

LETTERE IN REDAZIONE

Commento su: Zocchetti C. Il mesotelioma e la anticipazione degli eventi. Med Lav 2015; 106: 431-446

Il lavoro di Zocchetti (11) contribuisce alla comprensione della relazione tra modelli di rischio e modelli di accelerazione dell'evento, concetto basilare in epidemiologia e che merita una discussione approfondita (9). Interessante ci è parso il tentativo di stimare quantitativamente per il mesotelioma l'anticipazione riconducibile ad un'esposizione per la quale sia noto il rischio relativo, come aveva proposto Berry per il carcinoma polmonare (2). L'interesse non si limita al dibattito scientifico (6), ma ha implicazioni pratiche, ad esempio in ambito medico-legale e giudiziario.

Il primo punto che vorremmo riprendere riguarda la sostenibilità del modello. Zocchetti sembra mettere in dubbio l'applicabilità alla realtà del modello su cui ha lavorato soprattutto perché in certe condizioni porterebbe a stime irragionevoli della durata di vita libera da malattia in assenza di esposizione ad amianto. Per esempio, nel caso di un tumore insorto all'età di 80 anni, in seguito ad un'esposizione con un rischio relativo di 15, l'anticipazione prevista dal modello sarebbe tale per cui, in assenza di esposizione, l'età di insorgenza del tumore cadrebbe tra 116 e 126 anni, secondo le diverse assunzioni di parametrizzazione (tabella 3 del suo articolo). Risultati più irrealistici si otterrebbero nel caso di esposizioni con rischi relativi superiori.

Restando coerenti con questa interpretazione, notiamo che il modello non tiene conto delle cause concorrenti di decesso (mortalità competitiva). Nel caso del mesotelioma ed asbesto, con rischi relativi (rispetto ai non esposti) spesso dell'ordine di 10-30, nello scenario controfattuale di assenza di esposizione viene stimata un'epoca di insorgenza che si colloca al di là dell'arco di vita. Ciò semplicemente indica che il tumore non sarebbe insorto, mentre sarebbero intercorse cause competitive di morte. Non ci sembra irrealistico, ma in accordo con la nozione che in assenza di esposizioni ad amianto il mesotelioma ha incidenza estremamente bassa (7).

La stima dell'accelerazione del tempo all'evento diventerebbe più interessante se lo scenario controfattuale non fosse l'assenza di esposizione, ma un'esposizione minore: in questi casi i rischi relativi sarebbero ben inferiori e la stima del tempo di vita guadagnato libero dal tumore (sempre con-

dizionata all'assenza di mortalità competitiva) si ridurrebbe alquanto. Nell'esempio precedente, un'ulteriore esposizione che raddoppi il rischio relativo, rispetto a quello già comportato da altre esposizioni subite dallo stesso lavoratore, implicherebbe un'anticipazione compresa tra 8 e 9 anni, secondo le diverse assunzioni di Zocchetti (cfr. Tabella 3).

Ciò che consideriamo più importante è che il modello permette di stimare una quantità diversa da quella cui fa riferimento Zocchetti e, pertanto, richiede un'interpretazione diversa. Non si tratta, infatti, dell'età in cui il mesotelioma sarebbe insorto in assenza di esposizione. Si tratta invece dell'età alla quale, in assenza di esposizione, l'incidenza sarebbe divenuta uguale al valore che, in presenza di esposizione, si raggiunge all'età in cui il mesotelioma si è verificato. Nell'esempio, la stessa incidenza che era raggiunta a 80 anni, quando il caso è stato diagnosticato, in assenza di esposizione sarebbe stata raggiunta a età comprese tra 116 e 126 anni, secondo le diverse assunzioni di parametrizzazione. Ciò mostra che l'esposizione comporta l'anticipazione del momento in cui si perviene ad un predefinito livello di rischio.

Da qui in poi, e questo è il secondo punto che desideriamo affrontare, si può discutere se sia logico e razionale supporre che il lavoratore dell'esempio abbia avuto anticipazione del tempo all'evento, rispetto agli scenari di esposizione controfattuali, stante il fatto che la popolazione di individui esposti allo stesso modo ha avuto un'anticipazione dell'incidenza. A proposito di applicazione all'individuo di un'osservazione epidemiologica, ci sembra di estrema chiarezza questa considerazione: "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" (2).

Che soluzione viene data a questo problema in ambito clinico? La medicina basata sulle evidenze richiede che le scelte in ambito terapeutico tengano nella massima considerazione i risultati della sperimentazione clinica controllata, cioè di studi epidemiologici dove l'efficacia dei trattamenti è valutata attraverso l'analisi comparata degli effetti sui gruppi sperimentali. Certo, l'applicazione dei risultati al paziente

richiede che il terapeuta prenda in esame anche altri elementi: ad esempio quanto il paziente corrisponda o, al contrario, si discosti dai casi inclusi negli studi, se siano presenti controindicazioni specifiche al trattamento ed altri eventuali altri elementi critici che possiamo riassumere sotto la rubrica della “probabilità logica o credibilità razionale”, e quali siano le scelte e preferenze del paziente. Ma la centralità del risultato sperimentale resta il cuore della medicina basata sulle evidenze, come contrapposta alla medicina basata sulle opinioni, e costituisce il paradigma dell’applicazione all’individuo del risultato ‘medio’ del gruppo cui quell’individuo appartiene (10). Ci sembra appropriato avere lo stesso atteggiamento anche in altri ambiti della medicina, come la sanità pubblica o la medicina legale, nella valutazione del nesso di cause come in quella del danno.

Dalla letteratura citata da Zocchetti (e da Berry) peraltro non si evince l’impossibilità di stimare la probabilità individuale, corrispondente alla “probability of causation” (3, 4, 8) che si può tradurre nel quesito circa “la probabilità che un individuo estratto a caso da una popolazione di soggetti affetti da mesotelioma abbia avuto la malattia causata dal complesso causale comprendente l’asbesto come componente causale necessaria, essendo stato esposto all’amianto” (il quesito può essere adattato alla situazione in cui l’individuo abbia avuto più esposizioni, e l’interesse sia centrato su una in particolare). Semmai è stata affermata l’impossibilità di stimare la “probability of causation” senza ricorrere ad assunzioni sul meccanismo biologico (3, 8, 9). La difficoltà non riguarda dunque in astratto la possibilità di derivare la “probability of causation” da dati epidemiologici, ma attiene alla validità e plausibilità, o “credibilità razionale”, del modello biologico. Sotto il modello biologico di cancerogenesi più largamente condiviso (1, 5), ogni incremento di esposizione può essere considerato come causa dell’insorgenza di un mesotelioma nel momento in cui si manifesta in un particolare individuo, con “probability of causation” del 100%, se si accetta il concetto di causa sufficiente/causa componente (Rothman e Greenland, 2005). Secondo tale concezione, in assenza di quell’incremento di esposizione, nello stesso individuo il mesotelioma sarebbe insorto più tardi o non sarebbe insorto affatto, per intervento della mortalità competitiva.

CONFLITTO DI INTERESSI

Dichiarazione di potenziali conflitti di interesse: tutti gli autori sono stati o sono consulenti tecnici della pubblica accusa in procedimenti penali, o consulenti tecnici dei ricorrenti in procedimenti civili relativi a malattie da amianto

**M. Bugiani¹, R. Calisti², C. Magnani^{3,6}
E. Merler⁴, D. Mirabelli^{5,6}**

BIBLIOGRAFIA

1. Armitage P, Doll R: The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer* 1954; 8: 1-12
2. Berry G: Relative risk and acceleration in lung cancer. *Stat Med* 2007; 26: 3511-3517
3. Beyea J, Greenland S: The importance of specifying the underlying biologic model in estimating the probability of causation. *Health Phys* 1999; 76: 269-274
4. Greenland S, Robins JM: Epidemiology, justice ad the probability of causation. *Jurimetrics* 2000; 40: 321-334
5. IARC: Consensus report- Multistage and multifactorial nature of carcinogenesis. IARC Scientific Publication no. 16, Lyon: IARC, 1992; 57-86
6. Magnani C, Bianchi C, Chellini E et al: III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of the Pleura. *Epidemiology, Public Health and Occupational Medicine related issues. Med Lav* 2015; 106: 325-332
7. McDonald JC, McDonald AD. The epidemiology of mesothelioma in historical context. *Eur Respir J* 1996; 9: 1932-1942
8. Rothman KJ, Greenland S: Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health* 2005; 95 (Suppl 1): S144-150
9. Rothman KJ, Greenland S, Lash T (eds): *Modern Epidemiology*. New York: Lippincott W & W, 2008; 13-15, 62-66
10. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al: Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-72
11. Zocchetti C: Il mesotelioma e la anticipazione degli eventi. *Med Lav* 2015; 106: 431-446

¹ Consulente dell’ Osservatorio dei Tumori Professionali della Procura della Repubblica di Torino

² ASUR Marche, Servizio di prevenzione e sicurezza degli ambienti di lavoro, Civitanova Marche

³ Statistica medica e epidemiologia, Dipartimento di medicina traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara, e CPO Piemonte

⁴ Registro regionale veneto dei casi di mesotelioma, SPISAL, Azienda ULSS 16, Padova

⁵ Epidemiologia dei tumori, Università di Torino e CPO Piemonte

⁶ Centro interdepartimentale “G. Scansetti” per lo studio degli amianti e degli altri particolati nocivi, Università di Torino

Risposta dell'autore

Egregio Direttore,
la lettera di Bugiani e coll. (2) affronta alcune tematiche, che ho discusso nel mio lavoro sul mesotelioma e la anticipazione degli eventi (8), per le quali ritengo utili le considerazioni che seguono.

1. La lettera, innanzitutto, riprende le critiche che ho proposto alla applicazione del modello di Berry (1), nel punto in cui ho dimostrato che esso produce “*stime irragionevoli della durata di vita libera da malattia in assenza di esposizione ad amianto*” (2). Secondo gli Autori della lettera le mie considerazioni non tengono conto “*delle cause concorrenti di decesso*” (2). In particolare, i risultati che ho giudicato irrealistici non sarebbero tali ma sarebbero “*in accordo con la nozione che in assenza di esposizioni ad amianto il mesotelioma ha incidenza molto bassa*” (2).

La mortalità competitiva è un fenomeno reale che esiste per qualunque situazione e non è caratteristica del caso del mesotelioma. In qualche contesto può essere più rilevante e significativa, in altri lo sarà di meno. Non è però la mortalità competitiva che rende estremamente bassa l'incidenza di mesotelioma: bisognerà capire quali sono le motivazioni per cui il tumore è piuttosto raro (poco frequente) anche nei soggetti molto esposti e dopo una adeguata (lunga) latenza, ed anche nei soggetti di età per le quali la mortalità competitiva è poco (o nulla) rilevante.

Nel mio lavoro si fanno esempi di età a cui sarebbe occorso un evento in un soggetto esposto qualora lo stesso soggetto non fosse stato esposto: in questo caso (e certamente ad alcune età) la mortalità competitiva può avere un ruolo. Ma l'esempio (e la mia critica) avrebbe lo stesso valore se lo leggessimo al contrario: dato che un soggetto non esposto manifesta un mesotelioma alla età x (65, 70, 80, ..., anni), a quale età y avrebbe manifestato lo stesso evento se fosse stato esposto? In questo caso si arriverebbe ad età (y è molto minore di x applicando il modello di Berry) dove chiaramente mesoteliomi non se ne osservano: ma, sempre in questo caso, siamo ad età dove la mortalità competitiva è praticamente assente.

E il modello non diventa più sostenibile se si cambia lo scenario controfattuale da “esposti vs non esposti” a “più esposti vs meno esposti”, come farebbero intendere gli Autori della lettera: se il modello non è adeguato esso non diventa adeguato (sostenibile) perché anziché prevedere una anticipazione di 30-60 anni prevede una anticipazione di 8-10 anni. La inadeguatezza (non sostenibilità, problematicità, ...) del modello non risiede nel valore numerico della anticipazione prodotta ma negli assunti e nelle ipotesi che lo reggono.

Poiché quello di Berry è un modello, e quindi sta in piedi su un insieme di assunti ed ipotesi, mi è sembrato più utile ed opportuno esplorare alcuni degli elementi che possono farci capire se e quando il modello è sostenibile, anziché assumere che il modello è un perfetto (o circa) descrittore della realtà e poi cercare di spiegare perché la realtà non si adatta bene al modello.

2. La lettera, successivamente, propone del fenomeno della anticipazione una lettura diversa rispetto a quella che ho prevalentemente seguito nel mio lavoro. In particolare, gli Autori mettono l'accento sulla lettura epidemiologica della anticipazione del rischio, e cioè il fatto che a causa della esposizione la stessa incidenza può essere raggiunta anticipatamente (ad una età inferiore, quindi).

In realtà ho trattato il problema nella prima parte del mio lavoro (paragrafo Metodi) proponendo due conclusioni: da una parte, ho indicato che la interpretazione della anticipazione appena suggerita dagli Autori della lettera è un risultato di esclusivo valore e contesto epidemiologico (con tutto ciò che questa limitazione implica), così come sono di rilievo esclusivamente epidemiologico concetti come il tasso di incidenza, il rischio relativo, e così via; dall'altra, la anticipazione appena definita è un risultato indistinguibile, dal punto di vista interpretativo, dal risultato in termini di frequenza (o rischio relativo), e rappresenta solo un modo diverso (rispetto, ad esempio, al rischio relativo) di raccontare l'effetto (in termini epidemiologici) di una esposizione. A supporto di queste mie conclusioni ho riportato i commenti in proposito offerti, ad esempio, da Peto (5), Greenland (3), e Berry stesso (1).

Vorrei qui, però, fare una aggiunta. Nella lettera non vi si fa accenno, ma in alcuni interventi in diversi procedimenti giudiziari in corso (che qui non cito proprio perché in corso) il tema della indistinguibilità tra maggiore frequenza e anticipazione degli eventi è stato proposto con il termine di “equivalenza”, sottintendendo con ciò che si è in presenza contemporaneamente di entrambi gli effetti (una maggiore frequenza di casi ed una anticipazione di casi). Questo concetto di equivalenza e questa affermazione (contemporanea presenza di più casi e di casi anticipati) sono entrambi errati, mentre è corretto il tema della indistinguibilità epidemiologica (in altri contesti il problema è proposto con il termine di sottodeterminazione empirica: gli stessi dati si offrono a più spiegazioni, anche alternative). L'argomento però è lungo ed impegnativo e non può essere proposto in questo contesto (anche perché non direttamente evocato dalla lettera): rimando quindi ad un successivo contributo esplicativo che è in preparazione.

3. Dalla valutazione epidemiologica all'individuo. Gli Autori della lettera richiamano la applicazione dei dati epidemiologici all'individuo che viene fatta in ambito clinico adottando i percorsi indicati dalla medicina basata sulle evidenze, e suggeriscono che lo stesso approccio debba essere utilizzato anche in altri contesti (sanità pubblica, medicina legale, valutazione del nesso di causa, ...). Successivamente, fanno riferimento al tema della "probability of causation", delle condizioni per la sua stima, e delle assunzioni sul modello biologico che sarebbero necessarie.

Ho dedicato molto spazio alle problematiche del passaggio dalla conoscenza epidemiologica all'individuo nella Discussione del mio lavoro e pertanto lì (8) rimando per i dettagli. Erano per altro considerazioni esemplificative, e non esaustive, e indirizzate per quanto possibile al tema della anticipazione (non era obiettivo del lavoro una riflessione metodologica completa sull'argomento). Vale la pena, però, con riferimento a quanto proposto nella lettera, di richiamare qualche elemento.

Il passaggio dalla epidemiologia al singolo richiede la conoscenza del contesto in cui questo passaggio avviene (contesto schematicamente dettagliato, seppure per accenni, dagli Autori della lettera con riferimento, ad esempio, all'ambito clinico) e delle sue regole. Come noto, ad esempio, le regole di evidenza e di giudizio del procedimento amministrativo, di quello civilistico, e di quello penale, sono ben diverse; e così si deve dire per gli altri contesti nominati o evocati. Da questo punto di vista la citazione di Berry stesso (richiamata anche nella lettera) e quelle di Greenland e Robins (3, 4, 6, 7) proposte nel mio lavoro mi sembrano particolarmente significative delle difficoltà (o impossibilità) di tale passaggio per quanto riguarda il tema della anticipazione.

Allo stesso modo va letto il riferimento al tema della "probability of causation" (molto discusso nella letteratura d'oltre oceano ma totalmente assente, ad esempio, nella letteratura del nostro paese) e della necessità di un suo legame con un modello biologico dell'evento allo studio. E così va per gli altri accenni che si trovano nel mio lavoro.

Mi permetterei allora di sintetizzare la mia posizione in proposito (e con riferimento al tema della anticipazione) come segue: a) i risultati epidemiologici devono essere utilizzati nel contesto/i proprio/i in cui la valutazione epidemiologica è pertinente (o necessaria, adeguata, ...), la loro estensione ad altri contesti non può essere automatica; b) il passaggio dal risultato epidemiologico al singolo, ammesso e non concesso che sia possibile, richiede una forte conoscenza del contesto (ad esempio: regole e condizioni generali) e specifiche (ad esempio: meccanismo biologico), in assenza di tali dettagliate conoscenze il passaggio è impossibile (o totalmente arbitrario), nel caso della anticipazione del mesotelioma, ad esempio, il modello biologico è ignoto; c) in tale passaggio si deve ammettere come ragionevole e giustificata

anche una posizione di ignoranza esplicita o di impossibilità come esemplificativamente ben dimostrato dalle citazioni di Berry (1) e Robins e Greenland (6).

4. Da ultimo la lettera tratta il tema delle esposizioni causali per l'insorgenza del mesotelioma, affermando che in un particolare individuo "ogni incremento di esposizione può essere considerato come causa dell'insorgenza di un mesotelioma" e che "in assenza di quell'incremento di esposizione, nello stesso individuo il mesotelioma sarebbe insorto più tardi o non sarebbe insorto affatto, per intervento della mortalità competitiva" (2).

Premesso che anche questo tema, per essere adeguatamente trattato, necessiterebbe di un lungo spazio; e premesso altresì che il mio lavoro non ha esplicitamente trattato l'argomento se non per segnalare che quella della esposizione rilevante (nel caso del mesotelioma da amianto) è una questione aperta e che non è per nulla affrontata nell'approccio di Berry (1), e di conseguenza non sarebbe necessaria da parte mia una risposta; mi limito ad osservare (alla luce delle considerazioni generali sul passaggio dal risultato epidemiologico al singolo proposte nel mio lavoro e richiamate, sinteticamente, in precedenza) che tali affermazioni potrebbero essere vere se in letteratura fosse presente, per il mesotelioma, un modello biologico scientificamente condiviso che attesti quanto affermato dagli Autori della lettera. In realtà, tale modello biologico per il mesotelioma in letteratura non c'è, e tantomeno se si considera il tema della anticipazione (e non è un caso che le due voci bibliografiche citate in proposito nella lettera riguardino solo genericamente la cancerogenesi): se ne deve concludere che le affermazioni della lettera su questo punto rappresentano solo delle semplici opinioni degli stessi Autori.

C. Zocchetti

ReSiSS Ricerche e Studi in Sanità e Salute

Via Assisi 40/D

21013 Gallarate (VA)

E-mail: carlo.zocchetti@libero.it

BIBLIOGRAFIA

1. Berry G: Relative risk and acceleration in lung cancer. *Stat Med* 2007; 26: 3511-3517
2. Bugiani M, Calisti R, Magnani C, Merler E, Mirabelli D: Commento su: Zocchetti C. Il mesotelioma e la anticipazione degli eventi. *Med Lav* 2015; 106: 431-436
3. 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

4. Greenland S, Robins JM: Conceptual problems in the identification and interpretation of attributable fractions. *Am J Epidemiol* 1988; *128*: 1185-1197
5. 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
6. Robins JM, Greenland S: Estimability and estimation of excess and etiologic fractions. *Stat Med* 1989; *8*: 845-849
7. Robins JM, Greenland S: Estimability and estimation of expected years of life lost due to a hazardous exposure. *Stat Med* 1991; *10*: 79-93
8. Zocchetti C: Il mesotelioma e la anticipazione degli eventi. *Med Lav* 2015; *106*: 431-446