



*“CANC TUM 2021 – WORKSHOP DI
AGGIORNAMENTO SUI CANCEROGENI
OCCUPAZIONALI E SUI TUMORI CHE AD ESSI
CONSEGUONO – TUMORI -”
23 giugno 2021*

Tumore dell’ovaio e amianto: cosa sappiamo, che possiamo fare?

Carolina Mensi

Unità di Medicina del Lavoro, Clinica del Lavoro «L. Devoto»,
Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore, Milano, Italia
carolina.mensi@unimi.it



FONDAZIONE IRCCS CA’ GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Sistema Sanitario  Regione Lombardia



Epidemiologia

- MONDO (2015): 239.000 nuovi casi/anno
152.000 decessi/anno
Tassi inc max: 11,4 x 100.000 Est EU
6,0 x 100.000 Centro EU
Sopravvivenza 5 aa: 29%
- ITALIA (2020): 5.100 nuovi casi/anno
3.000 decessi/anno
Tassi inc : 1,5 x 100.000 ↓ risp. 2015
Sopravvivenza 5 aa: 40%
Prevalenza: 49.800 donne viventi malate

Epidemiologia

- Big killer:
 - tra tumori ginecologici: 30%
 - tra tumori femminili: 10 posto (3%)
- Elevata mortalità per:
 - assenza screening
 - sintomi aspecifici (75-80% casi stadio avanzato FIGO III-IV)

Epidemiologia

- Tumori germinali: 15-20%, maligni solo nel 5% dei casi, nel 40-60% dei casi età <20 aa
 - Tumori epiteliali: 60%, donne in età fertile e post-menopausa:
 - forme sierose: 70%, associate a deficit genetici di riparazione DNA
- ↓
- indagini genetiche*

Fattori di rischio

- Fattori **endocrini** legati alla stimolazione ovarica (nulliparità, infertilità, prima gravidanza >35 aa)
- Terapia sostitutiva in menopausa? BMI?
- Fattori **familiari** (storia familiare di pregressi ca ovarico, o colico, o mammario)
- Fattori **genetici** (alterazione di uno dei geni BRCA1 o BRCA2)
- Fattori protettivi: terapia **anticoncezionale** orale, n. gravidanze, allattamento al seno

Terapia

- Stadio iniziale: chirurgia con/senza chemio adiuvante
- Stadio avanzato: chirurgia (con intento) radicale. Se non candidabili a chirurgia, chemioterapia neoadiuvante, poi rivalutazione chirurgica...70% dei casi va incontro a *recidiva* entro 2 aa

Oggi uso di farmaci *targeted associati a chemio*

Tumore ovarico e amianto

- **1967:** primo link T. ovaio e talco con ipotesi di talco contaminato da amianto da mono- a multilayer della sierosa (animale).
- **1971:** trovate particelle di talco in T. ovaio
- **1982:** studio CC primo link fra T. ovaio e uso di talco cosmetico perineale
- **2006:** IARC dichiara talco cosmetico perineale *possibile* cancerogeno
- **2009:** IARC dichiara amianto cancerogeno *certo* per t. ovaio
- **2014:** Studio Women's Health Initiative: nuovo scetticismo

Monografia 100 IARC 2009

‘This special volume will identify tumour sites and plausible mechanisms of carcinogenesis for the more than 100 human carcinogens identified up to now’.



IARC, Monograph 100 C: review of human carcinogens *“to identify additional tumour sites...”*

Group 1 agent	Tumour sites (or types) for which there is sufficient evidence in humans	Other sites with limited evidence in humans	Established mechanistic events
Arsenic and inorganic arsenic compounds	Lung, skin, urinary bladder	Kidney, liver, prostate	Oxidative DNA damage, genomic instability, aneuploidy, gene amplification, epigenetic effects, DNA-repair inhibition leading to mutagenesis
Beryllium and beryllium compounds	Lung	--	Chromosome aberrations, aneuploidy, DNA damage
Cadmium and cadmium compounds	Lung	Prostate, kidney	DNA-repair inhibition, disturbance of tumour-suppressor proteins leading to genomic instability
Chromium (VI) compounds	Lung	Nasal cavity and paranasal sinuses	Direct DNA damage after intracellular reduction to Cr(III), mutation, genomic instability, aneuploidy, cell transformation
Nickel compounds	Lung, nasal cavity, and paranasal sinuses	--	DNA damage, chromosome aberrations, genomic instability, micronuclei, DNA-repair inhibition, alteration of DNA methylation, histone modification
Asbestos (chrysotile, crocidolite, amosite, tremolite, actinolite, and anthophyllite)	Lung, mesothelioma, larynx, ovary	Colorectum, pharynx, stomach	Impaired fibre clearance leading to macrophage activation, inflammation, generation of reactive oxygen and nitrogen species, tissue injury, genotoxicity, aneuploidy and polyploidy, epigenetic alteration, activation of signalling pathways, resistance to apoptosis
Erionite	Mesothelioma	--	Genotoxicity
Silica dust, crystalline in the form of quartz or cristobalite	Lung	--	Impaired particle clearance leading to macrophage activation and persistent inflammation
Leather dust	Nasal cavity and paranasal sinuses	--	--
Wood dust	Nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx	--	--

Table: Metals, arsenic, dusts, and fibres assessed by the IARC Monograph Working Group

Tumore dell'ovaio IARC

- Studi hanno dimostrato la presenza di fibre di amianto in ovaio di donne esposte
- Studi hanno suggerito un aumento di rischio per tumore dell'ovaio in:
 - donne professionalmente esposte ad amianto
 - donne che hanno vissuto con lavoratori esposti ad amianto
 - donne che hanno utilizzato talco cosmetico perineale.

Tumore dell'ovaio: ingresso fibre

- Assunzione delle fibre per via inalatoria (linfonodi -> cavità peritoneale; oppure sangue -> cavità peritoneale)
- Assunzione delle fibre per via pelvica (vagina -> utero -> ovaio): utilizzo di talco contaminato o rapporti sessuali con persone contaminate
- Ingestione

Tumore dell'ovaio post-IARC

- Reid A, et al. *Does exposure to asbestos cause ovarian cancer? A systematic literature review and meta-analysis.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011 Jul; 20(7):1287-95
- Camargo MC, et al. *Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: a meta-analysis.* Environ Health Perspect 2011 Sept; 119(9):1211-7

Tumore dell'ovaio – Metanalisi 1

- Metanalisi: 14 studi di coorte e 2 caso-controllo in Medline 1950-2008
- Limiti studi: - basso numero casi/decessi
 - basso numero donne esposte
 - difficoltà a verificare relazione dose-risposta
 - misclassificazione diagnosi (Ovaio vs. MM peritoneale)

RR overall = 1.75 (IC 95% 1.45-2.10)

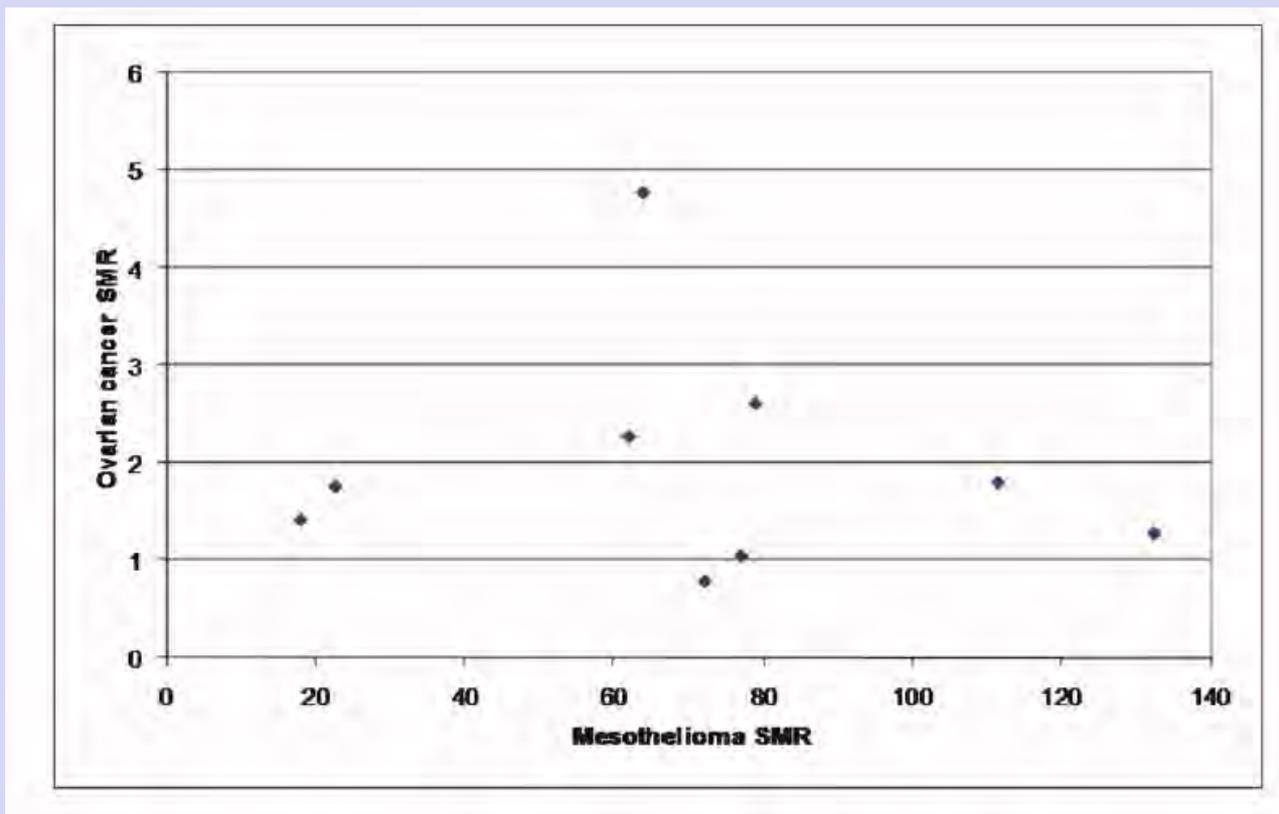
RR overall = 1.75 (IC 95% 1.45-2.10)

Considerando solo gli studi (7) con
revisione diagnosi

RR = 1.54 (IC 95% 1.22-1.95)

Considerando solo gli studi (4) che
considerano incidenza

RR = 1.29 (IC 95% 0.97-1.73)



Conclusioni: *“the IARC decision to determine asbestos exposure as a cause of ovarian cancer was premature and not wholly supported by the evidence”*

Tumore dell'ovaio – Metanalisi 2

- Metanalisi: *to quantitatively evaluate the association between asbestos exposure and ovarian cancer.*
- 18 studi di coorte (17 D e 1 I)
- Difficoltà a considerare altri fattori di rischio per tumore dell'ovaio

RR pooled = 1.77 (IC 95% 1.37-2.28)

RR pooled = 1.77 (IC 95% 1.37-2.28)

- Coorti indennizzate per asbestosi
SMR_{pooled} = 4.67 (IC 95% 2.28-9.54)
- Coorti con SMR lung cancer >2
SMR_{pooled} = 2.25 (IC 95% 1.64-3.07)
- Coorti esposte per lo più a crocidolite
SMR_{pooled} = 2.18 (IC 95% 1.40-3.37)
- Coorti esposte a crisotilo
SMR_{pooled} = 1.40 (IC 95% 0.88-2.21)

Analisi di sensibilità: misclassificazione diagnosi

Assumendo che il 20% dei casi di tumore dell'ovaio in realtà sono MM peritoneali

$$\text{SMR}_{\text{pooled}} = 1.42 \text{ (IC 95\% 1.11-1.82)}$$

Tumore dell'ovaio – Metanalisi 2

Conclusioni:

- The findings are consistent with the hypothesis that exposure to asbestos is associated with an increased risk of ovarian cancer.
- It appears unlikely that our results can be fully explained by misclassification of ovarian cancer and peritoneal MM or other sources of bias and confounding.
- Our results support the conclusion by IARC that exposure to asbestos is causally associated with an increased risk of ovarian cancer.

Considerazioni sulle 2 metanalisi

- *Whereas Camargo meta-analysis focused on occupational cohorts with well-documented exposure to asbestos and identified almost twice as many cases from occupational cohorts, Reid et al. also included environmental and household exposures as well as linkage and case-control studies. Nevertheless, both meta-analysis reported increased risks overall and in most stratified analyses. [...] This illustrates again that meta-analyses are not free from subjective decision and interpretations.*

- *Meta-analysis* are a quantitative statistical tool that, in some instances may inform causal inference, but they never alleviate the need for **critical review of all available data**; narrative reviews by an interdisciplinary IARC Working Group may be, in some cases, more informative than a synthetic meta-analysis.

Limiti degli studi su Ca ovaio e amianto

- Donne poco presenti nelle coorti di esposti
- Mancanza di precisione di valutazione dell'esposizione (intensità, durata, tipo di amianto, presenza aspirazione o uso DPI)
- Assenza di conferma istologica (problema di misclassificazione diagnostica fino al 20%)
- Mancanza di informazioni sugli altri fattori di rischio per tumore ovarico

Tumore dell'ovaio e utilizzo di talco contaminato - 1

Perineal talc use and ovarian cancer risk: a case study of scientific standards in environmental epidemiology. Eur J Cancer Prev 2011 Nov;20(6):501-7 Review.

*We conclude that the weak statistical associations talc/ovarian cancer observed in a number of epidemiological studies **do not support a causal association.***

Tumore dell'ovaio e utilizzo di talco contaminato - 2

The association between talc use and ovarian cancer risk. A retrospective case-control study in two US States. Epidemiology 2016 May;27(3):334-346

Studio caso-controllo (2041 casi e 2100 controlli). Valutazione: uso diretto di talco perineale, uso indiretto (assorbenti esterni/interni, biancheria). Stima dell'esposizione quantitativa.

*Uso talco associato con **OR 1,33** (IC95% 1,16-1,52).*

***Dose-risposta** più evidente in donne premenopausa, non fumatrici, con > peso corporeo, o in menopausa con terapia ormonale.*

These observations suggest that estrogen and/or prolactine may play a role via macrophage activity and inflammatory response to talc.

Nel frattempo in tribunali USA:

thebmj

BMJ 2018;362:k3135 doi: 10.1136/bmj.k3135 (Published 16 July 2018)

Page 1 of 2



NEWS

Jury awards \$4.7bn damages against Johnson & Johnson in talcum cancer case

Owen Dyer

BMJ 2019;367:l6118 doi: 10.1136/bmj.l6118 (Published 21 October 2019)

Page 1 of 2



NEWS

Johnson & Johnson recalls its Baby Powder after FDA finds asbestos in sample

Owen Dyer

Tumore dell'ovaio e utilizzo di talco contaminato - 3

Serous ovarian cancer by exposure to asbestos and fibrous talc in cosmetic talc powders - a case series. JOEM 2020 Feb; 62(2):e65:e77

Serie di 10 casi di t. ovaio e sforzo per stimare l'esposizione inalatoria anche in donne utilizzatrici di talco perineale e ricerca di fibre di amianto e talco in tessuto e in campioni di talco cosmetico (TEM). 8/10 tessuti positivi per amianto.

*We provide evidence that **the inhaled dose of asbestos/fibrous talc** from 'cosmetic' talc use **causes ovarian cancer**. The unique combination of the types of asbestiform minerals detected in cancerous tissue and 'cosmetic' talc is a **fingerprint** for exposure to asbestos-containing talc.*

Tumore dell'ovaio e utilizzo di talco contaminato - 4

Association of powder use in the genital area risk of ovarian cancer. JAMA 2020; 323(1):49:59

- Analisi pooled di 4 grandi studi di coorte USA: Nurses' Health Study I e NHS-II; Sister Study; Women's Health Initiative Observational Study. N=252.745 donne, 2.168 T ovaio.
- Valutato solo uso di talco genitale, e altri fattori di rischio per T ovaio.
- HR = 1,08 (CI 95%, 0,99-1,17)

In this analysis of pooled data from women in 4 US cohorts, there was not a statistically significant association between use of powder in the genital area and incident ovarian cancer. However, the study may have been underpowered to identify a small increase risk.

Che possiamo fare?

12-9-2014

MINISTERO DEL LAVORO E DELLE POLITICHE SOCIALI
Aggiornamento dell'elenco delle malattie per le quali è obbligatoria la denuncia ai sensi e per gli effetti
dell'articolo 139 del testo unico approvato con decreto del Presidente della Repubblica
30 giugno 1965, n. 1124, e successive modifiche e integrazioni

LISTA I
GRUPPO 6 - TUMORI PROFESSIONALI

AGENTI		MALATTIE	CODICE(#) IDENTIFICATIVO	
03	ASBESTO e altri minerali contenenti fibre di asbesto [^]	MESOTELIOMA PLEURICO	I.4.03.	C45.0
		MESOTELIOMA PERICARDICO	I.6.03.	C45.2
		MESOTELIOMA PERITONEALE	I.6.03.	C45.1
		MESOTELIOMA TUNICA VAGINALE DEL TESTICOLO	I.6.03.	C45.7
		TUMORE DEL POLMONE	I.4.03.	C34
		TUMORE DELLA LARINGE [^]	I.6.03. [^]	C32 [^]
		TUMORE DELL'OVAIO [^]	I.6.03. [^]	C56 [^]

Decreto del Ministro del Lavoro e delle politiche sociali
del 10 giugno 2014.
GU Serie generale 2012 del 12.9.2014
in vigore dal 27.9.2014

Investigating the association between occupational exposure to asbestos and ovarian carcinoma: results from a pilot study in Germany

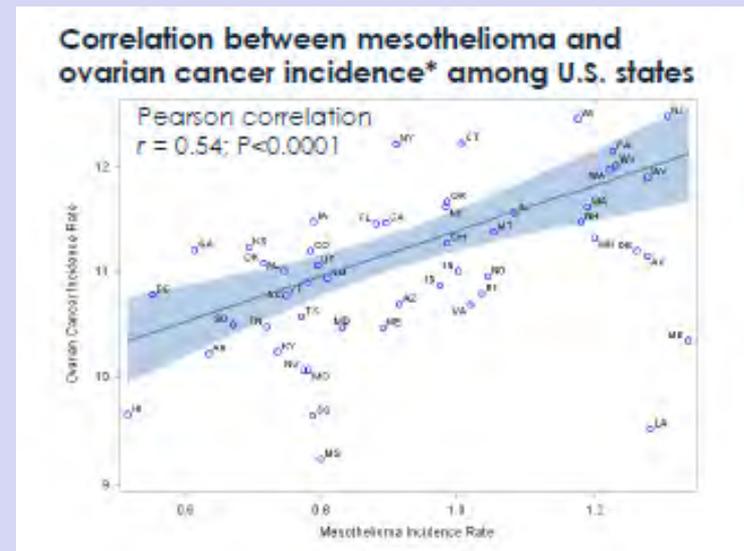
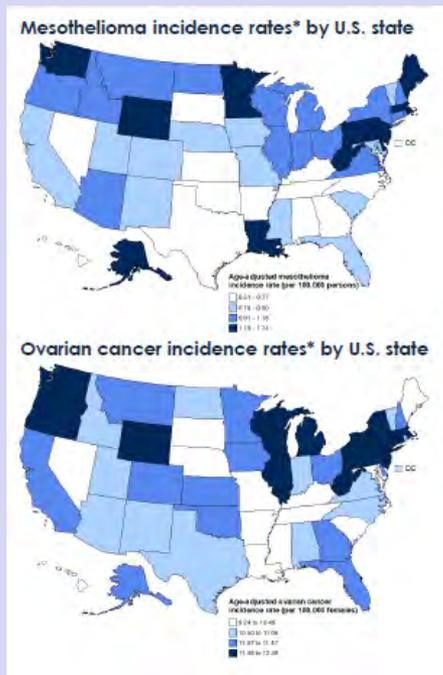
Zara Rajput¹, Kurt Georg Hering², Thomas Kraus³, Andrea Tannapfel⁴, Günter Sonnenschein⁵, Alexandra Centmayer⁶, Katja Radon¹, Dennis Nowak¹ and Tobias Weinmann^{1*} 

- Da elenchi ex-esposti ad amianto: 1.000 (su 16.000) donne invitate per posta a partecipare a studio pilota
- Intervista telefonica su eventuale diagnosi di T. ovarico ed esposizione occupazionale e ad altri fattori di rischio per T. ovarico
- Rispondenza bassa: 17% osservata vs 60% attesa.
- Difficoltà a recuperare documentazione clinica
- Difficoltà nella corretta quantificazione dell'esposizione (secondo questionario, bassa rispondenza)

Geographic Co-Occurrence of Mesothelioma and Ovarian Cancer Incidence

S. Jane Henley, MSPH,¹ Lucy A. Peipins, PhD,¹ Sun Hee Rim, PhD, MPH,¹ Theodore C. Larson, MS,² and Jacqueline W. Miller, MD¹

- Mesotelioma (MM) è evento sentinella per la presenza di amianto.
- Incidenza di MM riflette livelli di esposizione differenti
- IPOTESI: stati con elevata incidenza di MM, hanno anche elevata incidenza di T. ovarico (dati SEER)



Epidemiologia

ITALIA (2020): **5.100** nuovi casi/anno

3.000 decessi/anno

Tassi incidenza : 1,5 x 100.000

Sopravvivenza 5 aa: 40%

Prevalenza: **49.800** donne viventi malate

Idee

Selezionare i casi:

- **Coorti ex-esposti ad amianto**
- **Registro ex-esposti amianto (ASL/INAIL):** linkage con Registro Mortalità (RM), RT, SDO
- **FLUSSI INAIL-REGIONE:** estrarre casi di asbestosi e fare linkage con RM, RT, SDO
- **OCCAM:** SDO (ICD IX): 183.0
- RT (ICD X): C56
[elenco aziende con uso di amianto documentato da casi di mesotelioma professionali esposti *Airoidi C et al Int J Environ Res Public Health 2020; 17(3)*]
- **Co-occorrenza:** per scegliere a quali aree dare la priorità di indagine (es: SIN)

Valutazione della esposizione: utilizzo di questionario anamnestico

Questionario Lombardia-Toscana

QUESTIONARIO SULLA STORIA DI LAVORO

E SULLE ABITUDINI DI VITA

TUMORE OVAIO

Centro Operativo Lombardia

Tutte le domande si riferiscono a:

¶

Cognome: N. identificazione: _____

Nome: _____

¶

Data di nascita: |_|_|/|_|_|/|_|_|

Luogo di nascita: Provincia:

Ultimo domicilio (dove abita): Via:
Comune: Provincia: C.A.P.: |_|_|_|_|

Telefono:

- Se il domicilio è differente dalla residenza, specificare anche la residenza: ¶

Ultima residenza (indirizzo): Via:
Comune: Provincia: C.A.P.: |_|_|_|_|

Telefono:

Stato civile: Se sposata, anno di matrimonio: |_|_|_|

Titolo di studio (o ultima classe frequentata): _____

- Fumo
- Storia lavorativa
- Lavorativa dei conviventi
- Residenziale
- Attività domestiche
- Altri fattori di rischio (talco, menarca, menopausa, gravidanze, allattamento, terapia ormonale sostitutiva, altri disturbi ginecologici, genetica)

Mensi C (COR), Miligi L (COR), Lelli L (ISPRO Firenze)

Co-occorrenza MM – T ovaio Lombardia (COR, ISS, Unifi)

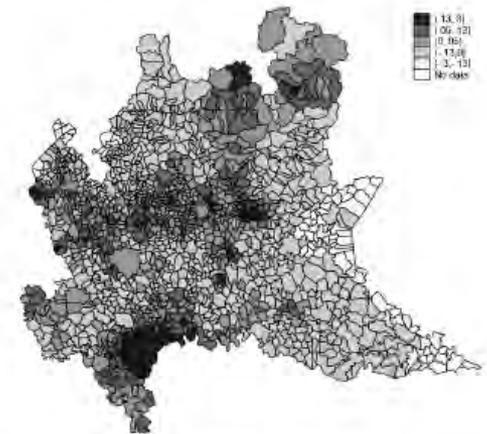
- Mortalità 2000-2017
- Calcolo SMR (standardizzazione indiretta)
- Modello Bayesiano Besag-York-Mollie; modello Bayesiano bivariato con una componente causale condivisa per stimare la componente spaziale comune tra MM e TO.



RR MM lisciato da BYM



RR ovaio lisciato da BYM



Clustering condiviso