



Centro di Riferimento per l'Epidemiologia  
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

[www.cpo.it](http://www.cpo.it)

## **WORKSHOP**

*Formazione A Distanza (FAD) in modalità sincrona*

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

**23 giugno 2021**

# **Il cancro occupazionale della vescica oggi**

**Carlotta Sacerdote**

SC Epidemiologia dei Tumori CRPT U  
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e  
CPO PIEMONTE

# Il cancro della vescica in Italia

Incidenza uomini 45.4 e donne 8.2 per 100000

Sopravvivenza a 5 anni pari al 79%

Quarto tumore più frequente negli uomini (11% di tutti i tumori)

1/3 uomini donne

Aumenta con età

Trend in diminuzione negli uomini (-0.9% anno)

90% carcinomi uroteliale

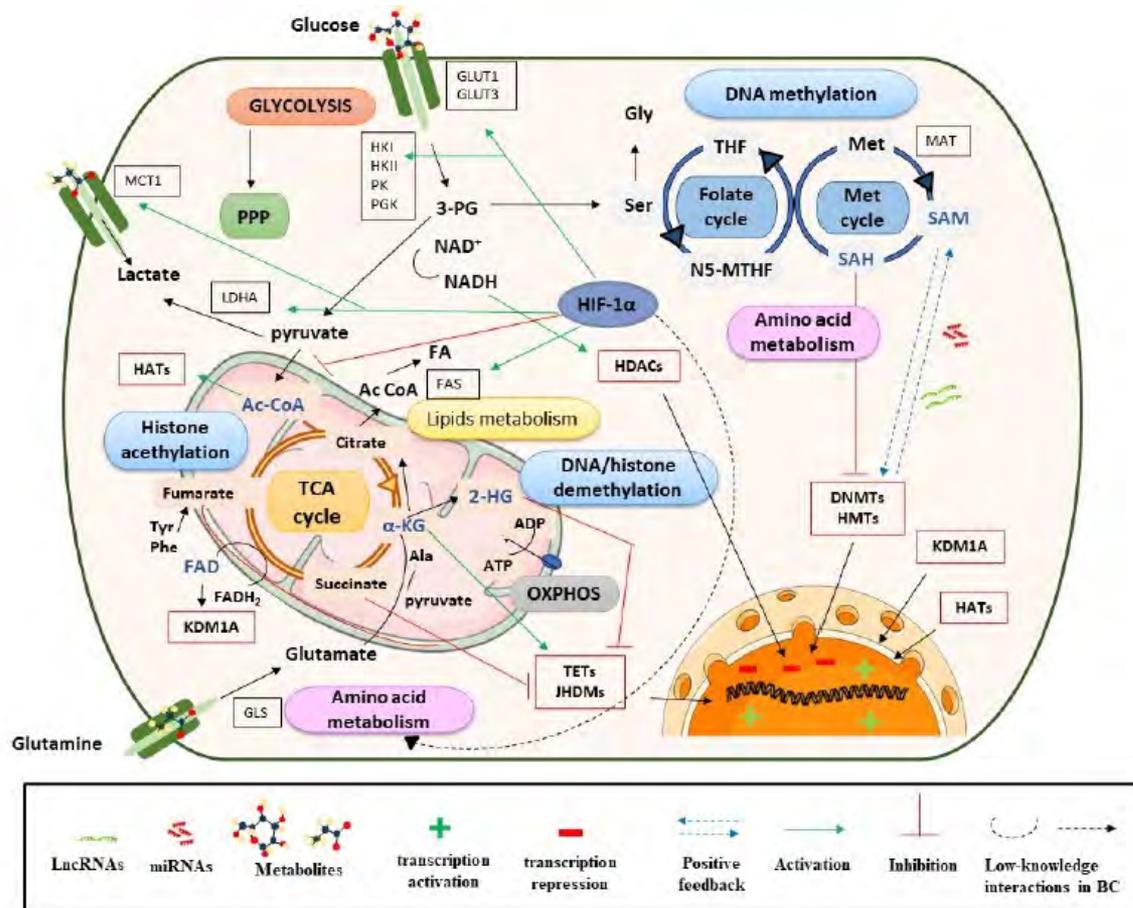
# Fattori di rischio tumore della vescica

<b>Fattore di rischio</b>	<b>Effetto</b>	<b>Fonti</b>
Fumo di tabacco	++	IARC, 1986
Consumo di frutta e verdura	-	Sacerdote <i>et al</i> , 2007
Infiammazioni della vescica (calcoli, ...)	+	Friedman <i>et al</i> , 1996
Esposizioni occupazionali (Amine aromatiche, PAH,...)	++	IARC, 1994
Contaminazione acque potabili (arsenico, ...)	+	IARC, 1991

Fumo di sigaretta RR = 3.47 (96%CI 3.07-5.23)

RAP = 50-60%

# Meccanismi di cancerogenesi



# Suscettibilità individuale

Le mutazioni somatiche per il tumore della vescica sono ben note (FGFR e p53), ma non si conoscono mutazioni *germ line* ad alta penetranza.

Geni in cui sono noti polimorfismi associati al tumore della vescica:

**NAT2** (N-acetyltransferase 2)

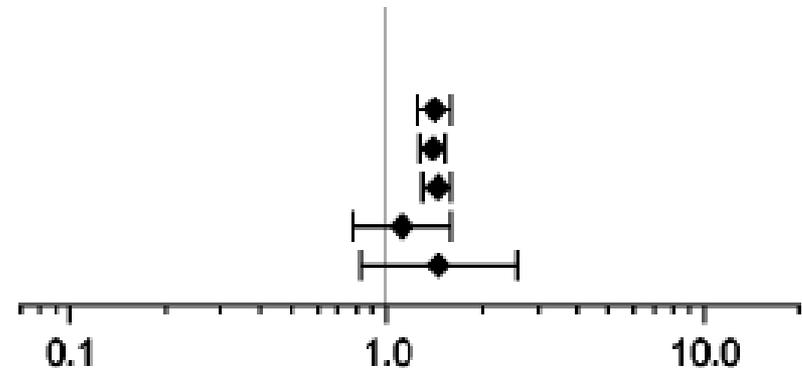
→ acetilazione lenta (detossificazione delle amine aromatiche più lenta)

**GSTM1** (Glutathione S-transferasi)

→ enzima coinvolto nella detossificazione degli idrocarburi policiclici aromatici

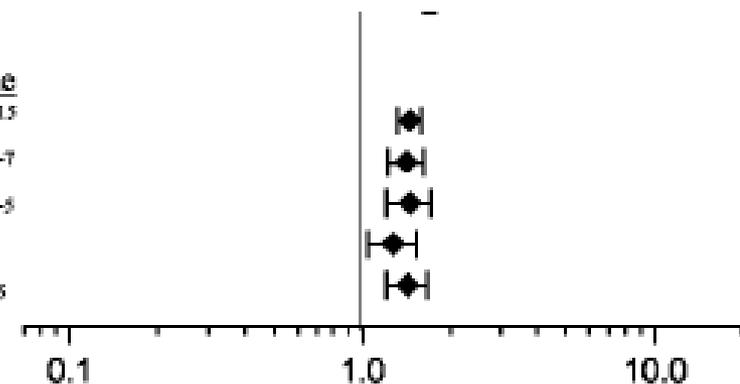
# NAT2 slow acetylation

	<u>Cases</u>	<u>OR 95% CI</u>	<u>P value</u>
All studies (N=31)	5096	1.4 (1.2-1.6)	$5 \times 10^{-8}$
Studies of Caucasian (N=22)	4235	1.4 (1.3-1.5)	$8 \times 10^{-12}$
Europe (N=18)	3453	1.4 (1.3-1.6)	$9 \times 10^{-12}$
USA (N=4)	782	1.1 (0.8-1.6)	0.56
Studies of Asians (N=6)	660	1.5 (0.8-2.6)	0.20



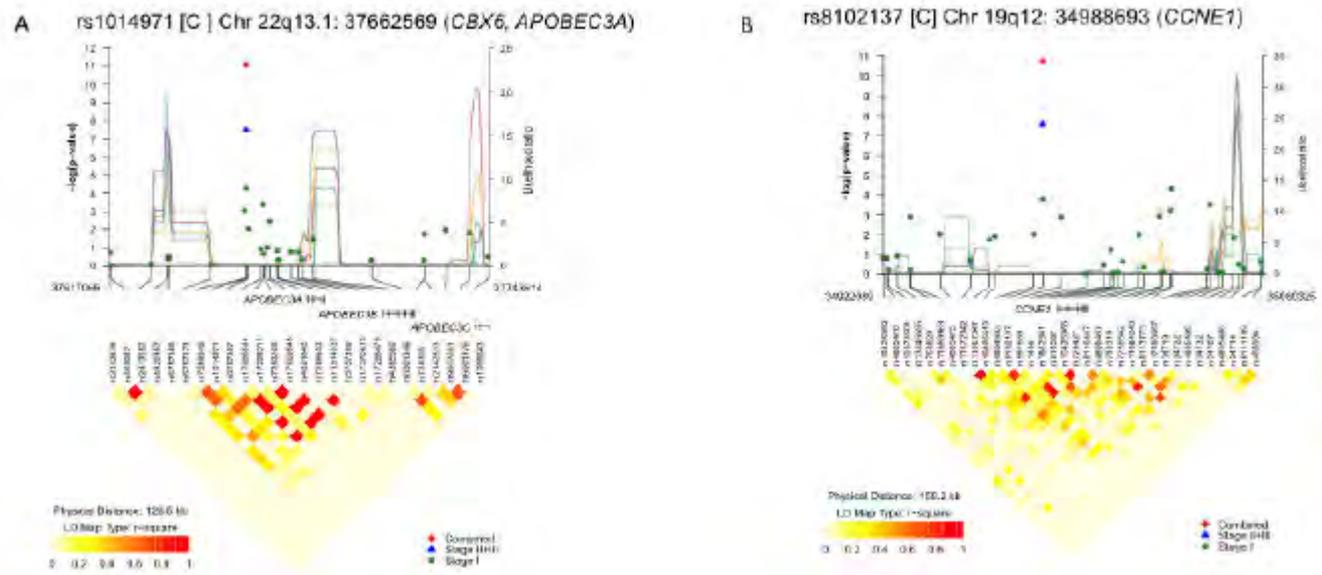
# GSTM1 null Genotype

	<u>Cases</u>	<u>OR 95% CI</u>	<u>P value</u>
All studies (N=28)	5108	1.5 (1.3-1.6)	$9 \times 10^{-13}$
Studies of Caucasians (N=18)	3575	1.4 (1.2-1.6)	$5 \times 10^{-7}$
Europe (N=13)	2852	1.5 (1.2-1.7)	$2 \times 10^{-5}$
USA (N=5)	723	1.3 (1.1-1.5)	0.01
Studies of Asians (N=6)	1073	1.4 (1.2-1.7)	$3 \times 10^{-5}$



# Single Nucleotide Polymorphisms

Studio GWAS ha confermato le associazioni evidenziate negli studi precedenti (4p16, 8q24, ...) e evidenziato 3 nuove regioni associate ad un aumentato rischio di tumore (**22q31, 19q12, 8p22**).



*Nat Genet.* 2010 November ; 42(11): 978–984. doi:10.1038/ng.687.

# Esposizioni professionali

Mentre negli anni '90 il 25% dei tumori della vescica era attribuibile ad esposizioni professionali, oggi il rischio attribuibile ad esposizioni professionali è stimato dal 5% al 10%.

## Group 1: The Agent (Mixture) Is *Carcinogenic* to Humans

4-Aminobiphenyl  
Aluminium production  
Auramine, manufacture of  
Benzidine  
*b*-Naphthylamine  
Coal gasification  
Coal-tar pitches  
Magenta, manufacture of  
Painter (occupational exposure)  
Rubber industry

## Group 2A: The Agent (Mixture) Is *Probably Carcinogenic* to Humans

4,4'-methylene-*bis*-chloroaniline (MOCA)  
Benzidine based dyes  
Benzo[*a*]pyrene  
Diesel engine exhaust  
Hairdresser or barber (occupational exposure)  
*p*-Chloro-*o*-toluidine and its strong acid salts  
Tetrachloroethylene

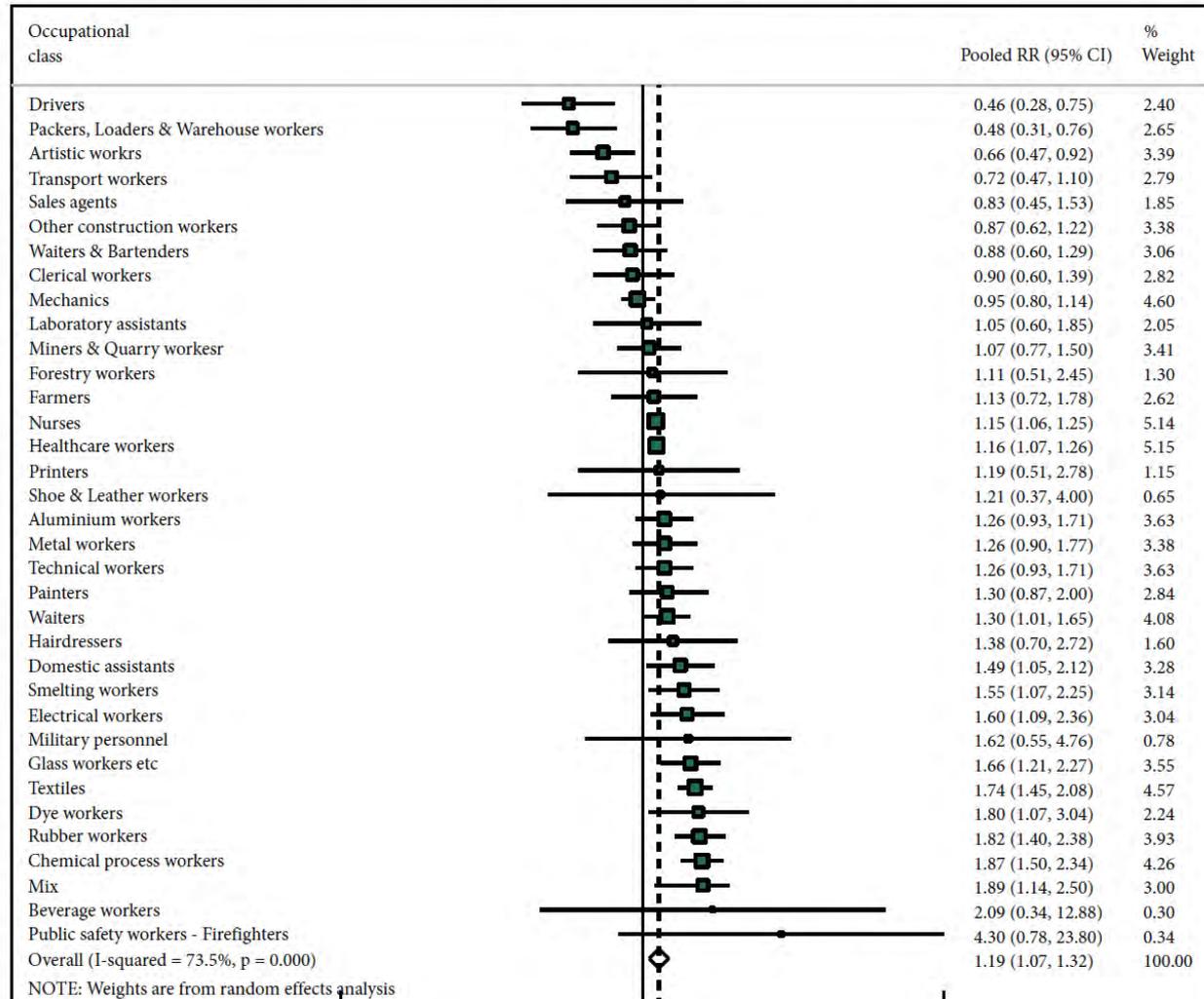
## Group 2B: The Agent (Mixture) Is *Possibly Carcinogenic* to Humans

Dry cleaning (occupational exposure)  
Printing processes (occupational exposure)  
Textile manufacturing industry (occupational exposure)

# The contemporary landscape of occupational bladder cancer within the United Kingdom: a meta-analysis of risks over the last 80 years

BJU Int 2017; 119: 100–109

Fig. 2 A forest plot of the pooled RRs of new bladder cancer diagnosis (incidence) in British workers 1930–2010.



## New insights on occupational exposure and bladder cancer risk: a pooled analysis of two Italian case–control studies

International Archives of Occupational and Environmental Health (2019) 92:347–359

ISCO-68	Label	Cases/controls	OR ML (95% CI)
0361	Chemical engineering technician (general)	8/1	12.65 (1.30–107.12)
3703	Postmen	9/2	5.48 (1.12–26.83)
8322	Tool and die maker	7/1	6.03 (1.19–30.63)
8342	Lathe operator	50/34	1.77 (1.09–2.89)
9019	Other rubber and plastics products makers	7/0	NA
9393	Spray painter (except construction)	9/0	NA

# New insights on occupational exposure and bladder cancer risk: a pooled analysis of two Italian case–control studies

International Archives of Occupational and Environmental Health (2019) 92:347–359

**Table 3** Results of the multivariable logistic regression models for risk of BC due to exposure (never/ever) and cumulative exposure (no/low/high) to carcinogens

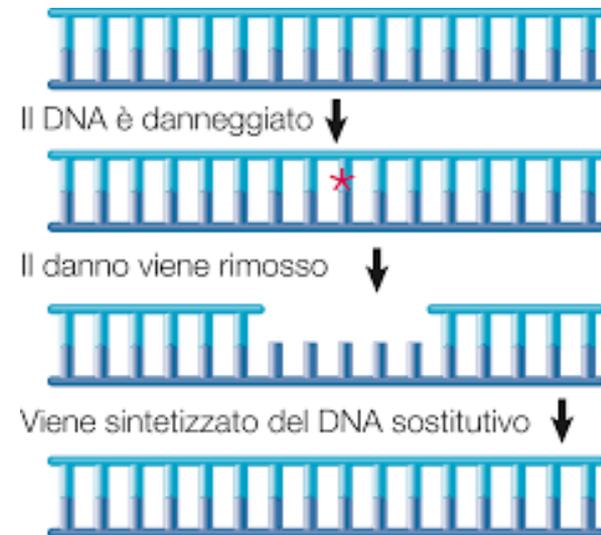
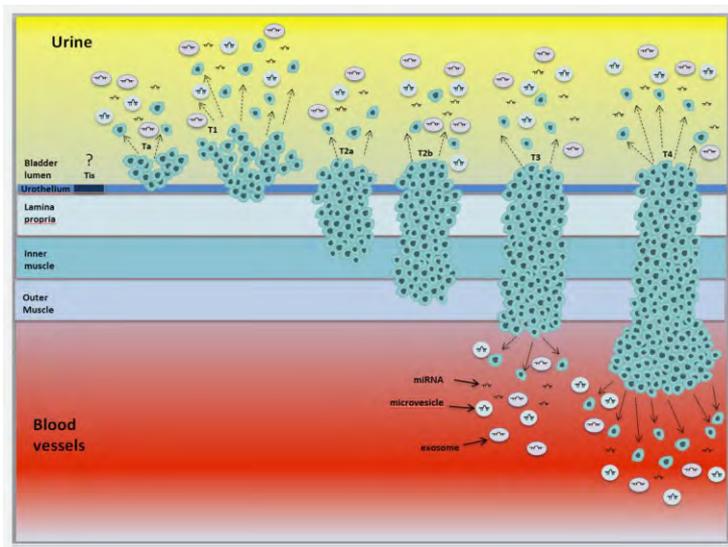
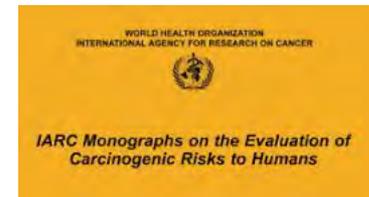
Carcinogen	Exposure	Cases/controls	OR (95% CI)	Exposure	Cases/controls	OR (95% CI)
Aliphatic and alicyclic hydrocarbon solvents (ALHC)	Ever	116/119	0.94 (0.69–1.27)	High	66/60	0.99 (0.66–1.49)
	Never	777/859	Ref.	Low	50/59	0.89 (0.58–1.35)
				No	777/859	Ref.
Aromatic amines (AA)	Ever	59/61	1.11 (0.75–1.84)	High	NA	NA
	Never	828/923	Ref.	Low	NA	NA
				No	NA	Ref.
Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)	Ever	225/329	1.29 (1.02–1.63)	High	117/165	1.32 (0.98–1.78)
	Never	331/649	Ref.	Low	108/164	1.25 (0.92–1.69)
				No	331/649	Ref.
Cadmium (CD)	Ever	359/334	1.27 (1.03–1.57)	High	183/172	1.20 (0.92–1.56)
	Never	534/644	Ref.	Low	176/162	1.34 (1.03–1.76)*
				No	534/644	Ref.
Trichloroethylene (TRI)	Ever	199/302	1.28 (1.01–1.63)	High	99/155	1.2 (0.87–1.64)
	Never	357/676	Ref.	Low	100/147	1.38 (1.01–1.87)
				No	357/676	Ref.
Benzo(a)pyrene (BAP)	Ever	201/294	1.26 (1.00–1.61)	High	98/149	1.20 (0.88–1.63)
	Never	355/684	Ref.	Low	103/145	1.33 (0.98–1.81)
				No	355/684	Ref.

# New insights on occupational exposure and bladder cancer risk: a pooled analysis of two Italian case-control studies

International Archives of Occupational and Environmental Health (2019) 92:347–359

CADMIO: Cancerogeno di tipo I per polmone e limitata evidenza per rene (IARC)

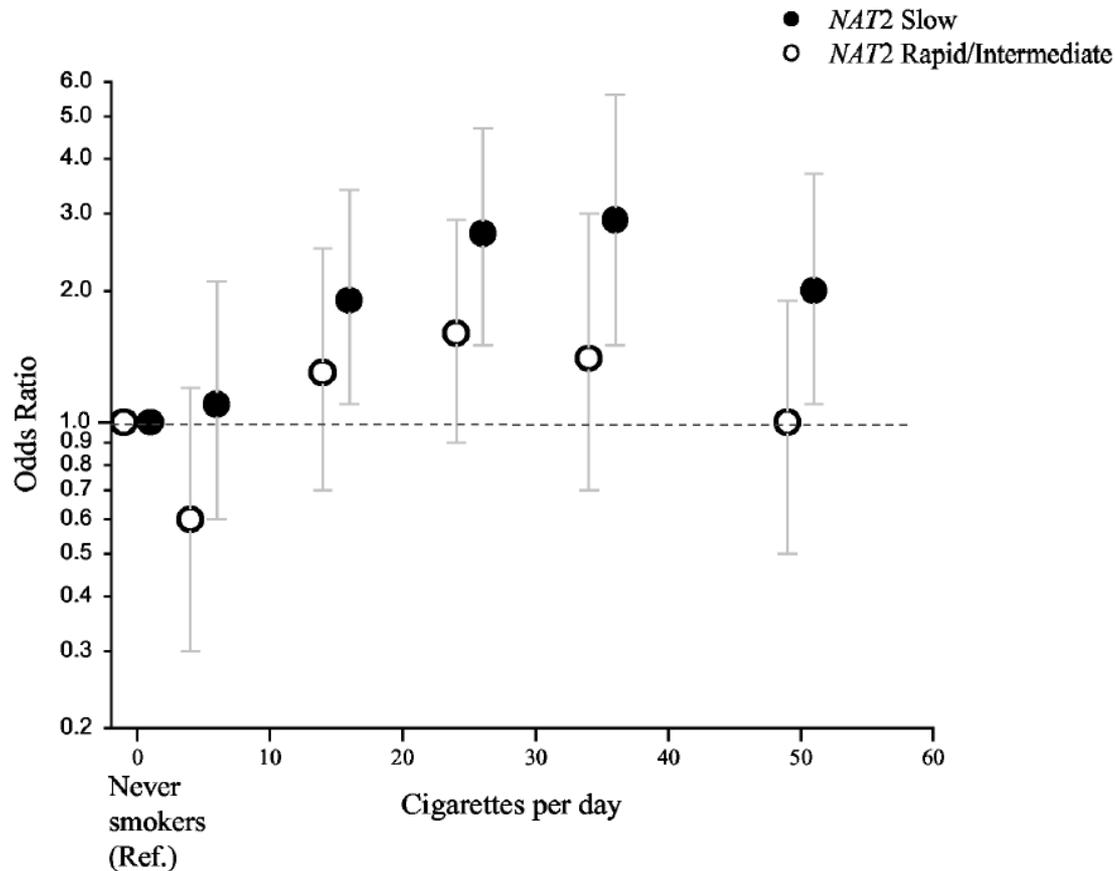
- Espressione aberrante di miRNA
- Inibizione dei meccanismi di riparo del DNA
- Inibizione dell'apoptosi
- Induzione dello stress ossidativo



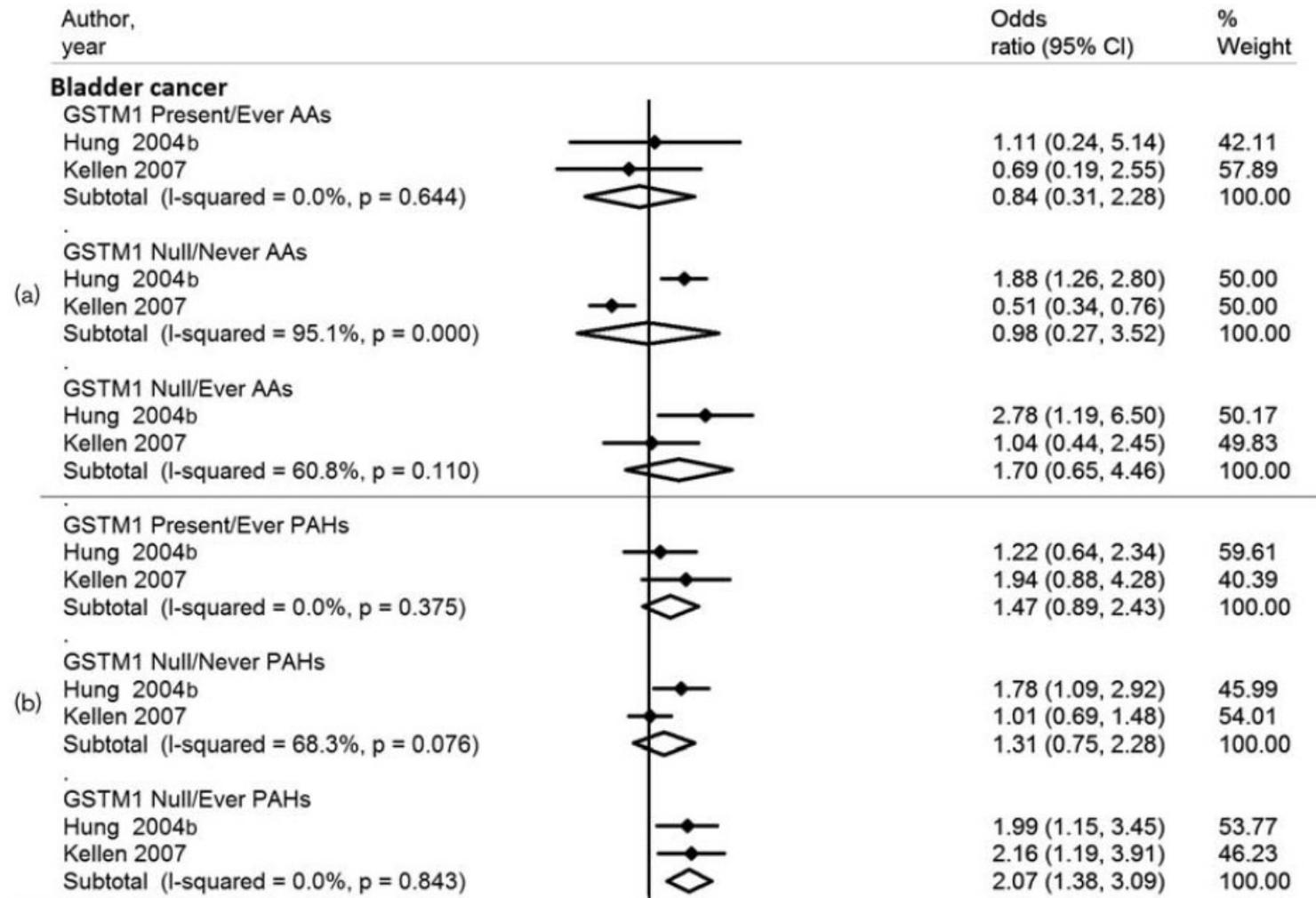
# Interazioni geni-ambiente (fumo)

Joint NAT2 slow genotype and smoking association				
Smoking characteristics	NAT2 rapid/inter.		NAT2 slow	
	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)
<b>Smoking status</b> †				
Never	1.0		0.9	(0.6-1.3)
Ever	2.9	(2.0-4.2)	4.6	(3.2-6.6)
Occasional	1.2	(0.6-2.4)	1.6	(0.9-2.9)
Former	2.4	(1.6-3.7)	4.1	(2.8-6.1)
Current	5.2	(3.4-8.0)	7.5	(5.0- 11.3)
<b>Type of tobacco</b> ‡				
Never	1.0		0.9	(0.6-1.3)
Black	3.6	(2.4-5.4)	5.9	(4.0-8.7)
Blond	2.5	(1.4-4.3)	2.9	(1.7-4.9)

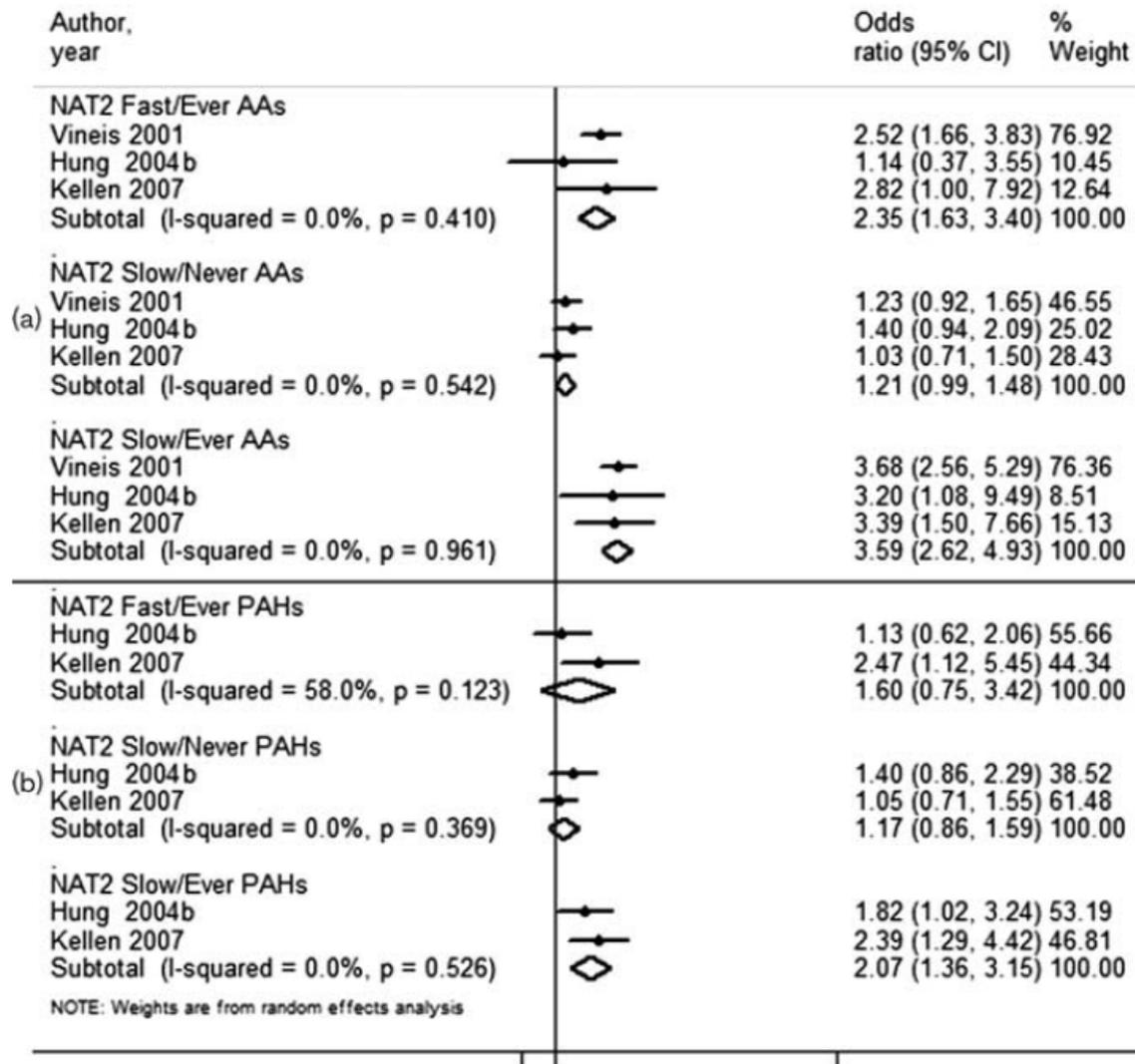
# Interazioni geni-ambiente (fumo)



# Interazioni esposizioni professionale e SNPs



# Interazioni esposizioni professionale e SNPs



# Conclusioni

- L'associazione fra tumore della vescica e esposizioni professionali che studiamo oggi si riferisce ad esposizioni avvenute almeno 10 anni fa.
- Per studiare l'associazione fra professioni (con esposizione ad un mix di cancerogeni) e specifici cancerogeni occorre utilizzare metodi epidemiologici e statistici robusti
- La ricerca sull'esposizione a cancerogeni professionali è orientata verso le interazioni gene-ambiente e verso lo studio dei meccanismi biologici specifici di cancerogenesi per ogni sostanza per rafforzare il nesso causale.



Centro di Riferimento per l'Epidemiologia  
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

[www.cpo.it](http://www.cpo.it)

# Grazie dell'attenzione!

[Carlotta.sacerdote@cpo.it](mailto:Carlotta.sacerdote@cpo.it)