

Report n.23

**Problemi connessi con la disomogeneità
dei gruppi sottoposti a sorveglianza
statistico-epidemiologica**

Maria Francesca Romano*, Marco Marchi**

* Dipartimento di Statistica e Matematica applicata all'Economia - Università di Pisa

** Dipartimento di Sanità Pubblica e Biostatistica - Università di Pisa

La stesura dei par.1-2-3 è stata curata da M.F.Romano e quella dei par.4- 5-6-7 da M.Marchi, nell'ambito di un'impostazione unitaria del lavoro nel suo complesso.

1. Premessa

Nel lavoro di Khoury e Holtzman (1987) relativo ai sistemi di monitoraggio delle malformazioni congenite viene posto sul tappeto il problema della scarsa efficienza dimostrata finora da tali sistemi di sorveglianza per l'individuazione di situazioni di "fuori controllo"* dovute all'introduzione di un nuovo fattore di rischio teratogeno.

Vengono anche indicati i parametri necessari per la valutazione della situazione, e cioè:

- 1) la proporzione h di popolazione esposta al teratogeno durante il periodo embrionale critico;
- 2) la proporzione f di soggetti suscettibili che possono essere affetti dal teratogeno;
- 3) la forza R del teratogeno (Rischio Relativo** specifico per i soli soggetti esposti e suscettibili);
- 4) la prevalenza p di base della malformazione congenita in studio;
- 5) la numerosità N della popolazione sotto controllo.

Il Rischio Relativo generico R' , riferito a tutta la popolazione, può essere espresso come media aritmetica ponderata tra Rischi Relativi specifici (RR unitario per la frazione di non esposti e non suscettibili, e $RR=R$, forza del teratogeno, per la frazione di esposti-suscettibili $f \cdot h$, supposta nota l'indipendenza tra i due fenomeni):

$$R' = 1 \cdot (1 - f \cdot h) + R (f \cdot h)$$

$$R' = 1 + f \cdot h (R - 1) \quad (1)$$

Ne viene come conseguenza una possibile spiegazione del perchè gli attuali programmi di sorveglianza si siano rivelati in grado di individuare solo dei teratogeni molto potenti (del tipo del talidomide) mentre è verosimile che passino sotto silenzio fattori di rischio più moderati.

* Le situazioni di "fuori controllo" sono quelle per le quali un aumento nel numero di malformazioni osservate viene ritenuto non imputabile ad oscillazioni casuali.

** Il Rischio Relativo viene definito come rapporto tra due probabilità condizionate, ovvero, nel caso specifico, come rapporto tra prevalenza alla nascita di malformazioni, data l'esposizione al fattore di rischio, e la prevalenza alla nascita di malformazioni, data la non esposizione al fattore di rischio.

$$RR = P(M|E) / P(M|NE)$$

Il Rischio Relativo è quindi pari all'unità quando l'esposizione al fattore di rischio non altera la probabilità di una malformazione. Diventa maggiore dell'unità nel caso contrario.

2. Potenza del sistema di monitoring e rischi minimi evidenziabili

Già in un precedente lavoro di Holtzman e Khoury (1986) era stata riportata una tabella che esprimeva il legame esistente tra la dimensione numerica del registro di nascita, la prevalenza di base della malformazione ed il rapporto minimo (tra numero critico di casi osservati e numero di casi attesi) necessario per segnalare un allarme. La tabella originaria (riportata nella parte A) fornisce però una indicazione fuorviante in quanto assimila tale rapporto minimo tra osservati ed attesi al Rischio Relativo minimo evidenziabile, mentre a diversi livelli di potenza ($1-\beta$) tali rischi variano in corrispondenza di uno stesso valore di rapporto minimo (che risulta numericamente vicino ma non coincidente con il valore di RR minimo evidenziabile per $(1-\beta)=0.80$). I valori esatti sono riportati nella parte B.

TABELLA 1: Confronto tra rapporto minimo osservati/attesi e Rischio Relativo minimo evidenziabile per numero di nati e frequenza della malformazione

A (da Holtzman e Khoury,1986)					B. (nostre elaborazioni)			
Numero di nascite	frequenza di malformazioni	numero atteso di casi	numero critico di casi	rapporto minimo osservati e attesi	Rischio Relativo minimo evidenziabile			
					(1- β) 0.80	(1- β) 0.90	(1- β) 0.95	(1- β) 0.99
10000	.00001	.1	3	30.0	29.91	38.81	47.25	66.00
	.0001	1.0	6	6.0	5.52	6.69	7.75	10.00
	.001	10.0	20	2.0	1.92	2.13	2.31	2.67
25000	.00001	0.25	3	12.0	12.00	15.56	19.00	27.00
	.0001	2.5	8	3.2	3.16	3.71	4.20	5.20
	.001	25.0	39	1.6	1.55	1.66	1.76	1.96
50000	.00001	0.5	5	10.0	8.56	10.62	12.62	17.00
	.0001	5.0	13	2.6	2.51	2.84	3.14	3.75
	.001	50.0	70	1.4	1.39	1.47	1.53	1.66
75000	.00001	0.75	5	6.7	5.71	7.08	8.42	11.33
	.0001	7.5	16	2.1	2.10	2.37	2.60	3.05
	.001	75.0	100	1.3	1.32	1.38	1.43	1.53

Ci sembra quindi essenziale, prima di procedere oltre, di mettere a disposizione una tabella (Tab.A in Appendice) che ai diversi livelli di potenza e per una serie praticamente esaustiva di valori di Rischio Relativo fornisce i valori attesi corrispondenti, lasciando al ricercatore il compito di risalire alla numerosità N della popolazione da tenere sotto sorveglianza in base al legame:

$$\text{Attesi} = N p \quad (2)$$

con p=prevalenza della malformazione in condizioni di normalità.

Per la costruzione della tabella A è stata usata la distribuzione di Poisson fino ai valori attesi ≤ 130 e l'approssimazione con la distribuzione normale per il valori > 130 .

3. Rischi Relativi specifici e Rischi Relativi generici

In base alla formula (1) è possibile esprimere il Rischio Relativo specifico R in funzione del Rischio Relativo generico R' (e viceversa): va osservato come il prodotto f*h possa assumere uguale valore (con conseguenze analoghe sul legame tra R e R') in corrispondenza di coppie di f e di h diverse tra loro.

Nelle tabelle seguenti verrà fatto quindi riferimento soltanto al prodotto f*h (indicato con il simbolo %), che rappresenta la quota di esposti-suscettibili: tali tabelle (la 2 partendo da valori di R e la 3 partendo da valori di R') forniranno, per $\alpha=0.05$ unilaterale e $(1-\beta)=0.80$, il numero di casi attesi ed il corrispondente numero critico di casi osservati, per i diversi valori di R ed R' legati tra loro dalle differenti quote di soggetti esposti-suscettibili. Come detto prima, dal numero di casi attesi sarà quindi possibile risalire alla necessaria dimensione campionaria in funzione della prevalenza della condizione oggetto di indagine.

TABELLA 2 Casi attesi e numero critico di casi per diversi valori di R' a partire da ipotetici valori di R ($\alpha=0.05$ unilaterale e $(1-\beta)=0.80$), a differenti livelli di % di esposti-suscettibili.

% di esposti suscettibili	R=5			R=10			R=25		
	R'	numero di casi attesi	numero critico di casi	R'	numero di casi attesi	numero critico di casi	R'	numero di casi attesi	numero critico di casi
0.002	1.008	160000	160658	1.018	37500	37819	1.048	5200	5319
0.005	1.020	30000	30285	1.045	6100	6228	1.120	870	919
0.010	1.040	7100	7239	1.090	1600	1666	1.240	120	139
0.020	1.080	2000	2074	1.180	415	449	1.480	34.5	45
0.050	1.200	340	370	1.450	40	52	2.200	7.2	13
0.100	1.400	49	62	1.900	11.8	19	3.400	2.33	6
0.500	3.000	3.45	8	5.500	1.0	4	13.00	0.23	2
1.000	5.000	1.10	4	10.00	0.43	3	25.00	0.14	2

% di esposti suscettibili	R=50			R=100			R=150		
	R'	numero di casi attesi	numero critico di casi	R'	numero di casi attesi	numero critico di casi	R'	numero di casi attesi	numero critico di casi
0.002	1.098	1350	1410	1.198	349	380	1.298	81	97
0.005	1.245	117	136	1.495	33.1	44	1.745	16	24
0.010	1.490	33.5	44	1.990	9.65	16	2.490	5.1	10
0.020	1.980	9.7	16	2.980	3.40	8	3.980	1.7	5
0.050	3.450	2.3	6	5.950	0.91	4	8.450	0.2	2
0.100	5.900	0.93	4	10.90	0.39	3	15.90	0.11	2
0.500	25.50	0.13	2	50.50	0.059	2	75.50	0.0215	1
1.000	50.00	0.06	1	100.0	0.015	1	150.0	0.0105	1

TABELLA 3 Casi attesi e numero critico di casi per diversi valori di R a partire da ipotetici valori di R' ($\alpha=0.05$ unilaterale e $(1-\beta)=0.80$), a differenti livelli di % di esposti-suscettibili.

% di esposti suscettibili	R'=1.05			R'=1.10			R'=1.2		
	R	numero di casi attesi	numero critico di casi	R	numero di casi attesi	numero critico di casi	R	numero di casi attesi	numero critico di casi
0.002	26	0.11	2	51	0.0315	1	101	0.016	1
0.005	11	0.39	3	21	0.14	2	41	0.073	2
0.010	6	0.72	3	11	0.39	3	21	0.14	2
0.020	3.5	1.92	5	6	0.72	3	11	0.39	3
0.050	2.0	9.6	16	3	3.4	8	5	1.1	4
0.100	1.5	31.5	42	2	9.6	16	3	3.4	8
0.500	1.1	1300	1359	1.2	340	370	1.4	49	62
1.000	1.05	4650	4762	1.1	1300	1359	1.2	340	370

% esposti suscettibili	R'=1.5			R'=2.0		
	R	numero di casi attesi	numero critico di casi	R	numero di casi attesi	numero critico di casi
0.002	251	/	/	501	/	/
0.005	101	0.0160	1	201	/	/
0.010	51	0.0315	1	101	0.0160	1
0.020	26	0.11	2	51	0.0315	1
0.050	11	0.39	3	21	0.14	2
0.100	6	0.72	3	11	0.39	3
0.500	2	9.6	16	3	3.4	8
1.000	1.5	31.5	42	2	9.6	16

4. Esempio

Volendo esemplificare quanto è stato esposto in precedenza, nella Tab.4 sono riportati tre esempi di reali teratogeni, ovvero il talidomide, l'acido valprolico e l'acido retinoico. Per ciascuno è indicata la malformazione specifica indotta nonché la frequenza π_0 di base della stessa nella popolazione generale: si va dal 2.4 ‰ della riduzione degli arti, all'1 ‰ della spina bifida al 7‰ della retinopatia. Studi successivi alla scoperta di ciascun teratogeno hanno permesso di determinare approssimativamente quale fosse la "forza" (espressa come Rischio Relativo specifico) del teratogeno nel gruppo di donne esposte ad esso nel periodo embrionale critico.

E' stata anche indicata la proporzione di esposti al rischio data dalla frequenza su tutte le gravidanze di quelle in cui è stimato che il teratogeno fu usato.

Sulla base di quanto esposto in precedenza si può quindi procedere al calcolo del Rischio Relativo generico riferito all'intera popolazione (che moltiplicato per π_0 indica il nuovo livello di frequenza della malformazione in oggetto).

A titolo indicativo è riportato quindi anche il numero di nascite necessarie per dare un allarme ove i dati fossero analizzati mediante un test Osservati/Attesi con $\alpha=0.05$ unilaterale e $(1-\beta)=0.80$, nonché il tempo necessario per l'individuazione della situazione di fuori controllo (per un registro con 25000 nascite all'anno).

Tabella 4 Esempi di fattori di rischio specifico per sottogruppi di popolazione

Fattore di rischio	Talidomide	Acido valprolico	Acido retinoico
Difetto congenito	Riduzione arti	Spina bifida	Retinopatia
π_0	0.0024	0.001	0.007
Rischio Relativo specifico R	175	20	25
P(% esposti a rischio)	0.02	<0.001	<0.001
Rischio Relativo generico R'	4.48	1.02	1.024
$\pi_0 * R'$	0.01075	0.00102	0.007168
n minimo di nascite	1000	>1000000	>1000000
tempo necessario per dare l'allarme (con 25000 nascite all'anno)	2 settimane	> 40 anni	> 40 anni

5. Rischio Relativo minimo evidenziabile nel sottogruppo di esposti-suscettibili

Per far risaltare il legame tra R ed \bar{R} in Tabella 5 sono riportati, per diversi valori attesi totali (riferiti al gruppo complessivo) e per differenti livelli di quote di esposti-suscettibili, il valore del Rischio Relativo minimo evidenziabile a livello di sottogruppo di esposti-suscettibili.

Accanto a ciascun R è indicato il corrispondente \bar{R} , ottenuto estrapolando a livello generale il fuori controllo evidenziato a livello del particolare sottogruppo, nella ipotesi che la rimanente parte del gruppo non sia interessata dal fattore di rischio (e quindi permanga per loro un Rischio Relativo uguale ad 1); tenendo cioè sotto controllo il sottogruppo degli esposti-suscettibili il superamento del livello di R (con la corrispondente segnalazione di allarme per α e β predefiniti) equivale al superamento del corrispondente valore di \bar{R} per l'intero gruppo. Il fatto di mettere sotto sorveglianza il gruppo complessivo (sempre per α e β predefiniti) consentirebbe invece di evidenziare soltanto dei Rischi Relativi pari (o maggiori) al valore di \bar{R} abbinato alla quota di esposti-suscettibili pari a 1 (ed in tal caso R ed \bar{R} coincidono).

Ad esempio, a 50 casi attesi totali, con una % di esposti-suscettibili di 0.002, corrispondono 0.10 casi attesi nel sottogruppo di esposti-suscettibili che permettono di dare l'allarme per un R (Rischio Relativo specifico) pari a 29.91. Ove si verifici tale situazione, i casi attesi nel gruppo specifico sarebbero $0.100 \cdot 29.91 = 2.991$ che sommati a 49.9 casi attesi (rimasti invariati) nella restante parte del gruppo conducono a 52.891 casi attesi totali, pari ad un rapporto $\bar{R} = 52.891/50 = 1.06$, valore approssimato di Rischio evidenziabile a livello di gruppo complessivo.

In conclusione quindi l'analisi del sottogruppo specifico, se questo è l'unico interessato al fattore di rischio, risulta sempre preferibile a quella del gruppo complessivo (e tanto più preferibile quanto più ridotta è la quota di esposti-suscettibili) a causa di un possibile effetto di diluizione.

Occorre inoltre osservare come l'attenzione rivolta al sottogruppo specifico comporti anche una maggiore facilità nella definizione di ipotesi interpretative, nonché nella messa in piedi di indagini di approfondimento che potranno essere ricollegate a quella che è stata l'ipotesi a priori che ha fatto scattare tale attenzione particolare.

TABELLA 5 Valori di Rischio Relativo minimo evidenziabile nel sottogruppo di esposti-suscetibili e corrispondenti valori approssimati di \bar{R}' per ipotetici valori di attesi nel gruppo totale ($\alpha=0.05$ unilaterale e $(1-\beta)=0.80$)

% di esposti suscetibili	casi attesi totali=0.5				casi attesi totali=1				casi attesi totali=2			
	num casi attesi	num crit casi	R	\bar{R}'	num casi attesi	num crit casi	R	\bar{R}'	num casi attesi	num crit casi	R	\bar{R}'
0.002	0.001	1	1611	4.22	0.002	1	805.69	2.61	0.004	1	403.34	1.81
0.005	0.003	1	644.75	4.22	0.005	1	322.87	2.61	0.010	1	161.16	1.80
0.010	0.005	1	322.87	4.22	0.010	1	161.16	2.60	0.020	1	80.69	1.80
0.020	0.010	1	161.16	4.20	0.020	1	80.69	2.59	0.040	1	40.26	1.78
0.050	0.025	1	64.44	4.17	0.050	1	32.25	2.56	0.100	2	29.91	2.44
0.100	0.050	1	32.25	4.12	0.100	2	29.91	3.89	0.200	2	14.98	2.40
0.500	0.250	2	12.00	6.50	0.500	3	8.56	4.78	1.000	4	5.52	3.26
1.000	0.50	3	8.56	8.56	1.000	4	5.52	5.52	2.000	6	3.95	3.95

% di esposti suscetibili	casi attesi totali=3				casi attesi totali=5				casi attesi totali=10			
	num casi attesi	num crit casi	R	\bar{R}'	num casi attesi	num crit casi	R	\bar{R}'	num casi attesi	num crit casi	R	\bar{R}'
0.002	0.006	1	267.93	1.53	0.010	1	161.16	1.32	0.020	1	80.69	1.16
0.005	0.015	1	107.25	1.53	0.025	1	64.44	1.32	0.050	1	32.25	1.16
0.010	0.030	1	53.60	1.53	0.050	1	32.25	1.31	0.100	2	29.81	1.29
0.020	0.060	2	49.96	1.98	0.100	2	29.91	1.58	0.200	2	14.98	1.28
0.050	0.150	2	19.96	1.95	0.250	2	12.00	1.55	0.500	3	8.56	1.38
0.100	0.300	2	9.98	1.90	0.500	3	8.56	1.76	1.000	4	5.52	1.45
0.500	1.500	5	4.48	2.74	2.500	6	3.16	2.08	5.000	10	2.51	1.75
1.000	3.000	7	3.03	3.03	5.000	10	2.51	2.51	10.000	16	1.92	1.92

% di esposti suscetibili	casi attesi totali=15				casi attesi totali=25				casi attesi totali=50			
	num casi attesi	num crit casi	R	\bar{R}'	num casi attesi	num crit casi	R	\bar{R}'	num casi attesi	num crit casi	R	\bar{R}'
0.002	0.030	1	53.60	1.10	0.050	1	32.25	1.06	0.100	2	29.91	1.06
0.005	0.075	2	39.96	1.19	0.125	2	24.00	1.11	0.250	2	12.00	1.05
0.010	0.150	2	19.96	1.19	0.250	2	12.00	1.11	0.500	3	8.56	1.08
0.020	0.300	2	9.98	1.18	0.500	3	8.56	1.15	1.000	4	5.52	1.09
0.050	0.750	3	5.71	1.23	1.250	4	4.41	1.17	2.500	6	3.16	1.11
0.100	1.500	5	4.48	1.35	2.500	6	3.16	1.22	5.000	10	2.51	1.15
0.500	7.500	13	2.12	1.56	12.50	20	1.89	1.44	25.00	34	1.55	1.28
1.000	15.00	23	1.79	1.79	25.00	34	1.55	1.55	50.00	63	1.39	1.39

6. Incrementi di rischio differenziati per sottogruppi

Finora si ipotizzava che l'incremento di Rischio Relativo si concentrasse tutto nel sottogruppo di esposti-suscettibili mentre per il sottogruppo rimanente il Rischio Relativo R" si mantenesse uguale ad 1.

Facendo riferimento alla formula per ottenere il valore di Rischio Relativo generico R' come media aritmetica ponderata, usando come pesi le quote di esposti-suscettibili:

$$R' = 1 + \% (R-1) + (1-\%) (R''-1)$$

Il Rischio Relativo R" riferibile al sottogruppo rimanente (anche per valori diversi da 1) può quindi essere calcolato come:

$$R'' = (R' - \%R) / (1 - \%)$$

Ci si può chiedere allora quale Rischio Relativo R" in questo secondo sottogruppo sarebbe stato sufficiente a rendere di nuovo preferibile (come più potente) il test sull'intero gruppo piuttosto che concentrarsi, come visto in precedenza, solo sui più esposti e più suscettibili.

Dai risultati espressi nella Tabella 6 è possibile evidenziare quali valori di R" (o maggiori) fanno sì che ove l'effetto non si concentri solo nei soggetti del sottogruppo più esposto e suscettibile, ma si ripercuota (anche se in misura più ridotta) sui rimanenti, ritorni ad essere preferibile mantenere sotto sorveglianza il gruppo complessivo.

Tabella 6 Valori di R", R' e R in corrispondenza di valori ipotetici di casi attesi nel gruppo totale ($\alpha=0.05$ unilaterale e $(1-\beta)=0.80$).

% di esposti suscettibili	casi attesi=0.5		casi attesi=1.0		casi attesi=2.0		casi attesi=5.0	
	R=8.56		R=5.52		R=3.95		R=2.51	
	R'	R''	R'	R''	R'	R''	R'	R''
0.002	1611.0	5.35	805.69	3.92	403.34	3.15	161.16	2.19
0.005	644.75	5.36	322.87	3.93	161.16	3.16	64.44	2.20
0.010	322.87	5.39	161.16	3.95	80.69	3.17	32.25	2.22
0.025	128.50	5.48	64.44	4.01	32.25	3.22	24.00	1.96
0.125	48.00	2.93	24.00	2.88	12.00	2.80	6.85	1.89
0.250	24.00	3.41	12.00	3.36	8.56	2.41	4.41	1.88
0.500	12.00	5.12	8.56	2.48	5.52	2.38	3.16	1.86
1.000	8.56	/	5.52	/	3.95	/	2.51	/

% di esposti suscettibili	casi attesi=10		casi attesi=15		casi attesi=25		casi attesi=50	
	R=1.92		R=1.79		R=1.55		R=1.39	
	R'	R''	R'	R''	R'	R''	R'	R''
0.002	80.69	1.76	53.60	1.69	32.25	1.49	29.91	1.33
0.005	32.25	1.77	39.96	1.60	24.00	1.44	12.00	1.34
0.010	29.81	1.64	19.96	1.61	12.00	1.44	8.56	1.32
0.025	12.00	1.66	11.42	1.54	6.85	1.41	4.41	1.31
0.125	4.41	1.52	3.58	1.53	2.91	1.36	2.36	1.25
0.250	3.16	1.51	2.73	1.48	2.37	1.28	1.89	1.22
0.500	2.51	1.33	2.12	1.46	1.89	1.21	1.55	1.23
1.000	1.92	/	1.79	/	1.55	/	1.39	/

7. Esposizione e suscettibilità dicotomiche versus esposizione e suscettibilità policotomiche.

Si è finora discusso il caso di una situazione dicotomica sia per l'esposizione che per la suscettibilità: è evidente la ipersemplificazione implicita in tutto ciò, in quanto non è realistico pensare che esistano sempre e soltanto risposte dicotomiche tutto/nulla.

Se si esclude quindi l'esistenza di un unico valore soglia di esposizione (vedere a questo proposito anche tutta la problematica in tema di fattori di rischio cancerogeno esposta in Doll e Peto, 1986) che permetta di discriminare senza ambiguità gli esposti dai non esposti, l'esposizione, esprimibile teoricamente come un continuum tra il valore 0 (assenza di esposizione) ed il valore 1, potrà e dovrà essere espressa almeno in un certo numero di classi.

Lo stesso procedimento dovrà essere effettuato anche per la suscettibilità all'effetto negativo di un fattore, che risulterà sicuramente influenzata da fattori ambientali, inclusa la nutrizione e la contemporanea esposizione ad altri agenti negativi, nonché da differenze genetiche (cfr. Manchester et al., 1984 e Strickler et al., 1985, per fattori di rischio determinati geneticamente).

Volendo generalizzare quanto esposto in precedenza a più sottogruppi, ciascuno caratterizzato da un differente livello dell'esposizione combinata con la suscettibilità, si arriva ad un valore di Rischio Relativo generico R'' , riferito a tutta la popolazione, sulla base dei Rischi Relativi specifici e delle quote di esposti-suscettibili nei diversi sottogruppi.

Nella Tabella 7 vengono riportati i simboli utilizzati per ricostruire la situazione ipotizzata di più sottogruppi interessati da diversi livelli di esposizione e di suscettibilità, con i rispettivi valori di Rischio Relativo.

Tabella 7

livelli di esposizione	proporzione di esposti	I livello di suscettibilità h_1	II livello di suscettibilità h_2	non suscettibili h_3
I livello di esposizione	f_1	R_{11}	R_{12}	$R_{13}=1$
I livello di esposizione	f_2	R_{21}	R_{22}	$R_{23}=1$
I livello di esposizione	f_3	R_{31}	R_{32}	$R_{33}=1$

Indicando con p' la prevalenza attesa in presenza di Rischio:

$$p' = h_1 p [1 + f_1 (R_{11} - 1) + f_2 (R_{21} - 1)] + h_2 p [1 + f_1 (R_{12} - 1) + f_2 (R_{22} - 1)] + p(1 - h_1 - h_2)$$

$$p' = h_1 p f_1 (R_{11} - 1) + h_1 p f_2 (R_{21} - 1) + h_2 p f_1 (R_{12} - 1) + h_2 p f_2 (R_{22} - 1) + p$$

$$p' = p[1 + f_1 h_1 (R_{11} - 1) + f_2 h_1 (R_{21} - 1) + f_1 h_2 (R_{12} - 1) + f_2 h_2 (R_{22} - 1)] \quad (3)$$

$$p'/p = R'' = 1 + f_1 h_1 (R_{11} - 1) + f_2 h_1 (R_{21} - 1) + f_1 h_2 (R_{12} - 1) + f_2 h_2 (R_{22} - 1)$$

A scopo illustrativo, si immagini di avere diversi sottogruppi a differenti livelli di esposizione/suscettibilità, a partire dagli attesi per il gruppo complessivo ($N_p=10$) :

Tabella 8

	%	R	attesi	num.crit.*	R min.evid.
livello I-I di esposizione/suscettibilità	0.02	30	0.2	2	14.98
livello I-II di esposizione/suscettibilità	0.05	3	0.5	3	8.56
livello II-I di esposizione/suscettibilità	0.08	1.5	0.8	3	5.35
livello II-II di esposizione/suscettibilità	0.10	1.2	1.0	4	5.52
non esposizione e/o non suscettibili	0.75	1.0	7.5	13	2.12
gruppo complessivo		$R''=1.74$	10.0	16	1.92

Per l'evidenziazione di tale fattore di rischio si rileva come l'osservazione del gruppo complessivo torni ad essere più "produttiva" rispetto all'esame del singolo sottogruppo dei più esposti-suscettibili.

* per $\alpha=0.05$ e $\beta=0.80$

8. Conclusioni

Il problema rappresentato dalla disomogeneità del gruppo posto sotto sorveglianza in relazione alla sua esposizione e alla sua suscettibilità è stato affrontato generalizzando le considerazioni precedentemente svolte da Holtzman e Khoury (1986 e 1987).

In particolare l'attenzione è stata rivolta alla possibile scelta tra il sottoporre a sorveglianza statistico-epidemiologica un sottogruppo specifico oppure l'intero gruppo di popolazione valutando gli elementi pro e contro.

Circa l'esistenza di una soglia (unica e predeterminata) che discrimini i positivi dai negativi riguardo l'esposizione e/o la suscettibilità a fattori di rischio teratogeno riprendendo quanto emerso di recente sulla letteratura (e rimandando anche alla discussione in merito ai meccanismi di azione dei cancerogeni), si è proposta una soluzione che permette la generalizzazione a più classi di esposizione e/o suscettibilità delle formulazioni precedentemente pubblicate.

Tutto ciò nel tentativo di avvicinare il modello, che appare troppo riduttivo e schematico, alla complessità dei meccanismi reali che stanno alla base di fenomeni complessi ed in gran parte ancora inesplorati come quello della teratogenesi (Stein et al., 1986).

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Doll R., Peto R. (1983), *Le cause del cancro*, Il Pensiero Scientifico Editore, ed. italiana.

Holtzman M.A., Khoury M.J. (1986), Monitoring for congenital malformations, *Annual Review of Public Health*, 7, 237-266.

Khoury M.J., Holtzman M.A. (1987), On the ability of birth defects monitoring to detect new teratogens, *American Journal of Epidemiology*, 126, 1, 136-143.

Manchester D., Jacoby E. (1984), Decreased placental monooxygenase activities associated with birth defects, *Teratology*, 30, 31-37.

Manchester D. et al. (1984), Maternal smoking increases xenobiotic metabolism in placenta but not umbilical vein endothelium, *Pediatr. Res.*, 18, 1071-75.

Stein Z. et al. (1986), *Guidelines for reproductive studies in exposed human population*, March of Dimes Birth Defects Foundation, New York.

Strickler S., et al. (1985), Genetic predisposition to phenytoin-induced birth defects, *Lancet*, 2, 746-749.

TABELLA A Rischio Relativo con i corrispondenti valori di casi attesi e numero critico di casi per $\alpha=0.05$ unilaterale a diversi livelli di potenza $(1-\beta)$

R	$(1-\beta)=0.50$		$(1-\beta)=0.80$		$(1-\beta)=0.90$		$(1-\beta)=0.95$		$(1-\beta)=0.99$	
	casi attesi	numero critico	casi attesi	numero critico	casi attesi	numero critico	casi attesi	numero critico	casi attesi	numero critico
1.002	880000	881543	/	/	/	/	/	/	/	/
1.005	180000	180698	430000	431079	580000	581353	730000	731405	880000	881543
1.010	49500	49866	120000	120570	160000	160658	200000	200736	300000	300901
1.015	25500	25763	58500	58898	80000	80465	103000	103528	150000	150637
1.020	13100	13288	30000	30285	42000	42337	49500	49866	77500	77958
1.025	8700	8853	19700	19931	27500	27773	35000	35308	51000	51371
1.030	6300	6431	13700	13893	19000	19227	24000	24255	34500	34806
1.040	3750	3851	7100	7239	10700	10870	14000	14195	20000	20233
1.050	2200	2277	4650	4762	7100	7239	8900	9055	13100	13288
1.060	1600	1666	3450	3547	5200	5319	6300	6431	8900	9055
1.070	1300	1359	2600	2684	3600	3699	4650	4762	7000	7138
1.080	890	939	2000	2074	2800	2887	3600	3699	5200	5319
1.090	700	744	1600	1666	2200	2277	2800	2887	4300	4408
1.100	560	599	1300	1359	1800	1870	2200	2277	3300	3394
1.150	260	287	580	620	800	847	1010	1062	1500	1564
1.200	73	88	340	370	470	506	600	640	860	908
1.250	50.5	63	115	134	315	344	380	412	560	599
1.300	39	51	81	97	112	131	280	308	400	433
1.350	27.5	37	60	74	87	104	105	123	295	323
1.400	21.9	31	49	62	64	78	82	98	120	139
1.450	17	25	40	52	52	65	68	83	100	118
1.500	13.5	21	31.5	42	43.1	55	54	67	80	96
1.600	9.8	16	22.5	32	31	41	41	53	58	72
1.700	8.6	15	17.5	26	23.5	33	30	40	44.5	57
1.800	7.1	13	14.9	23	20	29	24	33	35	46
1.900	5.6	11	11.8	19	16	24	19	27	29	39
2.000	3.8	8	9.6	16	12.5	20	15.7	23	24	33
2.200	3.49	8	7.2	13	9.1	15	12.1	19	17.5	26
2.400	1.95	5	5.7	11	7.4	13	9.6	16	13.5	21
2.600	1.8	5	4.5	9	6.3	12	7.5	13	11.5	18
2.800	1.7	5	3.65	8	5.1	10	6.5	12	9.3	16
3.000	1.55	5	3.4	8	4.4	9	5.6	11	8	14
3.500	0.75	3	1.92	5	3.25	7	3.8	8	5.14	10
4.000	0.67	3	1.7	5	2.3	6	2.98	7	4.3	9
4.500	0.62	3	1.23	4	2.05	6	2.35	6	3.56	8
5.000	0.54	3	1.1	4	1.6	5	2.1	6	2.9	7
5.500	0.49	3	1.0	4	1.45	5	1.7	5	2.41	6
6.000	0.45	3	0.72	3	1.1	4	1.28	4	1.95	5
7.000	0.23	2	0.61	3	0.95	4	1.1	4	1.7	5
8.000	0.20	2	0.54	3	0.65	3	1.0	4	1.25	4
9.000	0.20	2	0.47	3	0.57	3	0.7	3	1.12	4
10.00	0.165	2	0.43	3	0.52	3	0.62	3	1.0	4
11.00	0.150	2	0.39	3	0.47	3	0.57	3	0.91	3
12.00	0.145	2	0.25	2	0.46	3	0.52	3	0.70	3
13.00	0.140	2	0.23	2	0.40	3	0.50	3	0.65	3
14.00	0.130	2	0.21	2	0.29	2	0.45	3	0.60	3
15.00	0.110	2	0.20	2	0.26	2	0.31	2	0.55	3
20.00	0.084	2	0.15	2	0.19	2	0.24	2	0.42	3
25.00	0.067	2	0.14	2	0.15	2	0.19	2	0.24	2
30.00	0.023	1	0.10	2	0.13	2	0.16	2	0.22	2
40.00	0.0175	1	0.075	2	0.097	2	0.13	2	0.16	2
50.00	0.0140	1	0.060	2	0.080	2	0.095	2	0.15	2
60.00	0.0115	1	0.027	1	0.065	2	0.079	2	0.12	2
70.00	/	/	0.023	1	0.033	1	0.068	2	0.094	2
80.00	/	/	0.020	1	0.029	1	0.059	2	0.082	2
90.00	/	/	0.018	1	0.0255	1	0.033	1	0.051	1
100.0	/	/	0.015	1	0.0250	1	0.030	1	0.045	1
150.0	/	/	0.0105	1	0.0155	1	0.020	1	0.030	1
200.0	/	/	/	/	0.0115	1	0.015	1	0.0255	1