

L'incidenza dei tumori nella Provincia di Modena: previsioni per il periodo 2002-2006

Cancer incidence in Modena: 2002-2006 projections

Antonella Fracca,¹ Ivan Rashid,¹ Claudia Cirilli,¹ Giulia Cavrini,² Massimo Federico^{1,3}

¹ Registro tumori della Provincia di Modena

² Dipartimento di scienze statistiche dell'Università di Bologna

³ Cattedra di oncologia medica 2 dell'Università di Modena e Reggio Emilia

Corrispondenza: Ivan Rashid, Registro tumori della Provincia di Modena; email: rashid.ivan@policlinico.mo.it

Cosa si sapeva già

■ L'applicazione di modelli età-periodo-coorte (APC) nella stima d'incidenza tumorale è frequente mentre più rara è la loro applicazione secondo criteri bayesiani.

Le stime proiezioni dei tassi d'incidenza risentono fortemente delle dimensioni della popolazione di riferimento e dei dati storici.

Cosa si aggiunge di nuovo

■ Il modello APC bayesiano rappresenta una buona metodologia per generare stime d'incidenza in realtà anche con pochi anni di registrazione e piccole popolazioni.

Per il prossimo futuro, l'incidenza dei tumori in Provincia di Modena continuerà a crescere anche se per alcune sedi neoplastiche (per esempio mammella, colon-retto femminile, stomaco, polmone maschile) la crescita sembra arrestata e in alcuni casi (stomaco e polmone maschile) si prevede una diminuzione.

Riassunto

Obiettivo: previsioni di incidenza tumorale in Provincia di Modena per il periodo 2002-2006 secondo l'utilizzo di una metodologia APC (Age Period Cohort) bayesiana.

Disegno: studio su base di popolazione.

Setting: pazienti con diagnosi di neoplasia primaria registrati dal Registro tumori di Modena tra il 1988 e il 2001.

Outcome principali: numero di casi, tassi d'incidenza grezzi e standardizzati.

Risultati: complessivamente, nel periodo 2002-2006, è previsto un aumento dei casi di tumore per entrambi i sessi a ecce-

zione dei tumori dello stomaco e dei tumori polmonari maschili, per i quali è previsto un calo. Il numero di casi previsti per il 2002 si discosta dal dato osservato dello 0,7%.

Conclusione: le stime risultano attendibili per la maggior parte delle sedi, anche se deve essere usata cautela nel loro utilizzo. In modo particolare le proiezioni di incidenza per i tumori della mammella e della prostata sono risultate chiaramente sovrastimate, a causa dell'effetto di anticipazione diagnostica che provoca un aumento del numero di casi diagnosticati negli ultimi anni.

(*Epidemiol Prev* 2006; 30(2): 114-119)

Parole chiave: incidenza dei tumori, metodologia APC, Italia

Abstract

Objective: cancer incidence predictions for the period 2002-2006 in the Province of Modena applying a Bayesian APC (Age Period Cohort) model.

Design: population based descriptive study.

Setting: patients with cancer diagnosed between 1988 and 2001 recorded in Modena Cancer Registry.

Main outcome measures: number of cases, crude and standardized incidence rates.

Results: cancer incidence in 2002-2006 is expected to increase in both sexes, with the exception of stomach cancer (males and females)

and lung cancer in males, both expected to decrease. The difference between the number of cases predicted for 2002 and observed data was about 0,7%.

Conclusion: prediction based on APC model seems to be reliable for most of the cancer sites, but should be used cautiously. In particular, projected number of breast and prostate cancer cases is clearly overestimated due to diagnostic anticipation effect which gives rise to an excess in recent years.

(*Epidemiol Prev* 2006; 30(2): 114-119)

Keywords: cancer incidence, APC model, Italy

Introduzione

La previsione dell'incidenza di malattia, compresa l'incidenza tumorale, è un importante strumento delle strutture sanitarie per la progettazione e l'organizzazione dei servizi deputati alla prevenzione, alla diagnosi e al trattamento delle malattie stesse. In particolare, le proiezioni a breve termine possono fornire sti-

me statisticamente efficienti dei tassi età-specifici, mentre le proiezioni a più lungo termine rivestono un ruolo di maggiore rilievo nell'ambito delle politiche di sanità pubblica soprattutto se si tiene in considerazione che i tassi di incidenza e di mortalità del cancro sono pubblicati generalmente con un ritardo

di diversi anni. L'utilità delle proiezioni temporali dipende fortemente dall'affidabilità del modello usato. Nel caso dei tumori, la mancanza di conoscenze certe sull'eziologia della malattia rende inoltre ancora più difficoltosa la scelta del modello da adottare.

I modelli APC (Age Period Cohort) sono stati utilizzati frequentemente per le stime sull'incidenza dei tumori.^{1,2} Tra questi il modello bayesiano si è imposto all'attenzione per l'assenza di rigide scelte aprioristiche nella stima dei parametri temporali.³ In questo lavoro abbiamo implementato un modello a priori autoregressivo nel senso *forward* per lisciare l'età, il periodo e gli effetti del gruppo estraendo dai dati, per ogni scala cronologica, il grado di correzione più adeguato.

Il Registro tumori della Provincia di Modena (RTM) ha cominciato a produrre continuamente dati di incidenza a partire dal 1993. L'intervallo tra la registrazione dei casi incidenti e la pubblicazione si è ridotto progressivamente passando da oltre 4 anni per i dati del 1988, a poco meno di 2 anni per i dati del 2002 (pubblicati a ottobre 2004).⁴

Nel presente lavoro sono riferite le stime dell'incidenza dei tumori in Provincia di Modena nel quinquennio 2002-2006 ottenute con il metodo succitato.

Materiali e metodi

I dati raccolti dall'RTM per la totalità delle sedi neoplastiche e

per le singole sedi sono stati tabulati in A= 17 classi quinquennali di età (0-4, 5-9, ..., 80-84) e P= 3 periodi di calendario, anch'essi quinquennali (1987-91, 1992-96, 1997-2001). I dati relativi all'anno 1987 sono stati stimati tramite regressione lineare dei tassi di incidenza 1988-2001 reperibili sia sul sito del Registro tumori sia nelle pubblicazioni dello stesso. L'indice di coorte è ottenuto come C= A+P-1 individuando così 19 gruppi di nascita centrati sugli anni 1907, 1912, 1917, ..., 1987. La popolazione a rischio è stata suddivisa nelle stesse categorie con l'aggiunta dei periodi 2002-2006 e 2007-2011, per i quali sono state sviluppate le previsioni quinquennali dei tassi di incidenza.

Per verificare i risultati prodotti dal metodo bayesiano, è stata inoltre stimata l'incidenza su base annuale per tutto il periodo 1988-2006 confrontando successivamente i risultati calcolati per il singolo anno 2002 con i dati pubblicati.⁴

Classicamente, i modelli APC sono definiti come

$$casi_i \sim \text{Poisson}(\mu_i)$$

$$\log(\mu_i) = \log(\text{anni-persona}_i) + a_{\text{età } i} + b_{\text{periodo } i} + \gamma_{\text{coorte } i}$$

dove il primo parametro associa le differenze di rischio di malattia ai diversi gruppi di età, il secondo lega le differenze tra i tassi contemporaneamente a tutti i gruppi di età entro uno stes-

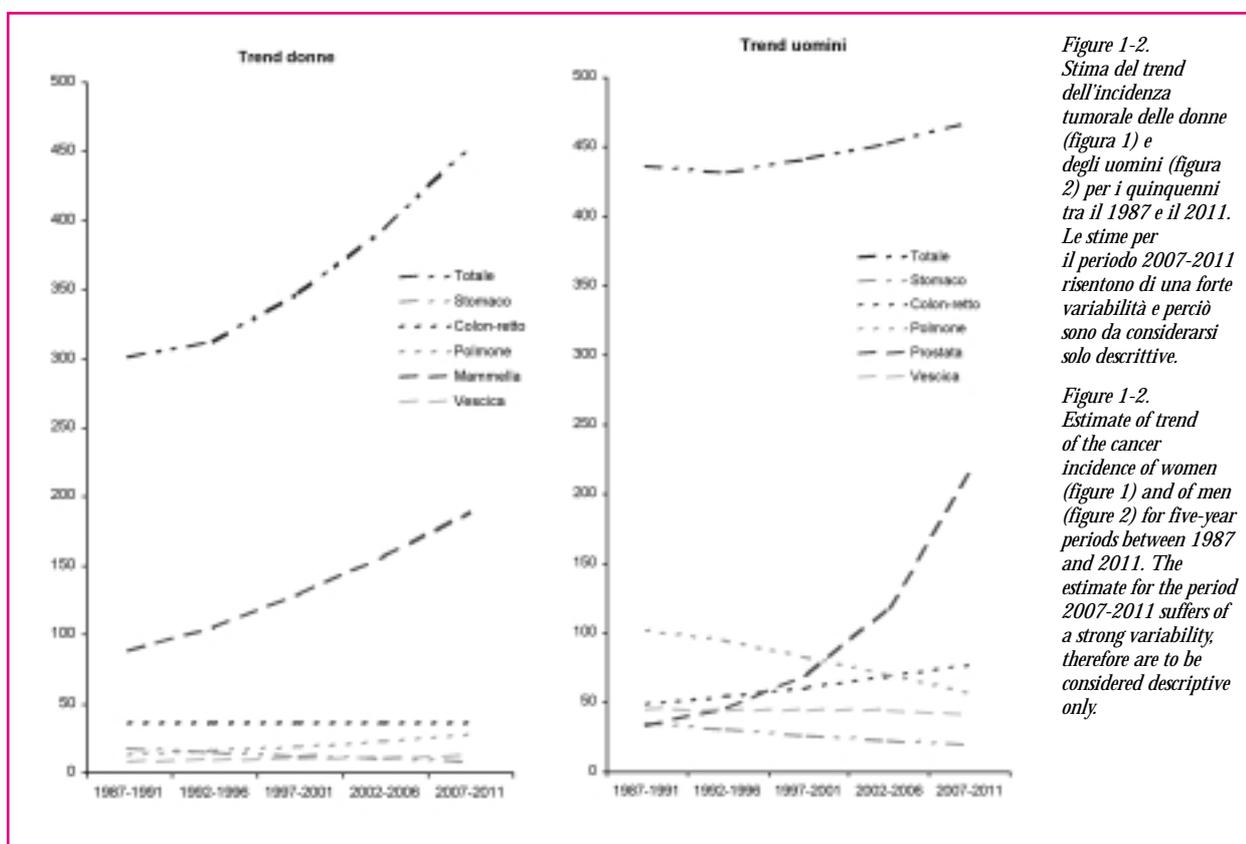


Figure 1-2. Stima del trend dell'incidenza tumorale delle donne (figura 1) e degli uomini (figura 2) per i quinquenni tra il 1987 e il 2011. Le stime per il periodo 2007-2011 risentono di una forte variabilità e perciò sono da considerarsi solo descrittive.

Figure 1-2. Estimate of trend of the cancer incidence of women (figure 1) and of men (figure 2) for five-year periods between 1987 and 2011. The estimate for the period 2007-2011 suffers of a strong variability, therefore are to be considered descriptive only.

Figura 3. Stime a posteriori (1988-2001) e proiezioni empiriche (2002-2006) dei tassi di incidenza per uomini e donne e valori concreti dei tassi.

Figure 3. Posterior estimates of fitted rates (1988-2001) and empirical projections (2002-2006) for males and females versus observed rates.

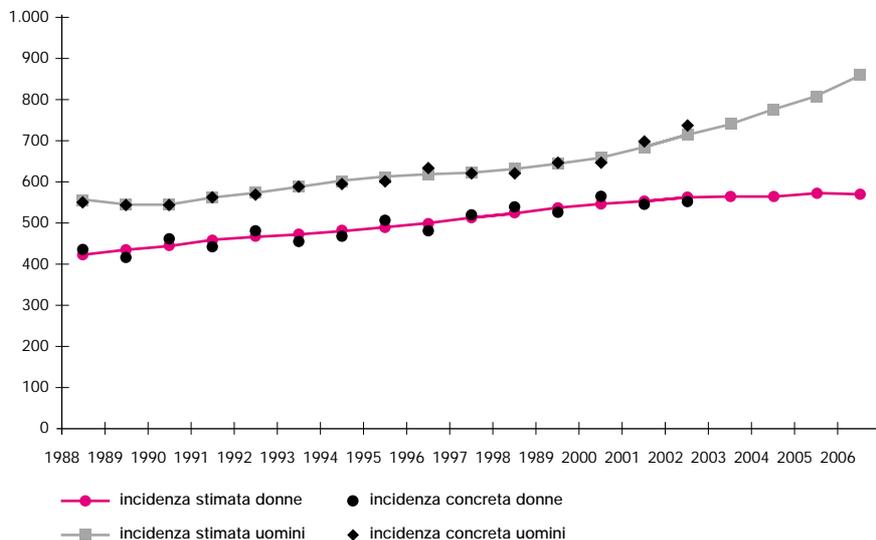


Figura 4. Numerosità dei casi di tumore della mammella stimati sui dati concreti e proiezioni per gli anni 2002-2006 con relativi intervalli di confidenza al 90%.

Figure 4. Number of cases of breast cancer estimated by observed cases and projections for years 2002-2006 with relative 90% confidence intervals.

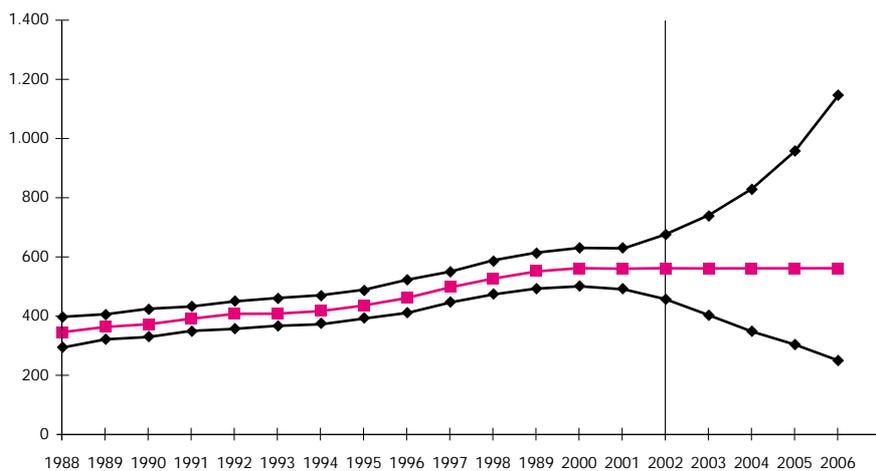
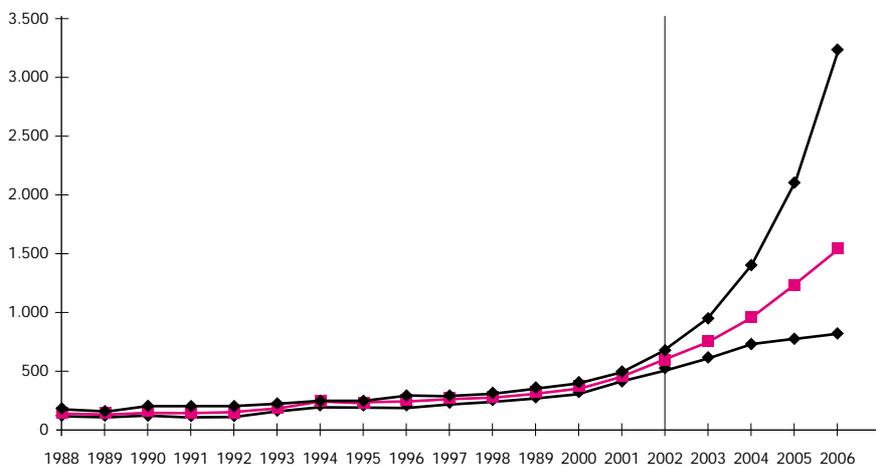


Figura 5. Numerosità dei casi di tumore della mammella stimati sui dati concreti e proiezioni per gli anni 2002-2006 con relativi intervalli di confidenza al 90%.

Figure 5. Number of cases of breast cancer estimated by observed cases and projections for years 2002-2006 with relative 90% confidence intervals.



so anno di calendario mentre il terzo valuta il cambiamento dei tassi in gruppi successivi di età per periodi successivi.

Clayton e Schifflers^{5,6} hanno dato un'introduzione completa a questa famiglia dei modelli discutendo la mancanza di identificabilità che presentano a causa del rapporto lineare fra l'età, il periodo e la coorte dato dalla relazione

$$c = A + p - a$$

dove a , p e c sono rispettivamente l'indice di età, di periodo e di coorte e A è il numero totale di classi di età considerate. Gli autori raccomandano l'uso di un modello ridotto età-periodo o modello età-coorte per quanto possibile (entrambi questi modelli sono identificabili) e l'uso del modello completo APC soltanto quando nessuno di questi fornisce una misura soddisfacente. Per quanto riguarda l'epidemiologia dei tumori, purtroppo questo caso si verifica spesso. Ne sono esempi l'analisi della mortalità del cancro al seno in Giappone pubblicata da Clayton e Schifflers⁵ o l'analisi dell'incidenza di linfoma non-Hodgkin segnalata da Pollan.⁷ Anche se sono stati suggeriti vari modi di superare il problema di non identificabilità, tali soluzioni impongono forti vincoli sui parametri (Osmond e Gardner,⁸ Holford⁹) o considerano funzioni di stima dei parametri predeterminate (Clayton e Schifflers,⁵ Holford⁹).

L'approccio bayesiano è stato introdotto da Breslow e Clayton¹⁰ che hanno utilizzato un modello età-coorte per determinare la stima dei tassi di incidenza del tumore al seno, successivamente Berzuini e Clayton¹¹ hanno predetto i tassi di mortalità del cancro polmonare e Besag¹² ha prodotto con la stessa metodologia tassi di mortalità del cancro della prostata negli Stati Uniti. Ciascuno di questi esempi ha implementato la conoscenza a priori circa la regolarità dei parametri.

Seguendo tale impostazione si è specificato un modello a priori autoregressivo gaussiano nel senso *forward* per lasciare gli effetti su ogni scala cronologica e per estrapolare periodo ed effetti del gruppo. Secondo questo modello ogni punto (tranne i primi due su ogni scala) è ricavabile dall'estrapolazione lineare dai relativi due immediati predecessori, più un errore casuale da una distribuzione normale con media 0 ovvero, per esempio, $a_a | a_1, \dots, a_{a-1} \sim N(2a_{a-1} - a_{a-2}, 1/t_a)$ per $3 \leq a \leq A$. La precisione di questa distribuzione normale può essere rappresentata come un iperparametro per il quale la distribuzione riflette la mancanza di ipotesi a priori riguardanti i parametri. Per questo si è scelto una distribuzione gamma (0,001, 0,001) che con questi parametri corrisponde a una distribuzione uniforme, perciò poco vincolante, su scala logaritmica. Nel modello autoregressivo i primi due parametri per l'età, il periodo e la coorte sono dati a priori e non informativi ovvero $a_1 \sim N(0, 1000000 \cdot 1/t_a)$ e $a_2 | a_1 \sim N(0, 1000000 \cdot 1/t_a)$, eccetera.

La differenza fondamentale, rispetto ad altri modelli, è che l'approccio bayesiano produce stime di incidenza non solo per i periodi non noti ma anche per i periodi noti determinando il grado di liscio direttamente dalla casistica fornita.¹³ La com-

ponente età è estrapolata direttamente dal campione dei dati, mentre per i periodi di previsione¹⁴ gli effetti periodo e coorte, che non possono essere dedotti direttamente, sono posti uguali agli ultimi stimati nel modello.

L'applicazione della procedura autoregressiva è stata effettuata attraverso l'uso del software WinBugs^{15,16} che sviluppa il procedimento interattivo delle catene di Monte Carlo (MCMC) per derivare una distribuzione a posteriori da cui si possano stabilire parametri e loro funzioni che, nel nostro caso, sono rappresentati dai tassi di incidenza per età.

Risultati

Nella tabella 1 sono riportate le stime dei nuovi casi di tumore per gli anni 2002-2006 in base al modello descritto. Si è scelto di presentare i dati stimati per l'anno 2004 perché è l'anno d'incidenza di cui si sta completando la registrazione quindi il primo con numero di diagnosi non note.

Per la totalità dei tumori, sia per le donne sia per gli uomini, è stimato un trend crescente nel tempo (figure 1 e 2, tassi standardizzati alla popolazione standard europea, vd. p.115). Nel dettaglio, la popolazione femminile presenta un'unica sede con trend in calo, lo stomaco, il cui tasso standardizzato (per 100.000 abitanti), passa da 11,5 (1997-2001) a 9,5 (2002-2006). Le altre principali sedi neoplastiche mostrano invece tutte una tendenza incrementale come nel caso delle neoplasie della vescica (il cui tasso passa da 9,1 a 10,1), del polmone (da 18,1 a 21,9) e delle neoplasie mammarie (da 128,4 a 156,7) a esclusione delle patologie coloretali (da 35,5 a 35,2) per le quali si può parlare di sostanziale stabilità.

Tra gli uomini è stimato un trend in diminuzione per il tumore dello stomaco, per il cui tasso si prevede un calo da 25,7 a 22, e del polmone (da 82,1 a 69,2). È stato stimato, invece, un incremento delle diagnosi di tumore prostatico (da 69,9 a 118) e delle neoplasie coloretali (da 60,4 a 67,9). Infine, è previsto un trend stazionario per il tumore della vescica (da 44 a 43,6).

Le stime per l'anno 2002 sono riportate in tabella 2. I dati previsti si discostano, per il totale delle neoplasie, dello 0,7% dai

	sex	standardized incidence rate	n. of cases estimated for 2004
total	M	629,05	2.055
	F	551,71	1.889
stomach	M	33,54	122
	F	18,13	67
lung	M	101,38	360
	F	34,31	109
breast		205,08	590
prostate		173,24	510

Tabella 1. Tassi di incidenza standardizzati per 100.000 abitanti (popolazione Europa standard) stimati per il periodo 2002-2006 e numero di casi previsti per l'anno 2004.

Table 1. Standardized incidence rate per 100.000 (European standard population) estimate for 2002-2006 period and number of cases predicted for 2004.

dati reali recentemente pubblicati.⁴ In particolare si è verificata una sottostima dei casi per gli uomini (-2,9%) e una sovrastima per le donne (2,1%). I dati di incidenza annuali osservati e stimati per entrambi i sessi sono presentati in figura 3 (vd. p.116). Nel sesso femminile, il numero di nuovi casi di tumore mammario stimati per il 2002 si discosta dal valore reale dell'1,3%. Il modello ha invece prodotto, per la neoplasia polmonare, risultati sovrastimati del 29% (112 casi stimati, 87 casi effettivi). Sovrastimate di 10 casi risultano anche le diagnosi di tumore della vescica (62 stimate, 52 effettive) e dello stomaco (81 stimate, 75 effettive).

Nel sesso maschile, il modello bayesiano ha sottostimato i casi di tumore prostatico del 7,9% rispetto ai dati concreti. La stima per il 2002 riguardante la neoplasia polmonare, il cui trend di incidenza è in lieve ma costante calo, presenta una sottostima rispetto ai valori reali pari al 4,4%.

L'esaurimento dell'effetto screening per il tumore della mammella, che è la neoplasia a maggior incidenza tra le donne, conduce alla previsione di tassi di incidenza sostanzialmente stabili al 2006 (figura 4) contrariamente a quanto previsto con le stime effettuate

con l'uso dei dati quinquennali (figura 1). Tra gli uomini, il trend del tumore della prostata al 2006 (figura 5) presenta un forte aumento dovuto all'alto numero di casi diagnosticati negli ultimi anni per mezzo soprattutto del test del PSA, ormai divenuto una pratica comune anche in soggetti non sintomatici.

Discussione

I risultati ottenuti sul totale dei casi sottolineano la bontà di adattamento del modello nel breve periodo. Tenendo conto della fluttuazione aleatoria degli eventi di tumore occorsi annualmente, la previsione riguardante il totale delle neoplasie risulta essere più precisa grazie alla maggiore numerosità del collettivo utilizzato nel modello.

Per quanto riguarda le singole neoplasie, i tassi risultano meno precisi nel caso si considerino sedi di malattia estremamente rare o sedi per le quali le serie storiche dell'incidenza presentino forti fluttuazioni.

Le stime prodotte per il tumore della mammella e per il tumore della prostata non possono essere considerate attendibili nel lungo periodo, ovvero oltre il 2006, poiché risentono entram-

	stima dei nuovi casi			n. dei casi registrati			differenza %		
	totale	uomini	donne	totale	uomini	donne	totale	uomini	donne
tutte le sedi	4.102	2.264	1.838	4.132	2.332	1.800	-0,73	-2,92	2,11
testa e collo	98	75	23	115	88	27			
apparato digerente	992	570	422	1.058	611	447	-6,24	-6,71	-5,59
stomaco	211	130	81	203	128	75	3,94	1,56	
colon	391	214	177	430	246	184	-9,07	-13,01	-3,80
retto*	114	73	41	122	59	63	-6,56		
fegato	104	65	39	110	74	36	-5,45		
pancreas	109	53	56	117	63	54	-6,84		
bronchi e polmoni	458	346	112	449	362	87	2,00	-4,42	28,74
pelle	1.018	545	473	913	529	384	11,50	3,02	23,18
mammella	561		561	554		554	1,26		
organi genitali	782	550	232	808	591	217	-3,22	-6,94	6,91
collo dell'utero	27		27	35		35			
corpo dell'utero	126		126	100		100	26,00		26,00
prostata	524	524		569	569		-7,91		
testicolo	20	20		19	19				
sistema urinario	426	313	113	388	300	88	9,79	4,33	28,41
vescica	283	221	62	269	217	52	5,20	1,84	19,23
rene*	143	92	51	119	83	36	20,17	10,84	41,67
encefalo e sistema nervoso centrale	55	26	29	67	34	33			
sistema endocrino	101	31	70	136	41	95	-25,74		
linfoma	197	118	79	170	92	78	15,88	28,26	1,28
linfoma non Hodgkin	170	102	68	155	84	71	9,68	21,43	-4,23
malattia di Hodgkin	27	16	11	15	8	7			
mieloma	59	32	27	58	29	29			
leucemia	98	56	42	110	60	50			
mal definite e metastasi	104	47	57	82	42	40			

* Retto, giunzione rettosigmoidea, ano e canale anale

** Rene, pelvi renale, uretere, altri e non specificati organi urinari

Tabella 2. Numero di casi stimati per il 2002 e numero di casi pubblicati. Il confronto è espresso in termini di percentuale di scarto delle stime rispetto ai dati concreti.
Table 2. Number of estimated cases for 2002 and number of published cases. The comparison is expressed in terms of percentage of refuse of the esteem versus the observed.

be dell'effetto di anticipazione diagnostica. La pratica ha dimostrato che con l'esaurimento di questo effetto, i tassi tendono a stabilizzarsi per poi decrescere.

L'approccio bayesiano non impone che la casistica e la popolazione siano espresse secondo le stesse aggregazioni temporali di età e periodo, perciò è stato possibile determinare con questa metodologia i tassi annuali per classi di età quinquennali. Questa prospettiva, oltre a essere di lettura più immediata, consente di produrre dati utili nel breve termine, valutando adeguatamente anche l'impatto delle politiche di screening sopracitate. I risultati ottenuti per il tumore del polmone hanno consentito di osservare come il modello sia applicabile ad andamenti sia in aumento, come avviene tra le donne, sia in diminuzione, come si verifica invece tra gli uomini.

Nonostante l'aumento del numero di parametri in modelli lineari generalmente comporti l'incremento dell'errore standard e la conseguente diminuzione di precisione delle stime,¹⁸ è stato dimostrato come le conoscenze a priori relative all'andamento dei parametri conducano a stime più precise dei tassi rispetto ai metodi di massima verosimiglianza.

Per la formulazione stessa del modello, la metodologia classica, che si fonda su una funzione esponenziale, tende a produrre sovrastima dei tassi di incidenza per trend crescenti, mentre genera buone stime nel caso di andamenti costanti o decrescenti. Sebbene la formulazione del modello sia identica, l'approccio bayesiano, ricavando il grado di liscio dei parametri dai dati campionari, risolve il problema della sovrastima senza richiedere una valutazione a priori dell'impatto dell'invecchiamento della popolazione sui tassi di malattia.

L'attendibilità dei tassi stimati diminuisce quanto più ci si proietta nel futuro. Affidandosi a metodi di previsione lineare, soprattutto per malattie a eziologia non completamente nota come nel caso dei tumori, si deve tenere in considerazione che le tendenze lineari spesso non durano per periodi di tempo lunghi. Le stime prodotte per l'ultimo quinquennio di previsione (2007-2011), ovvero quello più distante dal campione fornito, presentano un errore standard estremamente elevato e perciò si è scelto di non commentare i risultati ottenuti considerandoli poco attendibili.

Osservando nel dettaglio i risultati ottenuti per alcune sedi neoplastiche si nota che, con il diminuire della numerosità campionaria e soprattutto per le sedi che presentano molte realizzazioni nulle nelle diverse classi di età, l'uso del procedimento di MonteCarlo aggira sia il problema della bassa numerosità sia quello dei conteggi nulli. Malgrado la convergenza lenta della procedura MCMC (che è sembrata essere correlata con il numero di conteggi zero in un insieme di dati) il metodo bayesiano è l'unico in grado di realizzare previsioni ragionevoli in questa situazione dove tutti gli altri metodi risultano inapplicabili o non significativi. Gli intervalli di confidenza prodotti per que-

ste stime, sia per i parametri sia per i tassi di incidenza, risentono dell'incertezza relativa alla scelta del modello e a quella connessa con il proiettarsi oltre la gamma dei dati noti. Ciò rappresenta il maggior limite dell'approccio bayesiano e si riflette nella velocità con cui aumenta l'ampiezza dell'intervallo all'aumentare della lunghezza delle previsioni.

In conclusione considerando la totalità dei casi e le sedi maggiormente incidenti, ovvero un collettivo numericamente consistente, sia per gli uomini sia per le donne, i risultati ottenuti ci inducono a ritenere il modello APC bayesiano uno strumento adatto alla descrizione di una realtà quale quella della Provincia di Modena e perciò esportabile ad altre realtà le cui popolazioni abbiano una numerosità limitata ma un campione di dati storicamente consistente. La possibilità quindi di ottenere, almeno nel breve periodo, stime affidabili del numero di nuovi casi può consentire all'RTM di offrire agli operatori sanitari e ai tecnici della programmazione strumenti utili per un corretto dimensionamento delle allocazioni delle risorse.

Conflitti di interesse: nessuno

Bibliografia

1. Engeland A, Haldorsen T, Trelli S et al. Prediction of cancer incidence in the Nordic countries up to the years 2000 and 2010. A collaborative study of the Five Nordic Cancer Registries. *APMIS Suppl* 1993; 38: 1-124.
2. Moller B, Fekjær H, Hakulinen T et al. Prediction of cancer incidence in the Nordic countries: empirical comparison of different approaches. *Statist Med* 2003; 22: 2751-2766.
3. Bray I. Application of Markov chain Monte Carlo methods to projecting cancer incidence and mortality. *Appl Statist* 2002; 51(2): 151-164.
4. Federico M, Artioli ME, Rashid I et al. *I tumori in provincia di Modena nel 2002*. Modena, 2004. Indirizzo internet: www.rtm.unimo.it
5. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. I: age-period and age-cohort models. *Statist Med* 1987; 6(4): 449-467.
6. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. II: age-period-cohort models. *Statist Med* 1987; 6(4): 469-481.
7. Pollan M, Lopez-Abente G, Moreno C. Rising incidence of non-Hodgkin lymphoma in Spain: analysis of period of diagnosis and cohort effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 621-625.
8. Osmond C. Using age, period and cohort models to estimate future mortality rates. *Int J Epidemiol* 1985; 14: 124-129.
9. Holford TR. The estimated of age, period and cohort effects for vital rates. *Biometrics* 1983; 39: 311-324.
10. Breslow NE, Clayton DG. Approximate inference in generalized linear mixed models. *J Am Statist Ass* 1993; 88: 9-25.
11. Berzuini C, Clayton D. Bayesian analysis of survival on multiple time scales. *Statist Med* 1994; 13: 823-838.
12. Besag J, Green P, Higdon D, Mengersen K. Bayesian computation and stochastic systems. *Statist Sci* 1995; 10: 3-66.
13. Berzuini C, Clayton D. Bayesian analysis of survival on multiple time scales. *Statist Med* 1994; 10: 3-66.
14. Hakulinen T, Dyba T. Precision of incidence predictions based on Poisson distributed observations. *Statist Med* 1994; 13: 1513-1523.
15. Gilks WR, Thomas A, Spiegelhalter DJ. A language and program for complex Bayesian modelling. *Statistician* 1994; 43: 169-177.
16. The BUGS (Bayesian inference Using Gibbs Sampling) project. Indirizzo internet: <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/>