

XIV Corso di aggiornamento per operatori dei registri tumori



Come rispondere alla segnalazione di possibili eccessi tumorali

Enzo Coviello

Registro Tumori Puglia

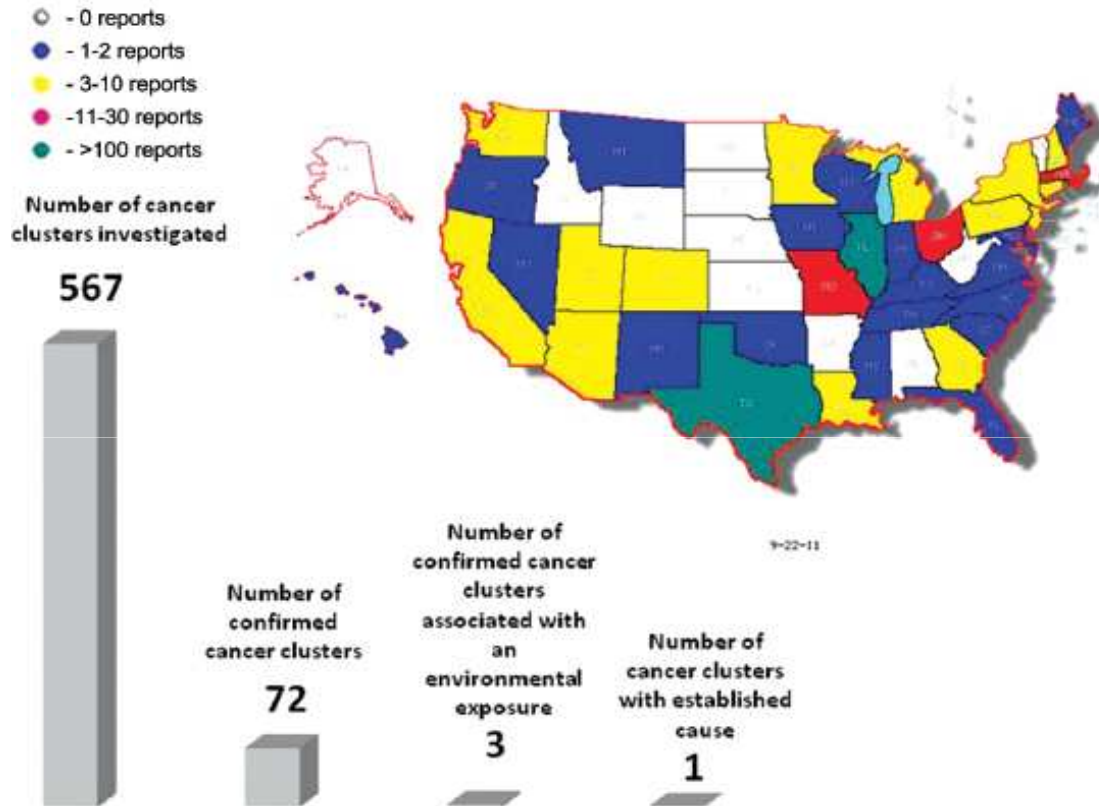
Argomenti

- ❖ **Contesto**
- ❖ **Verifica della segnalazione**
- ❖ **Rapporti standardizzati di incidenza (SIR)**
- ❖ **Primi obiettivi di un'analisi spaziale**

Erin Brockovich



Cluster di casi di cancro con contaminazioni ambientali accertate * - US



1. Woburn Massachusetts
Leucemia infantile
Tri e Tetracloroetilene - Acqua

2. Toms River New Jersey
LAL, Tumori del SNC e STS
Contaminanti in acqua e aria

3. Camp Lejeune North Carolina
Non ancora disponibili
TCE – PCE, Benzene - Acqua

Goodman M, 2012

* Escludendo i cluster da esposizioni occupazionali e i cluster individuati da indagini successive a una contaminazione ambientale precedentemente accertata .

Cluster di casi di cancro con contaminazioni ambientali accertate * - EU



1. Karain Turchia
Mesotelioma
Esposizione all'erionite

2. Biancavilla Italia
Mesotelioma
Fluoro-edenite

* Escludendo i cluster da esposizioni occupazionali e i cluster individuati da indagini successive a una contaminazione ambientale precedentemente accertata

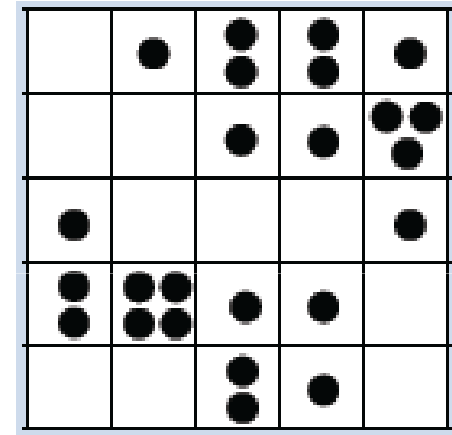
Difficoltà dell'indagine su un cluster (Rothman, 1990)

1. Un cluster è in genere troppo piccolo per consentire uno studio epidemiologico con un adeguato controllo di variabili confondenti
2. La definizione dei casi è spesso vaga e i casi di tumore sono eterogenei.
3. L'identificazione della popolazione a cui riferire l'eccesso di casi è inficiata da un criterio "a posteriori" (Texas sharpshooter)
4. Le esposizioni sono tipicamente poco definite, eterogenee e a bassa concentrazione. *Le esposizioni ambientali devono essere compatibili con la lunga latenza di molti tipi di tumore e la storia residenziale dei casi.*
5. La pressione mediatica impedisce una raccolta di dati non distorta



Non solo ... (Neutra, 1990-1992)

6. Il caso può essere la spiegazione di un cluster di casi di tumore statisticamente significativo
7. Per individuare l'esposizione che può aver provocato un cluster di soli pochi casi è necessario che il tumore sia raro e il rischio relativo associato all'esposizione molto alto
8. *Quando l'indagine riguarda molti tipi di tumore e diversi sottogruppi di popolazione esiste un problema di confronti multipli*

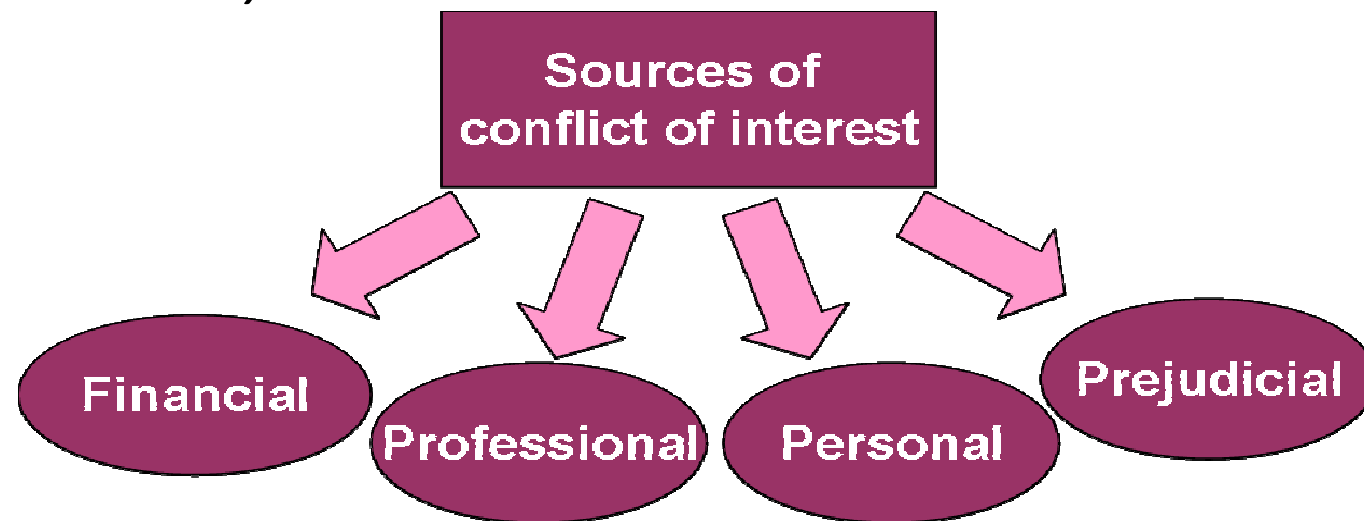


Conflitto di interesse

*Certainly the results of this review indicate that despite the large number of geographic or community cancer cluster investigations and the amount of resources already expended, **the likelihood of a successful cancer cluster investigation where the etiology of disease is discovered is extremely small. (Goodman, 2012)***

Declaration of interest

This research was supported by the Chlorine Chemistry Division of the American Chemistry Council.



Chi riceve la segnalazione

- Empatia - Ascolto - Sensibilità ai problemi di chi segnala il cluster
- Comunicazione - Semplicità del linguaggio - Incontri con la comunità o suoi rappresentanti

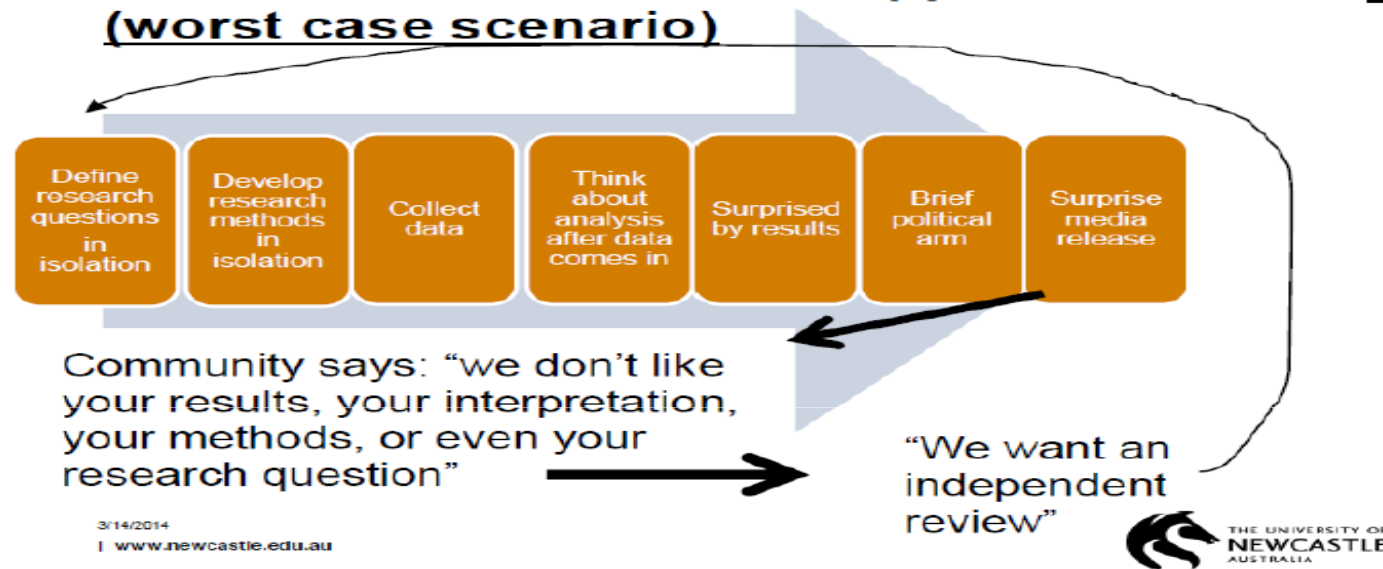


- Apertura e trasparenza della valutazione delle informazioni e delle azioni intraprese
- Imparzialità (*rispetto all'evidenza scientifica*) non neutrale (*rispetto alla salute*) (R. Saracci)

Epichange

Ruolo delle popolazioni e domande non corrisposte

Current Noncollaborative Approach **(worst case scenario)**



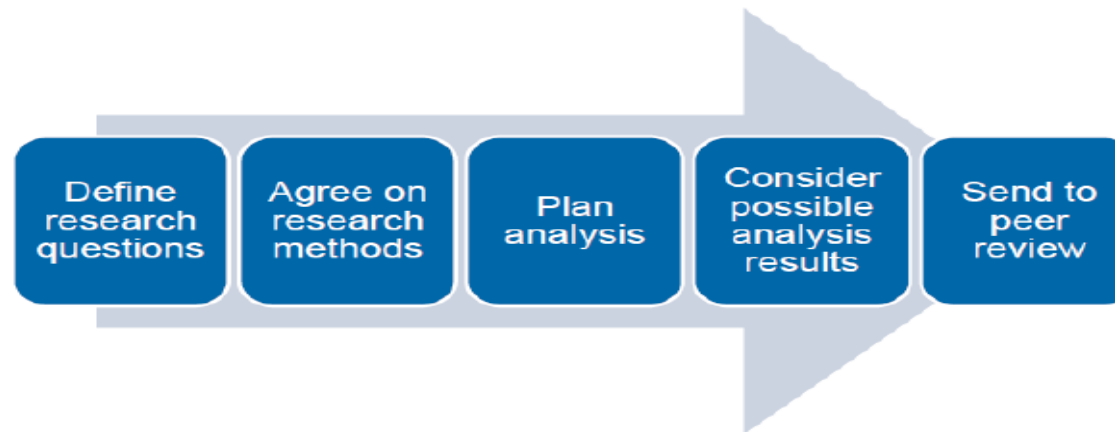
- I moderni mezzi di comunicazione e lo sviluppo della tecnologia mette gruppi di cittadini in grado di produrre risultati scientifici di alta qualità, tali da essere pubblicati su riviste scientifiche.
- Si afferma un **cittadino capace di conoscenza**

Biggeri, Taranto 2014

Epichange

NEW Approach Before Collecting Any Data

26



3/14/2014
| www.newcastle.edu.au



- Dati empirici e conoscenza tecnica si diffondono fuori dalla cerchia di professionisti , scienziati e ricercatori.
- Nella società del rischio e dell'incertezza delle conseguenze la possibilità di **prendere decisioni** deve nascere dal confronto di argomentazioni scientifiche portate da soggetti differenti, una ricerca coprodotta dai cittadini.

Biggeri, Taranto 2014

Verifica della segnalazione

Definizione di cluster di tumori

Un numero di casi di tumore superiore all'atteso che si verifica all'interno di una popolazione di caratteristiche definite all'interno di un'area geografica in un periodo di tempo circoscritto.

CDC Guidelines, 2013

“Un numero di casi di tumore”

- Uno specifico tipo di tumore

*L'esperienza delle precedenti indagini indica che la possibilità di individuare la causa del cluster è quasi sempre limitata a situazioni in cui è aumentata l'incidenza di **un unico tipo di tumore***

- Un tumore raro

*E' probabile che un repentino aumento di casi di un **tumore raro** dipenda da un unico comune meccanismo causale che può essere individuato.*

Un particolare tumore può essere raro in specifici gruppi della popolazione (ad es. tumore della mammella nei maschi)

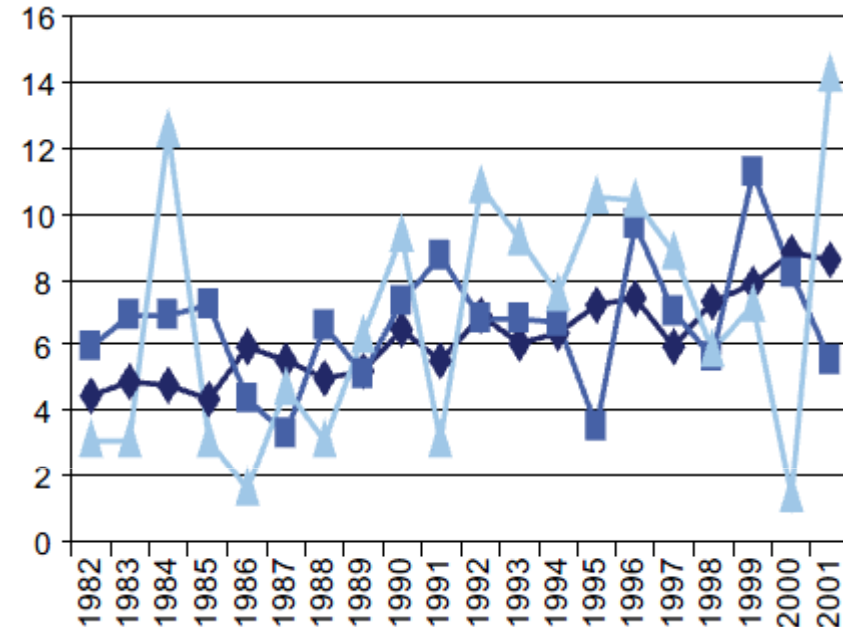
“ ... all'interno di una popolazione di caratteristiche definite all'interno di un'area geografica ...”

In alcuni casi l'individuazione della popolazione e dell'area geografica è ovvia, ma in altri tale definizione non è scontata:

- *La definizione della popolazione e dell'area interessata dal cluster dipende dall'esposizione ipotizzata e dalle sue modalità di diffusione. Non coincide necessariamente con un confine amministrativo.*
- *Esiste il problema del Texas sharp shooter. E' importante individuare un'altra popolazione con caratteristiche simili a quella studiata per verificare la presenza di un eccesso di tumori in un contesto indipendente dalla segnalazione.*

“ ... e in un periodo di tempo circoscritto.”

Un tumore raro può subire larghe variazioni annuali in piccole popolazioni mentre l'incidenza media in un periodo temporale più ampio rimane approssimativamente costante.



La definizione della popolazione a rischio in base all'area geografica e al periodo di tempo deve prendere in considerazione:

- la residenza al momento della diagnosi***
- la residenza dei casi nel momento in cui l'esposizione può aver causato l'eccesso dei tumori tenendo conto del tempo di latenza.***

Ruolo dei registri

I registri tumori dispongono di dati su base di popolazione che includono tutti i casi di tumore. Possono perciò rilevare **tutti i casi di tumore inclusi nella definizione di caso, incidenti nell'area del cluster, in modo indipendente dalla segnalazione.**

Le difficoltà sono:

- 1. Spesso i registri non hanno dati sufficientemente aggiornati per rispondere alla segnalazione di un cluster che riguarda anni recenti. Raccolte ad hoc di dati preliminari possono non avere i requisiti necessari di completezza e qualità della documentazione*
- 2. I registri spesso non dispongono dell'indirizzo di residenza dei casi e quasi mai della loro storia residenziale.*
- 3. Informazioni sull'occupazione dei casi e sui fattori di rischio connessi agli stili di vita sono necessarie per distinguere un cluster dovuto a un'esposizione professionale e per controllare i più importanti confondenti.*

SIR

SIR – Rapporto standardizzato di Incidenza

Il SIR è la misura utilizzata per valutare se esiste un eccesso di nuovi casi di tumore.

E' il rapporto tra il numero osservato di nuovi casi e il numero che sarebbe stato osservato (numero atteso) se la popolazione in studio avesse sperimentato gli stessi tassi di una popolazione di riferimento.

Il calcolo dei SIR (e degli SMR per i dati di mortalità) richiede quindi che si disponga di:

- 1) Il numero totale dei casi osservati nella popolazione in studio.
- 2) La tabella dei tassi di incidenza della popolazione di riferimento stratificata per età e opzionalmente per altre variabili (sesso, deprivazione, ecc.)
- 3) La numerosità della popolazione in studio (anni-persona) per gli strati dell'età e, ove previsto, delle altre variabili sopra considerate.

Tassi della popolazione di riferimento

Quale popolazione di riferimento?

Confondimento

In genere i tassi della popolazione di riferimento sono stratificati per età, sesso e periodo di calendario. Escluse queste variabili si assume che non ci siano altre differenze (diffusione del fumo, abitudini alimentari, censo ecc.) tra la popolazione in cui si osservano i casi e la popolazione di riferimento.



Tassi della popolazione di riferimento

Quanto grande la popolazione di riferimento?

Precisione

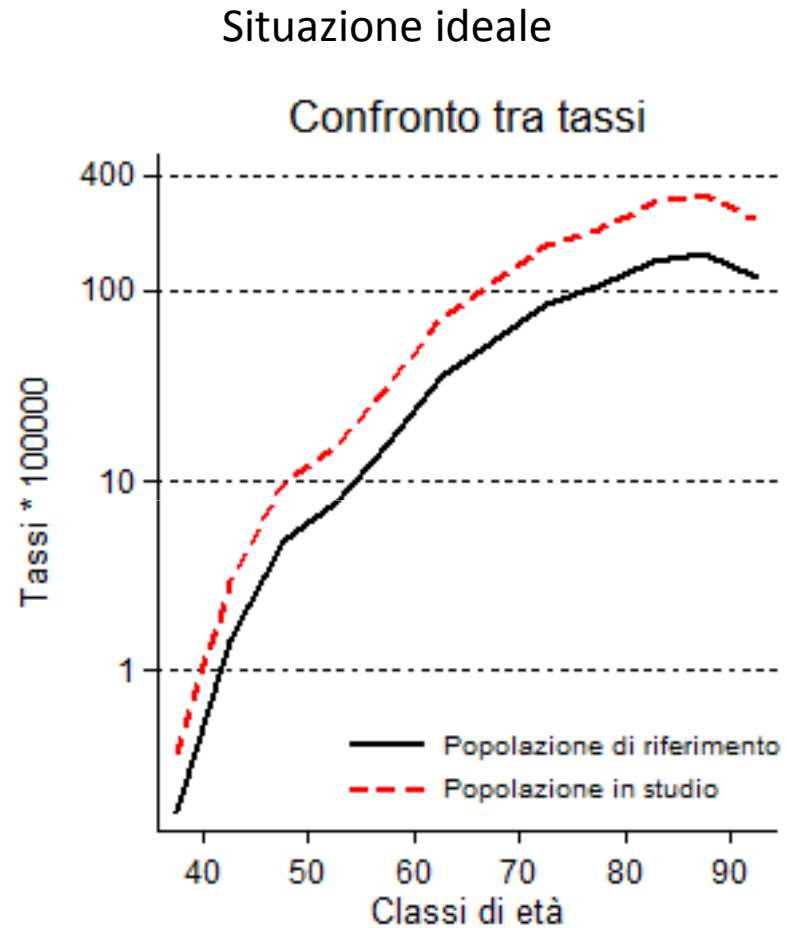
Nel calcolo della varianza dei SIR si assume che i tassi della popolazione di riferimento siano privi di variabilità. Questo assunto può essere discutibile se il tumore è raro e la popolazione di riferimento troppo piccola. La conseguenza può essere la stima di intervalli di confidenza dei SIR troppo stretti e di -p value- più bassi di quelli corretti.



Confrontabilità dei SIR

Il SIR di un determinato tumore è una misura complessiva dei rapporti calcolati in ogni singola fascia di età tra tasso di incidenza nella popolazione in studio e tasso d'incidenza nella popolazione di riferimento.

Questa misura ha senso se questi rapporti sono approssimativamente costanti in ciascuna classe di età

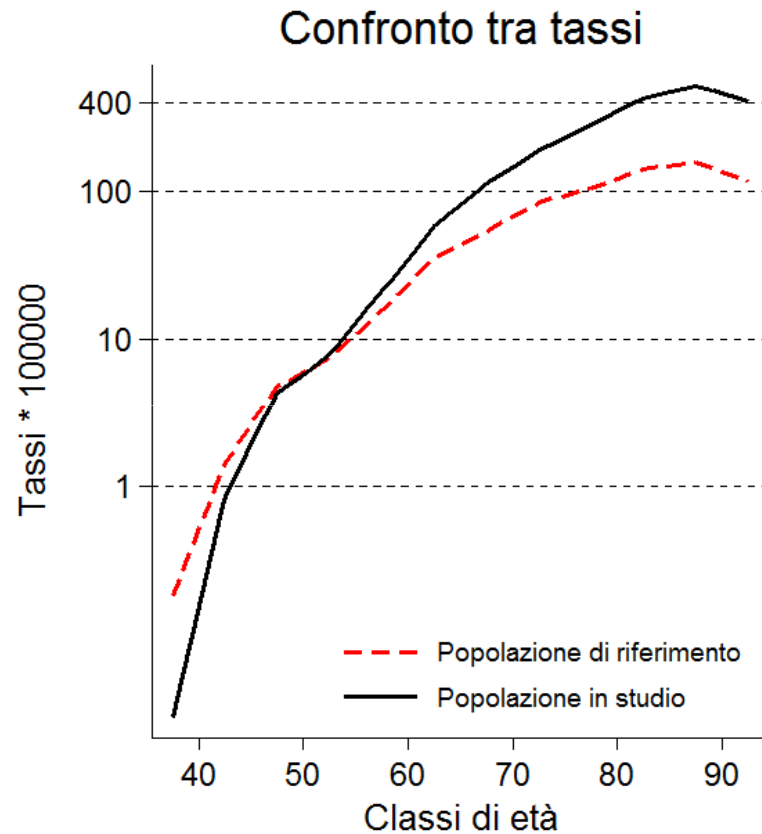


Confrontabilità dei SIR

Se questa condizione non è soddisfatta il SIR non è una misura complessiva della maggiore incidenza di un tumore nella popolazione in studio rispetto alla popolazione di riferimento. Le uniche stime utilizzabili sono i rapporti di incidenza tra popolazione in studio e popolazione di riferimento in ogni singolo strato di età (Rothman).

In questa situazione i SIR non sono confrontabili.

Situazione di non confrontabilità



Confrontabilità dei SIR

```
. dymh morti BT, exp(pop) by(etacla)
```

Overall estimate controlling for: etacla

RR	Lower	Upper	Chisq	p_value
1.699	1.469	1.964	52.498	0.00000

Approx chisq for unequal RRs (effect modification) 10.51 (11 df, p = 0.48538)

```
* Score test del trend lineare sugli smr
. dymh morti0 etacla ,exp(ExpBT)
```

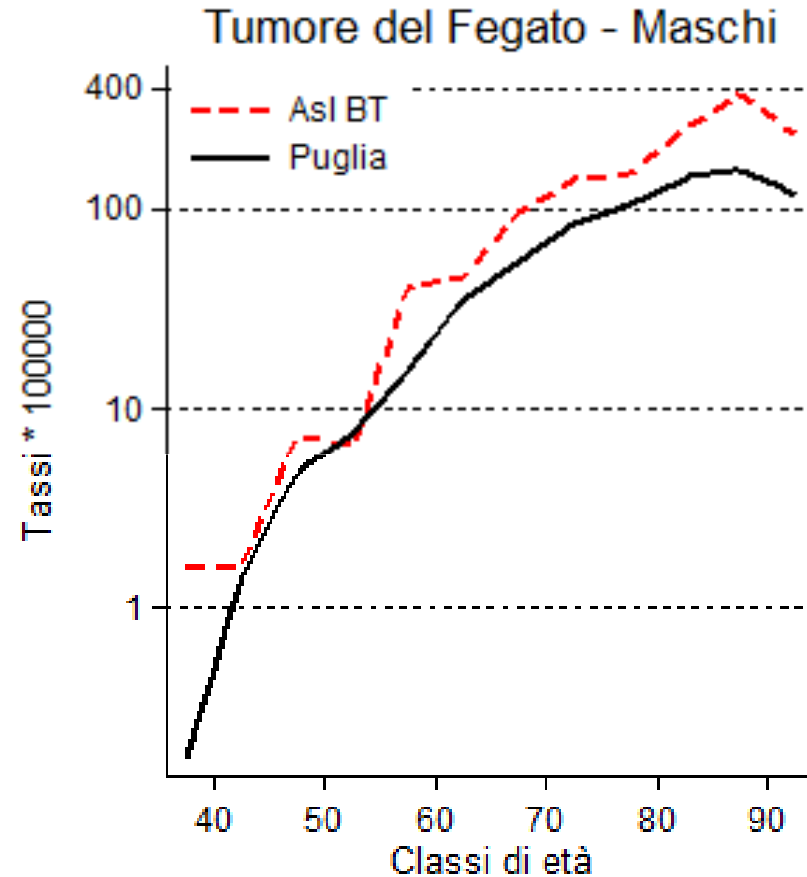
Score test for trend of rates with: etacla
with an approximate estimate of the
rate ratio for one unit increase in etacla

RR	Lower	Upper	Chisq	p_value
1.004	0.999	1.009	2.464	0.11649

```
.
. *Trend lineare con Poisson
. poisson morti0 etacla,exp(ExpBT)
```

LR chi2(1) = 2.48
Prob > chi2 = 0.1152

--- omitted ---



Confronti Multipli

Se vogliamo identificare un'area con SIR più alto rispetto ad altre aree dobbiamo stimare un SIR per ogni area.

Ad esempio se volessimo individuare un comune con un rischio più alto di tumori del fegato tra tutti i comuni della Puglia dobbiamo calcolare 258 SIR, uno per ogni comune della regione.

Con l'usuale limite del 5% di riconoscere un valore come statisticamente significativo anche quando non è tale ci dovremmo aspettare :

$$258 \times 0.05 \approx \mathbf{13}$$

comuni con valori del SIR significativamente diversi da 1 (o da 100)

Mortalità per tumori del fegato Maschi - Puglia

	comres	O	E	p-val_esatto	pByar	
Correzione di Bonferroni	72020	36	17.094	.0000822	.0000957	1
	72043	25	10.184	.0001	.0001369	
	72024	16	5.189	.0001049	.0002407	
P_Bonferroni = 0.05 / 258 =						
= 0.00019	72022	21	8.802	.0004815	.0007091	
	72009	37	21.268	.0021657	.0025233	
	72013	24	12.566	.0041069	.0053859	
	71010	6	1.727	.0086044	.0182722	
Questa correzione garantisce	72001	19	9.830	.0092414	.0123365	
che la probabilità di avere un	72025	1	6.804	.0104844	.0176141	
test positivo tra tutti i 258 test	75059	0	4.589	.0111183	.0204195	
effettuati non superi il 5%.	73013	11	21.864	.0140227	.0165486	
	75064	0	4.268	.0155802	.027859	
	71047	1	6.119	.0199607	.0314091	
Tuttavia espone al rischio di	72011	30	18.788	.0202822	.0207709	
diminuire la potenza dello studio	75071	5	1.557	.0213641	.0441641	
cioè di non rilevare SIR	71029	13	23.409	.0236472	.0287494	
significativi in presenza di	72005	48	34.002	.0251699	.0272277	
eccessi reali di tumori.	71026	2	0.243	.0252143	.0568459	
	75075	5	1.826	.0382893	.0776731	
	73001	0	3.319	.0384653	.0705658	
	75081	5	1.836	.0390708	.0792165	
	71060	1	5.313	.0396583	.0616324	
	71048	3	0.748	.0402681	.0831339	23

Q-value

Una modalità alternativa per tener conto dei confronti multipli consiste nel calcolo del q-value. Il calcolo di questa probabilità tiene conto della distribuzione dei p-value e consente di chiarire meglio quanti SIR ritenuti statisticamente significativi in realtà non lo siano.

La caratteristica fondamentale del -qvalue- è che si riferisce ai test dichiarati significativi e non a tutti i test. Per interpretare questa probabilità bisogna ordinarne i valori in senso crescente.

comres	O	E	pvalue	qvalue
72020	36	17.094363	.0000822	.00902271
72043	25	10.183664	.0001	.00902271
72024	16	5.1886865	.0001049	.00902271
72022	21	8.8024355	.0004815	.03105927
72009	37	21.267782	.0021657	.11174791
72013	24	12.566278	.0041069	.17659781

In questo esempio il q-value della sesta osservazione è 17.7%:

$$6 \times 0.177 \approx 1$$

Una osservazione delle prime 6 è un falso positivo. 5 sono veri positivi.

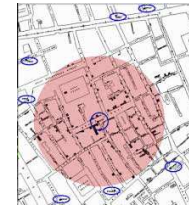
Primi obiettivi di un'analisi spaziale

Obiettivi iniziali dell'analisi dei SIR

Eterogeneità



Clustering



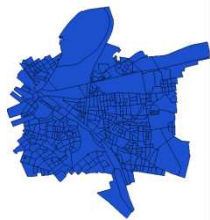
Grande Area



1

2

Piccola Area



3

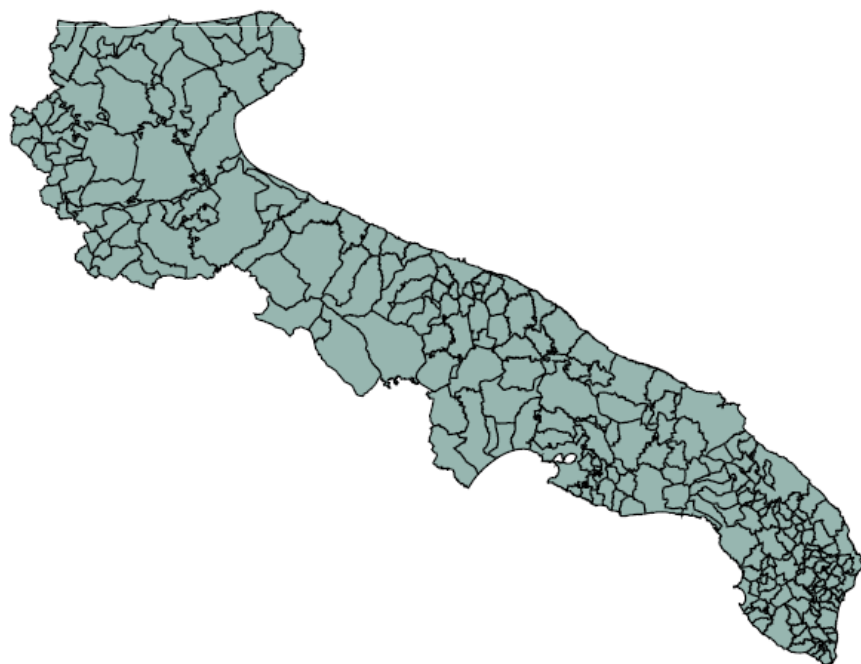
4

1

Esempio

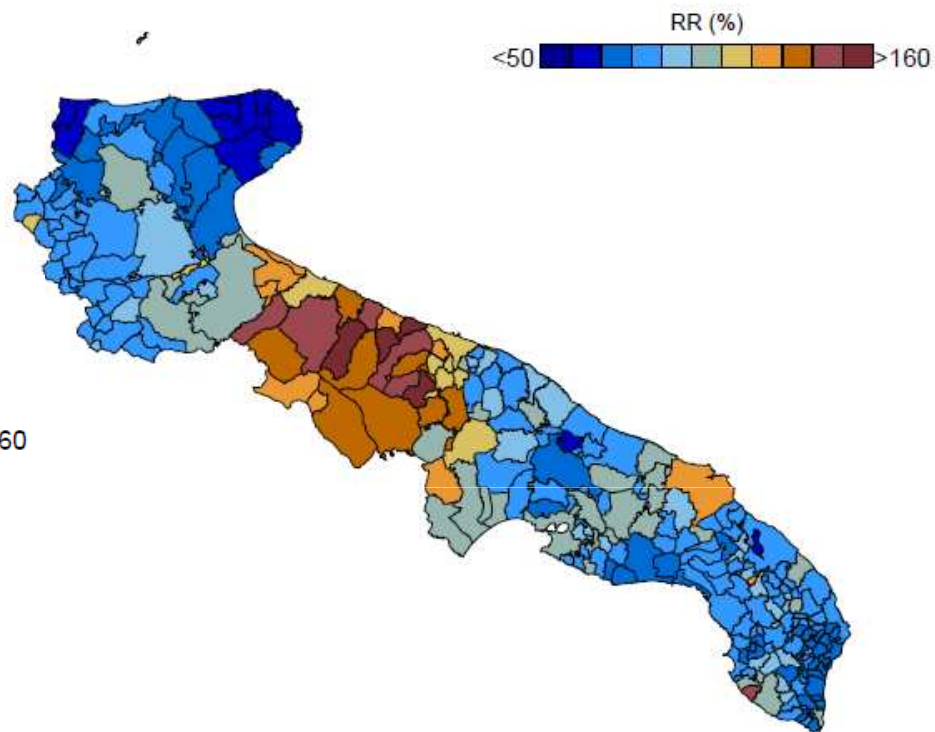
Assenza di Eterogeneità

Leucemie - Maschi



Eterogeneità

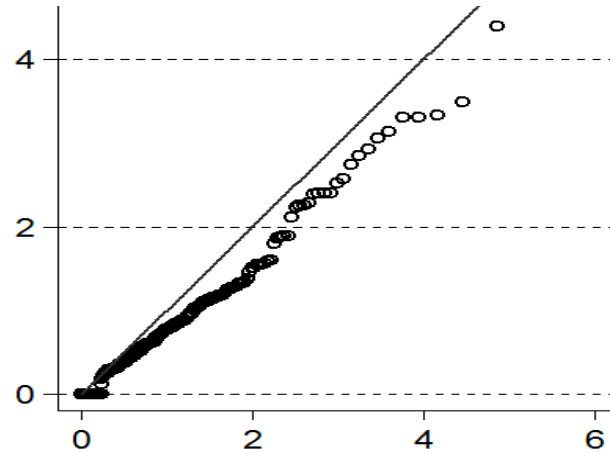
Tumore del Fegato - Maschi



1 Metodi grafici

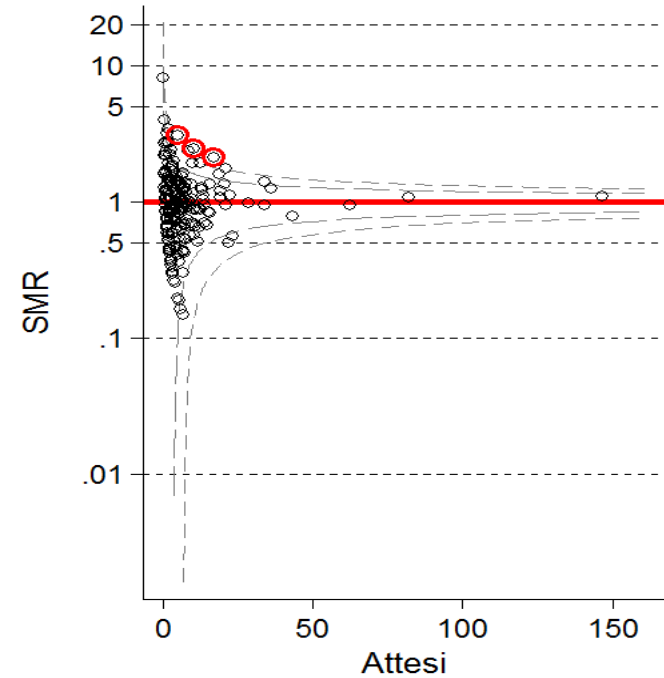
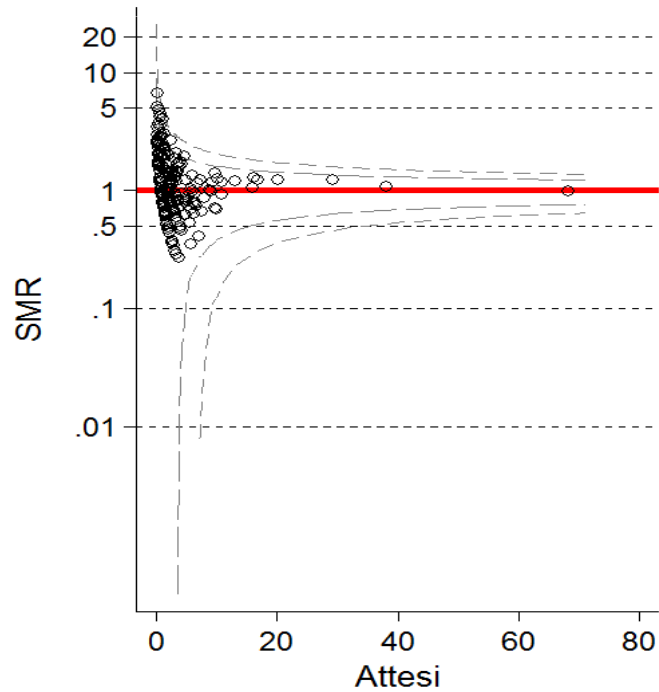
Assenza di Eterogeneità dei SIR (Leucemie)

Q-Q plot



Eterogeneità dei SIR (Tumori del Fegato)

Funnel plot



1

Test

Il modello binomiale negativo consente di stimare l'eterogeneità tra SIR e di saggiarne la significatività

Assenza di eterogeneità dei SIR

```
. nbreg Osservati, e(Attesi) nolog
```

```
Negative binomial regression          Number of obs   =          258  
                                     LR chi2(0)       =           0.00
```

Osservati	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
_cons	.0035358	.0352673	0.10	0.920	-.0655869	.0726584
ln(Attesi)	1	(exposure)				
/lnalpha	-16.163	306.2385			-616.3794	584.0534
alpha	9.56e-08	.0000293			2.0e-268	4.5e+253

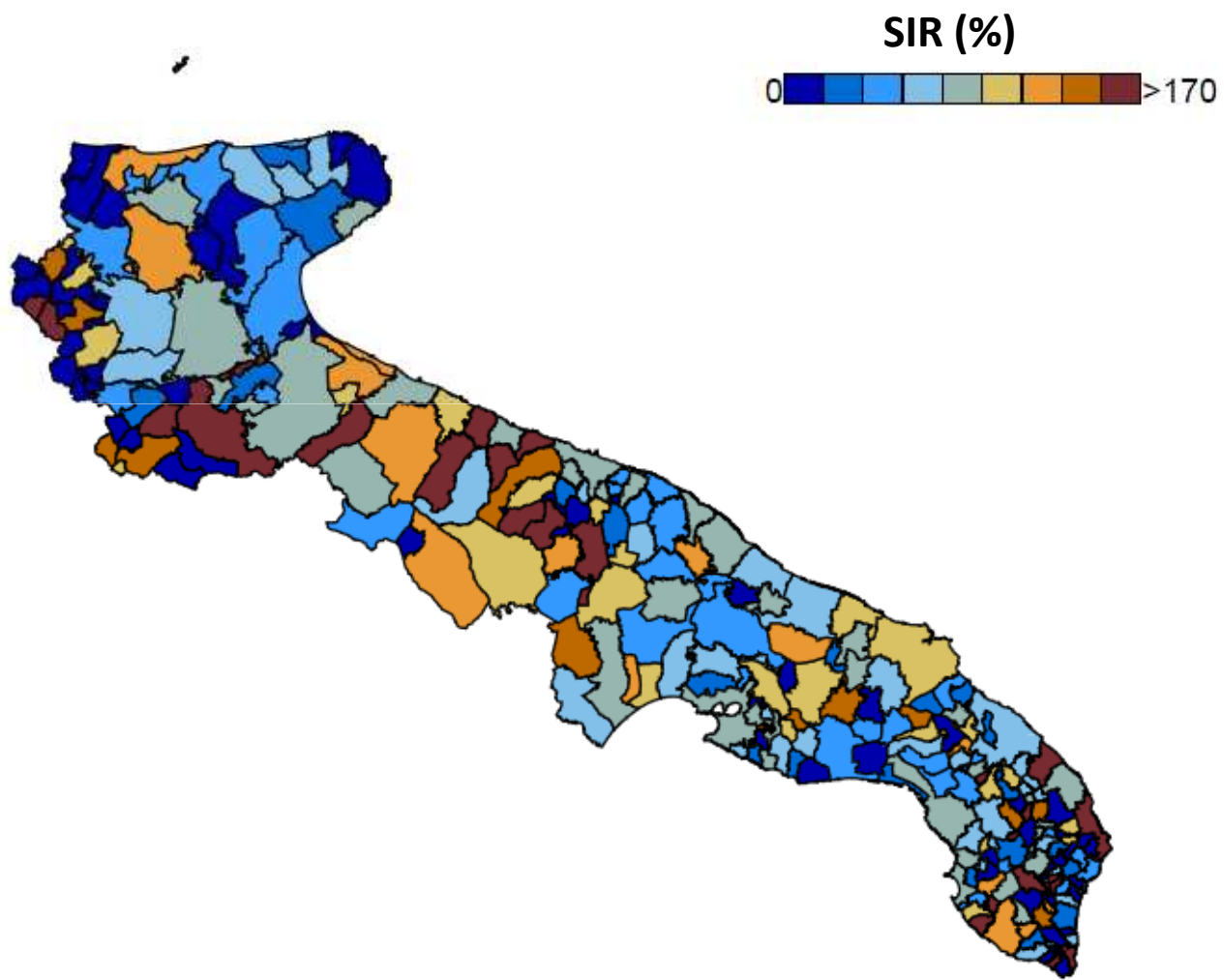
```
Likelihood-ratio test of alpha=0:  chibar2(01)    = 0.0e+00
```

```
Prob>=chibar2 = 0.500
```

2

Riportare su mappa i SIR

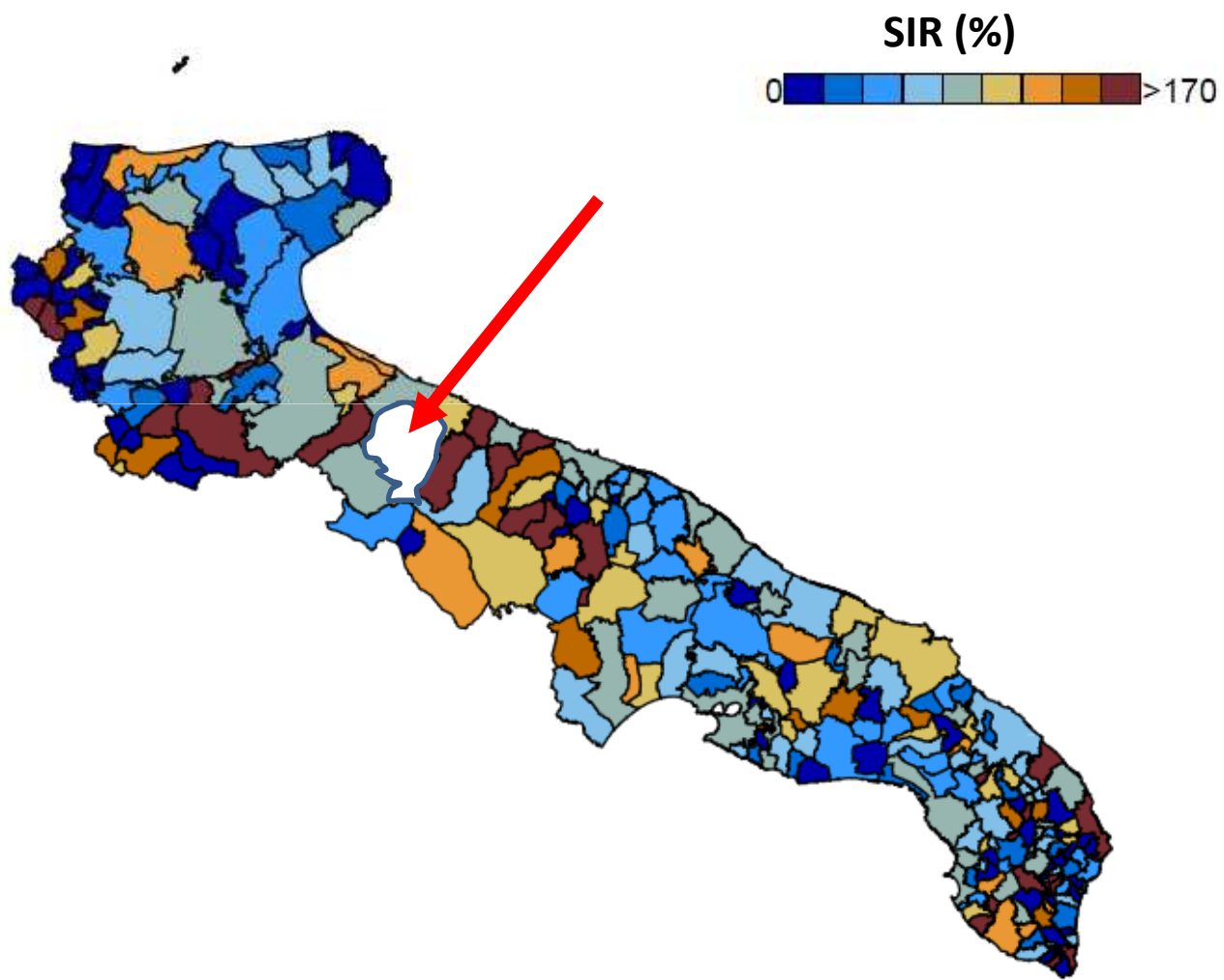
Tumore del Fegato - Maschi



2

Riportare su mappa i SIR

Tumore del Fegato - Maschi

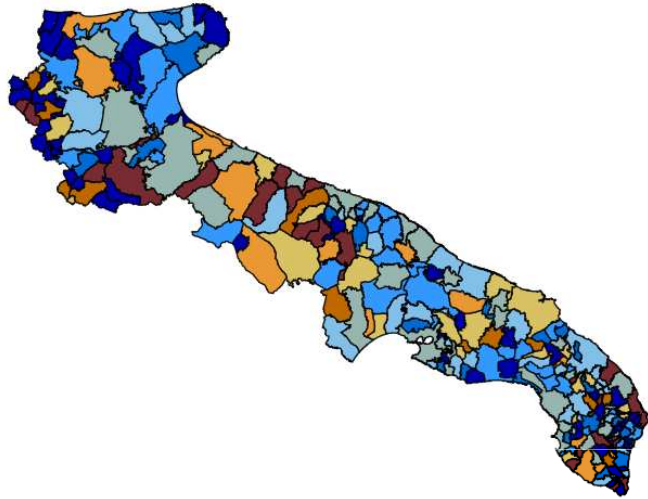


2

Tumore del Fegato - Maschi

SIR (%)

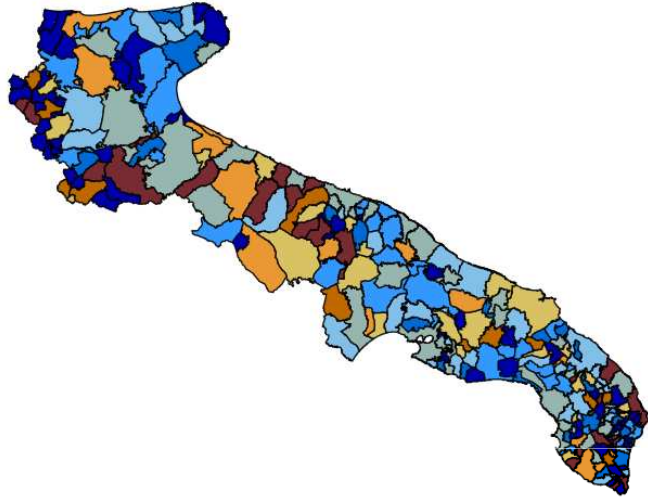
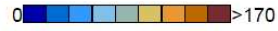
0 >170



2

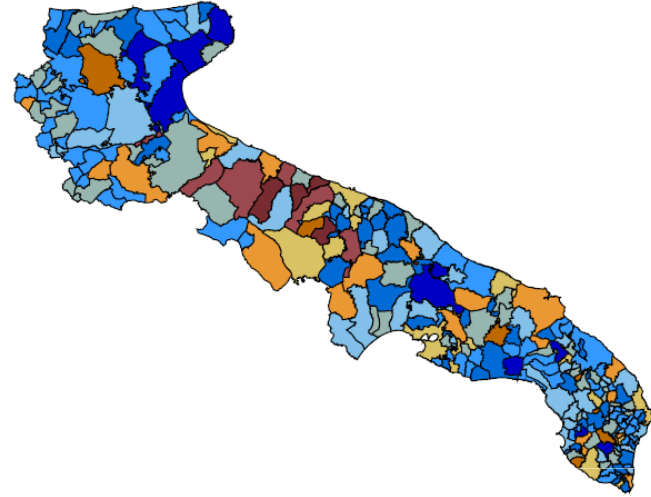
Tumore del Fegato - Maschi

SIR (%)



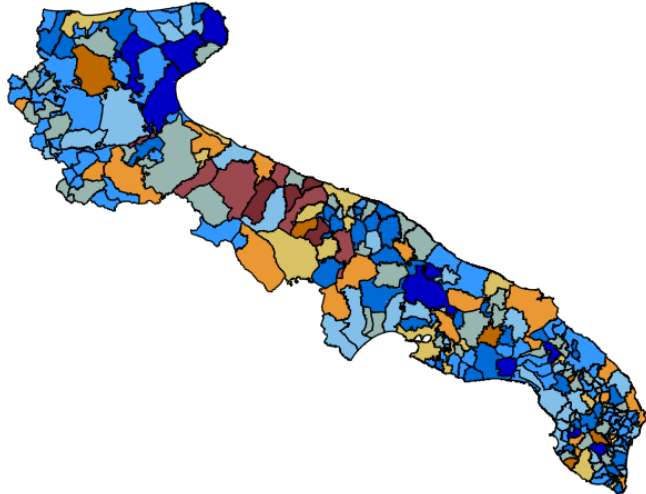
Tumore del Fegato - Maschi

Empirical Bayes (%)



Tumore del Fegato - Maschi

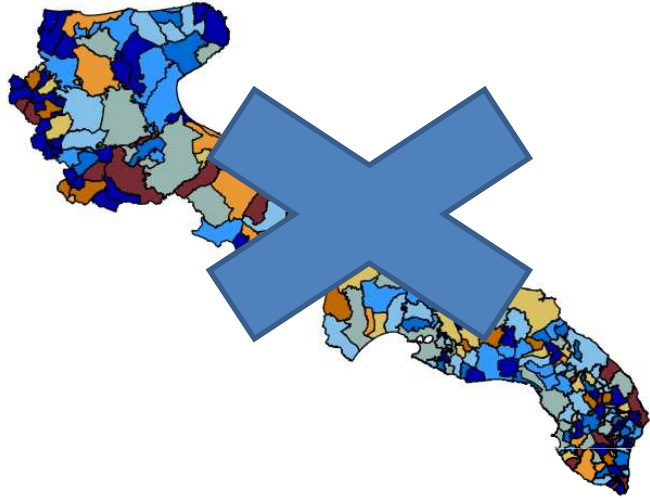
Poisson Gamma



2

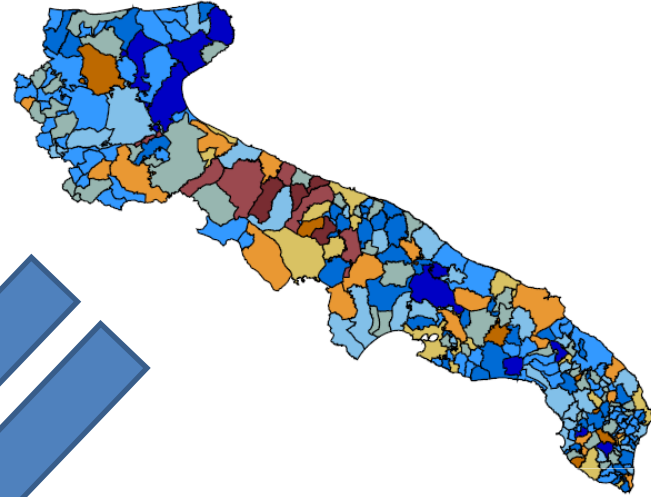
Tumore del Fegato - Maschi

SIR (%)



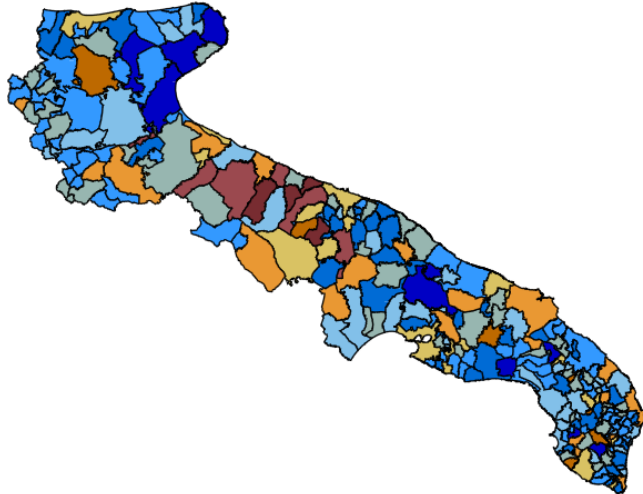
Tumore del Fegato - Maschi

Empirical Bayes (%)



Tumore del Fegato - Maschi

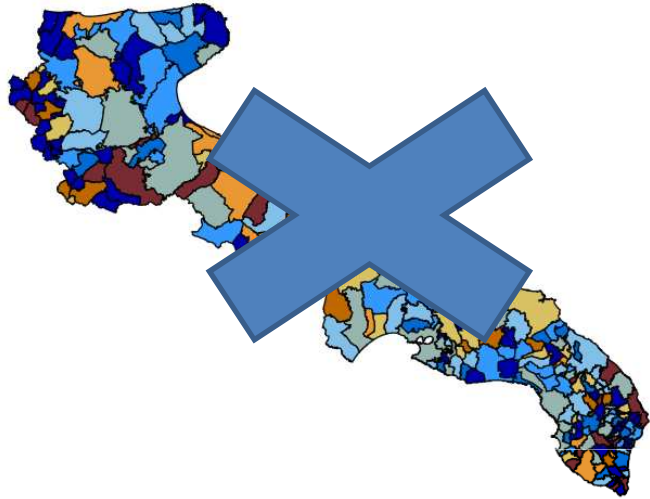
Poisson Gamma



2

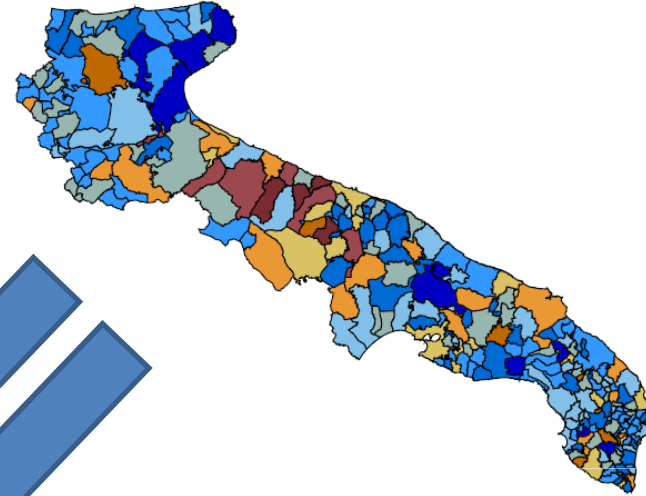
Tumore del Fegato - Maschi

SIR (%)



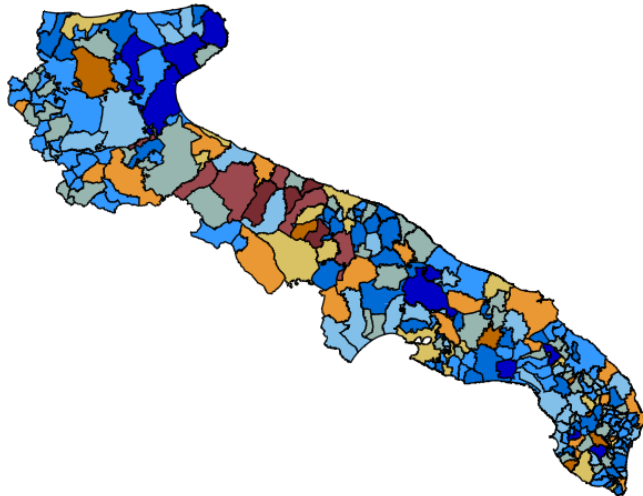
Tumore del Fegato - Maschi

Empirical Bayes (%)



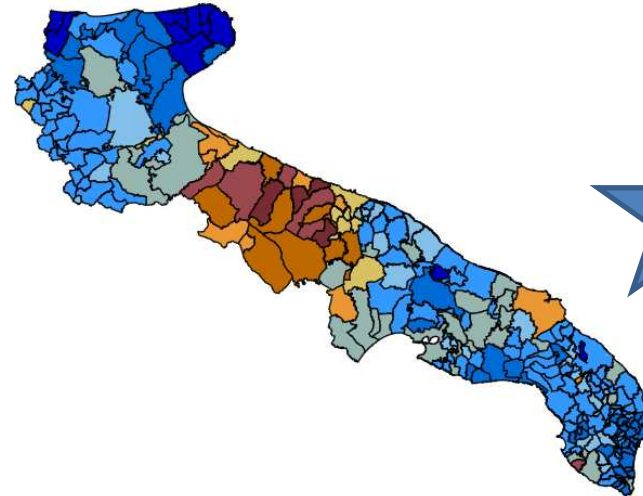
Tumore del Fegato - Maschi

Poisson Gamma



Tumore del Fegato - Maschi

Modello BYM



2 SaTScan (output tumore del fegato su Google Earth)



3

Se si dispone di casi osservati e di casi attesi a livello di sezione di censimento il test per saggiare la presenza di eterogeneità dei SIR non può essere più effettuato con un modello binomiale negativo né è opportuno utilizzare il modello BYM per mettere in evidenza dei cluster.

Il test appropriato è il Potthoff-Whittinghil (R – DCluster):

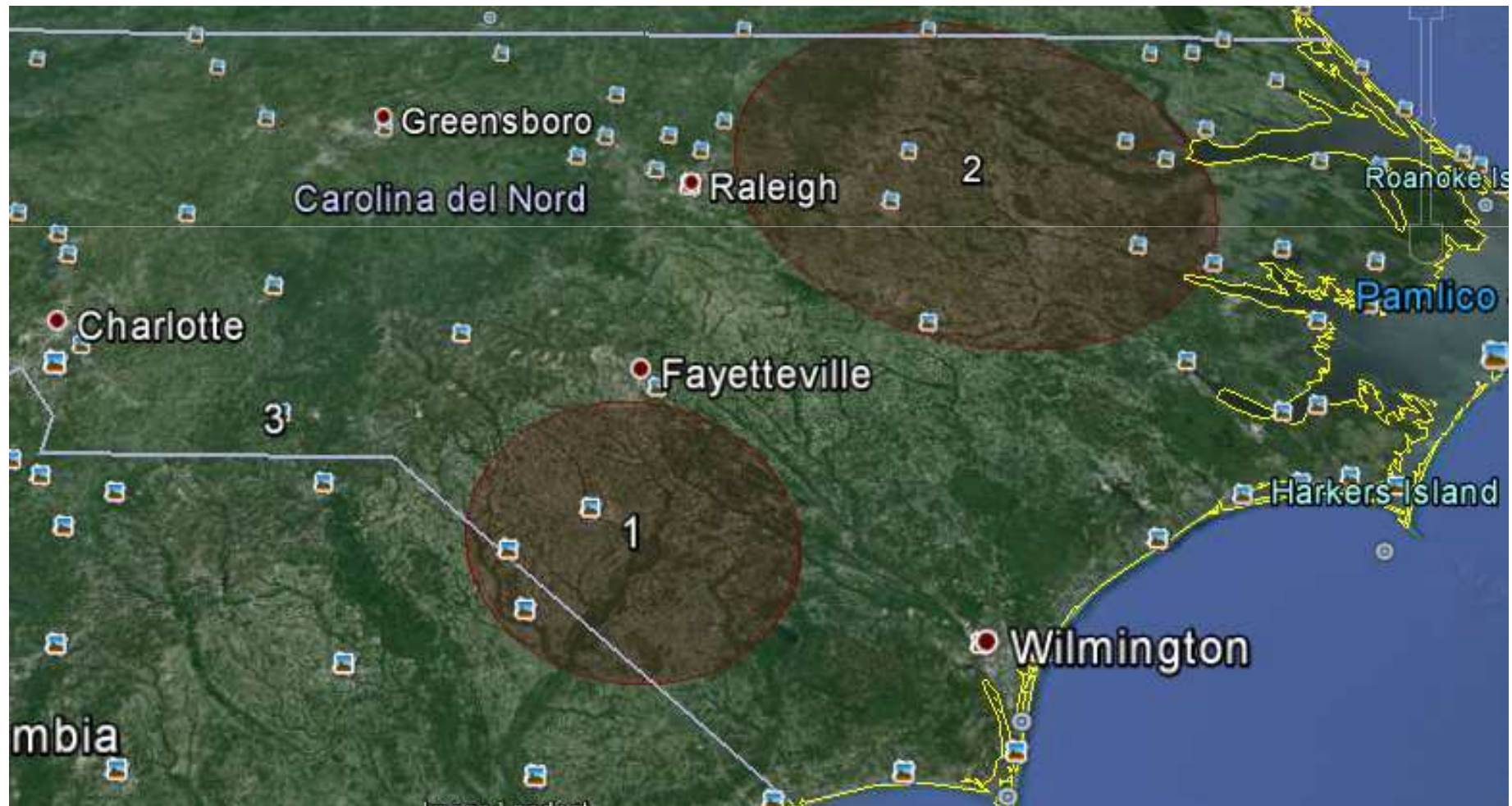
```
setwd("D:/Convegni/2014/ModenaCluster/EsempioModena")
library(DCluster)
data(nc.sids)
sids<-data.frame(Observed=nc.sids$SID74)
sids<-cbind(sids, Expected=nc.sids$BIR74*sum(nc.sids$SID74)/sum(nc.sids$BIR74))
sids<-cbind(sids, x=nc.sids$x, y=nc.sids$y)
```

```
pottwhitt.test(Observed~offset(log(Expected)),sids, model="multinom", R=999)
```

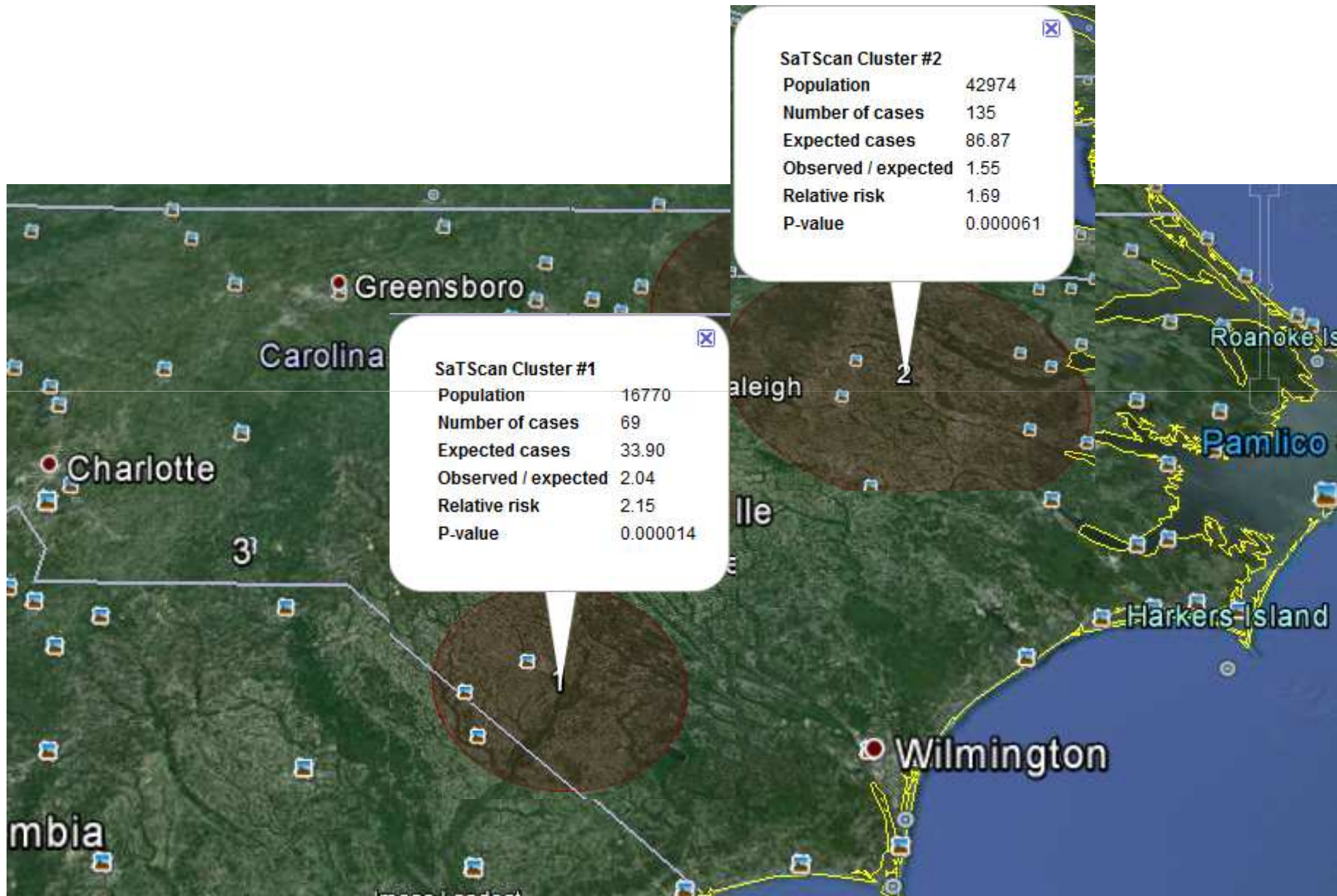
Potthoff-Whittinghill's test of overdispersion

```
Type of boots.: parametric  
Model used when sampling: Multinomial  
Number of simulations: 999  
Statistic: 527848.8  
p-value : 0.001
```

4 La ricerca del cluster può essere effettuata con SaTScan



4 La ricerca del cluster può essere effettuata con SaTScan



Altri studi

➤ **Studi caso-controllo**

Richiedono la disponibilità della localizzazione geografica di casi e controlli a livello individuale

➤ **Studi punto sorgente**

Indagano il rischio di malattia in funzione della distanza da una fonte di esposizione .

➤ **Risk profiling**

Metodo dei ranghi bayesiani

Proposta operativa

Le linee guida per le indagini su un sospetto cluster di tumori pubblicate dal CDC nel 2013 sono un ottimo riferimento operativo per i registri tumori (*Recommendations and Reports / Vol. 62 / No. 8 September 27, 2013*).

A. Nella prima fase i registri dovrebbero:

1. verificare che la segnalazione soddisfi la definizione di cluster,
2. definire il numero dei casi e la popolazione-tempo a rischio.

Proposta operativa

Le linee guida per le indagini su un sospetto cluster di tumori pubblicate dal CDC nel 2013 sono un ottimo riferimento operativo per i registri tumori (*Recommendations and Reports / Vol. 62 / No. 8 September 27, 2013*).

A. Nella prima fase i registri dovrebbero:

B. Superata la prima fase è importante:

3. calcolare i SIR con le attenzioni sopra indicate

4. saggiare la presenza di eccessi di tumori significativi nella popolazione esposta.

Proposta operativa

Le linee guida per le indagini su un sospetto cluster di tumori pubblicate dal CDC nel 2013 sono un ottimo riferimento operativo per i registri tumori (*Recommendations and Reports / Vol. 62 / No. 8 September 27, 2013*).

A. Nella prima fase i registri dovrebbero:

B. Superata la prima fase è importante:

C. Fattibilità di uno studio epidemiologico:

5. Se l'esistenza di un cluster di tumori fosse confermata dovrebbe essere verificata con le agenzie sanitarie regionali/nazionali e l'ARPA la possibilità di effettuare uno studio epidemiologico per individuare le possibili cause dell'eccesso di tumori tra le esposizioni ipotizzate.



Grazie