TUMORI PROFESSIONALI
IDENTIFICAZIONE DEL PERICOLO, STIMA DEL RISCHIO, ATTRIBUIBILITÀ DEL CASO.

Pier Alberto Bertazzi

'Clinica del Lavoro Luigi Devoto'

Università degli Studi e Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

ANMA – ASSOCIAZIONE NAZIONALE MEDICI D'AZIENDA E COMPETENTI
RIVA DEL GARDA - 29 MAGGIO 2015

Pericolo, Danno, Rischio.

1. **Pericolo (*Hazard*):** proprietà intrinseca di un agente, sua capacità (potenzialità) di causare un evento indesiderato o **Danno (*Harm*)**.
2. **Rischio (*Risk*)**: probabilità che si verifichi il danno in soggetti (individui o gruppi) esposti a quel pericolo. Maggiore è tale probabilità e più indesiderato è l'evento, maggiore è il rischio.

PERICOLO = Esposizione (ambiente, popolazione, individuo)

DANNO = Effetto (individuo, popolazione - Risposta)

RISCHIO = Probabilità suo realizzarsi (in condizioni date)

Pericolo e Rischio

1. Etichettare una sostanza chimica come cancerogena per l'uomo [*hazard*, **pericolo**] ha valore generale, dura nel tempo; mentre non lo è il definire 'ad alto rischio' cancerogeno un'occupazione o un'industria.
2. Cancerogeni differenti producono differenti livelli di **rischio** e per uno stesso cancerogeno ci possono essere differenze molto ampie nel rischio provocato, a causa della:
    - variabilità nelle caratteristiche dei soggetti;
    - variabilità delle condizioni di esposizione.
3. Ci possono anche essere interazioni tra diversi fattori ambientali, genetici ed epigenetici capaci di produrre tra gli esposti un rischio ridotto per alcuni ed elevato per altri (suscettibilità vs. resistenza).

J. Siemiatycki, in S. Anttila e P. Boffetta Occupational Cancers, Springer 2014

Identificazione del Pericolo
Hazard Identification

D.Lgs. 9 aprile 2008, n. 81, lettera 1, r)

*… «**pericolo**»: proprietà o qualità intrinseca di un determinato fattore avente la potenzialità di causare danni;*

Identificazione del pericolo, *hazard*

Un esempio

Monografie IARC

E’ cancerogeno?

ovvero

E’ dotato di potere cancerogeno?

Identificazione del pericolo, *hazard*

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans
VOLUME 100:
A REVIEW OF HUMAN CARCINOGENS

NOTE TO THE READER

.....

The Monographs evaluate cancer **'hazards'**, despite the historical presence of the word **'risk'** in the title

Identificazione del pericolo, *hazard*

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Preamble

1. «Le ***Monografie*** rappresentano il primo passo per l'accertamento di un rischio cancerogeno e comportano l'esame di tutta la documentazione utile ad accertare la 'solidità' dell'evidenza esistente circa la capacità di un agente di modificare l'età di incidenza di cancro nell'uomo».

2. "Un cancer 'hazard' è un agente capace di causare cancro in determinate circostanze…., mentre un cancer 'risk' è una stima dell'effetto cancerogeno che ci si attende dall'esposizione a un *cancer hazard."*

Identificazione del pericolo, *hazard*

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - *Preamble*

3. "La distinzione tra 'hazard' e 'risk' è importante, e le *Monographs* identificano *cancer hazards* anche quando i rischi fossero molto bassi agli attuali livelli d'esposizione …"

4. "Le valutazioni degli IARC *Working Groups* sono giudizi scientifici qualitativi sull'evidenza fornita dai dati disponibili a favore o a sfavore della cancerogenicità di un dato agente."

Identificazione del pericolo, *hazard*

Le cinque categorie della Classificazione IARC

Gruppo 1	Cancerogeno accertato per l'uomo: *sufficiente* evidenza di cancerogenicità nell'uomo in studi epidemiologici adeguati (oltre che ….).
Gruppo 2	**2A:** *probabile* cancerogeno per l'uomo, con evidenza limitata nell'uomo ed evidenza sufficiente in animali da esperimento.
	2B: *possibile* cancerogeno per l'uomo, sulla base di evidenza limitata nell'uomo ed evidenza non sufficiente negli animali da esperimento *oppure* di evidenza sufficiente negli animali ed evidenza inadeguata nell'uomo.
Gruppo 3	*Non classificati* per cancerogenicità nell'uomo: tutto ciò che non rientra negli altri gruppi.
Gruppo 4	*Probabilmente non* cancerogeno per l'uomo: assenza di cancerogenicità documentata da adeguati studi nell'uomo e negli animali da esperimento.

www.iarc.fr

Agenti classificati da IARC

Gruppo	Descrizione	No. agenti
1	Cancerogeno per l'uomo	116
2A	Probabile cancerogeno per l'uomo	73
2B	Possibile cancerogeno per l'uomo	287
3	Non classificabile quanto a cancerogenicità nell'uomo	503
4	Probabile non-cancerogeno per l'uomo	1
TOT	*Aggiornato 22.05.2015*	979

Volumi 1–112

Identificazione del pericolo, *hazard*

Stima del Rischio
Risk Assessment

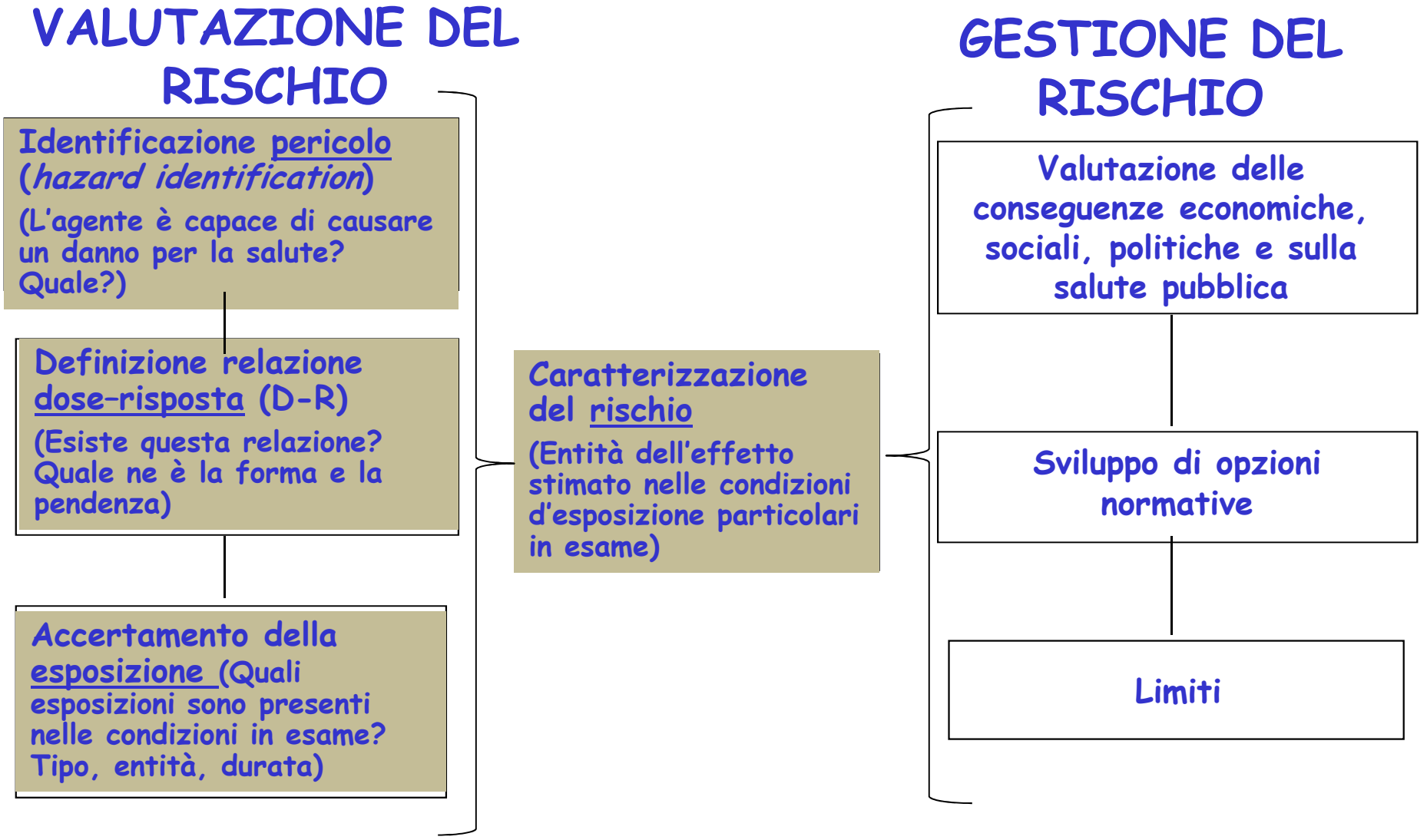
Rischio (*Risk*)
Probabilità che si verifichi il danno
nei soggetti esposti a un pericolo.

D.Lgs. 9 aprile 2008, n. 81, art 2, lettera 1, s)

*… «**rischio**»: probabilità di raggiungimento del livello potenziale di danno nelle condizioni di impiego e di esposizione a un determinato fattore o agente oppure alla loro combinazione.*

Accertamento del rischio, risk

RISK ASSESSMENT - ACCERTAMENTO DEL RISCHIO
Modello generale



US National Academy of Sciences - National Research Council, 1983-2008

Accertamento del Rischio
Risk assessment

A. **Risk Assessment (relazione D-R)**: Qual è il rischio, nel corso della vita, comportato dall'essere esposti per l'intera storia lavorativa a differenti livelli dell'agente? (relazione D-R, da cui inter- o estra-polazione).

A. **Risk Assessment (Unit Risk)**: Dato un rischio unitario (es.$1x10^{-6}$) per ogni unità di esposizione (es.1µg/m^3), qual è l'incremento di rischio associato al livello di esposizione in esame?

Lo Unit Risk (UR) rappresenta il rischio incrementale di sviluppare una patologia, nel corso della vita, in una ipotetica popolazione in cui tutti gli individui siano esposti continuamente alla concentrazione di 1µg/m^3 di sostanza cancerogena nell'aria che respirano (unità di misura [µg/m^3]$^{-1}$).

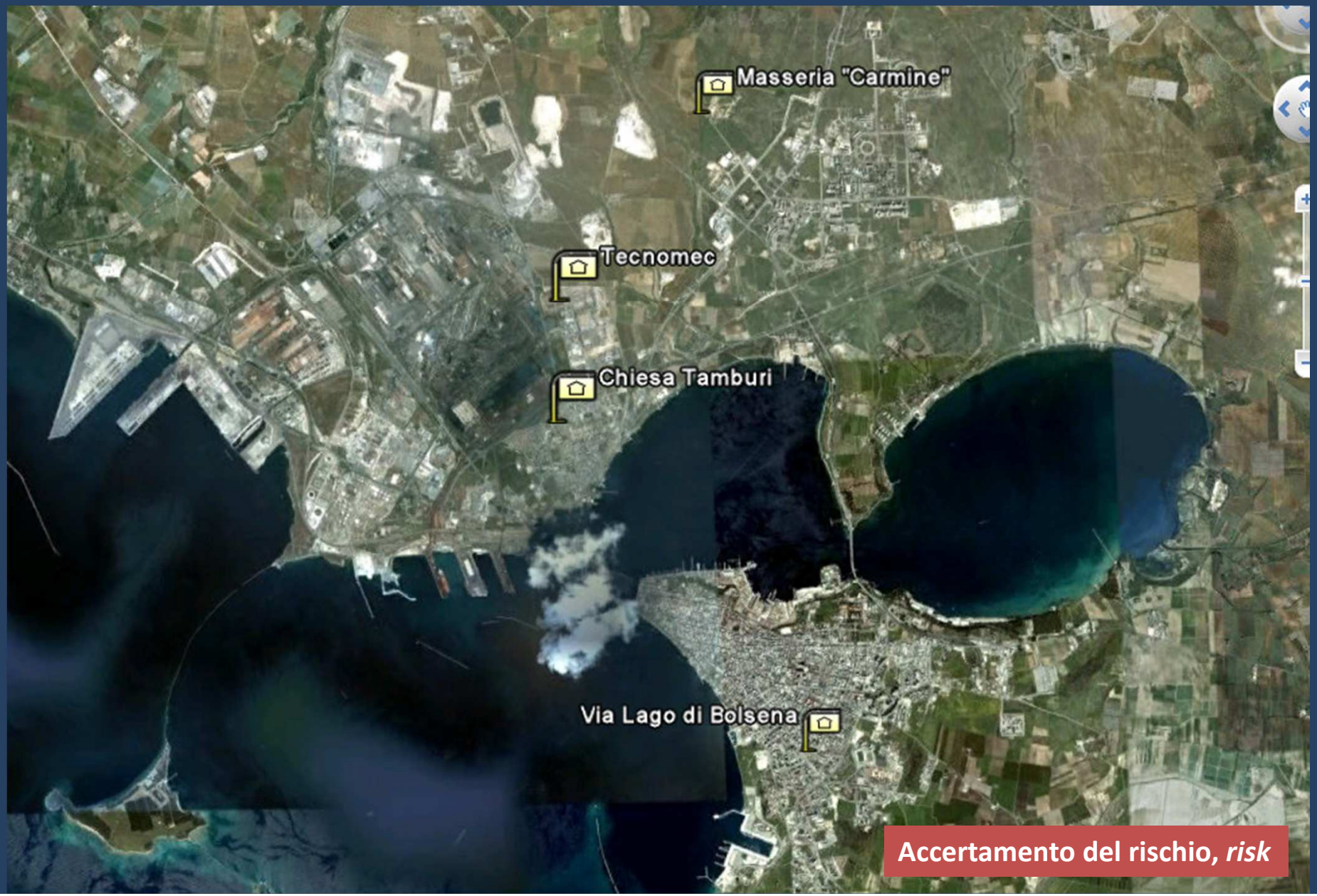
1,3-butadiene [da SCOEL]

Esposizione Cumulativa		Numero di Decessi		Rapporto Standard. Mortalità	Rischio Relativo
Mediana	Min-Max	Osservati	Attesi	SMR	RR
0	0	7	8.1	0.86	1.0
5.4	0-19	14	14.7	0.95	1.1
42.7	20-99	18	10.4	1.73	2.0
134.1	100-199	7	3.4	2.07	2.4
311.9	200+	5	1.3	3.98	4.6

Zocchetti C, Bertazzi PA , Med Lav 2004

Accertamento del rischio, *risk*

Taranto: città e zona industriale



Accertamento del rischio, *risk*

Stima del Rischio - RA

Stima dell'impatto sanitario per la popolazione del quartiere Tamburi-Lido Azzurro a Taranto

Partendo dalla concentrazione media di BaP rilevata presso il sito di via Machiavelli a Taranto tra maggio 2008 e dicembre 2009 (1.3 ng/m^3) e impiegando il valore di Unit Risk indicato dall'OMS (8.7 x 10^{-5} per 1 ng/m^3 di BaP), si stima un rischio incrementale per la concentrazione misurata pari a:

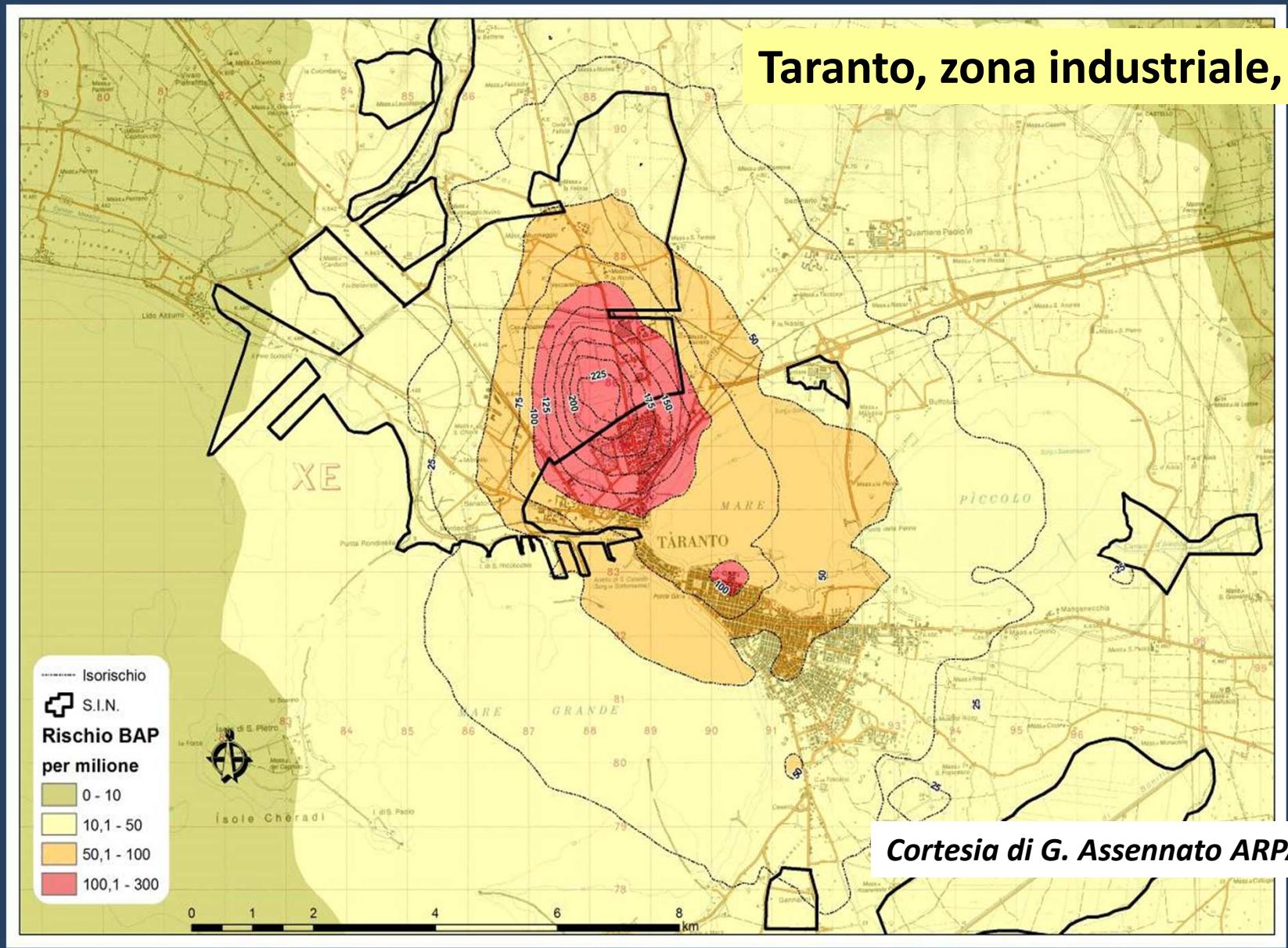
Incremental Lifetime Cancer Risk = 8.7 x 10^{-5} (ng/m^3) x 1.3 (ng/m^3)= 11.3 x 10^{-5}

La stima dei casi di tumore del polmone nella popolazione del quartiere Tamburi-Lido Azzurro (17.644 abitanti al 9 aprile 2009[6]) dovuti ad una esposizione per tutta la vita al livello considerato di BaP, misurato sul solo particolato, risulta pari a:

11.3 x 10^{-5} x 17.644 = **1.99** tumori.

Cortesia di G. Assennato ARPA Puglia

Accertamento del rischio, *risk*



Mappa del rischio cancerogeno attribuibile a esposizione per via inalatoria a Benzo(a)pirene per milione di esposti. Scenario 2010

Attribuzione del Singolo Caso
Diagnosis and Attribution

Il pericolo riguarda l'agente cui si è esposti.
Il rischio riguarda la popolazione.
E il singolo caso?

Tre questioni implicate:

A. Cosa intendere per causa di una patologia.

B. Come accertare/valutare i fattori che compongono una causa di patologia.

C. Come riconoscere i fattori rilevanti etiologicamente in un singolo caso di patologia.

A. Causa,

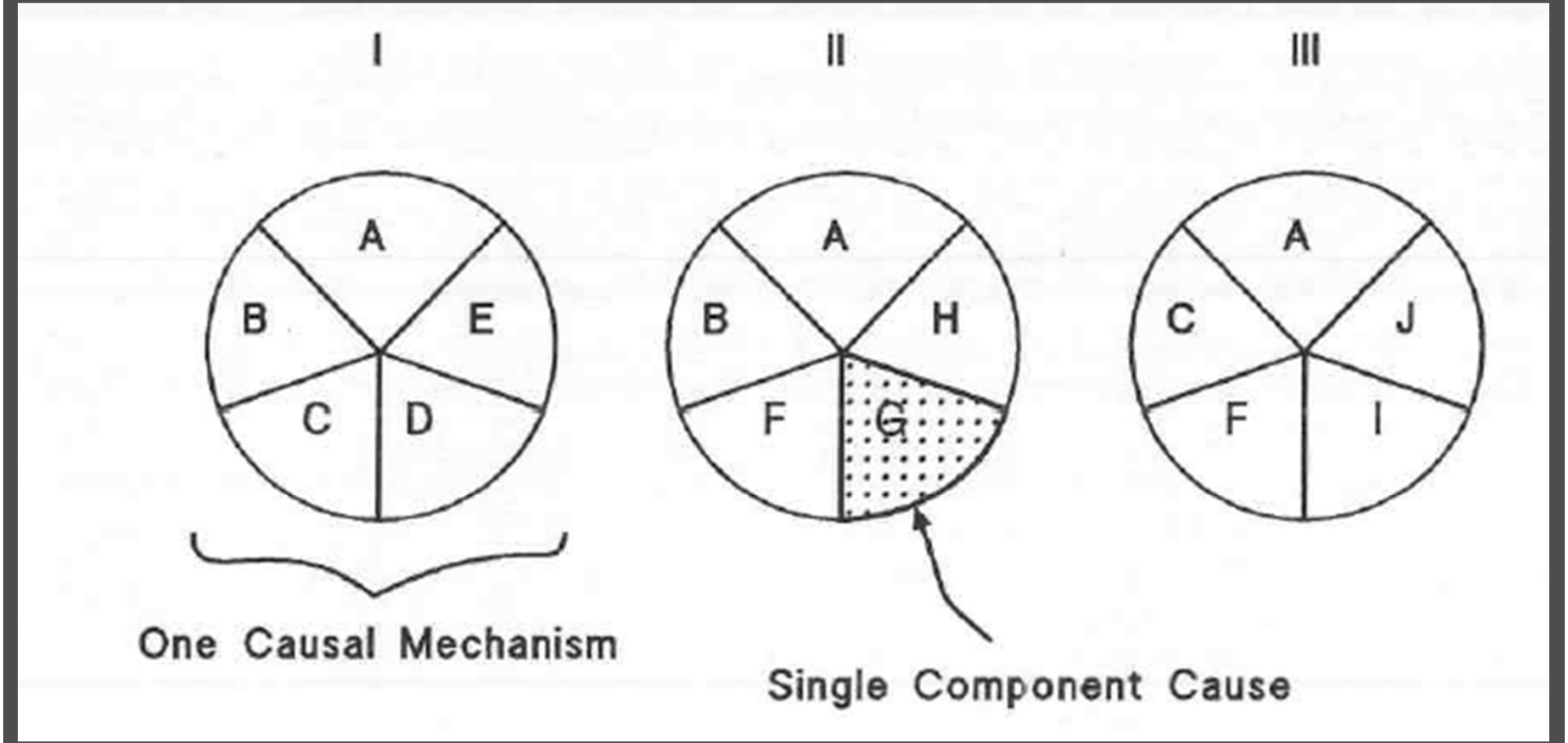
ovvero

Complesso Causale

Complesso causale

- **Ogni tipo di malattia è causata da una combinazione di cause chiamata *complesso/meccanismo causale*.**
- **Ogni complesso prevede la *azione congiunta* di una moltitudine *di cause* chiamate *componenti*.**
- **Una *singola causa componente* può agire *in differenti complessi* causali.**

Complesso causale e cause componenti



K J Rothman, 2002

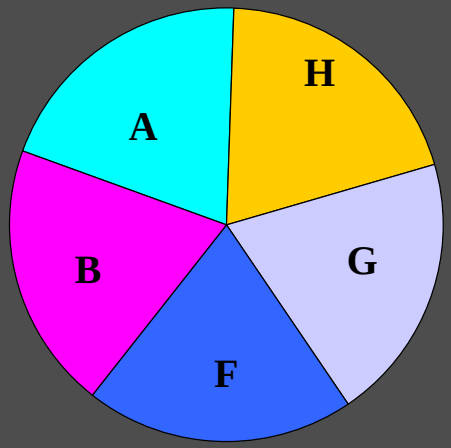
Complessi causali e cause sufficienti

- **Ci sono una molteplicità di meccanismi (complessi causali) all'origine di ogni tipo di malattia**

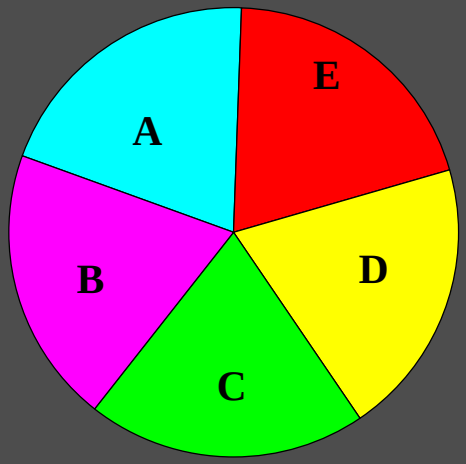
- **Ogni singolo caso di malattia si realizza attraverso un particolare meccanismo (o complesso) definito causa sufficiente.**

Cause *sufficienti* e cause *componenti* di una malattia

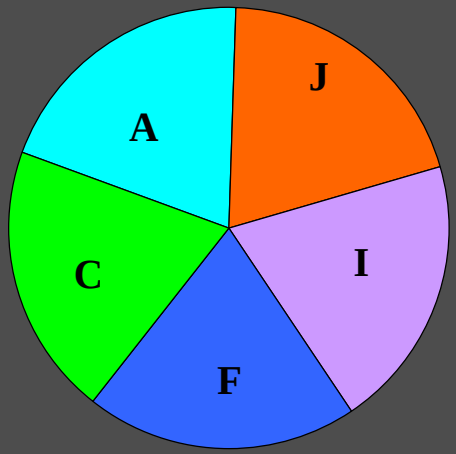
Causa sufficiente I

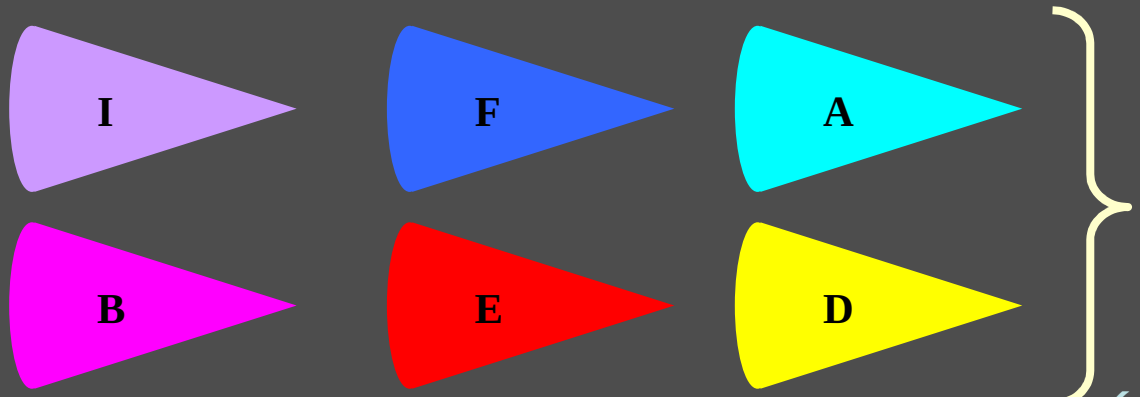


Cause sufficiente II



Causa sufficiente III

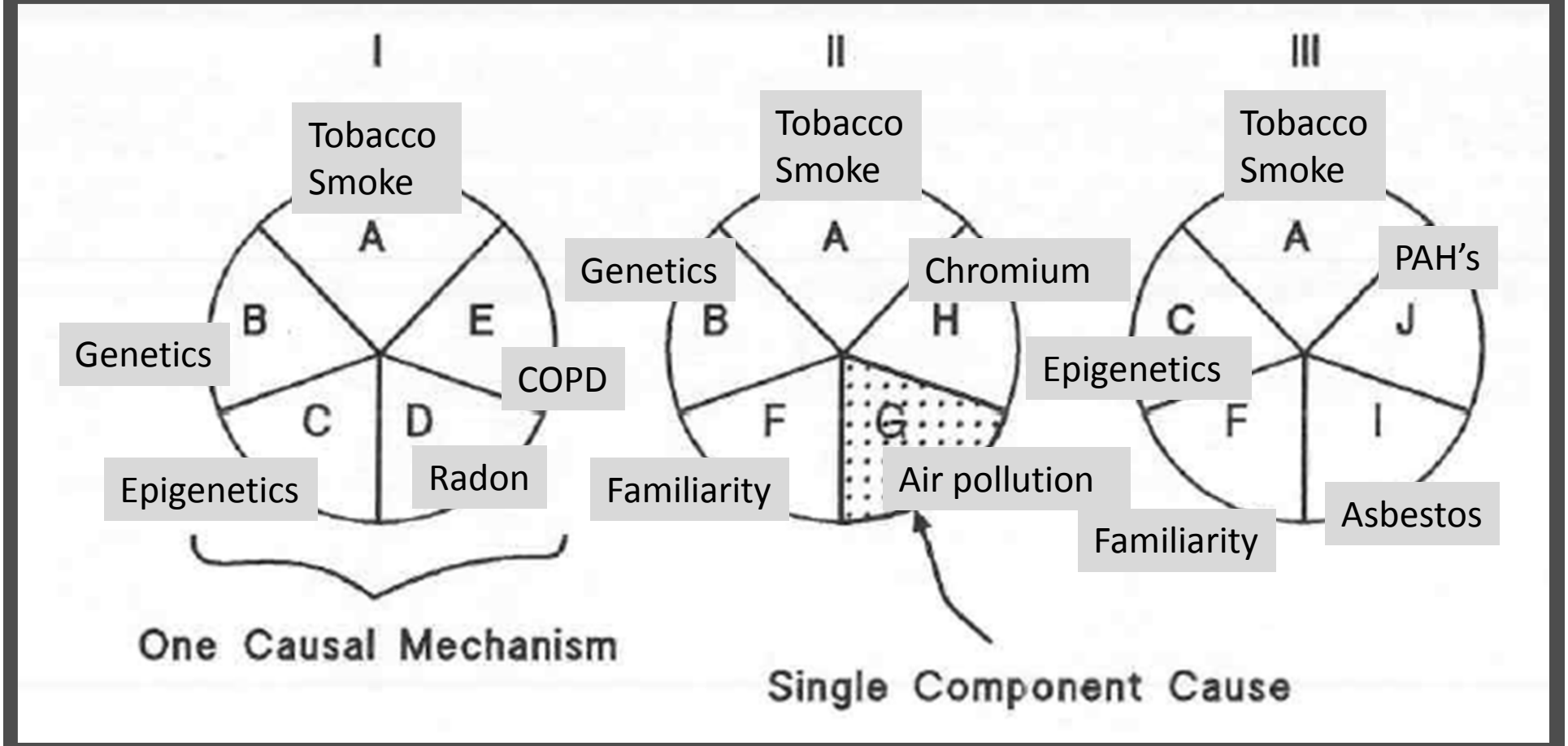




Cause componenti

(after Rothman and Greenland 1998)

Tre possibili complessi causali di tumore polmonare



K J Rothman, 2002

Complessi causali sufficienti

- **Una singola causa componente può agire in differenti complessi causali.**
- **Per il singolo caso di malattia non ci sono cause forti e cause deboli.**
- **Nel caso singolo, ogni causa componente che ha giocato un ruolo nel determinare quel caso è stata necessaria perchè quel caso avvenisse.**

Tre questioni implicate:

A. Cosa intendere per causa di una patologia.

B. Come accertare/valutare i fattori che compongono una causa di patologia.

C. Come riconoscere i fattori rilevanti etiologicamente in un singolo caso di patologia.

B.
Fattori che compongono un complesso causale di malattia

Q: Un certo fattore (lavoro) fa parte (in senso generale) di complessi causali di quella patologia?

L'esposizione in causa è riconosciuta su base scientifica capace di produrre quell'effetto (*hazard identification*)?

In quali condizioni (es. soglia, D-R …)?

Tre questioni implicate:

A. Cosa intendere per causa di una patologia.

B. Come accertare/valutare i fattori che compongono una causa di patologia.

C. Come riconoscere i fattori rilevanti etiologicamente in un singolo caso di patologia.

C.

Fattori etiologicamente rilevanti nel singolo caso

Tutte queste valutazioni, tuttavia, si applicano a livello di popolazione o del "tipico individuo medio" di quella popolazione.

Quello che dobbiamo affrontare, invece, *è una applicazione particolare di tutti i dati disponibili alle circostanze particolari di un singolo caso.*

Applicazione a casi singoli: due approcci

1. **<u>Approccio quantitativo, probabilistico</u> : è *più probabile che no* (o *quanto è probabile)* che la malattia sia stata causata dall'esposizione? (*Probability of causation*)**
2. **<u>Valutazione qualitativa, esperta</u> : il lavoro (tipo ed entità esposizione) è stato un *componente del complesso causale* di quel particolare caso di malattia?**

Applicazione a casi singoli

Approccio quantitativo, probabilistico I

Incidenza nella popolazione= 80/100.000
Incidenza tra gli esposti = 144/100.000

RR=1.8 (95%CI=1.5-2.1) p<0.0001

- **Statisticamente significativo**
- **Confounding e bias ben controllati**
- **Biologicamente plausibile**
- **Coerenza di studi diversi**

Applicazione a casi singoli

Approccio quantitativo, probabilistico I

RR=(144/100.000)/(80/100.000)=1.8

80/144 o 55.6% (più di metà) dei casi nella popolazione esposta sarebbero occorsi anche in assenza di esposizione.

Ne ricavo che per chi è stato esposto e ha sviluppato la malattia è *più probabile che no* che l'abbia sviluppata *indipendentemente* dalla esposizione.

Applicazione a casi singoli

Approccio quantitativo, probabilistico I

Incidenza nella popolazione= 65/100.000
Incidenza tra gli esposti = 144/100.000

RR=2.2 95%CI=1.8-2.7 p<0.0001

- **Statisticamente significativo**
- **Confounding e bias ben controllati**
- **Biologicamente plausibile**
- **Coerenza di studi diversi**

Applicazione a casi singoli

Approccio quantitativo, probabilistico I

RR=(144/100.000)/(65/100.000)=2.2

65/144 o 45.1% (meno di metà) dei casi nella popolazione esposta sarebbero occorsi anche in assenza di esposizione.

Ne ricavo che per chi è stato esposto e ha sviluppato la malattia è *più probabile che no* che l'abbia sviluppata *proprio a causa* della esposizione.

Applicazione a casi singoli

Approccio quantitativo, probabilistico I

RR>2.0: caso singolo "*più probabilmente che no*" dovuto a esposizione occupazionale.

RR<2.0: caso singolo "*più probabilmente che no*" dovuto ad altri fattori extraoccupazionali.

Applicazione a casi singoli

Approccio quantitativo, probabilistico I

- **L'incremento di rischio di tumore polmonare varia da 0.5% a 4% per fibra/cc-anno di esposizione cumulativa. Adottando il valore più elevato del *range* (4%), un'esposizione cumulativa di 25 f/cc-anno aumenta x 2 il rischio di tumore polmonare (RR=2).**

- **RR=2 corrisponde a un aumento del 100% del rischio background, di riferimento pari a RR=1. Tale aumento del 100% corrisponde a 4% per f/cc-anno x 25 f/cc-anno**

Helsinki Criteria 1997-2014

Applicazione a casi singoli
Approccio quantitativo, probabilistico I

- **Frazione attribuibile, AF = (RR-1)/RR.**
- **Un RR=2 (cui corrisponde un incremento di rischio di 4% per 1f/cc-anno con un'esposizione a 25ff/cc-anno) produce una frazione attribuibile pari a: AF=(2.0-1.0)/2.0=0.50.**
- **Una frazione eziologica di 0,50 viene interpretata come il 50% di probabilità di associazione del rischio con l'esposizione ad amianto. E' perciò soglia di "più-probabile-che-no" ma non soglia del processo di causazione! L'associazione può avere natura etiologica anche per esposizioni più ridotte.**

Helsinki Criteria 1997-2014

Applicazione a casi singoli

Approccio quantitativo, probabilistico II

- RR negli esposti = 1.8
- RR nei non esposti = 1.0

RR in eccesso per esposizione = 0.8

- Esposizione responsabile per

0.8/1.8= 44%

- Altri fattori di rischio responsabili per

1.0/1.8= 56%

Applicazione a casi singoli

Approccio quantitativo, probabilistico II

Esposizione e Fumo

- RR non esposti = 1.0
- RR esposti = 1.8
- RR esposti e fumatori = 5.8

RR in eccesso /occupazione = 0.8

RR in eccesso /fumo = 4.0

Applicazione a casi singoli

Approccio quantitativo, probabilistico II

Soggetto esposto e fumatore - RR=5.8

- Esposizione responsabile per 0.8/5.8= 13.8%
- Fumo responsabile per 4.0/5.8= 69.0%
- Altri fattori di rischio 1.0/5.8= 17.2%

Attenzione : - interazioni non considerate,
- stime riferite a individuo medio,
- ma, soprattutto .....

Applicazione a casi singoli

Approccio quantitativo, probabilistico II

Soggetto esposto e fumatore - RR =5.8

- Esposizione responsabile per 0.8/5.8= 13.8%
- Fumo responsabile per 4.0/5.8= 69.0%
- Altri fattori di rischio per 1.0/5.8= 17.2%

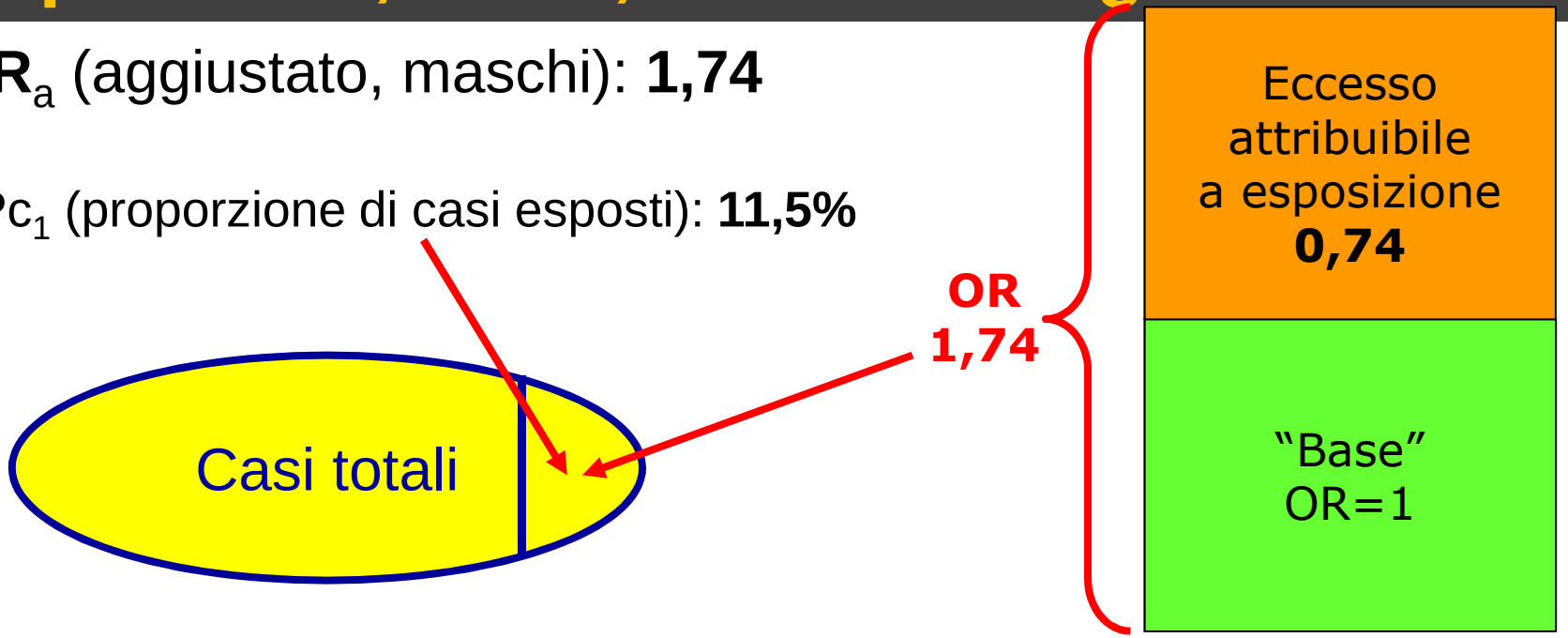
100.0%

Invece, le proporzioni attribuibili alle varie cause componenti si possono sovrapporre.
Nel singolo, se presente nel complesso causale, ciascuna componente è necessaria.

EAGLE - Studio caso-controllo su tumore del polmone, fumo, ambiente e genetica

OR_a (aggiustato, maschi): **1,74**

- Pc_1 (proporzione di casi esposti): **11,5%**



Esposizione a lavorazioni esponenti a cancerogeni certi ("Lista A" IARC)

$$AF_p = 0{,}115 \times (1{,}74 - 1)/1{,}74 = 0{,}115 \times 0{,}425 = 0{,}049 = \mathbf{4{,}9\%}$$

"In Lombardia, nei primi anni 2000, il **4,9%** dei tumori polmonari negli uomini era attribuibile all'esposizione lavorativa a cancerogeni"
In termini di N. malati (4.515 in Lombardia nel 2007): **221 casi/anno**

Applicazione a casi singoli

Approccio qualitativo, valutazione esperta

- **Obiettiva evidenza scientifica, in termini generali, di un nesso causale tra le due entità. L'*esposizione,* cioè, è in grado di causare quella *patologia*. (HI – IARC)**
- **Obiettiva evidenza della malattia nell'individuo (*accuratezza diagnostica*)**
- **Obiettiva evidenza di esposizione dell' individuo (*storia e indicatori*, anche di suscettibilità; livello e durata)**

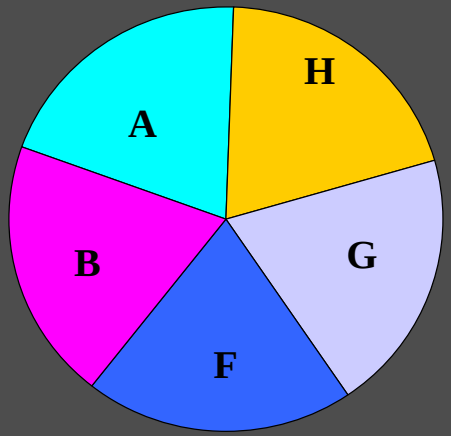
Applicazione a casi singoli

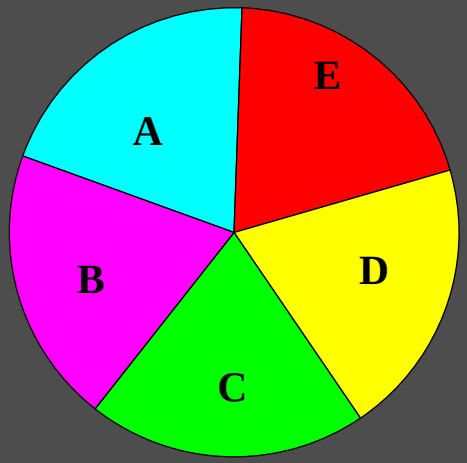
Approccio qualitativo, valutazione esperta

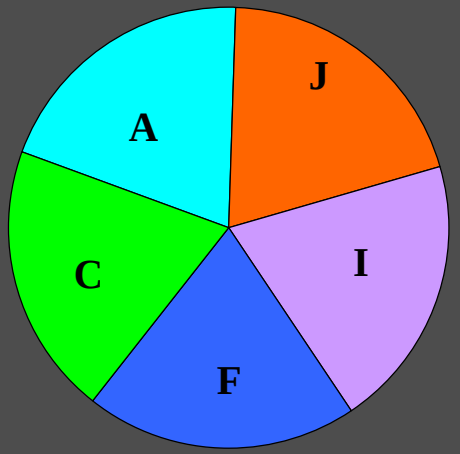
- **Valutare se nella storia di quella persona l'esposizione a stata una componente del complesso causale sufficiente a produrre quella malattia.**
- **Se sì, è riconoscibile come causa necessaria.**

Complessi causali sufficienti

Per il singolo caso di malattia non ci sono cause forti e cause deboli.
Nel caso singolo, ogni causa componente che ha giocato un ruolo nel determinare quel caso è stata necessaria perchè quel caso avvenisse.







Conclusioni

- **Sul caso singolo è perciò sempre necessaria un'indagine particolare. Una ricostruzione "storiografica" approfondita dei fatti.**
- **Dei molti possibili complessi causali di quella data malattia, quale si è realizzato in questa specifica circostanza?**