individual, or to evaluate the number of years of life lost due to death from a cause that might be a consequence of exposure to a pollutant (4, 12, 13). It is not the purpose of this paper to enter that debate other than to note that in this situation the only options seem to be either to rely on group effects, and in essence treat each individual as an 'average' member of a group, or to regard the problem as unsolvable."*

Ma diversi altri autori si sono espressi in questa direzione, come (esemplificativamente e brevemente) i seguenti, utilizzando diversificati argomenti:

Peto J (21): *"At present the probability that the same individual would have developed lung cancer a few years later without the industrial exposure is meaningful but unmeasurable"*

Cox LA (8): *"Given that a PC_i value [ndr: valore medio della probability of causation] of 10% is calculated from aggregate health statistics for 'similar' individuals, there is a 90% confidence that the chosen individual's 'true' PC_i value will be between 1% and 53%. Given a computed PC_i value of 51% based on aggregate statistics, the individual's PC_i value will plausibly lie somewhere between 9% and 92%"; e ancora: "the qualitative message is clear: the relation between 'true' and 'proxy' PC values [ndr: 'true' è il valore nel singolo e 'proxy' è il valore nel gruppo] may be very weak"; e infine: "If a probability distribution for PC_i is assessed, based on aggregate data for similar individuals, and conditioned on the average PC_i that would be computed for such individuals under*

the exposure conditions experienced by the individual in question, then the fact must be faced that aggregate data do not necessarily provide very much information about a single individual. In fact, the distribution of PC_i for an individual may be widely dispersed over most of the range from 0 to 1 for nearly all values of the group-based estimate PC_i . Consequently, attempts to use aggregate data to compute 'proxy' PC values, and then to use these estimates as a basis for compensation decisions, are apt to lead to decisions with substantial levels of both Type 1 and Type 2 errors".

Aalen OO et al (1), in un interessante lavoro sulla eterogeneità individuale e sulle sue conseguenze nella spiegazione delle misure di popolazione: *"The point we are making is that changes in the incidence rate may not be a simple reflection of what is happening at a biological level. It is well known that underlying effects will be smoothed out in the observed incidence. But in addition to this, frailty may produce incidence rates with aspects that are unrepresentative of the underlying changes. Care should be taken before drawing conclusions on an individual level based on observations in a population"; e più avanti: "Varying frailty may create artefacts when studying incidence rates and other epidemiological measures, such as a decline in incidence due to the frailest individuals experiencing the event earlier"*.

Seguendo questo filone di conclusioni Robins e Greenland (25) riportano un esempio pratico particolarmente significativo e che riguarda da vicino proprio gli argomenti del presente contributo: *"Suppose, for example, we observe three exposed individuals with occurrence time of 1, 2, and 3 years, and three unexposed individuals with occurrence times of 2, 3, and 4 years. Even if the unexposed group's distribution of occurrence times is exactly what the exposed group would have shown had exposure been absent, there is still no way to tell from these data whether exposure advanced all three exposed occurrence times by one year ... or exposure advanced one person's occurrence time by 3 years and had no effect on the other two"*.

Si ripropone quindi anche per il fenomeno della anticipazione degli eventi lo stesso tipo di problematica che caratterizza le misure epidemiologiche: così come nell'approccio "a frequenza" non è possibile distinguere i casi in eccesso da quelli che sarebbero occorsi comunque in assenza di (o con mino-

re) esposizione, parimenti nell'approccio ad accelerazione di evento non è possibile distinguere i casi accelerati rispetto agli altri casi, come riconosce esplicitamente Greenland (13): *"epidemiologic data cannot distinguish accelerated occurrences from unaffected occurrences. The only way one can estimate the relative proportion of accelerated and unaffected occurrences is by positing a specific biological model for the disease process"*.

Di particolare rilievo ed interesse è il suggerimento finale sulla necessità di ipotizzare uno specifico modello biologico per il processo patologico che si vuole esaminare, suggerimento che si trova ulteriormente articolato, per gli argomenti che abbiamo trattato in questo contributo, nelle due seguenti citazioni:

Beyea J et al (4): *"Different biological models can lead to different probabilities of causation even when they lead to the same epidemiologic data and population dose-response curve ... No estimate of its value can be made without assuming a biologic model for the disease process"*

Greenland S et al (14): *"Unfortunately, as we have shown, one cannot estimate the etiologic fraction without resorting to very strong biologic assumptions; this fact can have dramatic implications for personal-injury suits"* e ancora *"the expected years of life lost among cases that occur at a particular time is not estimable without strong biologic assumptions"*.

In conclusione, e non per chiudere l'argomento ma per riproporre le difficoltà sostanziali che lo caratterizzano, ci sembra utile riportare alcune riflessioni proposte qualche anno fa da Robins e Greenland (27): *"even in the absence of bias and misclassification, the expected years of life lost due to exposure by a random exposed subject observed to die of cause d at time t cannot be estimated from epidemiologic data without resorting to non-identifiable assumptions. This is because the time-specific expected years of life lost depends on (a) the unknown mechanism by which exposure causes deaths from both cause d and from competing causes; (b) the unknown degree of heterogeneity in the background rates of disease; and (c) the unknown degree of dependence between death from cause d and competing risks"*.

Se si è pensato che dopo il lavoro di Berry (3) il discorso sulla anticipazione degli eventi nel caso

amianto-mesotelioma fosse un problema chiuso e risolto bisognerà accettare di rimbocarsi di nuovo le maniche perchè (ammesso che si riesca ad individuare un percorso tecnicamente praticabile) la strada da fare è ancora molto molto lunga.

CONFLICT OF INTEREST

Lo scrivente è stato (ed è) consulente di parte della difesa e delle parti civili in procedimenti penali e civili con a tema il ruolo della esposizione ad amianto ed i suoi effetti sulla salute delle persone. Nessun compenso è stato ricevuto per la stesura del presente lavoro.

BIBLIOGRAFIA

1. Aalen OO, Valberg M, Grotmol T, Tretli S: Understanding variation in disease risk: the elusive concept of frailty. *Int J Epidemiol* 2015; doi:10.1093/ije/dyu192
2. Armitage P, Doll R: The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer* 1954; 8: 1-12
3. Berry G: Relative risk and acceleration in lung cancer. *Stat Med* 2007; 26: 3511-3517
4. Beyea J, Greenland S: The importance of specifying the underlying model in estimating the probability of causation. *Health Physics* 1999; 76: 269-274
5. Boshuizen HC, Greenland S: Average age at first occurrence as an alternative occurrence parameter in epidemiology. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 867-872
6. Brenner H, Gefeller O, Greenland S: Risk and rate advancement periods as measures of exposure impact on the occurrence of chronic diseases. *Epidemiol* 1993; 4: 229-236
7. Cole SR, Richardson DB, Chu H, Naimi AI: Analysis of occupational asbestos exposure and lung cancer mortality using the G formula. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 989-996
8. Cox LA: Probability of causation and the attributable proportion of risk. *Risk Analysis* 1984; 4: 221-230
9. 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
10. Cox C, Chu H, Munoz A: Survival attributable to an exposure. *Stat Med* 2009; 28: 3276-3293
11. Cox DR, Oakes D: *Analysis of Survival Data*. London: Chapman & Hall, 1984
12. Finkelstein MM, Jerrett M, Sears MR: Traffic air pollution and mortality rate advancement periods. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 173-177

13. Greenland S: Relation of probability of causation to relative risk and doubling dose: a methodologic error that has become a social problem. *Am J Pub Health* 1999; 89: 1166-1169
14. Greenland S, Robins JM: Conceptual problems in the identification and interpretation of attributable fractions. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 1185-1197
15. Guess HA, Hoel DG: The effect of dose on cancer latency period. *J Environ Pathol Toxicol* 1977; 1: 279-286
16. IARC: WHO Cancer Mortality Database. [www-dep.iarc.fr/whodb/whodb.htm](http://www.dep.iarc.fr/whodb/whodb.htm) (ultimo accesso: luglio 2015)
17. Magnani C, Mirabelli D, Fubini B, e coll: Conferenza di Consenso su MPM: risposta degli autori. *Med Lav* 2013; 104: 476-485
18. Marubini E, Valsecchi MG: *Analyzing survival data from clinical trials and observational studies*. Chichester: John Wiley & Sons, 1995
19. Ministero della Salute: Stato dell'arte e prospettive in materia di contrasto alle patologie asbesto-correlate. Roma: Ministero della Salute, Quaderni del Ministero della Salute 2012; n. 15
20. Moolgavkar SH: Two-mutation carcinogenesis model. In Armitage P, Colton T (eds): *Encyclopedia of biostatistics*. Vol 6. Chichester: Wiley, 1998: 4635-4639
21. Peto J: Commentary: frailty and cancer. *Int J Epidemiol* 2015; doi:10.1093/ije/dyv046
22. Peto R, Pike MC, Day NE, et al: Guidelines for simple, sensitive significance tests for carcinogenic effects in long-term animal experiments. In IARC: *Long-term and short-term screening assays for carcinogenesis: a critical appraisal*. Lyon: IARC, 1980: IARC Monographs Suppl 2
23. Pike MC, Doll R: Age at onset of lung cancer: significance in relation to effect of smoking. *Lancet* 1965; i: 665-668
24. Robins JM, Blevins D, Ritter G, et al: G-estimation of the effect of prophylaxis therapy for pneumocystis carinii pneumonia on the survival of AIDS patients. *Epidemiol* 1992; 3: 319-336
25. Robins JM, Greenland S: Estimability and estimation of excess and etiologic fractions. *Stat Med* 1989; 8: 845-849
26. Robins JM, Greenland S: The probability of causation under a stochastic model for individual risk. *Biometrics* 1989; 45: 1125-1138
27. Robins JM, Greenland S: Estimability and estimation of expected years of life lost due to a hazardous exposure. *Stat Med* 1991; 10: 79-93
28. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL: *Modern Epidemiology*. 3rd Edition. Chapter 3. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008
29. 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. *Med Lav* 2015; 106, 5
30. Wikipedia: Distribuzione di Weibull. https://it.wikipedia.org/wiki/Distribuzione_di_Weibull (ultimo accesso: luglio 2015)
31. Zocchetti C: A proposito del "Rapporto della Seconda Conferenza di Consenso Italiana sul Mesotelioma della Pleura". *Med Lav* 2013; 104: 476-479