

WORKSHOP

Formazione A Distanza (FAD) in modalità sincrona

**CANC TUM 2021 – WORKSHOP DI AGGIORNAMENTO SUI CANCEROGENI
OCCUPAZIONALI E SUI TUMORI CHE AD ESSI CONSEGUONO**

-TUMORI -

23 giugno 2021

**Anticipazione della malattia neoplastica:
quando il buon senso è fuorviante**

Dario Consonni

UOC Medicina del Lavoro, UOS Epidemiologia

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Clinica del Lavoro «Luigi Devoto»

Dario.Consonni@unimi.it

Conflitto di interessi

Dario Consonni è stato consulente per il Giudice in processi relativi a malattie correlate all'amianto

Anticipazione di malattia

Perchè se ne parla

- **Ambito medico-legale:** domanda tipica nei processi: “L’esposizione ad amianto ha anticipato la malattia?”
- **Frazione eziologica (Probability of causation):** Frazione dei malati esposti danneggiati dall’esposizione (**anticipati** o in **eccesso**). La **Attributable Fraction** $AF = (RR - 1) / RR$ considera solo i casi in eccesso (Excess Fraction)

Possibili risposte

- Buon senso: calcolo dell’età/latenza alla diagnosi/decesso nei malati/deceduti
- Epidemiologia

Età alla diagnosi/decesso

Diossina e linfomi

- Comitato di cittadini 5D dell'area di Seveso, dove nel 1976 una parte del territorio era stata contaminata da diossina a seguito di un incidente in un impianto chimico di Meda, contattò l'UO di Epidemiologia della Clinica del Lavoro di Milano
- **Età alla diagnosi di linfoma** in una delle zone più inquinate da diossina, in una serie di casi da loro identificata, era inferiore a quella dei casi dell'area meno inquinata
- Il comitato sosteneva quindi che questo dimostrava un “**anticipo della malattia**” attribuibile all'esposizione a diossina

- Età media alla morte “does not address the issue of which of these groups faces a greater risk of death”
- “When one looks at the average age at death, one looks only at those who actually die and **ignores all those who survive**. Consequently, average age at death does not reflect the risk of death but only a characteristic of those who die”
- Il buon senso è talvolta fuorviante, mentre l’adesione ai principi base dell’epidemiologia aiuta a evitare simili trappole

Rothman 2012, pp. 4-6

Fallacia nell'uso dell'età alla diagnosi/decesso

- Non si può inferire che fare il direttore d'orchestra è salutare sulla base del fatto che l'età media alla morte dei direttori d'orchestra è elevata
- Età media alla morte: bambini scuola materna: 4 anni; vigili del fuoco 38 anni. Continueremmo a pensare che fare il VF è più rischioso che frequentare l'asilo
- Età media alla insorgenza di un certo tipo di cancro dei lavoratori di una fabbrica più bassa rispetto alla popolazione generale. Non si potrebbe per questo dedurre che lavorare in quella fabbrica sia nocivo. Se **tutti i lavoratori** della fabbrica fossero giovani, sarebbe naturale osservare un'età media più bassa anche tra i soggetti con neoplasia.

Mortalità nei radiologi

- Obiettivo: verificare la ridotta longevità dei radiologi, data la continua esposizione a bassi dosaggi di radiazioni ionizzanti
- **Età media alla morte** di tutti i medici statunitensi deceduti nel periodo 1930-1954
- **Radiologi:** **60,5**
- Medici **non esposti** a radiazioni: **65,7**

“I radiologi muoiono 5 anni prima in media dei medici che non hanno alcun noto contatto con le radiazioni”

Colton. Statistics in Medicine. 1974

Chapter 12. Fallacies in Numerical Reasoning

- "Si è spesso tentati di interpretare i dati al numeratore come se fossero un tasso"
- (Riferito all'esempio sui radiologi) "Dato che **la radiologia era una specialità relativamente nuova, [...] avrà un deficit di medici più vecchi**"
- "L'età media alla morte dei professori ordinari sarà più alta di quella dei professori assistenti; l'età media alla morte dei generali sarà più alta di quella dei tenenti: e l'età media alla morte dei presidenti sarà più alta di quella dei componenti del Congresso"
- "Beware of average-age-at-death figures. **They are not helpful and can be seriously misleading**"

Colton. Statistics in Medicine 1974

Tumore del polmone e fumo

TABLE I—AGE OF ONSET OF LUNG CANCER RELATED TO THE AMOUNT OF TOBACCO SMOKED

Cigarettes per day	No. of men	Age of onset (yr.)
1-10	90	58.6
11-20	178	57.0
21-30	132	57.1
31-40	52	55.9
41-80	43	56.6
Average:		57.3

TABLE I shows that the amount smoked made no appreciable difference to the mean age at which the patient first reported to the clinic.† The light smoker is afflicted with lung cancer at the same age as the heavy smoker. This is a surprising observation. The mean age

Tumore del polmone e fumo

Finally, sheer speculation: my particular heresy is to believe that the excess of mucoid secretion, so often found in respiratory disease, is the condition responsible for many lung cancers. Mucus is sticky and will cling to a patch of respiratory epithelium for long periods; by

Passey. Lancet 1962

- (Rispondendo a Passey): "l'età alla diagnosi di tumore polmonare "without reference to the age-distribution of the **population** from which the patients are drawn [...] is almost meaningless"
- C'è una profonda differenza tra uno studio osservazionale sui soli casi di malattia nell'uomo e uno **studio sperimentale nell'animale**: in questo caso una **popolazione** (coorte) di animali viene esposta ad un cancerogeno, la **maggior parte** di essi si ammala e muore e quindi l'età dell'animale all'insorgenza del tumore può avere senso ed essere di interesse biologico

Pike e Doll. Lancet 1965

- Sarebbe “**unwise** to conclude that working in a nickel refinery protected against the risk of lung cancer because the ‘period average’ at death from cancer of the lung in nickel workers was, between 1957 and 1963, two years more than the average among workers in the same area”.
- “The specific industrial risk in the nickel industry ceased about 1924 [...] so that the increased age-specific incidence rates of cancer of the lung were limited to a **group of men** who had begun employment before 1924 and were, in 1957-63, relatively older than other workers”

Pike e Doll. Lancet 1965

The Average Age at Death

The average age at death is not often a particularly useful measure. Between one occupational group and another it may be grossly misleading. For instance, as William Farr pointed out three-quarters of a century ago, the average age at death of bishops is much higher than the corresponding average of curates. But making all the curates bishops will not necessarily save them from an early death. The average

age at death in an occupation must, of course, depend in part upon the age of entry to that occupation and the age of exit from it—if exit takes place for other reasons than death. Bishops have a higher age at death than curates because few men become bishops before they have passed middle life, while curates may die at any age from their twenties upwards.

Hydrocarbon exposure and Parkinson's disease

G. Pezzoli, MD; M. Canesi, MD; A. Antonini, MD; A. Righini, MD; L. Perbellini, MD; M. Barichella, MD; C.B. Mariani, MD; F. Tenconi, MD; S. Tesei, MD; A. Zecchinelli, MD; and K.L. Leenders, MD

Article abstract—*Background:* Single cases of parkinsonism have been associated with hydrocarbon solvents. *Objective:* To determine whether exposure to hydrocarbon solvents is related to PD. *Methods:* Cohort study of 990 patients with PD according to Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations (CAPIT) criteria, selected from 1455 consecutive subjects presenting at a referral center; case-control study assessing Unified PD Rating Scale scores (motor score as primary endpoint) in all subjects with positive history of hydrocarbon solvent exposure ($n = 188$), matched for duration of disease and gender to 188 subjects selected from the remaining 802 with a negative history. Two subgroups in the case-control study included the following: 1) response to apomorphine ($n = 26$); 2) brain MRI ($n = 15$). PET imaging ($n = 9$) was compared with that of historic controls. *Results:* Exposed patients were younger (61.0 ± 9.4 versus 64.7 ± 9.4 years, $p = 0.002$), predominantly male (76.4% versus 45.2%, $p = 0.0001$), less educated (8.4 ± 4.2 versus 10.1 ± 4.4 years, $p = 0.0001$), and younger at onset of disease (55.2 ± 9.8 versus 58.6 ± 10 years, $p = 0.014$). Exposure to hydrocarbon solvents directly correlated to disease severity ($r = 0.311$) and inversely correlated to latency period ($r = -0.252$). Nine blue-collar occupations accounted for 91.1% of exposures. *Conclusions:* Occupations involving the use of hydrocarbon solvents are a risk factor for earlier onset of symptoms of PD and more severe disease throughout its course. Hydrocarbon solvents may be involved in the etiopathogenesis of PD, which does not have a major genetic component.

NEUROLOGY 2000;55:667-673

Che tipo di studio è? Coorte? Caso-controllo?

Nessuno dei due (non c'è follow-up; i cosiddetti «casi» sono quelli esposti (sic) e in ogni caso non ci sono i controlli): è uno studio trasversale su soli **casi**

Malattia di Parkinson e solventi

Table 1 Characteristics of the 990 patients included in the study

Variable	Exposed	Nonexposed	<i>p</i> vs Exposed	Nonexposed matched group	<i>p</i> vs Exposed
No. (%) of patients	188 (19.9)	802 (80.1)		188	
Age, y, mean \pm SD					
At inclusion	61.0 \pm 9.4	64.7 \pm 9.4	0.002*	64.4 \pm 9.4	0.002*
At onset of disease	55.2 \pm 9.8	58.6 \pm 10	0.014*	58.6 \pm 9.9	0.014*
Length of disease, y, mean \pm SD	5.8 \pm 4.3	6.1 \pm 4.4	NS*	5.8 \pm 4.3	NS*
Women, %	23.6	54.8	0.0001†	23.9	NS†
Levodopa, mg at inclusion, mean \pm SD	484.7 \pm 260	383.6 \pm 259	0.032*	391 \pm 257	0.038*
Follow-up, mo, mean \pm SD	32.0 \pm 29	32.1 \pm 28	NS*	32.0 \pm 29	NS*
Positive family history for parkinsonism, %	23.3	25.1	NS†	24.3	NS†
Education, y, mean \pm SD	8.4 \pm 4.2	10.1 \pm 4.4	0.0001*	9.9 \pm 4.2	0.0001*

- **Età all'insorgenza**
- **Esposti a solventi: 55,2**
- **Non esposti: 58,6**

Conclusions: "Occupations involving the use of hydrocarbon solvents are a risk factor for **earlier onset** of symptoms of PD"

Latenza
(tempo dalla prima esposizione)

Mesotelioma e asbesto

- Registro Mesoteliomi tedesco: **latenza**

The latency period for patients with elevated asbestos burden of the lung (>22 asbestos bodies/cm³ to 1,000 asbestos bodies) was on average 38.7 (SD 9.9) years ($n = 475$); for patients with asbestos burden from 1,000 to 10,000 asbestos bodies/cm³ lung tissue it was 38.2 (SD 8.6) years ($n = 153$), and for cases with asbestos burden of more than 10,000 asbestos bodies/cm³ lung tissue it was 36.6 (SD 8.1) years ($n = 91$). There was a trend towards shorter latency periods in the presence of higher asbestos burdens.

Latency periods of patients without elevated asbestos burden were on average 4 years shorter. Their mean age was 2.7 years younger than that of patients with increased pulmonary asbestos concentrations.

“In conclusion, higher cumulative asbestos-fibres doses lead to an earlier development of mesotheliomas”

Mesotelioma e settori lavorativi

Analysis of latency time and its determinants in asbestos related malignant mesothelioma cases of the Italian register

Alessandro Marinaccio^{a,}, Alessandra Binazzi^a, Gabriella Cauzillo^b, Domenica Cavone^c, Renata De Zotti^d, Pierpaolo Ferrante^a, Valerio Gennaro^e, Giuseppe Gorini^f, Massimo Menegozzo^g, Carolina Mensi^h, Enzo Merlerⁱ, Dario Mirabelli^j, Fabio Montanaro^e, Marina Musti^c, Franco Pannelli^k, Antonio Romanelli^l, Alberto Scarselli^a, Rosario Tumino^m, Italian Mesothelioma Register (ReNaM) Working Groupⁿ*

- Shipbuilding and repair sector: **46,3** years
- Asbestos-cement industry: **42,3**
- Construction sector: **43,7**

“[...] it can be explained when considering the occurrence of **competing diseases** (asbestos related lung cancer and asbestosis) in the group with most heavy exposure levels”
(Analoghe considerazioni in rapporto ISPEL 2010)

Mesotelioma e modalità di esposizione

Table 3 – Incident malignant mesothelioma cases with available first exposure to asbestos, recorded by ReNaM in the diagnosis period 1993–2001

Variable	Modality	Adjusted mean latency by factors	Significance in the linear generalised model
Exposure modalities	Occupational	43.4	<0.001
	Household	48.1	
	Environmental	48.0	
	Hobbies related	41.4	

“...these activities carried out at home are limited in duration in comparison with a standard 8 h work-shift, but are performed **without effective protective measures**, such as local exhausts and personal protection devices”

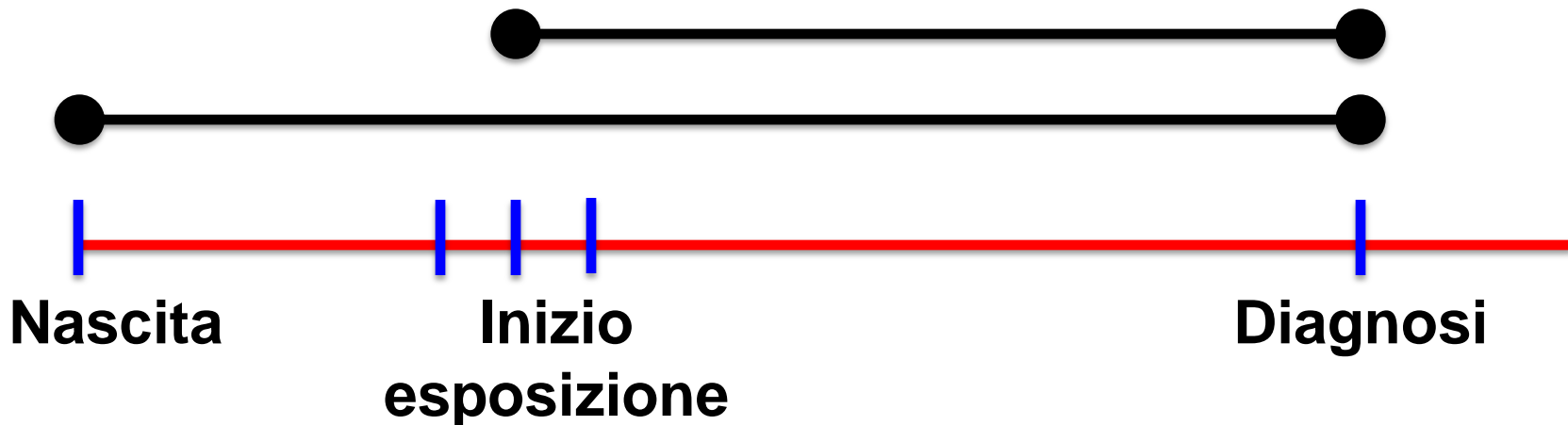
Latenza

Similitudine tra età alla diagnosi e latenza

Età alla diagnosi = (**data diagnosi** – data di nascita)

Latenza = (**data diagnosi** – data inizio esposizione)

Una più breve latenza **non** deriva da un “anticipo di malattia”, ma più plausibilmente da un “ritardo di inizio esposizione” (i malati con latenza più breve hanno iniziato ad essere esposti in anni più recenti)



MODELS FOR EXPOSURE-TIME-RESPONSE RELATIONSHIPS WITH APPLICATIONS TO CANCER EPIDEMIOLOGY

Duncan C. Thomas

For all these reasons, the description of latency is only meaningful if set in the context of rates with person-years denominators, including appropriate treatment of the time-dependent nature of the exposure variables. A simple descriptive approach is to plot the $DD(t) = DD(0) + \int_0^t \lambda(u) du$ against time.

Latency Analysis in Epidemiologic Studies of Occupational Exposures: Application to the Colorado Plateau Uranium Miners Cohort

AMERICAN JOURNAL OF INDUSTRIAL MEDICINE 35:246-256 (1999)

Bryan Langholz, PhD,* Duncan Thomas, PhD, Anny Xiang, PhD, and Daniel Stram, PhD

diseases has long been recognized (Armenian, 1987). Early attempts to characterize the latent period were based on the simple idea of tabulating the time from exposure to disease in those who experienced both in order to get a "latency distribution." This technique was shown to be seriously flawed. In particular, this distribution is completely dependent on the length of follow-up of the study group. The longer the group was followed, the longer the apparent mean latency since new cases would always have longer time to disease than those previously followed (Enterline and Henderson, 1973; Peto, 1985; Thomas, 1987). This phenomenon is precisely the motivation for methods that accommodate censoring in failure time data. Thus, it is natural to apply the methods for censored survival data that serve as the basis for standard statistical methods used in the study of variation in rates used in epidemiologic studies. In this context, latency will be quantified as the evolution of the rate, or more relevantly, the rate ratio relative to unexposed subjects, as a function of time since exposure (Thomas, 1983, 1987; Finkelstein, 1991).

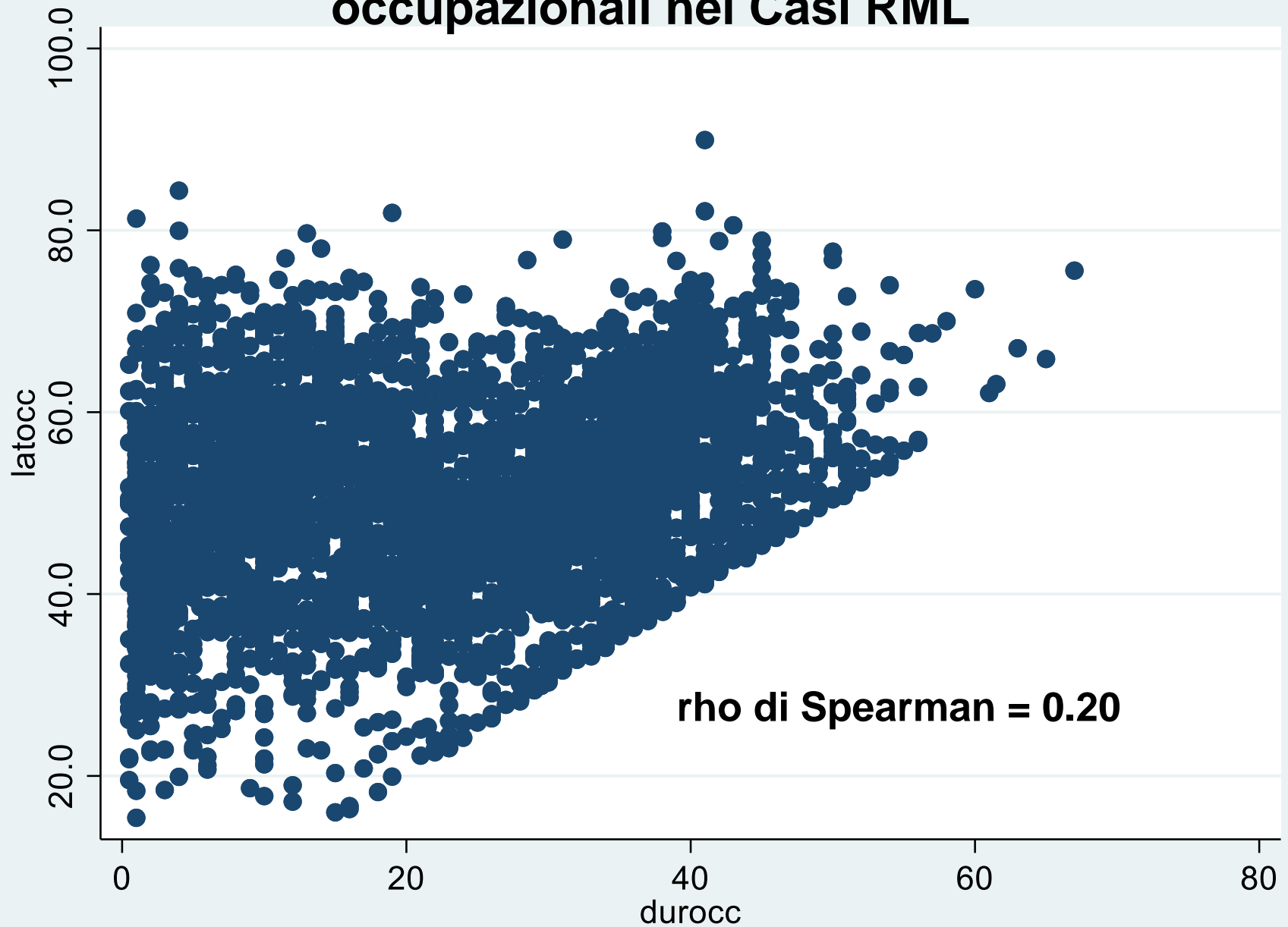
Correlazione tra Durata e Latenza

- Una maggiore durata di esposizione abbrevia la latenza?
- Per rispondere, qualcuno calcola il coefficiente di correlazione tra Durata e Latenza nei Casi, nell'idea di trovare una relazione negativa
- Questo è errato perché la Durata è inclusa nella Latenza:

Latenza = Durata + Tempo da ultima esposizione

La Latenza è **direttamente proporzionale** alla Durata (durate lunghe non possono avere latenze brevi), quindi una correlazione positiva è attesa su basi puramente **matematiche**

Esempio: correlazione tra durata e latenza occupazionali nei Casi RML



Correlazione tra YFE/AnnoDiagnosi e Latenza

- Quesiti: vi è una relazione negativa tra anno di prima esposizione (**year of first exposure, YFE**; anni recenti implicano minore esposizione) **e latenza**?
- Vi è una relazione positiva tra **AnnoDiagnosi e Latenza** (anni recenti implicano minore esposizione)?
- Per rispondere, qualcuno calcola il coefficiente di correlazione tra Latenza e YFE (o AnnoDiagnosi) **nei Casi**, nell'idea di trovare una relazione negativa/positiva. Ma....:

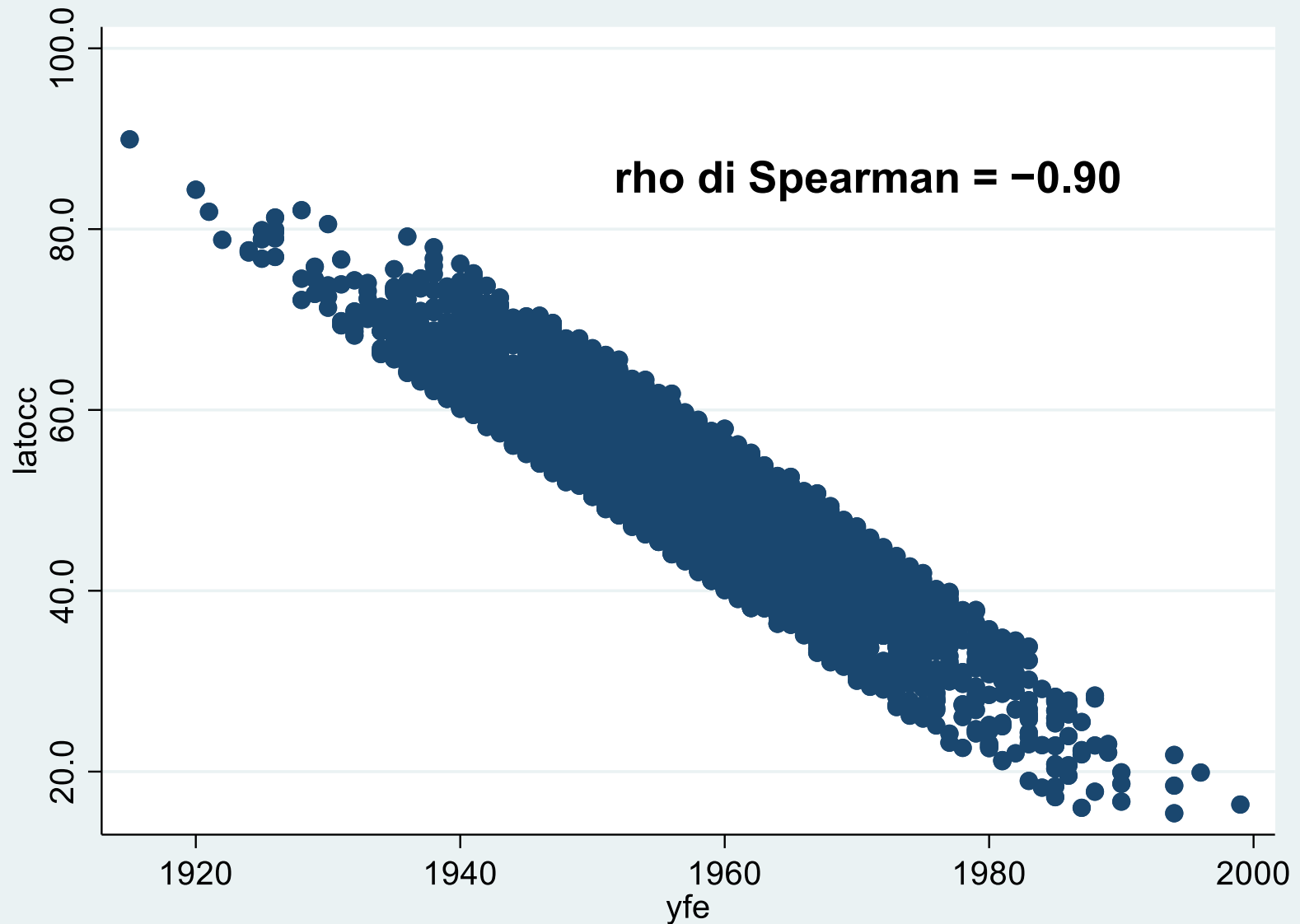
$$\text{Latenza} = \text{AnnoDiagnosi} - \text{YFE}$$

- Latenza è proporzionale ad AnnoDiagnosi e inversamente proporzionale a YFE solo per ragioni **matematiche**

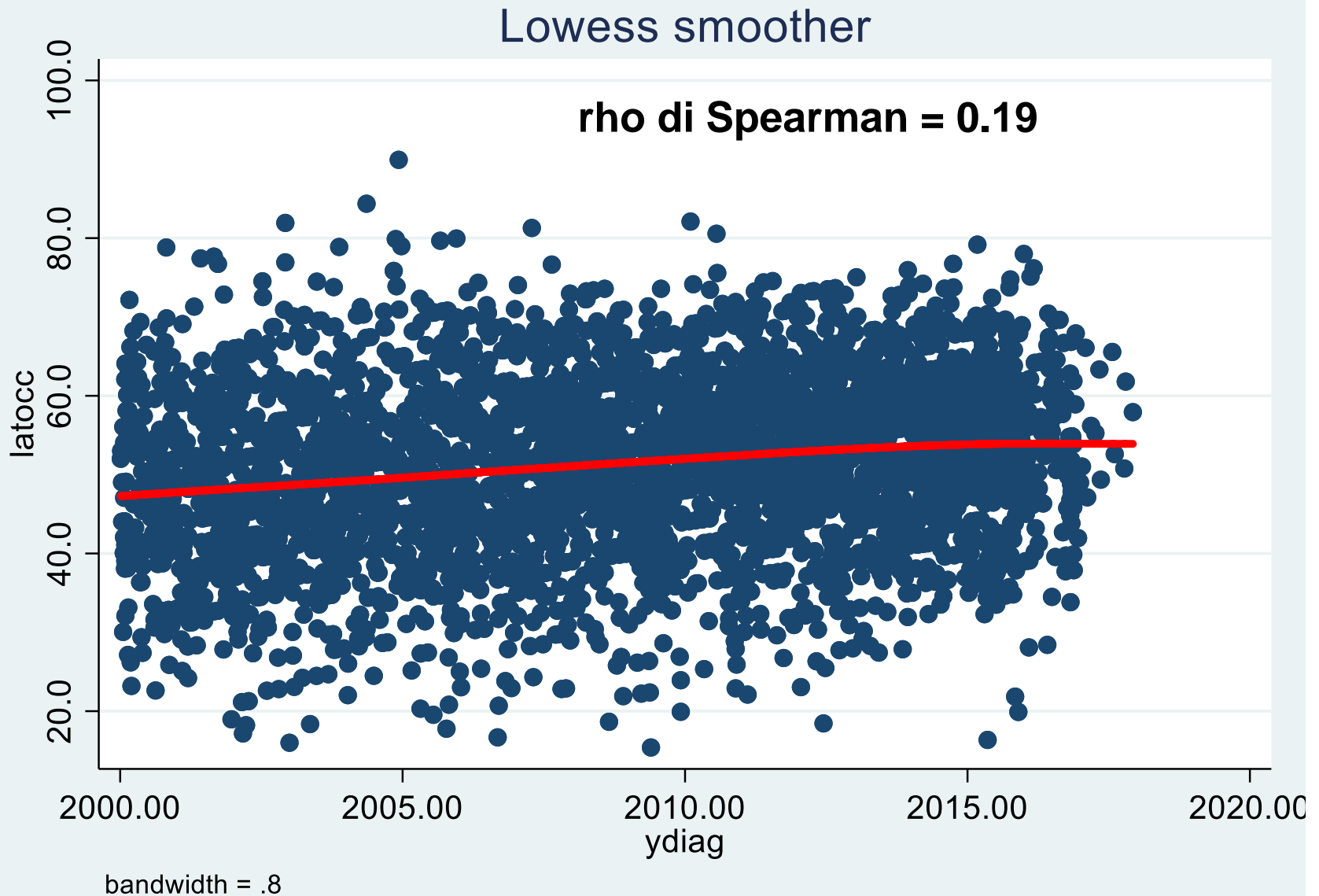
$$\text{Differenza} = Y2 - Y1$$

- In statistica: Correlazione Spuria: è scontato che la **Differenza** è **negativamente correlata a Y1** e **positivamente a Y2**

Esempio: correlazione tra latenza occupazionale e anno di prima esposizione nei casi RML



Esempio: correlazione tra latenza occupazionale e anno di diagnosi nei casi RML



Con Metodo

a cura di Dolores Catelan, Annibale Biggeri, Fabio Barbone

**Manca qualcosa: cosa c'è di sbagliato nell'usare
l'età alla diagnosi/decesso o la latenza nei casi**

**Something is missing: what's wrong with using
age at diagnosis/death or latency among cases**

Malignant mesothelioma diagnosed at a younger age is associated with heavier asbestos exposure

Tommaso A. Dragani^{*,†}, Francesca Colombo, Elizabeth N. Pavlisko¹ and Victor L. Roggli¹

Asbestos exposure is the main etiology of malignant mesothelioma, but there are conflicting data on whether the intensity of exposure modulates the development of this disease. This study considered 594 patients with malignant mesothelioma for whom count data on asbestos bodies and fibers (per gram of wet lung tissue) were available. The relationships between age at diagnosis (a time-to-event outcome variable) and these two measures of internal asbestos exposure, along with other possible modulating factors (sex, tumor location, histological subtype and childhood exposure), were assessed on multivariable Cox proportional hazard models, stratifying by decade of birth year. For both measures of asbestos in lung tissue, ~~younger age at diagnosis was associated with higher internal measures of exposure to asbestos. Stratified Cox~~ analyses showed that for each doubling in asbestos body count patients were 1.07 times more likely to be diagnosed at a younger age [hazard ratio (HR) = 1.07; 95% confidence interval (CI), 1.04–1.09; $P = 2.2 \times 10^{-7}$] and for each doubling in asbestos fiber count patients were 1.13 times more likely to be diagnosed at a younger age (HR = 1.13; 95% CI, 1.09–1.17; $P = 8.6 \times 10^{-11}$). None of the other variables considered were associated with age at diagnosis. Our finding that tumors become clinically apparent at a younger age in heavily exposed subjects suggests that asbestos is involved not only in the malignant mesothelioma tumor initiation but, somehow, also in the progression of the disease.

Carcinogenesis, 2018, Vol. 39, No. 9, 1151–1156

LETTER TO THE EDITOR

Letter to the editor re: Dragani *et al.* (2018), ‘Malignant mesothelioma diagnosed at a younger age is associated with heavier asbestos exposure’

Andrea Farioli^{1,*}, Stefano Mattioli¹, Stefania Curti¹, Giovanna Spatari² and Francesco Saverio Violante¹

Authors’ Reply

Tommaso A. Dragani¹, Francesca Colombo¹, Elizabeth N. Pavlisko², Victor L. Roggli²

LETTER TO THE EDITOR

Comment on: Malignant mesothelioma diagnosed at a younger age is associated with heavier asbestos exposure

Enrico Oddone^{1,2,*}, Benedetto Terracini³, Dario Mirabelli³, Carolina Mensi⁴, Dario Consonni⁴ and Francesco Barone-Adesi⁵

Conclusioni – 1

- **Non usare età alla diagnosi/morte o la latenza nei casi**
- In generale, per **qualsiasi variabile** rilevata o misurata solo nei soggetti affetti da una certa patologia non è possibile trarre valide inferenze perché **mancano i denominatori**
- Dopotutto, è a tutti ben nota la differenza tra uno studio sui soli casi e uno **studio caso-controllo**, in cui la funzione essenziale dei "**controlli**" non è quella di fornire un "gruppo di confronto" (magari "comparabile" - obsoleto ed errato, ma purtroppo ancora in voga, punto di vista), ma invece quella di fornire i **denominatori** per il calcolo degli **odds** di malattia, definiti "**pseudo-rates**" o "**quasi-rates**"

Conclusioni – 2

In casi molto particolari basta il **numero di casi (numeratore)**:

- **Serie temporali** (es. influenza, COVID-19, ondate di calore, inquinamento): la popolazione (denominatore) è costante
- **Studi «case-only»** (usati in genetica e inquinamento per valutare **interazione su scala moltiplicativa**)
- **Study case-crossover** o simili: tipi di studio caso-controllo usati **per studiare effetti acuti ed esposizioni variabili («triggers»: eventi precipitanti)**, in cui i casi stessi forniscono il denominatore
- Calcolo di R_0 per malattie infettive

In generale, al di fuori di queste situazioni, **NON** è corretto ragionare solo sui casi, perchè il loro numero dipende da **dimensione e caratteristiche** della popolazione. Occorre usare **tutti i soggetti** e **misure epidemiologiche** (tassi, rischi, odds, hazard)

Anticipazione: come si calcola?

AFT, RAP

Accelerated Failure Time (AFT) models

- Approccio «classico», in uso da molto tempo
- Modelli di regressione parametrici (modelli esponenziale, lognormale, log-logistico e di **Weibull**)

Nei modelli esponenziale e di Weibull l'effetto di un agente può essere espresso sia come **Hazard Ratio (HR)**, sia come **Time Ratio (TR)**, rapporto tra tempi mediani all'evento)

- In caso di agenti tossici, $HR > 1$ (rischio aumentato) e quindi $TR < 1$ (accelerazione o anticipazione)
- In caso di esposizione benefiche, $HR < 1$ (rischio diminuito) e $TR > 1$ (decelerazione o posticipazione)

NB: questi modelli sono applicabili anche a sistemi NON biologici (es. prodotti industriali, per valutarne la durata)

The latency period of mesothelioma among a cohort of British asbestos workers (1978–2005)

British Journal of Cancer (2013) 109, 1965–1973

G Frost^{*,1}

Background: The Great Britain (GB) Asbestos Survey is a prospective cohort of asbestos workers in GB. The objective of this study was to investigate determinants of mesothelioma latency, paying particular attention to indicators of intensity of asbestos exposure such as occupation, sex, and presence of asbestosis.

Methods: The analysis included members of the cohort who died with mesothelioma between 1978 and 2005. The primary outcome was the latency period defined as the time from first occupational exposure to asbestos to death with mesothelioma. Generalised gamma accelerated failure-time models were used to estimate time ratios (TRs).

Results: After excluding missing data, there were 614 workers who died with mesothelioma between 1978 and 2005. Total follow-up time was 9280 person-years, with a median latency of 22.8 years (95% confidence interval (CI) 16.0–27.2 years). In the fully adjusted model, latency was around 29% longer for females compared with males (TR = 1.29, 95% CI = 1.18–1.42), and 5% shorter for those who died with asbestosis compared with those who did not (TR = 0.95, 95% CI = 0.91–0.99). There was no evidence of an association between latency and occupation.

Conclusion: This study did not find sufficient evidence that greater intensity asbestos exposures would lead to shorter mesothelioma latencies.

Ma su tutti i soggetti, NON solo sui casi

Comment on 'The latency period of mesothelioma among a cohort of British asbestos workers (1978–2005)': methodological problems with case-only survival analysis

D Consonni^{*,1}, F Barone-Adesi² and C Mensi¹

British Journal of Cancer (2014) 111, 1674 | doi: 10.1038/bjc.2013823

RAP

Risk and Rate Advancement Periods as Measures of Exposure Impact on the Occurrence of Chronic Diseases

Hermann Brenner,¹ Olaf Gefeller,² and Sander Greenland³

Epidemiology May 1993, Volume 4 Number 3

Education Corner

On the interpretation of risk and rate advancement periods

Andrea Discacciati,^{1,2*} Andrea Bellavia,^{1,2} Nicola Orsini,^{1,2} and Sander Greenland^{3,4}

International Journal of Epidemiology, 2016, 278–284

RAP – Anticipazione - 1

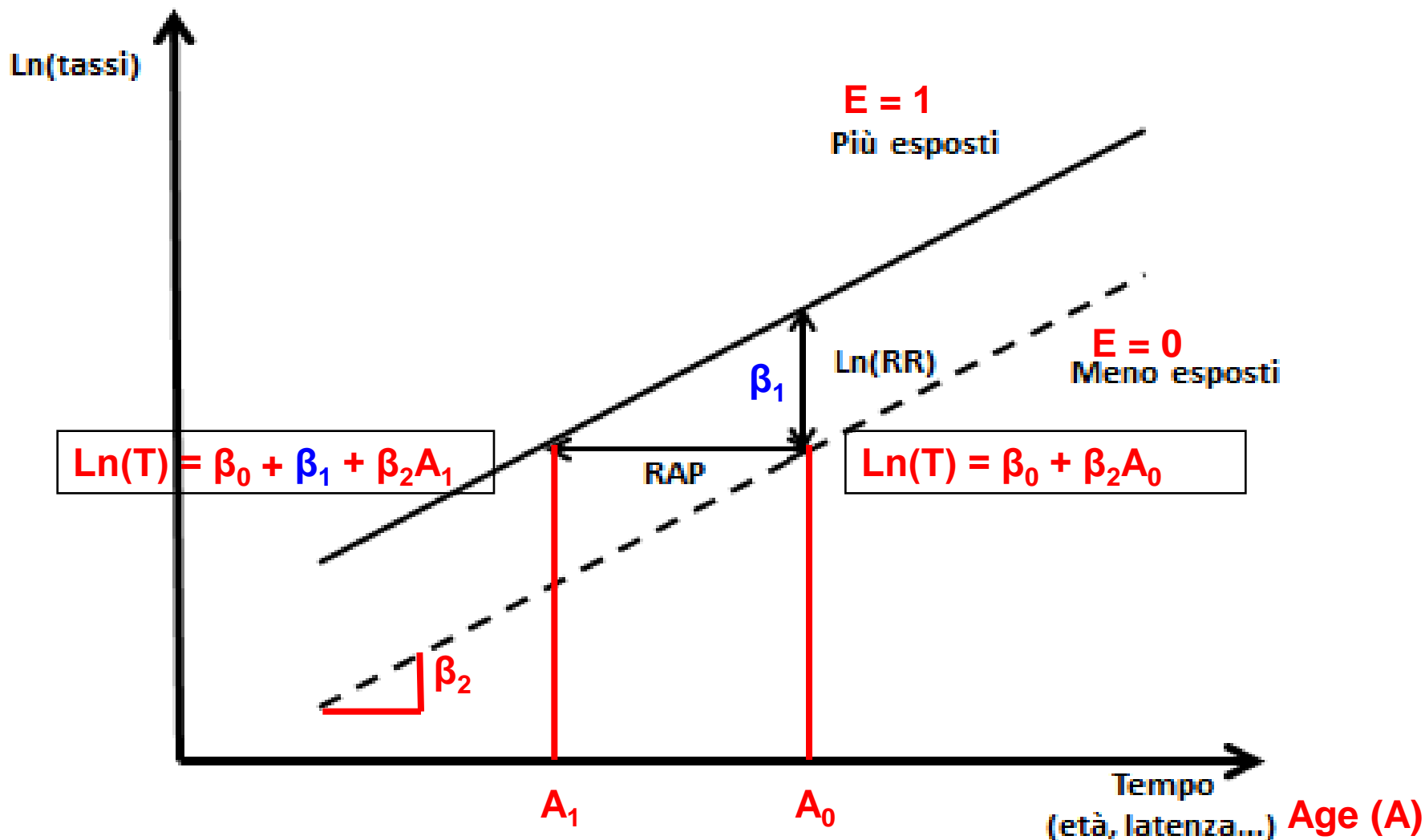
- Alternativa a metodi più complessi (Expected Years of Life Lost; AFT)
- RAP: differenza fra età a cui i non esposti raggiungono lo stesso tasso degli esposti
- Enfasi su **insorgenza prematura** malattie
- Utilizzabile con modelli di **Poisson, Cox, logistic**
- Utilizzato per vari determinanti (fumo, dislipidemia, ipertensione, inquinamento atmosferico, alcool) e varie malattie (cardiovascolari, polmonari, diabete, tumori)

(Liese. AJE 2000; Gellert. Tob Control 2013; Finkelstein. AJE 2004; Ferrari. BMJ Open 2014; Mons. BMJ 2015; Ordonez-Mena. BMC Med 2016)

RAP – Anticipazione - 2

- **Assunzioni**
 - Ln(tassi) **linearmente** crescenti con l'età
 - Assenza di **rischi competitivi**
- **Utilità**
 - **Comunicazione del rischio**: “anticipazione più comprensibile di RR”
 - **Ambito medico-legale**: domanda tipica nei processi: “L'esposizione ad amianto ha anticipato la malattia?”

$$\text{Ln(Tasso)} = \beta_0 + \beta_1 \text{Esposizione} + \beta_2 \text{Age}$$



$$\beta_0 + \beta_1 + \beta_2 A_1 = \beta_0 + \beta_2 A_0; \quad \beta_1 = \beta_2 (A_0 - A_1)$$

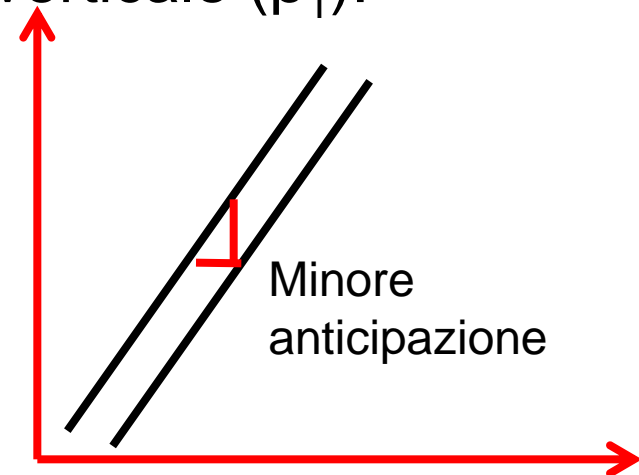
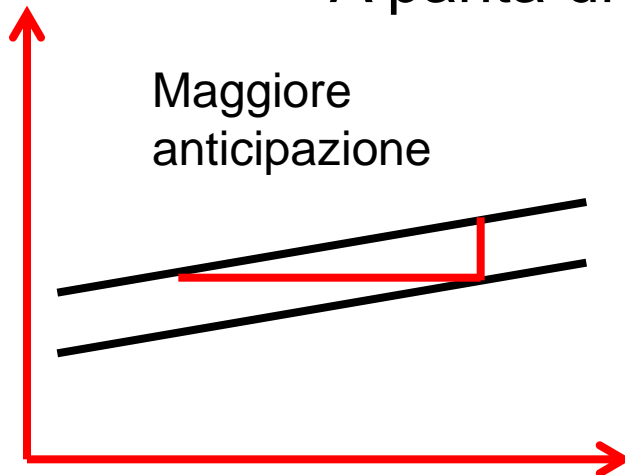
$$RAP = A_0 - A_1 = \beta_1 / \beta_2$$

RAP dipende:

- da **effetto** dell'esposizione (β_1)
- da **pendenza** dei tassi per età (β_2)

$$RAP = A_0 - A_1 = \frac{\beta_1}{\beta_2},$$

A parità di distanza verticale (β_1):



Se invece di age usiamo $\ln(\text{age})$:

$$RAP = A_0 - A_1 = A_1 \cdot \left[\exp\left(\frac{b_1}{b_2}\right) - 1 \right]$$

allora RAP dipende anche da età negli esposti (A_1).
In sostanza l'anticipazione è diversa alle varie età

Gender differences in pleural mesothelioma occurrence in Lombardy and Piedmont, Italy

Dario Consonni^{a,*}, Enrica Migliore^b, Francesco Barone-Adesi^c, Barbara Dallari^a, Sara De Matteis^d, Enrico Oddone^e, Angela C. Pesatori^{a,f}, Luciano Riboldi^a, Dario Mirabelli^b, Carolina Mensi^a

Background: Higher mesothelioma rates in men (vs women) reflect more frequent and more intense asbestos exposure. We assessed the impact of exposure difference between genders on age-specific rates of pleural mesothelioma (PM) occurrence using data from two Italian regions.

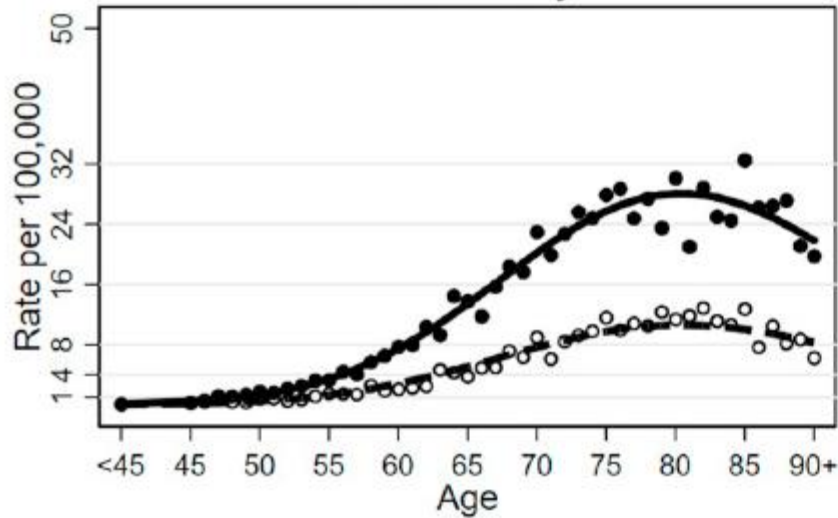
Methods: We used data from the Lombardy and Piedmont mesothelioma registries (period 2000–2016, age 45–74 years) to compare rates of PM in men and women and to estimate the rate advancement period (RAP).

Results: Based on 3384 cases (2405 men, 979 women) in Lombardy and 2042 (1389 men, 653 women) in Piedmont, the rate ratio was 2.81 (90% confidence interval: 2.61–3.03) in Lombardy and 2.39 (2.17–2.62) in Piedmont. In both regions RAP ranged from 7 to 10 years (at age 45 and 63 in men, respectively).

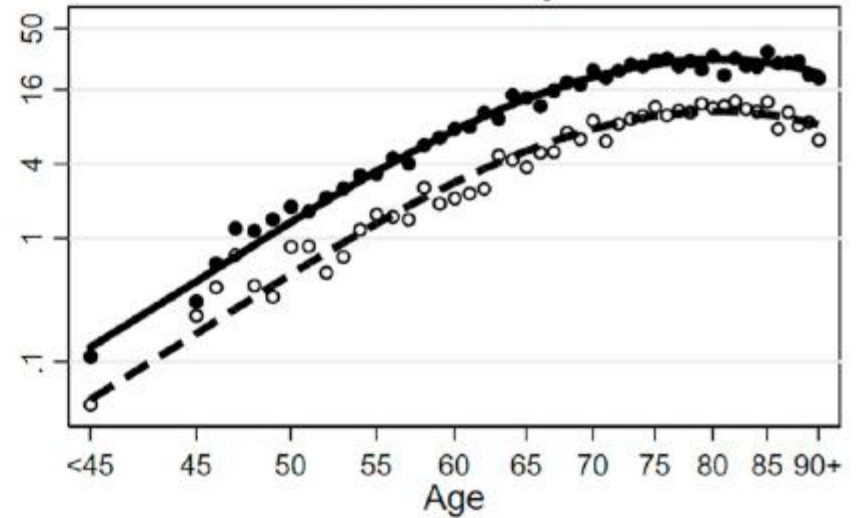
Conclusion: Men showed more than twofold increased PM rates and reached the same incidence as women 7–10 years earlier. RAP can be a useful measure of exposure impact on premature disease occurrence.

Tassi di mesotelioma pleurico per età (tutte le età)

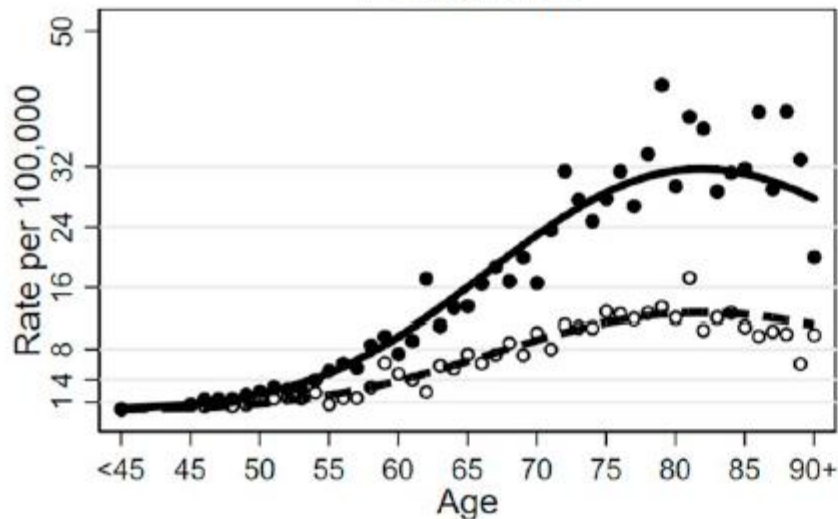
Lombardy



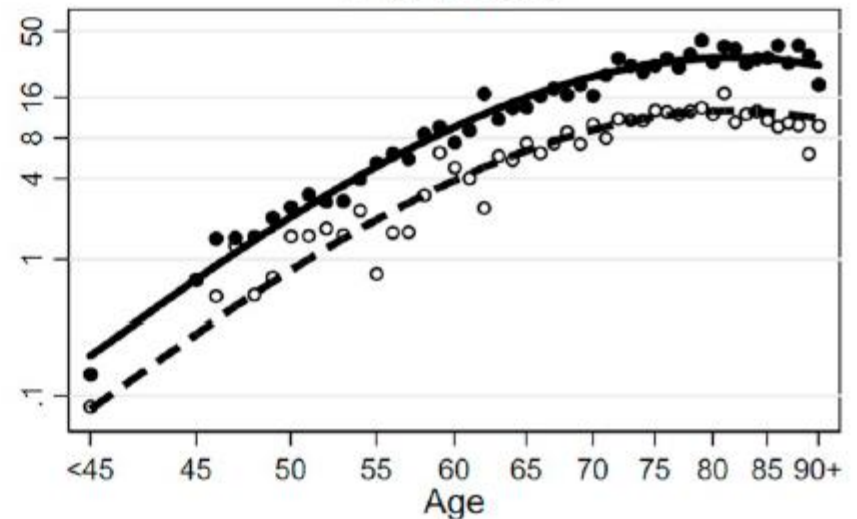
Lombardy



Piedmont

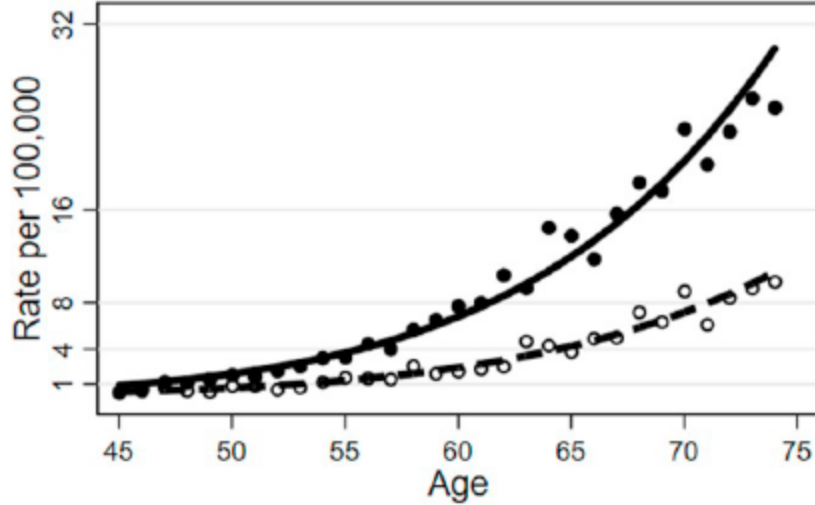


Piedmont

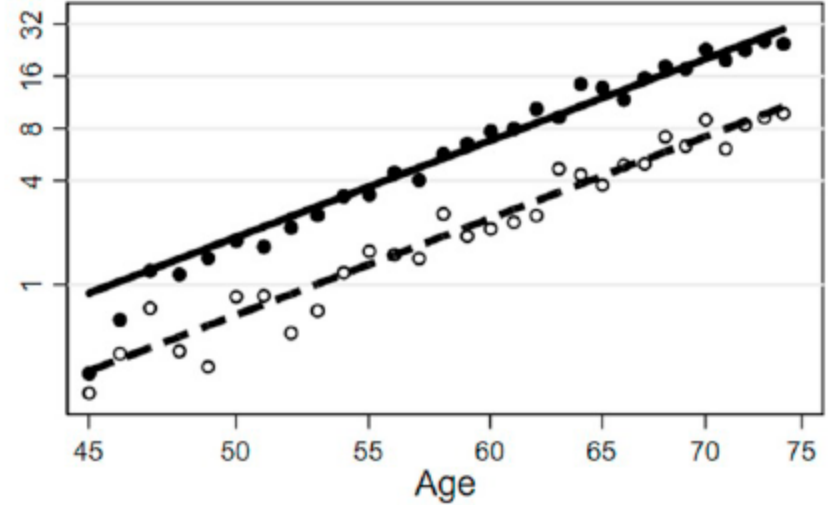


Tassi per età (45-74 anni)

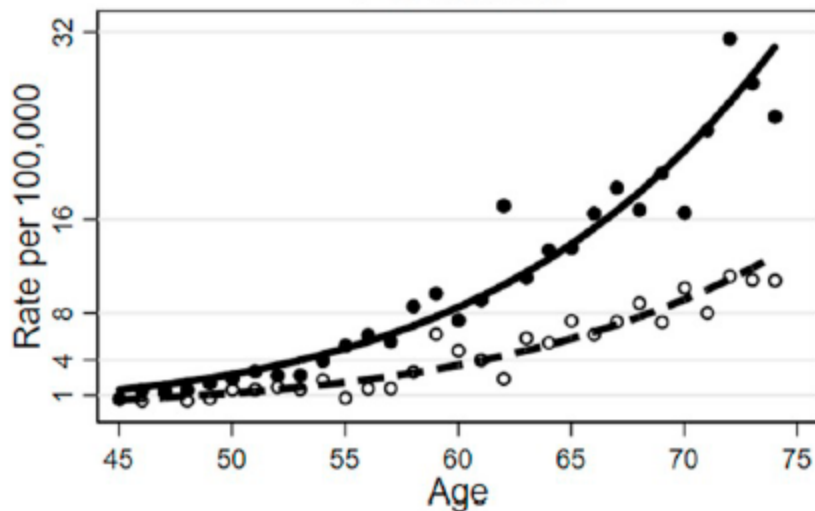
Lombardy



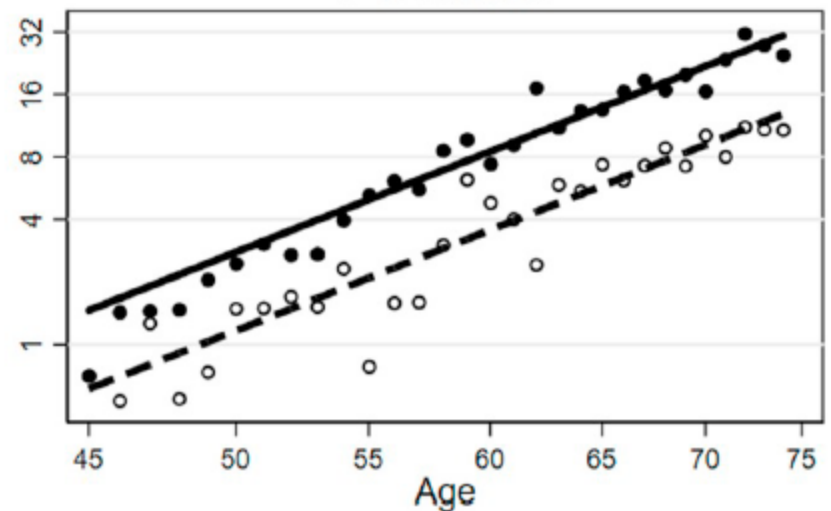
Lombardy



Piedmont



Piedmont



P-value per interazione Genere-Età: 0.76 (L) e 0.33 (P):

Risultati

Lombardia

- β_1 (M) = 1.0343 (**RR = 2.81**, 90%CI: 2.61-3.03)
- β_2 $\ln(\text{eta})$ = 7.0536
- **RAP** (anni) = da **7,1** (a 45 anni) a **9,9** (a 63 anni)

Piemonte

- β_1 (M) = 0.8694 (**RR = 2.39**, 90%CI: 2.17-2.62)
- β_2 ($\ln(\text{eta})$) = 6.1254
- **RAP** (anni) = da **6,9** (a 45 anni) a **9,6** (a 63 anni)

Oltre i 63 anni gli uomini raggiungono tassi che le donne non raggiungono mai

Conclusioni

- **Tassi di MP** aumentati **2-3 volte** negli **uomini** (indubbia maggiore esposizione lavorativa) nelle 2 regioni
- Tali eccessi di rischio si traducono in una **insorgenza anticipata** negli uomini di **7-10 anni**
- Se avessimo (erroneamente) usato **età alla diagnosi**: netta sottostima (3 anni in Lombardia, 1.6 anni in Piemonte)

Pike e Doll avevano calcolato l'insorgenza anticipata del tumore al polmone in base alla quantità di sigarette fumate e all'età di inizio dell'abitudine al fumo. Qui sotto la figura nel loro articolo, a sottolineare che questo approccio è in uso da lungo tempo (pur con formule diverse: Gompertz) (Pike e Doll, 1965)

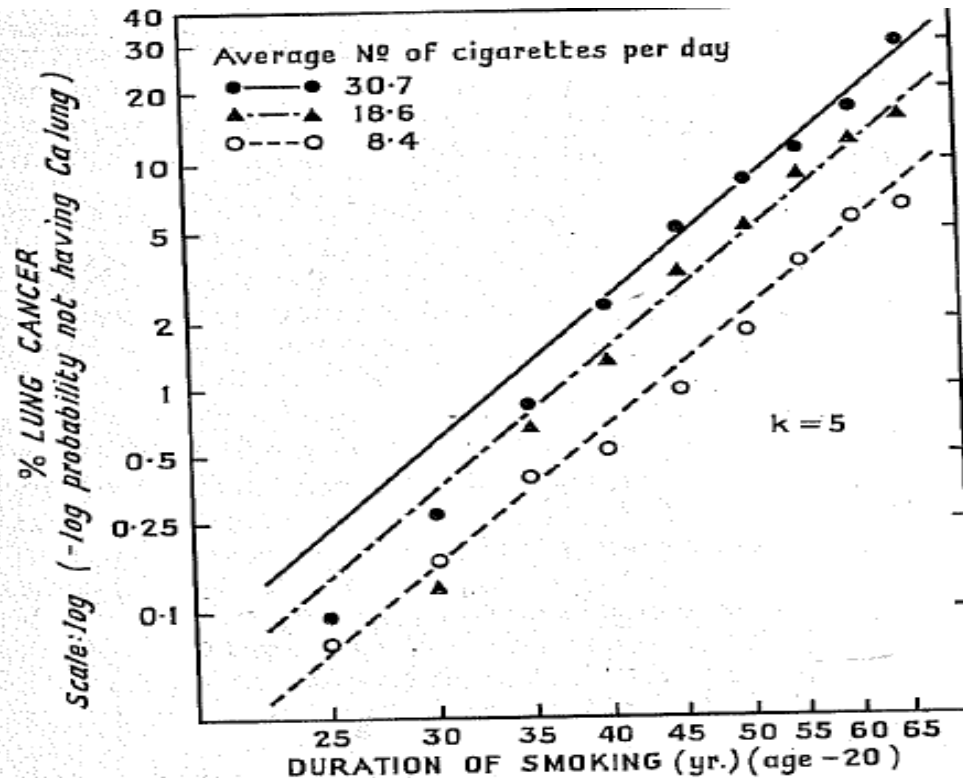


Fig. 3—Estimated percentage of men dying from lung cancer in the absence of other causes of death in relation to duration of smoking, for three levels of cigarette smoking.

Points derived from observed age-specific mortality-rates for doctors (Doll and Hill unpublished); lines derived from the equation given in the text. At ages 55 years and over the fit is good; at younger ages the observations are based on few points and have large standard errors (see Pike and Doll 1965). It follows from the equation that the proportion of men dead from lung cancer by age x is given by $F(x) = 1 - \exp(-\rho N[x - w]^5)$; hence $\log(-\log \text{probability of not having lung cancer})$ should be linearly related to $\log(\text{age} - 20 \text{ years})$.

TABLE I—AVERAGE AGE OF OCCURRENCE OF LUNG CANCER IN RELATION TO THE NUMBER OF CIGARETTES SMOKED

Passey's (1962) data *			British doctors starting smoking at age 17 years†	
Cigarettes per day	No. of men	Average age at onset (yr.)	Cigarettes per day (group mean)	Average age at death (yr.)
1-10	90	58.6	8.4	71.8
11-20	178	57.0	18.6	70.5
21-30	132	57.1		
31-40	52	55.9	30.7	69.3
41-80	43	56.6

* Similar results have also been reported from the U.S.A. by Buechley (1964).

† Corresponding to $w=20$, in formula in text.

It may be noted that these results do not imply that the number of cigarettes smoked per day has no significant clinical effect on the expectation of life. Table I shows that an increase in the amount smoked from 8.4 to 30.7 cigarettes per day reduces the expectation of life *for those who die of lung cancer* by 2.5 years. For all men, however, the difference is greater; the expectation of life (at age 17 years) diminishes from 75.5 years among non-smokers to 73.0 years among men smoking an average of 8.4 cigarettes a day and to 67.5 years among men smoking an average of 30.7 cigarettes a day.