

La relazione dose-risposta tra esposizione ad amianto e tumori

Roma, 5 giugno 2014

Dario Mirabelli

COMUNICAZIONE DEI RISCHI e COUNSELLING PER
SOGGETTI CON PREGRESSA ESPOSIZIONE AD
AMIANTO

La relazione dose-risposta per il mesotelioma maligno

Indice

1. Revisione della letteratura
 1. Dose esterna
 2. Dose interna (carico polmonare di fibre)
 3. Durata
 4. Espressione della relazione dose-risposta
 5. Mancanza di una soglia di effetto
 6. Un limite all' aumento indefinito dell' incidenza di mesotelioma
2. Interpretazione della relazione dose-risposta
 1. Sinerigismo di esposizione multiple
 2. Il significato di aumento di incidenza
 3. Accelerazione della comparsa di malattia
 4. Relazione tra incidenza e tempo all' evento
3. Conclusioni

Revisione sistematica

Ricerca letteratura => banca dati Medline, interrogata attraverso il portale Pubmed (US National Library of Medicine)

Stringa di ricerca: (*"asbestos"[MeSH Terms] OR "asbestos"[All Fields]*) AND (*malignant[All Fields] AND ("mesothelioma"[MeSH Terms] OR "mesothelioma"[All Fields])*) AND (((*"dose"[All Fields] AND "response"[All Fields]*) OR *"dose response"[All Fields]* OR *"dose-response"[All Fields]*) OR (*"cumulative"[All Fields] AND "exposure"[All Fields]*) OR *"cumulative exposure"[All Fields]*) OR ((*"exposure"[All Fields] AND "response"[All Fields]*) OR *"exposure response"[All Fields]* OR *"exposure-response"[All Fields]*))

Ottenute 143 citazioni

esaminati gli abstract => selezione lavori di interesse, esaminati in originale bibliografia, citazioni e link proposti da Pubmed a margine degli abstract => identificare ulteriori lavori non rintracciati dalla stringa di ricerca

bibliografie rassegne narrative (Hodgson e Darnton, 2000; Berman e Crump, 2008; Lash et al, 1997; Goodman et al, 1999) => identificare ulteriori lavori

Risultati (dose esterna, 1)

22 studi: esposizione valutata sulla base di stime della dose esterna. In genere dose cumulativa. Per lo studio sui minatori di crocidolite di Wittenoom Gorge (Australia) esistono analisi basate sia sulla dose cumulativa, sia su durata e intensità separatamente

Le popolazioni studiate sono 21: minatori di crocidolite di Wittenoom Gorge oggetto sia di uno studio caso-controllo innestato nella coorte (de Klerk et al, 1989), sia di un tradizionale studio di coorte storica che ha avuto numerosi aggiornamenti successivi (il più recente di Berry et al, 2012). Degli studi sui minatori di Wittenoom Gorge diamo una valutazione congiunta

Risultati (dose esterna, 2)

Per 4 popolazioni non era possibile la valutazione della relazione dose risposta:

Addetti alla riparazione di carrozze ferroviarie (Svezia) – è stata riportata l'occorrenza di cinque decessi per MM, ma non è stata studiata la relazione con gli indici di esposizione cumulativa (in questo studio, peraltro, sono stati utilizzati indici semiquantitativi di esposizione cumulativa);

Lavoratori di vari stabilimenti della Johns Manville (USA) – è stata riportata la valutazione dell'esposizione per gli otto casi di mesotelioma osservati, ma non sono stati calcolati i tassi di incidenza o i rischi relativi (Enterline et al, 1987);

Lavoratori della UNARCO, Paterson (USA) – è stato riportato il numero di casi per categoria di esposizione cumulativa, ma non sono stati calcolati i tassi di incidenza o i rischi relativi (Langer, 1991);

Minatori di antofillite (Finlandia) – l'incidenza di mesotelioma è riportata esclusivamente in funzione di due categorie qualitative di esposizione (Meurman et al, 1994)

Restanti 17 popolazioni: i dati permettono di valutare la relazione dose-risposta.

Risultati (dose esterna, 3)

In 10 casi su 17 robusta evidenza di proporzionalità con l'incidenza o il rischio relativo di mesotelioma:

Addetti al cemento amianto in Ontario – Finkelstein, 1983;

Addetti al cemento amianto in Svezia – Albin et al, 1990;

Minatori di crisotilo di Balangero – Pira et al, 2009;

Minatori di crocidolite di Wittenoom Gorge – Berry et al, 2012. In precedenza (Musk et al, 2002) era stata valutata la relazione con l'intensità e la durata di esposizione considerate separatamente, anziché con la dose cumulativa);

Minatori di crisotilo del Quebec – McDonald et al, 1993;

Residenti della cittadina mineraria di Wittenoom – Hansen et al, 1998;

Popolazione di 5 regioni francesi – Iwatsubo et al, 1998;

Popolazione di Amburgo, Germania – Rodelsperger et al, 2001;

Minatori di vermiculite di Libby, Montana – Larson et al, 2010;

Residenti in 5 regioni francesi e nei dipartimenti serviti dal programma nazionale di sorveglianza dei mesoteliomi, PNSM – Lacourt et al, 2011

Risultati (dose esterna, 4)

In altri 6 studi su 17 evidenza a favore di una relazione dose risposta, ma con qualche limite:

Cape Asbestos, Londra: i gruppi con durata e intensità di esposizione più elevate avevano incidenza più alta, ma erano definiti su base qualitativa;

Turner & Newall, Rochdale: in funzione della dose cumulativa non erano riportati l'incidenza o il rischio relativo, ma il numero di casi osservati e predetti da modelli "*cubic residence time*". Due differenti previsioni: in base alla dose cumulativa durante l'intera carriera lavorativa, l'altra in base a quella nei soli primi 10 anni di impiego. L'adattamento ai casi osservati era migliore nel primo caso;

Raybestos Manhattan, Connecticut: per la mortalità da mesotelioma è stata riportata una relazione di proporzionalità con l'esposizione cumulativa, basata tuttavia su due soli decessi osservati;

Cemento amianto, Ontario: non riportata l'incidenza in funzione della dose cumulativa. Attraverso un'analisi multivariata sono stati stimati i valori dei parametri che determinano l'incidenza di mesotelioma: intensità di esposizione, durata e latenza. I valori osservati sono risultati compatibili con quelli tipici di un modello "*cubic residence time*";

Industria della carta: aumento della mortalità in funzione della dose cumulativa, che non raggiungeva la significatività statistica;

Kubota, Anagasaki: proporzionalità tra rischio di mesotelioma e indice empirico di esposizione.

Risultati (dose esterna, 5)

Su 21 studi con valutazione quantitativa dell' esposizione, 17 riportavano mortalità o incidenza del mesotelioma in funzione dell' esposizione

In 16 studi su 17 l' incidenza aumentava progressivamente in funzione della dose cumulativa

In un solo studio questo aumento non si manifestava chiaramente

Industria tessile dell' amianto e di materiali d' attrito, Calvados: all' analisi multivariata con riferimento interno il rischio relativo non mostrava un aumento progressivo, ed era elevato nella sola categoria di massima esposizione cumulativa senza raggiungere la significatività statistica

Il risultato va comunque nella stessa direzione degli altri

Conclusioni (dose esterna)

Gli studi che hanno utilizzato la dose cumulativa per indagare sulla relazione dose-risposta nel mesotelioma maligno indicano una relazione di proporzionalità con l' esposizione cumulativa

Risultati (dose interna 1)

Consolidata la relazione tra il carico di fibre nei tessuti polmonari e:
l' esposizione cumulativa ad amianto (Green et al, 1997),
la durata di esposizione (Roggli, 1995)
altri indici di severità dell' esposizione (Mowé et al, 1985)

nonostante sia complicata da:

caratteristiche individuali, quali la deposizione e ritenzione delle fibre nell' albero respiratorio

il tempo trascorso dalla cessazione dell' esposizione, dal momento che – come vedremo – le fibre sono lentamente eliminate dal polmone (“*clearance*”)

difficoltà di misura della concentrazione di fibre nel tessuto polmonare

incertezze nella ricostruzione retrospettiva dell' esposizione

Ricerca bibliografica già descritta: identificati 7 studi caso-controllo con carico polmonare di fibre come stimatore di dose interna

Risultati (dose interna 2)

Tutti e 7 i lavori hanno mostrato che l' odds ratio [1] aumenta progressivamente in funzione del carico polmonare di fibre d' amianto

I risultati sono coerenti con quelli degli studi in cui l' esposizione era stimata attraverso la valutazione quantitativa dell' esposizione “esterna” ad amianto

[1] In uno studio caso-controllo, l' odds ratio misura la forza dell' associazione tra l' agente di interesse e la malattia in studio. Un odds ratio pari a 1 corrisponde alla mancanza di associazione, mentre valori superiori a 1 indicano un' associazione positiva. In uno studio caso-controllo condotto nella popolazione di Casale Monferrato, aver lavorato nel locale stabilimento di cemento-amianto comportava un odds ratio di oltre 50 per il mesotelioma pleurico: ciò equivale a dire che il mesotelioma era 50 volte più frequente tra i lavoratori del cemento-amianto rispetto alla popolazione di riferimento

Conclusioni (dose interna)

Gli studi che hanno utilizzato il carico polmonare di fibre per indagare sulla relazione dose-risposta nel mesotelioma maligno indicano una relazione di proporzionalità con l' esposizione cumulativa

Risultati (durata 1)

In assenza di dati sulla concentrazione di fibre di amianto impossibile calcolare la dose cumulativa

Durata dell' esposizione = approssimazione alla dose cumulativa. Di regola è nota per tutti i lavoratori in uno studio di una coorte

La durata non è indicatore di dose soddisfacente:

- non tiene conto della variabilità nell' intensità di esposizione tra gruppi e tra individui

- porta a porre sullo stesso piano lavoratori che hanno avuto in effetti esposizioni diverse, benché della stessa durata => misclassificazione dell' esposizione, ha come conseguenza più frequente la **sottostima** degli effetti dell' esposizione

Ciononostante svariate coorti analizzate valutando incidenza o mortalità per mesotelioma in funzione della durata di esposizione

Ricerca bibliografica già descritta: identificati 12 lavori con analisi in funzione della durata stratificate o corrette per la latenza

Risultati (durata 2)

In 9 lavori su 12 è stata messa in evidenza una relazione di proporzionalità tra durata di esposizione e incidenza di mesotelioma

Tra i residenti di Wittenoom, Australia, la mortalità per mesotelioma è risultata funzione della durata di residenza, a parità di latenza

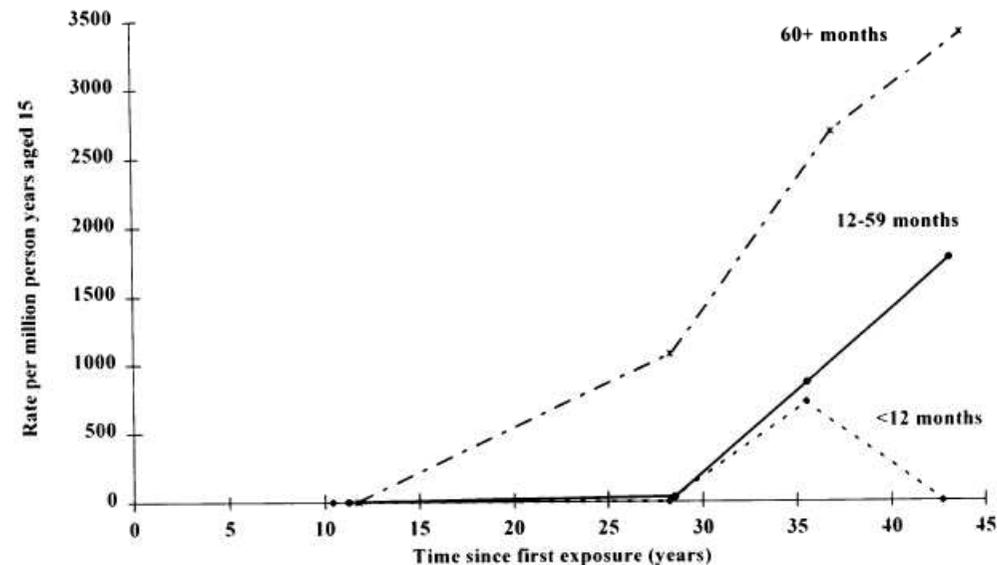


Figure 2. Mesothelioma, time since first exposure and duration of residence.

Risultati (durata 3)

In 9 lavori su 12 è stata messa in evidenza una relazione di proporzionalità tra durata di esposizione e incidenza di mesotelioma

Nei lavoratori dello stabilimento Eternit di Casale Monferrato: il rischio relativo aumentava monotonicamente in funzione della durata, mentre con la latenza la tendenza all' aumento si appiattiva nella categoria più elevata. Questo comportamento era diverso da quello del MM peritoneale

Table 5 Cohort study of asbestos cement workers in Casale Monferrato, Italy: analysis of mortality using Poisson regression

A: Pleural neoplasm	Obs	RR (95% CI)
Duration of exposure (years)		
<1	4	0.80 (0.25 to 2.53)
1-4	10	0.76 (0.34 to 1.73)
5-9	16	1.04 (0.53 to 2.01)
10-19	28	1 (ref) (-)
20-29	53	1.46 (0.86 to 2.45)
30+	28	1.88 (0.93 to 3.83)
Latency (years)		
<10	1	0.20 (0.02 to 1.64)
10-19	8	0.61 (0.26 to 1.44)
20-29	23	1 (ref) (-)
30-39	48	1.44 (0.81 to 2.56)
40-49	40	1.86 (0.90 to 3.84)
50+	19	1.19 (0.43 to 3.31)
Time since last exposure (years)		
<3	13	0.67 (0.32 to 1.40)
3-15	55	1 (ref) (-)
15-30	55	0.90 (0.54 to 1.49)
>30	16	0.65 (0.26 to 1.63)

Age at first exposure and period of first exposure were not statistically significant and were not retained in the model.

B: Peritoneal neoplasm	Obs	RR (95% CI)
Duration of exposure (years)		
<1	0	0 (-)
1-4	1	0.15 (0.02 to 1.19)
5-9	5	0.68 (0.23 to 1.98)
10-19	13	1 (ref) (-)
20-29	22	1.23 (0.62 to 2.46)
30+	15	1.22 (0.54 to 2.76)
Latency (years)		
<10	1	0.72 (0.07 to 7.34)
10-19	0	0 (-)
20-29	5	1 (ref) (-)
30-39	17	3.15 (1.03 to 9.12)
40-49	15	5.31 (1.62 to 17.49)
50+	18	11.54 (2.80 to 47.64)

Time since last exposure, age at first exposure and period of first exposure were not statistically significant and were not retained in the model.

Relazione dose risposta per il mesotelioma

Risultati (durata 4)

In 9 lavori su 12 è stata messa in evidenza una relazione di proporzionalità tra durata di esposizione e incidenza di mesotelioma

Tra le mogli dei lavoratori Eternit la stratificazione per durata e latenza ha mostrato che il Rapporto Standardizzato di Mortalità (SMR) tendeva a crescere in funzione della durata, a parità di latenza

Tra gli addetti a dieci stabilimenti del cemento-amianto attivi in Emilia Romagna un'analisi stratificata per durata e latenza ha mostrato che 16 decessi su 18 si erano verificati dopo 20 o più anni di latenza e che in questo strato di latenza la mortalità cresceva proporzionalmente alla durata dell'esposizione

Tra gli addetti a due stabilimenti di produzione di manufatti in cemento-amianto di New Orleans si erano verificati 10 decessi per mesotelioma. Uno studio caso-controllo innestato nella coorte ha mostrato che l'OR cresceva in funzione della durata di esposizione (casi e controlli erano appaiati per latenza)

Risultati (durata 5)

In 9 lavori su 12 è stata messa in evidenza una relazione di proporzionalità tra durata di esposizione e incidenza di mesotelioma

Lavoratori della Turner & Newall di Rochdale: non è stata condotta un'analisi per durata e latenza, ma l'andamento della mortalità per mesotelioma in funzione dell'esposizione cumulativa è stata confrontata con le previsioni di due diverse specificazioni della relazione dose-risposta: la prima teneva conto delle sole esposizioni nei **primi 10 anni** di carriera lavorativa, la seconda di **tutte** le esposizioni

TABLE 21. COMPARISON OF OBSERVED AND PREDICTED MESOTHELIOMA INCIDENCE, BASED ON A CUBIC RESIDENCE TIME MODEL WITH LINEAR DOSE-RESPONSE, BY (A) CUMULATIVE DOSE DURING THE FIRST 10 YR OF EMPLOYMENT AND (B) TOTAL CUMULATIVE DOSE

Cumulative dose (p ml ⁻¹ yr)	A. Men who completed 10 yr total service, by cumulative dose during the first 10 yr service		B. All men, by total cumulative dose	
	Observed	Predicted	Observed	Predicted
< 1000	0	0.28	0*	0.83
1000 -	5	1.93	2	0.90
2000 -	0	0.85	1	1.00
3000 -	0	1.13	1	1.29
4000 -	2	2.55	1	1.12
5000 or more	3	3.27	5	4.87
Total	10	10.00	10	10.00

* One man has been excluded—see footnote to Table 8 and text.

Risultati (durata 6)

In 9 lavori su 12 è stata messa in evidenza una relazione di proporzionalità tra durata di esposizione e incidenza di mesotelioma

Nello studio caso-controllo innestato sulla coorte di lavoratori del cemento amianto in Ontario, attraverso un'analisi multivariata sono stati calcolati i coefficienti per l'intensità, la durata di esposizione e la latenza. I coefficienti così ottenuti erano simili a quelli del modello "*cubic residence time*" ed il coefficiente per la durata indica una relazione lineare tra durata e incidenza

Nello studio caso-controllo di popolazione condotto in UK il rischio di mesotelioma non è stato analizzato in funzione della durata e della latenza, ma della durata e dell'età alla prima esposizione.

Risultati (durata 6)

In 9 lavori su 12 è stata messa in evidenza una relazione di proporzionalità tra durata di esposizione e incidenza di mesotelioma

Nello studio caso-controllo innestato sulla coorte di lavoratori del cemento amianto in Ontario, attraverso un'analisi multivariata sono stati calcolati i coefficienti per l'intensità, la durata di esposizione e la latenza. I coefficienti così ottenuti erano simili a quelli del modello "*cubic residence time*" ed il coefficiente per la durata indica una relazione lineare tra durata e incidenza

Nello studio caso-controllo di popolazione condotta in UK il rischio di mesotelioma

Age at first job of this type	Duration of employment							
	< 5 years		5–9 years		10–19 years		≥ 20 years	
	Cases/controls	OR (95% CI)	Cases/controls	OR (95% CI)	Cases/controls	OR (95% CI)	Cases/controls	OR (95% CI)
All high-risk jobs ^a								
<20	27/75	4.0 (2.3, 6.9)	36/77	5.2 (3.1, 8.7)	51/93	5.9 (3.6, 9.6)	311/265	13.4 (9.2, 19.6)
20–29	7/41	1.8 (0.8, 4.4)	3/16	2.0 (0.6, 7.3)	7/37	2.1 (0.9, 5.0)	24/46	5.5 (3.0, 10.1)
≥30	5/15	3.6 (1.2, 10.4)	0/6	0.0 (0.0, 7.1) ^b	2/23	1.0 (0.2, 4.3)	1/5	1.8 (0.2, 16.3)
Total	39/131	3.2 (2.0, 5.3)	39/99	4.3 (2.6, 7.2)	60/153	4.2 (2.7, 6.6)	336/316	12.1 (8.3, 17.6)

Risultati (durata 7)

In 9 lavori su 12 è stata messa in evidenza una relazione di proporzionalità tra durata di esposizione e incidenza di mesotelioma

Nello studio caso-controllo di popolazione condotto in Francia in cinque regioni e nei dipartimenti inclusi nel PNSM l' OR di mesotelioma aumentava in funzione della durata di esposizione.

Le analisi multivariate non includevano tra le covariate la latenza, ma in un primo modello l' età alla prima esposizione e nell' altro il tempo trascorso dalla fine dell' esposizione. Pertanto – come nello studio caso-controllo in UK – la stima dell' effetto della durata è corretto indirettamente per la latenza (e, presumibilmente, in modo solo parziale)

Risultati (durata 8)

In 3 studi su 12 si sono avuti risultati differenti o comunque di più difficile interpretazione

1. Coorte SIA di Grugliasco: è stata presentata la stratificazione degli SMR per età alla prima esposizione. La latenza non è stata utilizzata come variabile di stratificazione e la durata lo è stata solo parzialmente. Dalla tabella seguente gli Autori concludevano che gli SMR non sono influenzati da esposizioni protratte

Riproduzione dei dati della Tabella 5 di Pira et al (2007): persone-anno, decessi per tumore pleurico o peritoneale, SMR e intervalli di confidenza 95% (IC) - per durata di lavoro dopo i 30 anni di età ed età al primo impiego in stabilimento. Gli intervalli di confidenza sono stati calcolati da noi sulla base dei dati pubblicati.

Età di inizio lavoro (anni)	Durata di lavoro dopo il compimento dei 30 anni di età								
	Nessuna			< 10 anni			> 10 anni		
	Persone-anno	Decessi	SMR (IC)	Persone-anno	Decessi	SMR (IC)	Persone-anno	Decessi	SMR (IC)
> 30	0	0	n.c.	17999	16	20.5 (11.7-33.3)	4793	12	45.6 (23.9-80.6)
< 30	30338	25	66.6 (42.6-97.1)	6376	10	80.8 (40.0-153)	2519	5	54.3 (18.0-130)

Risultati (durata 9)

In 3 studi su 12 si sono avuti risultati differenti o comunque di più difficile interpretazione

1. Coorte SIA di Grugliasco: ma la stratificazione per durata di esposizione era incompleta ed almeno parzialmente indiretta => un operaio assunto a 29 anni e uscito a 41, cadrebbe nella cella dei soggetti con inizio esposizione prima di 30 anni e **oltre** 10 anni di lavoro dopo i 30, mentre un altro assunto a 19 e uscito a 39 in quella dei soggetti con prima esposizione prima di 30 anni e **meno** di 10 anni di lavoro dopo i 30

Riproduzione dei dati della Tabella 5 di Pira et al (2007): persone-anno, decessi per tumore pleurico o peritoneale, SMR e intervalli di confidenza 95% (IC) - per durata di lavoro dopo i 30 anni di età ed età al primo impiego in stabilimento. Gli intervalli di confidenza sono stati calcolati da noi sulla base dei dati pubblicati.

Età di inizio lavoro (anni)	Durata di lavoro dopo il compimento dei 30 anni di età								
	Nessuna			< 10 anni			> 10 anni		
	Persone-anno	Decessi	SMR (IC)	Persone-anno	Decessi	SMR (IC)	Persone-anno	Decessi	SMR (IC)
> 30	0	0	n.c.	17999	16	20.5 (11.7-33.3)	4793	12	45.6 (23.9-80.6)
< 30	30338	25	66.6 (42.6-97.1)	6376	10	80.8 (40.0-153)	2519	5	54.3 (18.0-130)

Relazione dose risposta per il mesotelioma

Risultati (durata 10)

In 3 studi su 12 si sono avuti risultati differenti o comunque di più difficile interpretazione

1. Coorte SIA di Grugliasco: Gli Autori suggeriscono che la prima categoria sia composta da lavoratori che dovrebbero avere incidenza di mesotelioma più alta, qualora il perdurare dell'esposizione aumentasse il rischio creato dalle esposizioni iniziali, ed usano il risultato da loro ottenuto per contraddire questa ipotesi. Ma nell'esempio, è il secondo operaio ad aver avuto l'esposizione più severa

Riproduzione dei dati della Tabella 5 di Pira et al (2007): persone-anno, decessi per tumore pleurico o peritoneale, SMR e intervalli di confidenza 95% (IC) - per durata di lavoro dopo i 30 anni di età ed età al primo impiego in stabilimento. Gli intervalli di confidenza sono stati calcolati da noi sulla base dei dati pubblicati.

Età di inizio lavoro (anni)	Durata di lavoro dopo il compimento dei 30 anni di età								
	Nessuna			< 10 anni			> 10 anni		
	Persone-anno	Decessi	SMR (IC)	Persone-anno	Decessi	SMR (IC)	Persone-anno	Decessi	SMR (IC)
> 30	0	0	n.c.	17999	16	20.5 (11.7-33.3)	4793	12	45.6 (23.9-80.6)
< 30	30338	25	66.6 (42.6-97.1)	6376	10	80.8 (40.0-153)	2519	5	54.3 (18.0-130)

Risultati (durata 11)

In 3 studi su 12 si sono avuti risultati differenti o comunque di più difficile interpretazione

1. Coorte SIA di Grugliasco: (1) la sola parziale stratificazione per durata e la mancata stratificazione per latenza rende i risultati di dubbia interpretazione; (2) tra gli operai con età di prima assunzione posteriore a 30 anni vi era invece un chiaro aumento del SMR con la durata

Riproduzione dei dati della Tabella 5 di Pira et al (2007): persone-anno, decessi per tumore pleurico o peritoneale, SMR e intervalli di confidenza 95% (IC) - per durata di lavoro dopo i 30 anni di età ed età al primo impiego in stabilimento. Gli intervalli di confidenza sono stati calcolati da noi sulla base dei dati pubblicati.

Età di inizio lavoro (anni)	Durata di lavoro dopo il compimento dei 30 anni di età								
	Nessuna			< 10 anni			> 10 anni		
	Persone-anno	Decessi	SMR (IC)	Persone-anno	Decessi	SMR (IC)	Persone-anno	Decessi	SMR (IC)
> 30	0	0	n.c.	17999	16	20.5 (11.7-33.3)	4792	12	45.6 (23.9-80.6)
< 30	30338	25	66.6 (42.6-97.1)	6376	10	80.8 (40.0-153)	2519	5	54.3 (18.0-130)

Risultati (durata 11)

In 3 studi su 12 si sono avuti risultati differenti o comunque di più difficile interpretazione

1. Coorte SIA di Grugliasco: (1) la sola parziale stratificazione per durata e la mancata stratificazione per latenza rende i risultati di dubbia interpretazione; (2) tra gli operai con età di prima assunzione posteriore a 30 anni vi era invece un chiaro aumento del SMR con la durata; (3) Gli Autori non hanno tenuto conto altresì dell'incertezza statistica degli SMR

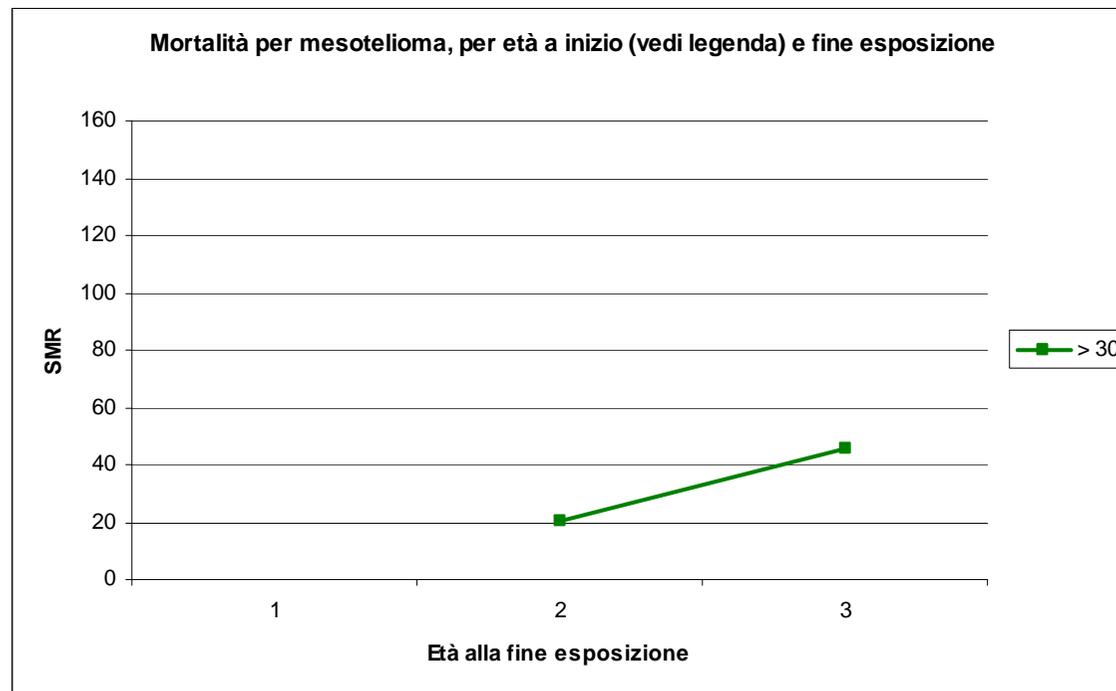
Riproduzione dei dati della Tabella 5 di Pira et al (2007): persone-anno, decessi per tumore pleurico o peritoneale, SMR e intervalli di confidenza 95% (IC) - per durata di lavoro dopo i 30 anni di età ed età al primo impiego in stabilimento. Gli intervalli di confidenza sono stati calcolati da noi sulla base dei dati pubblicati.

Età di inizio lavoro (anni)	Durata di lavoro dopo il compimento dei 30 anni di età								
	Nessuna			< 10 anni			> 10 anni		
	Persone-anno	Decessi	SMR (IC)	Persone-anno	Decessi	SMR (IC)	Persone-anno	Decessi	SMR (IC)
> 30	0	0	n.c.	17999	16	20.5 (11.7-33.3)	4793	12	45.6 (23.9-80.6)
< 30	30338	25	66.6 (42.6-97.1)	6376	10	80.8 (40.0-153)	2519	5	54.3 (18.0-130)

Risultati (durata 12)

In 3 studi su 12 si sono avuti risultati differenti o comunque di più difficile interpretazione

1. Coorte SIA di Grugliasco: analizziamo la portata dell'incertezza statistica degli SMR

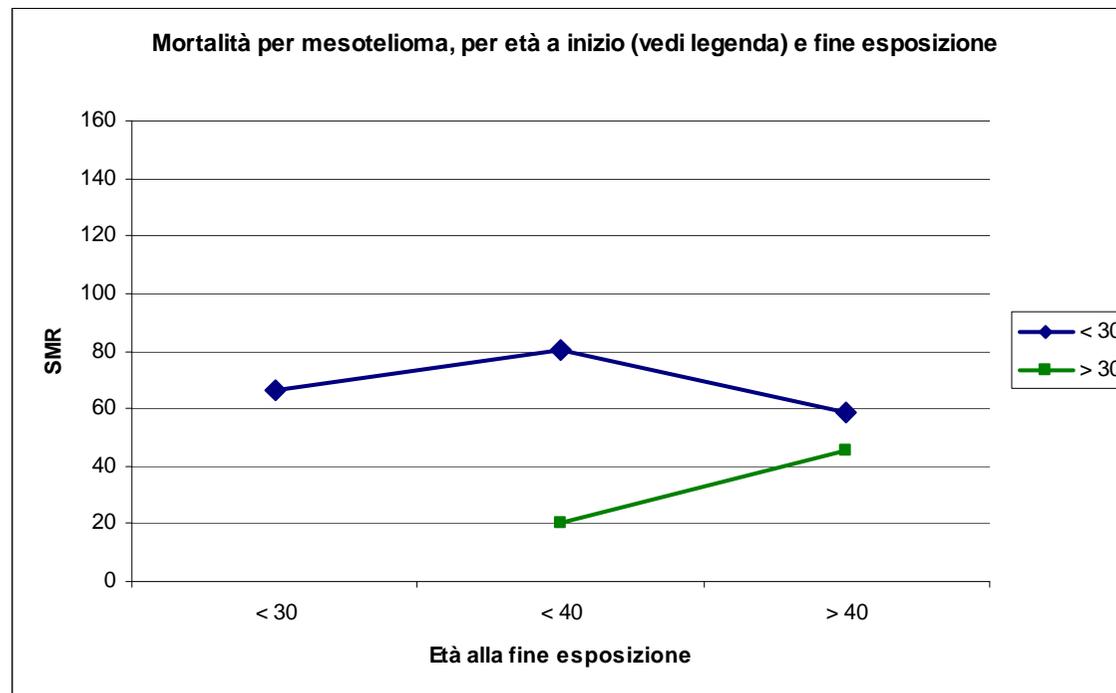


Relazione dose risposta per il mesotelioma

Risultati (durata 12)

In 3 studi su 12 si sono avuti risultati differenti o comunque di più difficile interpretazione

1. Coorte SIA di Grugliasco: analizziamo la portata dell'incertezza statistica degli SMR

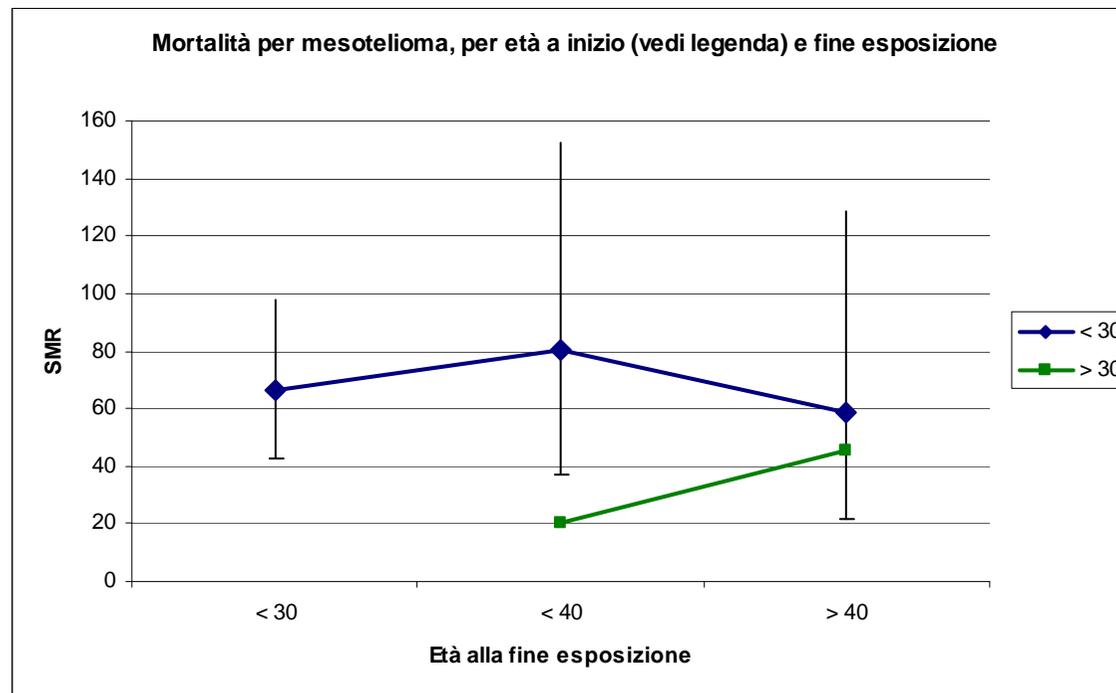


Relazione dose risposta per il mesotelioma

Risultati (durata 12)

In 3 studi su 12 si sono avuti risultati differenti o comunque di più difficile interpretazione

1. Coorte SIA di Grugliasco: analizziamo la portata dell'incertezza statistica degli SMR

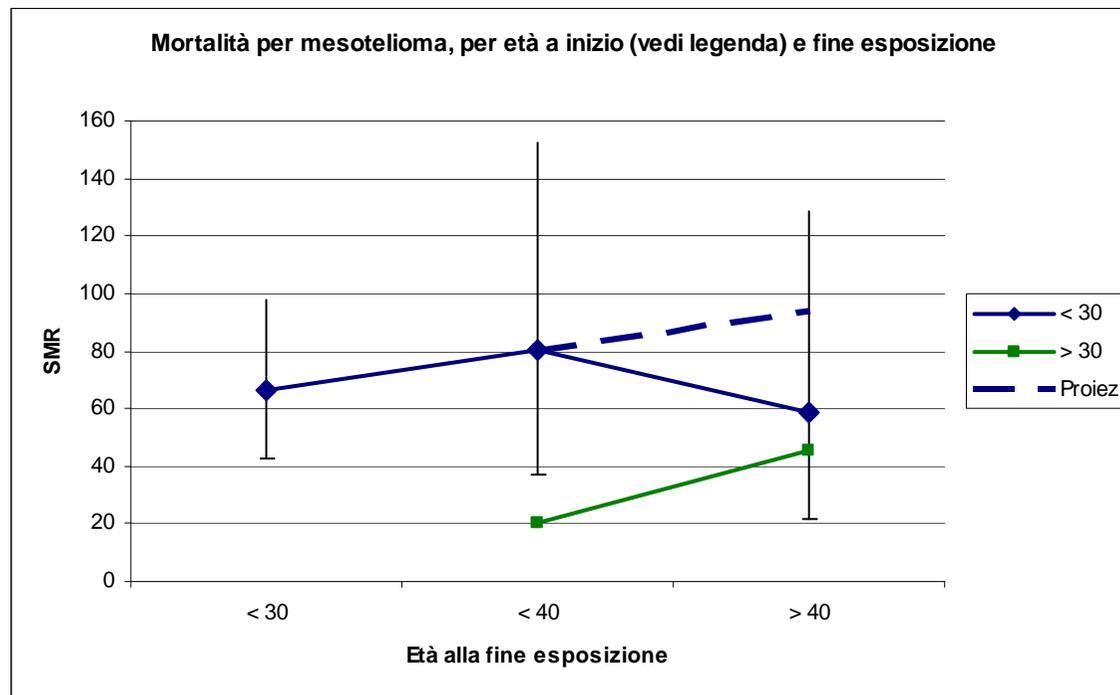


Relazione dose risposta per il mesotelioma

Risultati (durata 12)

In 3 studi su 12 si sono avuti risultati differenti o comunque di più difficile interpretazione

1. Coorte SIA di Grugliasco: analizziamo la portata dell'incertezza statistica degli SMR



Relazione dose risposta per il mesotelioma

Risultati (durata 13)

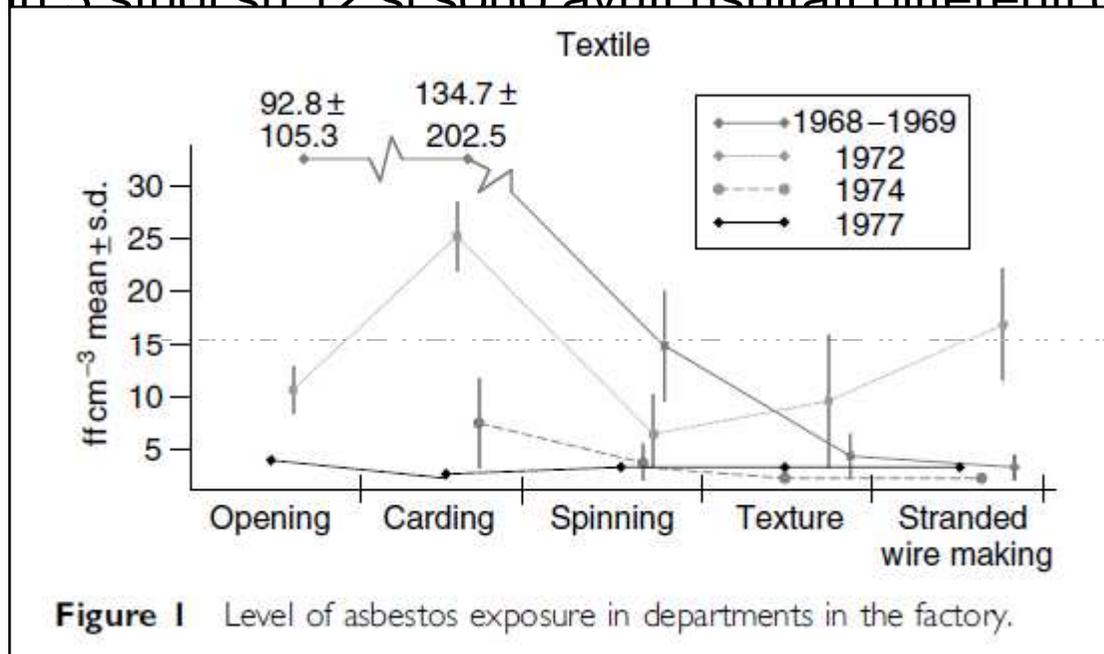
In 3 studi su 12 si sono avuti risultati differenti o comunque di più difficile interpretazione

1. Coorte SIA di Grugliasco, ulteriori limiti:

- non aver tenuto separati mesoteliomi (o meglio, tumori maligni) della pleura e del peritoneo, che hanno comportamento diverso sia in funzione della dose che della latenza
- larga parte dei lavoratori SIA rimase in servizio per periodi brevi => potenza statistica limitata per analizzare la mortalità tra gli addetti con lunga durata di lavoro
- perché i lavoratori SIA restavano in servizio poco tempo? condizioni di lavoro notoriamente dure => abbandonavano per primi quelli con esposizioni più elevate? una proporzionalità inversa tra livello di esposizione e durata può distorcere l'effetto della durata sulla mortalità
- il livello di esposizione può associarsi in modo complesso non solo con la durata, ma anche con la latenza: operai impiegati in periodi più remoti hanno maggior latenza ma avevano anche esposizioni di livello più elevato

Risultati (durata 13)

In 3 studi su 12 si sono avuti risultati differenti o comunque di più



mori maligni) della pleura e
a in funzione della dose che

r periodi brevi => potenza
ddetti con lunga durata di

tempo? condizioni di lavoro
elli con esposizioni più
posizione e durata può

- il livello di esposizione può associarsi in modo complesso non solo con la durata, ma anche con la latenza: operai impiegati in periodi più remoti hanno maggior latenza ma avevano anche esposizioni di livello più elevato

Risultati (durata 14)

In 3 studi su 12 si sono avuti risultati differenti o comunque di più difficile interpretazione

1. Coorte SIA di Grugliasco:

i risultati di questo studio, al di là di oscillazioni casuali, normali soprattutto in caso di osservazioni statisticamente meno stabili, non sono in contrasto con la nozione sostenuta dal complesso della letteratura di un preciso effetto della durata sull'incidenza di mesotelioma e sull'efficacia di ogni ulteriore periodo di esposizione ad aggiungere un quid a quelli precedenti

Risultati (durata 15)

In 3 studi su 12 si sono avuti risultati differenti o comunque di più difficile interpretazione

2. Il Great Britain Asbestos Survey: lavoratori dell' amianto, arruolati a partire dal 1971 in un programma nazionale di sorveglianza sanitaria in UK

Decessi per e con mesotelioma identificati attraverso il Registro Mesoteliomi della Gran Bretagna => include le persone nel cui certificato di morte è menzionato il mesotelioma, anche non come causa principale di morte

Analisi che consideravano separatamente durata e latenza => aumento regolare e monotono della mortalità per mesotelioma al crescere della durata di esposizione, ma non della latenza, per una flessione nella categoria di massima latenza

Analisi che consideravano contemporaneamente durata e latenza => inversione della direzione di associazione tra durata e mortalità, per colinearità tra variabili e instabilità del modello. Nel modello statistico finale mantenuta la sola latenza => studio non informativo per i nostri scopi

Risultati (durata 16)

In 3 studi su 12 si sono avuti risultati differenti o comunque di più difficile interpretazione

3. Addetti ad un'azienda tessile di amianto e di produzione materiali d' attrito nel Calvados, Francia:

Il livello medio di esposizione aveva una relazione di proporzionalità con l'incidenza per mesoteliomi pleurici e peritoneali (anche in questo caso considerati insieme), ma non la durata

In analisi multivariata, il rischio relativo era aumentato nella massima categoria di durata, ma non in quella intermedia, e l'aumento non raggiungeva la significatività statistica

Pur in assenza di una chiara tendenza e non raggiungendo la significatività statistica, i risultati vanno comunque nella direzione di un aumento con la durata

Conclusioni (durata)

Sui 12 studi presi in considerazione

nove hanno fornito risultati che depongono per l'importanza della durata nel determinare incidenza o rischio relativo di mesotelioma, in accordo con le previsioni dei modelli di relazione dose-risposta

i restanti tre hanno avuto risultati solo parzialmente di supporto al ruolo della durata, anche se la parte di risultati con coerenti con un ruolo della durata può trovare spiegazione in alcuni limiti metodologici di questi tre studi

Espressione della relazione dose-risposta

Formulazione di modelli matematico-statistici

Per sintetizzare quanto emerso in modo frammentario dalla letteratura epidemiologica

Da modelli utilizzati per interpretare i risultati di esperimenti animali di cancerogenesi da amianto negli anni '60, alla prima applicazione ad un gruppo di lavoratori nel 1976, alla definizione di modelli più completi e complessi a metà degli anni '80, incorporati in documenti ufficiali prodotti per i governi di UK, USA e Francia

Modello generale

Berry (1999):

ogni incremento di esposizione a un fattore cancerogeno f determina un tasso $I(t)$ di incidenza al tempo t pari a:

$$I(t) = a \cdot f \cdot t^p \quad (1)$$

dove a e p sono costanti il cui valore dipende dalla natura del cancerogeno e dalle modalità dell'esposizione

Questo modello descrive adeguatamente l'andamento con l'età della mortalità e dell'incidenza di molti tumori solidi dell'adulto e ha dato impulso allo sviluppo della teoria multistadio della cancerogenesi (Armitage e Doll, 1954)

Il suo significato (in generale, non solo per l'amianto) è che l'incidenza di tumore è direttamente proporzionale alla dose del fattore cancerogeno, ed è inoltre proporzionale ad una potenza del tempo trascorso dalla sua somministrazione o applicazione

Il modello standard (1)

Le differenze tra i diversi modelli riportati in precedenza sono sottili
Quello proposto da Peto et al. (1985) è divenuto standard, essendo stato adottato - con differenze di pura notazione:

in diverse rassegne redatte a beneficio di organi governativi, come quelle a cura di Doll e Peto (1985: pag 34), dello Health Effects Institute (HEI, 1991: pag 6-15) e dell' INSERM (1997: parte 9, paragrafo 2.2)

in rassegne della letteratura (Hodgson e Darnton, 2000; Berman e Crump, 2008)

in manuali di epidemiologia dei tumori (Boffetta e Stayner, 2006: pag 61)

Notazione adottata dallo Health Effects Institute:

$I(t)$ l'incidenza di MM al tempo t dall'esposizione

t_1 il tempo di inizio

t_2 quello di fine esposizione

f il livello medio di esposizione durante il periodo di esposizione

d la sua durata

k una costante caratteristica del tipo di fibra di amianto

Il modello standard (2)

Esposizioni brevi: “L’ aumento di incidenza conseguente ad una breve esposizione è proporzionale all’ incremento della dose cumulativa moltiplicato per t^n , dove t è il tempo trascorso da quell’ incremento, ed n vale 2 o 3”

Esposizioni prolungate, con intensità costante:

$$I(t) = k \cdot f \cdot [(t - t_1)^4 - (t - t_2)^4] \quad (2)$$

Esposizioni prolungate, con intensità variabile:

$$I(t) = k \cdot \sum_j f_j \cdot [(t - t_{1j})^4 - (t - t_{2j})^4] \quad (3)$$

Alcune varianti delle equazioni sopra riportate introducono una latenza minima, al di sotto della quale si assume che non si osservino casi di mesotelioma attribuibili all’ esposizione di interesse

Assenza di soglia priva di rischio (1)

La relazione dose-risposta tra amianto e mesotelioma non prevede una dose al di sotto della quale vi sia assenza di effetto: tutte le varianti assumono che vi sia proporzionalità tra dose e incidenza => per quanto bassa sia la dose, è previsto un (altrettanto basso) aumento di incidenza

Empiricamente:

In uno studio caso-controllo multicentrico francese aumento statisticamente significativo del OR in seguito ad esposizioni cumulative da 0,5 a 1 f/ml-anno (Iwatsubo et al, 1998)

In uno studio caso-controllo nella regione di Amburgo aumento statisticamente significativo del OR in seguito ad esposizioni a livelli dell'ordine di 0,15 f/ml-anno (Rodelsperger et al, 2001)

In uno studio di coorte sui residenti nella cittadina mineraria di Wittenoom (Australia) fu dimostrata l'occorrenza di mesoteliomi in persone con esposizione inferiore a 7 f/ml-anno (Hansen et al, 1998)

Assenza di soglia priva di rischio (2)

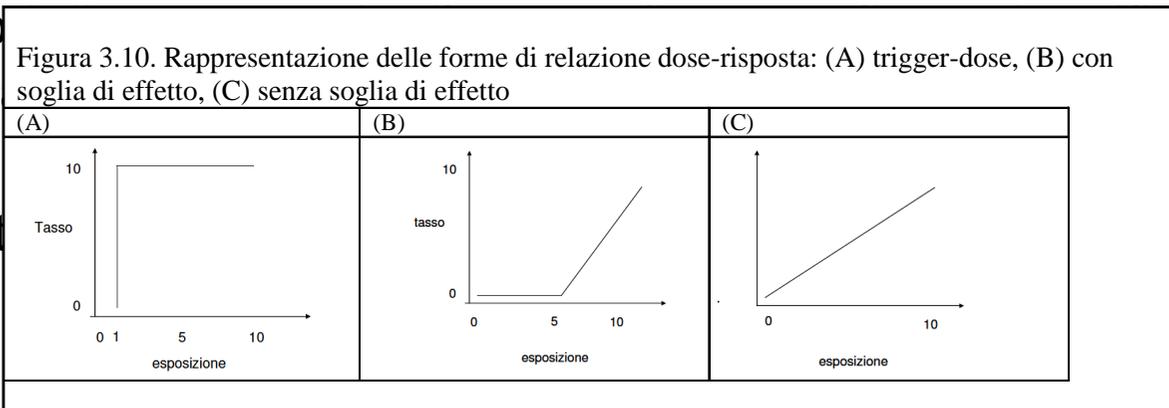
Questi lavori dimostrano che il mesotelioma maligno si verifica anche in seguito a livelli di esposizione tanto bassi che si credevano in passato non concretamente indagabili

Ma non autorizzano a pensare che per il determinismo del mesotelioma maligno sia invariabilmente sufficiente un' esposizione a basse dosi

L' assenza di una soglia priva di effetto non ha nulla a che vedere con la congettura della “*trigger-dose*”, un' ipotesi sulla forma della relazione dose-risposta secondo la quale la più piccola esposizione misurabile (quella costituita dal passaggio da 0 ad 1 nella figura) è associata all' intero aumento del rischio

Assenza di soglia priva di rischio (2)

Questi lavori
seguito
passato
Ma non aut
maligno
L' assenza



ma anche in
o in
mesotelioma
asse dosi
dere con

la congettura della “*trigger-dose*”, un’ ipotesi sulla forma della relazione dose-risposta secondo la quale la più piccola esposizione misurabile (quella costituita dal passaggio da 0 ad 1 nella figura) è associata all’ intero aumento del rischio

Assenza di soglia oltre cui non aumenta il rischio

Allo stesso modo, la letteratura e la relazione dose-risposta che la sintetizza non forniscono evidenza di una soglia di esposizione oltre la quale un' esposizione non possa più far aumentare il rischio

La relazione dose-risposta non presenta nessuna discontinuità che induca a considerare che le esposizioni recenti abbiano peso nullo o trascurabile

Un limite all' aumento dell' incidenza

Secondo il modello standard di relazione dose-risposta => l' incidenza di mesotelioma deve aumentare indefinitamente al trascorrere del tempo dall' esposizione

Capacità di descrivere la mortalità per mesotelioma adeguata fino a circa 40 anni dall' inizio dell' esposizione ma non necessariamente oltre (Peto, 1979)

Attualmente sono pubblicati i risultati dell' osservazione di molteplici coorti di lavoratori dell' amianto con follow-up di oltre 50 anni dall' inizio dell' esposizione

Un limite all' aumento dell' incidenza

1. Minatori di crocidolite a Wittenoom
2. Lavoratori dello stabilimento UNARCO a Paterson (USA)
3. Mortalità per mesotelioma pleurico della coorte di “coibentisti nord-americani”
4. Alla Eternit di Casale Monferrato (tumori primitivi della pleura studiati separatamente da quelli del peritoneo)
5. I lavoratori del Great Britain Asbestos Survey
6. I lavoratori della SIA di Grugliasco
7. Gli addetti alla produzione di maschere militari antigas durante la seconda guerra mondiale in un' azienda di Nottingham

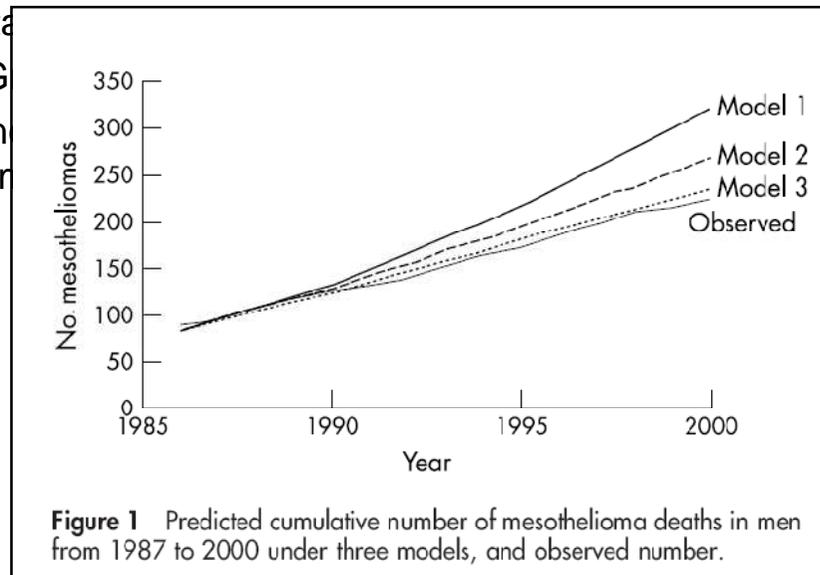
Un limite all' aumento dell' incidenza

1. Minatori di crocidolite a Wittenoom
2. Lavoratori dello stabilimento UNARCO a Paterson (USA)
3. **Mortalità per mesotelioma pleurico della coorte di "coibentisti nord-americani"**
4. Alla Eternit di ~~Casale Manferato (tumori primitivi della pleura studiati separatamente da quelli del peritoneo)~~

5. I lavoratori de	Years from Onset	Deaths 1967-1972		Deaths 1973-1979		Deaths 1980-1986		Deaths 1967-1986	
		No.	Rate per 100,000						
6. I lavoratori de									
7. Gli addetti all:									
un' azienda d	<15	0	0	0	0	0	0	0	0
	15-19	2	9.1	0	0	0	0	2	3.8
	20-24	4	23.9	3	12.8	3	17.2	10	17.4
	25-29	8	78.8	12	59.6	13	64.3	33	65.3
	30-34	5	90.4	13	111.9	22	109.9	40	107.6
	35-39	2	83.8	17	269.4	14	120.2	33	162.2
	40-44	3	149.5	3	123.7	11	190.7	17	166.7
	45-49	5	341.6	9	570.0	13	587.2	27	513.6
	50+	1	66.7	4	180.8	6	245.8	11	178.8
	Total	30	29.3	61	57.0	82	89.2	173	57.4
	Person-years	102,543.4		107,107.5		91,941.7		301,592.6	

Un limite all' aumento dell' incidenza

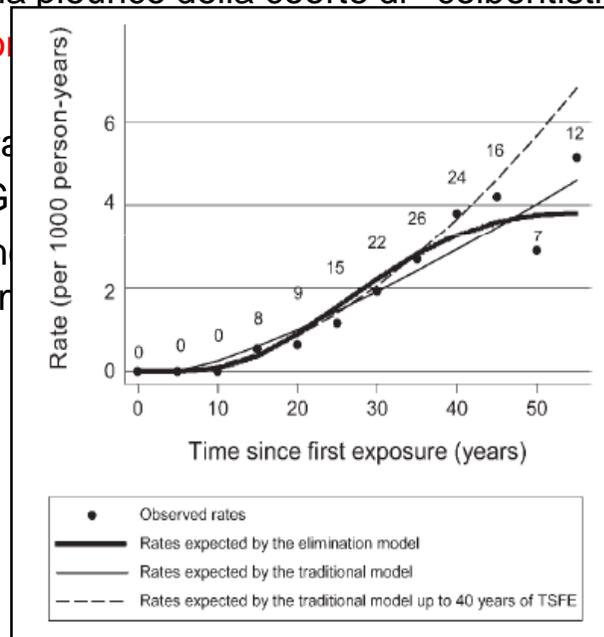
1. Minatori di crocidolite a Wittenoom
2. Lavoratori dello stabilimento UNARCO a Paterson (USA)
3. Mortalità per mesotelioma pleurico della coorte di “coibentisti nord-americani”
4. Alla Eternit di Casale Monferrato (tumori primitivi della pleura studiati separatamente da quelli del peritoneo)
5. I lavoratori del Great Britain
6. I lavoratori della SIA di G
7. Gli addetti alla produzione un' azienda di Nottingham



guerra mondiale in

Un limite all' aumento dell' incidenza

1. Minatori di crocidolite a Wittenoom
2. Lavoratori dello stabilimento UNARCO a Paterson (USA)
3. Mortalità per mesotelioma pleurico della coorte di “coibentisti nord-americani”
4. **Alla Eternit di Casale Monferrato (peritoneo)**
5. I lavoratori del Great Britain
6. I lavoratori della SIA di G
7. Gli addetti alla produzione un' azienda di Nottingham



studiati separatamente da quelli del

la seconda guerra mondiale in

Un limite all' aumento dell' incidenza

In conclusione:

Almeno per il mesotelioma pleurico dopo 40/45 anni dall' inizio esposizione si smorza l' aumento dell' incidenza

Il modello standard deve essere riformulato, includendovi un termine che rappresenta l' attenuarsi dell' effetto a lunga latenza

Interpretazione della relazione

“...each brief period of exposure causes an addition to subsequent incidence that increases approximately as the cube of time since the exposure occurred.” [Trad.: “...ogni breve periodo di esposizione determina un aumento della successiva incidenza, che cresce approssimativamente in funzione del cubo del tempo trascorso dall’esposizione.”] (Doll e Peto, 1985: pag. 34)

In caso di esposizioni multiple l’incidenza di mesotelioma è il risultato della loro azione congiunta: spiegazioni **concorrenti**, e non tra loro alternative, della causalità di un mesotelioma

Interpretazione della relazione

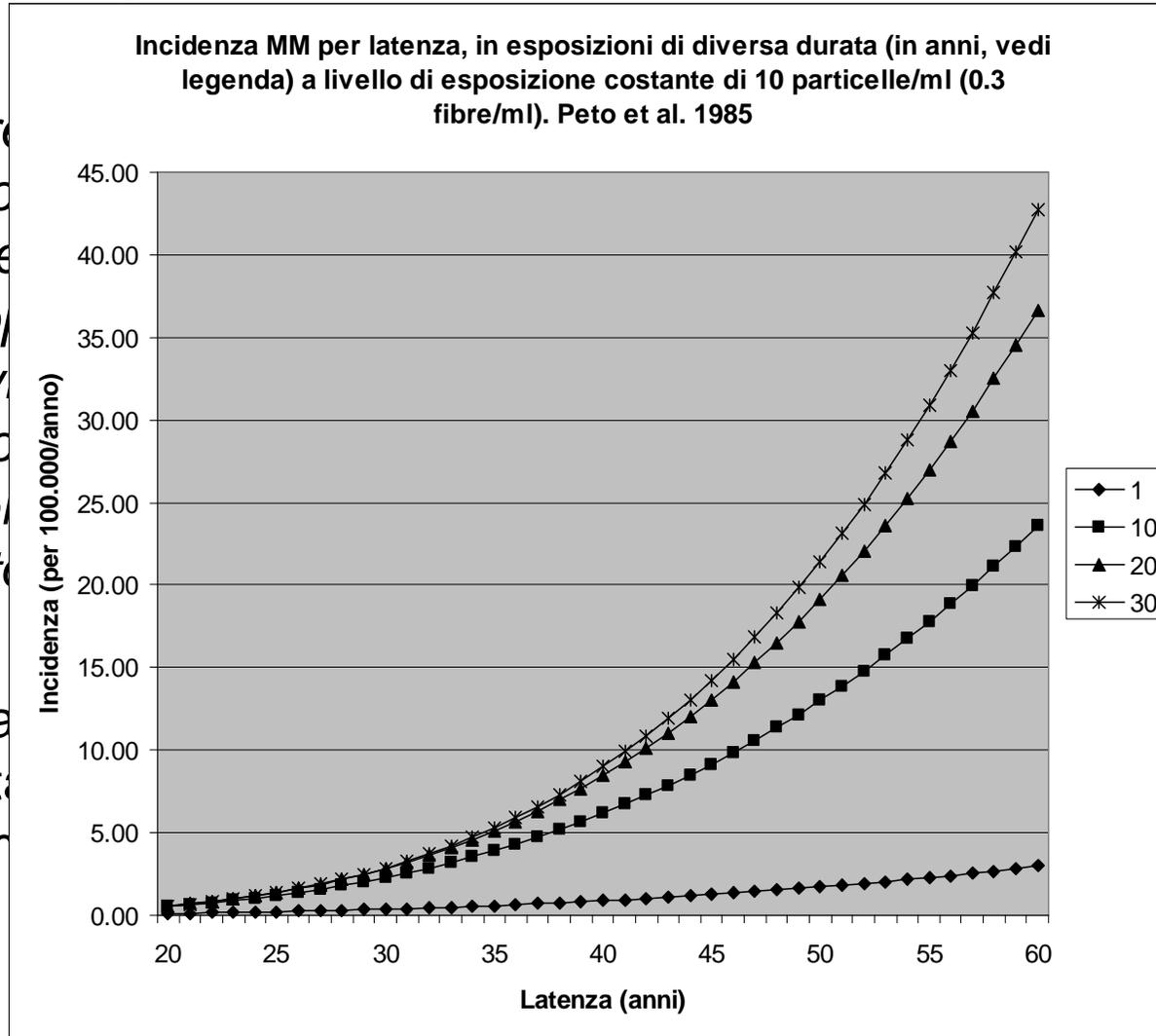
“The predicted risk increases in approximate proportion to duration for exposures of up to about 10 years, but more slowly thereafter and there is very little difference between the predicted effects of stopping or continuing exposure after 20 years.” [Trad.: “Il rischio previsto aumenta approssimativamente in funzione della durata di esposizione fino a circa 10 anni, ma più lentamente in seguito e la differenza tra cessare l’esposizione o continuarla oltre 20 anni è molto piccola.”].

Tuttavia “ben poca differenza” non equivale a **nessuna** differenza: a parità di ogni altra condizione, la differenza varia a seconda del momento in cui si conduce l’osservazione

Interpretazione della relazione

*“The pro
expo
there
stop
prev
espo
diffe
molte*

*Tuttavia
parita
mom*



*duration for
reafter and
cts of
“Il rischio
a durata di
eguito e la
/ 20 anni è*

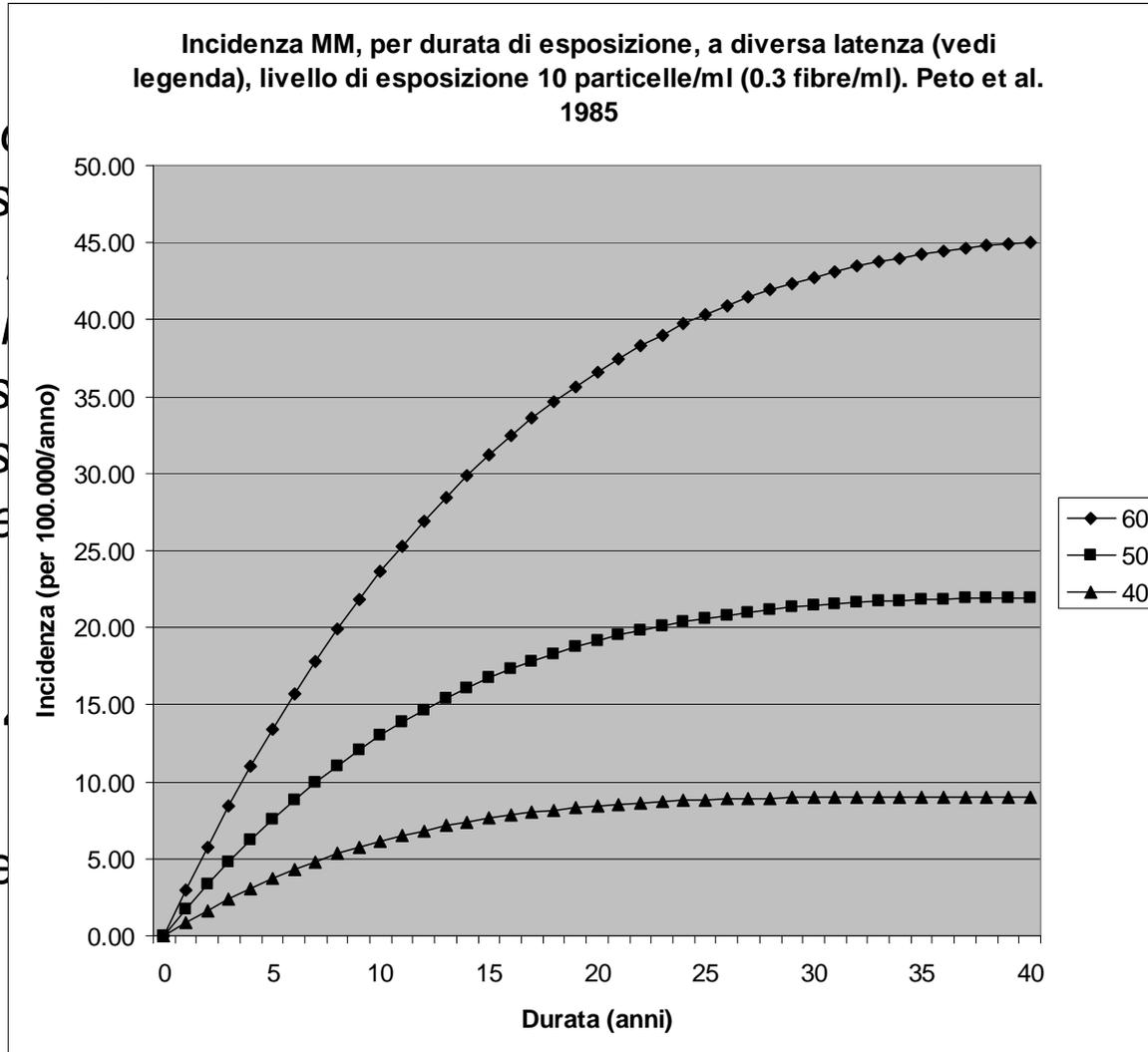
*fferenza: a
onda del*

Relazione dose risposta per il mesotelioma

Interpretazione della relazione

*“The prec
expos
there
stopp
previs
espos
differ
molto*

*Tuttavia
parità
mome*



*duration for
reafter and
cts of
“ Il rischio
a durata di
seguito e la
I 20 anni è*

*fferenza: a
onda del*

Relazione dose risposta per il mesotelioma

Aumento di incidenza ...

Quando un' esposizione aumenta l' incidenza di una malattia, si dice comunemente che tra gli esposti “è stato osservato un eccesso di casi” ... ma questi non sono materialmente distinguibili dagli altri

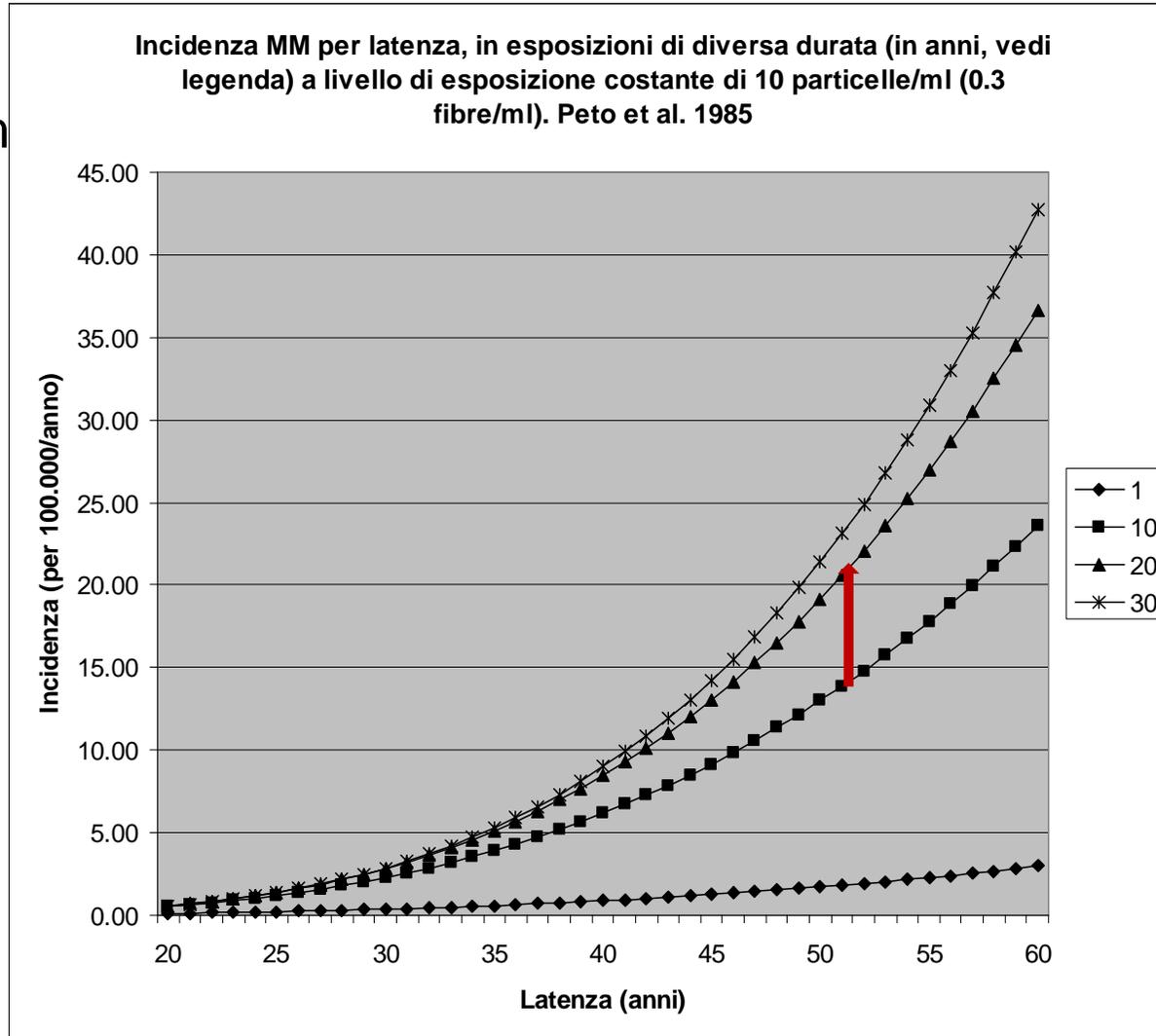
“The inappropriateness of trying to distinguish between earlier onset and more onsets is particularly relevant for tumours with onset rates which increase steadily with age. Such tumours include the majority of all human tumours and the majority of animal tumours elicited under conditions of chronic exposure...” [Trad: “L' inappropriatezza di cercare di distinguere tra insorgenza anticipata e insorgenza di più casi è particolarmente rilevante per i tumori la cui occorrenza aumenta fortemente con l' età. Questi includono la maggior parte dei tumori umani e la maggior parte di quelli sperimentali determinati da condizioni di esposizione cronica...”]. Peto et al, 1980 Suppl. 2
Monografie IARC

... e accelerazione dell' evento

Un cambio di prospettiva interessante. Questa figura mostra come ciò che, visto da un lato, appare come aumento di incidenza, visto dall' altro appare come un' anticipazione di comparsa di malattia

... e accelerazione dell' evento

Un cam
che,
dall'

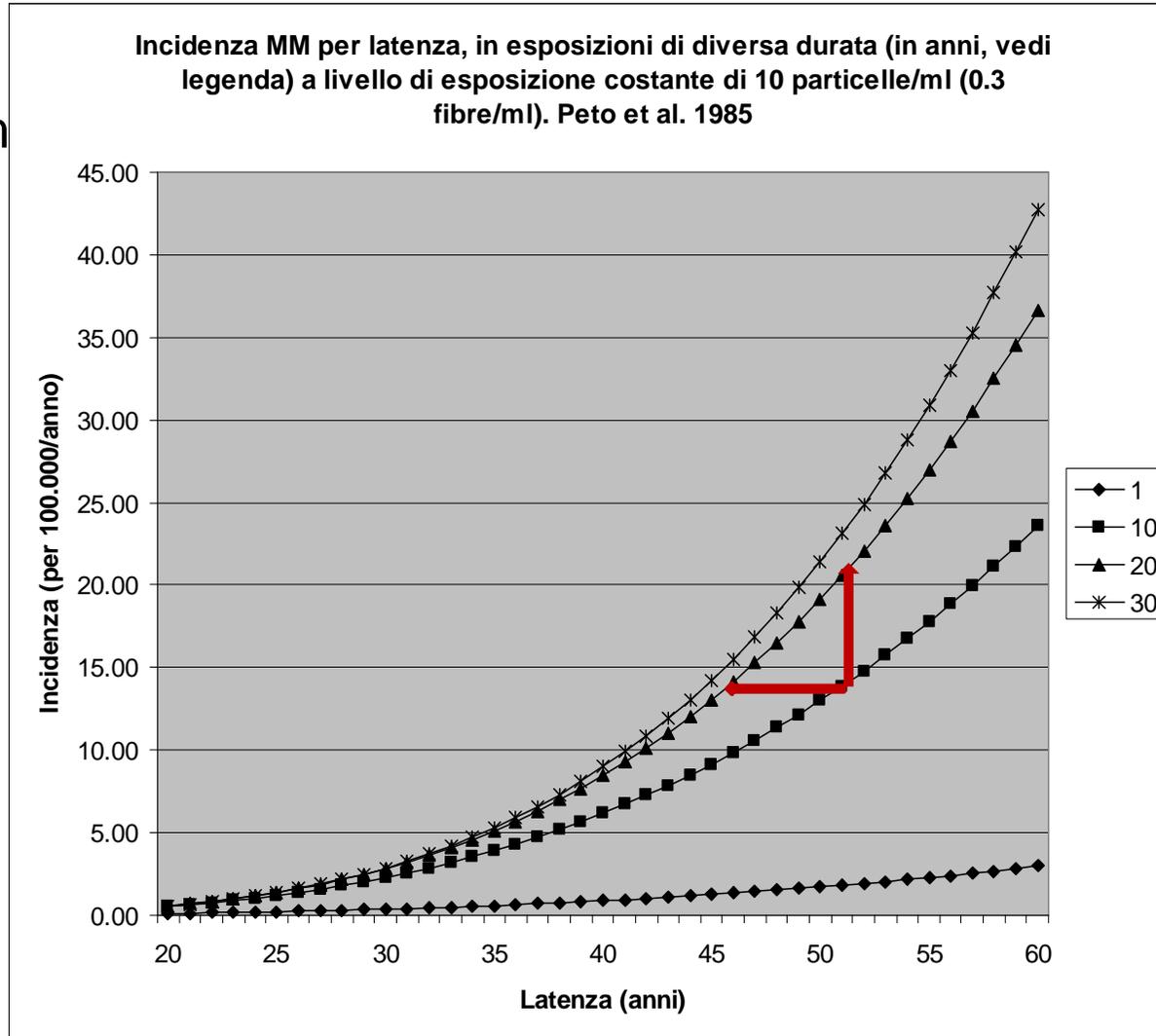


ra come ciò
a, visto
malattia

Relazione dose risposta per il
mesotelioma

... e accelerazione dell' evento

Un cam
che,
dall'



ra come ciò
a, visto
malattia

Relazione dose risposta per il
mesotelioma

... e accelerazione dell' evento

Non è possibile misurare direttamente l' anticipazione di malattia in uno studio epidemiologico. L' effetto di un' esposizione può essere misurato solo sulla scala dell' aumento di incidenza (o di mortalità) => espresso come rapporto standardizzato di incidenza (o di mortalità) o come rischio relativo

Ma esiste una relazione quantitativa tra tale aumento e l' anticipazione di malattia => l' anticipazione può essere calcolata, pur non essendo misurabile direttamente (Berry, 2007)

... e accelerazione dell' evento

Berry utilizzava come esempio di applicazione il caso del carcinoma polmonare:

Table 1. Acceleration of mortality due to lung cancer in terms of relative risk and age at death ($\gamma = 5.67$).

	Relative risk (λ)					
	3	2	1.5	1.25	1.1	1.01
	Acceleration factor ($\phi = \lambda^{1/\gamma}$)					
	1.214	1.130	1.074	1.040	1.017	1.002
Age at death (years)	Acceleration time (years)					
40	4.28	2.60	1.48	0.80	0.34	0.04
45	5.35	3.25	1.85	1.00	0.42	0.04
50	6.42	3.90	2.22	1.20	0.51	0.05
55	7.49	4.55	2.60	1.41	0.59	0.06
60	8.56	5.20	2.97	1.61	0.68	0.07
65	9.63	5.85	3.34	1.81	0.76	0.08
70	—*	6.50	3.71	2.01	0.85	0.09
75	—*	—*	4.08	2.21	0.93	0.10

*If the acceleration is such as to take the age past 80 years then the cell is left blank since the Weibull distribution does not apply beyond this age.

... e accelerazione dell' evento

Siccome il metodo ha validità generale, l' abbiamo applicato al mesotelioma maligno della pleura.

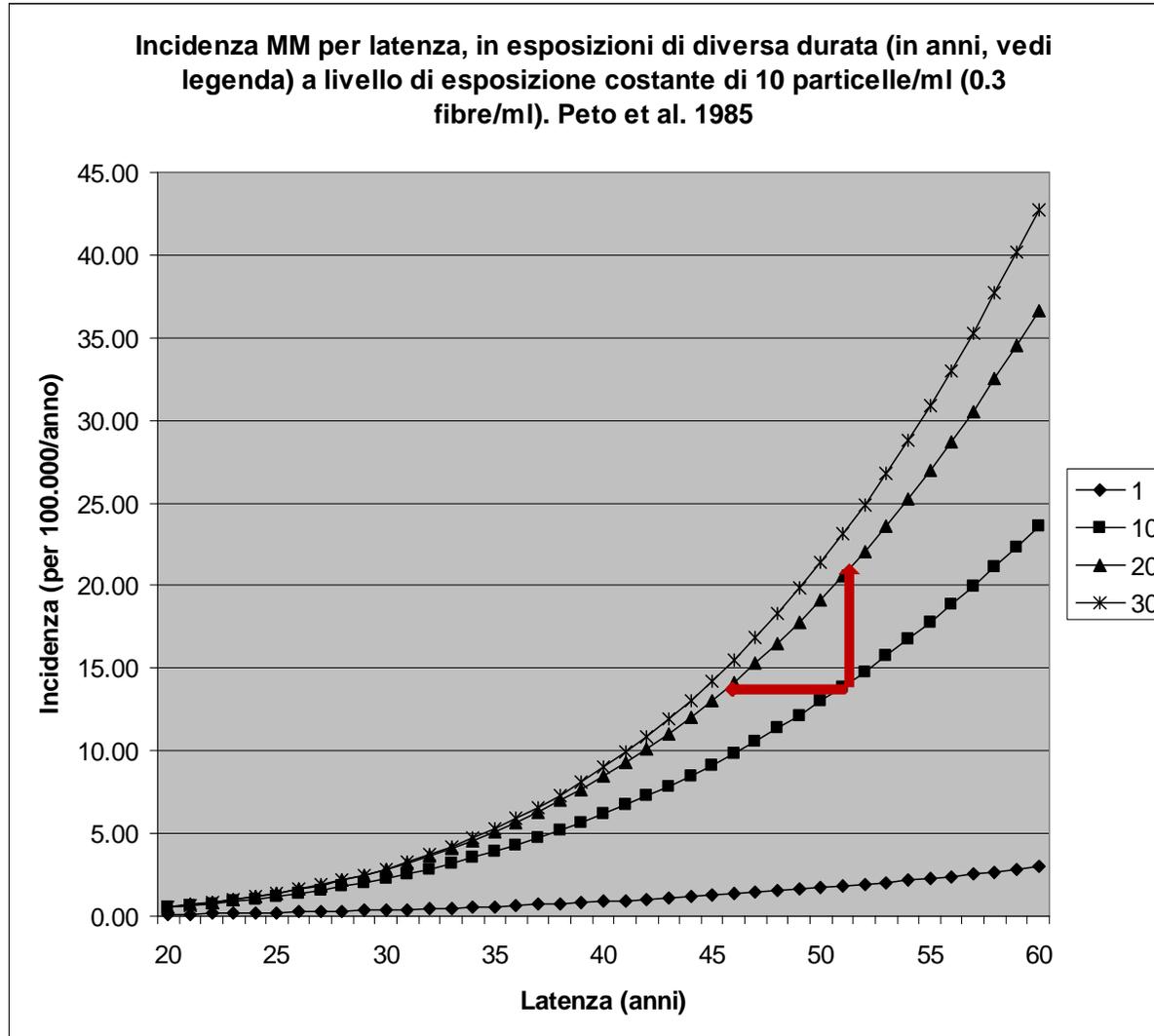
Un' esposizione capace di raddoppiare il rischio di mesotelioma comporterebbe un' anticipazione media di:

10,8 anni per i casi insorti intorno ai 60 anni di età

14,4 per i casi insorti intorno ai 70 anni di età

Incrementare in misura apparentemente modesta l' incidenza porta ad un' anticipazione sostanziale, misurabile in anni

... e accelerazione dell' evento



Relazione dose risposta per il mesotelioma

Conclusioni

1. Ogni aumento dell' esposizione determina un aumento del tasso di incidenza (o di mortalità)
2. Il tasso di incidenza (o di mortalità) misura la velocità con cui la patologia si sviluppa tra gli individui esposti (la velocità con cui la patologia si sviluppa nel gruppo di esposti è la risultante delle velocità con cui si sviluppa in ogni singolo esposto)
3. L' aumento del tasso di incidenza equivale ad un anticipo dell' età di sviluppo di malattia per coloro che si ammalano
4. Nel caso dei mesoteliomi maligni, si tratta di un' anticipazione considerevole, tipicamente misurabile in anni

La relazione dose-risposta per i tumori del polmone

Relazione dose – risposta per il tumore polmonare

La variazione del rischio è lineare e la formula che lega rischio ed esposizione cumulativa è la seguente:

$$RR(t) = 1 + K * CE$$

dove

- RR: Rischio Relativo per il tumore polmonare
- CE: Esposizione cumulativa ad amianto
- K: coefficiente specifico per il tipo di industria (inserito per tenere conto delle differenze tra le diverse coorti).
- Rischio Relativo: il rapporto tra il rischio tra gli esposti ad amianto rispetto al rischio tra le persone senza tale esposizione.
- Il rischio relativo di tumore polmonare è direttamente proporzionale all'esposizione.
- Non esiste una soglia di esposizione al di sotto dalla quale non si osserva un incremento del rischio di neoplasia.

... e accelerazione dell' evento

Berry, Stat Med 2007:

Table 1. Acceleration of mortality due to lung cancer in terms of relative risk and age at death ($\gamma = 5.67$).

	Relative risk (λ)					
	3	2	1.5	1.25	1.1	1.01
	Acceleration factor ($\phi = \lambda^{1/\gamma}$)					
	1.214	1.130	1.074	1.040	1.017	1.002
Age at death (years)	Acceleration time (years)					
40	4.28	2.60	1.48	0.80	0.34	0.04
45	5.35	3.25	1.85	1.00	0.42	0.04
50	6.42	3.90	2.22	1.20	0.51	0.05
55	7.49	4.55	2.60	1.41	0.59	0.06
60	8.56	5.20	2.97	1.61	0.68	0.07
65	9.63	5.85	3.34	1.81	0.76	0.08
70	—*	6.50	3.71	2.01	0.85	0.09
75	—*	—*	4.08	2.21	0.93	0.10

*If the acceleration is such as to take the age past 80 years then the cell is left blank since the Weibull distribution does not apply beyond this age.

Aspetti temporali

Hauptmann et al,
Am J Ind Med 2002:

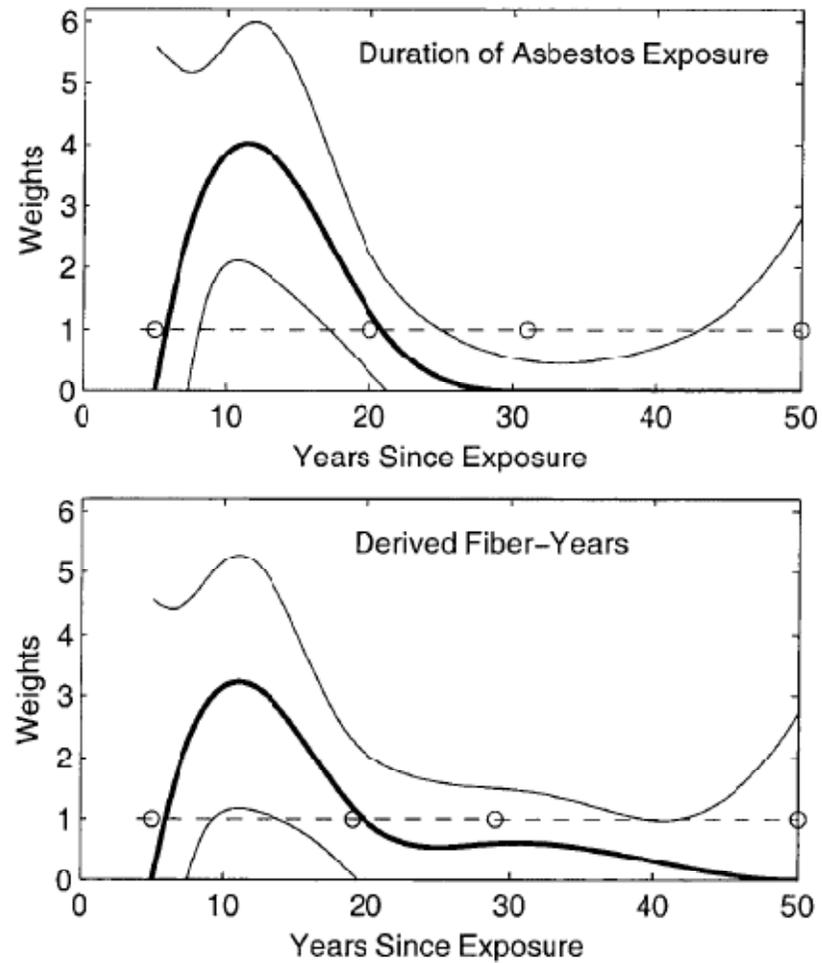


FIGURE 2. Estimated spline functions for profiles of duration of asbestos exposure in years in upper panel and for derived fiber-years profiles in lower panel with pointwise 95% CIs for 5,087 males.

Relazione dose risposta per i
tumori polmonari

Interazione tra fumo ed amianto

- Nella metanalisi di Wraith e Mengersen (Wraith, Mengersen *Stats Med.* 26: 1150-1169; 2007) sono stati inclusi 18 studi pubblicati prima del 2001 inclusi nelle due rassegne / metanalisi immediatamente precedenti di altri autori (Lee *Occup Environ Med* 58: 145-153; 2001. Liddel *Ann Occup Hyg* 45: 341-356; 2001). Gli autori danno anche conto dei risultati dei lavori pubblicati successivamente.
- Le conclusioni degli autori sono state: "...the relation is closer to multiplicative than additive, a result consistent with recent reviews of the literature." [trad: la relazione è più vicina al modello moltiplicativo che a quello additivo, un risultato che è coerente con le recenti revisioni della letteratura].

Interazione tra fumo ed amianto

- Dal punto di vista biologico, il modello moltiplicativo corrisponde a due fattori che esercitano indipendentemente un effetto cancerogeno, agendo su fasi diverse di cancerogenesi.
- Corrisponde al concetto di relazione concausale

Interazione tra fumo ed amianto nell' eziologia del tumore polmonare.

		Amianto	
		NO	SI
F U M O	NO	1	RR(A)
	SI	RR(F)	RR(AF)

Relazione dose risposta per i tumori polmonari

- RR(A): quante volte è aumentata la frequenza di tumore polmonare tra esposti ad amianto non fumatori rispetto ai soggetti esposti nè ad amianto nè a fumo.
- RR(F): quante volte è aumentata la frequenza di tumore polmonare tra i fumatori non esposti ad amianto rispetto ai soggetti non esposti nè ad amianto nè a fumo.
- RR(AF): quante volte è aumentata la frequenza di tumore polmonare tra gli esposti ad amianto fumatori rispetto ai soggetti non esposti nè ad amianto nè a fumo.

- Nel caso di un modello additivo ci aspettiamo che

$$RR(AF) = RR(A) + RR(F) - 1.$$

- Nel caso di un modello moltiplicativo ci aspettiamo che

$$RR(AF) = RR(A) \times RR(F).$$

- Dal punto di vista biologico, il modello moltiplicativo corrisponde a due fattori che esercitano indipendentemente un effetto cancerogeno, agendo su fasi diverse di cancerogenesi.

- I risultati furono sintetizzati calcolando due indici:
 - indice di interazione additiva S, che vale 1 se i dati sono perfettamente aderenti al modello additivo
 - indice di interazione moltiplicativa V, che vale 1 se i dati sono perfettamente aderenti al modello moltiplicativo.

Risultati:

$$S = 1,70 \text{ (IC95\%: } 1,09 - 2,67)$$

$$V = 0,86 \text{ (IC95\%: } 0,52 - 1,14)$$

- Conclusioni degli autori: la relazione è più vicina al modello moltiplicativo che a quello additivo

Conclusioni

1. La relazione dose risposta è lineare. Anche per i tumori polmonari, ogni aumento dell' esposizione determina un aumento del tasso di incidenza (o di mortalità)
2. Anche in questo caso l' aumento del tasso di incidenza equivale ad un anticipo dell' età di sviluppo di malattia per coloro che si ammalano
3. Anche per i tumori polmonari la relazione è modulata dal tempo trascorso dall' esposizione, nonostante di solito si tenga conto solo dell' effetto medio dell' esposizione
4. Esiste sinergismo, non antagonismo, tra amianto e fumo di tabacco e l' interazione è più che additiva, prossima al moltiplicativo