

Il progetto Moniter

Silvia Candela, AUSL di Reggio Emilia

XX riunione annuale AIRTUM, Reggio Emilia 15 aprile 2016

Sommario:

Moniter in breve:

obiettivo

materiali e metodi

risultati

Criticità dello studio:

L'esposizione

I confondenti

I tumori

Prossimamente

Nelle indagini di epidemiologia ambientale su effetti a lungo termine:

Esposizione: residenza

Effetti: patologie a lunga latenza

Confondenti: età, condizione socio-economica, occupazione, stili di vita,

tempo effettivamente trascorso nella residenza
esposizione ambientali diverse da quella in studio

Monitor in breve

XX riunione annuale AIRTUM, Reggio Emilia 15 aprile 2016

Obiettivo dello studio

Valutare l'associazione tra l'esposizione a
inceneritore ed eventi avversi di salute:

eventi riproduttivi

Mortalità

Incidenza di tumori

nei soggetti residenti nelle aree in studio (4 Km
di raggio intorno a ciascun inceneritore: PC*,
MO, RE, BO, FE, RA*, FO, RN)

* Non per effetti a lungo termine

Materiali e Metodi di Studio effetti a lungo termine

Disegno dello studio: di coorte chiusa

Popolazione e follow up: tre coorti

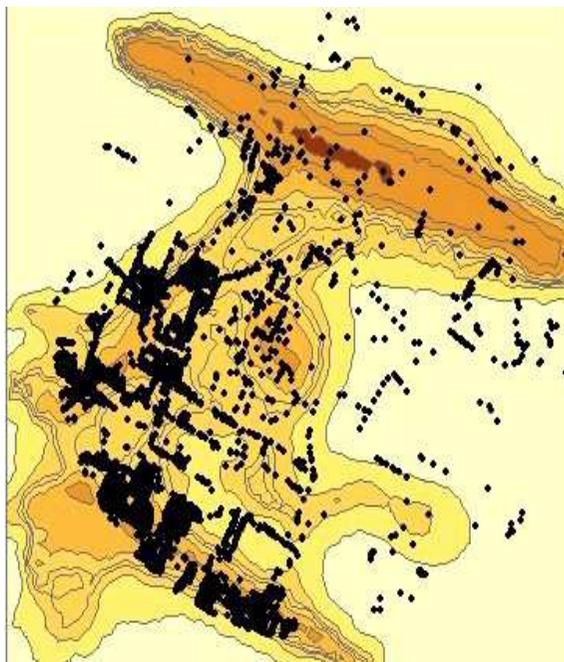
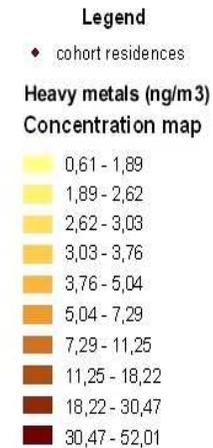
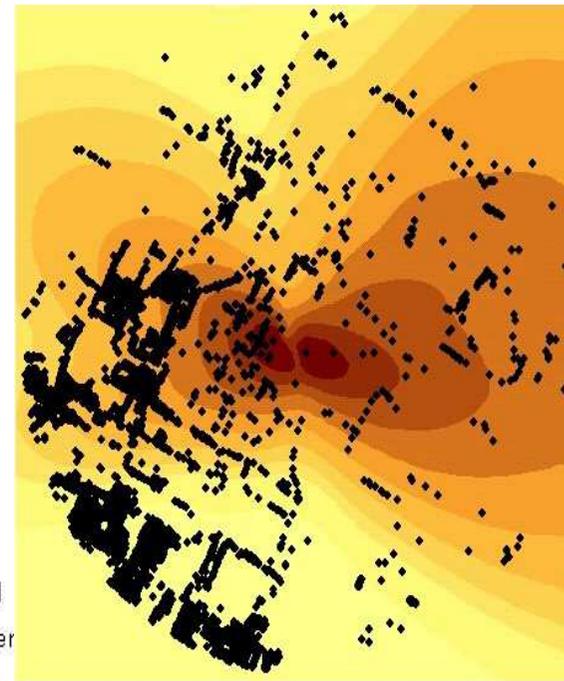
Coorti	Caratteristiche	N. soggetti	Follow up
Coorte 1995	residenti al 01.01.1995	219.615 (195.421*)	dal 01.01.1995 al 31.12.2006
Coorte 1991	residenti dal 01.01.1991 al 31.12.1999	102.843 (85.333*)	dal 01.01.2000 al 31.12.2006
Coorte Modena	residenti dal 01.01.1982 al 31.12.1994	24.132	dal 01.01.1995 al 31.12.2006

*studiati per incidenza tumori

Esposizione (ADMS - Urban Model)



Inceneritore (PM10):
5 livelli di esposizione
4 per coorte di MO



Altre Fonti (NOx):
4 livelli di esposizione

Materiali e Metodi

Esposizione a inceneritore:

al 1995, stimata dalla mappa di ricaduta relativa a quell'anno.

Tracciante per inceneritore: PM10

coorti '95 e '91: esposizione categorizzata in quintili

coorte di Modena: esposizione categorizzata in quartili

I tumori: modalità di studio

Esclusi: i carcinomi in situ, ad eccezione della vescica, i tumori a comportamento incerto, le sindromi mielodisplastiche e i tumori cutanei non melanomi.

In caso di **tumori multipli** è stata considerato solo il primo tumore incidente (possibile effetto delle terapie radiologiche e/o chemioterapiche eseguite per il primo tumore).

Classificazione: terza revisione della Classificazione Internazionale delle Malattie per l'Oncologia (ICD-O-3) utilizzando i codici per sede e morfologia, secondo la metodologia in uso presso l'AIRTUM e quella utilizzata nel progetto EURO CARE-4.

I tumori del **colon** e del **retto** sono stati analizzati separatamente.

Nei tumori della **vescica** sono inclusi i carcinomi in situ.

I tumori **linfatici e ematopoietici** non sono stati classificati in relazione alla sede ma esclusivamente in base alla morfologia. Questa tipologia di neoplasie pertanto non è stata considerata nell'incidenza dei tumori solidi.

Sarcomi dei tessuti molli (STM)

Individuati utilizzando i codici morfologici della ICD-O-3-M relativi ai sarcomi maligni.

I sarcomi sono stati quindi classificati secondo la metodologia proposta da Comba e Benedetti, che utilizza come fonte primaria la classificazione istologica di Enzinger e Weiss, molto simile alla classificazione WHO-IARC del 2002 e successiva integrazione.

Sono stati **inclusi** i sarcomi non altrimenti specificati, i sarcomi a cellule fusate, a cellule giganti, a piccole cellule, indifferenziati e il mixosarcoma.

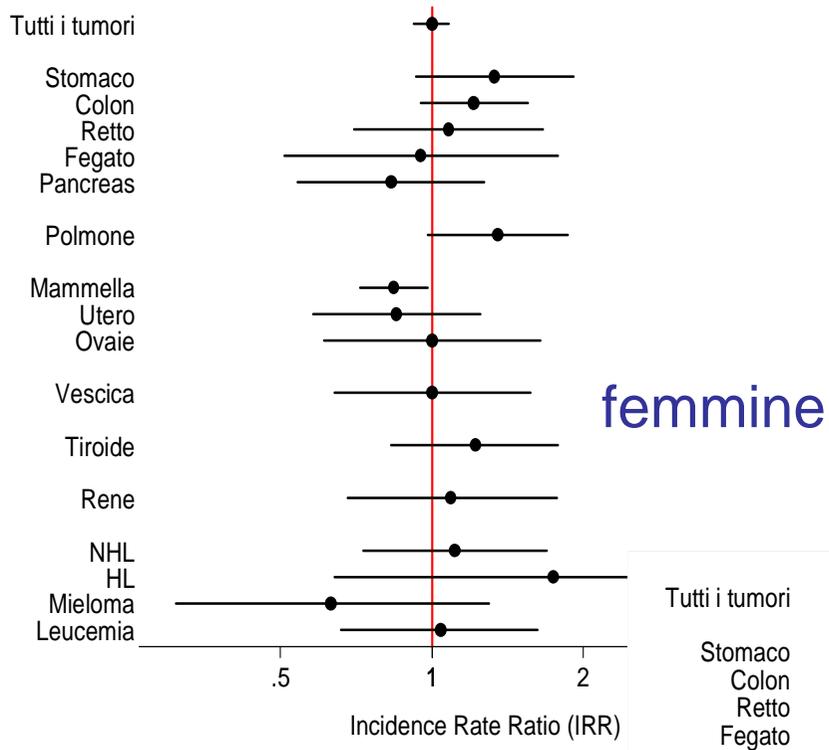
In accordo con Toro et al., sono stati inclusi sia i sarcomi viscerali che extraviscerali.

I criteri di **esclusione** utilizzati, in accordo con la letteratura, sono stati i seguenti:

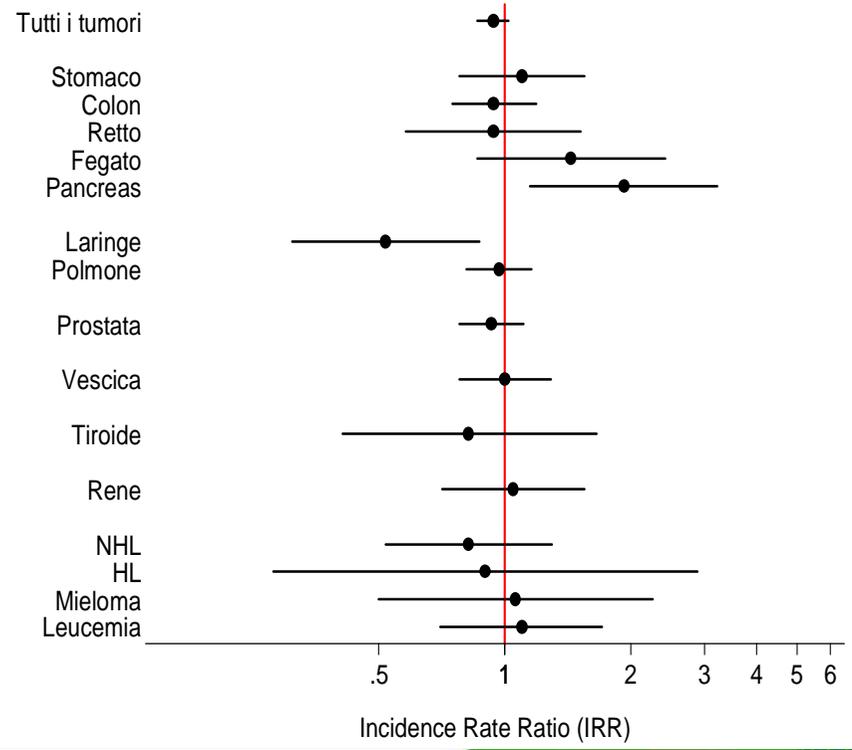
- mesoteliomi (ICD-O-3-M: 9050-9053)
- sarcoma di Kaposi (ICD-O-3-M: 9140)
- tumore dell'osso, dei tendini e delle cartilagini (ICD-O-3-S: C40-C41)
- sono stati infine esclusi il neuroblastoma, il ganglioneuroblastoma e l'ependimoma extraspinale.

Effetti a lungo termine: Risultati

Incidenza tumori
Coorte '95: 5° vs
1° livello di
esposizione



maschi



Bologna, 2 dicembre 2011

Cancer Incidence

	PM ₁₀	Males				Females				Total			
		N°	IRR	CI 95%	p	N°	IRR	CI 95%	p	N°	IRR	CI 95%	p
COHORT 95	1	8	1			15	1			23	1		
	2	4	0,46	0,14	1,54	16	1,27	0,59	2,71	20	0,88	0,47	1,65
	3	11	1,47	0,59	3,67	13	1,23	0,54	2,71	24	1,22	0,66	2,25
	4	8	1,00	0,37	2,68	9	0,78	0,31	1,95	17	0,78	0,40	1,53
	5	8	1,02	0,38	2,68	10	0,79	0,34	1,85	18	0,81	0,42	1,56
	trend												
COHORT 91	1	5	1	-	-	10	1	-	-	15	1	-	-
	2	4	0,62	0,15	2,58	12	1,26	0,49	3,26	16	1,06	0,51	2,20
	3	6	1,39	0,33	5,81	13	2,16	0,89	5,23	19	1,98	0,97	4,04
	4	5	1,00	0,19	5,14	6	0,95	0,34	2,71	11	1,07	0,45	2,51
	5	5	0,95	0,20	4,49	8	1,03	0,40	2,67	13	1,06	0,47	2,37
	trend												

Modena Cohort n=12 (M+F)

Le criticità di Moniter

L'esposizione: la residenza

In un dato momento (coorte '95)

In un periodo dato, non complessivo (coorte '91)

Dall'attivazione dell'impianto/ inizio fenomeno in studio (coorte Modena)

Dalla nascita



Informatività
su durata e
latenza

Le criticità di Moniter

I confondenti: che cosa si è potuto fare

Periodo di calendario: in classi quinquennali

Altre esposizioni ambientali (industria, traffico, riscaldamento, agricoltura)

Le criticità di Monitor

I confondenti: che cosa si è potuto fare

Età: tutte, in classi decennali

Nessuna informazione su: occupazione, stili di vita

Condizioni socio-economiche: Indice di deprivazione per sezione di censimento (N.Caranci 2010, ricalibrato sulle aree in studio)

Funziona? Poco, nelle nostre città medio-piccole

Variable	PTB			SGA			LBW		
	N	%	p	N	%	p	N	%	p
<i>educational level</i>			* < 0,001			* 0,107			*0,033
Primary	25	8.99		33	12.13		12	4.74	
Middle	192	6.94		318	11.65		56	2.18	
High School	280	6.50		455	10.61		72	1.79	
College	109	4.72		239	10.39		40	1.82	
missing	0	0.00		1	16.67		0	0.00	
<i>deprivation Index</i>			*0,755			*0,433			*0,702
Very rich	116	6.67		181	10.46		34	2.10	
Rich	71	6.38		119	10.77		22	2.12	
Intermediate	67	5.41		139	11.28		23	1.96	
Deprived	89	5.97		162	10.94		27	1.93	
Very deprived	181	6.90		292	11.25		48	1.97	
missing	82	5.60		153	10.51		26	1.88	

Analisi descrittiva degli esiti nati pretermine (PTB), piccoli per età gestazionale (SGA), basso peso a termine (LBW) per titolo di studio e Indice di deprivazione

Le criticità di Monitor

I tumori: problemi

Quali tumori: letteratura o esplorazione

Mortalità o incidenza

Primo tumore o tutti

Letteratura o esplorazione:

XX riunione annuale AIRTUM, Reggio Emilia 15 aprile 2016

Effetti a lungo termine: La letteratura

ICD IX	Cause di morte – Tutte le età	Evidenza epidemiologica
140-239	Tutti i tumori	Inadeguata
151	Tumore dello stomaco	Limitata
153-154	Tumore del colon-retto	Inadeguata
155.0-155.1	Tumore del fegato	Limitata
161	Tumore della laringe	Inadeguata
162	Tumore della trachea, dei bronchi e del polmone	Limitata
171	Tumori maligni del connettivo e di altri tessuti molli	Limitata
174	Tumore della mammella	Inadeguata
188	Tumore della vescica	Inadeguata
189	Tumore del rene	Inadeguata
200-208	Tumori maligni del tessuto linfoemopoietico	Limitata
200,202	Linfomi non Hodgkin	Limitata
201	Malattia di Hodgkin	Inadeguata
460-519	Malattie dell'apparato respiratorio	Inadeguata
460-466, 480-487	Malattie respiratorie acute	Inadeguata
491-492, 494-496	Malattie polmonari croniche	Inadeguata
493	Asma	Inadeguata
740-759	Malformazioni congenite	Inadeguata

Pirastu R, Ancona C, Iavarone I, et al., SENTIERI Working Group (Studio Epidemiologico Nazionale Territori e Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento). Epidemiol Prev 2010; 34 (suppl. 3): 1-96.

Di fatto sono stati studiati i tumori di
stomaco, colon, retto, fegato, pancreas,
laringe, polmone,
mammella (donne), prostata, ovaio, corpo dell'utero,
vescica,
sistema nervoso centrale,
tessuti emolinfopoietici, di cui linfoma non Hodgkin,
mieloma multiplo, leucemie
sarcomi dei tessuti molli

Le criticità di Moniter

Abbiamo considerato 18 tipi di tumore, in 3 coorti, nei 2 generi, per 5 livelli di esposizione: *>400 tests statistici*

-problemi di metodo connessi all'effettuazione di test multipli

non è stato utilizzato alcun fattore di correzione ma si è privilegiata la valutazione della coerenza interna dei risultati

- tra coorti
- tra generi

Coerenza tra Coorti

La coorte di Modena comprende pochi soggetti (24132 per un totale di 235994 anni-persona), che tuttavia presentano durata dell'esposizione certa.

Come tale fornisce risultati di particolare interesse.

E' quindi importante che eventuali risultati delle coorti '95 o '91 siano confermati, o almeno non contraddetti, dalla coorte di Modena,

mentre eventuali risultati di quest'ultima, anche se non confermati dalle due coorti più numerose, sono tuttavia da tenere in considerazione.

coorte di Modena: - ***colon nelle femmine:*** significativo sia il livello più elevato di esposizione che il trend. Il risultato non è replicato nelle due coorti più ampie

- ***corpo dell'utero:*** trend al limite della significatività, non replicato nelle due coorti maggiori

- ***linfomi non Hodgkin:*** aumento dell'incidenza all'aumentare del livello di esposizione nei due sessi considerati congiuntamente, non replicato nelle coorti maggiori

Coorti '95 e '91: - ***pancreas nei maschi:*** trend significativo nella coorte '95 e risultati non significativi ma sempre in eccesso nelle altre due coorti, in assenza di trend.

- ***fegato nei maschi:*** incidenza in eccesso per ogni livello di esposizione in ogni coorte, non significativo se non per il secondo livello della coorte '95.

Coerenza tra generi

Pancreas: M ('95)

Colon: F (MO)

Fegato: M ('95)

Stili di vita, esposizione professionale?

Genere come modificatore di effetto?

Interpretazione più appropriata per tumori a
componente endocrina?

Le criticità di Monitor

Mortalità o incidenza

XX riunione annuale AIRTUM, Reggio Emilia 15 aprile 2016

Mortality

Cancer Incidence

	PM ₁₀	Mortality						Cancer Incidence									
		Males			Females			Males			Females						
		N°	IRR	CI 95%	p	N°	IRR	CI 95%	p	N°	IRR	CI 95%	p				
COHORT 95	1	288	1			97	1			256	1	-	-	87	1	-	-
	2	220	0,85	0,71 1,02		93	1,10	0,82 1,49		234	0,88	0,74 1,05		106	1,18	0,86 1,62	
	3	284	0,87	0,74 1,02		99	1,02	0,74 1,40		226	0,97	0,81 1,16		81	1,09	0,74 1,61	
	4	262	0,92	0,78 1,09		78	0,94	0,67 1,32		222	0,89	0,75 1,07		75	0,93	0,62 1,40	
	5	273	0,92	0,77 1,09		84	1,09	0,78 1,53		237	0,97	0,81 1,16		94	1,35	0,98 1,86	
	trend					0,691			0,934					0,796			
COHORT 91	1	115	1	-	-	35	1	-	-	111	1	-	-	37	1	-	-
	2	101	0,99	0,76 1,30		49	1,67	1,08 2,60	*	112	0,99	0,76 1,29		59	1,56	1,03 2,37	*
	3	95	0,95	0,73 1,26		44	1,62	1,03 2,54	*	70	0,94	0,70 1,28		33	1,35	0,83 2,18	
	4	79	0,98	0,73 1,31		22	1,02	0,59 1,74		61	0,83	0,60 1,13		20	0,84	0,49 1,46	
	5	129	1,04	0,8 1,35		45	1,63	1,03 2,58	*	91	1,00	0,75 1,33		31	1,28	0,79 2,08	
	trend					0,823			0,262					0,629			
COHORT MO	1	28	1	-	-	30	1	-	-	63	1	-	-	33	1	-	-
	2	22	1,35	0,96 1,90		33	1,01	0,61 1,67		94	1,33	0,96 1,85		33	0,95	0,57 1,58	
	3	8	1,02	0,71 1,47		25	0,78	0,45 1,36		68	1,07	0,76 1,52		20	0,70	0,40 1,23	
	trend					0,913			0,404				0,726				0,224

Mortality

Cancer Incidence

	PM ₁₀	Mortality						Cancer Incidence									
		Males			Females			Males			Females						
		N°	IRR	CI 95%	p	N°	IRR	CI 95%	p	N°	IRR	CI 95%	p				
COHORT 95	1	22	1			31	1			29	1	-	-	23	1	-	-
	2	39	1,77	1,02 3,07	*	28	1,09	0,63 1,89		49	1,71	1,05 2,79	*	36	1,46	0,86 2,48	
	3	40	1,74	0,99 3,04		35	1,14	0,65 1,99		30	1,32	0,76 2,29		30	1,42	0,81 2,47	
	4	41	2,06	1,17 3,63	*	27	1,06	0,59 1,88		32	1,27	0,72 2,23		25	1,15	0,65 2,03	
	5	49	1,97	1,11 3,50	*	19	0,78	0,41 1,46		39	1,44	0,96 2,42		18	0,95	0,51 1,78	
	trend					0,031				0,502				0,548			
COHORT 91	1	8	1	-	-	14	1	-	-	14	1	-	-	9	1	-	-
	2	14	2,11	0,88 5,08		10	0,81	0,36 1,86		22	1,67	0,85 3,28		18	1,92	0,86 4,32	
	3	12	1,82	0,74 4,47		12	1,17	0,54 2,55		9	1,13	0,49 2,63		12	2,17	0,9 5,19	
	4	16	2,93	1,25 6,87	*	6	0,71	0,27 1,87		11	1,29	0,58 2,85		6	1,05	0,37 2,97	
	5	19	2,23	0,95 5,24		5	0,49	0,17 1,39		14	1,44	0,68 3,06		6	0,98	0,34 2,80	
	trend					0,056			0,234					0,599			
COHORT MO	1	10	1	-	-	9	1	-	-	10	1	-	-	10	1	-	-
	2	22	2,49	1,15 5,40		8	0,83	0,31 2,23		20	2,12	0,96 4,66		10	1,13	0,46 2,81	
	3	16	1,51	0,68 3,37		6	0,83	0,29 2,34		12	1,11	0,47 2,59		9	1,19	0,47 2,96	
	trend					0,399			0,707					0,898			0,712

Mortality

Cancer Incidence

	PM ₁₀	Mortality						Cancer Incidence									
		Males			Females			Males			Females						
		N°	IRR	CI 95%	p	N°	IRR	CI 95%	p	N°	IRR	CI 95%	p				
COHORT 95	1	15	1			26	1			44	1	-	-	47	1	-	-
	2	24	1,66	0,84	0,14	31	1,25	0,72	2,16	50	1,03	0,66	1,61	56	1,13	0,76	1,67
	3	34	1,90	0,99	3,65	35	1,16	0,66	2,04	56	1,35	0,89	2,05	48	1,23	0,82	1,85
	4	28	1,73	0,88	3,44	20	0,75	0,39	1,47	48	1,08	0,70	1,68	51	1,14	0,77	1,71
	5	26	1,63	0,81	3,27	32	1,20	0,61	2,38	39	0,82	0,52	1,30	42	1,11	0,73	1,70
	trend					0,282				0,910				0,473			
COHORT 91	1	5	1	-	-	13	1	-	-	20	1	-	-	24	1	-	-
	2	10	1,38	0,42	4,52	10	0,86	0,37	1,98	23	1,08	0,58	2,00	18	0,72	0,39	1,34
	3	14	1,83	0,56	5,96	17	1,51	0,72	3,17	18	1,36	0,70	2,65	18	1,27	0,69	2,36
	4	8	1,24	0,34	4,57	7	0,82	0,33	2,07	17	1,36	0,68	2,69	17	1,16	0,62	2,17
	5	6	0,70	0,18	2,72	16	1,36	0,63	2,94	14	0,78	0,38	1,59	12	0,78	0,39	1,58
	trend					0,409			0,470					0,531			
COHORT MO	1	4	1	-	-	10	1	-	-	11	1	-	-	10	1	-	-
	2	8	2,17	0,63	7,44	5	0,59	0,19	1,79	14	1,16	0,52	2,62	9	1,19	0,47	3,04
	3	10	2,25	0,70	7,26	7	0,91	0,34	2,46	20	1,60	0,76	3,36	17	1,98	0,89	4,41
	trend					0,195			0,790				0,203				0,088

Le criticità di Moniter

Mortalità o incidenza:

Dove non è presente un Registro tumori, vale la pena di indagare attraverso la mortalità solo i tumori brevi sopravvivenuti, per i quali vi siano scarse probabilità di misdiagnosi in sede di redazione scheda di morte

Le criticità di Moniter

Primi tumori o tutti

Il trattamento di un tumore, chemio o radioterapico, può costituire fattore di rischio di insorgenza di tumori successivi.

Per questo è opportuno considerare solo i primi tumori.

Ma i RT conoscono i tumori incidenti dalla nascita del Registro o dalla immigrazione del soggetto nell'area coperta.

RT giovani o aree a forte immigrazione possono essere fonte di bias

Riassumendo

Nel complesso, lo studio non ha messo in evidenza una coerente associazione tra livelli di inquinamento da inceneritori e mortalità o incidenza di tumori.

Le associazioni segnalate, di cui non è possibile valutare il rapporto di causalità con l'esposizione a inceneritori, rappresentano gli unici indizi sulla possibile cancerogenicità delle emissioni da inceneritori rilevati fin qui nello studio

Ma, in previsione:

Continuazione studio di:

Coorte '91: prolungamento FU al 2011 (2012?)

Coorte Modena: prolungamento FU a...dove arriva RT
MO (ieri?)

Domande ai RT:

Arricchimento dei DB dei RT con dati su:
titolo di studio?
occupazione?

Sono informazioni generali, difficili da reperire,
utili a studi di epidemiologia ambientale, sociale

Per saperne di più

http://www.arpa.emr.it/cms3/documenti/moniter/quaderni/06_Epidemiologia_Moniter.pdf (Rapporto Moniter)

Su effetti riproduttivi:

[Candela S](#), [Ranzi A](#), [Bonvicini L](#), [Baldacchini F](#), [Marzaroli P](#), [Evangelista A](#), [Luberto F](#), [Carretta E](#), [Angelini P](#), [Sterrantino AF](#), [Broccoli S](#), [Cordioli M](#), [Ancona C](#), [Forastiere F](#).
Air pollution from incinerators and reproductive outcomes: a multisite study.
[Epidemiology](#). 2013 Nov;24(6):863-70

[Candela S](#), [Bonvicini L](#), [Ranzi A](#), [Baldacchini F](#), [Broccoli S](#), [Cordioli M](#), [Carretta E](#), [Luberto F](#), [Angelini P](#), [Evangelista A](#), [Marzaroli P](#), [Giorgi Rossi P](#), [Forastiere F](#)
Exposure to emissions from municipal solid waste incinerators and miscarriages: a multisite study of the MONITER Project
[Environ Int](#). 2015 May;78:51-60