

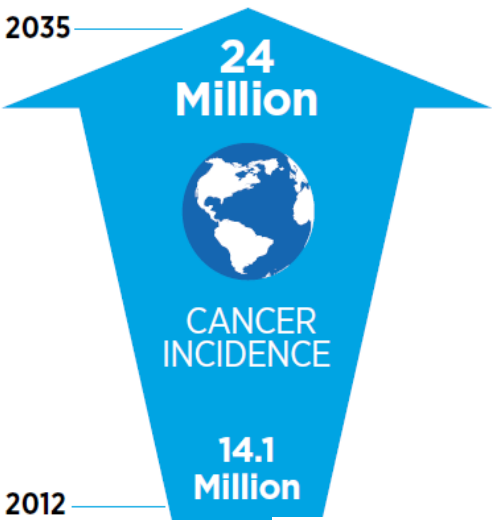
Prof Giovanni Brandi Università di Bologna



Istituto di Ematologia ed Oncologia Medica L.A. Seragnoli
Dipartimento di Medicina Sperimentale, Diagnostica e Specialistica (DIMES)
Alma Mater Studiorum- University of Bologna

Istruttoria Pubblica sull'Amianto. Comune di Bologna
2 dicembre 2104

Prospettive per il cancro



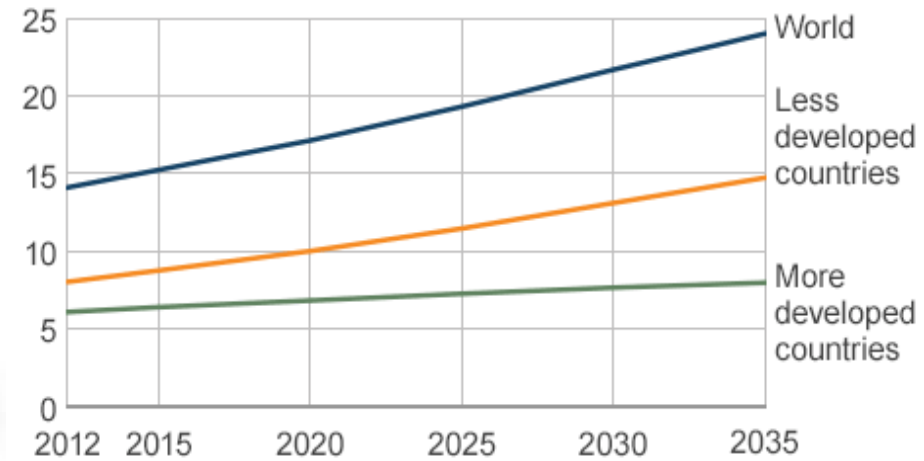
AAGR American Association
for Cancer Research
FINDING CURES TOGETHER™



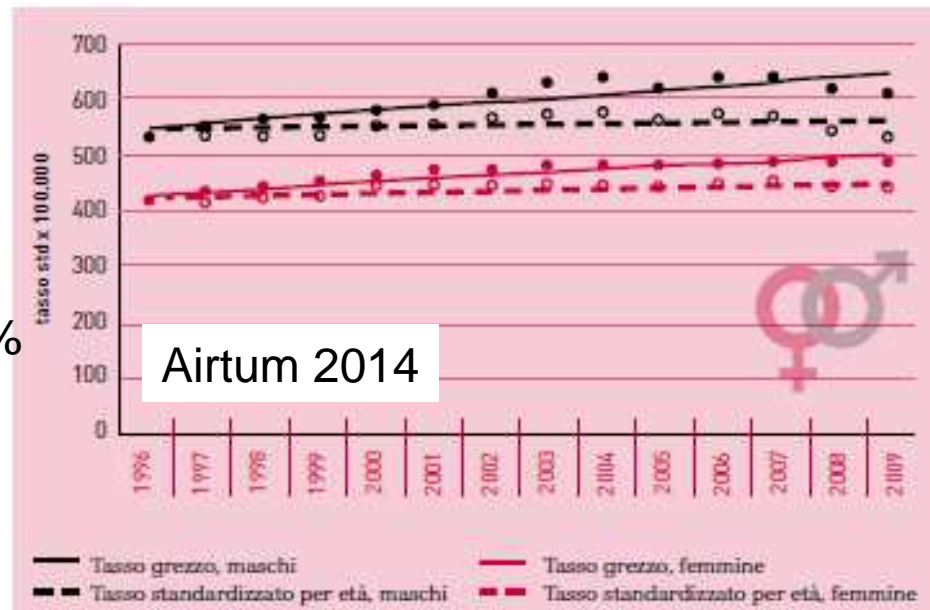
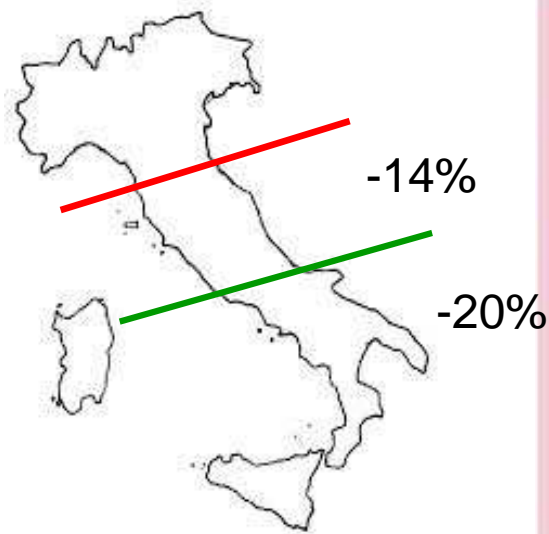
PROGRESS REPORT
2014

Predicted global cancer cases

Cases (millions)



Source: WHO GloboCan



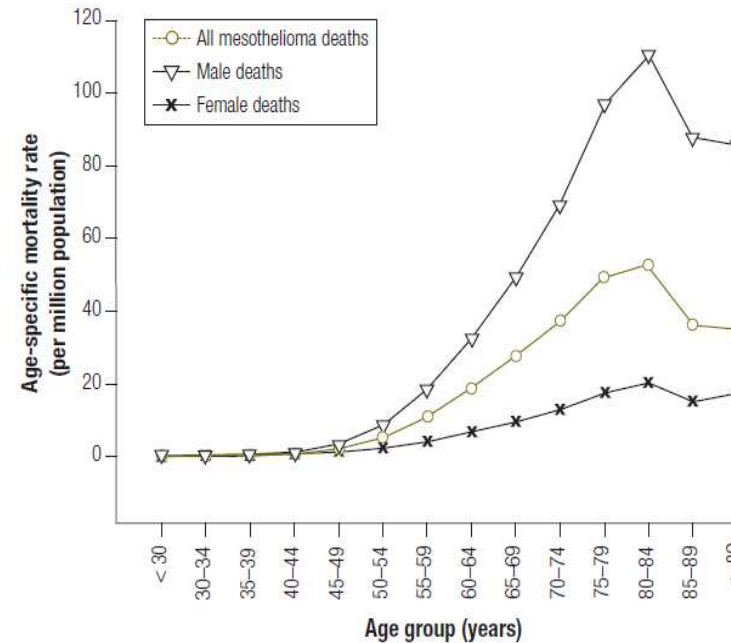
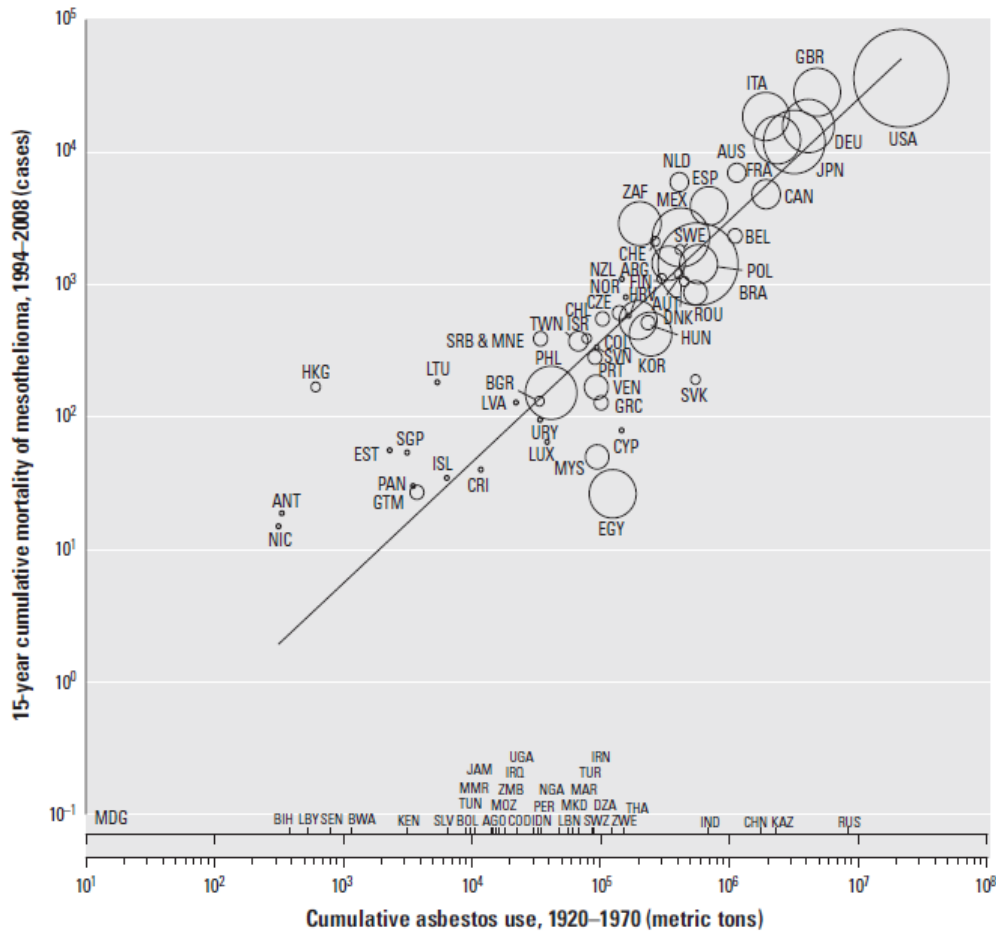
Lezioni dal mesotelioma

Park EU, Environ Health Perpect 2011

Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008

Vanya Delgermaa,^a Ken Takahashi,^a Eun-Kee Park,^a Giang Vinh Le,^a Toshiyuki Hara^a & Tom Sorahan^b

Bull World Health Organ 2011;89:716–724C | doi:10.2471/BLT.11.086678



^a In total, 71 975 mesothelioma deaths in males and 20 248 deaths in females were reported. The difference between these figures and those recorded in the WHO Mortality Database are due to unavailable data on population, age or sex.

1994-2008

174.300 casi certi+ 38.900 stimati (in paesi senza registro)

Significativa correlazione fra il

numero di mesoteliomi e uso cumulativo dell'amianto

Il n° di fibre ritrovate nei mesoteliomi è altamente variabile

LEZIONI DAL MESOTELIOMA (RENAM IV, 2011)

ITALIA, PERIODO 1993-2008: 15.800 MESOTELIOMI (93.6 % PLEURICI; 6.4% PERITONEALI)

Tasso standardizzato (x 100.000)

- pleurico (3.55 maschi; 1.35 femmine)
- peritoneale (0.24 maschi; 1.12 femmine)

Modalita' di esposizione

- **80% di casi esposti**
 - 70% professionale
 - 4.4% familiare
 - 4.5% ambientale
- **20% esposizione ignota**
 - 1.6% svaghi

* una analisi piu' approfondita ha evidenziato un'esposizione in molti di questi casi

Periodo di latenza

- Mediana +/- ds: 46 +/- 12 anni (con aumento negli anni piu' recenti)
- Evidenze di relazione fra intensita'/lunghezza di esposizione e periodo di latenza

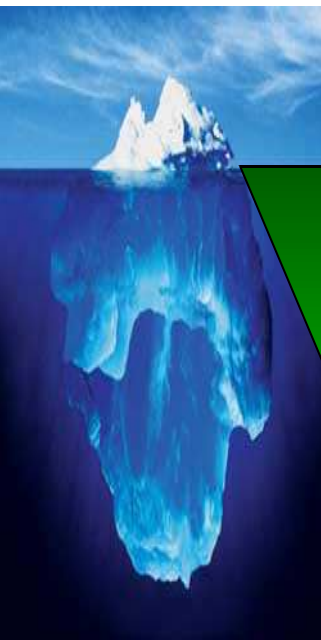
Settori professionali interessati

- **60%**
 - edilizia 15%; tessile 7%; ferroviario 3.4%; produzione amianto 3.2%; militare 4%; metalmeccanica/metallurgica 17%
- **36%**
 - trasporti e porti 7.8%; zuccherifici 1%; industria alimentare 2%; vetro 1.2%; chimica/plastica 3.3%; cartiere/gomma 2%; raffinerie/elettrico/ gas 2.7%; riparazione degli autoveicoli 4.4%
- **4%**
 - esposizioni inconsapevoli (luoghi o spazi aperti al pubblico: sanita' 2%; banche/poste 1%)

NB: calano i settori tradizionali e aumenta la quot degli esposti in edilizia e settori meno attesi.

AMIANTO E CANCRO

IARC (Mon. 100c)/IOM 2006



ACCERTATI

Possibili

Mesotelioma
Polmone
Faringe
Laringe
Ovaio
Colon-retto
Stomaco
Esofago
Colangio

Airtum 2014

| | |
|--------|---|
| 1800 | ↑ |
| 40.000 | ↕ |
| 9300 | ↕ |
| 4900 | ↕ |
| 52.000 | ↕ |
| 14.500 | ↕ |
| 2000 | ↕ |
| 4600 | ↑ |

| STUDI DI COORTE | | CASO-CONTROLLO | | META-ANALISI |
|-----------------|---------|----------------|---------|--------------|
| N° Studi | RR | N° Studi | RR | RR |
| 41 | 4-96 | 19 | 4.5-50 | - |
| 41 | 1.6-7.4 | 23 | 2-4.8 | 2.3-4.2 |
| 16 | ~2 | 6 | 1.8 | 1.4 |
| 29 | 1.4-2.3 | 15 | 1.5 | 1.4 |
| 11 | 1.2-5.3 | 3 | 1.3-3.3 | - |
| 41 | 1.4-3.6 | 13 | 2.6 | ~1.15* |
| 42 | 1.2-1.4 | 3 | ~1.4 | ~1.15* |
| 25 | 1.2-5.6 | 5 | 1.7-2 | 2.3 |
| | | | | |

* Assenza di associazione consistente con amianto acqua ingerita

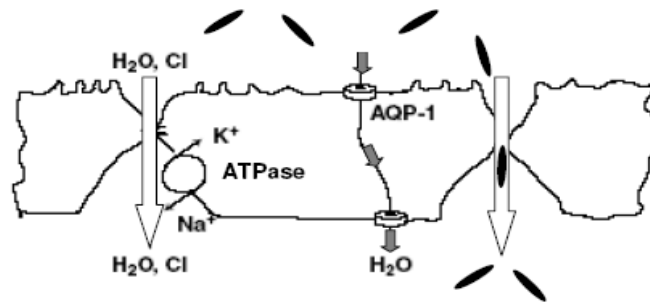
Review

Open Access

Translocation pathways for inhaled asbestos fibers

G Miserocchi*¹, G Sancini¹, F Mantegazza¹ and Gerolamo Chiappino²

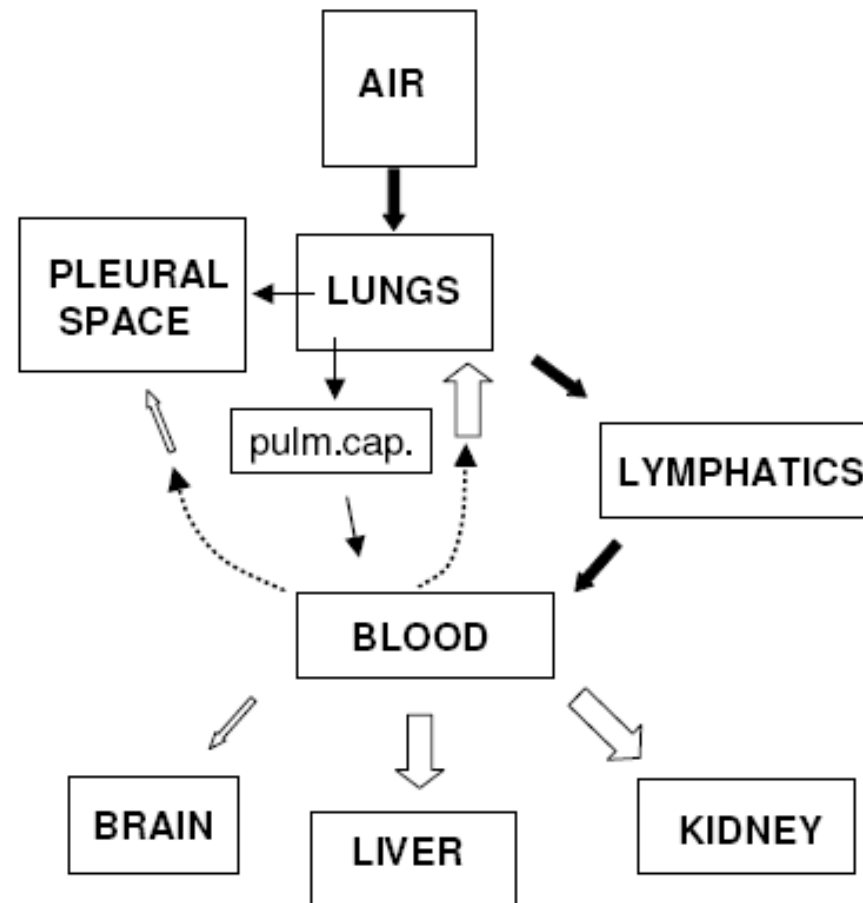
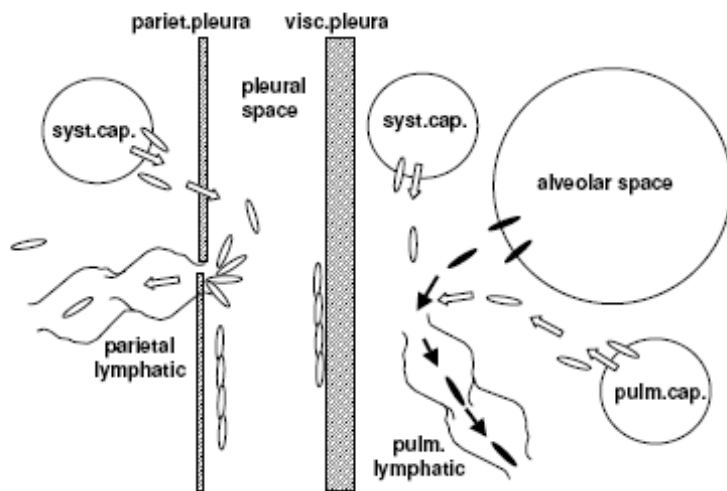
ALVEOLAR SURFACE



INTERSTITIAL SPACE

interst. pressure
~ -10 cmH₂O

"Primary translocation" of asbestos fibers into lung lymphatics (in black); once reached the blood, fibers can distribute to all organs ("secondary translocation", in white)

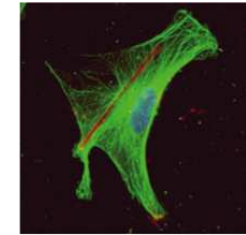


MECCANISMI DI CANCEROGENESI AMIANTO-INDOTTA

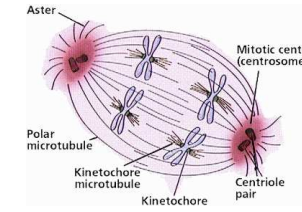
Fibre amianto



Penetrazione nella cellula



Interazione fisica col fuso mitotico



Aberrazioni cromosomiche

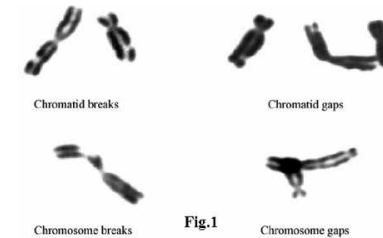


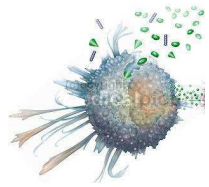
Fig.1

(Hesterberg and Barrett. 1985; Ault et al. 1995; Dopp et al. 1995; Dopp and Schiffmann. 1998; Nagai et al. 2011)

Inflammation
cronica

Carcinogeni
su fibra

Attivazione macrofagi



Ione ferrico su fibra

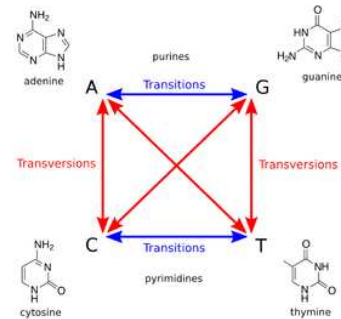
IL-1, IL-6 e TNF- α

ROS e RNS

Danno DNA

Rotture filamenti

Tranversioni



Proliferazione cellulare

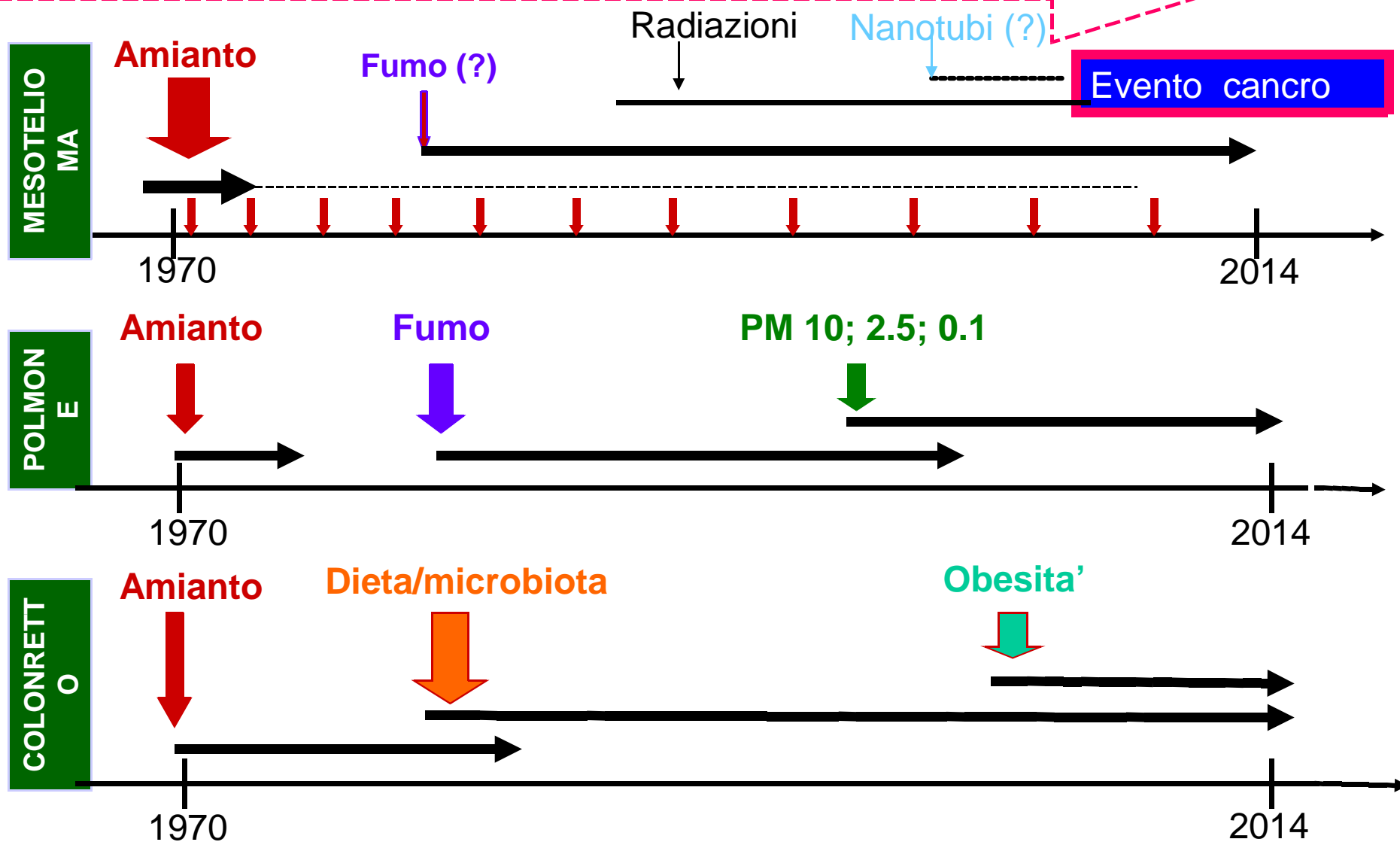


(Donaldson et al. 1989; Jaurand MC. 1997; Unfried et al. 2002; Nagai et al. 2011)

ESPOSIZIONE A FATTORI DI RISCHIO (UNICI O PLURIMI) E NEOPLASIE

Fattori endogeni

(polimorfismi geni correlati al metabolismo xenobiotici, stress ossidativo, mutazioni oncogeni e oncosoppressori)



A e carcinoma del polmone

HODGSON et al *Ann. Occup. Hyg.*, 2000

The Quantitative Risks of Mesothelioma and Lung Cancer in Relation to Asbestos

Dose response relationship for the amphibole suggests a non-linear relationship for pleural and peritoneal mesotheliomas, and lung cancer.

The peritoneal mesothelioma risk is proportional to the square of cumulative exposure, lung cancer risk lies between a linear and square relationship and pleural mesothelioma seems to rise less than linearly with cumulative dose.

Although these non-linear relationships provide a best fit to the data, statistical and other uncertainties mean that a linear relationship remains arguable for pleural and lung tumours

Henderson DW et al, *Pathology* 2004

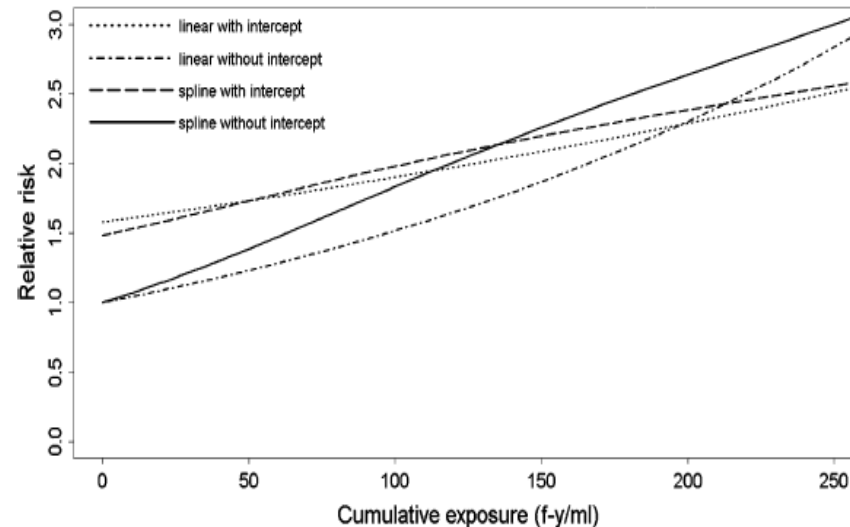
- Analisi di effetti combinati (sinergici) di fumo+A
- Evidenza per modello cumulativo di esposizione
- Variazioni del genotipo (come fattori di suscettibilità/ resistenza all'esposizione a fumo o A) possono interferire ed essere un fattore di confondimento su forza di associazione

Cancer Causes Control (2013) 24:1–12
DOI 10.1007/s10552-012-0107-7

REVIEW ARTICLE

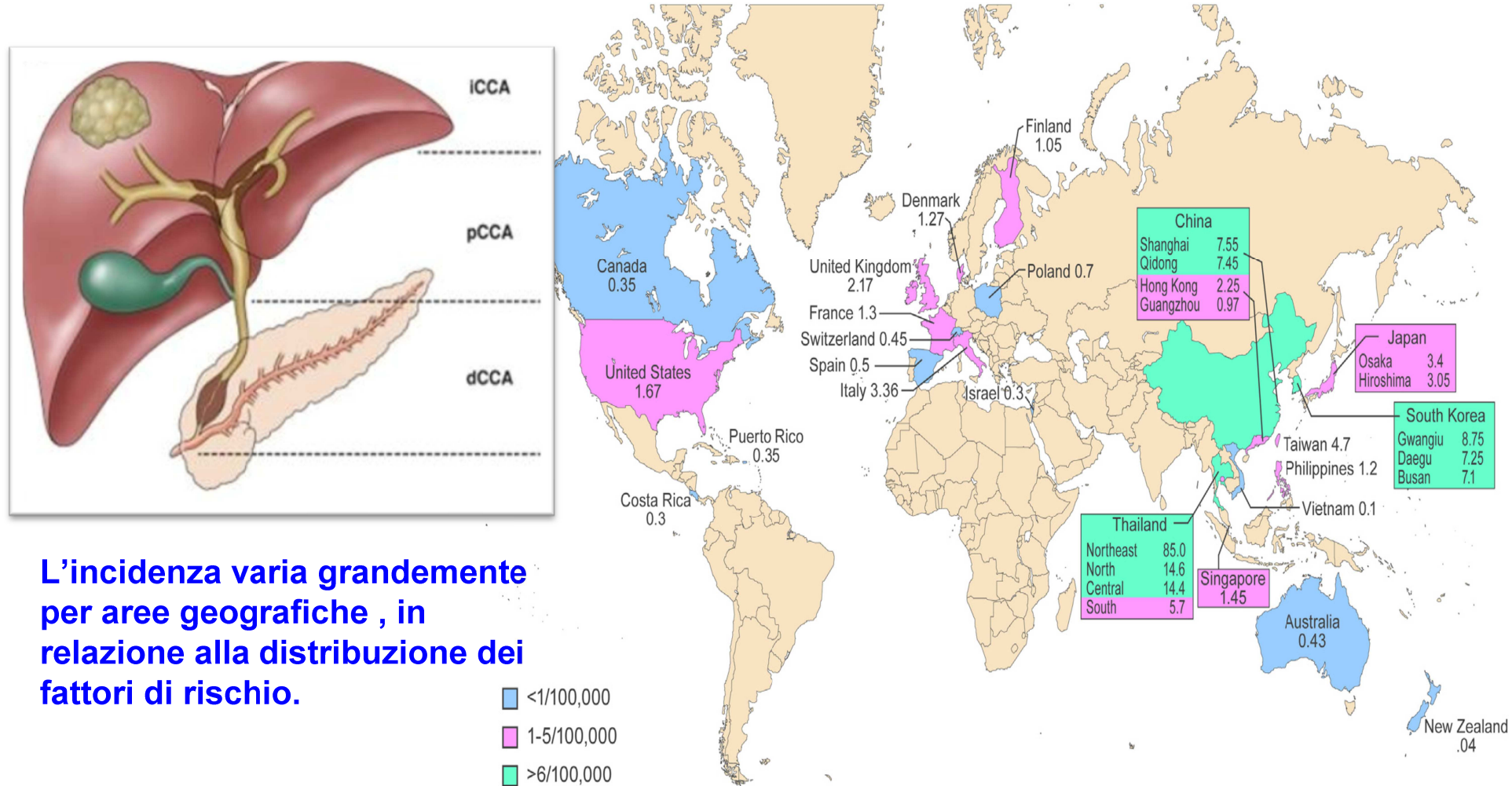
Lung cancer risk at low cumulative asbestos exposure: meta-regression of the exposure–response relationship

Sjoukje van der Bij · Hendrik Koffijberg · Virissa Lenters · Lützen Portengen · Karel G. M. Moons · Dick Heederik · Roel C. H. Vermeulen



Our results showed relative lung cancer risks for asbestos exposures of 4 and 40 f-y/ml to be between 1.013 and 1.027, and 1.13 and 1.30, respectively. Although we could

Epidemiologia del colangiocarcinoma



L'incidenza varia grandemente per aree geografiche, in relazione alla distribuzione dei fattori di rischio.

Bridgewater J et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol. (2014)

COLANGIOCARCINOMA (CC)

Malattia relativamente rara (rappresentano fino al 25% di tutti I tumori primitivi del fegato);

L'incidenza delle forma intraepatiche (ICC) è in progressivo aumento in tutto il mondo (ad eccezione della Danimarca)

I fattori di rischio accertati e supposti inducono il processo di carcinogenesi attraverso la via dell'infiammazione cronica e della colestasi

Oltre i 2/3 dei pazienti affetti non ha fattori di rischio noti !!

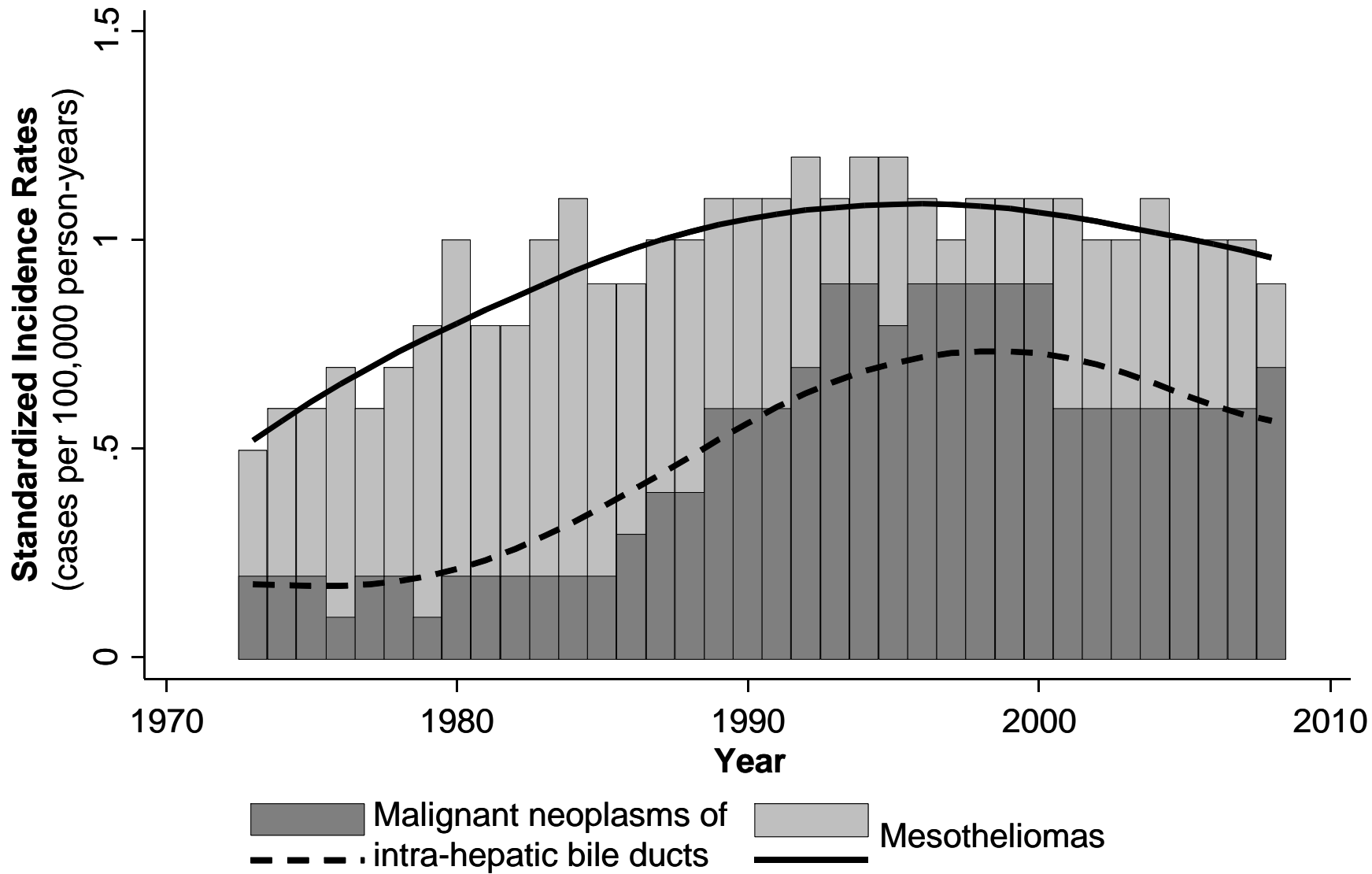
| Risk factor | ER for ICC | ER for ECC |
|------------------------------|-------------|------------------------|
| <i>O. Viverrini</i> | 5.0-27.09 | |
| <i>C.Sinensis</i> | 4.7-27.6 | |
| Bile-ducts cysts | 36.9 | 47.1 |
| Hepatolithiasis | 5.8-50.0 | - |
| PSC | 64.2 | 45.7 |
| Biliary cirrhosis | 19.8 | 11.8 |
| Alcohol consumption > 80 g/d | 5.9-6.6 | 3.6 |
| IBD | 2.0-4.67 | 1.7-2.8 |
| Choledocholithiasis | 4.0-23.9 | 34.0 |
| Cholangitis | 8.8-64.2 | 45.7 |
| Chronic pancreatitis | 5.9 | 9.3 |
| HBV | 0.8- 28.6 | 3.2 |
| HCV | 0.93-9.7 | 1.5-2.8 |
| Cirrhosis | 5.03-27.2 | 5.4 |
| Diabetes | 1.43-3.2 | 1.5 |
| Obesity /Nash | 1.7 | 1.1 |
| Smoking | 1.38-1.8 | |
| Asbestos | 4.81 | Not significant |

Established

Putative

Farioli & Brandi, Risk Factors for Cholangiocarcinoma. In "Cholangiocarcinoma!" Book, NOVA Publisher NY, 2015

Correlazioni epidemiologiche fra mesotelioma pleurico e colangiocarcinomi intraepatici (Dati USA-SEER)



Asbestos: a hidden player behind the cholangiocarcinoma increase? Findings from a case–control analysis

**Giovanni Brandi · Stefania Di Girolamo · Andrea Farioli ·
Francesco de Rosa · Stefania Curti · Antonio Daniele Pinna ·
Giorgio Ercolani · Francesco Saverio Violante ·
Guido Biasco · Stefano Mattioli**

Case-control analysis to explore the association between occupational exposure to asbestos and CC development

**155 pts (69 ICC and 86 ECC)
individually matched (ratio up to 1:4) by
calendar period of birth (5-years intervals),
sex and provenience to historical hospital
and populations controls**

Occupational exposure to asbestos was assessed considering lifetime prevalent job-titles

Separate conditional logistic regression models were conducted for ECC and ICC; estimates were adjusted for smoking status and socioeconomic class

A confirmatory analysis was conducted for cases from our city district to reduce referral bias

Asbestos: a hidden player behind the cholangiocarcinoma increase? Findings from a case–control analysis

Giovanni Brandi · Stefania Di Girolamo · Andrea Farioli ·
 Francesco de Rosa · Stefania Curti · Antonio Daniele Pinna ·
 Giorgio Ercolani · Francesco Saverio Violante ·
 Guido Biasco · Stefano Mattioli

| Exposure | ICC | Cases [n=41] | Controls [n=149] | Univariate Analysis | | | Multivariate Analysis | | |
|---|-----|-----------------|---------------------|---------------------|------------|-------|-----------------------|------------|-------|
| | | | | OR | 95%CI | P | OR | 95%CI | P |
| Occupational exposure to asbestos | | | | | | | | | |
| - Not exposed | | 28 | 132 | 1.00 | | | 1.00 | | |
| - Exposed | | 13 | 17 | 4.16 | 1.67-10.39 | 0.002 | 4.81 | 1.73-13.33 | 0.003 |
| Smoking status | | | | | | | | | |
| - Never smoker | | 20 | 78 | 1.00 | | | 1.00 | | |
| - Ever smoker | | 21 | 71 | 1.15 | 0.58-2.30 | 0.854 | 0.92 | 0.44-1.92 | 0.821 |
| Socio-economic status (NS-SEC) | | | | | | | | | |
| - Managerial and professional occupations | | 12 | 51 | 1.00 | | | 1.00 | | |
| - Intermediate occupations | | 10 | 34 | 1.30 | 0.52-3.25 | 0.582 | 0.71 | 0.25-2.06 | 0.533 |
| - Routine and manual occupations | | 19 | 64 | 1.31 | 0.55-3.08 | 0.543 | 0.91 | 0.36-2.25 | 0.830 |

Increased risk of ICC in workers exposed to asbestos (adjusted OR 4.81, 95%CI 1.73-13.33, p=0.003). No evidence of increased risk for ECC (adjusted OR 2.09, 95%CI 0.83-5.27, p=0.117)

Sensitivity analyses restricted to our city district produced confirmatory figures (adjusted OR of ICC 3.41; 95%CI 1.01-11.54, p=0.05; adjusted OR of ECC 1.37, 95%CI 0.40-4.67, p=0.61)

Caso controllo prospettico 112 casi /104 controlli : Dati preliminari

| Intraepatico | Casi | Controlli | Analisi univariata | | Analisi multivariata | |
|-----------------------------------|------|-----------|--------------------|-------------|----------------------|-------------|
| | | | OR | 95% CI | OR | 95% CI |
| Variabile esp. amianto | | | | | | |
| 0 improbabile | 6 | 40 | 1,00 | Ref | 1,00 | Ref |
| 1 ignota | 21 | 22 | 6,36 | 2,03-19,93 | 7,27 | 2,03-26,09 |
| 2 possibile di tutti i tipi | 13 | 17 | 5,10 | 1,53-16,95 | 5,67 | 1,38-23,23 |
| 3 ambientale certa/probabile | 3 | 1 | 20,00 | 1,32-303,30 | 39,94 | 2,45-652,34 |
| 4 familiare certa/probabile | 14 | 10 | 9,33 | 2,41-36,09 | 9,07 | 2,13-38,69 |
| 5 extralavorativa certa/probabile | 3 | 1 | 20,00 | 1,32-303,30 | 41,93 | 2,48-709,63 |
| 6 professionale certa/probabile | 14 | 13 | 7,18 | 2,02-25,52 | 14,17 | 3,35-60,00 |
| Infez. HBV | | | | | | |
| No | 64 | 101 | 1,00 | Ref | 1,00 | Ref |
| Sì | 10 | 3 | 5,26 | 1,35-20,48 | 5,76 | 1,17-28,35 |

DISEGNO DELLO STUDIO

ARRUOLAMENTO 45 PTS CON ICC ESPOSTI E NON ESPOSTI
ALL'AMIANTO IN ACCORDO AL QUESTIONARIO ReNaM

modificato

CAMPIONAMENTO: TESSUTO TUMORALE, TESSUTO SANO E SANGUE

GENETICA E EPIGENETICA

HiScanSQ Illumina



EXOME SEQUENCING

- mutazioni puntiformi

RNA SEQUENCING

- traslocazioni
- trascritti di fusione (*inserzioni, traslocazioni, delezioni, etc*)
- variazioni di espressione genica

INFINIUM METHYLATION ASSAY

- metilazione del DNA (*isole CpG*)

(Trieste)

VALUTAZIONE NUMERO DI FIBRE DI AMIANTO NEL TESSUTO TUMORALE e SANO (Torino)

Progetto finanziato Università'-Regione

 Regione Emilia-Romagna



centrointerdipartimentale
diricercasulcancro
giorgioprodu

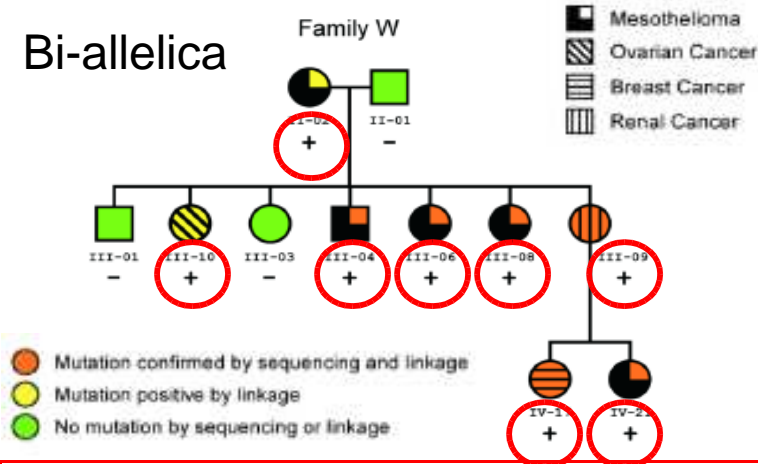
Mutazioni inattivanti di BAP-1 predispongono allo sviluppo di mesotelioma

MESOTELIOMA



Testa et al. Nature Genetics 2012

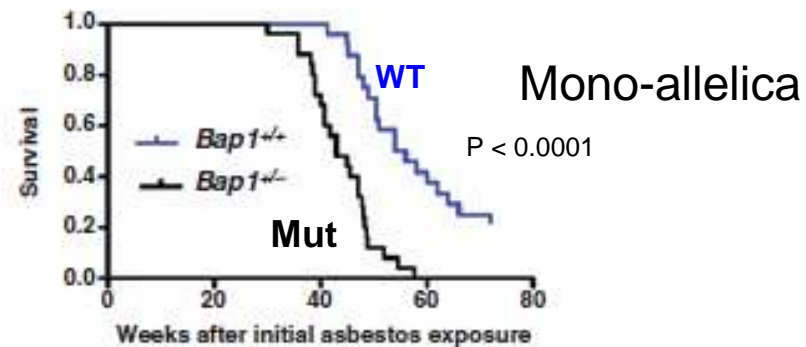
Bi-allelica



Mutazioni germinali inattivanti di BAP-1 si associano ad una sindrome ereditaria caratterizzata dallo sviluppo di mesotelioma e di altre neoplasie. Nei soggetti esposti all'amianto, il mesotelioma è la neoplasia predominante.

Mutazione BAP-1 germinale

Xu et al. Cancer Res 2014



I topi Bap1+/- esposti all'amianto hanno una maggiore suscettibilità a sviluppare mesotelioma ed una minore sopravvivenza rispetto ai topi Bap1 wild-type esposti all'amianto.

COLANGIOCARCINOMA

Chan-on et al. Nature Genetics 2013 Mutazione somatica (tumorale)

Jiao et al. Nature Genetics 2013

| Gene | Asian intrahepatic CCA | | | | Asian extrahepatic CCA | | | |
|------------------------------|---|---|---------------------------------|------------------|---|---|---------------------------------|------------------|
| | Non- <i>O. viverrini</i> CCA ^a Singapore ^f n = 27 | <i>O. viverrini</i> CCA ^b Thailand ^f n = 62 | Unadjusted P value ^c | FDR ^d | Non- <i>O. viverrini</i> CCA ^a Singapore ^e n = 14 | <i>O. viverrini</i> CCA ^b Thailand ^e n = 46 | Unadjusted P value ^c | FDR ^d |
| Newly identified <i>BAP1</i> | 22.2% (6) | 3.2% (2) | 0.009 | 0.029 | 0 | 2.2% (1) | 1.000 | 1.000 |

conclusioni

MEDICHE

1. Esposizione Amianto non solo mesotelioma
2. Cambiamento dei profili di esposizione
3. Problematica di fattori di rischio multipli per neoplasie ≠ da mesotelioma
4. Soggetti con genetica “prona” a mesotelioma (+ altre neoplasie)
5. Identificazione di eventuali biomarcatori genetici caratteristici di esposizione all'amianto:
 - *firma genetica di esposizione # valenza forense*
 - *potenziale attivazione di procedure di sorveglianza sanitaria in soggetti a rischio geneticamente o occupazionalmente predisposti*

CIVICHE

1. Azione di lobbying per ottenere una normativa nazionale che sia piu' stringente nel rendere operativa la rimozione dei manufatti di amianto.