



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

Il crisotilo come causa del mesotelioma: l'evidenza epidemiologica

Dario Mirabelli

Epidemiologia dei Tumori, CPO Piemonte e Università di Torino

Roma, 7 luglio 2023

**Work-shop PRIN 2017 Roma La Sapienza - Dipartimento di Scienze della Terra 6 e 7
luglio 2023**

Conflitti di interesse

- Dal 1979 al 1996 ho diretto il servizio territoriale di igiene e sicurezza del lavoro di una unità sanitaria locale del torinese
- Dal 1996 ho lavorato nel campo dell'epidemiologia dei tumori professionali e ambientali, presso Epidemiologia dei Tumori dell'Ospedale Città della Salute e della Scienza di Torino / Università di Torino
- In questi anni ho prestato consulenze tecniche alla Procura della Repubblica in diversi procedimenti penali per tumori professionali, specialmente in esposti ad amianto
- Sono a riposo dal 2018 ma due consulenze sono tuttora in corso, relative a casi di mesotelioma in ex lavoratori della Montefibre di Verbania e della Eternit di Casale Monferrato

Cancerogenicità come forma di tossicità

- Diversa dalle altre: in genere, la gravità degli effetti dipende dalla dose dell'agente tossico – es. asbesto e asbestosi
- Un tumore maligno invece è sempre grave allo stesso modo, indipendentemente dalla dose che lo ha causato – un cancro polmonare insorto dopo 40 anni di fumo a due pacchetti al giorno non è più letale di uno provocato da “soli” 20 anni, con un pacchetto al giorno
- In generale, la dose di agente cancerogeno determina la frequenza di tumori che insorgono nella popolazione esposta, il che equivale alla probabilità di sviluppare un tumore per l'individuo che appartiene a quella popolazione

Definizione IARC

- Dal «Preambolo» corrente alle Monografie sull'identificazione dei cancerogeni umani dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC):
- «A cancer hazard is an agent that is capable of causing cancer, whereas a cancer risk is an estimate of the probability that cancer will occur given some level of exposure to a cancer hazard...»
- Il preambolo del 1991 inoltre precisava: «The term 'carcinogen' is used in these monographs to denote an exposure that is capable of increasing the incidence of malignant neoplasms...»

Prove della cancerogenicità

- Dall'osservazione che l'incidenza di cancro è aumentata dall'esposizione all'agente in esame
- Sull'animale: possibile l'approccio sperimentale. Sviluppato dopo gli studi con spennellatura della cute coniglio con estratti di catrame di carbone (Yamagiwa e Ishikawa, 1914-15), fino a Berenblum e Shubik (1947 – 1949): prima dimostrazione della multistadialità della cancerogenesi
- Su esseri umani: impossibile approccio sperimentale => osservazionale (epidemiologia). Avvalersi di «esperimenti» naturali – o storici

Prove epidemiologiche (1)

- 1759: medico John Hill tumori del naso negli utilizzatori di tabacco da fiuto
- 1775: chirurgo Percival Pott descritto il cancro cutaneo negli spazzacamini
- 1876: chirurgo Joseph Bell cancro cutaneo «da paraffina», in realtà da oli minerali
- 1895: chirurgo Rehn cancro della vescica negli operai addetti alla produzione di coloranti derivanti dall'anilina
- Ma: studi di serie di casi informativi solo quando compaiono in gran numero tumori in sé rari

Prove epidemiologiche (2)

- Solo dopo la fine della seconda guerra mondiale il «gruppo di Oxford» elabora i metodi (disegni di studio) utili a indagare l'associazione di un'esposizione con tumori che:
 - Si sviluppano solo anni o decenni più tardi
 - Non sono particolarmente rari in assenza di esposizione
- Studi caso-controllo su cancro del polmone e fumo di tabacco
- Studio sulla coorte dei medici inglesi fumatori e non fumatori
- Studio sulla coorte dei lavoratori della Turner e Newall di Rochdale, tessitura amianto
- Studio sulla coorte dei lavoratori dell'industria inglese della gomma
- Studio sulla coorte dei sopravvissuti dei bombardamenti atomici di Hiroshima e Nagasaki
- Lo studio di coorte come approssimazione dell'esperimento

Paradigmi scientifici

- Conseguenze importanti, cambio di paradigma:
- Dal paradigma sperimentale - solo la rigorosa sperimentazione sull'animale da laboratorio permette di identificare agenti con proprietà cancerogene => fino a fine anni '50 / primi anni '60
- Al paradigma epidemiologico - solo gli studi epidemiologici identificano i cancerogeni per gli uomini
 - Gli animali da laboratorio sono differenti quanto a sensibilità ai cancerogeni
 - Sono trattati a dosi troppo elevate
 - Riserve pertinenti solo in alcuni casi e solo in parte, ma comunemente invocate per «difendere» prodotti industriali

I criteri di valutazione IARC

- Dal Preambolo corrente: «The Monographs assess the strength of the available evidence that an agent can cause cancer in humans, based on three streams of evidence:
 - on cancer in humans (see Part B, Section 2),
 - on cancer in experimental animals (see Part B, Section 3),
 - and on mechanistic evidence (see Part B, Section 4)»

Evidenze sperimentali per il crisotilo

- Esperimenti per iniezione intrapleurica/intraperitoneale: Wagner e Berry 1969, Wagner et al 1973, Davis et al 1991
- Esperimenti per inalazione Wagner et al 1974

Evidenze sperimentali per il crisotilo

- Esperimenti per iniezione intrapleurica/intraperitoneale: Wagner e Berry 1969, Wagner et al 1973, Davis et al 1991

• Es

TABLE III.—*Necropsy Findings SPF*

	Amosite	Chrysotile	Crocidolite	Extracted crocidolite	Saline control
Total in group	96	96	94	95	96
Mesotheliomas	38	61	55	56	0
Injection site sarcomas	5	0	4	8	0
Other malignancies	8	4	6	3	24
Non-malignant neoplasms	8	7	7	7	28
Other causes	34	22	22	21	42
No histology possible	3	2	0	0	2

Evidenze epidemiologiche (1)

Population	Reference	No. At risk	Start exp.	Follow-up	MN pleura	MN periton	RR	Contaminants
Gas mask workers, Blackburn UK	Acheson et al 1982	570	1939	1951-1980	1			
Textile workers, France	Clin et al 2011	1050 [*]	1928	1978-2004		9		
Textile workers, China	Deng et al, 2012; Lin et al, 2012	577		1972-2008	1	1		
Miners in Balangero, Italy	Ferrante et al, 2019	974	1917	1946-2013	8	2	12.6	Balangeroite
Textile workers, South Carolina (USA)	Hein et al, 2007	3072	1909	1940-2001	3			Crocidolite [%]
Asbestos spinners, China	Jiang et al, 2017 [&]			1998-2011	46		10	Tremolite < 0.3%
Residents in proximity to abandoned mines, S. Korea	Kwak et al, 2021	104198		2007-2018	9		1.8	
Men		51764		2007-2018	8		8.3	
Women		52434		2007-2018	1		0.3	
Miners, Quebec, Canada	Liddell et al, 1997; McDonald et al, 1997	10918	1904	1966-1992	38			Tremolite
Miners, Qinghai, China	Lin et al, 2014	1539		1981-2006	0			
Textile workers, North Carolina (USA)	Loomis et al, 2019	5397	1950	1950-2003	8		1.4 [§]	
Friction product workers, Connecticut (USA)	McDonald et al, 1984	3641	1913	1959-1977	0			

Evidenze epidemiologiche (1)

Population	Reference	No. At risk	Start exp.	Follow-up	MN pleura	MN periton	RR	Contaminants
	Finkelstein and Meisenkoten, 2010 e 2020			1959-2000	9 [§]			
Bus drivers and maintenance workers, Genoa (Italy)	Merlo et al, 2010	9184	1941	1970-2005	26		3.7	
Textile workers, Rochdale, UK	Peto et al, 1985	3211	1933	1933-1983	11			
Miners, Asbest (Russia)	Schuz et al, 2020	35837		1975-2015	10			Tremolite < 0.1%
Asbestos-cement workers, Lithuania	Smailyte et al, 2004	1887	1956	1978-2000	1			
Asbestos-cement workers, Cardiff, UK	Thomas et al, 1982	1970	1936	1936-1977	2			Crocidolite 1932-1935

Notes:
 [*] Total number of workers: 2024, 26% of whom decedents. Among decedents, 52% had been exposed to chrysotile alone
 [%] Crocidolite yarn wet-weaved on a single loom
 [&] Case-control study, 46 cases and 230 population controls
 [§] per 100 f/mL-years of cumulative exposure, lag 10 years

Evidenze epidemiologiche (2)

- Una storia “sfortunata”?
- A partire dalle osservazioni del dr. Cartier nei minatori del Quebec: alla conferenza di Oxford del 1950 riferì di aver osservato due casi di mesotelioma, sicuramente non riferibili all’esposizione (sic!)
- Durata di osservazione in alcuni studi inadeguata
- In altri segnalazione di casi dopo la chiusura del follow-up senza che lo studio venisse aggiornato
- In altri esclusione dall’analisi di casi occorsi nella coorte, motivata da considerazioni intorno al fatto che non sarebbero ascrivibili all’esposizione in studio (troppo precoci, troppo breve l’esposizione, note altre esposizioni...)
- O una insidiosa reticenza?

Focus su Balangero (1)

- Nel 2008 la coorte dei minatori dell'Amiantifera era aggiornata all'articolo di Piolatto et al (1990), che aveva identificato 2 decessi per mesotelioma pleurico
- Abbiamo fatto qualche conto a partire dai dati del registro piemontese dei mesoteliomi, attivo dal 1990
- Inclusi i 2 di Piolatto, avevamo in tutto 9 casi tra i lavoratori addetti alla miniera

Excess of mesotheliomas after exposure to chrysotile in Balangero, Italy

D Mirabelli,^{1,4} R Calisti,² F Barone-Adesi,^{1,4} E Fornero,⁴ F Merletti,^{1,4} C Magnani^{3,4}

Focus su Balangero (2)

- Perciò abbiamo deciso di ricostruire a nostra volta la mortalità della coorte

Mortality and mesothelioma incidence among chrysotile asbestos miners in Balangero, Italy: A cohort study

Daniela Ferrante PhD¹  | Dario Mirabelli MD^{2,3} | Stefano Silvestri MD^{4*} |
Danila Azzolina PhD¹ | Andrea Giovannini PhD⁵ | Patrizia Tribaudino⁵ |
Corrado Magnani MD^{1,3}

Asbestos Exposure of Chrysotile Miners and Millers in Balangero, Italy

**Stefano Silvestri^{1,2}, Daniela Ferrante^{2,*}, Andrea Giovannini³,
Francesco Grassi³, Stefania Carofalo³, Rita Ferrara³, Corrado Magnani^{2,5} and
Dario Mirabelli^{4,5} **

Focus su Balangero (3)

Exposure category	Univariable models (adjusted by follow-up period)			Multivariable models	
	OBS	RR	95% CI	RR	95% CI
Cumulative exposure (f/mL-y)					
Tertiles	<27	1	1	(ref)	1 (ref)
	27-345	4	6.4	0.7-58.0	5.6 0.5-57.6
	≥346	5	18.0	2.0-164.8	12.6 0.9-171.0

Focus su Balangero (4)

- Prevedibilmente, tuttavia, questi risultati hanno spinto qualche studioso a cercare una causa diversa dal crisotilo

Toxicological and epidemiological approaches to carcinogenic potency modeling for mixed mineral fiber exposure: the case of fibrous balangeroite and chrysotile

Andrey A. Korchevskiy & Ann G. Wylie

To cite this article: Andrey A. Korchevskiy & Ann G. Wylie (2023): Toxicological and epidemiological approaches to carcinogenic potency modeling for mixed mineral fiber exposure: the case of fibrous balangeroite and chrysotile, *Inhalation Toxicology*, DOI: [10.1080/08958378.2023.2213720](https://doi.org/10.1080/08958378.2023.2213720)

Conclusioni

- Le evidenze sperimentali della cancerogenicità del crisotilo mi sembrano molto chiare
- A questo punto mi sembra che anche quelle epidemiologiche lo siano
- La conclusione che l'evidente eccesso di mesoteliomi negli esposti a crisotilo sia dovuto al crisotilo è coerente con i fatti osservati ed è la più parsimoniosa (rasoio di Occam)
- Che l'eccesso di mesoteliomi negli esposti a crisotilo canadese e russo sia in realtà dovuto alla contaminazione da tremolite e quello di Balangero alla balangeroite non lo è



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

Ringraziamenti

- Gruppo di lavoro del registro mesoteliomi: Antonella Stura, Carol Brentisci, Enrica Migliore, Manuela Gangemi, Marco Gilardetti
- Gruppo di lavoro dello studio di Balangero: Corrado Magnani, Daniela Ferrante, Danila Azzolina, Stefano Silvestri, Andrea Giovannini, Patrizia Tribuadino, Rita Ferrara, Francesco Grassi, Stefania Carofalo