Prospettive per il miglioramento della tutela della salute dei lavoratori

Convegno nazionale
Pisa 28-29 Maggio 2009
Auditorium
Hotel Accademia Palace

Strumenti e metodi epidemiologici in Medicina del Lavoro

Benedetto Terracini

Percorso della relazione

- La sottile distinzione tra ricerca e intervento
- ■I modelli della ricerca epidemiologica
- ■Per quale motivo diventa sempre più difficile identificare nuovi cancerogeni?
- Rischi attribuibili
- □ I registri (di patologia, di esposti ... ecc)
- ■Sorveglianza sanitaria
- ■Screening oncologici
- **Qualche commento finale**

Strumenti e metodi epidemiologici in Medicina del Lavoro

Due prospettive:

utilizzo "strumentale" delle esposizioni lavorative per approfondire le conoscenze su fattori di rischio per la salute e sul loro meccanismo d'azione?

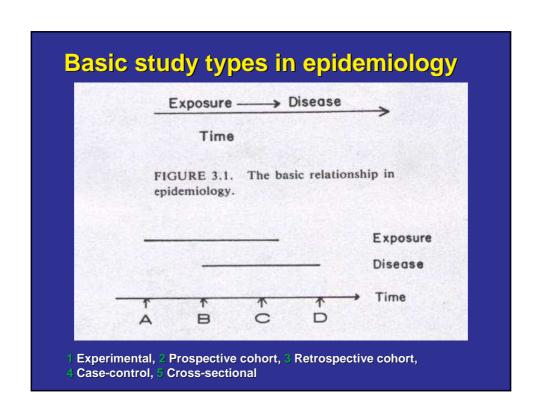
oppure

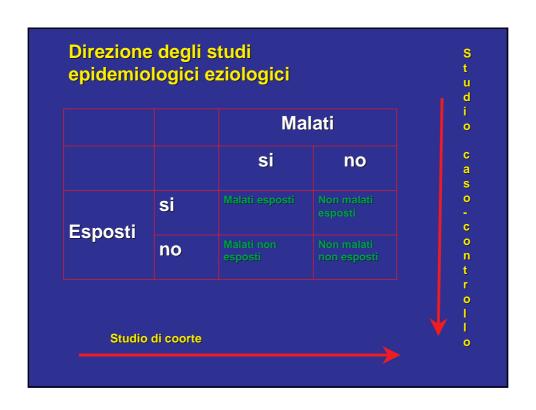
utilizzo degli strumenti dell'epidemiologia per l'applicazione delle conoscenze scientifiche al fine di valutare il rischio e l'opportunità di applicare strumenti di prevenzione?

Strumenti e metodi epidemiologici in Medicina del Lavoro

- •<u>Ricerca</u>: un esercizio per esplorare e descrivere una situazione o per dimostrare/falsificare una ipotesi, attraverso uno studio (sperimentale, osservazionale) adeguatamente disegnato.
- •<u>Intervento</u>: un esercizio inteso a fornire <u>in modo equo</u> agli aventi diritto i vantaggi emersi dai risultati della ricerca.

MODELLI DI STUDIO EPIDEMIOLOGICO





Fonti di errore sistematico (bias)

- Selection bias: casi e/o controlli o esposti e/o non esposti non sono rappresentativi della popolazione sorgente
- ☐ Information bias: errori di classificazione dello stato di malattia o di esposizione.
- ☐ Confondimento: fattori di rischio diversi da quello oggetto dell'indagine sono diversamente distribuiti tra esposti e non esposti (studio di coorte) o tra casi e controlli (studio caso-controllo).

Perché effettuare degli studi caso-controllo in epidemiologia occupazionale?

- □ Dimostrazione di specifiche ipotesi (basate su precedenti studi epidemiologici e/o sperimentali)
- Verifica di riproducibilità del riconoscimento di precedenti associazioni
- ■Studi esplorativi: generazione di ipotesi
- ■Stima rischio attribuibile di popolazione
- ■Studi di epidemiologia molecolare

Vantaggi degli studi caso-controllo

- Utili per malattie rare
- ☐ Considera anche i casi in dipendenti di aziende i cui documenti amministrativi sono perduti
- ■Efficienti ed eticamente corretti per riconoscere rapporti causali con lunghi periodi di latenza
- ■Utili per riconoscere effetti di esposizioni relativamente frequenti
- Costo (?)

Aspetti cruciali degli studi casocontrollo

- Rappresentatività dei casi e dei controlli
- □Ricostruzione dell'esposizione
- □Controllo dei confondenti (da programmare a priori)

Alcuni risultati dello studio caso-controllo OCCAM (*)

Settore industriale	Sede tumorale	Sesso	Casi/controlli esposti	Rischio relativo
Cantieri navali	Polmoni	M	120/441	1.05
	Laringe	M	40/441	1.66 *
	Pleura	M	22/441	4.58 *
Gomma	Leucemia	M	3/83	2.18
	Leucemia	F	3/34	8.65 *
Tipografia	Vescica	M	20/168	1.78 *
		F	1/91	5.02
Idraulica	Naso	M	2/148	9.18 *

^{*} intervallo fiduciale 90% esclude 1

Crosignani P et al. Am J Industr Med 2006

Job-exposure matrices JEM

- Each cell contains information on exposure to an agent within a job
- **UJEMS** have at least a job axis and an exposure axis
- ■Other dimensions, such as calendar time, plant and gender, also may be incorporated in a JEM to increase their validity
- ■Exposure can be expressed a. along a qualitative, ordinal or quantitative scale and b. as an indication of probability of exposure (proportion of occupationally exposed subjects in the specific job category)

Kauppinen et al. Amer J Industr Med 1998;33:409-417

Una scelta importante negli studi epidemiologici di coorte

Confrontare l'esperienza della coorte con quella di una popolazione esterna?

oppure

Sforzarsi per identificare, all'interno della coorte, gruppi con diversa probabilità di essere stati esposti?

Cohort studies: external comparison

Pros

- □ Reference rates available
- Only one cohort to be followed
- ■No need of detailed exposure data
- **□**Greater statistical power

Cons

- **■**Comparison bias
- **■**Difficulty in interpretation

Healthy worker effect

A phenomenon observed initially in studies of occupational diseases. Workers usually exhibit lower overall death rates than the general population because the severely ill and chronically disabled are ordinarily excluded from employment. Death rates in the general population may be inappropriate for comparison if this effect is not taken into account

Last J A dictionary of epidemiology, 4th ed, Oxford University Press 2001

Mortalità nei lavoratori della coorte del petrolchimico di Gela 1960-2002 per latenza

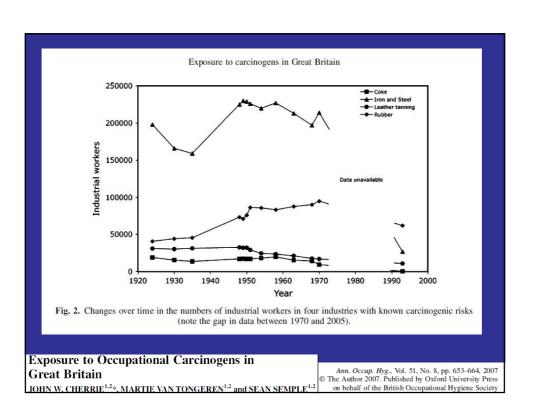
Latenza (anni)	Osservati	SMR	IC 95%
<1	7	0.87	0.47-1.63
1 - 9	52	0.61	0.49-0.77
10 - 30	319	0.71	0.64-0.77
30 +	284	0.71	0.64-0.78

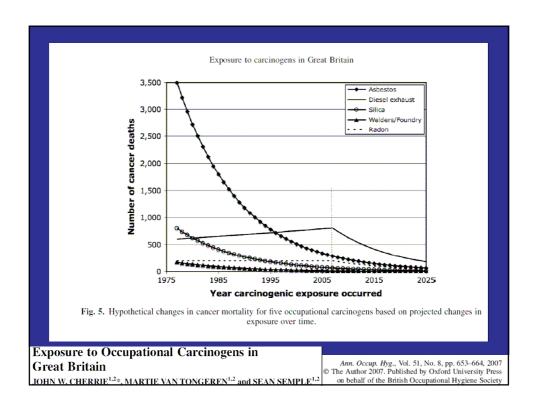
Pasetto et al Epidemiol Prev 2007

Fattori che possono determinare la non rappresentatività dei lavoratori inclusi in una coorte occupazionale rispetto alla popolazione cui appartengono:

- □ Diversa distribuzione per condizioni socio-economiche dei lavoratori della coorte e della popolazione
- ■Selezione dei più robusti alla assunzione (effetto "buona salute")
- Selezione dei meno esposti a rischio comportamentale alla assunzione
- ■Esclusione di portatori di alcune patologie da alcune mansioni (ad es obesità)
- □Più probabile e più precoce abbandono di un lavoro da parte dei meno robusti (effetto "cattiva salute")
- Modificazioni comportamentali conseguenti alle condizioni di lavoro.
- ■Maggiore accesso dei lavoratori della coorte a servizi medici

PER QUALE MOTIVO DIVENTA SEMPRE PIU DIFFICILE IDENTIFICARE NUOVI CANCEROGENI NEGLI AMBIENTI DI LAVORO?





I limiti degli studi epidemiologici retrospettivi nell'ambiente di lavoro. I

- ✓ Bassa potenza statistica: negli studi di coorte l'outcome può essere troppo raro, negli studi caso-controllo, la prevalenza di esposti può essere troppo piccola.
- ✓ Le aziende riluttano alla fornitura dei libri matricola.
- ✓ Mancano misure "obbiettive" della concentrazione degli agenti nocivi nell'ambiente di lavoro e la modellistica intesa a ricostruirla è inadeguata.

I limiti degli studi epidemiologici retrospettivi nell'ambiente di lavoro. Il

- ✓ Non sempre è possibile controllare il confondimento per esposizioni non occupazionali.
- ✓ Il controllo del confondimento da parte di altri agenti presenti nell'ambiente di lavoro è spesso problematico.
- ✓ Spesso, lo studio dei modificatori di effetto è difficile per le dimensioni della base di dati.

MODESTO MA SENTITO CONTRIBUTO ALLA MEMORIA DI RENZO TOMATIS

Gli insostenibili dogmi retrostanti il ricorrente atteggiamento critico verso <u>i saggi di cancerogenicità</u> a lungo termine

- Vengono usate dosi eccessivamente alte in confronto alle esposizioni umane
- Le vie di somministrazione non corrispondono alle circostanze in cui esseri umani sono esposti
- Vi è mancanza di concordanza tra organi bersaglio
- I tentativi di produrre cancro facendo fumare attivamente animali in laboratorio sono falliti (??)
- ☐ Alcuni modelli sperimentali non sono estrapolabili alla specie umana

Calendario degli studi epidemiologici sull'associazione tra "furniture and cabinet-making" e adenocarcinoma nasale (da Monografie IARC) Olsen & Sabroe 1979 Coorte 1964 Case series Macbeth Esping & Axelson 1980 Ca-co Acheson et al, 1967 Case series Case series + ca-co Ball 1968 Ca-co Marandas et al 1980 Case series Debois 1969 Case series Merler et al 1981 Case series Delemarre & Themans 1971 Cabal & Teysser 1981 Case series Acheson 1972 Ca-co Rang & Acheson 1981 coorte 1976 Record linkage Acheson Acheson et al 1982 coorte Brinton et al, 1976 Ecologico Battista et al 1983 Ca-co Lőbe & Ehrhardt 1978 Case series Hernbeg et al 1983 Ca-co Engzell et al, 1978 Ca-co

Frazione attribuibile ai tumori lavorativi calcolata secondo due diverse assunzioni nello studio caso-controllo di Montreal

Sede del tumore	Percentuale attribuibile a cancerogeni certi	Percentuale attribuibile a esposizioni con rischi relativi statisticamente significativi in questo studio		
Esofago	3.5	20.4		
Stomaco	4.0	14.1		
Colon	0.4	3.4		
Retto		21.8		
Pancreas		20.6		
Polmone	8.0	20.3		
Prostata	0.2	9.9		
Vescica	1.2	10.8		
Rene		20.8		

Siemiatycki J. *Environ Health Perspect* 1995; 103 (suppl 8); 209-215 modificato da Merler E, in stampa su E&P.

La preoccupazione di Renzo

- Non saranno mica gli epidemiologi ossessionati dalla purezza dei loro metodi?
- Soprattutto dalla standardizzazione?
- Nella strategia della "protezione dei vulnerabili", anzichè focalizzarsi sul singolo agente, non si dovrebbe prestare più attenzione all'interazione tra diversi agenti ambientali e tra agenti ambientali, pressione sociale, comportamenti, (e in alcune circostanze, fattori di scuscettibilità individuale)?

I REGISTRI

- DI PATOLOGIA
- DI ESPOSIZIONE
-

L'inclusione di ogni variabile in più in un questionario o cartella "a fini epidemiologici" richiede:

- □Consapevolezza dell'uso che se ne intende fare in fase di analisi.
- ■Verifica che la variabile possa essere raccolta in modo pressocchè esaustivo in tutto il gruppo (o almeno in qualche sottogruppo) che si intende analizzare (alternativamente, criteri per confrontare soggetti "inclusi" e soggetti "esclusi").
- □Strumenti per misurare l'accuratezza del dato raccolto.

I primi registri tumori di popolazione in Italia

Registro Tumori	Anno avvio	Gli attori principali dell'avvio
Piemonte	1965	Enrico Anglesio, Pier Mario Cappa
Provincia di Varese	1976	Umberto Veronesi, Franco Berrino
Provincia di Parma	1976	Giorgio Cocconi
Provincia di Ragusa	1979	Lorenzo Gafà, Rosario Tumino
Provincia di Latina	1981	Massimo Crespi, Ettore Conti
Provincia di Firenze	1984	Eva Buiatti, Marco Geddes (e l'Assessorato alla Sicurezza Sociale della Regione Toscana)

IL REGISTRO TUMORI REGIONALE: ESPERIENZE PROSPETTIVE E PROBLEMI

A cura della Regione Toscana Giunta Regionale

> ATTI DELLA TAVOLA ROTONDA ORGANIZZATA DAL DIPARTIMENTO SICUREZZA SOCIALE DELLA REGIONE TOSCANA

19 aprile 1975 Firenze- Centro Traumatologico Ortopedico

Alcune difficoltà sulle quali sarebbe utile che gli intervenuti dicessero se e come ritengono di superarle

- Procedure di controllo della qualità dei dati
- □Disponibilità di denominatori
- ■Disaggregazione dei dati al livello richiesto

G. A. Maccacaro Firenze 1975

Dovrebbe intendersi che può essere oggi possibile istituire un "Registro Tumori" per uso ospedaliero, più difficile per uso di sanità pubblica quasi impossibile per fini epidemiologici?

Vale la pena di istituire un registro per un uso limitato ancorché non irrilevante?

Ha senso ipotizzarne, da una nascita di tale tipo, un'evoluzione successiva ad usi ed impegni ulteriori?

G. A. Maccacaro Firenze 1975

Nel 2009, si può dire che, in Italia, i registri di popolazione hanno salvato l'epidemiologia dei tumori?

- Importantissimo contributo alla valutazione degli standard di attenzione ai malati di cancro in Italia.
- Fondamentale l'esperienza del ReNaM.
- Fondamentale l'esperienza di OCCAM (esplorativo? inferenziale? valutativo?)
- Molto pochi studi di coorte con end point di incidenza tumorale.
- Alcuni studi caso-controllo con base di dati derivata da un registro di popolazione.

ISPESL

Istituto Superiore per la Prevenzione E la Sicurezza del Lavoro

Dipartimento di Medicina del Lavoro Laboratorio di Epidemiologia e Statistica Sanitaria Occupazionale

II RAPPORTO DEL REGISTRO NAZIONALE DEI MESOTELIOMI

(art. 36, D. Lgs 277/91 - DPCM 308/02)

A CURA DI: Alessandro Marinaccio¹, Gabriella Cauzillo², Elisabetta Chellini³, Renata De Zotti⁴, Valerio Gennamo⁵, Giuseppe Gorini³, Sergio lavicoli¹, Corrado Magnani⁶, Massimo Menegozzo⁷, Carolina Mensi⁸. Enzo Merler⁹, Dario Minabelli⁸, Fabio Montanaro⁵. Marina Musti¹⁰, Franco Pannelli¹¹, Antonio Romanelli¹², Alberto Scarselli¹, Stefano Silvestri³, Sergio Tosi¹, Rosario Tumino¹³. Massimo Nesti¹ e gruppo di lavoro ReNaM*

* Gruppo di lavoro ReNaM: Alessandra Binazzi¹, Claudia Branchi¹, Stefania Massari¹, Antonella Stura⁶ Marina Verardo¹⁴, Enrico Detragiache³⁴, Paolo Viarengo⁶, Anna Lazzarotto⁶, Monica Blanchelli⁶, Lucia Benfatto⁶, Gerolamo Chiappino⁶, Angela Pesatori⁶, Gert Schallenberg¹⁶, Francesco Gioffre⁶, Maria Nicoletta Ballarin⁶, Sara Robertl⁶, Corrado Negro⁴, Silvia Candela¹², Lucia Mangone¹², Cinzia Storchi¹², Adele Seniori Costantinі⁶, Annamaria Badialiȝ, Valentina Cacciariniȝ, Paola Mosciatti¹¹, Cristina Pascucci¹¹. Francesco La Rosa⁶, Fabrizio Stracci⁶, Elena Falsettinі՞, Luana Trafficante՞, Silverio Gatta¹७, Francesco Izzo⁷, Simona Menegozzo⁷, Domenica Cavone¹o, Attilio Leotta՞, Luca Convertini², Antonio Mira¹₃, Salvatore Scondotto¹₃, Gabriella Dardanoni¹₃, Monica Di Giorgi¹³, Carmela Nicita¹³, Valeria Ascoli ⊓

Obbiettivi dei registri di esposti ed ex-esposti a cancerogeni

Identificare in modo nominativo persone:

- ■affette da cancro professionale cui offrire assistenza sanitaria e riabilitativa (ticket free), nonché legale.
- da privilegiare per l'inclusione in interventi intesi a modificare lo stile di vita (fumo di tabacco, dieta ecc).
- da rendere oggetto di studi epidemiologici.
- da invitare (in un momento futuro <u>non meglio determinato</u>) a sottoporsi, in condizioni asintomatiche, a test diagnostici per tumori in organi diverse, <u>se e quando</u>, sarà dimostrata l'efficacia di protocolli di screening oncologico per modificare in positivo la storia naturale di tali tipi di tumori.

Nelle varie proposte di creazione di liste di exesposti a agenti nocivi (cancerogeni ecc) nell'ambiente di lavoro

.... si è prestata sufficiente attenzione a:

- Fattibilità?
- Costo beneficio?
- Percorsi alternativi per identificare sorgenti di esposizione ad agenti nocivi?
- Autonomia di scelta degli interessati?
- Equità di accesso?

SORVEGLIANZA SANITARIA

Alcune definizioni di sorveglianza sanitaria

- un insieme di atti medici, finalizzati alla tutela dello stato di salute e sicurezza dei lavoratori, in relazione all'ambiente di lavoro, ai fattori di rischio professionali e alle modalità di svolgimento dellaattività lavorativa (Loi et al)
- ... sostanzialmente finalizzata alla formulazione di un giudizio di idoneità specifica alla mansione svolta, attraverso un procedimento clinico.... Fine ultimo è l'esclusione di condizioni congenite o acquisite che configurino una particolare suscettibilità (Linee guida SIMLII)

Sorveglianza sanitaria e screening oncologico (da linee guida SIMLII)

- ✓ "Benchè la diagnosi precoce di malattie professionali non rappresenti la finalità primaria l'individuazione precoce di una patologia è fondamentale"
- ✓ "Benchè lo scopo della sorveglianza sanitaria non (è) lo screening non si puo escludere che l'applicazione sistematica di indicatori precoci possa condurre all'identificazione di patologie in atto o incipienti."

Qualche punto fermo sugli screening oncologici

- ☐Un protocollo è proponibile se è documentata l'efficacia dell'intervento.
- L'opportunità dell'intervento dipende anche dalla possibile maleficenza (falsi positivi).
- La distinzione tra indagine e intervento è fondamentale dal punto di vista etico.
- L'esperienza insegna l'importanza di conoscere i conflitti di interesse di chi propone un intervento.



QUALCHE ASPETTO MARGINALE

Proporzione di studi italiani tra le citazioni in PubMed entrando con: genetic,

susceptibility, epidemiology e...

15 / 49 **Asbestos**

Vinyl chloride 0 /8

Dioxin 3/0

Benzo[a]pyrene 3/47



Contents lists available at ScienceDirect

Mutation Research/Reviews in Mutation Research

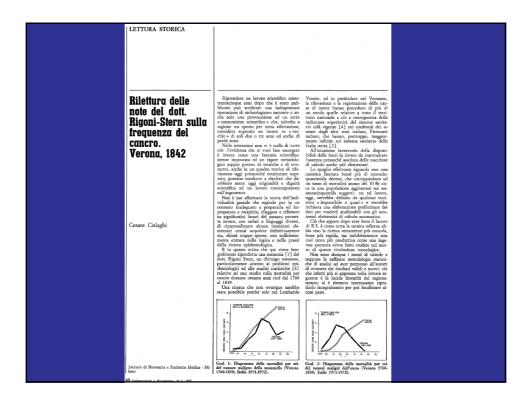
journal homepage: www.elsevier.com/locate/reviewsmr Community address: www.elsevier.com/locate/mutres



Genetic susceptibility to malignant pleural mesothelioma and other asbestos-associated diseases

Monica Neri a,*, Donatella Ugolini b,c, Irma Dianzani d, Federica Gemignani e, Stefano Landi e, Alfredo Cesario f.g, Corrado Magnani h, Luciano Mutti i, Riccardo Puntoni b, Stefano Bonassi a

- *Unit of Molecular Epidemiology, National Cancer Research Institute, Genoa, Italy
 b'Unit of Epidemiology and Biostatistics, National Cancer Research Institute, Genoa, Italy
 b'Unit of Epidemiology and Biostatistics, National Cancer Research Institute, Genoa, Italy
 b'Unit of Genetic Pathology, Department of Medical Sciences, Eastern Piedmont University, Novara, Italy
 Genetics, Department of Biology, University of Psa, Psa, Italy
 b'Unistion of General Thoracic Surgery, Catholic University, Nome, Italy
 Clinical Respiratory Pathology Translational Laboratory, IRCCS San Raffaele, Rome, Italy
 Clinical Statistics and Epidemiology, Department of Medical Sciences, University of Eastern Piedmont at Novara, Novara, Italy
 Department of Medicine and Laboratory of Clinical Oncology, Local Health Unit 11, Vercelli, Italy



Quale è ... la cagione per cui (nelle monache) ancor più frequente è il cancro della mammella? Son forse gli imbusti troppo ristretti, o l'attitudine a lungo sostenuta nelle preci colle antibraccia poggiate all'inginocchiatoio e comprimenti le mammelle? *lo espongo questi dubbi senza dar valore alcuno*. Utilissimo sarebbe a questo proposito il far ricerca se in tutte le regole religiose sia egualmente frequente il cancro Non posso terminare il mio dire su questo argomento senza avvertire che i quattro cancri alla mammella notati nei maschi accaddero in sacerdoti.

D. A. Rigoni Stern
Fatti statistici relativi alle malattie cancerose
Giornale per Servire ai Progressi
della Patologia e della Terapeutica
Serie II, tomo II, pp 507-517
Venezia 1842