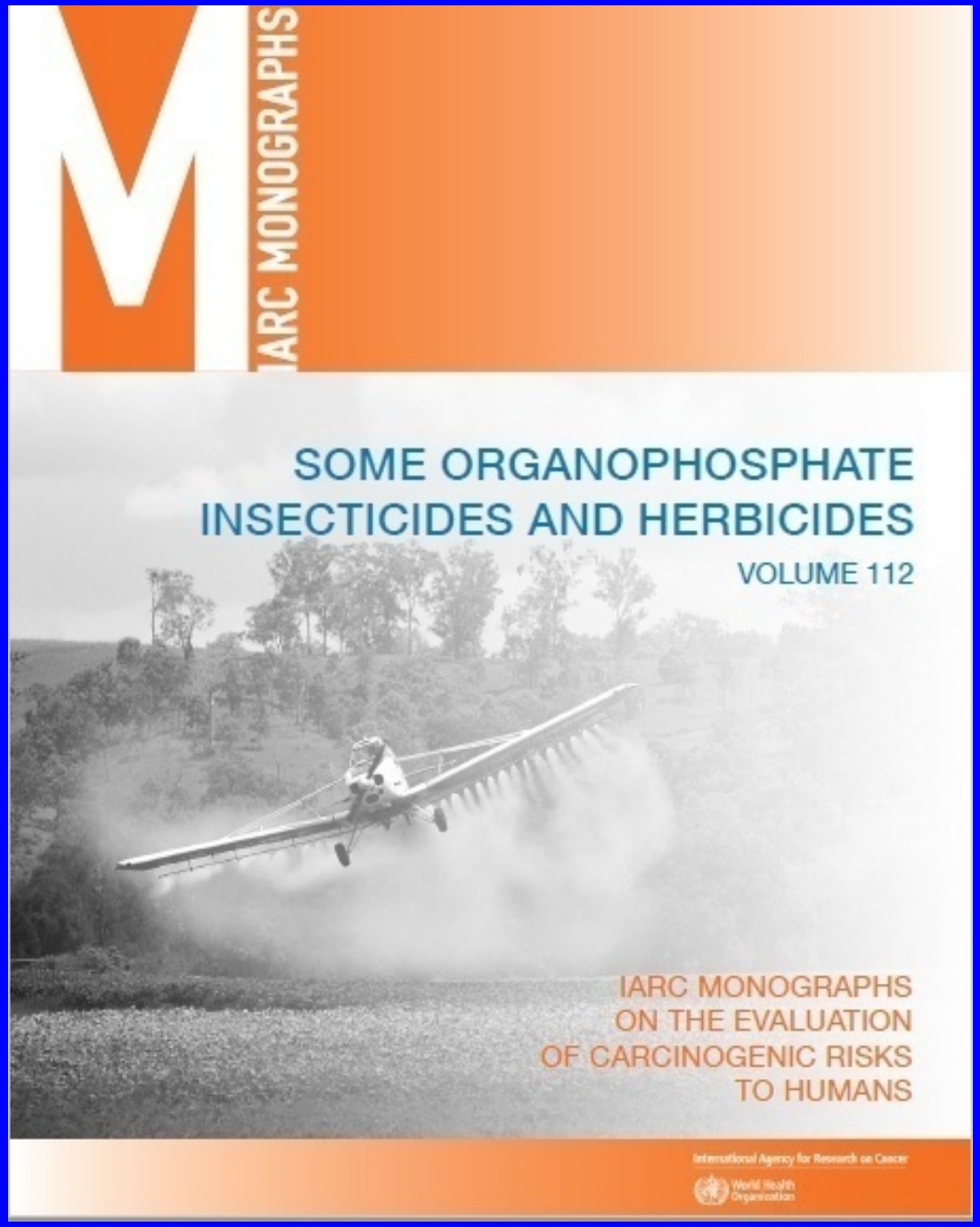
Civitanova Marche, 26 ottobre 2021

Epidemiologia, partecipazione e prevenzione

L'identificazione degli agenti cancerogeni: l'esperienza della IARC e la scienza per la difesa del prodotto.

Benedetto Terracini


IARC MONOGRAPHS
SOME ORGANOPHOSPHATE INSECTICIDES AND HERBICIDES
VOLUME 112
IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS
International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

EPIDEMIOLOGIA
& PREVENZIONE
Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia
ANNO 32 (3) LUGLIO-OTTOBRE 2008
Come nacque
il progetto delle
Monografie
Iarc
un racconto/resoconto
di Renzo Tomatis
presentazioni
di Ruggero Montesano e Harri Vainio
inferenze
Via Ricciarelli 29, 20148 Milano.
Poste Italiane spa - Sped. in abb.
post. Dl. 353/2003 convertito in leg-
ge 27.02.04 n.46 - art.1, com.1, DCB
Milano - Una copia 13,50 euro
ISSN 1120-9763 luglio-ottobre 2008

"… in order to make sure for the project to be useful to those who are exposed to harmful chemicals and for the Monographs to become an effective tool for their protection, I had to get rid of …. the academic approach … (and) to …. dissent from the statements of the official academic establishment.

L Tomatis "Come nacque il progetto delle Monografie Iarc", E&P 2008

Le caratteristiche del programma delle Monografie IARC I

- Multidisciplinarietà sia nella composizione dei Gruppi di Lavoro, sia nella valutazione.

- Scrutinio di ogni studio per identificare eventuali distorsioni, confondimenti ed effetti del caso.

- Trasparenza nel ragionamento inferenziale.

Le caratteristiche del programma delle Monografie IARC II

- Standardizzazione dei termini che caratterizzano l'evidenza.

- Considerazione esclusiva di studi pubblicati (o accettati per pubblicazione) in riviste *peer reviewed.*

- Ricerca del consenso. Nel caso, rendere pubblico il dissenso.

- Sistematica raccolta dei conflitti di interesse dei candidati membri dei Gruppi di Lavoro, rendendoli pubblici.

.

Guidelines for Observers at *IARC Monograph* Meetings I

In the spirit of transparency, Observers with relevant scientific credentials are welcome to attend *IARC Monographs* meetings.

Observers can play a valuable role in ensuring that all published information and scientific perspectives are considered.

The chair may grant observers an opportunity to speak, generally after they have observed a discussion. Observers do not … draft any part of a Monograph, or participate in the evaluations.

Implicit in the term "Observer" is the responsibility to *observe* the meeting and not to attempt to influence its outcome. This includes - before and during the meeting –

Guidelines for Observers at *IARC Monograph* Meetings II

- Not to contact participants before the meeting or to lobby them at any time.
- Not to send written materials to meeting participants.
- Not to offer meals, drinks … social invitations to meeting participants.
- Participants are asked to report any contact or attempt to influence …
- Observers may not make a written transcript, audio or video recording, or audio or video transmission …..

- Observers must complete the WHO Declaration of Interests, which covers financial interests, employment and consulting, and …. research support related to the subject of the meeting.

- Pertinent interests will be disclosed to the meeting participants and in the published volume of *IARC Monographs*.

….. Lack of cooperation with these Guidelines may result in an Observer being asked to leave the meeting and the reason disclosed to the meeting participants.

April 2006

Tre puntelli della valutazione

- Studi epidemiologici.
- Test a lungo termine di cancerogenesi in animali di laboratorio.
- Studi sui meccanismi di azione pertinenti alla cancerogenesi.

http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/currentb6evalrationale0706.php

(Jan 26, 2006)

The key characteristics of carcinogens

1. Electrophilic or activated to electrophilic
2. Genotoxic
3. Alters DNA repair or causes genomic instability
4. Induces epigenetic alterations
5. Induces oxidative stres
6. Induces chronic inflammation
7. Immunosuppresive
8. Modulates receptor-mediated effects
9. Causes immortalization
10. Alters cell proliferation, cell death or nutrient supply

Smith MT, Guyton KZ, Chiu WA et al
EHP 2016;124:713-721

La elaborazione IARC dei criteri di Bradford Hill nella valutazione, sia delle evidenze epidemiologiche sia dei risultati di test di cancerogenesi sperimentale

- Evidenza sufficiente: si può escludere un ruolo di confondimenti, di distorsioni e del caso.
- Evidenza limitata: confondimento, distorsioni e un ruolo del caso sono poco probabili, ma non possono essere esclusi.
- Inadeguato: confondimento, distorsioni e un ruolo del caso non possono essere esclusi.

Abbreviations

IARC	International Agency for Research on Cancer
IRIS	Integrated Risk Information System

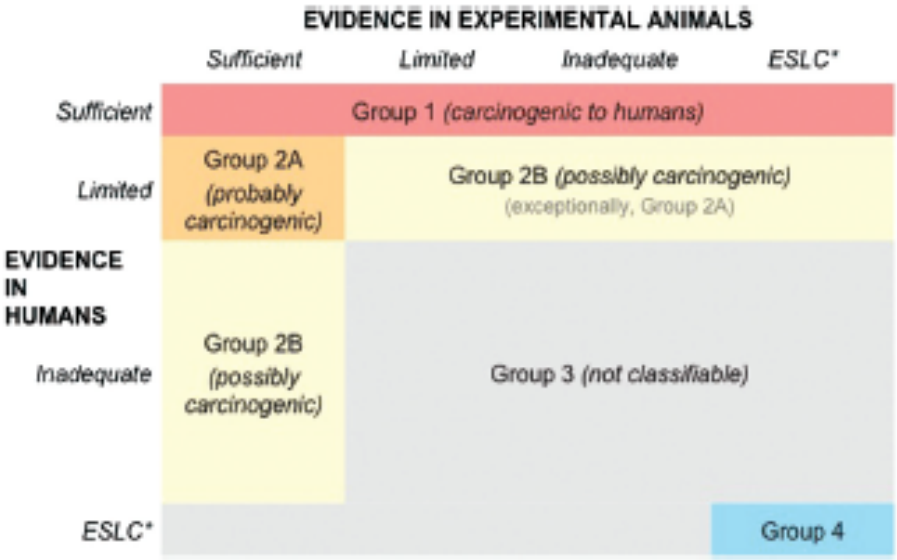


Figure 1. Modified version of the IARC Classification Scheme for Carcinogenicity. Source: IARC Monograph-PREAMBLE (1). *ESLC: Evidence Suggesting Lack of Carcinogenicity

Jonathan M.Samet*

Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine of USC, USC Institute for Global Health, University of Southern California, Los Angeles, CA 90089-9239, USA

Valutazione

- IARC valuta la forza della evidenza che l'agente considerato è uno *hazard* cancerogeno.
- Le categorie riguardano la misura in cui l'evidenza scientifica è libera da confondimenti, distorsioni e ruolo del caso.
- Non viene presentata una stima quantitativa del rischio (nella "vita reale" il rischio è dato dalla natura delle circostanze in cui l'esposizione ha luogo).
- Le valutazioni vengono aggiornate successivamente alla comparsa di nuovi dati, se rilevanti.

IARC evaluations volumes 1-129

https://monographs.iarc.who.int/agents classified-by.the-iarc

Group	Definition	n (%)
1	Carcinogenic to humans	121 (12%)
2 A	Probably carcinogenic to humans	89 (8%)
2B	Possibly carcinogenic to humans	319 (31%)
3	Not classifiable as for carcinogenicity	500 (49%)
Total		1029

List of Classifications by cancer sites with *sufficient or limited evidence in* humans, Volumes 1-109

Cancer site	Carcinogenic agents with *sufficient* evidence in humans	Carcinogenic agents with *limited* evidence in humans
Kidney	Tobacco smoking X_radiation, gamma radiation Trichlorethylene	Arsenic and inorganic arsenic compounds Cadmium and cadmiunm compounds Printing processes

(www.monographs.iarc.fr)

List of Classifications by cancer sites with *sufficient or limited evidence in* humans, Volumes 1-109

Agent	Sites for which there is *sufficient* evidence of carcinogenicity	Sites for which there is *limited* evidence of carcinogenicity
Asbestos	Mesothelium (pleura and peritoneum) Lung Larynx Ovary	Pharynx Stomach Colon and rectum

(www.monographs.iarc.fr)

La tensione tra il rigore scientifico e l'applicazione del principio di precauzione: due atteggiamenti in contrasto

- Scienziati che solo credono nella "scienza robusta" e riluttano ad accettare i risultati che si distaccano da una rigorosa dimostrazione sperimentale (ad es coloro che negli anni 50 consideravano che i risultati dei primi studi epidemiologici sugli effetto del fumo di tabacco fossero "soltanto statistici" e non sperimentali).

- Scienziati per i quali risultati epidemiologici di itnerpretazione dubbia dovrebbero essere considerati indizio di rischio potenziali e richiedono una azione precauzionale.

Saracci & Vineis Environmental Health 2011

Critiche al processo IARC

- Critiche all'epidemiologia come scienza.
- Eccesso di falsi positivi.
- Eccesso di attenzione agli studi in vivo.
- Critiche a specifiche valutazioni.
- Critiche alla composizione dei gruppi di lavoro.

Pearce et al
EHP 2015;123

La questione dei falsi negativi

E' possibile che i falsi negativi (cancerogeni non riconosciuti da studi epidemiologici) siano più frequenti dei falsi positivi, a causa di:

→ Bassa potenza statistica degli studi effettuati.

→ Misclassificazione non differenziale della esposizione e/o degli esiti.

→ Follow up/latenza troppo breve in studi epidemiologici longitudinali.

→ Overmatching (ca/co, exp/non exp).

Le ricorrenti critiche degli studi di cancerogenesi a lungo termine in animali di laboratorio.

- Vengono somministrate dosi molto più alte di quelle a cui gli esseri umani possono essere esposti.
- Le vie di somministrazione non corrispondono alle circostanze di esposizione degli esseri umani.
- Gli organi bersaglio negli animali di laboratorio non corrispondono agli organi bersaglio sospettati nella specie umana.
- Topi e ratti sono eccessivamente suscettibili: "qualsiasi sostanza si rivela cancerogena in queste specie"

La scienza della difesa del prodotto (product defense science)

Attività di ricerca il cui scopo non è produrre conoscenza scientifica bensì quello di influenzare le decisioni sulla normativa riguardante l'uso di un prodotto.

Si caratterizza per la introduzione sistematica e intenzionale di distorsioni nel disegno degli studi e/o mancanza di imparzialità nella interpretazione dei risultati.

Terracini B.Mirabelli D
Int J Epidemiol , 2 giu 2016

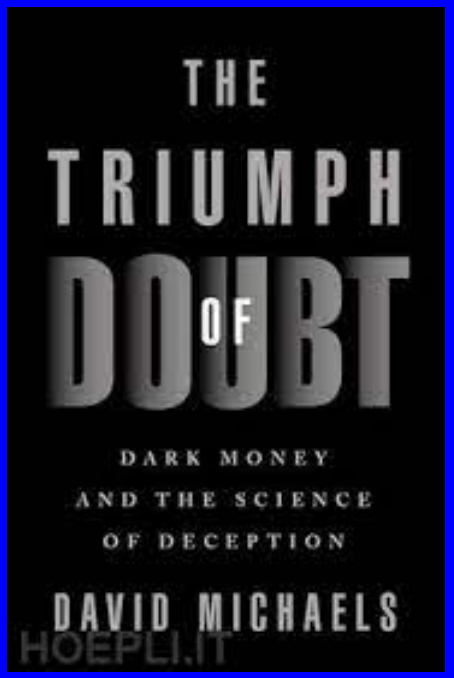
Esempi di valutazioni IARC di cancerogenicità che hanno suscitato “scienza a difesa del prodotto”

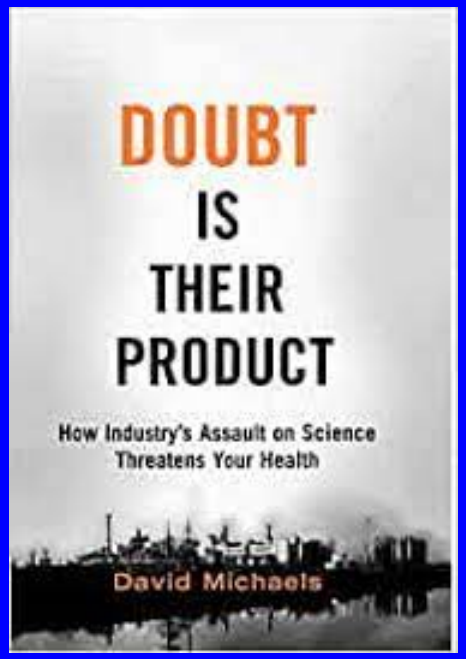
Glifosato
Fumo passivo
Amianto crisotilo
Scarichi diesel
Stirene
Formaldeide
Carne rossa
1,3-butadiene

Percentuale di morti per K colorettale evitabili con ipotizzate riduzioni di consumi di carne di manzo in Italia Nord occidentale (NW) e in Italia meridionale/isole (S)

	Ipotizzata riduzione percentuale di consumo					
	43%		60%		80%	
	u	d	u	d	u	d
NW	4.5	2.5	5.9	3.8	6.7	4.6
sud	2.1	0.2	3.5	2.7	4.5	3.7

Farchi et al
Plos One
Aug 15, 2017


THE
TRIUMPH
OF
DOUBT
DARK MONEY
AND THE SCIENCE
OF DECEPTION
DAVID MICHAELS
HOEPLI.IT


DOUBT
IS
THEIR
PRODUCT
How Industry's Assault on Science
Threatens Your Health
David Michaels

Do product defense studies actually contribute to advancing scientific knowledge?

Their origin as work-for-hire, bought and paid for by the companies with a financial stake in their result, means that their conclusions cannot be considered without skepticism.

On issue after issue, tobacco, lead, asbestos, benzene, silica, and many more, they've been proven wrong by subsequent studies done by better scientists without financial conflicts of interest.

The guiding principle in these doubt studies: there is never enough proof; more study is always needed.

But in the meantime, they have earned a great deal of money and often set back efforts to protect the public from harm.

Michaels D. The trriumph of doubt
Oxford University Press 2020

Il principio che guida “la scienza in difesa del prodotto”

Le prove non sono sufficienti ….. “further research is needed (FRIN)…..”

NEEDED FOR WHAT??????

Per una prova assoluta o per un intervento di prevenzione?

(O per ulteriori finanziamenti alla ricerca?)

E anche tutta la scienza, se è separata dal sentimento di giustizia e dalle altre virtù, appare astuzia, non sapienza.

Platone, Menesseno

Predatory journals recruit fake editor
Nature 2017; 543:481-483

Ricercatori delle Università di Wroclaw , Dresda e Poznan crearono un profilo fittizio di una inesistente ricercatrice: Anna Szust, studiosa di scienze sociali, metodologia della scienza, ed altro.

Nel curriculum scientifico: soltanto inesistenti capitoli scientifici in inesistenti libri pubblicati da inesistenti case editrici. Nessuna pubblicazione in riviste accademiche, nè esperienza di revisore.

Richiesta della dott, Szust a 320 riviste di essere inclusa nel comitato editoriale:

- 120 dal Journal Citation Reports, con impact factor (JCR)
- 120 nel Directory of Open Access Journal (DOAJ)
- 120 da un elenco di possibili o probabili riviste “predatorie”

Esito della richiesta dalla dott. Fraud di entrare nel Comitato Editoriale				
Riviste	Accettata	Rifiutata	Senza risposta	Totale
Predatory	40	15	55	120
DOAJ	8	46	66	120
JCR	0	48	72	120

Sorokowski P et al
Nature 2017;543:481-483

COME VENGONO PRODOTTE LE MONOGRAFIE

Identificazione degli agenti candidati alla valutazione

- Suggerimenti da parte di agenzie nazionali, scienziati, altri stakeholder, rappresentanti dell'industria, cittadini privti ecc.
- Advisory Group IARC → revisione delle proposte e formulazione di priorità.
- Staff IARC → selezione finale, basata su:
  - Qualche suggerimento di proprietà cancerogene,
  - Prevalenza e intensità di uso dell'agente,
  - Disponibilità di un minimo di letteratura scientifica sul rischio di cancerogenicità.

NB: gli agenti proposti per valutazione non sono rappresentativi di tutti gli agenti esistenti (cautela con il denominatore nella stima delle proporzion).

Working groups (WG)

- Specialisti nelle pertinenti aree di expertise, identificati dallo staff IARC.
- Lista di potenziali membri nel website IARC, comprese le dichiarazioni sui conflitti di interesse.
- Le procedure di selezione valutate dal Consiglio Scientifico, dal Governing Council e dall'Advisory Board esterno .
- Membri preparano bozze nel loro campo di interesse preliminarmente alla riunione del WG a Lione (non emolumenti).

Assemblaggio della letteratura pertinente: soltanto lavori pubblicati (o accettati per pubblicazione) in riviste *peer reviewed*

- Prima ricerca delle letteratura da parte dello staff IARC (non coinvolto nella valutazione di ogni articolo).
- Sottomissione ai membri del gruppo di lavoro.
- Eventuali ulteriori studi pertinenti suggeriti dai membri del gruppo di lavoro.
- Eventuali omissioni riconosciute durante la riunione del gruppo di lavoro.

Meeting (8 giorni)

Divisione in sottogruppi (chim, epi, cancerogenesi, meccanismi).

Revisione, correzione e integrazione dei documenti precedentemente preparati dai membri del gruppo di lavoro.

Valutazioni suggerite dai sottogruppi, ma decisioni finali soltanto in riunione plenaria.

Procedure di consenso per arrivare alla valutazione finale.

In caso di persistente dissenso, interpretazioni alternative e sottostante razionale descritti nella valutazione finale.

Storicamente, a maggior parte delle votazioni sono state unanimi.

Participants at Monograph meetings

Type	Features	CoI (*)	Vote (**)
WG members	Knowledge, experience	no	yes
Invited specialists	Expertise	possible	no
Representatives	Health agencies	no	no
Observers	Scientific credentials	possible	no
IARC secretariat	Relevant expertise	no	no
(*) conflicts of interest	(**) participate in the evaluations		

Preamble 2006

Valutazione

- IARC valuta la forza della evidenza che l'agente considerato è uno *hazard* cancerogeno.
- Le categorie riguardano la misura in cui l'evidenza scientifica è libera da confondimenti, distorsioni e ruolo del caso.
- Non viene presentata una stima quantitativa del rischio (nella "vita reale" il rischio è dato dalla natura delle circostanze in cui l'esposizione ha luogo).
- Le valutazioni vengono aggiornate successivamente alla comparsa di nuovi dati, se rilevanti.

IARC Monographs: overall evaluations (2006 preamble)

Group I	Epi sufficient Epi less than sufficient + expt sufficient + carcinogenesis related effects in exposed humans (*)
Group 2 A	Epi limited + expt sufficient Epi inadequate + expt sufficient + mechanism in animals occurs also in humans. Epi limited (*) Agent belongs to group of substances with relevant mechanism of action, among which at least one 1 or 2 A
Group 2 B	Epi limited + expt sufficient Epi inadequate + expt sufficient Epi inadequate + expt limited or inadequate + mechanistic considerations (*) Mechanistic considerations + other relevant information (*)
Group 3	Epi inadequate + expt inadequate or limited

(*) circumstance to be considered exceptionally

I dati meccanicistici

The Working Group considers whether multiple mechanisms might contribute to tumour development, whether different mechanisms might operate in different dose ranges, whether separate mechanisms might operate in humans and experimental animals and whether a unique mechanism might operate in a susceptible group.

The possible contribution of alternative mechanisms must be considered before concluding that tumours observed in experimental animals are not relevant to humans.

An uneven level of experimental support for different mechanisms may reflect that disproportionate resources have been focused on investigating a favoured mechanism.

“For most diseases, the identification of the causes has …captivated a general consensus about the measures to be taken in order to prevent and cure them.

In the case of cancer, on the contrary, the identification of a chemical or a mixture as a cause has usually been received with hostility.

The recognition of a chemical as a cause of cancer has invariably met with a strong opposition by those who dominate the financial power and are also in the condition of molding the political decisions.

L Tomatis “Come nacque il progetto delle Monografie Iarc”, E&P 2008

Una costante affermazione nel preambolo delle Monografie IARC

In the absence of adequate data on humans, it is biologically plausible and prudent to regard agents and mixtures for which there is sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals as if they presented a carcinogenic risk to humans.

TABLE 2. Chemicals first shown to cause cancer in laboratory animals and only subsequently in humans

1.	aflatoxins	14.	diethylstilbestrol
2.	4-aminobiphenyl	15.	melphalan
3.	asbestos	16.	methoxypsoralen + UVA
4.	azathioprine	17.	mustard gas
5.	betel quid with tobacco	18.	myleran
6.	1,3-butadiene	19.	nonsteroidal estrogens
7.	chlorambucil	20.	silica, crystalline
8.	chlornaphazine	21.	solar radiation
9.	chloromethyl methyl ether (tech. grade)	22.	steroidal estrogens
10.	ciclosporin	23.	2,3,7,8-TCDD
11.	coal tar pitches	24.	thiotepa
12.	coal tars	25.	trichloroethylene
13.	cyclophosphamide	26.	vinyl chloride

Huff J, 1999

Table 4. Distribution of carcinogenic responses for 326 chemical studies (male rats, female rats, male mice and female mice).

Positive in sex–species	+/Total	%
+, +, +, + (4 of 4)	45/326	14
+, +, +, − (3 of 4)	26/326	8
+, +, −, − (2 of 4)	60/326	18
+, −, −, − (1 of 4)	39/326	12
−, −, −, − (0 of 4)	156/326	48

Huff J, EHP, 1993

A Section 508–conformant HTML version of this article
is available at http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1409149.

Commentary

IARC Monographs: 40 Years of Evaluating Carcinogenic Hazards to Humans

Neil Pearce,[1] Aaron Blair,[2] Paolo Vineis,[3] Wolfgang Ahrens,[4] Aage Andersen,[5] Josep M. Anto,[6] Bruce K. Armstrong,[7] Andrea A. Baccarelli,[8] Frederick A. Beland,[9] Amy Berrington,[2] Pier Alberto Bertazzi,[10] Linda S. Birnbaum,[11] Ross C. Brownson,[12] John R. Bucher,[13] Kenneth P. Cantor,[14] Elisabeth Cardis,[15] John W. Cherrie,[16] David C. Christiani,[8] Pierluigi Cocco,[17] David Coggon,[18] Pietro Comba,[19] Paul A. Demers,[20] John M. Dement,[21] Jeroen Douwes,[22] Ellen A. Eisen,[23] Lawrence S. Engel,[24] Richard A. Fenske,[25] Lora E. Fleming,[26] Tony Fletcher,[27] Elizabeth Fontham,[28] Francesco Forastiere,[29] Rainer Frentzel-Beyme,[30] Lin Fritschi,[31] Michel Gerin,[32] Marcel Goldberg,[33] Philippe Grandjean,[34] Tom K. Grimsrud,[5] Per Gustavsson,[35] Andy Haines,[27] Patricia Hartge,[2] Johnni Hansen,[36] Michael Hauptmann,[37] Dick Heederik,[38] Kari Hemminki,[39] Denis Hemon,[40] Irva Hertz-Picciotto,[41] Jane A. Hoppin,[42] James Huff,[43] Bengt Jarvholm,[44] Daehee Kang,[45] Margaret R. Karagas,[46] Kristina Kjaerheim,[5] Helge Kjuus,[47] Manolis Kogevinas,[48] David Kriebel,[49] Petter Kristensen,[47] Hans Kromhout,[38] Francine Laden,[8] Pierre Lebailly,[50] Grace LeMasters,[51] Jay H. Lubin,[2] Charles F. Lynch,[52] Elsebeth Lynge,[53] Andrea 't Mannetje,[22] Anthony J. McMichael,[54*] John R. McLaughlin,[55] Loraine Marrett,[56] Marco Martuzzi,[57] James A. Merchant,[52] Enzo Merler,[58] Franco Merletti,[59] Anthony Miller,[60] Franklin E. Mirer,[61] Richard Monson,[8] Karl-Cristian Nordby,[47] Andrew F. Olshan,[24] Marie-Elise Parent,[62] Frederica P. Perera,[63] Melissa J. Perry,[64] Angela Cecilia Pesatori,[10] Roberta Pirastu,[19] Miquel Porta,[65] Eero Pukkala,[66] Carol Rice,[67] David B. Richardson,[24] Leonard Ritter,[68] Beate Ritz,[69] Cecile M. Ronckers,[70] Lesley Rushton,[71] Jennifer A. Rusiecki,[72] Ivan Rusyn,[73] Jonathan M. Samet,[74] Dale P. Sandler,[75] Silvia de Sanjose,[76] Eva Schernhammer,[8] Adele Seniori Costantini,[77] Noah Seixas,[25] Carl Shy,[24] Jack Siemiatycki,[78] Debra T. Silverman,[2] Lorenzo Simonato,[79] Allan H. Smith,[80] Martyn T. Smith,[81] John J. Spinelli,[82] Margaret R. Spitz,[83] Lorann Stallones,[84] Leslie T. Stayner,[85] Kyle Steenland,[86] Mark Stenzel,[87] Bernard W. Stewart,[88] Patricia A. Stewart,[89] Elaine Symanski,[90] Benedetto Terracini,[91] Paige E. Tolbert,[86] Harri Vainio,[92] John Vena,[93] Roel Vermeulen,[38] Cesar G. Victora,[94] Elizabeth M. Ward,[95] Clarice R. Weinberg,[96] Dennis Weisenburger,[97] Catharina Wesseling,[98] Elisabete Weiderpass,[99] and Shelia Hoar Zahm[100]

Criticism of epidemiology

Hypening small or unexistent risks → multidisciplinarity of IARC evaluations.

Epidemiologist's vested interests.

Epidemiology faces its limits
Taubes, Gary; Mann, Charles C
Science; Jul 14, 1995; 269, 5221; Research Library
pg. 164

SPECIAL NEWS REPORT

Epidemiology Faces Its Limits

The search for subtle links between diet, lifestyle, or environmental factors and disease is an unending source of fear—but often yields little certainty

False-Positive Results in Cancer Epidemiology: A Plea for Epistemological Modesty

Paolo Boffetta, Joseph K. McLaughlin, Carlo La Vecchia, Robert E. Tarone, Loren Lipworth, William J. Blot

J Natl Cancer Inst 2008;100:988–995

Epidemiology, Public Health, and the Rhetoric of False Positives

Aaron Blair,[1] Rodolfo Saracci,[2] Paolo Vineis,[3,4] Pierluigi Cocco,[5] Francesco Forastiere,[6] Philippe Grandjean,[7,8] Manolis Kogevinas,[9,10,11] David Kriebel,[12] Anthony McMichael,[13] Neil Pearce,[14] Miquel Porta,[15] Jonathan Samet,[16] Dale P. Sandler,[17] Adele Seniori Costantini,[18] and Harri Vainio[19]

Environmental Health Perspectives • VOLUME 117 | NUMBER 12 | December 2009

Carcinogenesis vol.28 no.5 pp.913–915, 2007
doi:10.1093/carcin/bgm034
Advance Access publication March 14, 2007

'Environment' in cancer causation and etiological fraction: limitations and ambiguities

Paolo Boffetta[1,*], Joseph K.McLaughlin[2], Carlo la Vecchia[3], Philippe Autier[1] and Peter Boyle[1]

[1]International Agency for Research on Cancer, 150 cours Albert-Thomas, 69008 Lyon, France, [2]International Epidemiology Institute, 20850 Rockville, MD, USA and [3]Mario Negri Institute, 20157 Milan, Italy

*To whom correspondence should be addressed. Tel: +33 4 72738320; Fax: +33 4 72738320; Email: boffetta@iarc.fr

ation of the frequency or level of exposure would affect the corre-
sponding estimate of attributable risks. We briefly discuss in the
following paragraphs the major [illegible] of. However, while these
limitations may well leave [illegible] of a factor of three or
four, they can hardly justify [illegible] order of magnitude.

Lack of correspondence between prevalence data

Several risk estimates using environment-
attributable cancer derived [illegible]
demiological studies that [illegible]

False-Positive Results in Cancer Epidemiology: A Plea for Epistemological Modesty

Paolo Boffetta, Joseph K. McLaughlin, Carlo La Vecchia, Robert E. Tarone, Loren Lipworth, William J. Blot

Epidemiology, Public Health, and the Rhetoric of False Positives

Aaron Blair,[1] Rodolfo Saracci,[2] Paolo Vineis,[3,4] Pierluigi Cocco,[5] Francesco Forastiere,[6] Philippe Grandjean,[7,8] Manolis Kogevinas,[9,10,11] David Kriebel,[12] Anthony McMichael,[13] Neil Pearce,[14] Miquel Porta,[15] Jonathan Samet,[16] Dale P. Sandler,[17] Adele Seniori Costantini,[18] and Harri Vainio[19]

La questione dei falsi positivi

La replicazione dei risultati in studi indipendenti è il modo più convincente di controllare i risultati “dovuti al caso”.

L’individuazione di “hazards” si basa sulla riproducibilità dei risultati tra studi indipendenti (coerenza esterna nel linguaggio di Bradford Hill).

IARC evaluations volumes 1-129

Group	Definition	n (%)
1	Carcinogenic to humans	121 (12%)
2 A	Probably carcinogenic to humans	89 (8%)
2B	Possibly carcinogenic to humans	319 (31%)
3	Not classifiable as for carcinogenicity	500 (49%)
Total		129
https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/		

Estimating the proportion of false positive findings (PFP) in IARC Monographs I

Definition of PFP

- statistically significant positive finding (agent/cancer site) in one study

  and

- at least one non significant association (same agent/cancer site) in another study.

Demetriou et al 2012

Estimating the proportion of false positive findings (PFP) in IARC Monographs II

- Frequency = PFPs /total number of associations within same mgr

- 509 agents in category 3
- 127/509 with data on humans
- 68/127 with at least one positive association
- 37/68 agents with at least 1 PFP.

- 37 agents → 162 studies with PFPs → 213 PFPs/2081 associations (10%)

- If all monographs are considered --- 213 PFPs/7075 associations (3%)

- 102/162 received formal criticism by WG

Demetriou et al 2012

Study quality factors suspected to contribute to the generation of possibly false positive findings and number of studies criticized for each factor by IARC Working Group

Study quality factors	Number of studies criticized
Confounding	47
Exposure misclassification	23
Outcome misclassification	2
Selection bias	11
Study design	13
Multiple comparisons	10
Small study size	10

Demetriou et al 2012

Discontent with IARC monograph processes

G Kabat (Forbes 2012) stated that *"A number of scientists with direct experience of IARC have felt compelled to dissociate themselves form the agency's approach to evaluating carcinogenic hazards"*

No mention of:

- Names of such scientists among the approximately 1500 scientists serving on the Working Groups, Advisory Groups, Scientific Council, Governing Council since 1970.

- Any supporting document of discontent.

Pearce et al 2015

Is there any rational for the category 2B?

Given the general paucity of epidemiological data and the low probability that agents listed in group 2B and even in group 2A are attractive subjects for epidemiological studies, indiscriminate downgrading of the results of tests in experimental animal would result in elimination of the only indication of potential hazard for humans for a considerable number of environmental chemicals and chemical mixtures.

Tomatis L

Ann Ist Sup Sanità 2006;42:113-117

The allusion to scientists' vested interests I

JK McLaughlin, C La Vecchia, RE Tarone, L Lippworth, W Blot and P Boffetta (*) have suggested that IARC evaluations are influenced by working groups members' "careerism" and vested interests.

(*) JNCI 2010;102:134-135, IJE 2010;39:679-680

La risposta IARC ai ppresunti interessi nascosti dei membri dei gruppi di lavoro (IJE 2011:40:253)

- La multidisciplinarità dei Gruppi di Lavoro rettifica i rari esempi in cui gli scienziati enfatizzano le proprie ricerche.

- L'allusione al "carrierismo" guidato da conflitti di interesse distoglie l'attenzione dal problemi degli "esperti" finanziati da fonti industriali (spesso celati).

- E' implausibile pensare a una complessiva mancanza di obbiettività da parte di 1200 scienziati di oltre 50 paesi che hanno partecipato al programma monografie a partire dal 1972.

LAMAR S. SMITH, Texas
CHAIRMAN

EDDIE BERNICE JOHNSON, Texas
RANKING MEMBER

Congress of the United States
House of Representatives

COMMITTEE ON SCIENCE, SPACE, AND TECHNOLOGY

2321 RAYBURN HOUSE OFFICE BUILDING

WASHINGTON, DC 20515–6301

(202) 225–6371
www.science.house.gov

November 1, 2017

Dr. Christopher P. Wild
Director
IARC
150 Cours Albert Thomas
69372 Lyon CEDEX, 08
France

Dear Dr. Wild:

The Committee on Science, Space, and Technology is conducting oversight of the International Agency for Research on Cancer's (IARC) Monograph Programme (IMO). According to the NIH database, since 1985, IARC received over $48 million[1] from NIH, over $22 million[2] of which went to the IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. This Committee has an interest in ensuring scientific integrity and honest stewardship of American taxpayer dollars.

Recent news media reporting has revealed troubling evidence of data deletion, manipulation, and potential conflicts of interest with Monograph 112 on glyphosate. Additionally, there seems to be a lack of transparency in the science used to justify the findings on glyphosate. In its March 2015 report, IARC categorized glyphosate as a Group 2A

Mr. Lamar Smith's letter

Besides blatant manipulations of the monograph itself, the Committee is also concerned with Christopher Portier's apparent conflict of interest in relation to the monograph. In his deposition this past September, it became evident that at the same time Portier chaired the IARC Working Group that proposed an assessment on glyphosate, he was also a private litigation consultant for two law firms.[16] In his role as a consultant, he directly benefited from IARC's classification of glyphosate as a "probable" carcinogen.[17] He helped prepare the case against Monsanto, the agricultural company that utilized glyphosate in its products. As a litigation consultant, Portier made at least $160,000 for his initial preparatory work alone.[18]

The Committee is concerned about the scientific integrity of the IMO assessment of glyphosate and of IARC in general. With United States' taxpayer dollars funding portion of IMO, it is this Committee's duty to ensure sound science and transparency within the agency. As such, the Committee may soon hold a hearing to receive testimony from IARC on how it conducts its IMO reviews and to learn more about who is responsible for the editing of Monograph 112 on glyphosate. Please provide the Committee the names and contact information of IARC-affiliated individuals who would serve as potential witnesses for this hearing. We ask that you provide this information no later than November 8, 2017.

The Committee on Science, Space, and Technology has jurisdiction over environmental and scientific programs and "shall review and study on a continuing basis laws, programs, and Government activities" as set forth in House Rule X.

If you have any questions about this request, please contact Committee staff at 202-225-6371. Thank you for your attention to this matter.

Sincerely,

Lamar Smith

Rep. Lamar Smith
Chairman
Committee on Science,
Space, and Technology

Andy Biggs

Rep. Andy Biggs
Chairman
Subcommittee on
Environment

Mr. Lamar Smith's letter

IARC response to criticisms of the Monographs and the glyphosate evaluation
Prepared by the IARC Director - January 2018

- ✓IARC did not edit parts of the glyphosate Monograph to achieve a particular outcome.
- ✓Data from the AHS were not deliberately excluded from the Monograph.
- ✓IARC Monograph evaluations are transparent and open to scrutiny.
- ✓IARC has a strong rationale for inclusion of only publicly available studies in evaluations.
- ✓Working Group members who evaluated glyphosate were free from conflict of interests.
- ✓IARC evaluates only agents that have some evidence of carcinogenicity.
- ✓Monographs take account of “real-world” exposures by evaluation of epidemiological studies.
- ✓Evaluations group agents according to the strength of evidence of carcinogenicity, not their potency.
- ✓Monographs identify carcinogenic hazards and do not include a risk assessment.
- ✓IARC evaluations make use of the latest scientific data and methodologies.

<http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/pdf/IARC_response_to_criticisms_of_the_Monographs_and_the_glyphosate_evaluation.pdf>

Austin Bradford Hill 1965

“OGNI LAVORO SCIENTIFICO – SIA OSSERVAZIONALE, SIA SPERIMENTALE –E’ INCOMPLETO.

OGNI LAVORO SCIENTIFICO È SUSCETTIBILE AD ESSERE ALTERATO O MODIFICATO DAL PROGRESSO DELLE CONOSCENZE. QUESTO NON CI ATTRIBUISCE LA LIBERTA’ DI IGNORARE LE CONOSCENZE BIA’ IN NOSTRO POSSESSO, O DI RITARDARE L’AZIONE CHE ESSE SEMBRANO SOLLECITARE IN UN DATO MOMENTO. “

Esito della richiesta dalla dott. Fraud di entrare nel Comitato Editoriale				
Riviste	Accettata	Rifiutata	Senza risposta	Totale
Predatory	40	15	55	120
DOAJ	8	46	66	120
JCR	0	48	72	120

Sorokowski P et al
Nature 2017;543:481-483