

## **METODOLOGIA DELL'EPIDEMIOLOGIA OCCUPAZIONALE**

P. Cocco

## La valutazione retrospettiva delle esposizioni in epidemiologia occupazionale: principi e metodi

Università di Cagliari, Dipartimento di Sanità Pubblica, Sezione di Medicina del Lavoro, Asse didattico della Facoltà di Medicina, Monserrato (Cagliari)

**RIASSUNTO.** *Introduzione.* Le storie lavorative raccolte in occasione di studi caso-controllo comprendono nella maggioranza dei casi una varietà di condizioni espositive in assenza di dati ambientali, ponendo seri ostacoli alla valutazione retrospettiva delle esposizioni occupazionali. *Metodi.* Utilizzerò degli esempi tratti dallo studio caso-controllo EPILYMPH sull'eziologia dei linfomi per delineare principi e metodi della valutazione retrospettiva delle esposizioni occupazionali. *Risultati.* La valutazione delle esposizioni consiste nella determinazione di alcuni indicatori, quali la frequenza e l'intensità di esposizione, e di un indicatore di probabilità di esposizione, che esprime la valutazione dell'igienista industriale sulla affidabilità del proprio giudizio. L'esame dell'ipotesi nulla secondo prospettive multiple permette di elevare la capacità di inferenza: nella valutazione del rischio di CLL in relazione all'esposizione ad ossido di etilene, mentre i trends secondo i singoli indicatori di esposizione erano tutti al limite della significatività statistica, il calcolo del test di Fisher per la valutazione combinata di probabilità multiple fornì un valore di  $p$  pari a 0.003. Assumendo la valutazione degli igienisti industriali quale *gold standard*, la specificità di una matrice mansione-esposizione per esposizione occupazionale a benzene è risultata pari al 93%, e la sua sensibilità pari al 40%, con un valore predittivo positivo del 71% e negativo del 77%. *Conclusioni.* Qualora possano essere esclusi fattori di distorsione, assumendo per reale l'associazione tra esposizione e malattia, la valutazione retrospettiva delle esposizioni può solo sottostimare il rischio relativo vero. Le dimensioni della sottostima dipendono dalla frequenza dell'esposizione esaminata.

**ABSTRACT.** *RETROSPECTIVE EXPOSURE ASSESSMENT IN OCCUPATIONAL EPIDEMIOLOGY: PRINCIPLES AND METHODS.* *Introduction.* Occupational histories in case-control studies typically include a variety of past exposure circumstances and no monitoring data, posing serious challenges to the retrospective assessment of occupational exposures. *Methods.* I will use examples from the EPILYMPH case-control study on lymphoma risk to introduce principles and methods of retrospective assessment of occupational exposures. *Results.* Exposure assessment consists in several indicators, such as frequency and intensity of exposure, as well as a confidence score, expressing the occupational expert own judgement on the reliability of the assessment itself. Testing the null hypothesis from multiple perspectives allows boosting inference: while trends by the individual exposure indicators were all of borderline statistical significance, testing the association between CLL risk and exposure to ethylene oxide

### Introduzione

Negli studi caso-controllo di popolazione, la grande varietà di posti di lavoro e delle circostanze di esposizione, e la rarità, o più spesso l'inesistenza, di dati di monitoraggio ambientale, soprattutto in ambienti di lavoro di piccole dimensioni, costituiscono maggiori difficoltà per la valutazione del rischio associato ad esposizioni lavorative. Nel tentativo di superare tali difficoltà, sono state sviluppate tecniche di valutazione retrospettiva delle esposizioni professionali. Principi e metodi di tali tecniche saranno illustrati mediante alcuni esempi, tratti dallo studio multicentrico caso-controllo Europeo EPILYMPH.

### Materiali e Metodi

Nello studio multicentrico caso-controllo Europeo EPILYMPH sull'eziologia dei linfomi, per ognuno dei partecipanti è stata raccolta la storia lavorativa completa; negli addetti ad attività lavorative potenzialmente comportanti esposizioni di interesse specifico ai fini dello studio, sono state inoltre raccolte ulteriori dettagliate informazioni mediante 14 questionari specifici (*job modules*). Nell'elaborazione delle loro stime, gli igienisti industriali, o altri esperti in materia di esposizioni professionali, ricorrono all'esame di banche dati, ove disponibili, di pubblicazioni specifiche, e, in assenza di qualsiasi informazione, all'individuazione di *benchmarks* di riferimento e della loro esperienza professionale, sfruttando tutte le informazioni estraibili dai questionari. Sulla base di queste informazioni sono costruiti alcuni indicatori semi-quantitativi di esposizione, quali frequenza ed intensità, ed un indicatore del livello di affidabilità della valutazione, espressione del giudizio dello stesso valutatore (probabilità) (1). Frequenza ed intensità di esposizione sono categorizzate in una scala a quattro livelli (0 = assenza di esposizione; 1 = esposizione bassa; 2 = esposizione media; 3 = esposizione elevata), utilizzando quali limiti tra le categorie di frequenza l'1-5%, 6-30%, e 31% ed oltre dell'orario lavorativo, e, per l'intensità di esposizione, il riferimento ai TLV ACGIH: inferiore al 50% del TLV, 51-150%, del TLV, o maggiore del 150%, rispetto al TLV. In mancanza di dati, il livello di intensità di esposizione in

*with the Fisher's test for combined testing of multiple probabilities yielded a p-value of 0.003. Using the occupational expert assessment as the gold standard, the specificity of a priori job-exposure matrix for benzene was 93%, and its sensitivity 40%, with a positive and negative predictive values ranging 71-77%.*

**Conclusion.** *Once bias can be excluded, assuming a true association between exposure and disease, retrospective exposure assessment only under estimates the true risk, which size also depends on frequency of the exposure itself.*

**Key words:** *exposure assessment, occupational epidemiology, case-control studies.*

una data mansione, viene riferito ad altre mansioni lavorative, assimilabili a quella considerata (*benchmark*) per le quali sono disponibili in letteratura dati di monitoraggio ambientale. Questi indicatori possono essere combinati con la durata di esposizione per costruire uno score di esposizione cumulativa, secondo la formula:

$$C_i = \sum (y_j * f_j / 3)^{x_j}$$

nella quale,

C = score di esposizione cumulativa

i = i-esimo partecipante allo studio;

j = j-esimo periodo nella storia lavorativa dell'i-esimo soggetto;

y = durata di esposizione (in anni);

f = categoria di frequenza di esposizione;

x = categoria di intensità di esposizione.

A scopo esemplificativo, sono qui presentati i risultati ottenuti nella valutazione del rischio di sottotipi di linfoma associato all'esposizione ad ossido di etilene ed a benzene, e viene valutata la validità delle matrici mansione-esposizione costruite *a priori* in riferimento alle stime elaborate da esperti igienisti industriali.

## Risultati

Nello studio EPILYMPH, il rischio di leucemia linfatica cronica (LLC) ha mostrato *trends* dose-correlati, vicini al limite della significatività statistica, in relazione alla frequenza, intensità, durata e probabilità di esposizione ad ossido di etilene (2). La possibilità di inferenza è

certamente maggiore se lo stesso risultato viene ottenuto partendo da diverse angolature, che permettono, peraltro, una valutazione multidimensionale dell'ipotesi nulla. A tale scopo, è di particolare interesse l'applicazione del metodo di Fisher per la valutazione combinata di probabilità multiple, che fornisce un valore  $\chi^2$  con 2 k gradi di libertà, dove k corrisponde al numero di test combinati. In questo caso, la probabilità associata all'ipotesi nulla è risultata pari a 0.003 (tabella I) (2).

I valori semi-quantitativi attribuiti ai vari indicatori di esposizione devono essere interpretati come indicativi di distribuzioni logaritmiche, riproducendo così la distribuzione empirica dei valori di esposizione rilevabili nelle banche dati disponibili. Algoritmi di calcolo dell'esposizione cumulativa, che tengono conto di questo principio, consentono una discriminazione ottimale tra le varie categorie di esposizione ai fini dell'analisi epidemiologica.

In assenza del contributo di esperti igienisti industriali, le matrici mansione-esposizione *a priori* costituiscono un utile strumento esplorativo, i cui risultati necessitano di ulteriore approfondimento. Utilizzando le stime di esposizione a benzene da parte degli igienisti industriali come *gold standard*, la specificità di una matrice mansione-esposizione a benzene, basata sui codici NACE a 4 cifre, ed i codici ISCO a 5 cifre, è stata calcolata pari al 93%, e la sua sensibilità pari al 40%. I valori predittivo positivo e negativo hanno oscillato tra 71 e 77%.

## Conclusioni

Allo stato attuale, la misclassificazione dell'esposizione negli studi caso-controllo è da considerarsi inevitabile. Tuttavia, nel caso che non esista alcuna relazione tra esposizione e malattia e possano essere esclusi fattori di distorsione fortemente associati all'esposizione in esame, non considerati come confondenti nel disegno dello studio, è improbabile che il ricorso a queste tecniche di valutazione retrospettiva delle esposizioni professionali possa generare risultati falsamente positivi. Al contrario, qualora l'associazione tra esposizione e malattia sia reale, la misclassificazione dell'esposizione può solo generare una sottostima del rischio relativo vero. L'entità di tale sottostima varia in funzione della frequenza di esposizione (3).

**Tabella I. Rischio di LLC associate a quattro indicatori di esposizione ad ossido di etilene, considerati tra loro indipendenti**

	Non esposti		bassa		medio-alta		p per il trend
	Ca/Co	OR ic 95%	Ca/Co	OR ic 95%	Ca/Co	OR ic 95%	
Frequenza	406/2436	1.0 -	4/23	1.3 0.4-3.8	3/4	6.2 1.3-29	0,028
Intensità	406/2436	1.0 -	3/19	1.4 0.4-4.8	4/8	2.9 0.9-10	0,051
Durata	406/2436	1.0 -	3/16	1.4 0.4-4.9	4/8	2.8 0.9-9.1	0,048
Probabilità	406/2436	1.0 -	2/12	1.2 0.2-5.4	5/15	2.7 0.9-7.8	0,045
Fisher test per la valutazione combinata di probabilità multiple $\chi^2 = -2 (\log_e 0,045 + \log_e 0,028 + \log_e 0,051 + \log_e 0,048) = 25.38$							0,003

---

**Bibliografia**

- 1) Gomez MR, Cocco P, Dosemeci M, Stewart PA. Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons: job exposure matrix. *Am J Ind Med* 1994; 26: 171-83.
- 2) Kiran S, Cocco P, 't Mannetje A, Satta G, D'Andrea I, Becker N, *et al.* Occupational exposure to ethylene oxide and risk of lymphoma. *Epidemiology* 2010 (in press).
- 3) Dosemeci M, Wacholder S, Lubin JH. Does nondifferential misclassification of exposure always bias a true effect toward the null value? *Am J Epidemiol* 1990; 132: 746-8.

**Richiesta estratti:** *Pierluigi Cocco - Università di Cagliari, Dipartimento di Sanità Pubblica, Sezione di Medicina del Lavoro, Asse didattico della Facoltà di Medicina, SS 554 km 4.500, 09042 Monserrato (Cagliari), Italy - Tel. +39 070 6754438, Fax +39 070 6754728, E-mail: coccop@medicina.unica.it*