

P. Crosignani¹, P. Amendola², R. Audisio¹, A. Scaburri¹

I confonditori e le confusioni: il riconoscimento del nesso causale e la identificazione delle vittime dei cancerogeni professionali

¹ Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori - Milano - U.O. Registro Tumori, Divisione di Epidemiologia

² Dipartimento di Medicina Preventiva Occupazionale e di Comunità - Università degli Studi di Pavia

RIASSUNTO. Il mancato riconoscimento di un caso di tumore come dovuto a cause professionali è spesso determinato dalla confusione tra l'esposizione ad altri determinanti a livello individuale e la valutazione dell'effetto a livello di gruppo di esposti. Si discute qui un approccio basato sulla valutazione del rischio attribuibile tra gli esposti e le ricadute di questa valutazione a livello individuale.

Parole chiave: causalità, rischio attribuibile, tumori professionali, confonditori.

ABSTRACT. *The recognition of occupational cancers is often hampered by the confusion between the individual determinants of the disease and the effect at the group level. Here we propose an approach based on the evaluation of the attributable risk at group level aimed to quantify the respective role of multiple causes, and the individual rebounds of it.*

Key words: *causes, attributable risk, occupational cancer, confounders.*

Premessa: i rischi relativi

Tra i lavoratori della centrale termoelettrica di X, di sesso maschile, in servizio al 1.1.1960 o successivamente assunti sino al 31.12.1969, ed osservati sino al 31.12.1985, si sono verificati 5 decessi per tumore polmonare. Amianto, idrocarburi aromatici policiclici, metalli pesanti (cromo nichel e berillio) sono le sostanze cancerogene per il polmone cui erano esposti i lavoratori.

In un campione di sesso maschile, uguale per composizione di età al gruppo degli operai della centrale, ma tratto da una popolazione non esposta professionalmente, nel medesimo periodo avremmo invece osservato 2,5 casi (1).

Questo osservazione può essere riportata dicendo che gli operai di X hanno un rischio relativo di morire per tumore del polmone pari a 2. Questo rischio relativo corrisponde al rapporto tra il numero di casi osservati (5) ed il numero di casi attesi (2,5) se la mortalità per tumore del polmone negli operai di X fosse stata uguale a quella della popolazione non esposta professionalmente utilizzata come riferimento. Tale rischio rappresenta il rapporto standardizzato (cioè rendendo uguali le due popolazioni per composizione per età) tra i tassi di mortalità per tumore del polmone degli addetti alla centrale di X e quello della popolazione presa come riferimento e considerata come non esposta a cancerogeni occupazionali.

Tutti i cinque operai morti per tumore del polmone erano fumatori, avevano svolto mansioni simili lavorando nello stesso periodo.

A partire dall'esempio appena descritto ci poniamo due domande:

- È stato il fumo o l'aver lavorato in centrale a provocare queste morti ?
- Se gli operai fumassero di più della popolazione di riferimento, potrebbe l'eccesso di morti per tumore del polmone tra gli operai essere spiegato solo dal fumo ?

Discussione

Il confonditore

Il fumo di sigaretta rappresenta la principale causa per il tumore del polmone. Studi accurati hanno stabilito che il rischio relativo per il tumore del polmone tra fumatori e

non fumatori è di 20 volte e che il 90% dei casi tumore polmonare è dovuto al fumo. In pratica, quasi tutti i casi di tumore del polmone che si verificano in una popolazione originano da fumatori (2).

Supponiamo che nella popolazione di riferimento di sesso maschile la percentuale di fumatori sia del 50%. Se tra gli operai della centrale la percentuale di fumatori fosse la stessa avremmo avuto, come abbiamo detto, 2,5 decessi per tumore del polmone. Possiamo schematizzare la situazione come in Fig. 1.

Perché una maggior presenza di fumatori possa essere una spiegazione dell'eccesso di tumori tra i lavoratori, avrebbe dovuto accadere che tutti gli operai della centrale fossero fumatori, contro il 50% della popolazione di riferimento. Solo ammettendo una differenza di fumatori così forte tra operai e popolazione di riferimento il fumo avrebbe potuto spiegare i 5 casi osservati rispetto ai 2,5 casi attesi.

Il confonditore confonde?

L'aver osservato quindi, che tutti i casi deceduti per tumore del polmone tra i lavoratori fossero anche fumatori, non ci dice niente sulla possibilità che l'eccesso sia in tutto od in parte dovuto al fumo. Anche nelle popolazioni non esposte professionalmente quasi tutti i casi sono fumatori. Nel caso degli operai della centrale, solo l'ipotesi che tutti i lavoratori della centrale fossero fumatori contro il 50% della popolazione di riferimento, avrebbe potuto spiegare l'eccesso osservato.

Nella relazione tra esposizioni professionali e rischio di tumore del polmone, il fumo di sigaretta è definito quasi sempre come "potenziale confonditore". Formalmente si definisce confonditore una esposizione che sia causale per la malattia in studio e sia associata in modo differente nelle differenti categorie di esposizione che si stanno studiando.

Se si verificano ambedue le condizioni, la stima del rischio associato alla esposizione di interesse (nel nostro caso le esposizioni legate al ciclo produttivo della centrale) potrebbe essere viziata in senso maggiore o minore a seconda di come il fattore fumo è presente nei due gruppi che si confrontano. Se ad esempio la percentuale di fumatori tra gli operai fosse inferiore a quella della popolazione di confronto i valori di rischio sarebbero sottostimati. È comunque raro che la differenza di fumo (o di altri fattori) tra due popolazioni, ad esempio una popolazione lavorativa e la popolazione generale, spesso utilizzata come popolazione di riferimento, sia molto forte e possa spiegare da sola un eccesso di rischio. Un recente lavoro (3) ha esaminato il ruolo del fumo come confonditore in molti studi epidemiologici realizzati in ambiente di lavoro. Il lavoro conclude che questo fattore non ha mai potuto spiegare i rischi trovati. Inoltre, quando, come nel nostro esempio, il rischio è superiore ad 1,5, è veramente difficile che la differenza nel consumo di sigarette possa spiegare il rischio osservato in quanto dovrebbe trattarsi di una differenza molto grande nelle abitudini di fumo tra i due gruppi che si confrontano. Se si sostiene che un rischio aumentato, ad esempio di tumore del polmone tra i lavoratori di una fabbrica, potrebbe essere dovuto all'effetto di un confonditore, ad esempio il fumo, si dovrebbe dimostrare che vi sia una differenza di fumo tra le due categorie che si confrontano, ad esempio i lavoratori e la popolazione generale, e che questa differenza sia così forte da spiegare il rischio trovato. Questo accade raramente, ma molto spesso il fumo od altri fattori come l'alimentazione, sono invocati come spiegazione alternativa di un rischio osservato. Anche qui si confonde la possibilità del tutto teorica che un rischio sia da attribuire ad altro, con la dimostrazione di questa possibilità. È facile intuire quanto ciò possa nuocere alla implementazione di misure di prevenzione.

Tutte queste considerazioni sono valide per i tumori di cui solo una parte dei casi che insorgono in una popolazione sia attribuibile alle esposizioni professionali e che riconoscano anche altri fattori causali, quali il tumore del polmone, della vescica o le leucemie. Mesoteliomi, angiosarcomi epatici e tumori delle fosse nasali insorgono quasi esclusivamente in esposti rispettivamente ad amianto, cloruro di vinile monomero, polveri di legno, cuoio e cromo. Questi tumori sono detti anche "ad alta frazione etiologica" in quanto la quota dei casi attribuibile a queste esposizioni è molto elevata. Per questi tumori, una volta accertata l'esposizione, l'attribuibilità a cause professionali è praticamente certa. Per i tumori ad alta frazione, inoltre, non sono conosciute altre cause oltre a quelle professionali.

I casi attribuibili

Sulla base del rischio di tumore della popolazione di riferimento, il numero di decessi nella coorte scelta come esempio avrebbe dovuto essere di 2.5. Ci sono quindi 2.5 casi in eccesso, che non si sarebbero

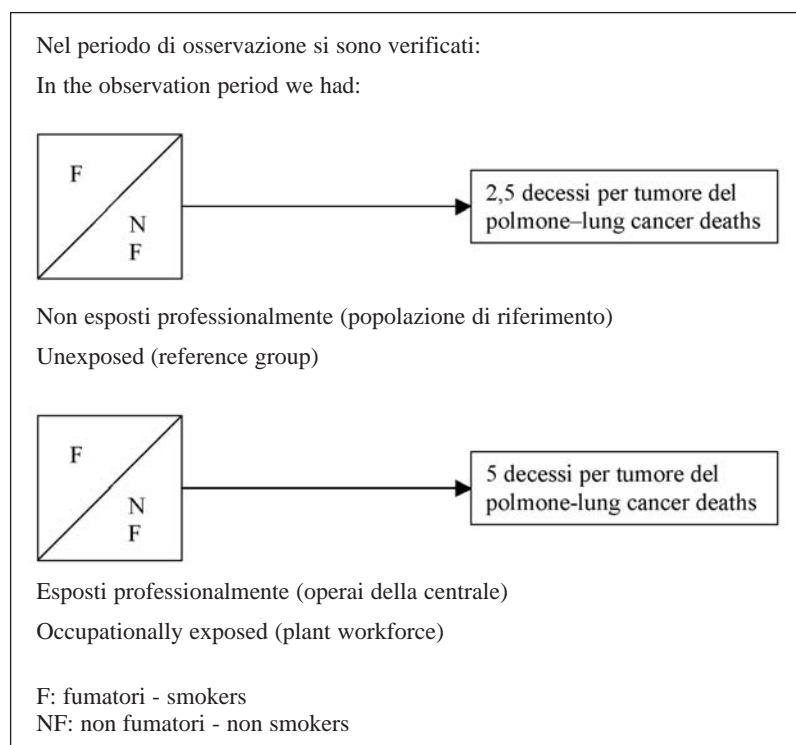


Figura 1.

verificati se quegli operai non fossero stati esposti a cancerogeni in ambiente di lavoro.

I casi in eccesso, detti anche casi attribuibili saranno

$$5 - 2.5 = 2.5$$

E la proporzione sul totale dei casi

$$2.5 / 5 = 0.5$$

Cioè il 50% delle morti per tumore del polmone è dovuta all'aver lavorato in centrale.

Questo risultato si sarebbe anche potuto ottenere applicando la formula del rischio attribuibile tra gli esposti che è in relazione al rischio relativo, pari a 2 per gli operai di X, mediante la formula:

$$Rae = (RR-1)/RR \quad (1)$$

Cioè

$$(2-1)/2 = 0.5$$

Nel caso dei lavoratori di X, poiché abbiamo supposto che fumino come la popolazione di riferimento, i tumori attribuibili al fumo saranno $5 \times (90\%) = 4.5$, pari alla quasi totalità dei casi osservati

Quindi nei lavoratori della centrale di X:

Se non ci fosse stata esposizione a cancerogeni, avremmo avuto 2.5 casi.

Se nessuno dei lavoratori avesse fumato, avremmo avuto $5 - 4.5 = 0.5$ casi.

Nella realtà, siccome metà dei lavoratori fumava ed erano tutti esposti professionalmente, abbiamo avuto 5 casi, di cui 2.5 attribuibili alle esposizioni a cancerogeni e 4.5 attribuibili al fumo. In termini di proporzioni abbiamo che il 50% dei casi è dovuto alle esposizioni professionali ed il 90% è dovuto al fumo.

È quindi privo di senso chiedersi se sia stato il fumo o le esposizioni professionali a determinare ciascun caso in-sorto tra i lavoratori. Considerando i casi attribuibili, abbiamo un sinergismo tra fumo ed esposizioni professionali in quanto né le sole esposizioni professionali né il solo fumo sono sufficienti a spiegare la totalità dei casi. Poiché tutti e 5 i casi erano sia fumatori sia esposti professionalmente, è impossibile stabilire chi non si sarebbe ammalato se non avesse lavorato in centrale. In termini di casi attribuibili, sia il fumo di sigaretta sia le esposizioni professionali sono state concause nel determinare l'eccesso dei casi osservati. L'effetto del fumo e delle esposizioni professionali si può quindi valutare solo sull'insieme dei lavoratori.

Ecco allora un'altra confusione: tentare di spiegare a livello individuale, considerando il fumo od anche le esposizioni professionali del singolo caso, un eccesso di rischio che può essere valutato solo in aggregato. Come abbiamo dimostrato, indipendentemente dalle abitudini individuali, il rischio determinato dalle esposizioni professionali grava sull'insieme dei lavoratori e solo su questo insieme deve essere valutato.

Il fumo, abbiamo visto, è il maggior determinante del tumore polmonare. Invocare però il fumo come causa dell'eccesso osservato è scorretto, in quanto solo una fortissima differenza nella proporzione di fumatori tra operai e popolazione di riferimento potrebbe spiegare l'eccesso osservato. Il constatare che tutti e cinque i casi sono fumatori, come abbiamo visto, non ci dice nulla sulla proporzio-

ne di fumatori tra gli operai e non ci consente di ritenere che il fumo sia l'unica causa sia dell'eccesso osservato, sia anche del tumore polmonare che ha colpito il singolo lavoratore. Riprendendo le considerazioni proposte da Chenchoway (4), anzi, il rischio attribuibile può costituire un indicatore della probabilità individuale. In questo caso, ciascuno dei 5 casi ha una probabilità del 50% di essere stato causato dalle esposizioni in centrale.

Per non confondersi: il nesso causale tra esposizione e danno

Dobbiamo quindi distinguere il piano del riconoscimento delle responsabilità di un danno alla salute, tipico ad esempio del processo penale, da quello del riconoscimento della causa professionale del singolo lavoratore. Nel primo caso, per i tumori a bassa frazione etiologica, la valutazione del nesso causale è possibile solo in aggregato, prescindendo dalla necessità di dare un nome ed un cognome alle vittime. Si potrebbe uscire così dall'impasse di identificare ciascuna delle vittime, richiesta spesso formulata nei processi dalle difese degli imputati; impasse che conduce sistematicamente ad assolvere qualsiasi imputato, visto che, per ciascun soggetto, è possibile che la malattia sia stata causata da altri fattori. Nel nostro caso esiste un eccesso di tumori del polmone e sono state riscontrate importanti esposizioni a cancerogeni polmonari nell'ambiente di lavoro. Questo dovrebbe essere sufficiente per attribuire l'eccesso di 2,5 casi al lavoro in centrale. Abbiamo infatti già mostrato come il fumo di sigaretta potrebbe spiegare questo eccesso solo nell'ipotesi che la proporzione di fumatori tra gli operai della centrale fosse estremamente più elevata rispetto alla popolazione di confronto. È altresì a questo punto privo di senso chiedersi se l'eccesso sia "statisticamente significativo". La conoscenza della esistenza di importanti esposizioni a cancerogeni polmonari costituisce di per sé una evidenza a priori e non vi è ulteriore bisogno, in questo caso, della prova statistica.

Per non confondersi: stimare la probabilità individuale delle esposizioni professionali come causa

La valutazione del rischio attribuibile, ricavabile facilmente dal rischio relativo, può invece essere opportuna nella valutazione del rischio individuale. Nel nostro esempio, ciascun caso di tumore polmonare ha la probabilità del 50% di essere stato causato dalle esposizioni lavorative. E questo indipendentemente dal fatto che fosse fumatore o meno. Non è sempre necessario effettuare studi epidemiologici per valutare il rischio attribuibile. In molte situazioni potrebbe essere sufficiente utilizzare le stime di rischio relativo riportate da studi epidemiologici di realtà simili, oppure stimare il rischio relativo a partire dalla quantificazione delle esposizioni mediante le relazioni dose-risposta disponibili in letteratura.

Se dovessimo valutare se un caso di tumore del polmone sia o meno stato determinato dalle esposizioni professionali, è solo di queste che ci dovremo occupare, prescindendo dal fumo individuale. Dovremmo invece chiederci se, per quel singolo caso, vi siano state esposizioni comparabili con quelle che hanno determinato il danno osservato su un insieme di lavoratori, ovvero riportato in let-

teratura scientifica. Se ad esempio si trattasse di un magazziniere che non ha mai messo piede nell'impianto e che maneggiava solo materiali non nocivi, potremo escludere che si tratti di un caso di origine professionale, mentre se si tratta di un operaio che ha subito le stesse condizioni di lavoro che hanno determinato il rischio osservato, potrà serenamente essere attribuito alle esposizioni lavorative. Nella nostra coorte di lavoratori sappiamo di attribuire correttamente alle esposizioni lavorative solo una certa quota dei casi, nel nostro esempio pari al 50%.

Non è questa la sede né sta a noi però esprimere un parere su ciò che sia a questo punto più giusto: risarcire per intero tutte le vittime sapendo che una metà di esse non ha diritto al risarcimento, oppure di risarcirle secondo la quota della probabilità individuale. A completamento di quanto affermato, aggiungiamo che il riconoscimento della causa individuale non può prescindere dal tenere presente altre caratteristiche dei tumori umani, quali la latenza, la dipendenza dalla dose cumulativa ed il fatto che, per alcuni tipi di neoplasia, al pari delle esposizioni molto recenti, anche quelle molto remote possono essere meno rilevanti (5). Una accurata anamnesi professionale ed un'appropriatezza di diagnosi delle evidenze disponibili in letteratura rappresentano gli strumenti ottimali per l'identificazione dei casi attribuibili alle esposizioni professionali.

Conclusioni

Vi sono numerosi comparti produttivi per i quali l'evidenza di rischio cancerogeno è ben documentata nella letteratura scientifica e sono note le condizioni di esposizione che hanno determinato i rischi osservati. In questo caso, di fronte ad un caso di tumore che abbia svolto la propria attività all'interno di questi comparti e che sia stato esposto ai cancerogeni presenti in quel comparto, non è necessariamente rilevante per il riconoscimento della sua patologia come di origine professionale andare a ricercare altre esposizioni individuali, per primo il fumo di sigaretta, se i lavori scientifici che hanno evidenziato i rischi in campo lavorativo hanno già tenuto conto dei confonditori. Per questo riconoscimento dovrebbe essere necessario e sufficiente dimostrare, anche per via anamnestica, che sia stato esposto alle condizioni di lavoro che sono caratteristiche

del settore ove ha lavorato e che hanno determinato i rischi riportati dalla letteratura scientifica.

La letteratura scientifica è sempre molto conservativa nel riconoscere e nel valutare l'entità di un danno. Il terrore di pubblicare studi "falsi positivi", di riconoscere cioè associazioni che non ci sono è sempre molto più forte del timore dei "falsi negativi" cioè di affermare che non vi è evidenza di rischio nella popolazione osservata. Inoltre, quasi sempre come popolazione di riferimento viene utilizzata la popolazione generale, che è sicuramente meno sana di una popolazione lavorativa che viene selezionata in base al buono stato di salute al momento della assunzione e che per rimanere al lavoro deve rimanere sana. Questo processo di selezione, chiamato anche "effetto lavoratore sano", fa sì che solo eccessi molto forti di rischio possano essere messi in evidenza. Molti studi sono inoltre sponsorizzati dalle aziende produttrici, ed in molti casi i risultati negativi sono dovuti a metodologie scorrette (5). Quello che evidenzia la letteratura scientifica è solo la "punta dell'iceberg" di un danno molto maggiore dovuto alle esposizioni lavorative. Anche per questi motivi, il riconoscere come professionale qualche caso in più, a nostro avviso, rappresenta comunque una compensazione di una generale sottostima dei rischi.

Bibliografia

- 1) Cammarano G, Crosignani P, Berrino F, Berra G. Cancer mortality among workers in a thermoelectric power plant. *Scand J Work Environ Health*, 1984 Aug; 10(4): 259-61.
- 2) IARC Monographs on the evaluation of Carcinogenic risk to humans, Tobacco Smoking Volume 83, International Agency for Research on Cancer Publications, Lyon, France.
- 3) Blair A, Stewart J, Lubin J, Forastiere F. Methodological issues regarding confounding and exposure misclassification in epidemiological studies of occupational exposures. *American journal of industrial medicine*, 2007, 50: 199-207.
- 4) Chechoway D, Pierce N. *Research Methods in Occupational Epidemiology*, 1982, pag 318-20; 325-26.
- 5) Magnani C, Ferrante D, Barone-Adesi F, Bertolotti M, Todesco A, Mirabelli D, Terracini B. Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study of Italian asbestos cement workers. *Occupational and Environmental Medicine* 2007; 65: 164-170.
- 6) Gennaro V, Tomatis L. Business bias: how epidemiologic studies may underestimate or fail to detect increased risks of cancer and other diseases. *Int J Occup Environ Health* 2005; 11(4): 356-9.

Richiesta estratti: Dott. Paolo Crosignani, Fondazione IRCCS Istituto dei Tumori, Via Venezian, 1 I-20133 Milano, Tel: 02.2390.2501/2502, Fax: 02.2390.2762, e-mail: occam@istitutotumori.mi.it