



# GIORNATE DI STUDIO SU: RADIAZIONI E TIROIDE

19-20 APRILE 2012  
ROMA, Via del Commercio, 13

**Aspetti medico-legali:  
La probabilità di causa**

**G. Trenta**

# LA CAUSA

*Quell'antecedente di interesse e valore giuridici, dal quale dipende (in concorso di altri fattori o no) l'avverarsi della modificazione peggiorativa della persona, pure essa di rilevanza giuridica (C. Gerin)*

# CAUSALITÀ E DIRITTO

- **Causalità generale** (L'agente è in grado di produrre il tipo di lesione in questione)
- **Causalità specifica** (La particolare lesione nel caso specifico risulta in effetti dovuta all'esposizione a quell'agente)
- **Nota:** ci sono le incertezze e i confondimenti (eredità, ambiente, abitudini voluttuarie,...)

# IL PROCESSO LOGICO

La noxa è “statisticamente” associata alla malattia?



No (Es: LLC)

Si

Attendibilità

La noxa è “causalmente” associata alla malattia?



No (Es: tempi)

Si

Plausibilità biologica (non  
ci sono attuali indicazioni contrarie)

La causalità è probabile ?

Probabile (ci sono indicazioni  
favorevoli)

Si, ma quanto?

Causalità  
non  
dimostrata

# I DETERMINANTI

**Fattori che incrementano la  
probabilità dell'evento  
(oncogeno)**

**Triade epidemiologica:  
ospite-agente-ambiente**



# LE RIVALSE

- **Ius suum exsequi** (INAIL PC)
- **Negligentia in protegendo?** (datore lavoro PC)
- **Negligentia in tuendo?** (medico di radioprotezione PC?)
- **Negligentia in operando?** (diagnostica e terapia metabolica: giustificazione, PC)

# OBIETTIVI GIURIDICI

La valutazione causale in merito alla noxa radiogena può riguardare:

- ❑ Finalità assicurativa
- ❑ Finalità civile/penale verso datore lavoro e/o medico di radioprotezione
- ❑ Finalità civile/penale verso diagnosta
- ❑ Finalità civile/penale verso terapeuta

# CRITERI VALUTATIVI del nesso causale

- Non esclusione equivale ad ammissione
- Sistema presuntivo (Presunzione d'origine)
- Sistema dimostrativo (Sentenza Corte Cost. n.179 18/2/88)
- Sistema misto (Sentenza Corte Cost. n.206 25/2/88)
- PC

# MEDICINA BASATA SULL'EVIDENZA

Si fonda su due pilastri:

- **Solida evidenza scientifica**

*insieme di osservazioni, scoperte o conclusioni statisticamente ed epidemiologicamente validi, statisticamente significativi, riproducibili e che hanno superato una revisione tra pari (peer review).*

- **Solida evidenza medica**

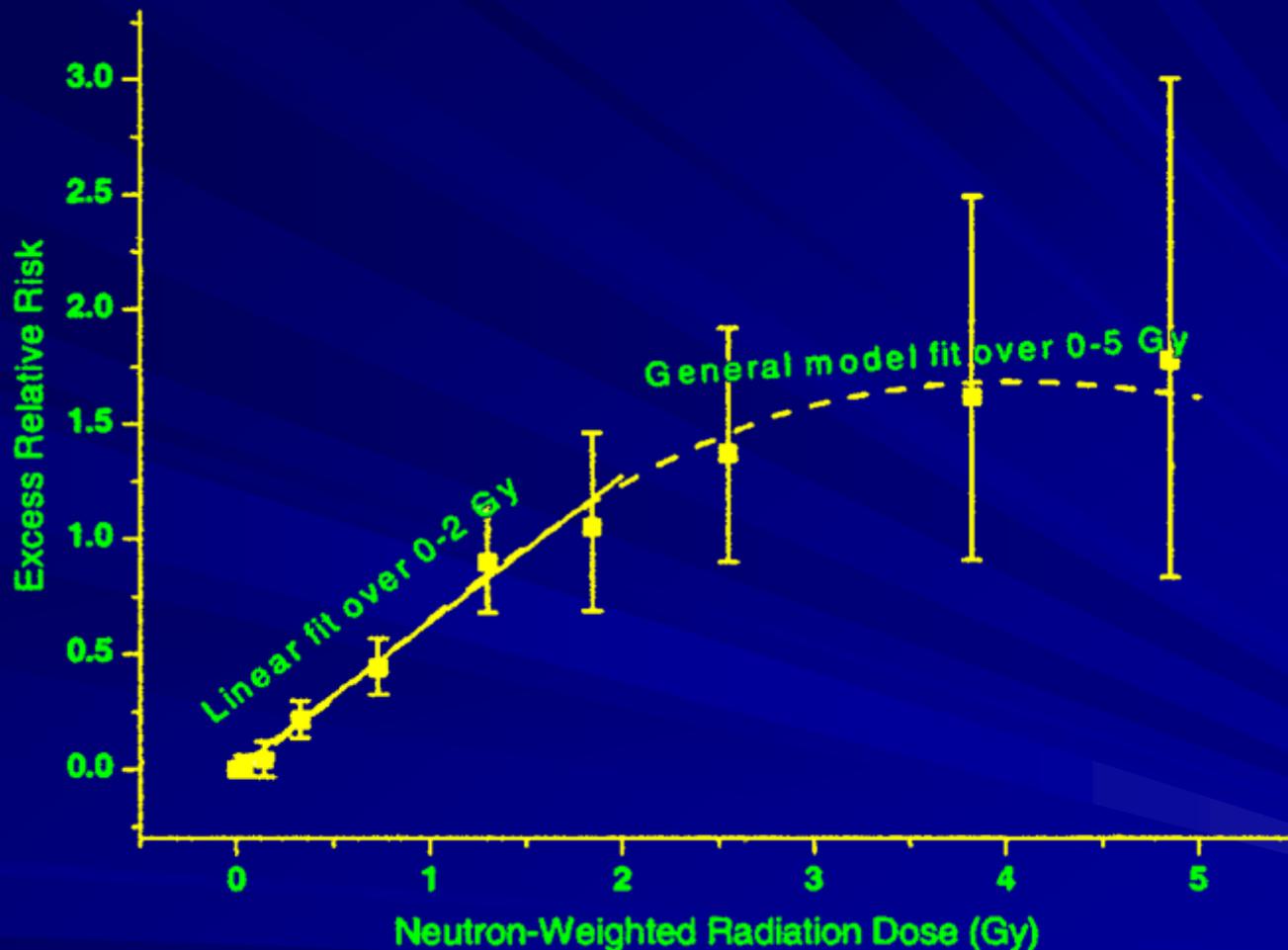
*insieme di osservazioni, scoperte o conclusioni coerenti con le correnti conoscenze mediche e talmente ragionevoli e logiche da costituire la base della gestione di una situazione medica.*

# EFFETTI STOCASTICI

## Caratteristiche

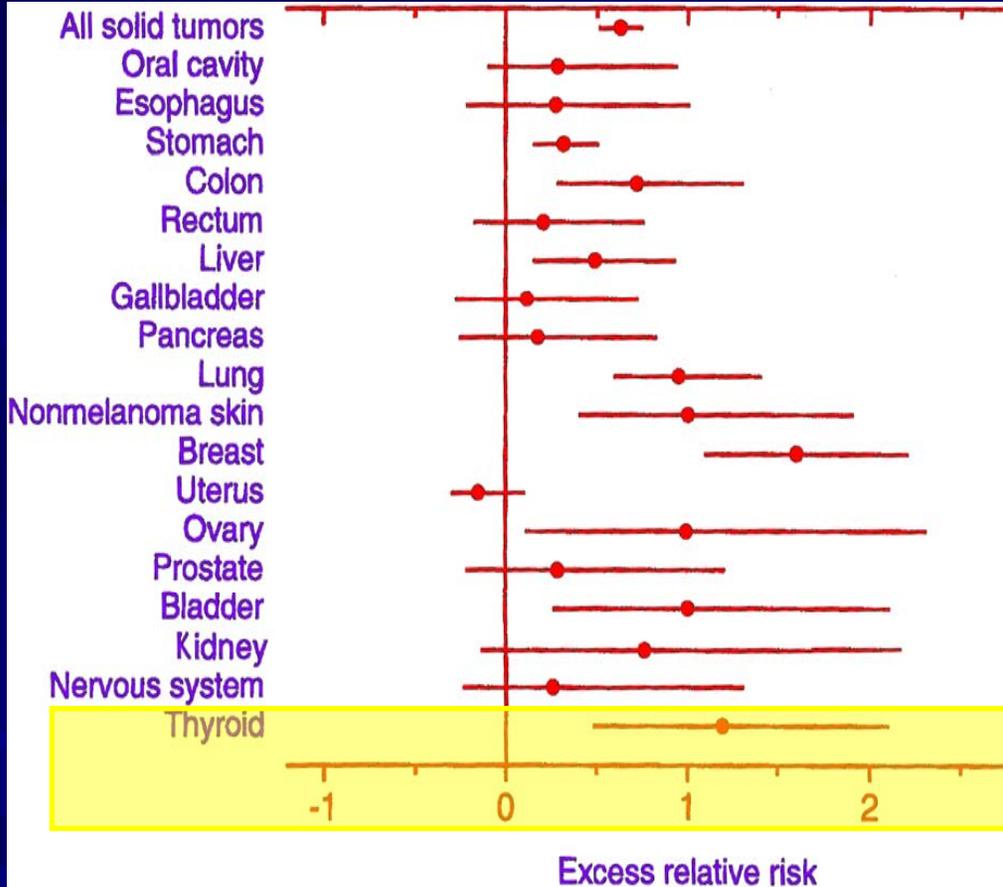
- **Aspecificità**
- **Correlazione dose-probabilità**
- **Latenza lunga**
- **Casualità**
- **Assenza di soglia (ipotesi)**

# MODELLO GENERALE DOSE-RISPOSTA



$$ERR(D) = \alpha D \cdot (1 + \beta D) \cdot \text{Exp}(-\gamma D - \delta D^2)$$

# L'ECCESO D'INCIDENZA



Cancer Site or Organ System	ERR <sub>1Sv</sub>
Total solid tumors	0.63 (0.52, 0.74) <sup>c</sup>
Oral cavity and pharynx	0.29 (-0.09, 0.93)
Digestive system	0.38 (0.25, 0.52)
Esophagus	0.28 (-0.21, 1.0)
Stomach	0.32 (0.16, 0.50)
Colon	0.72 (0.29, 1.3)
Rectum	0.21 (-0.17, 0.75)
Liver	0.49 (0.16, 0.92)
Gallbladder	0.12 (-0.27, 0.72)
Pancreas	0.18 (-0.25, 0.82)
Respiratory system	0.80 (0.50, 1.2)
Trachea, bronchus, and lung	0.95 (0.60, 1.4)
Nonmelanoma skin	1.0 (0.41, 1.9)
Female breast	1.6 (1.1, 2.2)
Uterus	-0.15 (-0.29, 0.10)
Ovary	0.99 (0.12, 2.3)
Prostate	0.29 (-0.21, 1.2)
Urinary organs and kidney	1.2 (0.62, 2.1)
Urinary bladder	1.0 (0.27, 2.1)
Kidney	0.71 (-0.11, 2.2)
Nervous system	0.26 (-0.23, 1.3)
Thyroid	1.2 (0.48, 2.1)

**BEIR VII con  
aggiunta del rene**

# RISCHIO RELATIVO

Risultato ottenuto dal rapporto di parametri sanitari negativi (mortalità, morbosità,...) relativi a 2 popolazioni “raffrontabili”, attraverso valutazioni statistico-epidemiologiche .

$$RR = \frac{T_O}{T_E}$$

$T_O$  = tasso (o rischio assoluto) osservato nella popolazione in studio

$T_E$  = tasso (o rischio assoluto) atteso nella popolazione di “controllo”

# ECCESSO DI RISCHIO RELATIVO

**Scostamento del *rischio relativo*  
(RR) dall'unita'.**

$$R = RR - 1$$

# TASSO D'INCIDENZA

$$\lambda(a,e,d,s,p) = \lambda(a,e,s,p) \cdot [1 + \beta_s \cdot D \cdot e^{-0,83 \cdot (e-30)}]$$

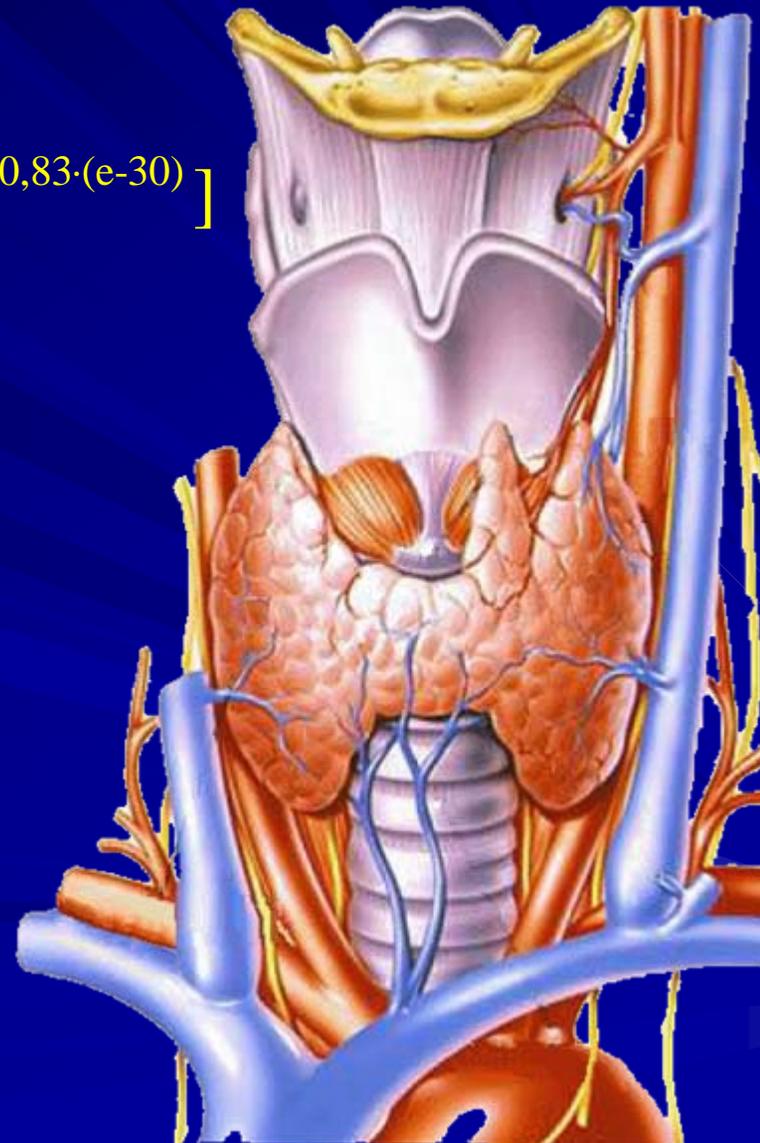
*a = età alla diagnosi*

*e = età all'esposizione*

*D = dose (Sv)*

*s = sesso*

*$\beta_s = 0,53$  (maschi)  $1,05$  (femmine)*



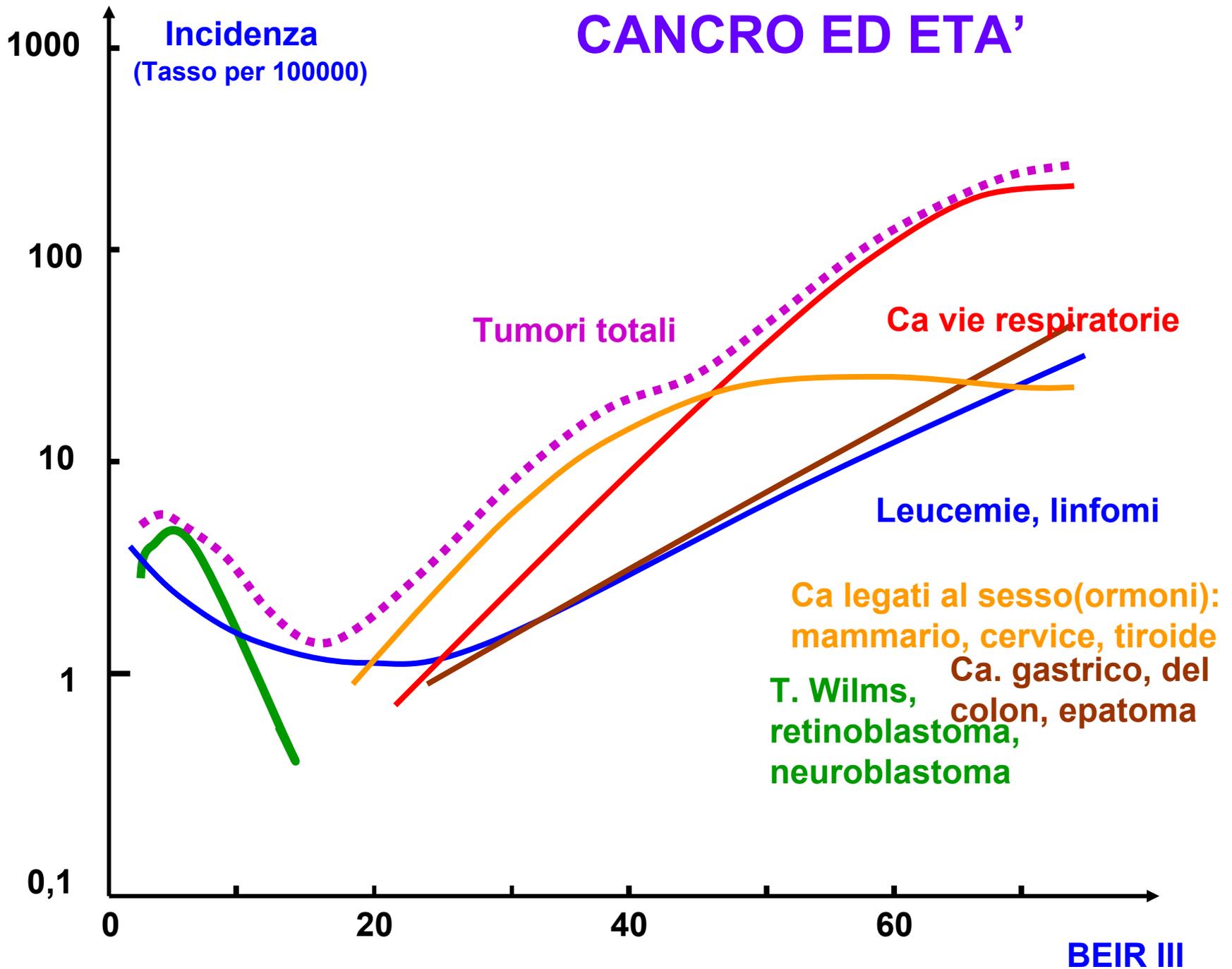
# RADIAZIONI E Ca. TIROIDEO

Come per il ca. mammario, il rischio di ca tiroideo è descritto bene da una funzione dose-risposta lineare e mostra anche una grande dipendenza dall'età all'esposizione. Mentre il rapporto **ERR/Sv per gli esposti in età infantile è elevato** (9,5 per persone esposte sotto i 10 anni e 3,0 per gli esposti tra 10 e 19 anni), c'è scarsa evidenza della risposta con la dose negli esposti in età adulta. Ancorché molte altre coorti forniscano dati sul rischio di tumore alla tiroide per esposizione esterna nei bambini, la coorte del LSS è la sola coorte che fornisce molte informazioni per il tumore alla tiroide per esposizione esterna negli adulti.

(BEIR VII)

Non si parla più della **riduzione di 1/3** dell'efficacia oncogena della contaminazione interna da radioiodio rispetto all'esposizione esterna (proposto dal NCRP Report 80).

# CANCRO ED ETA'



# PARAMETRI CONNESSI CON LA PROBABILITA'

- **Dose**
- **Sede oncologica**
- **Oncotipo**
- **Sesso**
- **Età all'esposizione**
- **Tempo trascorso fino alla diagnosi (o all'exitus)**
- **Abitudini di vita (fumo)**
- **Popolazione di appartenenza**
- .....

P.C.  
PROBABILITY OF CAUSATION

*Valutazione numerica della  
verosimiglianza dell'ipotesi causale*

# DEFINIZIONE

*Rischio da radiazioni*

P.C. = -----

*Rischio da radiazioni + Rischio "naturale"*

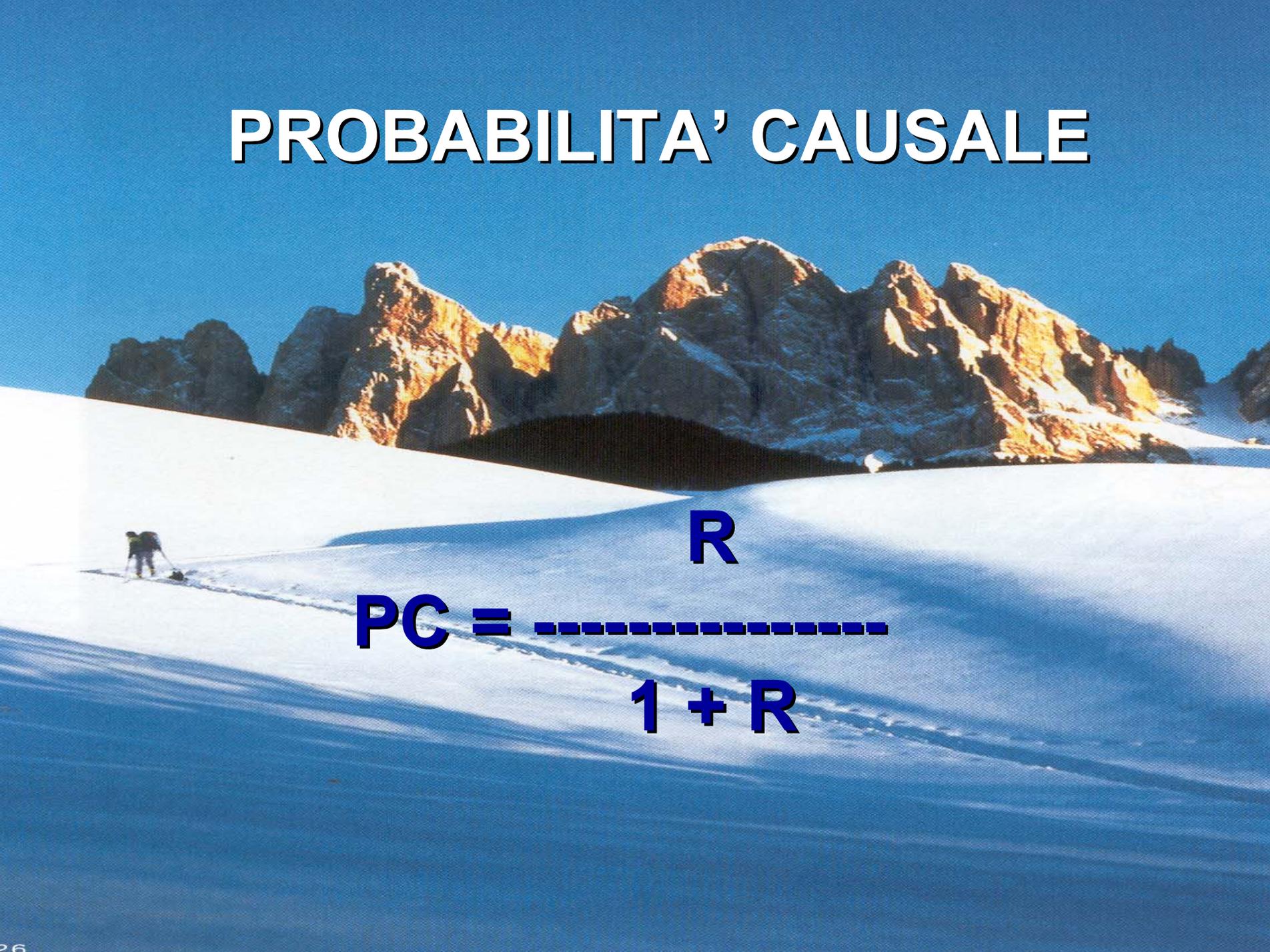
# ECCESSO DI RISCHIO RELATIVO

*Rischio da radiazioni*

**R** = -----

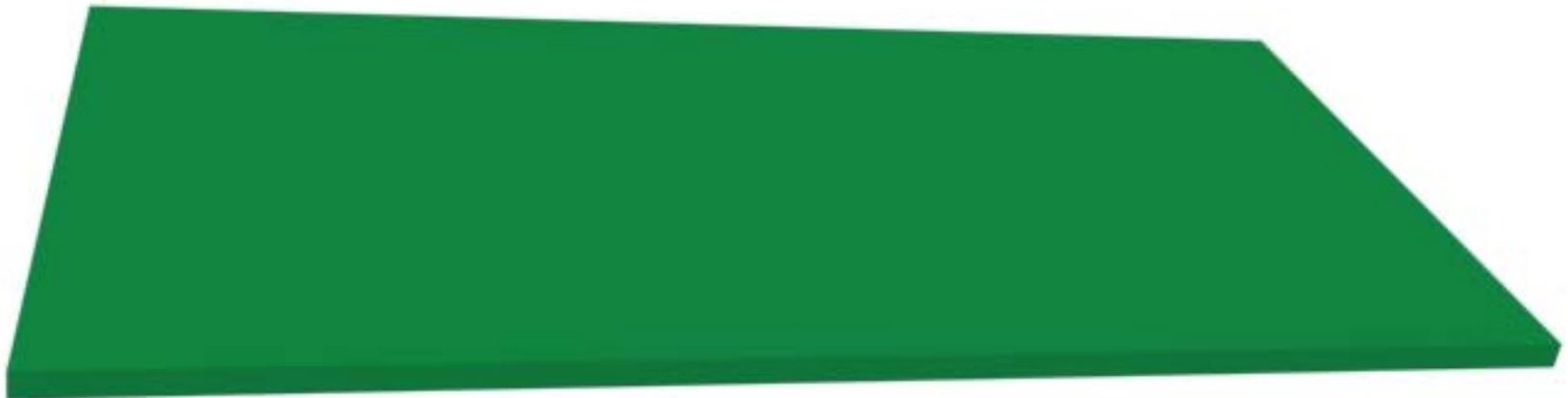
*Rischio "naturale"*

# PROBABILITA' CAUSALE

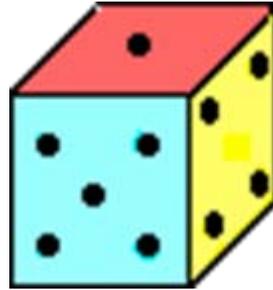


$$PC = \frac{R}{1 + R}$$

# IL LANCIO DEL DADO



# IL DADO TRUCCATO



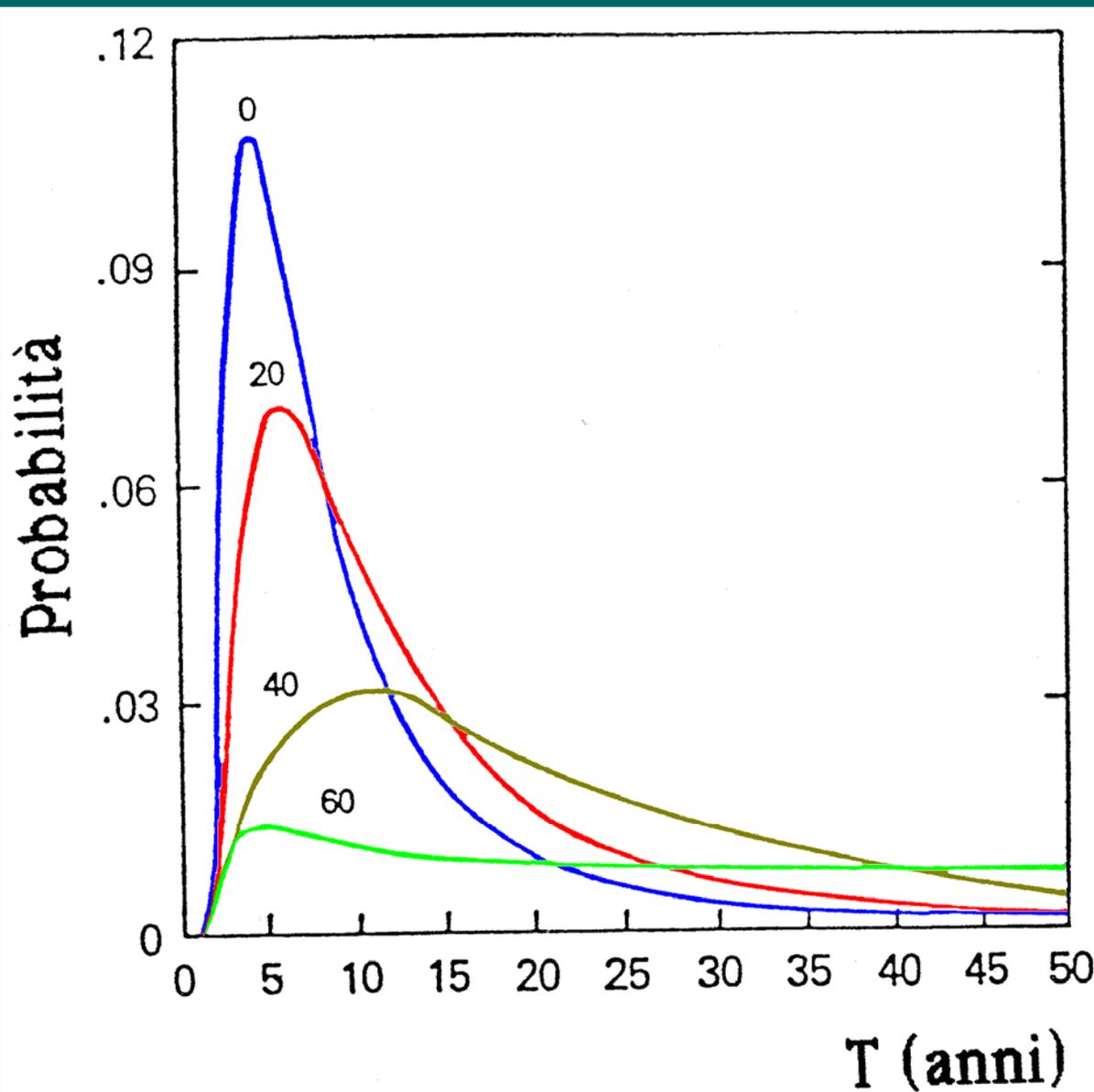
Su 100 lanci, 50 volte compare 1, mentre dovrebbe 16 volte ( $100/6$ )

Quindi il “rischio relativo” di avere la faccia 1 è:  $RR=50/16=3,125\%$

L’**“eccesso di “rischio relativo”, cioè l’eccesso relativo con cui la faccia 1 compare, è:  $R = 3,125 - 1 = 2,125$**

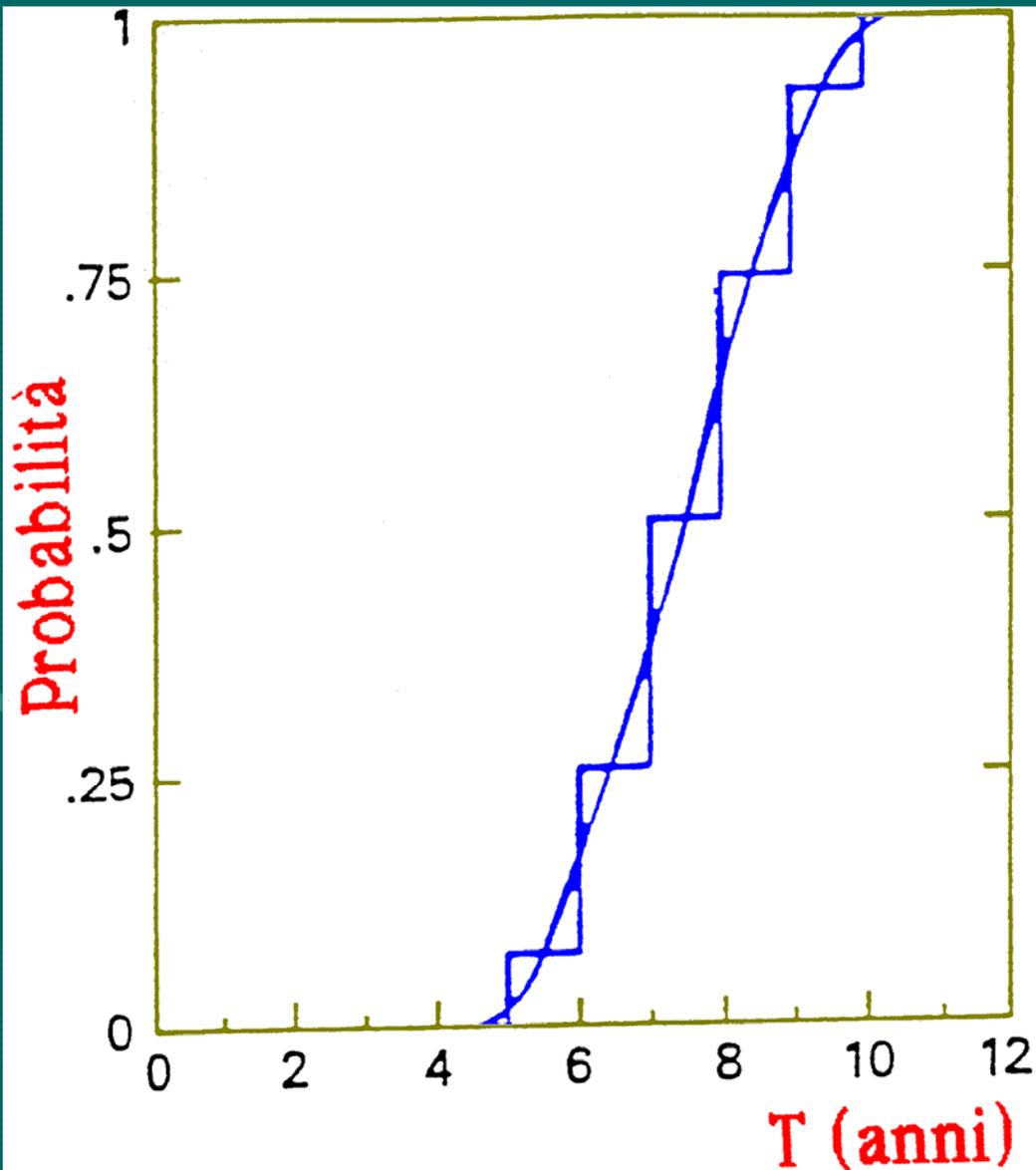
La **“probabilità causale” cioè l’entità della verosimiglianza che il dado sia truccato, è:  $PC = 2,125/3,125 = 68\%$**

# MODELLO ESPOSIZIONE - DIAGNOSI



**Modello temporale della probabilità di insorgenza (diagnosi) di leucemia radioindotta a seguito di esposizione a 0, 20, 40 e 60 anni**

# MODELLO ESPOSIZIONE - DIAGNOSI



**Modello temporale della probabilità di insorgenza (diagnosi) di tumori solidi radioindotti a seguito di esposizione.**

# ERRORI ED INCERTEZZE

- **Biologiche**

- Sede e istotipo

- Periodo minimo di latenza

- Età all'esposizione

- Età alla diagnosi

- Sesso

- Incidenza di base

- **Fisiche**

- Entità dose

- Frazionamento dose

- Intensità dose

- Qualità della radiazione

- **Statistiche**

- Modelli proiettivi

- Incertezza stime

- Modelli dose-risposta

- **Altre**

- Altri carcinogeni

- Situazione ormonale

- Caratteristiche genetiche

- Stato sistema immunitario

# DISTRIBUZIONE DEGLI ERRORI

Una variabile  $X$  segue una distribuzione lognormale se  $Y = \ln(X)$  è distribuita normalmente.

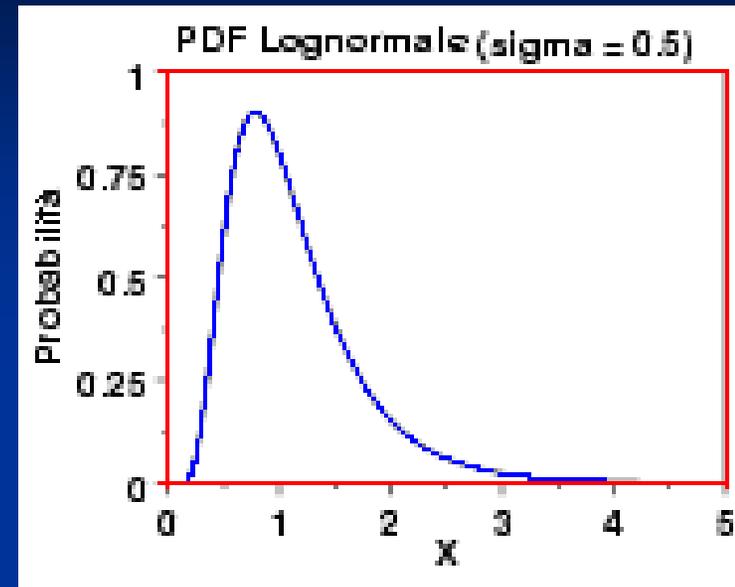
Viene assunta l'ipotesi che le incertezze e gli errori siano distribuiti in modo lognormale.

Se  $G$  è l'esponentiale della media aritmetica e  $\sigma$  è l'esponentiale della deviazione standard, i due limiti inferiore e superiore di confidenza (che nel caso specifico si chiamano “di credibilità”) al 90% sono:

$$L_{\text{inf}} = G \cdot \sigma^{-1,645}$$

e

$$L_{\text{sup}} = G \cdot \sigma^{1,645}$$



L'intervallo tra questi valori è l' “intervallo di credibilità al 90%”

# NCRP : Statement n. 7 del 30/9/92

*" Fino ad oggi non essendo possibile riconoscere l'eziologia oncogena, ad esempio attraverso la identificazione di markers molecolari caratteristici indicativi di una causa ben precisa, la metodologia della PC è un modo ragionevole di indirizzare il problema della valutazione della verosimiglianza che una precedente esposizione sia responsabile di un evento oncogeno.*

*L'NCRP raccomanda che il metodo della PC venga impiegato come ausilio decisionale nello stabilire la relazione causa- effetto tra un tumore ed una specifica esposizione precedente alle radiazioni ionizzanti. "*

# **DOSE: CHE TIPO?**

**Dose assorbita o DOSE EQUIVALENTE**

**Interessa la DOSE ALL'ORGANO !**

**Non DOSE EFFICACE !**

The background of the slide is a solid blue color. In the lower half, there are several decorative elements consisting of concentric circles, resembling ripples in water or sound waves. These circles are light blue and vary in size and opacity, creating a subtle pattern.

# LA PC IN ITALIA

*Alto valore assegnato alla PC quale legittimo supporto di valutazione medico-legale nell'ambito di patologie di natura stocastica (Barni).*

*Strumento impiegato dai Medici Autorizzati per decidere in merito all'inoltro di referto al magistrato e di denuncia di malattia professionale all'INAIL.*

*Il metodo è stata già introdotta nei tribunali del nostro Paese.*

*Il metodo è stato adottato dal Collegio Medico Legale del Ministero della Difesa per dirimere contenziosi di equo indennizzo a proposito della colleganza causale tra esposizione a radiazioni ionizzanti e tumore.*

*L'INAIL ha adottato il metodo della PC per dirimere il nesso causale nelle denunce di riconoscimento di malattie professionali.*

# LA PC IN ITALIA

## Casistica

- ~ 305 casi INAIL
- ~ 320 casi per conto medici
- ~ 13 casi in contenziosi civili e/o penali e Equo ind.

**(spesso ricorso al criterio: “exaggeratio ad excludendum”)**

## Criteria in ambito Assicurativo

Modelli BEIR V aggiustati per incidenza, sedi, fumo (ora modelli BEIR VII)

Limiti di credibilità al 90% (95%)

Limite superiore credibilità PC  $\geq$  50%

Non accettata dosimetria ex DM 6/6/68

Primitivi multipli

Tutti i tumori esclusi: LLC, melanoma

# SCALA QUALI-QUANTITATIVA

**Contesto civile-penale**

**Certo**

**Altamente probabile**

**Molto probabile**

**Probabile**

**Plausibile**

**Incerto**

**Poco plausibile**

**Poco probabile**

**Improbabile**

**Estremamente improbabile**

**Impossibile**

**PC**

**-100%-**

**90%**

**80%**

**70%**

**60%**

**50%**

**40%**

**30%**

**20%**

**10%**

**- 0% -**

**Contesto assicurativo**

**Certo**

**Estremamente probabile**

**Molto probabile**

**Probabile**

**Plausibile**

**Poco plausibile**

**Poco probabile**

**Improbabile**

**Impossibile**



***GRAZIE PER L'ATTENZIONE***

***G. Trenta***