

Aumento dell'esposizione e anticipazione degli eventi

CARLO 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

«**Increase of exposure and event acceleration**». **Introduction:** In a previous paper on acceleration of failure time we highlighted the difficulties of the application to the case of mesothelioma of the methodology proposed by Berry. In this contribution we elaborate further on the concept of anticipation/acceleration, taking into account the content of the III Italian Consensus Document. **Methods:** We analyzed the ways in which the concept of anticipation/acceleration has been proposed and interpreted in the III Consensus Document. **Results:** We show that the concept of anticipation of the III Consensus Document has to do with incidence (frequency) in a population (and not with acceleration of the pathological process in an individual case), and is a measure which is alternative to other measures of frequency effects. In addition, we show that the same epidemiological result is compatible with causal models where no cases, all the cases, or some of the cases are anticipated. **Discussion:** This paper suggests that the concept of anticipation measurable through epidemiologic data has to do exclusively with the anticipation of a frequency indicator (more occurrences and anticipated occurrences are indistinguishable and alternative concepts) but not with the acceleration of the biological process in individual cases. In causal terms, without a biological support it is not possible to infer from the epidemiologic results if a causal model is in action with no, all, or some of cases anticipated.

RIASSUNTO

Introduzione: In un precedente contributo sul tema della anticipazione/accelerazione degli eventi sono state evidenziate le difficoltà della applicazione del metodo di Berry al caso del mesotelioma. In questo contributo oggetto della riflessione è il significato stesso di anticipazione/accelerazione, con particolare riferimento al contenuto del III Italian Consensus Document. **Metodi:** Sono stati analizzati il modo con cui il concetto di anticipazione è stato presentato nel III Consensus Document e l'interpretazione che ne è stata data. **Risultati:** Viene mostrato come la anticipazione di cui al III Consensus Document è una misura alternativa (non aggiuntiva) al confronto di frequenze, ed ha a che fare con la incidenza (frequenza) nella popolazione e non con la accelerazione del processo patologico in singoli casi. Inoltre si mostra come lo stesso risultato epidemiologico (esempio: lo stesso valore di RR) può essere ottenuto ipotizzando che sia in azione un modello causale con, ovvero senza, anticipazione (o con anticipazione solo di alcuni casi). **Discussione:** Lo studio conclude che il concetto di anticipazione misurabile attraverso i dati epidemiologici ha a che fare esclusivamente con la anticipazione di un indicatore di frequenza (maggiore occorrenza e occorrenza anticipata risultano indistinguibili e sono concetti alternativi) ma non con la accelerazione di un singolo evento. In termini causali, senza un supporto biologico non è possibile dai soli dati epidemiologici inferire quale modello causale sia in azione: modelli causali dove nessuno, tutti, o solo alcuni casi sono anticipati producono lo stesso risultato epidemiologico.

Pervenuto il 13.2.2017 - Revisione pervenuta il 31.5.2017 - Accettato il 6.6.2017

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 *La Medicina del Lavoro* degli atti della “*III Italian Consensus Conference for malignant pleural mesothelioma*” (12) rappresenta un punto di riferimento importante per chi si occupa di mesotelioma, e chi scrive, che ha partecipato ai lavori della Conferenza, firmandone le conclusioni, ne ha preso lo spunto per approfondire alcune tematiche che meritano un'ulteriore riflessione.

Il primo risultato di questo approfondimento è il lavoro “*Il mesotelioma e la anticipazione degli eventi*” (15), con il successivo dibattito che ha suscitato (5), ma l'argomento (la eventuale accelerazione degli eventi, ed in particolare del mesotelioma, a seguito della esposizione ad amianto) necessita di una ulteriore ripresa soprattutto alla luce di alcune affermazioni contenute nel documento di consenso (nella parte pubblicata on line e non su carta) nel paragrafo intitolato “*Does exposure affect latency?*” (14).

Scopo di questo contributo è di approfondire il tema della accelerazione degli eventi a prosecuzione ed integrazione del lavoro già pubblicato (15), con l'obiettivo di chiarire alcuni elementi che sono stati presentati nel documento di consenso in maniera che chi scrive non ritiene adeguata e che (per ragioni di spazio e di priorità argomentativa) non erano stati affrontati in precedenza (15).

Il punto di rilievo è che gli argomenti della III Conferenza di Consenso hanno rappresentato (anche per il breve periodo di tempo in cui sono stati confinati i lavori di preparazione della Conferenza stessa) ulteriori spunti di lavoro e di riflessione sui quali si ritiene di richiamare l'attenzione della comunità scientifica: non si tratta di una presa di distanza dal documento stesso ma della dimostrazione che per alcune delle tematiche lì trattate, vi è ancora molto lavoro da fare.

Nel precedente articolo (15) la riflessione aveva preso l'avvio da una supposta “matematica” derivazione del tema della accelerazione degli eventi (e del loro calcolo) a seguito di un lavoro di Berry (2), secondo la quale (deterministica) derivazione (o meglio, secondo l'interpretazione che di tale lavoro ne è stata data in alcuni contesti ed anche nel testo della III Conferenza di Consenso) ogni evento (tumore del polmone nel caso specifico) subirebbe una an-

ticipazione (a seguito della esposizione) calcolabile con le formule proposte appunto da Berry (2). In quel lavoro (15), l'applicazione al caso del mesotelioma (e non del tumore del polmone) della metodologia proposta da Berry (2) ha evidenziato sia le difficoltà e le incertezze applicative sia la pratica impossibilità (salvo le condizioni lì descritte e discusse) di passare dal risultato epidemiologico al risultato sul singolo soggetto. La critica, pertanto, era indirizzata prevalentemente al supposto meccanicismo (secondo il documento di consenso, ma non solo: si veda anche (10)) o determinismo esistente attorno al tema della anticipazione e del suo calcolo in singoli individui esposti.

In questo contributo, invece, oggetto della riflessione è il tema del significato stesso della anticipazione, ed in particolare della modalità con cui tale concetto è stato introdotto ed interpretato nel documento di consenso nel paragrafo “*Does exposure affect latency?*” (14).

LA ANTICIPAZIONE NEL LINGUAGGIO DELLA III CONSENSUS CONFERENCE

Tale paragrafo fa parte di un più generale capitolo (“*Temporal relation of asbestos exposure and MM [Malignant Mesothelioma, ndr] risk*”) nel quale vengono discussi diversi elementi della relazione temporale tra esposizione ad amianto e rischio di insorgenza del mesotelioma. Gli aspetti della relazione che non riguardano direttamente il tema della anticipazione non sono di rilievo per quanto segue e pertanto saranno trascurati.

Il testo della III Conferenza di Consenso inizia introducendo una distinzione tra anticipazione degli eventi e abbreviazione della latenza: “*A number of studies were planned to provide an answer to the following research question: “Does an increase in exposure cause an anticipation of the occurrence of MM among asbestos-exposed subjects, as well as an increase in incidence?”. Commonly, however, this question has been confused and substituted with another one, that appear identical but, as we will show, is completely different “Does an increase in exposure shorten latency?”.*” Tale distinzione è necessaria perché si tratta di dare risposta a due diverse domande (come giustamente evidenzia il testo del consenso), anche se tali do-

mande sembrano (ma solo in apparenza) affrontare lo stesso tema.

Non verrà qui discusso il problema della eventuale relazione tra esposizione ad asbesto e durata della latenza (si sta parlando di quella che, con terminologia più appropriata, andrebbe chiamata “latenza convenzionale”, cioè la distanza tra la data in cui la patologia si rende manifesta e la data di inizio della esposizione, valore che, come ovvio, viene calcolato solo con riferimento ai casi) bensì il quesito se ad un aumento della esposizione corrisponda una anticipazione della occorrenza della patologia.

Così posto il quesito offre il destro ad un ulteriore elemento di speculazione: quale sarebbe l'elemento (genericamente identificato con il termine “occorrenza”) che è oggetto di anticipazione? La domanda si apre a due risposte che saranno entrambe discusse: la anticipazione di un indicatore di frequenza degli

eventi (ad esempio un tasso di incidenza o di mortalità) e la anticipazione del singolo evento (di ogni singolo evento o solo di qualcuno dei singoli eventi). Non è invece di rilievo la eventuale differenza tra incidenza e mortalità sia perché poco rilevante per il caso del mesotelioma sia perché ai fini di quanto segue le differenze concettuali tra i due fenomeni non spostano il livello della discussione sulla anticipazione.

La anticipazione della incidenza

Dopo avere ricordato che è nota da tempo una corrispondenza tra aumento di incidenza e accelerazione dei tempi all'evento e che è inappropriato distinguere tra queste due spiegazioni o interpretazioni (maggiore occorrenza, occorrenza anticipata) (13), il testo della III Conferenza di Consenso presenta, con l'aiuto di una figura (figura 1) che qui si

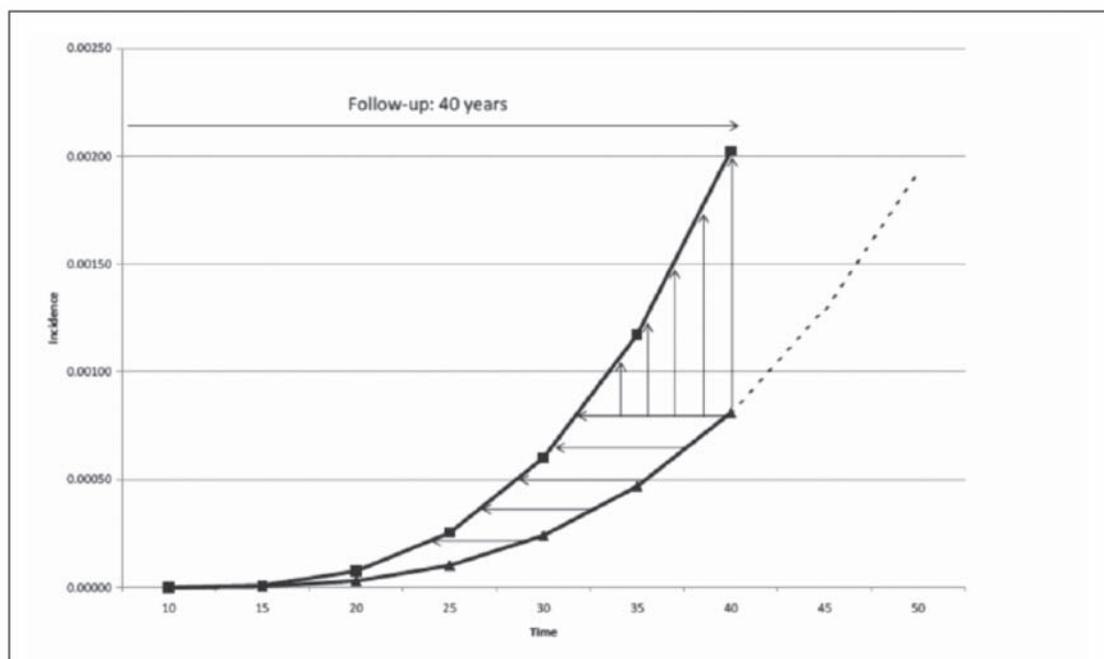


Figure 2 - The figure presents the variation of incidence during an observation time of fixed duration (40 years) after continuous exposures, at two levels of exposure of a causal factor for a disease
line marked with squares: high exposure, alternative scenario
line marked with triangles: low exposure, reference scenario

Figura 1 - La figura presenta la variazione di incidenza durante un tempo di osservazione fissato (40 anni) a seguito di esposizioni continue, a due livelli di esposizione di un fattore causale per la malattia. La figura è presa tal quale dalla Figura 2 di (14)
Figure 1 - The figure presents the variation of incidence during an observation time of fixed duration (40 years) after continuous exposures, at two levels of exposure of a causal factor for a disease. The figure is taken directly from Figure 2 of (14)

riproduce tal quale (era figura 2 nel testo originario), gli argomenti che costituiscono il cuore di questa nota.

“The figure 2 shows incidence during an observation time of fixed duration (40 years) after continuous exposures, at two levels of exposure of a causal factor for a disease (line marked with squares: high exposure, alternative scenario, versus line marked with triangles: low exposure, reference scenario). The difference in incidence corresponds to an anticipation of the time needed to reach a specified incidence rate (horizontal arrows). The two dimensions cannot be disentangled.”

L'asse delle ascisse nella figura riporta una variabile temporale (può essere l'età, la latenza, ...: qualunque variabile che esprime il tempo va bene; per semplificare il linguaggio nel seguito si userà la latenza); l'asse delle ordinate riporta un indicatore epidemiologico (tipicamente il tasso di incidenza/mortalità). Nello spazio x-y della figura, pertanto, non sono rappresentati singoli casi ma grandezze epidemiologiche (e per semplificare e rendere più operativo il discorso queste grandezze saranno chiamate esemplificativamente tassi di incidenza). Sono quindi tassi di incidenza i quadrati della prima curva (soggetti più esposti) e sono tassi di incidenza i triangoli della seconda curva (soggetti meno esposti).

Per ragioni già spiegate (15), e che saranno più chiare alla fine di questo contributo, anziché il termine accelerazione degli eventi si userà il termine anticipazione, in quanto il primo (accelerazione) sembra evocare il succedere di un fenomeno biologico (la malattia si sviluppa più velocemente) che non è detto si verifichi (si veda oltre), mentre il secondo (anticipazione) sembra più neutro rispetto alla esistenza (o meno) di fenomeni biologici specifici. Dei due concetti prima richiamati (aumento di incidenza, anticipazione) la figura però ne rappresenta uno solo (la anticipazione): sarebbe pertanto stata più adeguata e completa (almeno fin qui) una figura come quella che segue (figura 2), dove entrambi i concetti sono rappresentati, ed in particolare:

- lettura verticale (segmento B-A): rappresenta un confronto tra due incidenze a parità di latenza (si può fare il rapporto tra I3 e I2, cioè un rapporto di incidenza – rischio relativo, o la differenza tra I3 e I2, cioè una differenza di in-

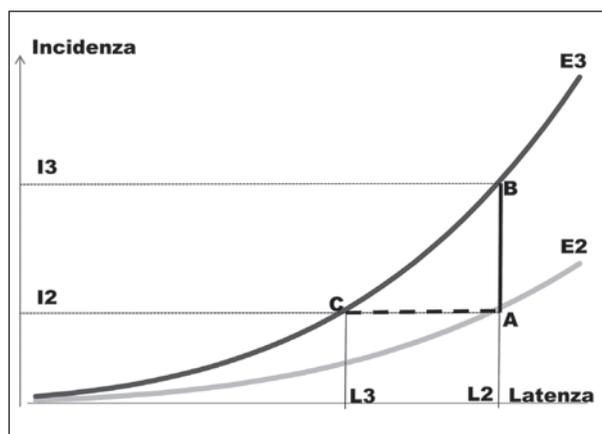


Figura 2 - La figura presenta la variazione di incidenza durante un tempo di osservazione fissato, a due livelli di esposizione. Il segmento B-A rappresenta l'aumento di incidenza; il segmento C-A rappresenta l'anticipazione della incidenza

Figure 2 - The figure presents the variation of incidence during an observation time of fixed duration, at two levels of exposure. The segment B-A represents an increase in incidence; the segment C-A represents anticipation of incidence

cidenza). E' la lettura in termini di frequenza: a parità di latenza, I3 è maggiore di I2;

- lettura orizzontale (segmento C-A): rappresenta un confronto tra due latenze a parità di incidenza (anche in questo caso si può fare il rapporto tra L3 e L2 o la differenza tra L3 e L2). E' la lettura in termini di anticipazione: la stessa incidenza viene raggiunta prima (L3 è minore di L2).

La indistinguibilità richiamata in precedenza sta ad indicare che non è possibile distinguere i due concetti: o si sceglie la lettura verticale (differenza di frequenze) o si sceglie la lettura orizzontale (differenza di latenze, o anticipazione), ma le due letture non possono essere intese come contemporaneamente presenti, come se si trattasse della osservazione di due diversi fenomeni distinti tra di loro (tasso più elevato e tasso anticipato).

L'interpretazione corrente della figura 2 è la lettura verticale (a maggiore esposizione corrisponde un tasso di incidenza maggiore), ma in alternativa si può usare la lettura orizzontale (lo stesso tasso di incidenza nei più esposti si raggiunge prima che nei meno esposti).

Limitando il ragionamento che segue al tema della anticipazione, quello fin qui presentato è il livello

epidemiologico della questione, livello sul quale (si veda anche il dibattito riportato in 5) non appaiono esistere rilevanti differenze di interpretazione.

Ciò premesso, ci si deve porre la seguente domanda: la anticipazione della incidenza fin qui descritta corrisponde ad una accelerazione del processo biologico (ed in particolare ad una accelerazione del processo biologico in tutti i singoli casi)? L'esempio che segue fa capire come la anticipazione della incidenza non implichi un'accelerazione del processo biologico.

Si consideri un evento che avvenga istantaneamente, senza avere alle spalle un processo biologico che si sviluppi nel tempo: ad esempio, un infortunio mortale sul lavoro. E' noto che in alcune categorie di lavoratori gli infortuni mortali sono più frequenti che in altre categorie (9): si prendano in esame due categorie di lavoratori con differente frequenza di infortuni mortali (esempio: lavoratori edili e lavoratori agricoli) costruendo ipoteticamente due coorti di lavoratori (edili, agricoli), della stessa numerosità, della stessa età (ed eventuali altri parametri di interesse), seguite nel tempo per 40-50 anni rilevando gli infortuni mortali che in esse si verificheranno. Le due coorti di lavoratori sono l'equivalente di due diverse esposizioni, come nelle figure precedenti. Assumendo che il tasso di infortuni aumenti regolarmente con la latenza e rappresentando i due andamenti delle incidenze in funzione della latenza (o altra variabile temporale) ne risulterà la figura 2. Ai fini dell'esempio non è importante né quale delle due curve rappresenti gli edili o i lavoratori agricoli, né la forma delle curve: è sufficiente che le due curve siano diverse, cioè che vi sia una differenza tra le incidenze nelle due coorti, il che è documentato in letteratura per i due gruppi di lavoratori considerati. Ogni altra coppia di gruppi di lavoratori con una diversa incidenza di infortuni mortali andrebbe bene ai fini dell'esempio.

Anche in questo caso si è di fronte a una anticipazione della incidenza: la stessa incidenza I2 avviene prima in una coorte (L3) e successivamente (L2) nell'altra, ma non vi è alcuna accelerazione del processo biologico perché il fenomeno allo studio (morte improvvisa) è istantaneo e pertanto la accelerazione della patologia (cioè un aumento della velocità con cui la patologia si sviluppa nei casi) è assente.

Questo risultato è cruciale ai fini della interpretazione dei dati e fa anche comprendere perché in precedenza si è suggerito di usare il termine anticipazione della incidenza anziché accelerazione.

L'esempio appena fornito e la distinzione tra anticipazione ed accelerazione permette di fare il punto anche su un ulteriore elemento critico, non approfondito nella III Conferenza di Consenso. Nel testo di (14) e nella lettura di Bugiani e coll. (5) del fenomeno della anticipazione sembrerebbe di intendere che la maggiore esposizione darebbe luogo a due fenomeni presenti contemporaneamente: da una parte una maggiore frequenza di casi (maggiore incidenza) e dall'altra una anticipazione degli stessi casi (nel senso di una accelerazione del processo biologico che li caratterizza). Le informazioni proposte in precedenza indicano con chiarezza che questa interpretazione non può essere dedotta dalla semplice ispezione dei dati epidemiologici (figure 1 e 2) ma abbisogna del verificarsi di una ulteriore condizione, che è la conoscenza di un plausibile meccanismo biologico che mostri che l'accelerazione è presente nei casi che si verificano. Poiché di tale supporto biologico, per quanto riguarda il mesotelioma, ad oggi non vi è notizia se ne deve dedurre che la interpretazione che vede la compresenza di una maggiore frequenza di casi e di una accelerazione degli stessi è una interpretazione da giudicare errata.

La anticipazione dei singoli eventi

La descrizione del fenomeno della anticipazione, nel linguaggio della III Consensus Conference, non si limita però agli aspetti epidemiologici (e quindi alla anticipazione dell'incidenza) ma si spinge a discutere il tema della anticipazione dei singoli casi. Ed il punto di riferimento della discussione è ancora la figura 2 del consenso (qui riportata come figura 1).

"The cases that occur during the observation period in the reference scenario, in the alternative scenario are anticipated (as represented by horizontal arrows) because of the exposure. Further, a number of apparently additional cases occur (represented by vertical arrows). Indeed, also these additional cases are anticipated, but with respect to a failure time that cannot be observed in the reference scenario, as it falls beyond the end of follow-up." (14). Questa descrizione era stata pensa-

ta prevalentemente come giustificativo per mostrare l'erroneità dell'uso della latenza media come strumento per discutere della anticipazione: e ciò appare molto chiaro dalle frasi che seguono nel testo del consenso (*"As a consequence of this phenomenon the distribution of the failure times that can be observed during follow-up and their average are basically identical in the two scenarios. Neither the average value of latency, therefore, nor any other parameter of its distribution may change, if not by chance. In summary: the idea that the acceleration of failure time can be estimated using the average latency is perhaps intuitively attractive, but wrong."*) (14). In realtà, se ben osservato, il linguaggio del consenso (unito alla figura proposta) induce ad un evidente errore di ragionamento sulla anticipazione caratterizzato dai seguenti elementi:

- la Figura 1 sarebbe una rappresentazione di casi che, inizialmente situati sulla curva di destra (low exposure, reference scenario), a causa della esposizione passerebbero sulla curva di sinistra (high exposure, alternative scenario): in realtà la figura rappresenta incidenze e non singoli casi (e quello che succede ai singoli casi – si veda oltre – non è noto);
- nel linguaggio usato le frecce orizzontali rappresenterebbero lo spostamento di ogni singolo caso dallo scenario a minore esposizione verso lo scenario a maggiore esposizione: in realtà le frecce orizzontali non rappresentano casi bensì valori di incidenza ed indicano che, per qualsiasi valore di incidenza, la stessa incidenza si ottiene prima nello scenario alternativo rispetto allo scenario di riferimento (non vi è alcuno spostamento di casi da uno scenario all'altro);
- nel linguaggio usato le frecce verticali rappresenterebbero casi aggiuntivi, anch'essi anticipati ma rispetto ad un tempo di occorrenza che non potrebbe essere osservato nello scenario di riferimento: in questo caso, a parte la eventuale suggestione del disegno, non è chiaro il significato stesso delle linee; nè perché partano da un determinato valore di incidenza nè il riferimento ad un valore di tempo di occorrenza che non sarebbe osservabile nello scenario con minore esposizione visto che ogni freccia è tracciata ad uno specifico valore di tempo/latenza effettivamente osservato anche nella curva di ri-

ferimento. In realtà le frecce verticali dovrebbero congiungere le due curve di incidenza perché esse non rappresentano casi bensì la differenza di incidenza tra i due scenari di esposizione;

- da ultimo, il linguaggio utilizzato indirizza a concludere che tutti i singoli casi occorrenti nello scenario di riferimento (minore esposizione) sarebbero stati accelerati se ci si trovasse nello scenario alternativo e che ad essi andrebbero aggiunti ulteriori casi, anch'essi accelerati: ma questa è solo una ipotesi, la cui plausibilità deve essere biologicamente supportata.

In definitiva, la figura 2 della III Consensus Conference ed il linguaggio utilizzato per la spiegazione della figura stessa inducono ad un ragionamento erroneo sulla accelerazione di tutti i singoli casi, accelerazione il cui valore numerico sarebbe poi calcolabile applicando l'approccio di Berry (2). Sul punto (calcolo della accelerazione e problemi connessi) si rimanda al precedente lavoro (15), ma per quanto segue non è inutile ricordare, preliminarmente, la conclusione di Berry stesso a proposito del significato del suo approccio per il singolo soggetto: *"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."* (2).

Ancora sulla anticipazione dei singoli eventi

Per discutere cosa succede ai singoli casi, anziché partire dal tasso di incidenza (figura 2 del testo del consenso) e dagli errori di interpretazione che esso può indurre, si può seguire un'altra strada, proposta da Greenland e Robins (7, 8), e che ruota attorno al concetto di "casi attribuibili". Per farlo occorrono qualche definizione ed un po' di formalismo:

M_c = malati tra gli esposti

IF_{M_c} = indicatore di frequenza dei malati tra gli esposti (M_c/den_c)

M_{ne} =malati tra i non esposti
 IF_{Mne} =indicatore di frequenza dei malati tra i non esposti (M_{ne}/den_{ne})

$R = IF_{Mc} / IF_{Mne}$ (se $R > 1$: i malati negli esposti sono più frequenti dei malati nei non esposti)

$D = IF_{Mc} - IF_{Mne}$ (se $D > 0$: i malati negli esposti sono più frequenti dei malati nei non esposti)

Si sono usati un formalismo ed una simbologia generici perché gli indicatori di frequenza possono essere molti e diversi, così come molti e diversi sono gli indicatori di relazione: in ciò che segue le differenze tra i vari tipi di indicatori sono irrilevanti. Per semplificare il discorso ci si è limitati a confrontare esposti e non esposti: in realtà quello che segue vale allo stesso modo se si considerano due gruppi a differente esposizione, chiamando esposto il gruppo ad esposizione maggiore e non esposto il gruppo con esposizione minore.

In quanto precede ci sono degli assunti, di cui i più importanti sono i seguenti:

- l'esposizione allo studio non è l'unica causa possibile della malattia, tanto che i casi si possono verificare anche tra i soggetti non esposti. Si è pertanto in un contesto multifattoriale. Nel caso del confronto tra due livelli di esposizione sono i due livelli (più esposti vs meno esposti) a rappresentare la multifattorialità;
- i soggetti esposti (o più esposti) ed i soggetti non esposti (o meno esposti) sono gruppi di soggetti diversi: possono essere resi epidemiologicamente paragonabili ma rimangono comunque due gruppi di soggetti diversi;
- non è possibile distinguere i casi di malattia causati dalla esposizione (o dalla maggiore espo-

sizione) dai casi di malattia causati dalla non esposizione (o dalla minore esposizione);

- l'effetto della esposizione (o maggiore esposizione), e cioè $R > 1$ o $D > 0$, si può valutare solo nel gruppo: si è quindi in un contesto di valutazione epidemiologica e non di valutazione cosiddetta "individuale o particolaristica".

Poiché nel caso del mesotelioma la attribuibilità dei casi alla esposizione ad amianto pur non essendo esclusiva è comunque molto elevata, il confronto tra esposti e non esposti potrebbe apparire di scarso rilievo quanto al tema della multifattorialità che caratterizza gli esempi che verranno proposti. E' invece molto più realistico, in termini di multifattorialità, il confronto tra più esposti e meno esposti, dove "più" e "meno" esposizione rappresentano i due fattori alternativi. La generalità delle conclusioni che verranno proposte non è invece intaccata dalla elevata attribuibilità dei casi di mesotelioma alla esposizione ad amianto.

Come applicazione ad un esempio concreto si può considerare la tabella 1, dove per esclusiva semplificazione dei calcoli si è reso il denominatore dei soggetti esposti (den_e) uguale a quello dei non esposti (den_{ne}).

Nell'esempio 1 la frequenza della malattia negli esposti è uguale alla frequenza della malattia nei non esposti, mentre nell'esempio 2 la frequenza della malattia negli esposti è superiore (ed in particolare è il doppio) alla frequenza della malattia nei non esposti. La tabella può essere replicata con qualsiasi altro insieme di valori.

Poiché la patologia non permette di distinguere i casi dovuti alla esposizione dai casi dovuti alla non esposizione (multifattorialità) non si può concludere, né nell'esempio 1 e nemmeno nell'esempio 2, che

Tabella 1 - Esempio 1: la frequenza della malattia negli esposti è uguale alla frequenza nei non esposti. Esempio 2: la frequenza della malattia negli esposti è il doppio della frequenza nei non esposti

Table 1 - Example 1: the frequency of the disease in the exposed group is equal to the frequency in the unexposed group. Example 2: the frequency of the disease in the exposed group is twice the frequency in the unexposed group

	M_{ne}	IF_{Mne}	M_e	IF_{Me}		R	D
Esempio 1	2	$2/den_{ne}$	2	$2/den_e$	$den_e = den_{ne}$	$2/2=1$	$2-2=0$
Esempio 2	2	$2/den_{ne}$	4	$4/den_e$	$den_e = den_{ne}$	$4/2=2$	$4-2=2$

i 2 ovvero i 4 casi riscontrati nel gruppo di esposti siano dovuti alla esposizione. Si può invece ragionare sul gruppo dei casi esposti ed ipotizzare che una parte di essi (ma anche tutti) possa essere dovuta alla esposizione ed una parte (ma anche tutti) ad altri fattori. In particolare, quanti sono i casi dovuti ad altri fattori (cioè i casi che si sarebbero verificati comunque nel gruppo degli esposti qualora gli esposti fossero stati non esposti)? La risposta non può venire dal gruppo degli esposti, ma tuttalpiù dal gruppo dei non esposti (che sono però soggetti diversi dagli esposti). Si tratta del tipico ragionamento di confronto epidemiologico che porta alla quantificazione dei casi attribuibili alla esposizione.

Assumendo che il gruppo dei soggetti non esposti sia informativo da esso si ricava che 2 casi, sia nell'esempio 1 che nell'esempio 2, pur essendosi verificati tra gli esposti non sono stati causati dalla esposizione bensì da altri fattori (cause diverse dalla esposizione).

Ne consegue che nell'esempio 1 non ci sono casi dovuti alla esposizione (i due casi sono tutti e due dovuti ad altri fattori), mentre nell'esempio 2 dei 4 casi osservati tra i soggetti esposti 2 sono dovuti alla esposizione e 2 sono dovuti ad altri fattori.

Si può allora precisare formalmente la composizione del gruppo dei soggetti malati esposti suddividendolo in due parti:

$$M_c = M_{ca} + M_{cb}$$

dove M_{ca} sono i soggetti malati tra gli esposti per i quali la malattia non è causata dalla esposizione ma da altri fattori, mentre M_{cb} sono i soggetti malati tra gli esposti per i quali la malattia è causata dalla esposizione.

Con riferimento ai precedenti esempi si può quindi comporre la tabella 2.

Si introduca ora il concetto di anticipazione, ipotizzando pertanto che l'esposizione da una parte possa produrre casi e dall'altra possa anticipare l'occorrenza di alcuni casi. Il gruppo dei malati esposti (M_c) risulterà allora composto da 4 tipologie di casi esposti:

M_{c1} = malati esposti, non dovuti alla esposizione (cioè dovuti ad altre cause), non anticipati

M_{c2} = malati esposti, non dovuti alla esposizione (cioè dovuti ad altre cause), anticipati

M_{c3} = malati esposti, dovuti alla esposizione, non anticipati

M_{c4} = malati esposti, dovuti alla esposizione, anticipati.

Con queste definizioni si può costruire la Tabella 3 relativa all'esempio 1, cioè al caso in cui $M_{ne}=2$, $M_c=2$, $R=1$, $D=0$.

Come si vede emergono tre modelli di occorrenza diversi: tutti e tre producono lo stesso risultato epidemiologico dal punto di vista della frequenza dei casi, sia in termini di indicatore di rapporto ($R=1$) sia in termini di indicatore di differenza ($D=0$), ma nel modello A non vi sono casi anticipati, nel modello B alcuni casi sono anticipati ed altri no, e nel modello C tutti i casi sono anticipati.

In questo contesto è quindi lecito domandarsi quale sia il modello che sta agendo. Attraverso i dati epidemiologici non è possibile scegliere perché in tutti e tre i casi il risultato epidemiologico è lo stesso, ma in termini causali si è di fronte a tre situazioni totalmente differenti per quanto riguarda la presenza (o meno) dell'effetto di anticipazione.

Questo risultato è noto da tempo in letteratura (13).

L'esempio appena proposto suggerisce dunque la possibile azione di tre modelli di occorrenza dif-

Tabella 2 - Esempio 1: la frequenza della malattia negli esposti è uguale alla frequenza nei non esposti. Esempio 2: la frequenza della malattia negli esposti è il doppio della frequenza nei non esposti

Table 2 - Example 1: the frequency of the disease in the exposed group is equal to the frequency in the unexposed group. Example 2: the frequency of the disease in the exposed group is twice the frequency in the unexposed group

	M_{ne}	M_c	M_{ca}	M_{cb}	R	D
Esempio 1	2	2	2	0	1	0
Esempio 2	2	4	2	2	2	2

Tabella 3 - Esempio 1: la frequenza della malattia negli esposti è uguale alla frequenza nei non esposti**Table 3** - Example 1: the frequency of the disease in the exposed group is equal to the frequency in the unexposed group

	M_{ne}	M_e	Dovuti altre cause		Dovuti Espos		R	D	Casi Antic $M_{e2}+M_{e4}$
			No Antic	Si Antic	No Antic	Si Antic			
			M_{e1}	M_{e2}	M_{e3}	M_{e4}			
Caso A	2	2	2	0	0	0	1	0	0
Caso B	2	2	1	1	0	0	1	0	1
Caso C	2	2	0	2	0	0	1	0	2

ferenti, alcuni con anticipazione ed altri senza, ma tutti e tre equivalenti ed indistinguibili alla luce dei dati epidemiologici.

Ci si può chiedere se quanto fin qui evidenziato dipenda dall'aver considerato l'esempio 1, in cui la frequenza di casi negli esposti è uguale alla frequenza di casi nei non esposti. Si può valutare allora l'esempio 2, in cui i casi nei soggetti esposti sono più frequenti (il doppio) dei casi nei soggetti non esposti. Con lo stesso formalismo dell'esempio precedente ne emerge la tabella 4, che per ovvi motivi è un po' più lunga e complessa.

Anche in questo esempio si nota la presenza di diversi modelli di occorrenza sintetizzabili ancora in tre classi: senza anticipazione (situazione A), con alcuni casi anticipati (situazioni da B ad H), con tutti i casi anticipati (situazione I). Ed anche in questo esempio si vede come i diversi modelli siano indi-

stinguibili (equivalenti) dal punto di vista dei dati epidemiologici, perché per tutti i modelli $R=2$ e $D=2$, con la conseguente impossibilità (13) di identificare il modello in azione.

Quindi, sia nel caso in cui i malati tra gli esposti sono più frequenti dei malati tra i non esposti, sia nel caso in cui i malati tra gli esposti hanno la stessa frequenza dei malati tra i non esposti, con i soli dati epidemiologici non si può sapere se sia presente o meno il fenomeno della anticipazione di singoli casi.

Per inciso si fa osservare che il fenomeno della anticipazione dei singoli casi potrebbe essere presente anche nella situazione in cui (ed è l'esempio 1) la frequenza dei malati tra gli esposti è uguale alla frequenza dei malati tra i non esposti.

I risultati proposti dipendono dai numeri di casi scelti nei due esempi? La risposta è negativa ed il risultato descritto è valido in generale. Con la stessa

Tabella 4 - Esempio 2: la frequenza della malattia negli esposti è il doppio della frequenza nei non esposti**Table 4** - Example 2: the frequency of the disease in the exposed group is twice the frequency in the unexposed group

	M_{ne}	M_e	Dovuti altre cause		Dovuti Espos		R	D	Casi Antic $M_{e2}+M_{e4}$
			No Antic	Si Antic	No Antic	Si Antic			
			M_{e1}	M_{e2}	M_{e3}	M_{e4}			
Caso A	2	4	2	0	2	0	2	2	0
Caso B	2	4	2	0	1	1	2	2	1
Caso C	2	4	2	0	0	2	2	2	2
Caso D	2	4	1	1	2	0	2	2	1
Caso E	2	4	1	1	1	1	2	2	2
Caso F	2	4	1	1	0	2	2	2	3
Caso G	2	4	0	2	2	0	2	2	2
Caso H	2	4	0	2	1	1	2	2	3
Caso I	2	4	0	2	0	2	2	2	4

metodologia qui presentata, ad esempio, si potrebbe costruire una tabella riferita a 40 casi tra gli esposti e 2 casi tra i non esposti (e quindi $R=20$), oppure 45 casi tra gli esposti e 3 tra i non esposti (e quindi $R=15$), cioè con indicatori di frequenza che si incontrano tipicamente negli studi epidemiologici sul mesotelioma. Le tabelle risultanti sono naturalmente più lunghe e complesse, ma ne emergono sempre tre tipologie di modelli di occorrenza: quello che non prevede la presenza di anticipazione, quelli che prevedono un po' (in numero variabile a seconda dell'esempio, cioè della situazione concreta) di casi anticipati, e quello che prevede che tutti i casi siano anticipati. Ed in tutti i diversi modelli il risultato epidemiologico è sempre lo stesso: i modelli sono indistinguibili.

In definitiva, dalla analisi condotta emergono i seguenti elementi qualificanti:

- attraverso l'analisi dei singoli casi di mesotelioma negli esposti non si possono distinguere i casi anticipati dai casi non anticipati;
- l'analisi dei soli dati epidemiologici (anche nel caso di un elevato rapporto di frequenza tra casi negli esposti e casi nei non esposti) non è in grado di distinguere quale sia il modello di occorrenza in azione, ed in particolare se vale il modello dell'aumento di frequenza, da solo, o uno qualsiasi dei diversi modelli che oltre all'aumento di frequenza prevedono l'esistenza (parziale o totale) del fenomeno della anticipazione.

DISCUSSIONE

E' innanzitutto opportuno ribadire la correttezza con cui la III Conferenza di Consenso ha inizialmente approfondito il tema della anticipazione distinguendo due differenti quesiti (solo apparentemente simili): da una parte ci si è chiesti se l'aumento della esposizione abbrevia la latenza (con ciò sottintendendo l'esistenza di una coincidenza tra abbreviazione della latenza ed effetto di anticipazione); dall'altra ci si è chiesti invece se l'aumento di esposizione provoca sia una anticipazione della occorrenza che un aumento della incidenza.

Sul primo quesito, qui non discusso, la conclusione della III Conferenza di Consenso è: *“the idea that the acceleration of failure time can be estimated using the average latency is perhaps intuitively attractive,*

but wrong. Similarly, it is wrong to infer that when no change in latency is observed, no acceleration of failure time occurred” (14). In altre parole, non è attraverso lo studio della latenza media (che come detto può essere calcolata solo per i casi) che si può arrivare a trarre conclusioni sulla presenza (o meno) di un effetto di anticipazione. La conclusione è significativa soprattutto perché si tratta di una conclusione di tipo metodologico: lo studio della latenza media è uno strumento errato per trarre conclusioni sulla presenza/assenza di un effetto di anticipazione; e ciò sia quando il valore della latenza media suggerirebbe l'esistenza di tale effetto sia quando il valore ne suggerirebbe la assenza.

Sul secondo quesito si è invece concentrato il presente lavoro, che ha affrontato il tema del significato della anticipazione da due punti di vista: la anticipazione di un indicatore di frequenza e la anticipazione del singolo evento.

Anticipazione della incidenza. Come si è visto, la discussione fatta utilizzando il tasso di incidenza, la latenza, ed una forma non lineare della relazione, ha validità generale e non particolare.

Bisogna innanzitutto ripartire dalla affermazione di Peto (13), riportata anche nel III Consenso (14), e fatta propria anche da altri (7), secondo la quale è inappropriato distinguere tra “maggiore occorrenza” di casi (maggiore frequenza) e “occorrenza anticipata”. Le due interpretazioni corrispondono alle due letture qui identificate con i termini “verticale” (maggiore occorrenza) e “orizzontale” (occorrenza anticipata): epidemiologiche sono le grandezze rappresentate ed epidemiologica non può che essere la loro interpretazione. Sul punto sembra esservi accordo anche da parte di chi (5) aveva espresso critiche sul precedente contributo (15): la anticipazione significa che lo stesso tasso di incidenza (o altro indicatore di frequenza) nei più esposti si raggiunge prima che nei meno esposti.

Si è però aggiunto, con ciò prendendo le distanze dal testo del III Consenso (14) e da Bugiani e coll. (5), che la indistinguibilità delle letture non significa presenza contemporanea sia di maggiore occorrenza sia di occorrenza anticipata. Per chi scrive, le due interpretazioni sono alternative, indistinguibili ma alternative. Sta al ricercatore scegliere quale strada sia

preferibile per descrivere l'effetto della esposizione, ben sapendo che con l'epidemiologia non si potrà distinguere tra le due spiegazioni.

Ci si è quindi chiesti (e qui introducendo una differenziazione terminologica sostanziale e non formale) se tale anticipazione della incidenza corrisponda a una accelerazione del processo biologico che porta alla malattia (e in particolare, un'accelerazione del processo biologico in tutti i singoli casi). Si era già sostenuto (15) che per un'interpretazione in termini di accelerazione del processo biologico nei singoli casi è necessario avere a disposizione un supporto biologico valido, supporto che ad oggi non è disponibile per il mesotelioma. Si è voluto rafforzare questa conclusione fornendo un esempio epidemiologico reale (la mortalità per infortunio sul lavoro in due gruppi di lavoratori a diversa esposizione) nel quale si ottengono gli stessi risultati epidemiologici descritti per il mesotelioma in termini di anticipazione dell'incidenza, ma dove il fenomeno studiato, essendo istantaneo, non prevede nessuna accelerazione del processo patologico. Anticipazione della incidenza ed accelerazione del processo patologico non sono pertanto sinonimi, ed uno (accelerazione degli eventi) non è deducibile dall'altro (anticipazione della incidenza) per semplice osservazione di una figura come la figura 1: per passare dall'uno all'altro occorre appunto una spiegazione biologica su come si sviluppa la patologia a seguito della esposizione.

Sul livello epidemiologico dell'anticipazione si devono trarre, pertanto, le seguenti conclusioni:

- maggiore occorrenza e occorrenza anticipata sono epidemiologicamente non distinguibili e costituiscono due maniere alternative per descrivere lo stesso fenomeno (che è rappresentato dall'effetto nocivo/protettivo di una esposizione, o della maggiore esposizione);
- una maggiore esposizione dà luogo ad una anticipazione della incidenza: lo stesso tasso di incidenza nei più esposti si raggiunge prima che nei meno esposti;
- anticipazione della incidenza e accelerazione del processo patologico non sono sinonimi. L'esistenza di un fenomeno di accelerazione non si può dedurre dalla osservazione di un risultato epidemiologico del tipo di quello rappresentato in figura 1 o 2;
- in assenza di un supporto biologico adeguato è da considerare errata l'interpretazione secondo cui una maggiore esposizione provoca contemporaneamente un aumento di casi ed una accelerazione degli stessi (di tutti o di una loro parte).

Anticipazione dei singoli casi. Essendo impossibile identificare in concreto gli eventuali casi la cui occorrenza, a seguito della esposizione (o della maggiore esposizione), è insorta prima rispetto a ciò che sarebbe successo in assenza di (o con minore) esposizione, occorre ancora rifarsi ad un ragionamento ipotetico e di confronto. Per questo sono stati proposti due esempi: in uno vi è un eccesso di casi tra gli esposti mentre nell'altro non vi è eccesso di casi tra gli esposti. Da entrambi gli esempi proposti (o dai molti altri che possono essere ipotizzati) si possono trarre le seguenti conclusioni:

- dai dati epidemiologici nulla si può dedurre relativamente alla presenza o meno di casi accelerati;
- lo stesso risultato epidemiologico si ottiene (ed è compatibile) con almeno tre modelli (generali) di occorrenza: un modello che prevede il solo aumento di frequenza (se è presente); un modello che prevede sia l'aumento di frequenza (se è presente) che la anticipazione di alcuni (in misura variabile ma comunque non tutti i) casi; un modello che prevede sia l'aumento di frequenza (se è presente) che la anticipazione di tutti i casi. Si tratta di tre modelli di occorrenza indistinguibili dal punto di vista del risultato epidemiologico;
- l'analisi dell'esempio 1, forse un po' a sorpresa, evidenzia come il fenomeno della anticipazione dei casi (in toto o in parte) può essere presente anche in assenza di un aumento di frequenza dei casi stessi tra gli esposti (o tra i più esposti), fenomeno che invece sarebbe escluso attraverso la semplice ispezione/analisi del dato epidemiologico rappresentato nelle Figure 1 e 2 (in quanto in assenza di eccesso di casi le due curve di incidenza diventano sovrapposte ed indistinguibili).

Un ultimo commento. Il percorso proposto da Berry (2) per calcolare in termini pratici la anticipazione

dovuta ad una esposizione a livello di gruppo si fonda sull'assunto che vi siano casi in eccesso (maggiore frequenza) e che tutti i casi siano anticipati. Infatti:

- se $RR=1$ (assenza di eccesso di casi) le formule di Berry portano a calcolare una anticipazione pari a zero; e ciò è in contrasto con quanto qui dimostrato con l'esempio 1 (possibile presenza di anticipazione anche in assenza di eccesso di incidenza);
- se $RR>1$ (presenza di eccesso di casi) le formule di Berry non distinguono i tre modelli di occorrenza qui descritti nell'esempio 2 (presenza totale, parziale, o assenza di anticipazione a fronte di un eccesso di incidenza) e si limitano a considerare il modello in cui tutti i casi sono anticipati.

Nel percorso metodologico di Berry, pertanto, si adottano arbitrariamente alcuni modelli di occorrenza e se ne trascurano altrettanto arbitrariamente altri. Inoltre è bene osservare che l'approccio di Berry non dimostra l'esistenza del fenomeno della anticipazione/accelerazione, ma assumendo che tale fenomeno è presente in tutti i casi considerati (ed è presente in media) offre una maniera per calcolarlo nel gruppo.

Questo lavoro è anche un esempio di come le conclusioni di una Conferenza di Consenso, anziché chiudere possano aprire la necessità di un approfondimento ulteriore, e che sul tema specifico della anticipazione/accelerazione degli eventi (e non solo nel caso del mesotelioma e della esposizione ad amianto qui presi ad esempio) ci sia ancora molto spazio di lavoro e di riflessione (si vedano anche 1, 3, 4, 6, 11).

CONFLITTO DI INTERESSE

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. Arcà M, Di Iorio F, Forastiere F, et al: Years of Potential Life Lost (YPLL) before age 65 in Italy. *Am J Pub Health* 1988; 78: 1202-1205
2. Berry G: Relative risk and acceleration in lung cancer. *Stat Med* 2007; 26: 3511-3517
3. Boshuizen HC, Greenland S: Average age at first occurrence as an alternative occurrence parameter in epidemiology. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 867-872
4. Brenner H, Gefeller O, Greenland S: Risk and rate advancement periods as measures of exposure impact on the occurrence of chronic diseases. *Epidemiology* 1993; 4: 229-236
5. Bugiani M, Calisti R, Magnani C, et al: Commento su: Zocchetti C. Il mesotelioma e la anticipazione degli eventi. *Med Lav* 2015; 106: 431-446. Lettera e risposta dell'Autore. *Med Lav* 2016; 107: 243-247
6. Discacciati A, Bellavia A, Orsini N, Greenland S: On the interpretation of risk and rate advancement periods. *Int J Epidemiol* 2015; 1-7. doi:10.1093/ije/dyv320
7. 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
8. Greenland S, Robins JM: Conceptual problems in the identification and interpretation of attributable fractions. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 1185-1197
9. INAIL: Banca Dati Statistica. 2017. <http://bancadaticsa.inail.it>
10. 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
11. Morfeld P: Years of life lost due to exposure: causal concepts and empirical shortcomings. *Epidemiol Perspect Innov* 2004; 1-5. doi:10.1186/1742-5573-1-5
12. Novello S, Pinto C, Torri V, et al: The Third Italian Consensus Conference for malignant pleural mesothelioma: state of the art and recommendations. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.05.004>
13. 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
14. 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
15. Zocchetti C: Il mesotelioma e la anticipazione degli eventi. *Med Lav* 2015; 106: 431-446