

Dalla ricostruzione dei profili di esposizione alla ricostruzione delle reti di causazione *a priori* e *a posteriori*: un passo fondamentale per la prevenzione dei tumori

Dario Mirabelli

Epidemiologia dei Tumori, CPO Piemonte

Civitanova Marche, 6 marzo 2013



Centro di Riferimento per l'Epidemiologia  
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

# Sommario

1. La valutazione dell'esposizione lavorativa per l'epidemiologia dei tumori (nella ricerca e nella sanità pubblica)
2. L'interpretazione causale
3. Interventi finalizzati alla prevenzione (basati su prove di efficacia)

# 1 Valutazione dell'esposizione

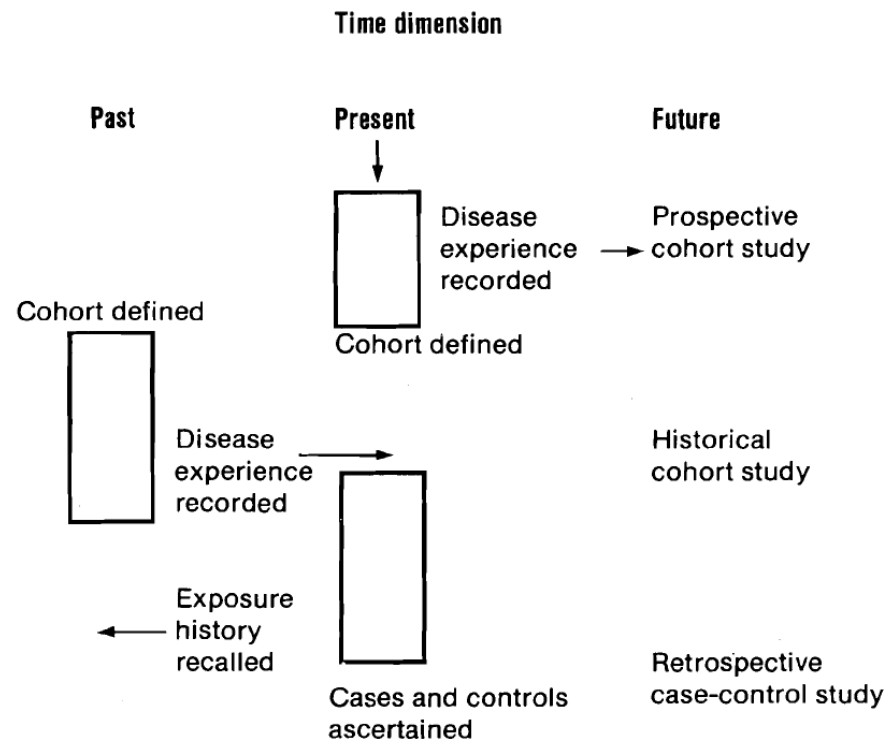
## 1.1 Contesto: gli studi longitudinali

- Tumori solidi dell'adulto:
  - Insorgenza a distanza lunga dall'esposizione, misurabile spesso in decenni
  - In seguito di regola a esposizioni di lunga durata
- Studio della loro eziologia: una sfida formidabile => nascita dei moderni disegni di studio longitudinale nel secondo dopoguerra:
  - Lo studio caso-controllo
  - Lo studio di coorte
- Difficoltà, in entrambi i casi, di ricostruire e valutare esposizioni occorse molto tempo prima dell'insorgenza delle loro conseguenze

# 1 Valutazione dell'esposizione

## 1.2 Contesto: disegni di studio longitudinale

Fig. 1.1 Differences between cohort and case-control studies



Da: Breslow, Day. The design and analysis of cohort studies. IARC Sci. Pub. 82, 1987

# 1 Valutazione dell'esposizione

## 1.3 Metodi utilizzati negli studi caso-controllo

- Procedono “naturalmente” verso il passato, percorrendo la rete di relazioni dalla malattia in direzione delle esposizioni
- Possono esaminare ventagli complessi di esposizioni e di loro interazioni, ma una sola malattia
- Approcci storicamente utilizzati (ora non necessariamente in alternativa):
  - Domande dirette

# 1 Valutazione dell'esposizione

## 1.3 Metodi utilizzati negli studi caso-controllo

- Procedono “naturalmente” verso il passato, percorrendo la rete di relazioni
- Possono essere influenzati da interazioni, ma una
- Approccio (in alternativa):
  - Don

Parte B Il questionario - 4 giugno 2003

---

**parte B** **SALUTE**

**B1. È stato sottoposto a radiodiagnostica toracica?**  
 Sì       No       Non so  
Motivo ..... N° .....

**B2. È mai stato sottoposto a trattamenti terapeutici con raggi X?**  
 Sì       No       Non so  
Sede ..... Motivo ..... Durata (mesi) .....  
Anno di inizio ..... Luogo della terapia .....

Problemi: (i) inconsapevolezza, specie delle esposizioni lavorative e ambientali; (ii) “recall bias”

# 1 Valutazione dell'esposizione

## 1.3 Metodi utilizzati negli studi caso-controllo

- Procedono “naturalmente” verso il passato, percorrendo la rete di relazioni dalla malattia in direzione delle esposizioni
- Possono esaminare ventagli complessi di esposizioni e di loro interazioni, ma una sola malattia
- Approcci storicamente utilizzati (ora non necessariamente in alternativa):
  - Domande dirette
  - Raccolta dell'intera storia lavorativa

parte C

## STORIA PROFESSIONALE RIEPILOGO GENERALE

Compilare una scheda specifica per ogni attività lavorativa svolta: "Artigianato/industria" - "Agricoltura" - "Militare". Le attività extra-lavorative vanno descritte nella scheda "Storia Extra Professionale".

**C1. Svolge attualmente un'attività professionale?**

Sì  No

Se no, indicare il motivo: .....

**C2. Storia professionale completa (includere il servizio di leva).**

**N.B.:** in caso di lavoro discontinuo o saltuario specificare la durata complessiva.

N.	INIZIO		FINE		NOME DELL'AZIENDA	MANSIONE
	ETA	ANNI	ETA	ANNO		

- Procedo
- relazioni
- Possono
- ma una
- Approcc
- Don
- Rac

di  
terazioni,  
ernativa):



# 1 Valutazione dell'esposizione

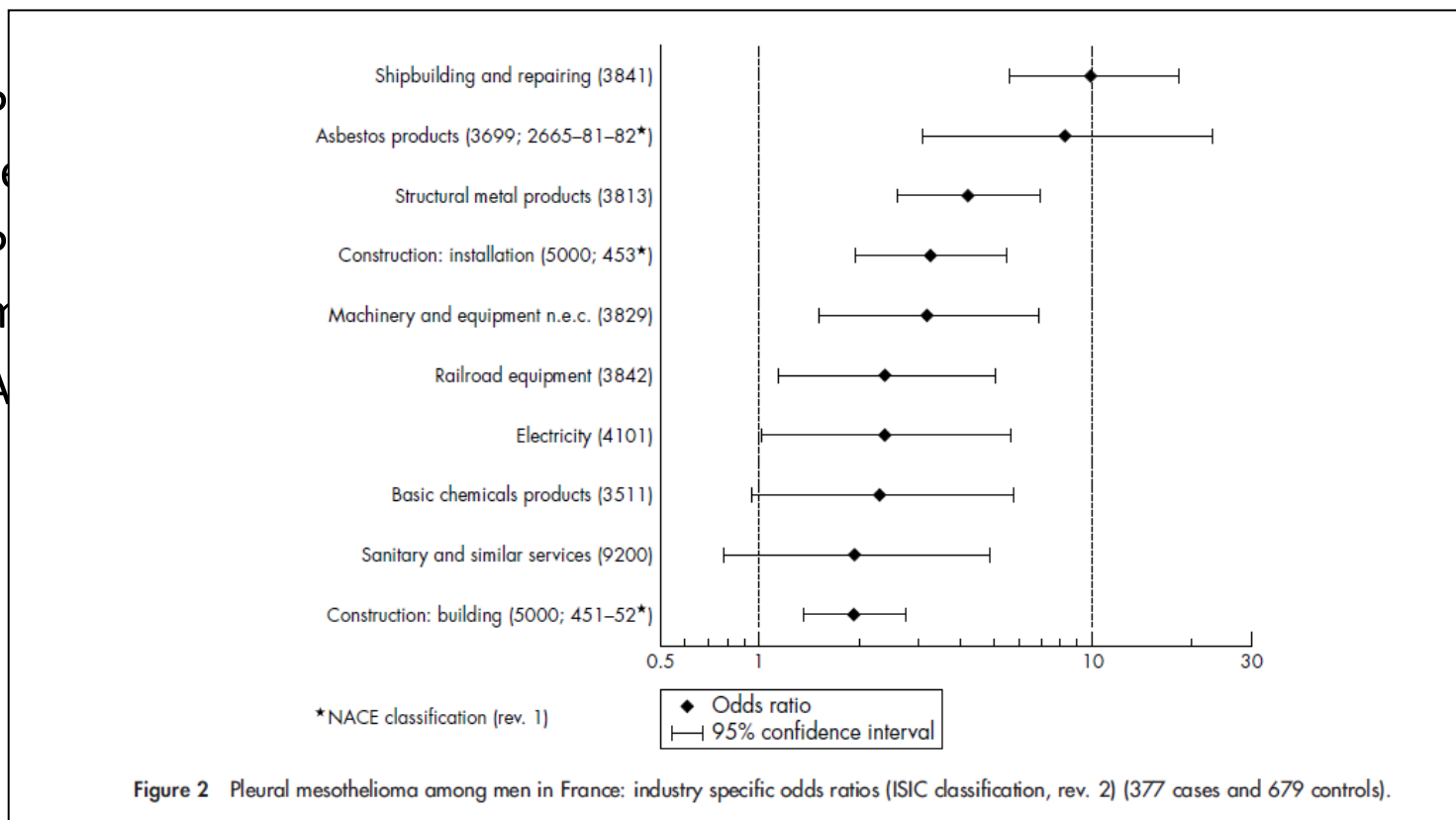
## 1.3 Metodi utilizzati negli studi caso-controllo

- Procedono “naturalmente” verso il passato, percorrendo la rete di relazioni dalla malattia in direzione delle esposizioni
- Possono esaminare ventagli complessi di esposizioni e di loro interazioni, ma una sola malattia
- Approcci storicamente utilizzati (ora non necessariamente in alternativa):
  - Domande dirette
  - Raccolta dell'intera storia lavorativa, seguita da:
    - Analisi per attività industriale e mansione

# 1 Valutazione dell'esposizione

## 1.3 Metodi utilizzati negli studi caso-controllo

- P
- re
- P
- m
- A



oni,  
va):

Problemi: (i) eterogeneità di esposizione a parità di industria e mansione; (ii) rarità degli impieghi in certe industrie/mansioni => insufficiente potenza statistica

# 1 Valutazione dell'esposizione

## 1.3 Metodi utilizzati negli studi caso-controllo

- Procedono “naturalmente” verso il passato, percorrendo la rete di relazioni dalla malattia in direzione delle esposizioni
- Possono esaminare ventagli complessi di esposizioni e di loro interazioni, ma una sola malattia
- Approcci storicamente utilizzati (ora non necessariamente in alternativa):
  - Domande dirette
  - Raccolta dell'intera storia lavorativa, seguita da:
    - Analisi per attività industriale e mansione
    - Costruzione di matrici esposizione - professione

# 1 Valutazione dell'esposizione

## 1.3 Metodi utilizzati negli studi caso-controllo

- Proce
- relazi
- Poss
- ma ur
- Appro
- D
- R:
- 
- 

	Dossier	Document	Métrologie	Dernière mise à jour
<b>BASES DOCUMENTAIRES</b>				
<a href="#">Fibres d'amiante</a>	753	2 466	2 716	Novembre 2011
<a href="#">Fibres minérales artificielles (FMA)</a>	184	940	2 447	Août 2012
<b>MATRICES EMPLOIS-EXPOSITIONS</b>				
<a href="#">Fibres d'amiante (CITP 1968 x NAF 2000)</a> <a href="#">en savoir plus</a>		1 075 656		Juin 2010
<a href="#">Fibres de laines minérales (CITP 1968 x NAF 2000)</a> <a href="#">en savoir plus</a>		204 280		Avril 2010
<a href="#">Fibres céramiques réfractaires (CITP 1968 x NAF 2000)</a> <a href="#">en savoir plus</a>		165 655		Mai 2012

© Essat 2008 - Création : Credim | BS-Média | JC2C

azioni,  
iativa):

# 1 Valutazione dell'esposizione

## 1.4 Matrici esposizione-professione di popolazione

- Raccolta sistematica di informazioni in possesso di gruppi di esperti o intere organizzazioni nazionali o internazionali
- Collegano combinazioni di industria, mansione, periodo storico, area geografica a stime dell'esposizione ad uno o più agenti. Le stime possono essere non solo qualitative ma anche quantitative
- Vantaggi:
  - Le analisi possono essere specifiche per l'agente di interesse
  - Prevalenza dell'esposizione e potenza statistica sono maggiore
  - Rapidamente applicabili (quando sono già disponibili)
- Svantaggi:
  - Metodo sicuro per ripetere sempre lo stesso errore (Patricia Stewart)
  - Specifiche per periodo storico e paese

# 1 Valutazione dell'esposizione

## 1.5 Alcune matrici esposizione professione

- Evalutil – amianto e altre fibre minerali. Codifica industrie NAF 2000 (compatibile NACE) e professioni ILO-ISCO 1968 (rev 2). Accessibile liberamente, sito Université de Bordeaux. Stime quantitative, dati raccolti dai laboratori di sanità pubblica nazionali
- FIN-JEM – 83 agenti, tra cui 52 sostanze chimiche. Codifica professioni finlandese. Amministrata dal Finnish Institute of Occupational Health (FIOH), può essere acquistata o ottenuta nel contesto di progetti di collaborazione con FIOH. Stime quantitative, dati di organismi nazionali.
- SYN-JEM – asbesto, silice, cromo, nichel, IPA. Codifica professioni ILO-ISCO 1968 (rev 2). Amministrata da IARC e da IRAS-Utrecht, può essere ottenuta nel contesto di progetti collaborativi IARC. Stime quantitative, su dati di organismi nazionali nei Paesi di SYNERGY (MEGA - Germania, Colchic - Francia, NEDB - UK, EXPO - Norvegia, alcuni laboratori italiani)
- Altre: Carex-Canada

# 1 Valutazione dell'esposizione

## 1.6 Metodi utilizzati negli studi di coorte

- Procedono “naturalmente” verso il futuro, percorrendo la rete di relazioni dall'esposizione in direzione delle malattie
- Possono esaminare gamme complesse di effetti, ma una sola esposizione
- Approcci storicamente utilizzati:
  - Confronto di una coorte che si assume esposta “in blocco” con la popolazione di riferimento, es. studio sulla Eternit di Casale
  - Confronto tra sottogruppi di cui è stata descritta l'esposizione al momento dell'arruolamento, es. studio sui medici inglesi
  - Valutazione, anche quantitativa dell'esposizione, es. studio sui minatori di crocidolite in Australia

# 1 Valutazione dell'esposizione

## 1.7 Matrici esposizione-professione industriali

- Raccolta ad hoc di informazioni sui processi produttivi, sostanze utilizzate e potenziale di esposizione per reparto, mansione e periodo storico
- In genere importanti passi di modellizzazione, per:
  - Riempire i vuoti dovuti a mancanza di misure in certe aree e periodi
  - Correggere distorsioni da inadeguatezza nelle strategie di campionamento e/o nei metodi di analisi
- Vantaggi: valutazione della relazione quantitativa tra esposizione ed effetto
- Svantaggi: rara applicabilità. L'amianto è forse l'agente più studiato in assoluto, probabilmente pubblicate alcune centinaia di studi longitudinali su gruppi di esposti, ma solo una ventina includono la valutazione quantitativa dell'esposizione



## 2 L'interpretazione causale

### 2.1 Importanza della coerenza, un esempio

- Due risultati di SYNERGY, sul rischio di cancro polmonare conseguente a fumi diesel e sulle polveri biologiche

## 2 L'interpretazione causale

### 2.1 Importanza della coerenza, un esempio

- Due risultati di SYNERGY, sul rischio di cancro polmonare conseguente a fumi diesel e sulle polveri biologiche

### **Exposure to Diesel Motor Exhaust and Lung Cancer Risk in a Pooled Analysis from Case-Control Studies in Europe and Canada**

## 2 L'interpretazione causale

### 2.1 Importanza della coerenza, un esempio

- Due risultati di SYNERGY, sul rischio di cancro polmonare conseguente a fumi diesel e sulle polveri biolo

#### **Exposure to Diesel Motor Exhaust and Lung Cancer Risk in a Pooled Analysis in Europe and Canada**

##### AT A GLANCE COMMENTARY

##### Scientific Knowledge on the Subject

Diesel motor exhaust is currently classified as a probable lung carcinogen.

##### What This Study Adds to the Field

Our results from a very large pooled study show a small, consistent association between occupational exposure to diesel motor exhaust and lung cancer, after adjusting for potential confounders, such as smoking and other occupational exposures. The effect is similar for non-small cell and small cell lung carcinoma.

## 2 L'interpretazione causale

### 2.1 Importanza della coerenza, un esempio

- Due risultati di SYNERGY, sul rischio di cancro polmonare conseguente a fumi diesel e sulle polveri biologiche

Occupational exposure to organic dust increases lung cancer risk in the general population

## 2 L'interpretazione causale

### 2.1 Importanza della coerenza, un esempio

- Due risultati di SYNERGY sui fumi diesel e sulla

Occupational cancer risk i

#### Key messages

##### What is the key question?

- ▶ Is there an association between occupational exposure to organic dust and its specific constituents and lung cancer risk in the general population?

##### What is the bottom line?

- ▶ Occupational exposure to organic dust was associated with an increased risk of lung cancer, while no effect was observed for endotoxin exposure or contact with animals or animal products.

##### Why read on?

- ▶ Extensive information about smoking habits was available for the SYNERGY population of about 30 000 subjects, providing the opportunity to appropriately adjust for possible differences in tobacco consumption.

nare conseguente a

increases lung

## 2 L'interpretazione causale

### 2.1 Importanza della coerenza, un esempio

#### Key messages

##### What is the key question?

- ▶ Is there an association between occupational exposure to organic dust and its specific constituents and lung cancer risk in the general population?

##### What is the bottom line?

- ▶ Occupational exposure to organic dust was associated with an increased risk of lung cancer, while no effect was observed for endotoxin exposure or contact with animals or animal products.

##### Why read on?

- ▶ Extensive information about smoking habits was available for the SYNERGY population of about 30 000 subjects, providing the opportunity to appropriately adjust for possible differences in tobacco consumption.

rischio di cancro polmonare conseguente a lo,

#### AT A GLANCE COMMENTARY

##### Scientific Knowledge on the Subject

Diesel motor exhaust is currently classified as a probable lung carcinogen.

##### What This Study Adds to the Field

Our results from a very large pooled study show a small, consistent association between occupational exposure to diesel motor exhaust and lung cancer, after adjusting for potential confounders, such as smoking and other occupational exposures. The effect is similar for non-small cell and small cell lung carcinoma.

- Disegno dello studio e base di dati identici, la nostra disponibilità ad interpretare il risultato in senso causale probabilmente no

## 2 L'interpretazione causale

### 2.2 I "criteri" di Bradford Hill

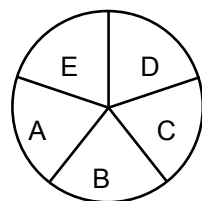
- Forza
- Ripetibilità
- Specificità
- Sequenza temporale
- Gradiente biologico (relazione dose-risposta)
- Plausibilità (biologica)
- Coerenza con il quadro generale
- Sperimentazione
- Analogia

#### **The Environment and Disease: Association or Causation?**

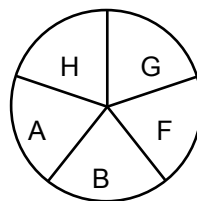
by Sir Austin Bradford Hill CBE DSC FRCP(hon) FRS  
*(Professor Emeritus of Medical Statistics,  
University of London)*

## 2 L'interpretazione causale

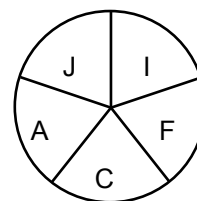
### 2.3 Molteplicità delle cause



Causa  
sufficiente  
I



Causa  
sufficiente  
II



Causa  
sufficiente  
III

Concetti di:

- Causa componente
- Causa sufficiente
- Causa necessaria
- Complemento causale

(Rothman K, Greenland S, Lash TL. Modern epidemiology. Lippincot, Williams & Wilkins, Ed 3 2008)



## 2 L'interpretazione causale

### 2.4 Logica controfattuale

- Se appare logico concludere che l'evento di interesse non si sarebbe verificato in ASSENZA di un certo fattore, siamo disposti a riconoscere quel fattore come causa dell'evento
- Così facendo seguiamo una logica controfattuale:
  - Nella realtà fattuale il fattore era presente e l'evento si è verificato
  - Ragioniamo su ciò che sarebbe accaduto “contro” la realtà fattuale, in particolare qualora il fattore NON fosse stato presente
- Necessità di un riferimento comparativo => interscambiabilità => assenza di distorsioni e di fattori di confondimento => importanza del contesto e del disegno degli studi epidemiologici (e difficoltà rispetto a quelli sperimentali)

## 2 L'interpretazione causale

### 2.5 Il caso dell'interazione amianto e fumo

TABLE 8  
AGE-STANDARDIZED LUNG CANCER DEATH RATES\* FOR CIGARETTE SMOKING AND/OR OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ASBESTOS DUST COMPARED WITH NO SMOKING AND NO OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ASBESTOS DUST

Group	Exposure to Asbestos?	History Cigarette Smoking?	Death Rate	Mortality Difference	Mortality Ratio
Control	No	No	11.3	0.0	1.00
Asbestos workers	Yes	No	58.4	+47.1	5.17
Control	No	Yes	122.6	+111.3	10.85
Asbestos workers	Yes	Yes	601.6	+590.3	53.24

\*Rate per 100,000 man-years standardized for age on the distribution of the man-years of all the asbestos workers. Number of lung cancer deaths based on death certificate information.

Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Ann New York Acad Sci 1979

La mortalità per tumore sarebbe ridotta:

- Ad 1/5 rimuovendo l'esposizione ad amianto => prevenire 80% dei casi
- Ad 1/10 rimuovendo il fumo => prevenire 90% dei casi

## 2 L'interpretazione causale

### 2.5 Il caso dell'interazione amianto e fumo

TABLE 8  
AGE-STANDARDIZED LUNG CANCER DEATH RATES\* FOR CIGARETTE SMOKING AND/OR OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ASBESTOS DUST COMPARED WITH NO SMOKING AND NO OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ASBESTOS DUST

Group	Exposure to Asbestos?	History Cigarette Smoking?	Death Rate	Mortality Difference	Mortality Ratio
Control	No	No	11.3	0.0	1.00
Asbestos workers	Yes	No	58.4	+47.1	5.17
Control	No	Yes	122.6	+111.3	10.85
Asbestos workers	Yes	Yes	601.6	+590.3	53.24

\*Rate per 100,000 man-years standardized for age on the distribution of the man-years of all the asbestos workers. Number of lung cancer deaths based on death certificate information.

Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Ann New York Acad Sci 1979

La mortalità per tumore sarebbe ridotta:

- Ad 1/5 rimuovendo l'esposizione ad amianto => prevenire 80% dei casi
- Ad 1/10 rimuovendo il fumo => prevenire 90% dei casi

Ma ...  $80\% + 90\% = 170\%?! \Rightarrow$  Almeno il 70% dei casi è dovuto all'interazione, non ad un singolo fattore, benché sia prevenibile rimuovendo uno solo di essi

## 2 L'interpretazione causale

### 2.6 Riferimenti utili

Gruppo di lavoro SISMEC sull'inferenza causale:

<http://www.causal.altervista.org/index.php>

Rothman K, Greenland S, Lash TL. Modern epidemiology. Lippincot, Williams & Wilkins, Ed 3 2008, capitolo 1

Progetto in corso di sviluppo, testo: Hernan M, Robins J. Causal Inference sul sito [www.hsph.harvard.edu](http://www.hsph.harvard.edu) (Harvard School of Public Health)

\*\*\*

Michaels D. Doubt is their product. Oxford University Press

## 3 Prevenzione e prove di efficacia

### 3.1 L'onere della prova

- Verosimile che tutte le esposizioni siano semplici cause componenti, inefficaci in assenza di un complemento causale
- Complemento in genere non noto, ma potenzialmente “sostituibile” all’esposizione in studio a fini di prevenzione
- Importanza degli interventi di prevenzione collettiva:
  - Generalizzabilità
  - Ripristino dell’equilibrio tra chi ottiene guadagno e chi rischia danno
- Applicabile il paradigma classico della “evidence-based medicine”: non si eseguono interventi finché la loro efficacia non è provata?
- Rovesciamento del paradigma: non si ammettono esposizioni finché la loro innocuità non è provata
- Perché in effetti è rovesciata la direzione dell’azione

## 3 Prevenzione e prove di efficacia

### 3.2 L'utilità della prova

- E' straordinariamente raro che sia stata studiata rigorosamente l'efficacia degli interventi di prevenzione primaria, specie per i cancerogeni professionali (Merletti F, Mirabelli D. Occupational Exposures. In: Evidence-based cancer prevention: strategies for NGOs. UICC, Geneva, 2004)
- Potenzialmente di grande interesse: corroborerebbe il nesso causale, inoltre l'andamento nel tempo del calo di incidenza delle malattie correlate offrirebbe indicazioni circa i meccanismi di causalità
- Evidentemente onerosità e durata degli studi epidemiologici sono stati un ostacolo spesso insormontabile