

**SIPDTT**  
Società Italiana di Prevenzione,  
Diagnosi e Terapia dei Tumori

---

E. TRIGGIANI, G. SAMMARCO, G. LIGUORI  
D. CARRETTI, C. MALTONI

# **Recenti progressi nelle conoscenze e nel controllo dei tumori**

---

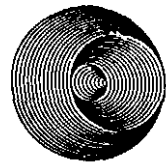
XVI CONGRESSO NAZIONALE  
DI ONCOLOGIA

Vibo Valentia, 30 settembre-3 ottobre 1990  
Presidente: E. TRIGGIANI

VOLUME I

**MONDUZZI EDITORE**

# La cancerogenesi da talco grezzo contaminato con amianto: primi risultati dei saggi sperimentali dell'Istituto di Oncologia di Bologna



F. MINARDI, F. BELPOGGI, A. FRANCH  
e C. MALTONI

*Istituto di Oncologia F. Addarii, Bologna*

## RIASSUNTO

Vengono esposti i risultati dei saggi di cancerogenicità a lungo termine di talco industriale contaminato con fibre asbestiformi. Il composto è stato saggiato su ratti Sprague-Dawley, mediante iniezione intraperitoneale una tantum di una dose di 25 mg. Questo talco è risultato mesoteliomatogeno. Due dei 4 mesoteliomi osservati, in parte o totalmente, mostravano differenziazione condro-osteoblastica.

## I. INTRODUZIONE

Il talco è un minerale presente in tutte le parti del mondo. La riserva mondiale di talco e dell'alluminio-silicato correlato, la pirofillite, è valutata in circa 1200 milioni di tonnellate, così suddivise a seconda dei continenti (in milioni di tonnellate): Africa 18, Nord America 580, Sud America 18, Asia e Oceania 362, ed Europa 172. Il talco minerale può presentare caratteristiche chimiche e fisiche variabili.

Il talco è un ossido di magnesio e di silicio, che ha la seguente formula molecolare:  $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ . La composizione chimica ideale è: 31,7% MgO, 63,5% SiO<sub>2</sub>, 4,8% H<sub>2</sub>O. Molti, se non tutti i tipi di talco sono triclini. Piccole quantità di alluminio e titanio possono sostituire il silicio, e frequentemente il ferro, il nickel, il manganese o il cromo possono sostituire in parte il magnesio. Il talco può contenere anche ossidi di calcio, di sodio e di potassio. Un talco con il magnesio sostituito quasi completamente dal ferro, presente nel Minnesota, viene chiamato minnesotaite. I talchi che contengono quantità importanti di nickel sono associati con corpi serpentinici fino allo 0,5% del loro peso.

Poichè il talco si forma per alterazione e metamorfosi di rocce, esso si trova associato con molti altri tipi di minerali: carbonati (quali la calcite, la dolomite, la magnesite), anfiboli (quali la tremolite e l'antofillite), minerali di serpentino (quali l'antigorite, e raramente il crisotilo e la lizardite), e altri, quali il quarzo, la mica, la clorite e la pirofillite.

Da quanto suddetto, le caratteristiche dei minerali del talco possono variare grandemente.

Il talco è uno dei minerali che trovano un maggior numero di usi nell'industria.

Il talco minerale, per i suoi usi diversi, viene macinato e sottoposto a tutta una varietà di trattamenti. Poichè i suoi usi dipendono dalle caratteristiche fisiche del minerale raffinato, i minerali del talco vengono spesso indicati a seconda delle loro caratteristiche fisiche, e usati in base alle loro caratteristiche funzionali.

Il talco è usato, in particolare, nelle seguenti industrie: industria ceramica, industria della carta, industria della plastica e della gomma, edilizia, e industria delle vernici e delle pitture in generale. Esso è inoltre usato nella produzione di cosmetici, e come eccipiente nei farmaci, nei dentifrici e nei saponi. Il talco infine può essere usato come diluente e vettore di pesticidi, nelle cere da pavimento, nei lucidi da scarpe, nei prodotti per stuccatura, e come componente tessile, assorbitore di olio, e lubrificante. Esso è stato anche impiegato in medicina per pleurodesi.

Dal punto di vista sanitario, il talco può avere effetti patologici, in quanto tale (in relazione anche alle sue caratteristiche fisiche), o per i contaminanti che di volta in volta contiene. Fra questi contaminanti particolare interesse riveste l'amianto, nelle sue varie forme minerali che possono essere presenti, dati i suoi ben noti effetti patologici.

Sono potenzialmente esposti a talco, dei vari tipi, i minatori, i macinatori, quanti preparano il talco per uso industriale o per consumo, quanti uti-

lizzano il talco a scopo industriale, ed i consumatori di talco e di prodotti che lo contengono.

Per quanto riguarda i possibili effetti cancerogeni del talco, esistono due gruppi di studi: sperimentali ed epidemiologici.

Dal punto di vista sperimentale vari tipi di talco sono stati saggiati per via orale, per inalazione, per istillazione intratracheale, per iniezione sottocutanea, intraperitoneale ed intrapleurica, in vari roditori da laboratorio. I dati disponibili sono esposti nella tabella 1. I risultati sono negativi (nella quasi totalità) o dubbi (borderline). Va però precisato che la maggior parte degli studi sperimentali è da considerarsi inadeguata.

Gli studi epidemiologici comprendono resoconti di singoli casi o di serie di casi, e veri e propri studi epidemiologici.

Per quanto riguarda i primi, la letteratura scientifica riferisce: 1) un caso di adenocarcinoma del polmone due anni dopo pleurodesi con talco (Jackson e Bennett, 1969); 2) l'insorgenza di un mesotelioma pleurico in seguito ad esposizione professionale (Chahinian et al., 1982; Barz e Beck, 1983; Barnes e Rogers, 1984) (in questi casi, tuttavia, o vi era evidenza di esposizione ad asbesto, o non vi erano dati sufficienti per valutare se una tale esposizione si fosse verificata); e 3) 4 casi di mesoteliomi associati ad esposizione correlata alla estrazione di talco (che conteneva alti livelli di tremolite).

Gli studi epidemiologici si riferiscono essenzialmente a gruppi esposti professionalmente; solo uno riguarda l'esposizione a talco per uso cosmetico.

I risultati degli studi su gruppi professionali possono essere così riassunti. Un'indagine di mortalità proporzionale in minatori e macinatori di talco contenente antofillite e tremolite ha dimostrato un eccesso di cancro polmonare ed evidenziato un caso di mesotelioma peritoneale (Kleinfeld, Messite e Zaki, 1974). Uno studio di coorte condotto su lavoratori, impiegati nell'estrazione e macinatura di talco, contenente tremolite, antofillite e crisotilo, ha messo in evidenza un eccesso significativo di mortalità per cancro polmonare e per malattie respiratorie non maligne (Brown, Dement e Wagoner, 1979; Dement et al., 1980; Stille e Tabershaw, 1982). Uno studio di mortalità per coorte di minatori e macinatori di minerali di talco ha dimostrato un aumento di tumori delle vie respiratorie nei minatori, ma non nei macinatori (il ruolo del radon a determinare tale aumento non può essere escluso) (Selevan et al., 1979). Altri studi presentano dei limiti metodologici che ne rendono difficile l'interpretazione (Rubino et al., 1976; Katsnelson e

Tabella 1. Saggi sperimentali di cancerogenicità a lungo termine del talco (di diversi tipi), riportati in letteratura

(prima parte)

Via di somministrazione	Caratteristiche del talco	Risposta neoplastica			Riferimenti bibliografici
		Tumori	Entità (1)		
			Ratto	Topo	
Orale	NS (2)	-	-		Gibel et al., 1976
	"Italiano" (3)	-	-		Wagner et al., 1977
Inalazione	"Italiano" (3)	-	-		Wagner et al., 1977
	"Talc baby powder" (4)	-		-	Wehner, Stuart e Sanders, 1979
Istillazione intratracheale	"USP" (5)	-		-	Stenback e Rowland, 1978
Iniezione sottocutanea	NS (2)	-		-	Neukomm e De Trey, 1961
	"USP" (5)	-		-	Bischroff e Bryson, 1976
Iniezione intraperitoneale	"Granulare"	Mesoteliomi	(+)		Pott, Friedrichs e Huth, 1976
	"USP" (5)	-	-	-	Bischoff e Bryson, 1976
	NS (2)	? (6)		? (6)	Ozesmi et al., 1985

Tabella 1. Saggi sperimentali di cancerogenicità a lungo termine del talco (di diversi tipi), riportati in letteratura

(seconda parte)

Via di somministrazione	Caratteristiche del talco	Risposta neoplastica			Riferimenti bibliografici
		Tumori	Entità (1)		
			Ratto	Topo	
Iniezione/impianto intrapleurico	"USP" (5)	Adenoca.e linfomi del polmone	-	(+)	Bischoff e Bryson, 1976
	"Italiano" (3)	-	-	-	Wagner et al., 1977
	NS (2) (7)	"Sarcomi" pleurici	(+)	(8)	Stanton et al., 1981

(1) Entità della risposta: -: negativa; (+): borderline; +: debolmente positiva; ++: chiaramente positiva; +++: marcatamente positiva.

(2) NS = non specificato.

(3) Dimensione media delle particelle: 25 micron; 92% talco, 3% clorite, 1% minerali carbonati; 0,5-1% quarzo.

(4) 95% p/p di talco lamellare con tracce di magnesite, dolomite, clorite e rutilo.

(5) USP = United States Pharmacopeia (93% sotto i 25 micron).

(6) Risultati non interpretabili.

(7) 7 campioni.

(8) Con 4 dei 7 campioni.

Mokronosova, 1979; Léophonte et al., 1983).

Per quanto riguarda l'esposizione a talco per uso cosmetico, uno studio caso-controllo indicherebbe circa un raddoppiamento del rischio di cancro ovarico nelle donne in seguito ad impiego perineale di talco (Cramer et al., 1982).

E' stato suggerito, ma a questo proposito mancano indagini epidemiologiche precise, che la pratica di brillare riso con talco, che può essere contaminato con asbesto, può avere un ruolo casuale nell'alta incidenza del cancro gastrico in Giappone (Merliss, 1971 a,b; Blejér e Arlon, 1973; Matsudo, Hodgkin e Tanaka, 1974).

Nell'insieme i dati sulla cancerogenicità del talco sono insufficienti a definire e a quantificare il potenziale cancerogeno di questo minerale, nei suoi vari tipi, originali e commerciali.

Per questa ragione abbiamo intrapreso da anni una serie di studi su vari tipi di talco, la cui biofase è recentemente terminata. Abbiamo saggiato in questi studi talco contaminato da fibre asbestiformi e talco "puro".

Diamo qui i dati che riguardano il talco contenente fibre. Questo talco è dello stesso tipo di quello usato per molti anni in una fabbrica di carta per sigarette, ove sono stati riscontrati due casi di mesotelioma pleurico accertati e un caso diagnosticato in altra sede come "sarcoma pleurico", tutti in donne. Va precisato che nella stessa fabbrica venivano cardate stoffe di recupero, sempre per la produzione della carta. Riferiamo questa ultima circostanza perchè casi di mesotelioma sono stati descritti in operai dell'industria tessile addetti al riciclaggio di stoffe usate, contenenti amianto.

## II. MATERIALI, METODI E PIANO SPERIMENTALE

I dati relativi alle condizioni sperimentali (animali, trattamento, durata della biofase e conduzione dell'esperimento) sono esposti nelle tabelle 2 e 3.

## III. RISULTATI

I risultati degli esperimenti sono riferiti nella tabella 3. Da questi dati emerge che il talco contenente fibre asbestiformi è mesoteliomatogeno, anche se in misura minore rispetto all'amianto, e ad altre fibre quali quelle di ceramica, da noi saggiate nelle stesse condizioni sperimentali (Minardi et al., 1990; Maltoni e Minardi, dati in corso di pubblicazione).

Tabella 2. Saggi sperimentali di cancerogenicità a lungo termine del talco contaminato con amianto, condotti presso i Laboratori di Bentivoglio (BT), dell'Istituto di Oncologia di Bologna

CONDIZIONI SPERIMENTALI

---

Animali	: ratti Sprague-Dawley, maschi (M) e femmine (F), di 8 settimane di età all'inizio dell'esperimento
Trattamento	: iniezione intraperitoneale di 25 mg del composto in 1 cc di H <sub>2</sub> O, o di 1 cc di H <sub>2</sub> O (controlli), una tantum
Durata della biofase	: fino a morte spontanea
Numero di animali per gruppo	: 40 (20 M, 20 F)
Numero totale di animali	: 80
Conduzione dell'esperimento	: i ratti sono stati controllati e pesati periodicamente. Di tutti i ratti è stata eseguita autopsia completa e sono stati prelevati e sottoposti ad esame istopatologico: tessuti e/o tumori nel punto d'iniezione, encefalo, timo, polmone, fegato, milza, pancreas, reni, surreni, stomaco, utero, gonadi, linfonodi mediastinici, sottocutanei e mesenterici, ed altri tessuti ed organi con eventuali alterazioni patologiche.

---



Tabella 3. Saggi sperimentali di cancerogenicità a lungo termine del talco contaminato con amianto, condotti presso i Laboratori di Bentivoglio (BT), dell'Istituto di Oncologia di Bologna

RISULTATI						
Gruppo	Dose (mg)	Animali		Risposta neoplastica (mesoteliomi)		
		Sesso	N.	N.	%	Latenza (sett.)
I	25	M	20	2	10,0	101,0
		F	20	2	10,0	135,0
		M+F	40	4	10,0	118,0
II	0	M	20	0	-	-
		F	20	0	-	-
		M+F	40	0	-	-

Tutti i 4 mesoteliomi osservati sono insorti nella cavità peritoneale. Tre di essi erano chiaramente evidenti all'esame necroscopico, e il quarto si era manifestato come ispessimento sospetto del peritoneo. Tutti i mesoteliomi interessavano varie aree della cavità peritoneale.

All'esame istologico i mesoteliomi presentano: 2 un aspetto fuso-cellulare (fig. 1, 2), 1 un aspetto fuso-cellulare con aree di differenziazione condro-osteoblastica (fig. 3), e 1 appare essenzialmente differenziato in senso condro-osteoblastico (fig. 4-6).

Nel peritoneo di 8 (20%) degli animali del gruppo trattato sono state riscontrate reazioni granulomatose, con numerose cellule da corpo estraneo (fig. 7, 8).

#### IV. CONCLUSIONI

I risultati ottenuti e qui presentati indicano chiaramente che il talco contenente fibre asbestiformi è cancerogeno, e, nelle condizioni sperimentali studiate, specificatamente mesoteliomatogeno.

Data la diffusione del talco, anche di tipi contaminati con fibre, riteniamo che vadano intrapresi ulteriori studi epidemiologici, e messe in atto adeguate misure di protezione, con riferimento particolare ai gruppi lavorativi esposti.

E' interessante, da un punto di vista patologi-

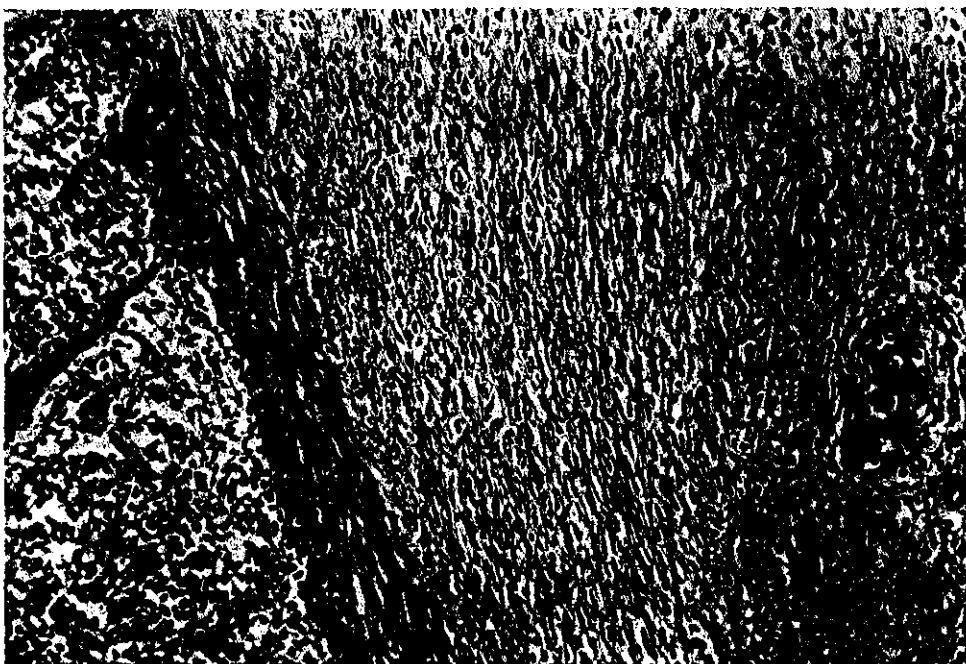


Fig. 1. Mesotelioma peritoneale di aspetto fuso-cellulare (milza). E.-E. X 200.

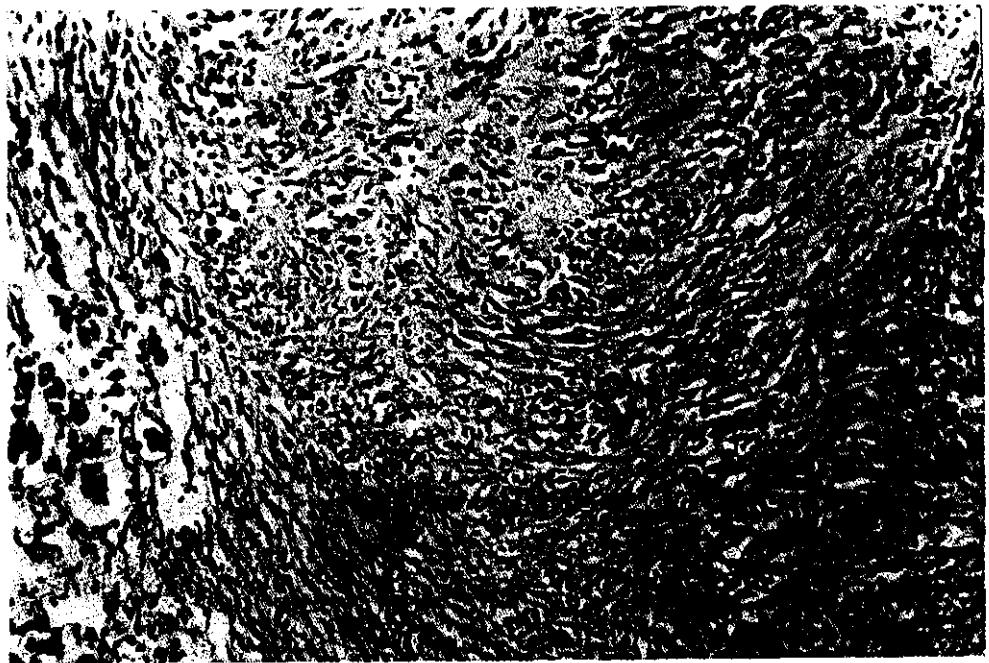


Fig. 2. Mesotelioma peritoneale di aspetto fuso-cellulare (pancreas). E.-E. X 200.

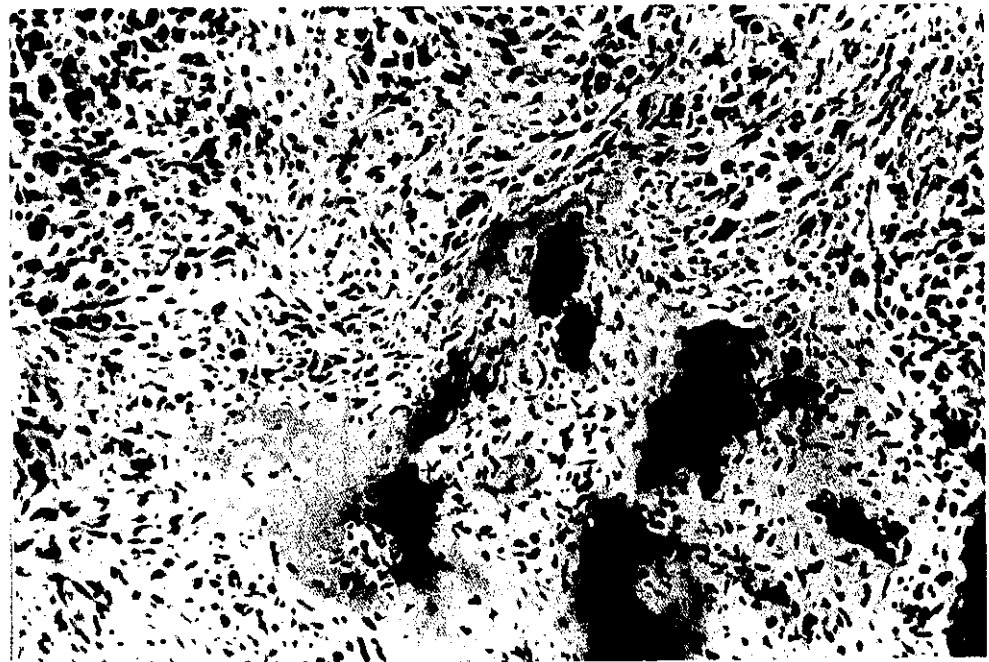


Fig. 3. Mesotelioma peritoneale di aspetto fuso-cellulare con differenziazione condro-osteoblastica. E.-E. X 200.

co, che due dei 4 mesoteliomi osservati presentano, in parte o totalmente, una differenziazione condro-osteoblastica. Questa osservazione avvalorava l'ipotesi che il mesotelioma abbia potenzialità differenziative multiple, che la classificazione



Fig. 4. Mesotelioma peritoneale a differenziazione condro-osteoblastica (diaframma). E.-E. X 20.



Fig. 5. Mesotelioma peritoneale a differenziazione condro-osteoblastica (diaframma) (stesso caso della figura precedente). E.-E. X 200.

adottata dal PANEL Italiano dei Mesoteliomi (della Società Italiana di Prevenzione, Diagnosi e Terapia dei Tumori), la quale comprende anche le forme mesenchimomorfe, e fra queste la forma condroblastica e la forma osteoblastica (Donna, 1985).



Fig. 6. Mesotelioma peritoneale a differenziazione condro-osteoblastica (diaframma) (stesso caso della figura precedente). E.-E. X 200.



Fig. 7. Granuloma peritoneale. E.-E. X 80.

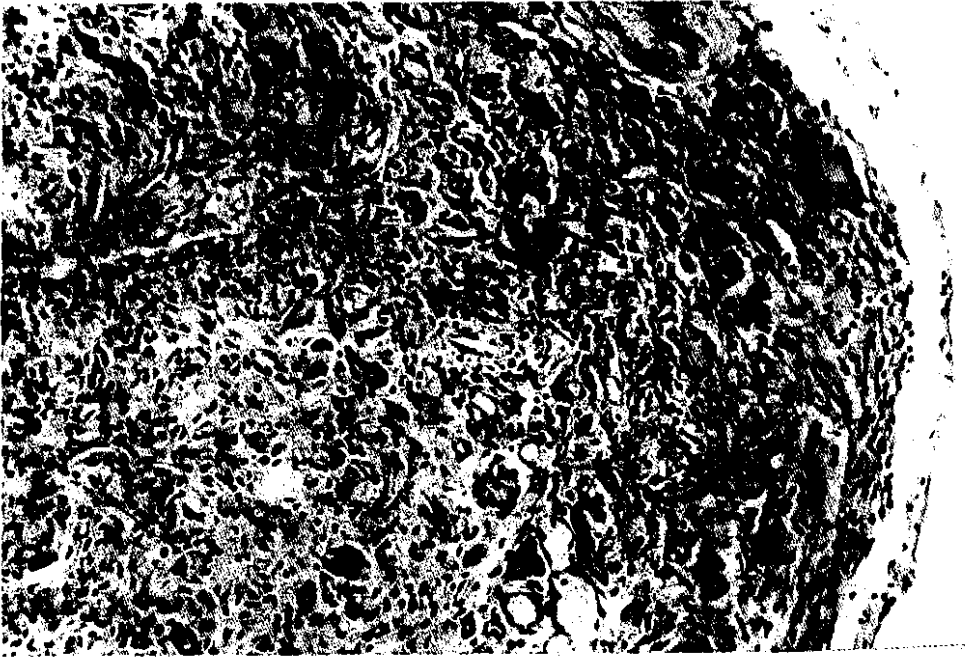


Fig. 8. Particolare della figura precedente: notare le cellule giganti. E.-E. X 200.

#### BIBLIOGRAFIA

- BISCHOFF F., and BRYSON G.: Talc at the rodent intrathoracic, intraperitoneal, and subcutaneous sites (Abstract No. 1). Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 17, 1, 1976.
- BARNES R., and ROGERS A.J.: Unexpected occupational exposure to asbestos. Med. J. Austr., 140, 488-490, 1984.
- BARZ H., and BECK B.: Pleural mesotheliomas, asbestosis and silicosis after long-term exposure to talc. Z. Erkrank. Atm. Org., 160, 167-172, 1983.
- BLEJER J.P., and ARLON R.: Talc: a possible occupational and environmental carcinogen. J. Occup. Med., 15, 92-97, 1973.
- BROWN D.P., DEMENT J.M., and WAGONER J.K.: Mortality pattern among miners and millers occupationally exposed to asbestiform talc. In: J.M. Dement, R. Lehmen, eds., Dust and Disease, pp. 317-324, Park Forest South, IL, Pathotox, 1979.
- CHAHINIAN A.P., PAJAK T.F., HOLLAND J.F., NORTON L., AMBINDER R.M., and MANDEL E.M.: Diffuse malignant mesothelioma. Prospective evaluation of 69 patients. Ann. Intern. Med., 96, 746-755, 1982.
- CRAMER D.W., WELCH W.R., SCULLY R.E. and WOSCIECHOWSKI

C.A.: Ovarian cancer and talc. A case-control study. *Cancer*, 50, 372-376, 1982.

DONNA A.: Anatomia patologica microscopica. In: *Il Mesotelioma Maligno*, Panel Nazionale dei Mesoteliomi, 1985.

DEMENT J.M., ZUMWALDE R.D., GAMBLE J.F., FELLNER W., DEMEO M.J., BROWN D.P., and WAGONER J.K.: Occupational Exposure to talc containing asbestos (DHEW (NIOSH) Publ. No. 80-115), Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health, 1980.

GIBEL W., LOHS K., HORN K.-H., WILDNER G.P., and HOFFMANN F.: Experimental study of the carcinogenic activity of asbestos fibres. *Arch. Geschwulstforsch.*, 46, 437-442, 1976.

JACKSON J.W., and BENNET M.H.: Chest wall tumour following iodized talc pleurodesis. *Thorax*, 28, 788-793, 1969.

KATSNELSON B.A., and MOKRONOSOVA K.A.: Non-fibrous mineral dusts and malignant tumors. An epidemiological study of mortality. *J. Occup. Med.*, 21, 15-20, 1979.

KLEINFELD M., MESSITE J., and ZAKI M.H.: Mortality experiences among talc workers: a follow-up study. *J. Occup. Med.*, 16, 345-349, 1974.

LEOPHONTE P., BASSETT M.F., PINCEMIN J., LOUIS A., PERNET P., and DELAUDE A.: Mortality of talc workers in France. Retrospective epidemiological study. *Rev. Fr. Mal., Respir.*, 11, 489-490, 1983.

MATSUDO H., HODGKIN N.M., and TANAKA A.: Japanese gastric cancer. Potentially carcinogenic silicates (talc) from rice. *Arch. Pathol.*, 97, 366-368, 1974.

MERLISS R.R.: Talc-treated rice and Japanese stomach cancer. *Science*, 173, 1141-1142, 1971 a.

MERLISS R.R.: Talc and asbestos contaminant of rice. *JAMA*, 216, 2144, 1971 b.

MINARDI F., BELPOGGI F., CORTESI L., e MALTONI C.: La cancerogenesi da fibre di ceramica ("Fiberfrax"): primi risultati dei saggi sperimentali dell'Istituto di Oncologia di Bologna. 1990, in questo volume.

NEUKOMM S., and DE TREY M.: Study of possible carcinogenic and/or co-carcinogenic brightening agents. *Med. Exp.*, 4, 298-306, 1961.

- OZESMI M., PATIROGLU T.E., HILLERDAL G., and OZESMI C.: Peritoneal mesothelioma and malignant lymphoma in mice caused by fibrous zeolite. *Brit. J. Ind. Med.*, 42, 746-749, 1985.
- POTT F., FRIEDRICHS K.-H., and HUTH F.: Results of animal experiments on the carcinogenic effect of fibrous dusts and their interpretation with regard to carcinogenesis in humans. *Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B*, 162, 467-505, 1976.
- RUBINO G.F., SCANSETTI G., PIOLATTO G., and ROMANO C.A.: Mortality study of talc miners and millers. *J. Occup. Med.*, 18, 186-193, 1976.
- SELEVAN S.G., DEMENT J.M., WAGONER J.K., and FROINES J.R.: Mortality patterns among miners and millers of non-asbestiform talc: preliminary report. In: R. Lemen, and J.M. Dement, eds., *Dust and Diseases*, Park Forest South, IL, Pathotox, 379-388, 1979.
- STANTON M.F., LAYARD M., TEGERIS A., MILLER E., MAY M., MORGAN E., and SMITH A.: Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestos and other fibrous minerals. *J. Nat. Cancer Inst.*, 67, 965-975, 1981.
- STENBACK F., and ROWLAND J.: Role of talc and benzo(a)pyrene in respiratory tumor formation. An experimental study. *Scand. J. Respir. Dis.*, 59, 130-140, 1978.
- STILLE W.T., and TABERSHAW I.R.: The mortality experience of upstate New York talc workers. *J. Occup. Med.*, 24, 480-484, 1982.
- WAGNER J.C., BERRY G., COOKE T.J., HILL R.J., POOLEY F.D., and SKIDMORE J.W.: Animal experiments with talc. In: W.M. Walton and B. McGovern, eds., *Inhaled Particles, Vol. IV, Part 2*, Oxford, Pergamon Press, 647-654, 1977.
- WEHNER A.P., STUART B.O., and SANDERS C.L.: Inhalation studies with Syrian golden hamsters. *Prog. Exp. Tumor Res.*, 24, 177-198, 1979.



10