

Università degli Studi di Milano

DOTTORATO DI RICERCA IN

Medicina del Lavoro e Igiene Industriale

XXIII Ciclo

COORDINATORE Prof. Giovanni Costa

PROGETTO DI RICERCA

“La ricerca sistematica dei tumori professionali: attivazione e primi risultati del Registro Tumori dei Seni Nasali e Paranasali della Lombardia”

Settore Scientifico Disciplinare MED/01 - MED/42 - MED/44

Dottorando
Dott. Lorenzo Bordini

Tutore
Prof. Angela Pesatori

1. INTRODUZIONE

Negli ultimi anni è cresciuta l'attenzione nei confronti delle patologie professionali da rischi emergenti, non necessariamente legate a rischi nuovi, accanto alle patologie professionali da rischi noti, prevalentemente in diminuzione. Tra queste patologie emergenti si segnalano i tumori da esposizione a cancerogeni professionali. Il recente studio multicentrico europeo CAREX (23, 24) stima che i lavoratori potenzialmente esposti in Italia a sostanze cancerogene siano pari al 24% degli occupati.

I tumori in Lombardia rappresentano la seconda causa di morte dopo le malattie del sistema cardiovascolare. I pazienti affetti da tumore sono circa 250.000. E' stato stimato che una percentuale compresa tra il 2 e l'8% dei tumori sia attribuibile a lavorazioni che prevedono l'esposizione a sostanze cancerogene. A fronte di questi dati risultano verosimilmente sottotificati i casi di tumore professionale. Con riferimento alla Lombardia, applicando la stima di Doll e Peto, i decessi per tumore professionali dovrebbero essere circa 1.100/anno, a fronte di un numero di casi denunciati pari, mediamente, a circa 100/anno (21, 22).

Le ragioni della suddetta sottotifica è da ricercare in alcuni problemi oggettivi, tra cui la difficoltà di stabilire un nesso etiologico con l'attività lavorativa, dovuta alla lunga latenza tra l'esposizione e la comparsa della malattia e la limitata conoscenza, da parte delle strutture di cura, dei rischi oncogeni in campo professionale.

Deve essere pertanto alto l'interesse per quei processi lavorativi in cui vi è presenza di sostanze che possono contribuire all'aumento del rischio di sviluppare neoplasie.

In questo contesto i tumori dei seni nasali e paranasali sono considerate neoplasie rare e ad alta frazione eziologica professionale. Proprio per tale motivo ben si prestano ad una azione di sorveglianza sistematica attraverso l'attivazione di uno specifico registro di patologia. A livello nazionale esiste il Registro di questi tumori presso l'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL) che si avvale, per il suo funzionamento, dei Centri Operativi Regionali (COR). In Lombardia il COR è stato di recente attivato presso la Clinica del Lavoro di Milano, con Deliberazione N. VII/18344 del 23.7.2004, proprio allo scopo di rendere sistematica tale sorveglianza e supportare quindi nel modo più adeguato sia la ricerca scientifica nel campo che le azioni di prevenzione e tutela sanitaria e medico legale nei settori lavorativi a maggior rischio, tra cui quello della lavorazione del legno.

2. BACKGROUND

I tumori maligni del naso e dei seni paranasali costituiscono l'1% circa di tutte le neoplasie maligne. I tumori maligni naso-sinusali (TuNS) comprendono le neoplasie delle cavità nasali, dei seni mascellare, sfenoidale, etmoidale ed accessori, e vengono codificati rispettivamente con i codici 160 secondo la IX e C30-C31 secondo la X revisione dell'ICD.

La maggior parte delle neoplasie derivano dall'epitelio di rivestimento. Si tratta prevalentemente di carcinomi dell'epitelio pavimentoso (corneificante o non corneificante), carcinomi anaplastici, papillomi maligni, papillomi invertiti, adenocarcinomi, epitelomi a cellule cilindriche. Più rari sono i tumori di derivazione connettivale, cartilaginea ed ossea: sarcomi, angiosarcomi, condrosarcomi, osteosarcomi e emangiopericitomi.

Sono invece rarissimi i meningiomi, i neuro-estesio-epitelomi (derivati dalla mucosa olfattiva), i linfomi e i melanomi.

I sintomi e i segni correlati alla evoluzione di tali neoplasie sono in rapporto con la zona di insorgenza (Tabella 1).

La sintomatologia più comune è sovrapponibile a quella di una sinusite purulenta cronica con sintomi legati al seno interessato, le epistassi sono tuttavia più frequenti e più abbondanti che nel caso delle forme solo su base flogistica. Non di rado l'epistassi può costituire il primo sintomo.

In altri casi l'interessamento diretto di tronchi nervosi da parte del tumore può dare luogo a fenomeni nevralgici o ad ipoestesia/disestesia cutanea nel territorio di distribuzione dei nervi interessati dalla neoplasia.

L'ostruzione nasale unilaterale e progressiva, quasi sempre accompagnata da epistassi e da rinopiorrea, costituisce il sintomo più importante della fase iniziale delle neoplasie insorte nelle cavità nasali.

Ogni neoplasia maligna nasale o sinusale ha tendenza, nel suo ulteriore decorso, ad invadere le strutture anatomiche circostanti e la sintomatologia può quindi dipendere dalle varie modalità di propagazione. Potranno così coesistere sintomi a carico dell'orbita (edema delle parti molli con spostamento del bulbo oculare, paralisi oculare, disturbi visivi), del cranio (cefalea e paralisi multiple dei nervi cranici) e del massiccio facciale e della arcata dentaria superiore (nevralgia della II branca del trigemino, deformità estetica della regione canina o nella regione degli zigomi, progressiva caduta dei denti).

Tabella 1. Principali segni e sintomi correlati allo sviluppo ed alla topografia dei TuNS

Seno	Sintomi	Segni
Mascellare	Sinusopatia cronica Ostruzione nasale monolaterale Algie orbitarie/diplopia Odontalgia Parestesie facciali	Tumefazioni guance Tumefazioni periorbitali Esoftalmo Perdita elementi dentali
Etmoide	Algie facciali Ostruzione nasale monolaterale Algie orbitarie/diplopia	Rinorrea/Epistassi Anosmia Tumefazioni periorbitali Esoftalmo Epifora
Frontale	Cefalea sovraorbitaria Diplopia Confusione mentale	Rinorrea Tumefazioni periorbitali Convulsioni
Sfenoide	Cefalea occipitale Algie retroorbitarie Algie arcate dentali superiori Ostruzione coanale Diplopia	Epistassi Oftalmoplegia Esoftalmo Cecità

2.1 Epidemiologia dei tumori naso-sinusali

In Italia i tumori maligni naso-sinusali colpiscono oltre 300 nuovi soggetti ogni anno determinando un'incidenza variabile, sulla base delle stime prodotte dai Registri Tumori italiani (1998-2002), tra 0,4 e 2,0 per 100.000 abitanti nei maschi e tra 0,1 e 0,5 nelle femmine (1).

In Tabella 2 sono riportati i casi incidenti di tumori dei seni naso-sinusali e i tassi standardizzati per età nei diversi registri italiani nel periodo 1998-2002. Osservando il pool delle regioni risulta

evidente la differenza tra i due sessi con 336 casi incidenti nei maschi (70.4%) e 141 nelle femmine (29.5%).

Il maggior numero di casi incidenti si riscontra in Toscana (FI-PO 98-02) per i maschi e in Friuli Venezia-Giulia (F.V.G. 98-02) per le femmine (Tabella 2). I tassi più elevati riguardano invece l'area di Biella, l'Alto Adige, Macerata e Parma.

Tali differenze se da un lato sono giustificabili con l'esiguità di casi registrati nel quinquennio di osservazione dall'altro trovano spiegazione nella maggiore concentrazione in tali aree di realtà produttive del settore legno-cuoio, settori noti per il rischio oncogeno specifico per il distretto nasosinusale.

Tabella 2: N° di casi incidenti, tassi di incidenza per 100,000 per anno (standardizzati sulla popolazione europea)

Tumori cavità nasali C30-C31 (X ICD)	INCIDENZA (n° casi)		TASSI ST. INCIDENZA (x 100,000; x anno; st. pop. Europea)	
	MASCHI	FEMMINE	MASCHI	FEMMINE
Alto Adige 98-02	22	4	1,8	0,3
Biella 98-02	13	1	2,0	0,2
Ferrara 98-02	11	6	0,8	0,4
FI- PO 98-02	44	6	1,2	0,1
F. V. G. 98-02	36	23	1,0	0,4
Genova 98-00	10	8	0,7	0,3
Macerata 98-99	5	2	1,4	0,4
Modena 98-02	17	4	0,8	0,2
Napoli 98-01	4	3	0,5	0,3
Parma 98-02	18	7	1,5	0,2
Ragusa 98-00	5	1	0,9	0,2
R. Emilia 98-02	5	5	0,4	0,3
Romagna 98-02	29	16	0,8	0,4
Salerno 98-01	17	8	0,7	0,3
Sassari 98-02	9	4	0,8	0,2
Torino 98-01	17	7	0,8	0,2
Trento 98-00	9	3	1,0	0,2
Umbria 98-02	32	15	1,2	0,4
Varese 1998	5	3	1,1	0,5
Veneto 98-99	28	15	1,2	0,5
POOL	336	141	1,0	0,3

In Tabella 3 sono riportati i tassi mortalità che variano da 0,5 a 0,1 nei maschi. La maggior parte dei tassi nelle femmine sono compresi tra 0,1-0,3 con l'unica eccezione di Biella (0,5).

Anche in questo caso è verosimile attribuire tale maggior frequenza di casi alla particolare distribuzione nel territorio del comune di Biella di numerose aziende specializzate nella lavorazione del legno (soprattutto produzione di mobili) e del settore calzaturiero.

Tabella 3: N° di decessi, tassi di mortalità per 100,000 per anno (standardizzati sulla popolazione europea)

Cavità nasali C30-C31 (X ICD)	MORTALITA' (n° casi)		TASSI ST. MORTALITA' (x 100,000; x anno; st. pop. Europea)	
	MASCHI	FEMMINE	MASCHI	FEMMINE
Alto Adige 98-02	5	3	0,4	0,2
Biella 98-02	2	3	0,3	0,5
Ferrara 98-02	2	2	0,1	0,1
FI- PO 98-02	14	3	0,3	0,1
F. V. G. 98-02	7	7	0,2	0,1
Genova 98-00	3	4	0,2	0,2
Macerata 98-99	2	0	0,5	0,0
Modena 98-02	7	4	0,3	0,1
Napoli 98-01	-	-	-	-
Parma 98-02	7	3	0,4	0,1
Ragusa 98-00	1	0	0,1	0,0
R. Emilia 98-02	0	1	0,0	0,0
Romagna 98-02	9	3	0,2	0,1
Salerno 98-01	2	4	0,1	0,1
Sassari 98-02	0	1	0,0	0,0
Torino 98-01	7	3	0,3	0,1
Trento 98-00	2	4	0,3	0,3
Umbria 98-02	4	3	0,1	0,1
Varese 1998	2	0	0,4	0,0
Veneto 98-99	7	5	0,3	0,1
POOL	83	53	0,2	0,1

La Tabella 4 (Rapporto AIRT, 2006) riporta i valori del rapporto mortalità/incidenza per i vari registri, con valori più elevati in quello di Modena per i maschi (41.2) e di Biella per le femmine (300.0).

Tabella 4. Rapporto fra il numero di decessi e il numero di casi incidenti (M/I)

Cavità nasali C30-C31 (X ICD)	Rapporto Mortalità/Incidenza (M/I)	
	MASCHI	FEMMINE
Alto Adige 98-02	22,7	75,0
Biella 98-02	15,4	300,0
Ferrara 98-02	18,2	33,3
FI- PO 98-02	31,8	50,0
F. V. G. 98-02	19,4	30,4
Genova 98-00	30,0	50,0
Macerata 98-99	40,0	-
Modena 98-02	41,2	100,0
Napoli 98-01	-	-
Parma 98-02	38,9	42,9
Ragusa 98-00	20,0	-
R. Emilia 98-02	-	20,0
Romagna 98-02	31,0	18,8
Salerno 98-01	11,8	50,0
Sassari 98-02	-	25,0
Torino 98-01	41,2	42,9
Trento 98-00	22,2	133,3
Umbria 98-02	12,5	20,0
Varese 1998	40,0	-
Veneto 98-99	25,0	33,3
POOL	24,7	37,6

Anche in questo caso gli scostamenti registrati nei rilevamenti di tali registri sono da attribuire all'esiguità degli eventi registrati: a Biella 1 solo caso incidente nel periodo considerato vs 3 decessi; 17 casi incidenti vs 7 decessi in quello di Modena (valori in quest'ultimo caso, sempre nell'esiguità numerica del fenomeno, in linea con quelli registrati dai registri di Macerata, Torino, Parma e Varese).

Utilizzando i tassi di incidenza sopra indicati e quelli riferiti al periodo 1993-98, possiamo analizzare l'andamento nel corso degli anni del tumore naso-sinusale, in alcuni registri tumori (grafico 1 e 2 rispettivamente per maschi e femmine).

In generale l'incidenza risulta in aumento in tutti i registri con l'unica eccezione della Campania nei maschi dove il trend appare sostanzialmente stabile. Si osserva invece un forte trend in dimi-

nuzione nella provincia di Sassari e in Toscana nelle femmine

Per la provincia di Brescia, il primo registro provinciale italiano dei tumori naso-sinusali nato nel 1994 sulla base di una rilevazione attiva dei casi avviata dal 1990 ed estesa retrospettivamente fino al 1980, sono disponibili i dati relativi ai primi 10 anni di attività (I° Rapporto ReNaTuNS, 2004)

I tassi standardizzati (annui per 100.000) riferiti ai quinquenni 1991-1995 e 1996-2000 sono rispettivamente pari a 1,0 e 1,0 per gli uomini e 0,3 e 0,4 per le donne. In questa provincia non sono rilevanti i settori lavorativi del legno e del cuoio.

Grafico 1: Andamento dell'incidenza per tumore naso-sinusale (ICD X: C30-C31) per registro tumori, maschi.

Tasso St. x 100,000

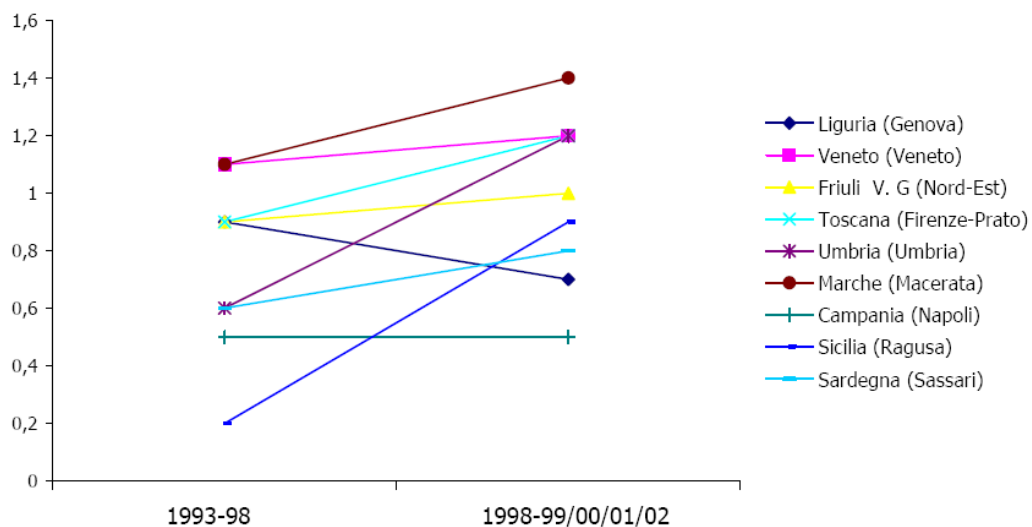
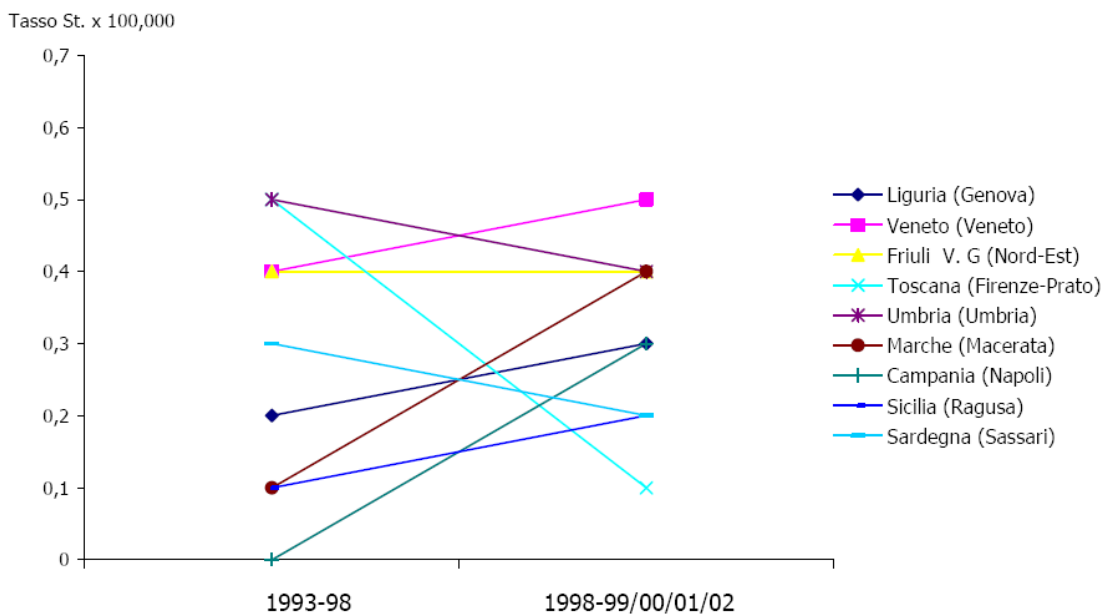
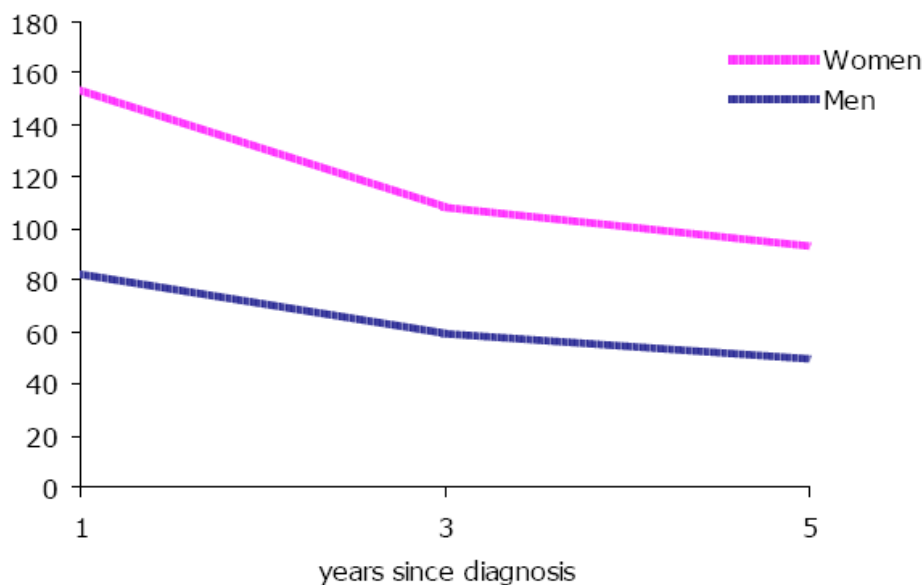


Grafico 2: Andamento dell'incidenza per tumore naso-sinusale (ICD X: C30-C31) per registro tumori, femmine.



La sopravvivenza relativa, stimata dai casi di tumore naso-sinusale (ICD X: C30-C31) incidenti nel periodo 1995-99 dei registri tumori italiani e seguiti nel tempo fino al 31.12.2003, è risultata pari all'79% ad un anno, al 57% a 3 anni e al 48% a 5 anni con valori superiori nelle donne (Grafico 3) (2).

Grafico 3. Curva di sopravvivenza relativa (%); 1995-1999. Tumori nasali (ICD X: C30-C31)



3. I TUMORI NASO-SINUSALI DI ORIGINE OCCUPAZIONALE

I principali fattori di rischio coinvolti nella genesi dei TuNS includono agenti occupazionali, il fumo di tabacco e l'esposizione a radiazioni ionizzanti. Hanno inoltre un ruolo predisponente fattori costituzionali, quali poliposi nasale, in particolare papillomi invertiti (che tendono a recidivare e a trasformarsi in maligni) e le sinusopatie croniche.

E' segnalata anche una associazione tra uso prolungato di terapie locali ed estrogeni e l' insorgenza dei TuNS. Appare invece ancora discussa l'ipotesi di un aumentato rischio in soggetti che facciano uso di sostanze stupefacenti assunte per via inalatoria.

Nell'ambito delle forme a genesi professionale mentre appare consolidata l'associazione tra TuNS epiteliali, in particolare l'adenocarcinoma, ed esposizione a polveri di legno e di cuoio, gli studi su altri settori produttivi, quali il tessile, metallurgico, metalmeccanico, l'edilizia, i trasporti e l'agricoltura mostrano dati ancora non definitivi. Sono invece da segnalare le lavorazioni che comportano esposizione a cromo esavalente (produzione primaria di cromo, produzione di vernici cromate e placcatori) ed a composti del nichel (industria di raffinazione), risultati cancerogeni secondo la classificazione IARC (3, 4) con una maggiore rappresentazione dei casi di tumore naso-sinusale con istotipo squamoso.

Per quanto riguarda l'associazione tra esposizione ad agenti occupazionali e TuNS la letteratura mostra accanto ad evidenze ormai consolidate (polvere di legno, lavorazione del cuoio) molti ambiti o settori in cui tale associazione mostra ancora elementi di incertezza, in parte per il limitato numero di casi osservati in parte per la difficoltà ad individuare il possibile agente causale (Tabelle 5-7).

Viene di seguito riportato un breve excursus relativo alle principali osservazioni scientifiche che mettono in relazione attività o settori lavorativi e aumentato rischio di sviluppare neoplasie nasosinusali.

Tabella 5: principali studi sull'associazione TuNS e settore del legno

Autore	Tipo di studio	Paese	Tipo di rischio / occupazione	Istotipo	RR/OR
Gallagher (1985)	Coorte	Canada	Boscaioli	All	3.6 (1.2-8.5)
Olsen (1988)	Coorte	Danimarca	Prod. mobili	All	4.7 (2.5-6.8)
Ghezzi (1983)	Coorte	Italia	Prod. mobili	All	4.42 (1.33-9.9)
Petronio (1983)	Coorte	Italia	Lavorazione legno	All	4.45 (1.18-22.8)
Gerhardsson (1985)	Coorte	Svezia	Prod. mobili	Ca.squamo Adenoca.	7.1 (4.4-11) 44.0 (27-69)
Rang (1981) Acheson (1984)	Coorte	UK	Prod. mobili	Ca.squamo Adenoca.	7.27 (3.1-13.1) 133.3 (57-262)
Leclerc (1994)	Caso contr.	Francia	Falegnami Prod. Mobili Macc.utensili	Adenoca.	25 (15-44) 35 (18-69) 7.4 (3.5-16)
Comba (1992)	Caso contr.	Italia	Lavorazione legno	Adenoca. Ca.squamo	14 (2.3-83) 1.7 (0.3-9.2)
Magnani (1993)	Caso contr.	Italia	Lavorazione legno	Adenoca Ca.squamo.	22 (4.4-124) 0.9 (0.4-8.3)
Gordon (1998)	Metanalisi	USA	Lavorazione legno Mobili Macc.utensili	All	2.6 (2.1-3.3) 2.4 (1.2-5.1) 1.6 (0.8-3.2)
't Mannetje (1999)	Coorte	USA	Lavorazione legno	Adenoca	2.36 (1.75-3.2)
Demers (1995)	Metanalisi	Francia	Lavorazione legno	All	13.5 (9.0-20.0)
Pesch (2008)	Caso contr	Germania	Lavorazione legno	Adenoca	48.47 (13.30-176.63)
D'Errico (2009)	Caso contr	Italia	Lavorazione legno	Adenoca Ca.squamo.	58.6 (23.74 -144.8) 0.85 (0.19-3.83)

Tabella 6: principali studi sull'associazione TuNS e settore della lavorazione del cuoio

Fu (1996)	Coorte	UK	Cuoio	All	7.41 (3.8-129)
Acheson (1972)	Coorte	UK	Cuoio	All	14 (5.6-26.2)
Luce (1992)	Coorte	Francia	Cuoio	Squamo	2.12 (0.54-8.31)
Comba (1992)	Caso Contr	Italia	Cuoio	Adenoca	14.1 (2.6-76)
't Mannetje (1999)	Coorte	USA	Cuoio	Adenoca	2.99 (1.33-6.73)
D'Errico (2009)	Caso contr	Italia	Cuoio	Adenoca Ca.squamo.	26.6 (5.09 – 139.0) 5.0 (0.44-56.83)

Tabella 7: principali studi sull'associazione TuNS e altri settori (escluso legno e cuoio)

Autore	Tipo di studio	Paese	Tipo di rischio / occupazione	Istotipo	RR/OR/SMR
Teschke (1997)	Coorte	Canada	Tessile Minatori Saldatori Carta	All	7.6(1.4-56.6) 3.5 (0.9-14.6) 3.5 (0.2-53.7) 3.1 (0.4-25.4)
Demers (1995)	Metanalisi	Francia	Agricoltura (>10aa)	Adenoca Squamo	2.98 sign. 3.72 sign.
't Mannetje (1999)	Coorte	USA	Formaldeide	Adenoca	3.30 (1.98-5.49)
Leclerc (1997)	Metanalisi	Francia	Agricoltura (>10aa) Tessile Alimentare Cuochi Ind. Conserviera Trasporti	Adenoca Squamo	3.72 sign. 2.60 sig. 3.25 (solo adenoca) 1.99 (solo squamo) 13.9 (solo squamo) 2.50 (solo adenoca)
Luce (2002)	Metanalisi	Francia	Formaldeide Tessile Amianto Edilizia	All Adenoca Squamo Squamo	3.0 (1.5-5.7) uomini 6.2 (2.0-19.7) donne 2.5 (0.7-9.0) donne 1.6, (1.1-2.3) uomini 3.68 (1.69-8.0) uomini
Mastrangelo (2002)	Metanalisi	Italia	Preparazione fibre (tessile)	Adenoca	4.14 (1.80-6.49)
Andersen (1996)	Coorte	Norvegia	Raffinazione nichel	All	18.0 (12.3-25.4)
ICNCM (1990)	Coorte	UK	Raffinazione nichel	All	211.2 (166-265)
Bimbi (1988)	Caso contr	Italia	Metalmeccanica	Squamo	4.5 (1.4-14.2)
Comba (1992)	Coorte	Italia	Metalmeccanica Fonderia	All	3.1 (0.48-20) 5.9 (0.77-46)
Ng (1986)	Caso contr	Hong Kong	Tessile	All	2.9 (1.1-7.9)
Luce (1997)	Caso contr	Francia	Tessile	Adenoca	6.93 (1.07-44.9) (donne)
Malker (1986)	Coorte	Svezia	industria alimentare industria casearia prod. zucchero fornai e pasticceri	All	3.9 (1.86-6.67) 11.5 (1.28-32.1) 11.4 (1.27-31.8) 6.6 (1.32-15.9)
Kolstad (1993)	Coorte	Danimarca	Plastificanti	All	1.55 (0.71-2.94)
Haupmann (2004)	Coorte	USA	Formaldeide	All	1.19 (0.38-3.68)
Coggon (2004)	Coorte	UK	Formaldeide	All	0.87 (0.11-3.14)
D'Errico (2009)	Caso contr	Italia	Formaldeide Fumi di saldatura Solventi organici Tessile Verniciatura	Adenoca Ca.squamo. Adenoca Adenoca Adenoca	9.5 (2.62-34.20) 4.1 (1.66-10.13) 8.2 (4.32-15.72) 1.9 (0.70-5.10) 5.3 (2.23-12.64)
Hidesheim (2001)	Caso contr	Taiwan	Formaldeide Solventi organici	All	1.4 (0.93-2.2) 1.2 (0.84-1.7)

3.1 Settore della lavorazione del legno e della produzione di mobili

Le prime segnalazioni di casi sospetti di natura professionale risalgono a osservazioni effettuate in Inghilterra alla fine degli anni '60 in lavoratori addetti alla produzione di sedie e di mobili in legno (41). Dopo i primi sospetti, confermati nel tempo da numerosi altri lavori (48), tale associazione ha visto il riconoscimento autorevole della IARC che negli anni ha raccolto tutte le segnalazioni di correlazione tra la patologia e le esposizioni professionali nella Monografia n° 62 del 1995 (3).

La monografia evidenzia come il rischio di cancerogenesi ed in particolare di tumore delle cavità nasali e seni paranasali tra i lavoratori del legno sia oggi da considerarsi un dato consolidato.

In molti paesi in particolare europei è stato osservato un rischio molto elevato soprattutto per quanto riguarda l'adenocarcinoma di tipo intestinale (ITAC) mentre tale associazione nei paesi nord americani sembra meno evidente a favore, invece, di quella con lo squamocellulare.

Il motivo di tale riscontro non è a tutt'oggi chiarito.

La durata media dell'esposizione negli studi ad oggi condotti sulla relazione tra neoplasia nasosinuziale ed esposizione a polvere di legno è variabile dai 28 ai 40 anni (49).

Nella casistica riportata in Belgio dal Cancer Registry of the National Confederation of Christian Sickness Funds (5), che comprende complessivamente 386 casi registrati dal 1978 al 1994 (incidenza media di 24 casi/anno, l'81.6% tra i 45 e gli 80 anni) le storie professionali in 169 casi (nell'88% adenocarcinomi) hanno evidenziato un'esposizione professionale a polveri di varia origine perlopiù nel settore della lavorazione del legno.

Un altro importante studio europeo (9) condotto su 555 casi di TuNS (451 maschi e 104 femmine) ha invece confermato l'eccesso di rischio di adenocarcinoma nel settore del legno solo per i soggetti di sesso maschile (OR = 2.36, CI 1.75-3.2) ma non nelle donne (OR = 1.17, CI 0.31-4.47).

Tale dato appare confermato anche da uno studio italiano condotto nel 2009 sull'esperienza del Registro TuNS della Regione Piemonte dove l'eccesso di adenocarcinomi nel settore "legno" è risultato statisticamente significativo (OR= 58.6, CL 23.74 -144.8) contrariamente a quanto osservato per le neoplasie squamocellulari (OR=0.85, CL 0.19-3.83) (47).

Analoghi risultati sono stati confermati anche in recenti studi condotti su lavoratori del settore del legno di Francia e Germania (16, 17). In tali esperienze sono stati evidenziati significativi incrementi di rischio (OR 48.47, 95% CI 13.30-176.63) in particolare per l'adenocarcinoma in soggetti con esposizioni professionali a polveri di legno superiori a 3,5 mg/m³.

Negli Stati Uniti è descritto un livello di rischio inferiore per l'adenocarcinoma che potrebbe essere dovuto alla differente concentrazione delle polveri o al diverso tipo di legni anche se è comunque dimostrato che per elevate esposizioni il rischio aumenta significativamente (7). Questo aumento pare sia da attribuire alla polvere di legno di per sé, piuttosto che ad altri tipi di esposizione nei luoghi di lavoro, dal momento che è stato osservato in molti paesi, in periodi diversi e tra gruppi dediti a mansioni diverse, e perchè l'esposizione diretta ad altre sostanze chimiche non produce un aumento del rischio relativo così importante quanto quello derivato da esposizione a polvere. Questi dati sono confermati anche da lavori di più recente pubblicazione (5,8,10) e da alcune importanti metanalisi. Una di queste condotta sulla possibile associazione tra esposizione a polvere di legno e TuNS studi (8) ha mostrato un OR -per tutti i lavoratori maschi nel settore- pari 2.6 (0.8 per l'istotipo squamoso e 18 per l'adenocarcinoma, in quest'ultimo con significatività statistica). Analizzando i dati in dettaglio gli OR per l'adenocarcinoma sono risultati più elevati per il settore della produzione di mobili (2.4) rispetto a quello registrato per i carpentieri (1.6). Per le femmine l'OR è invece risultato complessivamente pari a 3.4 (Tabella 8).

Tabella 8. Risultati della metanalisi degli studi su TuNS per categoria occupazionale

	HISTOLOGIC TYPE	OR (95% CI)
Men/both genders		
All wood-related occupations	All	2.6 (2.1-3.3)
	AC	18 (12-28)
	SCC	0.8 (0.6-1.2)
Furniture workers	All	2.4 (1.2-5.1)
	AC	29 (17-51)
	SCC	0.7 (0.2-2.2)
Carpenters	All	1.6 (0.8-3.2)
	AC	18 (11-30)
	SCC	1.1 (0.5-2.3)
Women		
All wood-related occupations	All	3.4 (1.1-11)

OR = odds ratio (categoria di riferimento: lavoratori non del settore del legno); AC = adenocarcinoma; SCC = carcinoma a cellule squamose.

Tale osservazione risulta in linea con quanto osservato da un altro lavoro di metanalisi (12 studi caso-controllo di cui 4 italiani) condotta su un'ampia casistica di soggetti affetti da TuNS (680 maschi e 250 femmine) impiegati nel settore del legno. In tale studio è stato evidenziato un OR per TuNS (perlopiù adenocarcinomi) per i lavoratori di sesso maschile variabile da 13.5 (CI = 9.0-20.0), per i soggetti con più bassi livelli espositivi e minore durata dell'esposizione, a 45.5 (CI = 28.3-

72.9) per i soggetti con maggiore e più lungo periodo di esposizione. Tra i soggetti di sesso femminile, dove prevalente è risultato invece l'istotipo squamoso, i livelli di rischio registrato sono risultati compresi tra un OR di 2.1 (CI = 0.8-5.5) e di 2.4 (CI = 1.1-5.0) per le lavoratrici con più di 30 anni di esposizione (7).

Uno studio canadese di follow-up (6) condotto tra il 1990 e il 1992 ha invece evidenziato, su 48 casi incidenti di TuNS, un rischio elevato, anche se non statisticamente significativo, per i lavoratori del legno e pasta di legno (OR = 3.0, IC 95%: 0.4-25.4).

Se molto ricchi sono gli studi sull'associazione esposizione malattia, sono invece insufficienti gli studi fatti per valutare il rischio di tumore attribuibile all'esposizione a legni dolci. Alcuni studi basati sull'esposizione principalmente a legni dolci, documentano un rischio di tumore alle cavità nasali e seni paranasali inferiore rispetto a quanto evidenziato dagli studi che riguardavano l'esposizione a legni duri o a tipi di legno misto. E' invece più difficile valutare sulla base delle informazioni oggi disponibili l'aumento del rischio per ciascuna specie di albero. D'altra parte anche la concentrazione delle polveri e la durata dell'esposizione possono contribuire a differenziare l'entità del rischio nei lavoratori esposti a diversi tipi di legno.

Per quanto riguarda il carcinoma a cellule squamose delle cavità nasali e seni paranasali, viene riferito un aumento del rischio inferiore rispetto a quello dell'adenocarcinoma, e il confronto dei 12 studi caso-controllo non ha dimostrato un'associazione con l'esposizione a polveri di legno (8,10).

Un certo numero di studi caso controllo ha dimostrato un'associazione anche tra tumore nasofaringeo e lavorazione del legno; tuttavia da questi studi non sono stati eliminati i fattori di confondimento mentre lo studio di maggiore portata fatto in Danimarca nel quale era stata valutata l'esposizione a polveri di legno, non ha confermato questa associazione (30).

Altri studi caso controllo hanno evidenziato un'associazione tra cancro della laringe ed esposizione a polveri di legno o lavorazione del legno in generale; tuttavia studi di coorte riguardanti i lavoratori del legno hanno dato risultati negativi. Gli studi riguardanti l'associazione tra esposizione a polveri di legno e tumore della orofaringe e ipofaringe, polmone, sistema linfatico ed ematopoietico, stomaco, colon retto hanno fornito separatamente una bassa o addirittura nulla stima del rischio: hanno dato dei risultati inconsistenti e non hanno analizzato la relazione esposizione-risposta. L'ipotesi di un'associazione tra esposizione a polveri di legno e linfoma di Hodgkin è interessante dal momento che alcuni studi caso-controllo hanno dimostrato un certo aumento del rischio, ma questi risultati non sono stati confermati da quelli degli studi di coorte o dagli studi caso controllo meglio condotti. In mancanza di scoperte consistenti, non ci sono indicazioni che l'esposizione a polveri di legno ab-

bia un ruolo nel determinismo del tumore della faringe, polmone, sistema linfatico ed ematopoietico, stomaco e colon retto (2).

3.2 Industria del cuoio e delle calzature

Le prime segnalazioni di un eccesso di rischio per il cancro nasosinusale in lavoratori del settore del cuoio e delle pelli risalgono agli anni '70 in lavoratori del Northamptonshire.

Il rischio appare di gran lunga più elevato per i lavoratori addetti alla produzione ed alla riparazione delle calzature rispetto ai lavoratori generici del cuoio, soprattutto per quanto riguarda gli adenocarcinomi.

Esistono eccessi di rischio anche per le altre lavorazioni come la concia delle pelli e la produzione di altri prodotti in pelle dove tuttavia le associazioni appaiono meno robuste.

Una casistica raccolta nel 1994 in vari centri italiani mostra che, su 26 pazienti di sesso maschile affetti da carcinoma nasosinusale con pregressa occupazione nel settore del cuoio e delle pelli, 23 erano stati addetti alla produzione ed alla riparazione delle calzature; in questi per 21 soggetti era stata formulata diagnosi di adenocarcinoma (37).

I possibili agenti cancerogeni che sono stati chiamati in causa nella genesi della patologia sono stati soprattutto i concianti utilizzati durante la preparazione delle pelli, come i tannini di origine vegetale o sintetica (e ciò costituirebbe il punto di contatto fra lavorazioni del legno e del cuoio) o i composti del cromo esavalente utilizzati in varie fasi della lavorazione (37, 3).

Il periodo di latenza medio è circa 54,6 anni, per gli adenocarcinomi, sostanzialmente più lungo rispetto a quello dei lavoratori del legno che manifestano lo stesso tipo istologico, mentre per i tumori squamocellulari (di transizione o anaplastici) è più breve, circa 41,7 anni.

Anche per questo tipo di lavorazione la letteratura è ricca di risultati.

Un importante studio europeo francese (9) condotto su 555 casi di TuNS (451 maschi e 104 femmine) ha confermato un eccesso di rischio per adenocarcinoma in vari settori tra cui in particolare quello della lavorazione del cuoio (OR=2.99, CI 1.33-6.73). Nello stesso studio per il carcinoma a cellule squamose l'eccesso di rischio è risultato statisticamente non significativo (OR=1.45, CL 95%: 0.70-2.99). Tale osservazione, anche per quanto riguarda gli istotipi riscontrati, appare confermato anche dalla recente esperienza della Regione Piemonte (47) dove l'eccesso di rischio in questo settore è risultato significativo per l'adenocarcinoma (OR= 26.6, CL 5.09 – 139.0) ma non per l'istotipo squamoso (OR= 5.0, CL 0.44-56.83).

Una serie di casi di tumori delle fosse nasali e dei seni è stata anche osservata tra i lavoratori del settore calzaturiero e conciario in uno studio condotto in Toscana dal 1990 al 2002. Anche in tale seppur limitata esperienza è stato ipotizzato un ruolo dei tannini, usati nell'industria del legno (castagno, quercia) e delle pelli. Tutti i casi segnalati, anche se non rilevanti dal punto di vista numerico (19 casi in tutto) hanno avuto esposizioni certe e prolungate a polveri derivanti dalle attività di operaio calzaturiero addetto alle macchine nel settore conciario, dalle polveri di cuoio nella lavorazione di soles (rifinitori meccanici, rasatori) o da altri prodotti chimici utilizzati in fasi intermedie della lavorazione del cuoio (soprattutto bottalisti).

Tali osservazioni appaiono in linea anche con quanto recentemente evidenziato in una metanalisi di 14 studi internazionali condotti nel settore calzaturiero e della lavorazione del cuoio (11): con un'incidenza di casi pari a 1-7/100,000 tali lavorazioni si sono confermate ad alto rischio per lo sviluppo di TuNS in particolare tra i soggetti del settore calzaturiero addetti alle operazioni di lucidatura, finitura e riparazione.

Sulla base delle ampie evidenze epidemiologiche presenti in letteratura, la IARC ha classificato nel 1987 e, successivamente confermato nel 1998, il processo di produzione e riparazione delle calzature come cancerogeno per il distretto naso-sinusale (gruppo 1). Non vi è invece sufficiente evidenza per la classificazione come cancerogeni di altri processi o fasi produttive che comportano la lavorazione del cuoio quali il "leather tanning and processing industries" e il "leather goods manufacturing industry".

3.3 Industria tessile e dell'abbigliamento

Una correlazione tra esposizione nell'industria tessile e cancro nasosinusale è stata riscontrata in molte nazioni quali Inghilterra, Svezia, Finlandia e Italia. In Inghilterra fu notata un'aumentata incidenza di cancro tra tappezzeri e sarti ma non fra i lavoratori dell'industria tessile; al contrario negli Stati Uniti è stato segnalato un aumento del rischio proprio tra i lavoratori dell'industria tessile. In Finlandia è stato descritto un eccesso di rischio soprattutto tra le magliaie sia in ambiente domestico che industriale.

Per quanto riguarda i tipi istologici, alcuni Autori hanno osservato una predominanza dell'adenocarcinoma, mentre altri hanno riportato un'alta proporzione di carcinomi squamocellulari tra le lavoratrici dell'industria tessile anche se limitati a particolari esposizioni. L'alta incidenza per il carcinoma squamocellulare è confermata anche da studi più recenti (11).

Uno studio canadese di follow-up (6) ha evidenziato, su 48 casi incidenti, un rischio elevato per i lavoratori nel settore tessile (OR = 7.6, IC 95%: 1.4-56.6).

Una casistica italiana costituita da 27 soggetti (8 uomini e 19 donne) affetti da carcinoma nasosinusale con pregressa occupazione nell'industria tessile includeva 5 filatori, 3 addetti ai telai, 6 sarti. Il tipo istologico più frequente era risultato il carcinoma squamocellulare: 12 casi contro due adenocarcinomi (51). Tali dati trovano conferma anche in altre esperienze quali quella belga del Cancer Registry (5) e in quella emersa da uno studio del 1997 (10) che hanno evidenziato un eccesso di rischio statisticamente significativo tra le donne (OR=2.60) per l'adenocarcinoma e tra gli uomini per l'istotipo squamoso con una differenziazione del rischio a seconda della mansione (preparatori di fibre OR=5.09, candeggiatori OR=3.01, entrambi significativi).

Anche in altre esperienze italiane (59) le polveri tessili si sono dimostrate essere un possibile fattore di rischio per l'adenocarcinoma, solo tra le donne, con un OR (non significativo) per esposizione cumulativa di 2.5 (IC 95%: 0.7-9.0). Tali risultati del settore tessile appaiono supportati anche con quanto evidenziato da un'altra metanalisi (60) condotta per valutare il rischio di TuNS in relazione alla mansione o alla fibra utilizzata: tale studio ha infatti evidenziato un eccesso di rischio di tumore delle cavità nasali nel settore della preparazione delle fibre, della tessitura-filatura e tintoria con un OR di 4.14 (1.80-6.49).

In generale l'aumento del rischio appare maggiore per il sesso femminile rispetto al maschile ma questo dato è dovuto sicuramente all'alto numero di donne impiegate nel settore.

Il rischio è stato attribuito alla polvere di tessuto come tale, agli oli minerali presenti come impurità nel filato o nebulizzati dal movimento delle parti meccaniche dei telai, alla formaldeide (resine formaldeidiche come antipiega applicate durante le operazioni di finissaggio dei tessuti) ed ai ritardanti di fiamma utilizzati nelle decadi passate.

Solo uno studio fino ad oggi ha provato a verificare la possibile associazione tra varie tipologie di fibre lavorate e tumori, però, nasofaringei, evidenziando un interessante eccesso di rischio correlato con elevati livelli ambientali di polvere di cotone e con elevate concentrazioni di endotossine (52, Tabelle 8 e 9).

Tabella 8. stima del rischio di carcinoma nasofaringeo in relazione alla durata dell'esposizione professionale ad agenti o ad attività del settore tessile

Exposure	Cases	Non-cases	HR*	95% CI	p for trend
Cotton dust					
Never	19	1232	1.0	Reference	
< 10 years	12	292	2.7	(1.3 to 5.7)	
≥ 10 years	36	1663	1.6	(0.9 to 2.9)	0.33
Wool dust					
Never	61	2737	1.0	Reference	
< 10 years	1	94	0.5	(0.1 to 3.8)	
≥ 10 years	5	356	0.7	(0.3 to 1.7)	0.29
Synthetic fibre dust					
Never	42	1922	1.0	Reference	
< 10 years	6	238	1.1	(0.5 to 2.6)	
≥ 10 years	19	1027	0.8	(0.5 to 1.4)	0.52
Solvents					
Never	52	2729	1.0	Reference	
< 10 years	6	169	1.5	(0.6 to 3.6)	
≥ 10 years	9	289	1.4	(0.7 to 2.8)	0.30
Bleaching agents					
Never	64	3141	1.0	Reference	
< 10 years	1	16	2.0	(0.3 to 15.7)	
≥ 10 years	2	30	2.6	(0.6 to 11.4)	0.20
Acids, bases, and caustics					
Never	55	2924	1.0	Reference	
< 10 years	4	90	1.7	(0.6, 5.0)	
≥ 10 years	8	173	2.1	(1.0, 4.6)	0.05
Dyes					
Never	62	3091	1.0	Reference	
< 10 years	3	30	3.3	(1.0 to 11.5)	
≥ 10 years	2	66	1.3	(0.3, 5.6)	0.32
Inks					
Never	63	3158	1.0	Reference	
< 10 years	2	7	14.0	(2.6 to 74.0)	
≥ 10 years	2	22	3.0	(0.7 to 14.0)	0.05
Endotoxin					
Never	41	2303	1.0	Reference	
< 10 years	5	170	1.6	(0.6 to 4.1)	
≥ 10 years	21	714	1.7	(1.0 to 2.9)	0.05

*Adjusted for age at baseline only.

Tabella 9. stima del rischio di carcinoma nasofaringeo in relazione alla durata dell'esposizione professionale a polveri di cotone e ad endotossine nel settore tessile

Exposure	Cases	Non-cases	HR†	95% CI	p for trend
Cotton dust (mg/m ³ × years)					
None	16	1016	1.0	Reference	
>0 to 55.9	12	543	1.2	(0.6 to 2.5)	
>55.9 to 97.0	12	543	1.4	(0.6 to 2.9)	
>97.0 to 143.4	6	542	1.0	(0.4 to 2.5)	
>143.4	21	543	3.6	(1.8 to 7.2)	<0.001
Endotoxin (EU/m ³ × years)					
None	12	916	1.0	Reference	
>0 to 1517.4	17	531	2.1	(1.0 to 4.5)	
>1517.4 to 2430.0	9	530	1.3	(0.6 to 3.2)	
>2430.0 to 3530.6	7	531	1.2	(0.5 to 3.2)	
>3530.6	14	530	2.5	(1.1 to 5.4)	0.09

†Adjusted for age at baseline only.

Alla luce delle evidenze ad oggi disponibili la IARC include l'industria tessile tra le esposizioni possibilmente cancerogene per l'uomo (gruppo 2B) (63).

3.4 Industria del vetro

Esistono segnalazioni isolate di tumori nasali in addetti alla composizione in vetreria (26). Tale mansione può comportare esposizione ad As₂O₃ (anidride arseniosa) ed è nota la cancerogenicità dell'arsenico e dei suoi composti (gruppo 1 IARC) (53).

3.5 Agricoltura ed altre occupazioni con esposizione a pesticidi

Le prime osservazioni risalgono al 1966 quando furono descritti 4 casi di cancro nasosinusale in addetti alla preparazione di arseniato di piombo. Successivamente in Toscana venne segnalato nel 1989 un caso insorto in un agricoltore con esposizione pregressa a questo antiparassitario (40). È stata inoltre evidenziata un'associazione fra neoplasie naso-sinusali di tipo squamocellulare e l'esposizione a clorofenoli e ad erbicidi fenossiacidi (41).

Tale osservazione risulta confermata anche da una importante metanalisi (12 studi caso-controllo di cui 4 italiani) condotta su un'ampia casistica di soggetti affetti da TuNS (680 maschi e 250 femmine). In tale studio è stato, infatti, evidenziato un eccesso di rischio di TuNS nel settore agricolo, con un rischio elevato (statisticamente significativo) sia per carcinoma a cellule squamose (nelle donne OR=1.69, negli uomini OR=3.72 per dieci o più anni di lavoro nei frutteti), che per adenocarcinoma (solo negli uomini OR=2.98 per dieci o più anni di lavoro).

Un recente studio italiano condotto nel settore dell'allevamento avicolo ha inoltre ipotizzato come anche in tale tipologia di comparto l'aumentato rischio di TuNS possa essere riconducibile all'utilizzo, nelle diverse fasi del ciclo lavorativo, di disinfettanti a base di formaldeide ed alla esposizione a polveri di legno utilizzate per la preparazione delle lettiere (19).

3.6 Industria metallurgica e metalmeccanica

Un'associazione fra esposizione a nichel e cancro nasosinusale fu segnalata per la prima volta nel 1933. Da allora molti studi epidemiologici hanno mostrato un eccesso significativo di rischio per questo tumore in lavoratori esposti principalmente a solfati di nichel o ad ossidi e solfuri originati

durante la raffinazione del nichel stesso. Il potere cancerogeno sembrerebbe crescere in generale con l'aumentare dell'idrosolubilità di tali composti. Per quanto riguarda la localizzazione l'etmoide risulta il distretto più frequentemente interessato.

Altri studi hanno dimostrato il ruolo dell'esposizione a composti esavalenti del cromo, soprattutto negli impianti di produzione dei cromati. Il tipo istologico più rappresentato sia per il nichel che per il cromo esavalente è il carcinoma squamocellulare (55).

In considerazione delle forti evidenze scientifiche la IARC inserisce i composti del cromo e del nichel tra le sostanze sicuramente cancerogene per l'uomo (4) includendo le neoformazioni dei seni nasosinusalì tra quelle con maggiore evidenza di associazione.

Altre esposizioni potenzialmente a rischio sono state individuate nel lavoro di fonderia, nelle operazioni di saldatura e, in generale, in operai dell'industria metalmeccanica. Gli agenti eziologici ipotizzati potrebbero essere ricercati negli oli minerali da taglio (contenenti idrocarburi policiclici aromatici), o nei composti del nichel e del cromo a cui questi lavoratori sono esposti (38).

Per quanto concerne i fumi di saldatura, nonostante le osservazioni evidenziate da alcuni studi circa il possibile incremento di rischio correlato con l'esposizione, la IARC sulla base di una attenta revisione di tutta la letteratura esistente ha classificato tale agente come caratterizzato da una limitata evidenza di cancerogenicità per l'uomo (gruppo 2b) (61)

3.7 Industria chimica

Sono state segnalate evidenti correlazioni tra cancro nasosinusale e produzione di alcool isopropilico, solvente ampiamente utilizzato nei laboratori chimici. Negli Stati Uniti sono stati osservati 6 casi di cancro dei seni paranasali fra lavoratori di due industrie chimiche, su un numero molto basso di soggetti studiati (75 e 779 rispettivamente), dato comunque suggestivo di un rischio eccedente rispetto a quello atteso. I risultati sono stati successivamente confermati da uno studio effettuato in Gran Bretagna (43). La IARC include nel gruppo 1 la produzione di questo alcool con il metodo dell'acido forte. L'agente cancerogeno è probabilmente da ricercarsi in un composto intermedio che si forma durante il processo. L'alcool isopropilico come tale è invece inserito nel gruppo 3 (1).

In Giappone, uno studio condotto tra i lavoratori dell'industria di produzione di gas mostarda, un gas tossico usato per motivi bellici e prodotto dal 1929 al 1945, ha mostrato un aumento notevole di mortalità (33 morti osservate rispetto a 0,9 attese) e tra i casi osservati due erano carcinomi squamosi dei seni paranasali (56).

Per la formaldeide il discorso appare piu' complesso. Se da un lato è stato evidenziato che l'inhalazione dei suoi vapori provoca carcinomi squamocellulari nelle cavità nasali di animali da esperimento, gli studi sull'uomo mostrano dati contrastanti. In uno studio condotto negli Stati Uniti su 26.000 lavoratori impiegati in impianti che producevano o utilizzavano formaldeide sono stati riscontrati due casi di carcinoma nasofaringeo contro 2,8 attesi e nessun caso di tumore nasosinusale (57, 58).

Tabella 9. Numero di decessi e SMR (95% CL) per tipo di cancro e altre patologie maggiori in lavoratori USA esposti e non esposti a formaldeide.

Cause of death (ICD-8* code(s))	Nonexposed			Exposed†		
	Observed (no.)	SMR*	95% CI*	Observed (no.)	SMR	95% CI
All causes (001–999)	1,991	0.85	0.81, 0.89	6,495	0.96	0.94, 0.98
All cancer (140–209)	376	0.76	0.69, 0.84	1,723	0.90	0.86, 0.95
Solid cancer (140–199)	341	0.78	0.70, 0.86	1,580	0.91	0.87, 0.96
Benign/unspecified neoplasms (210–239)	6	0.70	0.31, 1.55	21	1.14	0.74, 1.74
Circulatory system (390–458)	815	0.77	0.72, 0.83	3,030	0.88	0.85, 0.91
Respiratory diseases (460–519)	84	0.59	0.48, 0.73	460	0.82	0.75, 0.90
Cancer						
Buccal cavity (140–149)	13	0.99	0.58, 1.71	49	1.01	0.77, 1.34
Nasopharynx (147)	2	1.56	0.39, 6.23	8	2.10	1.05, 4.21‡
Digestive system (150–159)	97	0.74	0.61, 0.91	420	0.89	0.80, 0.97
Liver (155–156)	8	0.75	0.38, 1.51	23	0.68	0.45, 1.03
Pancreas (157)	14	0.59	0.35, 0.99	79	0.83	0.67, 1.04
Respiratory system (160–163)	110	0.80	0.66, 0.96	668	0.97	0.90, 1.04
Nose and nasal cavity (160)	0	0.00	0.00, 2.01	3	1.19	0.38, 3.68
Larynx (161)	6	1.05	0.47, 2.35	23	0.95	0.63, 1.43
Lung (162)	103	0.79	0.65, 0.96	641	0.97	0.90, 1.05
Bone (170)	0	0.00	0.00, 0.66	7	1.57	0.75, 3.29
Skin (172–173)	5	0.48	0.20, 1.15	29	0.82	0.57, 1.18
Breast (174)	16	0.66	0.41, 1.08	19	0.59	0.38, 0.92
Female genital (180–184)	16	1.00	0.61, 1.63	14	0.74	0.44, 1.25
Prostate (185)	14	0.59	0.35, 0.99	131	0.90	0.75, 1.06
Bladder (188)	6	0.56	0.25, 1.25	31	0.68	0.48, 0.97
Kidney (189)	11	1.00	0.56, 1.81	37	0.81	0.58, 1.11
Brain and central nervous system (191–192)	19	1.09	0.70, 1.71	43	0.92	0.68, 1.23
Person-years	409,074			456,634		

* ICD-8, *International Classification of Diseases*, Eighth Revision; SMR, standardized mortality ratio; CI, confidence interval.

† Exposure status was calculated by using a 15-year lag interval.

‡ The exact 95% confidence interval is 0.91, 4.14.

Tale dato non mostra alcuna variazione del rischio anche in relazione alla durata dell'esposizione.

Un altro studio europeo (9) condotto su 555 casi di TuNS (451 maschi e 104 femmine) ha evidenziato un eccesso di rischio per adenocarcinoma negli esposti a formaldeide (OR= 3.30, IC: 1.98-5.49) ma non per lo squamocellulare (OR=1.27, CL95%: 0.92-1.74).

Un approfondimento condotto attraverso una revisione di alcuni degli studi precedentemente descritti, ha rivalutato il possibile rischio correlato all'esposizione a formaldeide (11).

Nel campione complessivo di 930 casi (680 uomini, 250 donne) è stato riscontrato un aumento significativo di rischio di adenocarcinoma per i livelli più elevati di esposizione a formaldeide sia negli uomini (OR = 3.0; IC 1.5-5.7) che nelle donne (OR = 6.2; IC %: 2.0-19.7).

Un eccesso di rischio è stato inoltre segnalato anche per l'istotipo squamoso sia nei soggetti di sesso maschile (OR=2.5; IC 0.6-10.1) che nelle donne (OR = 3.5; IC 1.2-10.5).

La correlazione con l'aumentato rischio di adenocarcinoma appare in linea con quanto osservato nel 2009 dal Registro dei TuNS del Piemonte (OR= 9.5, CL 2.62-34.20).

Un confronto tra i dati estratti dal "Danish Cancer Registry" e il "Supplementary Pension Fund" mostra un RR associato con particolari compiti che comportano l'esposizione a formaldeide che ammonta a 2,3 per in carcinoma squamocellulare e 2,2 per l'adenocarcinoma (49).

La revisione sistematica della letteratura effettuata dalla IARC nel 2006 ha tuttavia evidenziato come la maggior parte degli studi (francesi e tedeschi) ad oggi pubblicati sul possibile ruolo della formaldeide non distinguano chiaramente il distretto di insorgenza, potendo così includere anche i tumori nasofaringei, e mostrino troppi elementi di incertezza relativamente alla ricostruzione della storia espositiva dei soggetti, portando così a non distinguere nella trattazione dei risultati anche lavoratori con pregressa esposizione a polvere di legno (settore in cui la formaldeide è da sempre largamente utilizzata).

Per tale motivo la IARC conclude come vi sia solo un limitata evidenza epidemiologica circa il potenziale oncogeno della formaldeide sul distretto nasosinusale (54).

3.8 Industria estrattiva

Sono stati segnalati eccessi di rischio per neoplasie naso-sinusali in minatori di carbone, soprattutto in casistiche di Inghilterra, Belgio e Francia (5, 41, 42).

In uno studio canadese (6) condotto tra il 1990 e il 1992 è stato invece evidenziato, limitatamente a 48 casi incidenti, un rischio elevato, anche se non statisticamente significativo (OR = 3.5, IC 95%: 0.9-14.6).

3.9 Industria alimentare

In una casistica del Belgio (5) (386 casi registrati dal 1978 al 1994) è stata evidenziata una possibile associazione, seppur relativa ad un esiguo numero di soggetti, per esposizione alle farine nel settore della panificazione (fornai). In un successivo studio francese (10), sempre nell'esiguità numerica dei casi osservati, è stato riscontrato un elevato rischio per l'adenocarcinoma negli addetti nell'industria alimentare (OR=3.25, CL 1.06-9.92), e, per l'istotipo squamoso, nell'industria alimentare delle conserve (OR=13.9, CL 2.29-84.4) e tra i cuochi (OR=1.99, CL 1.04-3.83), solo in soggetti di sesso maschile. Nessuna associazione è stata invece segnalata in questo settore nella recente casistica pubblicata dal Registro della regione Piemonte (47).

3.10 Altri studi

Aneddotiche e solo parzialmente informative sono le osservazioni relative ad altri agenti o settori lavorativi dove talvolta sono stati riscontrati eccessi di rischio (trasporti, autoriparazione, agenti di commercio, parrucchieri, fibre di vetro, asbesto) (9, 10, 42).

Nonostante la presenza di risultati talvolta significativi in alcuni questi settori produttivi e industriali, a causa della scarsità di dati, di studi e di conferme fondamentali per una ipotesi eziologica corretta, risulta difficile stabilire quale sia l'agente cancerogeno responsabile della genesi tumorale e quindi quale sia l'effettiva relazione che lega queste occupazioni e il tumore naso-sinusale.

4. IL REGISTRO DEI TUMORI NASO SINUSALI

L'istituzione del Registro Nazionale dei TuNS (ReNaTuNS) ha origine in applicazione di quanto previsto dall'art.71 del D.Lgs. n. 626/94 e, successivamente, dal D.Lgs. n. 66/00, che ha inserito tra le sostanze, preparati e processi che espongono ad agenti cancerogeni, anche la polvere di legno duro. La sua istituzione è stata confermata anche dall'art.244, comma 3, del D.Lgs. 81/08 (64). Il Registro Nazionale dei TuNS ha sede a Roma presso l'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL) al quale confluiscono tutti i casi diagnosticati a soggetti residenti in Italia al momento della diagnosi.

Il modello organizzativo per la sorveglianza di queste patologie definito dall'ISPESL è quello già collaudato per la sorveglianza dei Mesoteliomi Maligni e prevede l'istituzione di Centri Operativi Regionali (COR) che svolgono attività di raccolta e valutazione dei casi incidenti e successivamente li inviano al Registro Nazionale presso l'ISPESL.

In Lombardia il Registro regionale per i tumori naso-sinusali è stato attivato, con Deliberazione N. VII/18344 del 23.7.2004, dal 1/1/2008 presso la Clinica del Lavoro di Milano.

Il ReNaTuNS intende perseguire i seguenti obiettivi:

1. stima dell'incidenza dei casi di tumore naso-sinusale in Italia;
2. raccolta di informazioni sulla pregressa esposizione ad agenti correlati al rischio di tumore naso-sinusale;
3. valutazione della rilevanza dell'esposizione a fattori di rischio occupazionale;
4. costituzione di una base informativa per studi analitici di epidemiologia occupazionale;
5. fornire informazioni relative alla esposizione a fini preventivi e medico-assicurativi.

Lo scopo del Registro è quindi quello di produrre dati aggiornati e completi di incidenza e distribuzione geografica della malattia, fornire un contributo di conoscenze relative ai settori lavorativi ed alle mansioni a rischio, verificare l'esistenza di altri potenziali fattori di rischio fino ad oggi non considerati.

La raccolta sistematica della documentazione clinica e dell'esposizione professionale o ambientale di soggetti affetti da questi tumori dovrebbe permettere di raccogliere ulteriori informazioni anche in merito alla intensità ed alle modalità di esposizione a polveri di legno e di descrivere la frequenza dei sottotipi istologici in rapporto alla distribuzione per territorio, sesso e tipo di esposizione.

Il ReNaTuNS creerà pertanto una banca dati che costituirà un importante strumento di ricerca per studi di epidemiologia analitica, mirati all'ampliamento delle conoscenze sul ruolo delle esposizioni e sulla loro quantificazione.

5. FINALITÀ, ORGANIZZAZIONE E MODALITÀ OPERATIVE DEL REGISTRO DEI TUMORI DEI SENI NASALI E PARANASALI DELLA LOMBARDIA

Le finalità e gli obiettivi del Registro della Lombardia, istituito nell'ambito del piano di Sorveglianza epidemiologica sui tumori di origine professionale e lavoro-correlati, sono gli stessi del registro Nazionale naturalmente declinati nella specifica realtà regionale:

- studio dell'incidenza e della distribuzione geografica dei casi di tumore naso-sinusale;
- raccolta di informazioni sulla pregressa esposizione ad agenti correlati al rischio di tumore naso-sinusale e valutazione della rilevanza di tale esposizione;
- riconoscimento di eventuali tipi e fonti di esposizione inattesi;
- costituzione di una base informativa per studi analitici di epidemiologia occupazionale;
- promozione di progetti di ricerca;
- messa a disposizione di informazioni relative alla esposizione a fini preventivi e medico-assicurativi;
- assistenza (clinica e/o di orientamento medico-legale) al paziente e/o ai suoi familiari.

Nella definizione della propria impostazione organizzativa e delle specifiche modalità operative il Registro Regionale della Lombardia farà riferimento alle Linee Guida Nazionali di ISPESL (1) nonché alla consolidata esperienza di gestione del Registro Regionale dei Mesoteliomi (12).

5.1 Popolazione allo studio e definizione dei casi di interesse

La popolazione in studio ha compreso tutti i residenti in Lombardia che, all'epoca del censimento ISTAT del 2001, era costituita da 9.121.643 di soggetti, di cui 4.433.244 maschi e 4.688.399 femmine (65).

Sono stati inclusi nel Registro tutti i casi di tumori maligni primitivi naso-sinusali residenti in Lombardia al momento della prima diagnosi.

Sono stati raccolti tutti i nuovi casi con prima diagnosi successiva il 31/12/2007, ossia con data di incidenza a partire dal 1 gennaio 2008.

Le sedi anatomiche di interesse e relativi codici ICD IX sono state: cavità nasale (160.0), seno mascellare (160.2), seno etmoidale (160.3), seno frontale (160.4), seno sfenoidale (160.5), seno paranasale a.s.s. (160.8), seno paranasale n.a.s. (160.9).

Non sono stati inclusi nel Registro, in accordo con le Linee Guida, i casi di papilloma invertito in quanto patologia non maligna.

I casi sono definiti *certi* in presenza di esame istologico e *probabili* se la diagnosi è solo clinica con presenza però di riscontro mediante TAC e/o RMN.

5.2 Fonti informative

L'istituzione del Registro ha comportato la necessità di organizzare una rete informativa (Figura 1) per la rilevazione e l'accertamento dei casi di cui si possono schematicamente elencare le seguenti fasi:

- a. identificazione delle fonti dei casi
- b. schema operativo per la segnalazione e la ricerca dei casi
- c. criteri di definizione della diagnosi
- d. raccolta di informazioni tramite questionario
- e. valutazione dei casi
- f. allestimento del centro di raccolta regionale
- g. trasmissione dei risultati a Regione, ISPEL ed alla comunità scientifica

a) identificazione delle fonti dei casi

L'identificazione dei casi ha previsto l'utilizzo della rete informativa regionale già implementata per il registro Mesoteliomi (figura 1) con i Servizi di Anatomia e Istologia Patologica, ospedali pubblici e privati, Registri Tumori già attivi (Milano, Brescia, Varese, Mantova, Sondrio), Servizi di Medicina del Lavoro delle ASL, Archivio Regionale delle Schede di Accettazione e Dimissione Ospedaliere, Registri di Mortalità delle Aziende Sanitarie Locali. Il Sistema Sanitario Regionale si avvale di 15 Aziende Sanitarie (ASL), 29 Aziende Ospedaliere (AO), 6 Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e 188 strutture di ricovero e cura accreditate.

La segnalazione attiva dei casi ha comportato l'attivazione di contatti con :

- 62 reparti di otorinolaringoiatria,
- 10 di chirurgia maxillofaciale,
- 12 di radioterapia
- 38 Servizi di Anatomia Patologica (a cui si chiederà di segnalare solo i casi di interesse (istotipi epitelioidi).
- Reparti di Oncologia

Per ognuna di tali realtà è stato identificato un responsabile a cui è stato richiesto di inviare al registro una apposita scheda di segnalazione dei casi (Allegati 1-2). Con cadenza annuale tutti i labora-

tori di Anatomia Patologica degli ospedali lombardi sono stati contattati dal Registro allo scopo di mantenere attiva e costante la segnalazione dei casi.

Procedure per la verifica di completezza della raccolta dei casi sono state implementate, con periodicità annuale, utilizzando i seguenti strumenti:

1. Archivio Regionale delle Schede di Accettazione e Dimissione Ospedaliere.

Dal database regionale delle schede di Accettazione e Dimissione sono state estratte tutte le schede con codici di dimissione: cavità nasale (160.0), seno mascellare (160.2), seno etmoidale (160.3), seno frontale (160.4), seno sfenoidale (160.5), seno paranasale a.s.s. (160.8), seno paranasale n.a.s. (160.9).

I casi così identificati sono stati confrontati con quelli raccolti attraverso la segnalazione attiva da parte dei Reparti sopra menzionati: per la quota non identificata è stata la ricerca della cartella clinica per la raccolta delle informazioni necessarie alla conferma della diagnosi e alla raccolta delle informazioni sulle esposizioni professionali. La consultazione delle cartelle cliniche si è rilevata di grande utilità per acquisire ulteriori informazioni, per confermare la diagnosi del caso, per completarne la storia clinica e per acquisire i dati anagrafici mancanti.

2. Registri Tumori già attivi in Regione (Milano, Brescia, Varese, Mantova, Sondrio)

Sono stati confrontati i casi segnalati a tali registri con quelli identificati dal nostro e sono state inoltre attivate forme e strumenti di reciproca collaborazione per l'acquisizione e la completezza delle informazioni utili al registro.

3. Servizi di Medicina del Lavoro delle ASL

A tali strutture arriva la notifica dei casi di TuNS a sospetta eziologia professionale. La collaborazione dei suddetti servizi presenti su tutto il territorio regionale con funzioni di vigilanza assume particolare rilevanza nel tentativo di creare una rete permanente di segnalazione e raccolta dei casi ed il loro contributo può essere determinante per la conoscenza delle esposizioni in ogni specifica realtà lavorativa..

4. Registri di Mortalità delle Aziende Sanitarie Locali

Le schede di morte, per i notevoli limiti di qualità delle informazioni riportate, non possono essere considerate una fonte di primaria importanza. L'utilizzazione di questa fonte informativa consente di recuperare casi persi alla rilevazione attiva presso le fonti principali. Questi casi dovranno essere

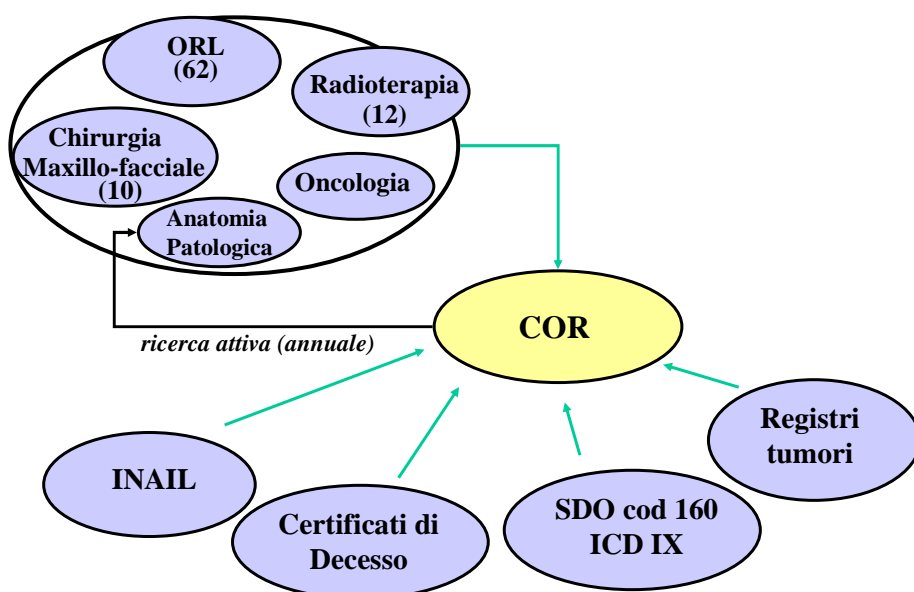
sempre verificati con la raccolta di notizie presso il medico di base e l'eventuale esame della cartella clinica. Compito del COR è stato anche quello di prendere contatto con i gestori dell'archivio schede di morte di ciascuna delle Unità Sanitarie Locali della regione, in modo da estrarre tutti i casi accertati o sospetti di decesso per tumore naso-sinusale.

5. Altre fonti

Possono essere utilizzati al fine di verificare la completezza della casistica, l'archivio INAIL dei tumori naso-sinusali riconosciuti. Inoltre potrà essere utilizzato l'archivio INPS al fine di ricostruire la storia lavorativa dei casi.

Figura 1. Possibili fonti di segnalazione dei casi di Tumori dei Seni Nasali e Paranasali

COR TUMORI NASOSINUSALI LOMBARDIA:



Per la segnalazione dei casi sono state predisposte schede specifiche per i reparti di diagnosi e cura e per le anatomie patologiche, utilizzando modelli proposti del Registro Nazionale opportunamente adattati alla realtà locale.

b) schema operativo per la segnalazione e la ricerca dei casi

Tutte le fonti sopra elencate sono state informate della istituzione del Registro TuNS e a ciascuna di esse è stato richiesto di segnalare alla sede del Registro in modo tempestivo i casi di tumore nasosinusale includendo anche i casi dubbi.

Poichè l'obiettivo principale della segnalazione è riuscire ad identificare i pazienti viventi per un adeguato approfondimento anamnestico, particolare attenzione è stata posta al sistema di segnalazione per le fonti costituite dai Servizi di Anatomia e Istologia Patologica, Ospedali Pubblici e Privati

È stato quindi necessario predisporre una prima scheda di segnalazione in cui indicare la fonte, la persona da contattare per ulteriori comunicazioni o ricerche, i dati anagrafici del caso, il medico curante e il suo indirizzo qualora conosciuto.

Per ogni segnalazione è stato inoltre indispensabile recuperare tutta la documentazione clinico-sanitaria necessaria a validare la diagnosi ed è stato istituito un Archivio Cartaceo Centrale della documentazione raccolta per ogni singolo caso presso la sede del Registro stesso.

Oltre a rispondere ad ogni segnalazione passiva dei casi il ReTuNS si è posto come obiettivo quello di organizzare un sistema attivo di raccolta dei casi che prevedesse una ricerca ad intervalli regolari e sufficientemente frequenti (non superiore ai 12 mesi secondo le Linee Guida ReNaTuNS). Tale raccolta attiva ha riguardato fonti selezionate in particolare quelle costituite dai Servizi di Anatomia e Istologia Patologica, Ospedali Pubblici e Privati.

c) criteri di definizione della diagnosi dei casi

La classificazione dei TuNS (Figura 2) può risultare spesso complessa per la molteplicità delle strutture da cui essi possono originare, per la non rara eventualità di artefatti nei campioni biotici (soprattutto artefatti da schiacciamento) e per la possibilità che neoplasie differenti presentino pattern di crescita simile sia dal punto di vista morfologico (papillare, ghiandolare -tubulare o cribriforme-, solido -nidi o trabecole- o fascicolato) che immunoistochimico (27, 28).

Tra i tipi istologici dei TuNS quello epiteliale è caratterizzato da un'elevata quota attribuibile all'esposizione professionale; pertanto, come previsto nelle Linee Guida ISPEL, l'approfondimento anamnestico sarà previsto solo per i casi di tumore maligno di tipo epiteliale clinicamente *certo* o *probabile*:

1. Tumore maligno naso-sinusale certo: caso con diagnosi di TuNS avvalorata da esame istologico.

2. Tumore maligno naso-sinusale probabile: caso senza diagnosi istologica, ma con diagnosi clinica e riscontro radiologico con TAC o RMN.

Come riportato in premessa l'attenzione sarà rivolta agli istotipi maligni, codificati con la classificazione ICD, attribuiti alle seguenti sedi anatomiche (ICD IX):

1. cavità nasale (160.0)
2. seno mascellare (160.2)
3. seno etmoidale (160.3)
4. seno frontale (160.4)
5. seno sfenoidale (160.5)
6. seno paranasale a.s.s. (160.8)
7. seno paranasale n.a.s. (160.9).

Per ciascun caso segnalato vengono acquisite e studiate tutte le cartelle cliniche necessarie a confermare la diagnosi. Lo studio della documentazione clinica viene effettuato col supporto specialistico di un medico otorinolaringoiatra e, ove necessario, con il supporto di specialisti radiologi e anatomopatologi.

Figura 2: Classificazione istologica dei tumori della cavità nasale e dei seni paranasali (WHO, 2003)

Malignant epithelial tumours		Benign tumours	
Squamous cell carcinoma	8070/3	Myxoma	8840/0
Verrucous carcinoma	8051/3	Leiomyoma	8890/0
Papillary squamous cell carcinoma	8052/3	Haemangioma	9120/0
Basaloid squamous cell carcinoma	8083/3	Schwannoma	9560/0
Spindle cell carcinoma	8074/3	Neurofibroma	9540/0
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Meningioma	9530/0
Acantholytic squamous cell carcinoma	8075/3		
Lymphoepithelial carcinoma	8082/3	Tumours of bone and cartilage	
Sinonasal undifferentiated carcinoma	8020/3	Malignant tumours	
Adenocarcinoma		Chondrosarcoma	9220/3
Intestinal-type adenocarcinoma	8144/3	Mesenchymal chondrosarcoma	9240/3
Non-intestinal-type adenocarcinoma	8140/3	Osteosarcoma	9180/3
Salivary gland-type carcinomas		Chordoma	9370/3
Adenoid cystic carcinoma	8200/3	Benign tumours	
Acinic cell carcinoma	8550/3	Giant cell lesion	
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3	Giant cell tumour	9250/1
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3	Chondroma	9220/0
Clear cell carcinoma N.O.S.	8310/3	Osteoma	9180/0
Myoepithelial carcinoma	8982/3	Chondroblastoma	9230/0
Carcinoma ex pleomorphic adenoma	8941/3	Chondromyxoid fibroma	9241/0
Polymorphous low-grade adenocarcinoma	8525/3	Osteochondroma (exostosis)	9210/0
Neuroendocrine tumours		Osteoid osteoma	9191/0
Typical carcinoid	8240/3	Osteoblastoma	9200/0
Atypical carcinoid	8249/3	Ameloblastoma	9310/0
Small cell carcinoma, neuroendocrine type	8041/3	Nasal chondromesenchymal hamartoma	
		Haematolymphoid tumours	
Benign epithelial tumours		Extranodal NK/T cell lymphoma	9719/3
Sinonasal papillomas		Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
Inverted papilloma		Extramedullary plasmacytoma	9734/3
(Schneiderian papilloma, inverted type)	8121/1	Extramedullary myeloid sarcoma	9930/3
Oncocytic papilloma		Histiocytic sarcoma	9755/3
(Schneiderian papilloma, oncocytic type)	8121/1	Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Exophytic papilloma			
(Schneiderian papilloma, exophytic type)	8121/0	Neuroectodermal	
Salivary gland-type adenomas		Ewing sarcoma	9260/3
Pleomorphic adenoma	8940/0	Primitive neuroectodermal tumour	9364/3
Myoepithelioma	8982/0	Olfactory neuroblastoma	9522/3
Oncocytoma	8290/0	Melanotic neuroectodermal tumour of infancy	9363/0
		Mucosal malignant melanoma	8720/3
Soft tissue tumours		Germ cell tumours	
Malignant tumours		Immature teratoma	9080/3
Fibrosarcoma	8810/3	Teratoma with malignant transformation	9084/3
Malignant fibrous histiocytoma	8830/3	Sinonasal yolk sac tumour (endodermal sinus tumour)	9071/3
Leiomyosarcoma	8890/3	Sinonasal teratocarcinosarcoma	
Rhabdomyosarcoma	8900/3	Mature teratoma	9080/0
Angiosarcoma	9120/3	Dermoid cyst	9084/0
Malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3		
Borderline and low malignant potential tumours		Secondary tumours	
Desmoid-type fibromatosis	8821/1		
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1		
Glomangiopericytoma			
(Sinonasal-type haemangiopericytoma)	9150/1		
Extrapleural solitary fibrous tumour	8815/1		

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (821) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline or uncertain behaviour.

d) raccolta delle informazioni tramite questionario

La raccolta anamnestica è stata effettuata da personale dei Servizi PSAL della ASL territorialmente competente rispetto alla residenza del soggetto. Nei casi in cui presso l'Ospedale che ha formulato la diagnosi fosse stata presente una Unità Operativa Ospedaliera di Medicina del Lavoro (UOOML) è stata quest'ultima a raccogliere le informazioni anamnestiche e la documentazione clinica, e ad inviare successivamente tale materiale al Registro.

La raccolta anamnestica è stata effettuata attraverso la realizzazione di un apposito questionario, versione modificata del questionario proposto nelle Linee Guida ISPESL, al quale sono stati aggiunti quesiti di interesse locale. Il questionario elaborato è risultato così composto di cinque parti:

- 1) Caratteristiche dell'intervistato
- 2) Fattori di rischio extraprofessionali
 - a. Abitudine al fumo
 - b. Patologie rinosinusalil
 - i. Allergiche
 - ii. Ipertrofia dei turbinati
 - iii. Poliposi nasale
 - iv. Sinusopatie
 - c. Utilizzo di farmaci
 - i. Steroidi topici
 - ii. Estro progestinici
 - d. Interventi di radioterapia
- 3) Storia professionale: riepilogo generale, scheda professionale generale per industria/artigianato; schede mansione-specifiche (industria del legno, delle calzature, della concia, forestali, agricoltura)
- 4) Attività hobbistiche:
 - a. Falegnameria
 - b. Cuoio/pelli
 - c. Coltivazione orto o giardino
- 5) Attendibilità delle risposte

Tutti gli intervistatori hanno potuto contare sull'esperienza acquisita nell'ambito delle attività svolte per il Registro Mesoteliomi e sono stati specificamente addestrati all'uso del nuovo questionario con apposite iniziative formative (quattro corsi ECM -il 23 aprile, 12 giugno e il 24 settembre 2009,

il 4 marzo 2010- dal titolo “Tumori dei seni nasali e paranasali: utilizzo del questionario ISPESL per la verifica di esposizione ad agenti cancerogeni.

In considerazione della specifica realtà regionale i settori industriali/produttivi verso cui è stata rivolta particolare attenzione sono stati, oltre a quello del legno e del cuoio/calzaturiero, la cui associazione con i TuNS è già acquisizione consolidata, i settori tessile, metalmeccanico, edile, alimentare/conserviera, agricolo. In tali settori, infatti, i risultati presenti in letteratura appaiono ancora non univoci anche per l'esiguità delle popolazioni ad oggi sottoposte a studio.

e) valutazione dei casi

Le procedure di valutazione dei casi si sono attenute alle disposizioni contenute nelle Linee Guida ISPESL, in particolare per quanto riguarda i criteri di definizione dell'esposizione che ricalcano quelli in uso per il Registro Mesoteliomi.

Considerata la diversa valenza e conoscenza dei fattori di rischio lavorativi ad oggi definiti (polvere di legno e cuoio, cromo esavalente, composti del nickel e formaldeide), la valutazione dell'esposizione, solo per la polvere di legno e di cuoio, è stata effettuata secondo la classificazione di seguito riportata, per livello di certezza e modalità di esposizione:

1. ESPOSIZIONE PROFESSIONALE CERTA. Soggetti che hanno svolto un'attività lavorativa implicante l'esposizione a polveri di legno o di cuoio. La presenza dell'esposizione ai tali polveri deve essere documentata da almeno una delle seguenti condizioni:
 - a. dichiarazione esplicita del soggetto intervistato qualora si tratti del caso stesso;
 - b. indagini ambientali, relazioni degli organi di vigilanza, documentazione amministrativa aziendale; dichiarazione dei colleghi/datore di lavoro;
 - c. dichiarazione del parente/convivente per periodi di lavoro svolti in comparti in cui vi era esposizione certa a polvere di legno e cuoio.
2. ESPOSIZIONE PROFESSIONALE PROBABILE. Soggetti che hanno lavorato in un'industria o in un ambiente di lavoro in cui la polvere di legno o di cuoio era sicuramente presente, ma per i quali non è possibile arrivare a documentare/valutare in maniera sicura per carenza o incoerenza di informazioni da questionario.
3. ESPOSIZIONE PROFESSIONALE POSSIBILE. Soggetti che hanno lavorato in una industria o in un ambiente di lavoro appartenente ad un settore economico in cui si potrebbe es-

sere verificata l'esposizione a di polvere di legno o di cuoio, ma non vi sono notizie sufficienti per documentare tali esposizioni o meno da parte degli stessi.

4. ESPOSIZIONE EXTRAPROFESSIONALE. Soggetti non esposti professionalmente a polveri di legno o di cuoio ma esposti in ambiti o attività extralavorative (hobbies, riparazioni di vario genere).
5. ESPOSIZIONE IMPROBABILE. Soggetti per i quali sono disponibili informazioni di buona qualità sulle loro attività lavorative svolte e sulla loro vita, e dalle quali possa escludersi un'esposizione a polveri di legno o di cuoio.
6. ESPOSIZIONE NON CLASSIFICABILE. Soggetti per i quali non ci sono e non saranno più disponibili informazioni (casi chiusi).

Per le altre tipologie di rischio non esistono ad oggi criteri condivisi, all'infuori delle situazioni caratterizzate dalla presenza di dati del monitoraggio ambientale, per la definizione e la classificazione dell'esposizione.

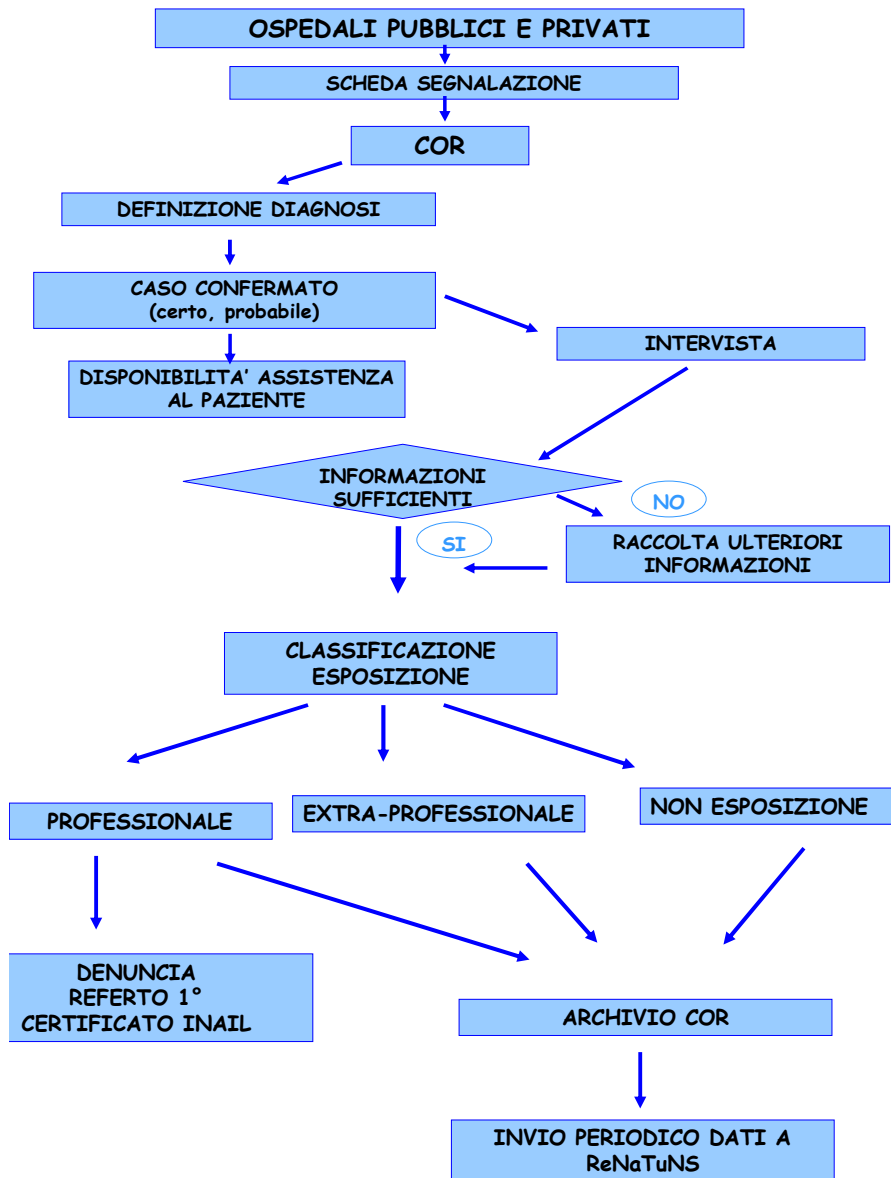
La documentazione clinica ed espositiva di ciascun caso è stata quindi sottoposta ad un Gruppo di Valutazione composto da Specialisti in Medicina del Lavoro, Oncologia, Otorinolaringoiatria, Epidemiologia, Igiene e Tecnologia Industriale. In relazione ai casi in discussione sono stati coinvolti, ove necessario, colleghi con particolare competenza ed esperienza a riguardo delle problematiche in esame, ivi compreso personale delle ASL o delle UOOML direttamente coinvolte, al fine di poter raggiungere il massimo di approfondimento e concordanza nel giudizio finale.

f) allestimento del centro di raccolta regionale e trasmissione dei risultati a Regione, ISPESL ed alla comunità scientifica

Tutta la documentazione relativa ai casi conclusi è stata raccolta in un archivio cartaceo ed in uno informatizzato, utilizzando sia un database elaborato dal personale del COR sia mediante un apposito software che doveva essere elaborato dall'ISPESL. Mentre il database elaborato dal COR Lombardia è stato elaborato e reso pienamente utilizzabile entro il primo anno di attività, ad oggi non è ancora disponibile una versione condivisa ed utilizzabile del software dell'ISPESL. Tale ritardo è tuttavia da imputare da un lato alla ancora esigua attivazione dei registri sul territorio italiano dall'altro al recente riassetto dell'Istituto che lo ha visto confluire all'interno di INAIL.

Il processo descritto ricalca in ogni caso quello adottato e sperimentato per la gestione del Registro Mesoteliomi (Figura 3).

Figura 3. Flusso informativo della gestione dei casi di Tumori dei Seni Nasali e Paranasali



I risultati della sorveglianza dei TuNS sono stati diffusi mediante report annuali che il Registro ha fornito alla Direzione Generale Sanità della Regione Lombardia come già avviene per i mesoteliomi maligni.

5.3. RISULTATI ATTESI

Sulla base delle stime effettuate utilizzando i dati dei registri tumori italiani precedentemente segnalate la Lombardia risulta essere la regione italiana maggiormente interessata da queste neoplasie con un numero di circa 60 – 70 nuovi casi attesi ogni anno (1), di cui il 30% donne ed il 70% uomini.

Del resto i settori lavorativi maggiormente a rischio per il verificarsi di tumori naso-sinusali sono molto rappresentati, ed in misura ancora maggiore lo sono stati nel passato, nella nostra Regione. I dati del censimento ISTAT 1991 riguardanti i settori lavorativi indicano più di 32.000 addetti alla lavorazione del legno, 50.000 addetti alla produzione di mobili, circa 30.000 addetti alla concia ed alla lavorazione delle pelli e circa 8.000 addetti nel comparto agricoltura.

La sorveglianza sistematica di queste neoplasie permetterà di definirne con precisione l'incidenza reale ed il loro andamento nel tempo, la loro distribuzione territoriale e la correlazione con specifiche attività o settori lavorativi.

Le integrazioni apportate al questionario anamnestico rispetto al modello nazionale dovrebbero permettere in prospettiva anche di verificare, ed eventualmente quantificare, la possibile rilevanza di altri fattori di rischio precedentemente non considerati (assunzione voluttuaria di sostanze stupefacenti per via nasale) come pure il diverso grado di rischio attribuibile alle esposizioni subite in ambienti, fasi lavorative e mansioni tra loro differenti o a specifiche sostanze in uso nei diversi processi lavorativi, fornendo così preziose informazioni ai fini della prevenzione e della tutela della salute degli addetti.

6. SVILUPPO DEL PROGETTO

Nella Tabella sottostante (Tabella 10) sono illustrate le diverse fasi del presente progetto di ricerca. Il progetto è risultato così articolato. Il primo anno è stato dedicato sia ad un'attenta revisione della letteratura disponibile sull'argomento sia alla definizione della rete di collaborazione con le sopracitate fonti informative. Si è resa inoltre necessaria la ridefinizione dei questionari di rilevazione proposti dall'ISPESL nel 2004 adattandoli alle specifiche realtà produttive e sociali della regione Lombardia.

Tabella 10: fasi di sviluppo del dottorato di ricerca

1° ANNO				2° ANNO				3° ANNO			
1° trimestre	2° trimestre	3° trimestre	4° trimestre	1° trimestre	2° trimestre	3° trimestre	4° trimestre	1° trimestre	2° trimestre	3° trimestre	4° trimestre
		Revisio- ne della letteratu- ra									
		Organizzazione della rete informativa									
		Definizione delle schede di segnalazio- ne dei casi									
		Definizione dei questionari di rilevazione									
			Reclutamento dei casi								
			Somministrazione dei questionari								
			Discussione e classificazione dei casi								
			Input del database								
		Definizione del data- base							Analisi dei dati Elaborazione della tesi finale		

Sempre nel primo anno si è proceduto a rendere operativo il database proprietario del COR Lombardia e ad acquisire e a testare lo specifico software di gestione del flusso dei dati del ReNaTuNS (Figura 4) elaborato dall'ISPESL.

Figura 4: software di gestione del flusso dei dati del ReNaTuNS (maschera anagrafica)

The screenshot shows a software window titled 'OPERATORE: Supervisor'. The main area is a form for data entry, divided into several sections:

- Top Section:** Fields for 'Cor' (17), 'Cic' (1), 'Cod. Fiscale' (redacted), and 'Prog. Storico' (green button).
- Registration Info:** 'Data registrazione' (05/05/2004), 'Cor trasferimento' (0), and 'Data trasferimento' (/ /).
- Personal Data:** 'Cognome' (redacted), 'Nome' (redacted), 'Sesso' (M), 'Data di nascita' (redacted), and 'Eta' (61).
- Professional Data:** 'Istat Com. nascita' (077001), 'ABOCCETTURA' (green), 'Cap' (75011), 'MOT' (green); 'Istat Com. Read' (022001), 'ABAND TERME' (green), 'Cap' (55021), 'PD' (green).
- Interview Details:** 'Mod. Intervista' (DIRETTA), 'Motivi non int.' (IMPOSSIBILITA' PSICO-FISICA), 'Sog. Intervistato' (SOCCETTO STESSO), 'Attendibilità Risposte' (PARZIALE), 'Liv. Massimo Ragg.' (ESPOSIZIONE PROFESSIONALE CERTA).
- Notes:** A text area labeled 'NOTE CONCLUSIVE'.
- Table:** A table with columns: C.C.R., C.I.C., Sesso, Eta, Mod. Int., Liv. Massimo Raggiunto, CDE Trasc., Data Trasc., Data Follow-up. It contains two rows of data.
- Toolbar:** Includes navigation arrows, a 'CONSULTAZIONE' button, and icons for 'Annulla', 'Trova', 'Firma', 'Nuovo', 'Modifica', 'Chiudi', and 'Stampa'.

Il secondo anno è stato dedicato alla collaborazione nel reclutamento dei casi ed alla somministrazione dei questionari per i casi afferenti all’Ospedale di appartenenza (IRCCS CA’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico) ed alla attiva partecipazione in qualità di docente ai corsi regionali organizzati per la formazione e l’addestramento del personale intervistatore delle ASL.

L’afflusso dei casi previsto a partire da tale periodo ha comportato anche la costante partecipazione in qualità di Medico del Lavoro allo specifico Gruppo di Valutazione per la Discussione e classificazione dei casi. Al fine di una più ampia definizione della casistica attesa tale attività è stata estesa anche a tutto il primo semestre del terzo anno.

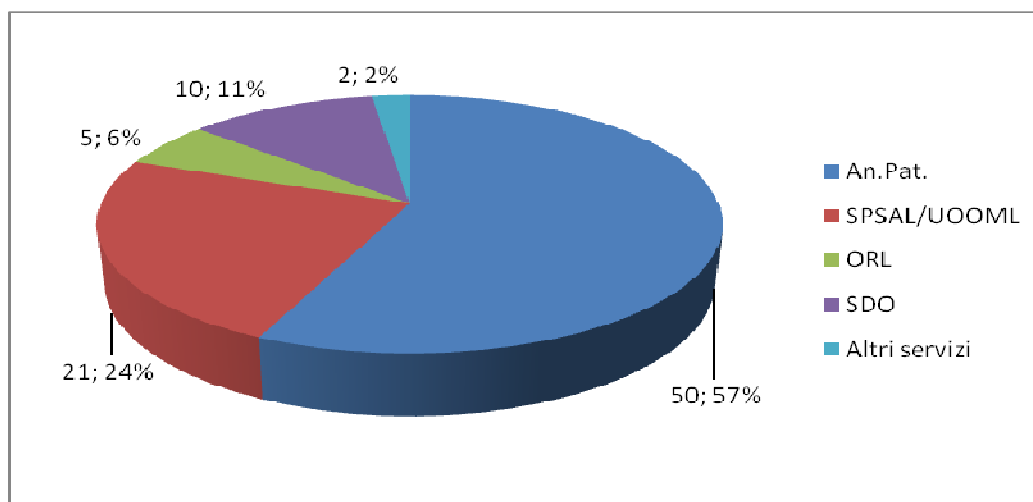
7. RISULTATI PRELIMINARI RELATIVI AL PERIODO 2008-2010

Al 30.07.2010 sono pervenute al Registro 679 segnalazioni di casi sospetti dei quali 105 (15.5%) sono risultati incidenti secondo i criteri di inclusione del Registro; in particolare 54 casi nel 2008, 44 nel 2009 e 7 nel 2010. Il tasso di incidenza regionale, standardizzato per età, nell'anno 2008 (unico finora completo) è risultato 0.8 e 0.5 per 100.0000, rispettivamente negli uomini e nelle donne. Tale dato appare sostanzialmente in linea con quello atteso (1/100.000 per i maschi, 0.4 per le femmine), dato che però era stato elaborato da ISPESL sulla base dell'esperienze dei soli Registri di Brescia e Varese.

I casi per i quali si è concluso l'iter di valutazione sia della documentazione clinica che di quella espositiva sono attualmente 88 (57 uomini e 31 donne) con età mediana di 66 anni (range 22-89).

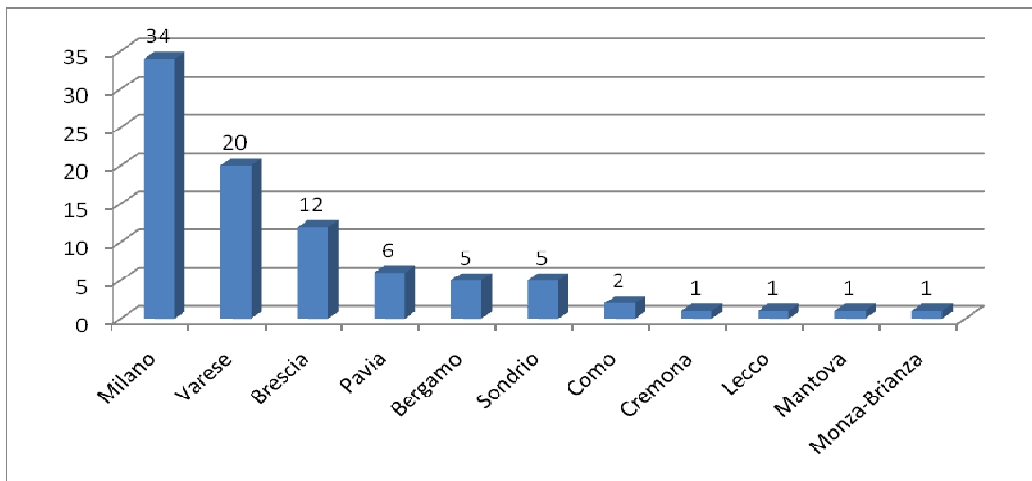
Le segnalazioni degli 88 casi è pervenuta nel 57% dei casi dalle Anatomie Patologiche, nel 24% dai Servizi SPSAL e dalle UOOML, nell'11% dal ricontrollo delle Schede di Dimissione Ospedaliera e nel rimanente 8% dalle U.O. di ORL (6%) e da altri servizi territoriali (2%) (Figura 5).

Figura 5. Fonte delle segnalazioni (N=88)



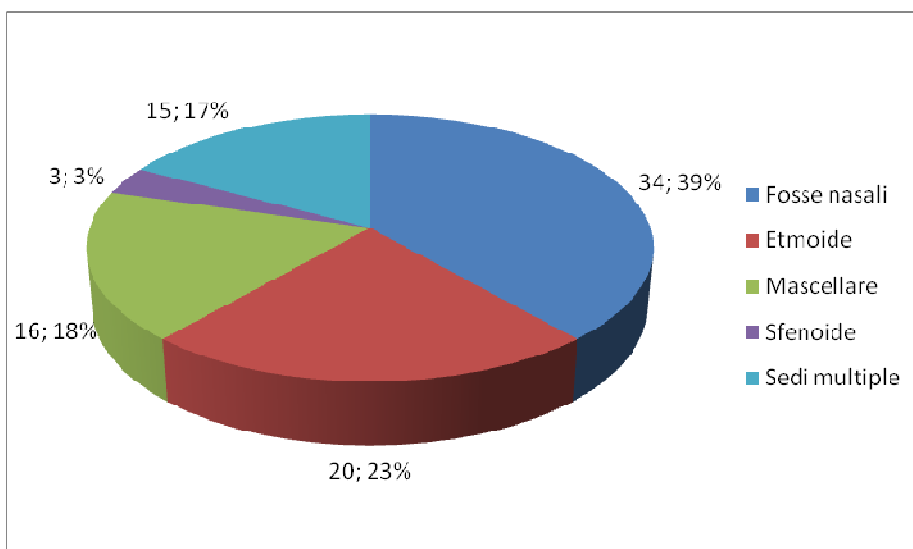
La distribuzione geografica delle segnalazioni illustrate in Figura 6 appare, come atteso, influenzata dalla presenza di centri d'eccellenza per il trattamento chirurgico di tale patologia.

Figura 6. Distribuzione geografica delle segnalazioni (N=88)



La sede di insorgenza ha interessato le cavità nasali in 34 casi (39%), il seno etmoidale in 20 casi (23%) quello mascellare in 16 (18%) e quello sfenoidale in 3 (3%); per 15 casi (17%) non è stato possibile individuare la sede primitiva in quanto, al momento della diagnosi la neoplasia era estesa a più sedi (Figura 7). Tali dati appaiono sostanzialmente in linea con le stime indicate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità che vedono come sede di insorgenza nel 20-30% dei casi le cavità nasali, l'etmoide nel 10-15%, il mascellare nel 6% e lo sfenoide e il frontale nell'1% dei casi (15).

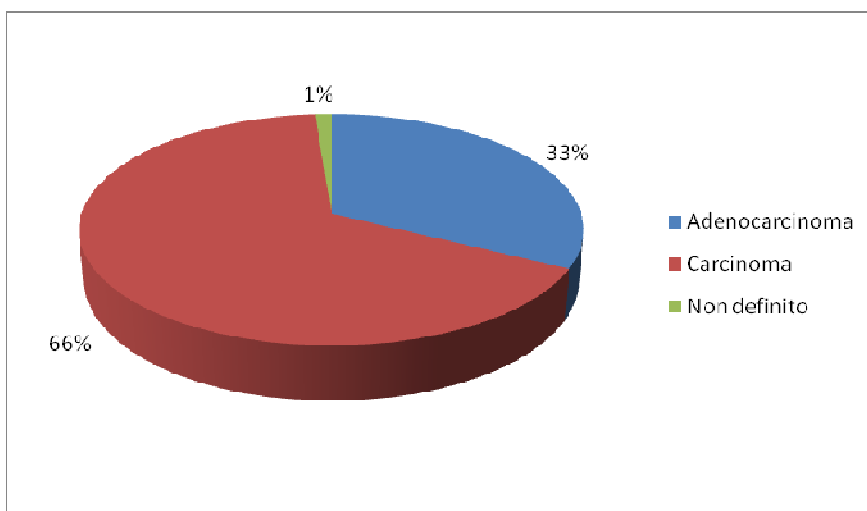
Figura 7. Sede di insorgenza nei casi sottoposti a valutazione (N=88)



Per quanto concerne la completezza delle informazioni clinico-diagnostiche necessarie per il corretto inquadramento di ogni singolo caso, in una sola circostanza non sono risultati disponibili gli accertamenti biotipici (caso concluso come TuNS probabile) mentre tutti i rimanenti 87 casi sono risultati TuNS certi.

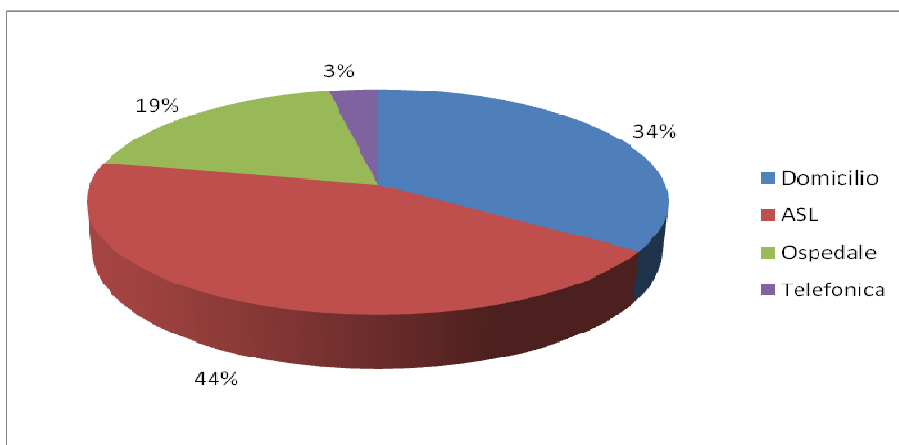
Nel 33.3% dei casi con diagnosi certa l'istotipo è risultato essere adenocarcinoma (di tipo intestinale in 21 casi) mentre nel 66% dei casi carcinoma con una dominanza dello squamocellulare (32 casi) [Figura 7].

Figura 7. Istotipo nei casi sottoposti a valutazione (N=88)



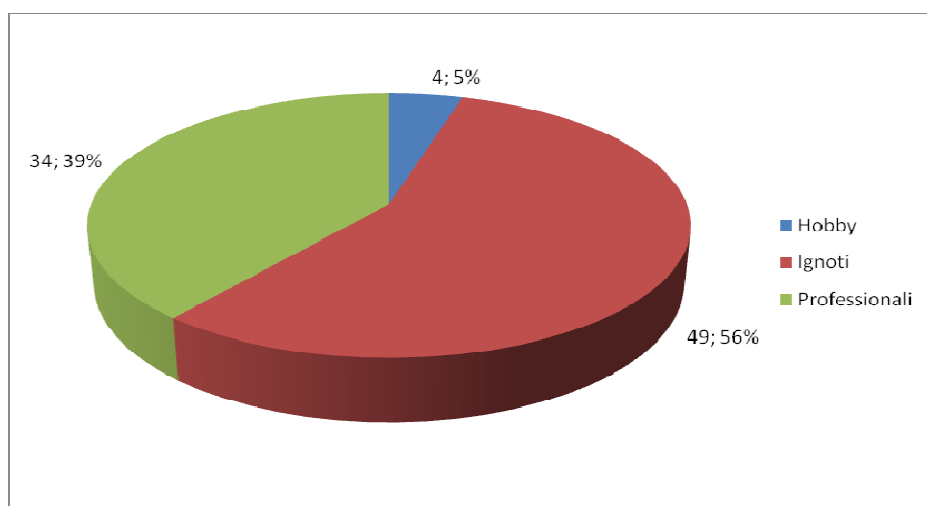
L'anamnesi espositiva è risultata disponibile per 87 soggetti ed il questionario è stato somministrato direttamente al paziente in 61 casi (70%), mentre nel rimanente 30% a familiari secondo le modalità riportate in Figura 8.

Figura 8. Modalità con cui è stata rilevata l'anamnesi (N=87)



Dall'indagine anamnestica in 34 casi (32 M e 2 F) pari al 39% del totale è emersa una esposizione in ambito lavorativo, in 5 casi (5%) una esposizione a fattori di rischio noti (cuoio o legno) in ambito extraprofessionale/hobbistico mentre nei rimanenti 49 soggetti (56%) la valutazione dell'esposizione non ha consentito di individuare alcuna attività, agente o settore lavorativo a rischio (Figura 9). In tali casi si è preferito procedere ad una classificazione dell'esposizione come ignota in quanto sebbene non sia stato possibile individuare agenti o sostanze di uso lavorativo note per il potenziale oncogeno, il settore di appartenenza, anche alla luce delle esperienze di altri autori, è risultato talvolta di interesse (vedi per es. settore tessile) e quindi meritevole di ulteriori futuri approfondimenti al fine di aggiungere eventuale consistenza ai dati di letteratura attualmente presenti.

Figura 9. Classificazione dei TUNS certi sulla base della storia espositiva



Nei 34 casi con esposizione professionale dimostrata l'età mediana per i soggetti di sesso maschile è risultata pari a 68 anni (range 41-89) mentre quella delle 2 donne di 73 anni (Tabella 11).

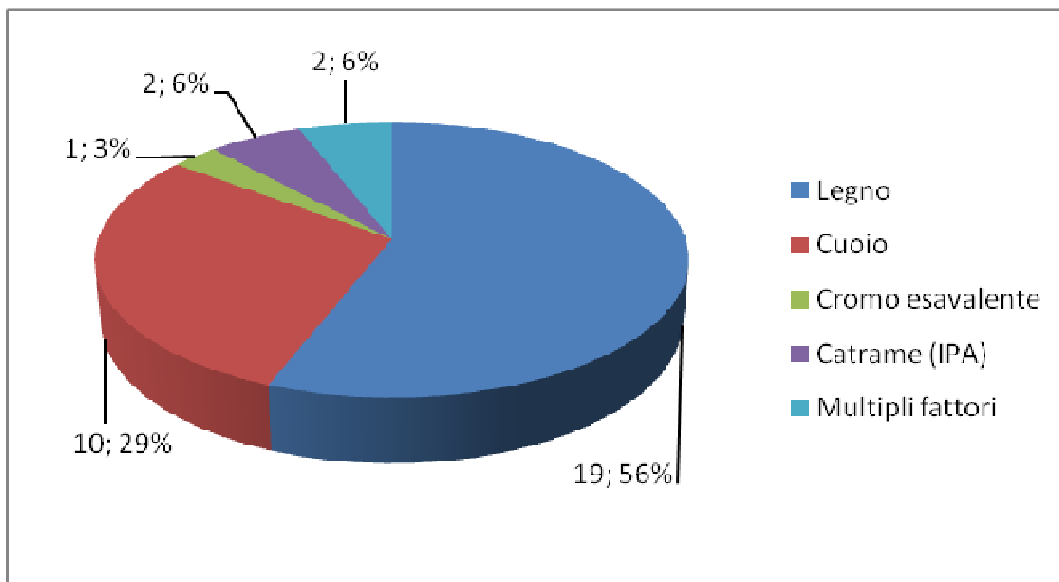
Tabella 11. Età dei casi (N=34) con esposizione professionale

Sesso	Totale	Età mediana	Min	Max
Maschi	32	68	41	89
Femmine	2	73	61	84

Per quanto concerne la tipologia di esposizione rilevata, in 19 casi (56%) è stata documentata una esposizione professionale a polveri di legno ed hanno riguardato soprattutto la produzione di mobili e serramenti, in 10 casi (29%) a polveri di cuoio ed ha riguardato esclusivamente la produzione di calzature, in 2 casi (6%) a fumi di catrame nell'attività di asfaltatura strade e in 1 caso (3%) a composti del cromo esavalente in tipografia (Figura 10).

In 3 soggetti oltre all'esposizione professionale si è evidenziata anche un'esposizione allo stesso cancerogeno che è avvenuta nel tempo libero (in 2 casi a legno e 1 a cuoio).

Figura 10. Settori/lavorazioni/agenti evidenziati nei casi professionali

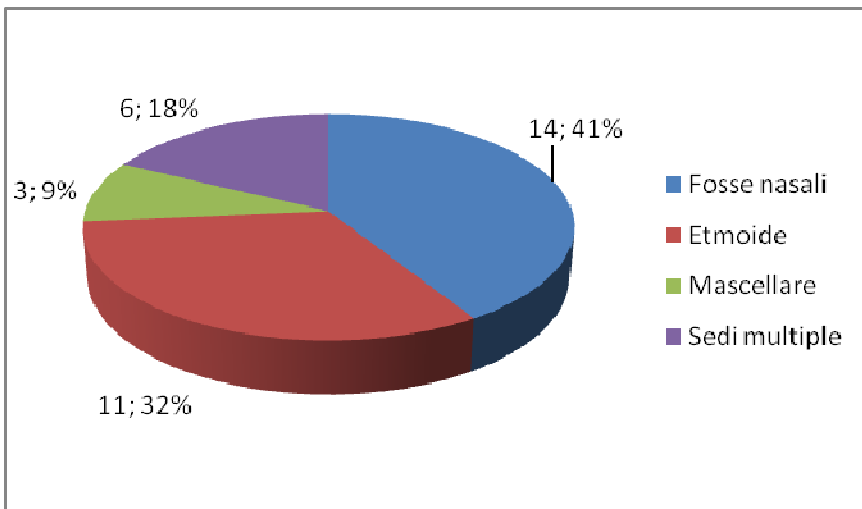


Per quanto concerne la durata mediana dell'esposizione nei casi professionali è risultata pari a 27.5 anni (min 2.0, max 54) nei 32 uomini e 11.0 anni (min 2.0, max 20) nelle 2 donne.

Le latenze mediane sono risultate rispettivamente 51.6 anni (min 18.2, max 73.5) negli uomini e 44.6 anni (min 29.6, max 57.7) nelle donne.

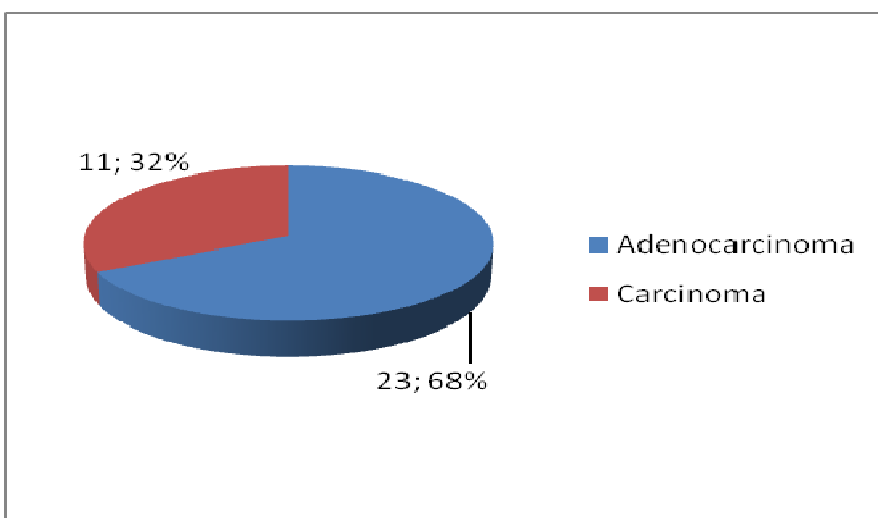
Dal punto di vista della topografia (Figura 11) la sede di insorgenza più frequente è risultata essere la cavità nasale con 14 casi su 34 (pari al 41%) seguita dall'etmoide con 11 casi (32%), dalle forme plurinvasive ove non era possibile identificare chiaramente la sede di insorgenza con 6 casi (18%) e infine dal mascellare con 3 casi (9%).

Figura 11. Sede di insorgenza nei casi professionali (N=34)



Per quanto concerne gli istotipi riscontrati nei casi professionali (Figura 12) il rapporto 2:1 tra adenocarcinomi e carcinomi squamocellulari si dimostra invertito rispetto a quanto osservato nella popolazione complessiva riportata in Figura 7. Tale risultato è da attribuire in prima ipotesi alla correlazione tra adenocarcinoma e lavorazione del legno che nei soggetti con esposizione professionale trova come atteso massimo risalto.

Figura 12. Istotipo nei casi nei casi professionali (N=34)



Nelle Figure 13 e 14 sono riportati i sottotipi istologici dei casi di neoplasia nasosinusale riscontrati nei soggetti con esposizione professionale. Come indicato anche dalle casistiche internazionali (15) lo squamocellulare tra i carcinomi e l'adenocarcinoma di tipo intestinale sono risultati gli istotipi di più frequente riscontro rispettivamente con il 64 e l'83%.

Figura 13. Sottotipi di carcinoma nei casi professionali (N=34)

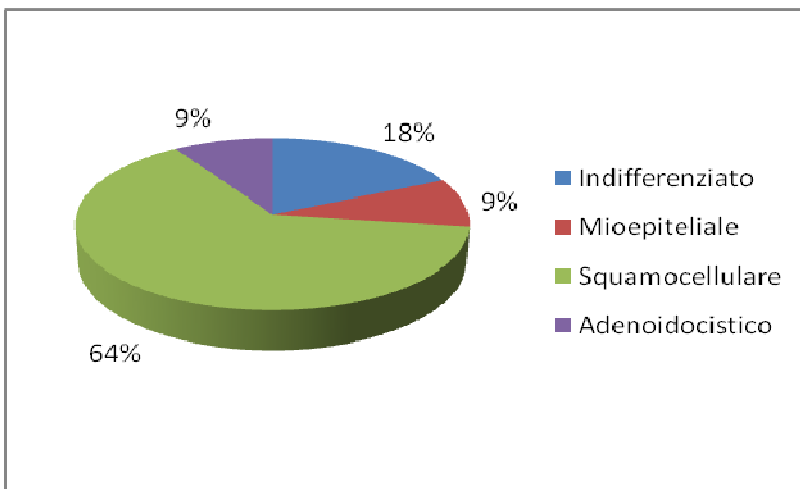
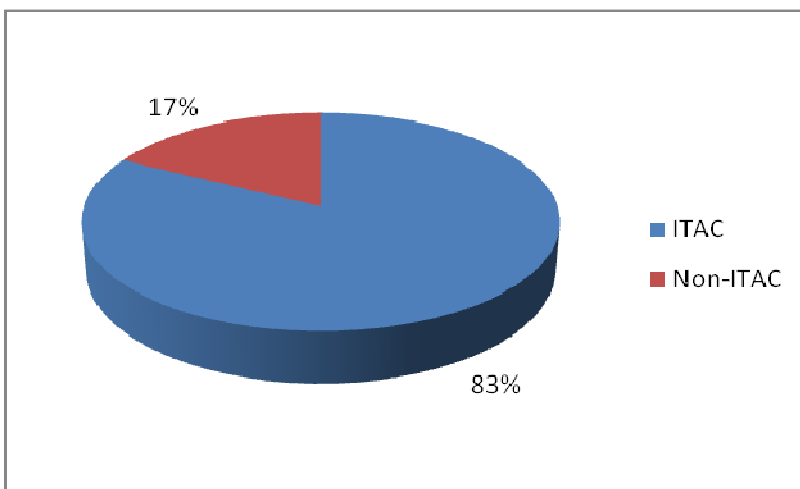
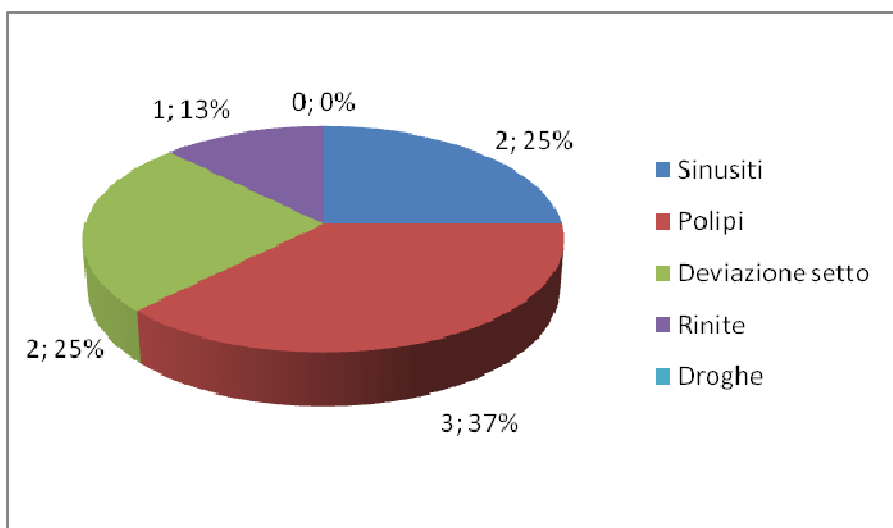


Figura 14. Sottotipi di adenocarcinoma nei casi professionali (N=34)



Per quanto concerne la presenza dei fattori di rischio extraprofessionali (Figura 15), sono stati riscontrati in solo 8 casi di origine lavorativa e sono stati rappresentati da forme di flogosi cronica delle alte vie (rinosinusiti e poliposi nasale in 6 casi su 8 pari al 75%).

Figura 15. fattori di rischio extraprofessionali riscontrati nei casi professionali (N=34)



Per quanto concerne, invece, l'abitudine tabagica i soggetti fumatori al momento della diagnosi o ex-fumatori sono risultati complessivamente 28 su 34 (pari all'82.4%) nel gruppo dei professionalmente esposti, corrispondenti a 26 soggetti su 32 nei maschi (81%) e ad entrambe le 2 femmine appartenenti a questo gruppo.

Pur considerando il ridotto numero di maschi non fumatori (N=6) rispetto ai fumatori nel gruppo dei professionalmente esposti, l'abitudine tabagica non sembra influenzare l'età al momento della diagnosi (Tabella 12) rispetto a quanto osservato nella popolazione complessiva (Tabella 11).

Tabella 12. Età dei casi con esposizione professionale in relazione all'abitudine tabagica

Sesso	Fumo	Totale	Età mediana	Min	Max
Maschi	Si	26	68	41	89
	No	6	68	44	81
Femmine	Si	2	73	61	84
	No	0	/	/	/

E' interessante segnalare, infine, come il nostro Centro abbia contribuito ad offrire un supporto medico legale in 4 casi (pari a circa il 12%) di lavoratori professionalmente esposti.

Dei restanti 53 casi classificati come TuNS certi si sono come precedentemente illustrato evidenziati 4 casi (4.6%) con esposizioni avvenute nel tempo libero (3 a polveri di legno ed 1 a polveri cuoio) mentre in 49 casi (56.3%) non si è riconosciuta una esposizione ad agenti cancerogeni noti per TuNS e si è provveduto a classificare l'esposizione come "ignota".

Nei soggetti appartenenti a questo gruppo i principali parametri legati all'età al momento della diagnosi (Tabella 12) sono risultati sostanzialmente sovrapponibili a quelli osservati nel gruppo dei professionalmente esposti riportati in Tabella 11.

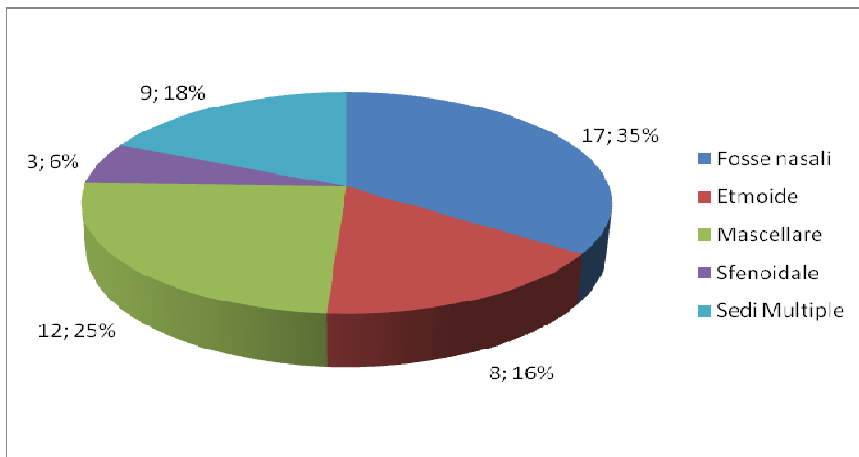
La popolazione in esame ha mostrato una prevalenza di soggetti di sesso femminile (28 pari al 57%) rispetto ai soggetti di sesso maschile (21 in tutto), con età media, al momento della diagnosi, di 68 anni per gli uomini (range 40-83) e di 73 per le donne (range 22-86).

Tabella 12. Età dei casi con esposizione ignota

Sesso	Totale	Età mediana	Min	Max
Maschi	21	68	40	83
Femmine	28	73	22	86

Per quanto concerne, invece, la sede della neoplasia, la localizzazione in fossa nasale è risultata la più frequente (17 casi pari al 35%) seguita dal mascellare (12 casi pari al 25%), dalle forme pluri-invasive (9 casi pari al 18%), dallo sfenoide e dall'etmoide con rispettivamente 3 (6%) e 4 (8%) casi ciascuno (Figura 16).

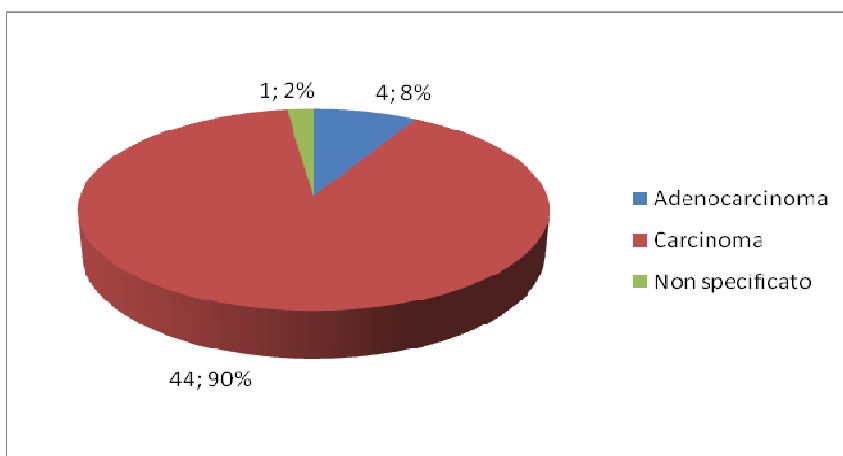
Figura 16. Sede di insorgenza nei casi con esposizione ignota (N=49)



Confrontando le sedi di insorgenza osservate nel gruppo dei soggetti con esposizione ignota rispetto ai professionalmente esposti, mentre risultano sovrapponibili le alte frequenze che interessano le cavità nasali (35% vs 41%), si nota una sostanziale inversione del rapporto tra mascellare ed etmoide (da 1,5: 1 nei casi con esposizione ignota a 0.27:1 nei casi professionali). Anche in questo caso la possibile spiegazione di tale riscontro può essere attribuita alla concentrazione di casi del settore legno (e quindi alla maggior frequenza di adenocarcinomi) tra i professionalmente esposti.

Per quanto concerne l'istotipo (Figura 17) i carcinomi hanno rappresentato con 44 casi circa il 90% del totale seguiti dagli adenocarcinomi con 4 casi pari all'8%. In un solo caso l'elevata complessità del quadro anatomopatologico non ha permesso di definire in modo univoco l'assetto istologico riscontrato.

Figura 17. Istotipo nei casi nei casi con esposizione ignota (N=49)



Per quanto concerne i sottotipi istologici (Figure 18 e 19) nel gruppo dei carcinomi il più frequente è risultato essere lo squamocellulare (24 casi pari al 55%) seguito dal carcinoma indifferenziato (8 casi pari al 16,3%) e dall'adenoidocistico (7 casi pari al 14,2%); le altre tipologie seguono ciascuna con poche unità per tipo. Nel gruppo degli adenocarcinomi sebbene sia stata una netta prevalenza delle forme di tipo intestinale (75%), l'esiguità numerica dei casi osservati (4 casi) rende poco informativo qualsiasi ulteriore approfondimento del dato.

Figura 18. Sottotipi istologici di carcinoma nei casi con esposizione ignota (N=49)

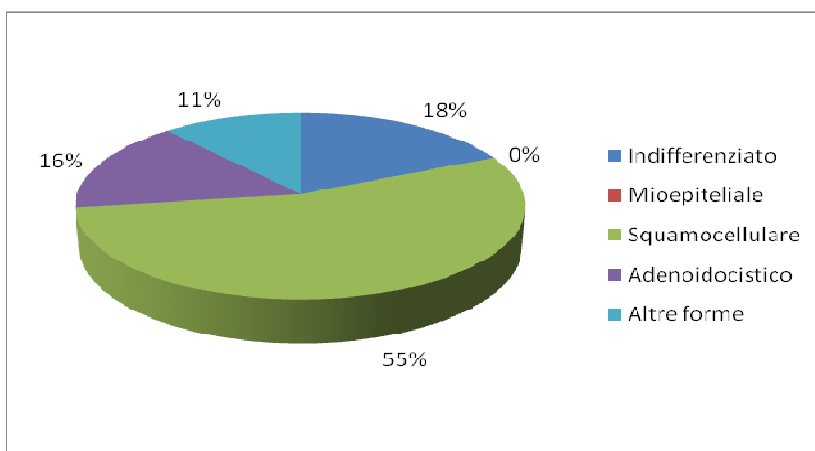
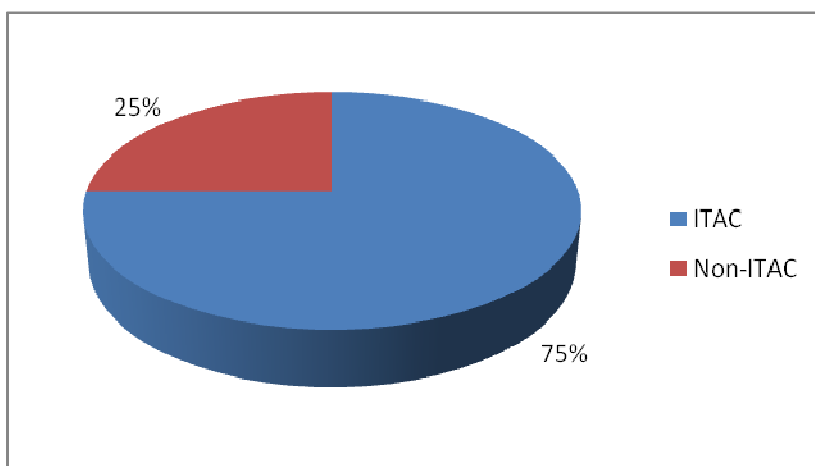


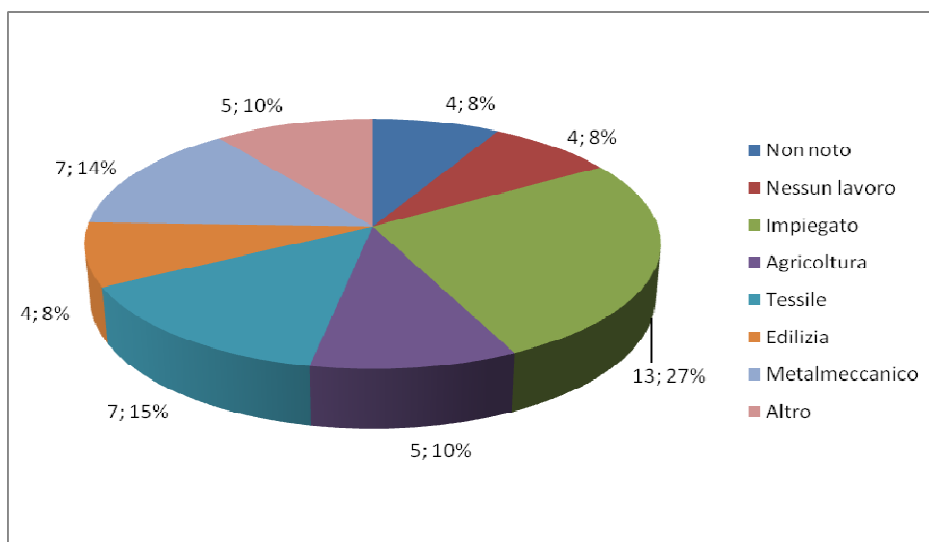
Figura 19. Sottotipi istologici di adenocarcinoma nei casi con esposizione ignota (N=49)



Per quanto concerne la ricostruzione delle attività lavorative elaborate dai questionari anamnestici (Figura 20) emerge una marcata frammentazione in quanto tutti i macro-settori osservati mostrano frequenze variabili tra il 10 e 15%. In 15 casi su 49, inoltre, l'analisi della storia lavorativa ha evi-

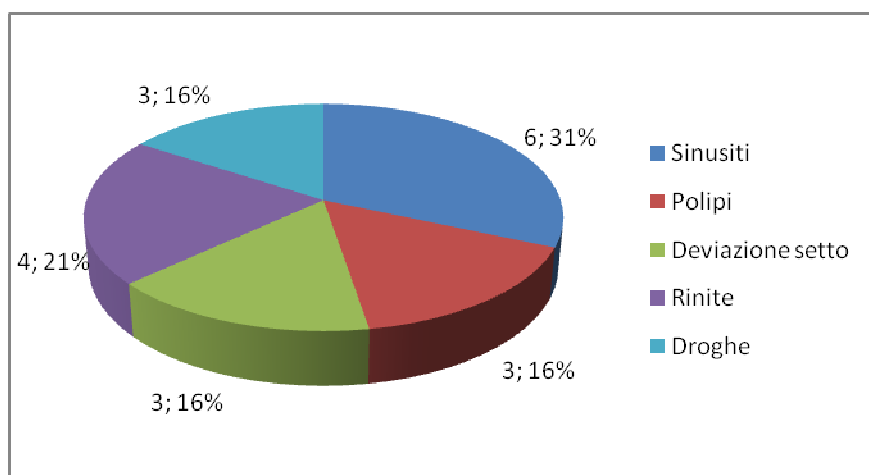
denziato più periodi lavorativi svolti dallo stesso soggetto in aree o settori differenti. Tali riscontri rendono al momento poco agevoli gli eventuali tentativi di stabilire un rapporto settore-neoplasia.

Figura 20: tipologia dei settori lavorativi rilevati nei soggetti con esposizione ignota (N=49)



Per quanto concerne, infine, i fattori di rischio extraprofessionali (Figura 21) nei casi con esposizione ignota, questi sono stati evidenziati in 19 casi su 49 (38% del totale). Le forme flogistiche croniche che interessano il distretto naso-sinusale hanno rappresentato anche qui la maggior quota delle eventualità osservate (13 casi pari al 68%); marginali invece sono risultati altri fattori di rischio quali l'assunzione di droghe per via nasale (3 casi) e la presenza di deviazione del setto nasale (3 casi).

Figura 21. Fattori di rischio extraprofessionali riscontrati nei casi con esposizione ignota (N=49)

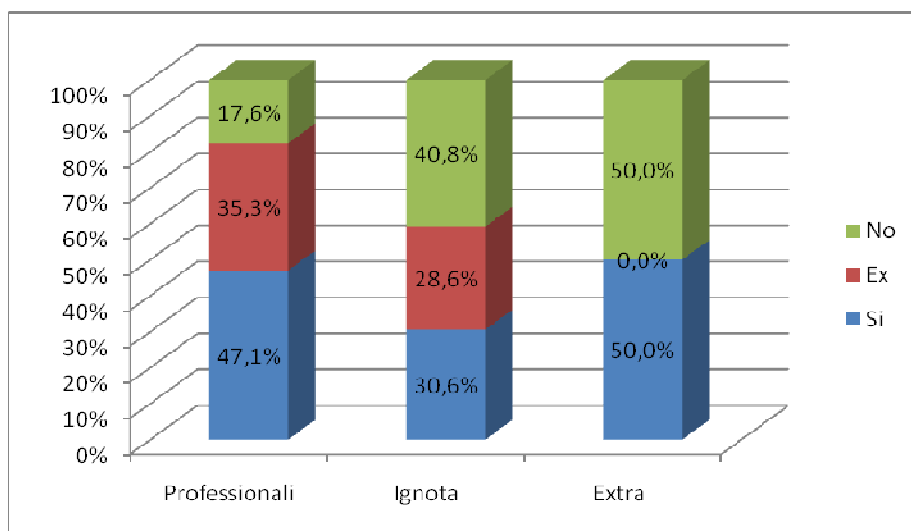


Anche per quanto concerne il gruppo di soggetti con esposizione ignota, l'abitudine tabagica (Tabella 13) appare elemento di rilievo essendo distribuita in modo simile nei due gruppi (13 soggetti pari al 61% tra i maschi; 16 soggetti pari al 57% tra le donne), valori tuttavia più bassi di quanto osservato nel gruppo dei professionalmente esposti (82% tra i maschi e 100% tra le femmine, dato quest'ultimo però riferito a solo due soggetti) ma in linea con quello dei soggetti con esposizione extraprofessionale/hobbistica (Figura 22).

Tabella 13. Età dei casi con esposizione ignota in relazione all'abitudine tabagica

Sesso	Fumo	Totale	Età mediana	Min	Max
Maschi	Si	13	62	40	83
	No	8	70	48	78
Femmine	Si	16	71	32	86
	No	12	73	22	81

Figura 22. Abitudine tabagica registrata nei casi sottoposti a valutazione (N=87)



Per quanto concerne la possibile influenza dell'abitudine tabagica nel determinismo della patologia, solo nel caso del carcinoma squamocellulare (13 casi su 19) e dell'adenoidocistico (4 casi su 6) è stata rilevata in anamnesi una pregressa o attuale abitudine al fumo di sigaretta. Anche confrontando l'abitudine tabagica con la sede della neoplasia non sembrano apprezzarsi maggiori fre-

quenze all'infuori delle forme localizzate a livello delle fosse nasali (12 soggetti fumatori su 20) e di quelle a diffusione in multipli distretti del massiccio facciale (7 fumatori su 11 casi). Confrontando l'istotipo con la sede di insorgenza merita di essere sottolineata esclusivamente la prevalenza degli squamocellulari aventi esordio a livello delle fosse nasali (13 su 20). I rimanenti istotipi al momento non offrono spunti di riflessione essendo ancora in termini di poche unità per distretto.

9. CONCLUSIONI

Alla luce del lavoro svolto in questi 3 anni di attività del Registro è possibile formulare alcune considerazioni in merito all'avvio di un'esperienza che ha potuto in parte usufruire dell'ampia ed articolata rete di canali di comunicazione già esistenti grazie all'attività del Registro dei Mesoteliomi attivo presso la Clinica del Lavoro di Milano.

La definizione delle schede di segnalazione ha rappresentato un momento fondamentale nell'avvio del progetto in quanto si è ritenuto prioritario strutturarle in modo guidato rispetto alla versione "aperta" originariamente elaborata da ISPESL. Tale impostazione le ha trasformate in uno strumento agile ed immediato nelle mani del sanitario che opera sul territorio ed ha consentito di ovviare ai problemi iniziali di errata segnalazione che hanno comportato comunque la necessità di procedere con la acquisizione e la valutazione di documentazione clinico-diagnostica relativa a 296 casi (pari al 43% del totale dei casi ad oggi segnalati) poi classificati come non TuNS.

Anche per quanto riguarda la elaborazione dei questionari di rilevazione, la loro ridefinizione secondo sia criteri di maggior usabilità e facilità di utilizzo, anche qui limitando il più possibile l'utilizzo di risposte aperte a vantaggio di check list, sia attraverso l'implementazione di un maggiore e più ampio livello di dettaglio nella scaletta dei quesiti presenti nei vari settori, ha consentito di minimizzare il rischio di ottenere anamnesi lacunose o superficiali che sarebbero state di fatto non utilizzabili perché poco informative. Giova qui ricordare che l'estensione del questionario anche a fattori extraprofessionali/hobbistici, implementazione scaturita dall'esperienza maturata dall'attività svolta dal Registro dei Mesoteliomi della Lombardia, ha consentito di individuare già in 4 casi (4.5% del totale dei casi esaminati) fattori o situazioni di rischio che altrimenti non si sarebbero potuti rilevare. Da rilevare, inoltre, che nella quasi totalità dei casi (97%) le informazioni relative alla storia clinica e occupazionale è stata raccolta direttamente dal paziente: tale dato risulta nettamente superiore a quello osservato in altre analoghe esperienze (vedi Registro Mesoteliomi dove la percentuale di interviste all'interessato non supera il 58%) ed è sicuramente da attribuire alle più favorevoli caratteristiche (in termini di diagnosi e prognosi) della patologia nasosinusale rispetto a quella mesoteliale caratterizzata da una rapida ed inesorabile evolutività. Tale dato ovviamente conferisce grande affidabilità alle informazioni raccolte sulla storia clinica, lavorativa ed extralavorativa di ogni soggetto.

Per quanto concerne le stime di incidenza del fenomeno elaborate da ISPESL sulla base delle esperienze dei Registri dei Tumori di Varese e Brescia nel periodo 1993-1998 (1/100.000 per i maschi, 0.4 per le femmine), si è già sottolineato come il dato elaborato per l'anno 2008, unico per il quale

è stato possibile concludere le verifiche di completezza con le altre fonti informative regionali, si sia dimostrato in linea con l'atteso (0.8 e 0.5/100.0000 rispettivamente per uomini e donne).

Per quanto concerne la casistica esaminata vista la tipologia del tessuto produttivo lombardo sono risultati predominanti i casi osservati nel settore della lavorazione del legno e del calzaturiero, che da soli hanno costituito l'85% dei casi professionali sottoposti a valutazione (29 su 34). A tale casistica è anche verosimilmente da attribuire l'alto numero di adenocarcinomi (68%, in netta prevalenza sottotipo intestinale) osservato in questo gruppo rispetto a quanto normalmente accade in casistiche non selezionate dove secondo le stime dell'OMS le percentuali di questo istotipo non sono superiori al 15% del totale. Tra i casi con esposizione ignota è risultato invece numericamente più elevato rispetto all'atteso (6%) il numero di casi di neoplasia del mascellare (12 casi su 49 pari al 25%). La spiegazione di tale riscontro è verosimilmente da ritrovare nella più alta frequenza (90% del totale) di carcinomi squamocellulari riscontrati in questo gruppo, istotipo che anche nelle casistiche dell'OMS appare il più frequentemente associato a questa sede di insorgenza con percentuali superiori al 60%.

Numericamente esigui sono risultati i casi in cui è stata rilevata la concomitante presenza di fattori di rischio extraprofessionale sia tra i professionalmente esposti (8 casi su 34 pari al 23%) sia tra i soggetti con esposizione ignota (19 su 49 pari al 38%). Occorre tuttavia considerare che non sempre è apparso agevole distinguere nelle indagini anamnestiche se il processo flogistico considerato fosse preesistente allo sviluppo della neoplasia o, al contrario, rappresentasse una sua complicanza o un sintomo di accompagnamento. Oltretutto i sintomi rinitici appaiono largamente diffusi tra la popolazione generale con una prevalenza variabile dal 5 al 35% e non di rado possono risultare manifestazioni scarsamente enfatizzate da parte dei soggetti che ne risultano affetti (66).

Sempre tra i fattori di rischio extraprofessionali è apparsa rilevante l'abitudine tabagica che è risultata tuttavia più elevata nel gruppo dei soggetti con esposizione professionale dove ha interessato circa l'83% del gruppo, più del doppio di quanto riscontrato negli altri. E' interessante notare, però, come tale abitudine non sembra influenzare l'età al momento della diagnosi sia nel gruppo dei professionalmente esposti che in quello con esposizione ignota.

Una considerazione è opportuno formulare, infine, sulle prospettive potenzialmente offerte dalla casistica per la quale si è proceduto alla classificazione come da esposizione "ignota". Si è già detto dei motivi per i quali si è ritenuto opportuno procedere con tale tipo di classificazione finalizzata essenzialmente alla possibilità di una loro rivalutazione futura alla luce di nuove, possibili, acquisizioni.

Per 20 dei soggetti ad oggi esaminati (pari a circa il 40% del totale) le attività svolte (insegnanti, attività d'ufficio, lavori domestici, attività commerciali o di vendita diretta al pubblico) rendono comunque verosimilmente improbabile una loro futura riclassificazione. Al contrario dall'attività del Registro potrebbero scaturire in futuro interessanti prospettive in merito alle altre categorie, seppur con qualche distinguo e tenendo comunque in considerazione ancora l'esiguo numero di casi osservati.

Il macrosettore dell'edilizia (4 casi, 8% del totale), per esempio, appare oggi ancora di difficile inquadramento sia perché le tipologie di attività risultano estremamente diversificate (1 muratore, 1 manovale, 1 piastrellista e 1 elettricista) sia in considerazione del fatto che non sempre la qualifica ricoperta corrisponde all'attività svolta nei fatti (attività notoriamente composite).

Analogha considerazione si rende opportuna per il settore metallurgico/metalmecanico (7 casi pari al 14%) dove sono state osservate diverse tipologie di attività (tornitore in ferro, tornitore in acciaio, fonditore d'acciaio, orafo, stampatore, carpentiere). In tale categoria, tuttavia, è però più elevata la specializzazione dell'operatore e quindi la qualifica tende a coincidere con l'attività svolta riducendo la possibilità di esposizioni misconosciute o erroneamente attribuite. In questi casi, tuttavia, mentre è risultata agevole l'individuazione dei materiali lavorati (ferro, acciaio, oro) non è apparsa altrettanto immediata l'identificazione degli altri potenziali fattori o agenti di rischio presenti nel ciclo produttivo (vedi per es. tipi di oli minerali utilizzati).

Per quanto concerne il settore dell'agricoltura (5 casi pari al 10% del totale) le attività emerse dai questionari appaiono omogenee (4 contadini e 1 lavoratore del tabacco). Questa categoria sebbene indicata da diversi autori come potenzialmente associata ad un aumentato rischio di neoplasia, presenta nella nostra esperienza diversi margini di incertezza nella definizione dell'esposizione sia per l'elevata variabilità di attività (per tipo e nel tempo) svolte dagli operatori sia per le difficoltà a ricostruire/identificare retrospettivamente le tipologie di prodotti fitosanitari utilizzati.

Per quanto concerne infine il macro-settore del tessile (7 casi pari al 15% del totale) la casistica appare sufficientemente omogenea per tipo di attività (4 cardatrici/filatrici, 3 cucitrici/sarte). In tale gruppo tuttavia sono ad oggi presenti alcune criticità: si dispone, infatti, solo per 4 casi della tipologia di tessuti lavorati (in 1 caso cotone, lane e seta; in 2 casi solo cotone e in 1 caso solo lane) ed è da segnalare il frequente riscontro di attività svolte dagli stessi soggetti anche in altri settori lavorativi, differenti da quello tessile (in 5 casi su 7).

In tali categorie solo il prosieguo dell'osservazione di casi che il Registro offre potrà consentire di verificare l'ipotesi di una correlazione tra aumentato rischio di neoplasia e settore produttivo e di

individuare con maggiore precisione gli eventuali fattori di rischio potenzialmente implicati nella genesi della patologia.

9. BIBLIOGRAFIA

- 1) ISPEL – Linee Guida del Registro Nazionale Tumori Naso-Sinusali (ReNaTuNS) - Linee Guida per la rilevazione e la definizione dei casi di tumore naso-sinusale a livello regionale – <http://www.ispesl.it/dml/leo/download/LineeGuidaReNaTuNS.pdf>
- 2) AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, Rapporto 2007: Sopravvivenza. Epidemiologia e prevenzione, Anno 31 (1) Gennaio-Febbraio 2007-Suppl.1
- 3) IARC. WHO. – IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Wood dust and formaldehyde – Vol 26 Lyon, 1995
- 4) IARC. WHO. – IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Chromium, Nickel and welding – Vol 49 Lyon, 1990
- 5) Van den Oever R. Occupational exposure to dust and sinonasal cancer. An analysis of 386 cases reported to the N.C.C.S.F. Cancer Registry. Acta Otorhinolaryngol Belg. 1996;50(1):19-24
- 6) Teschke K, Morgan MS, Checkoway H, Franklin G, Spinelli JJ, van Belle G, Weiss NS. Surveillance of nasal and bladder cancer to locate sources of exposure to occupational carcinogens. Occup Environ Med. 1997 Jun;54(6):443-51
- 7) Demers PA., Kogevinas M., Boffetta P., et al. – Wood dust and sino-nasal cancer: pooled reanalysis of twelve case-control studies – Am J Ind Med 1995; 151-166

- 8) Gordon I, Boffetta P, Demers PA. A case study comparing a meta-analysis and a pooled analysis of studies of sinonasal cancer among wood workers. *Epidemiology*. 1998 Sep;9(5):518-24
- 9) 't Mannelje A., Kogevinas M., Luce D., et al. – Sinonasal cancer, occupation, and tobacco smoking in European women and men – *Am J Ind Med* 1999; 36: 101-107
- 10) Leclerc A., Luce D., Demers P., et al. – Sinonasal cancer and occupation. Results from the reanalysis of twelve case-control studies – *Am J Ind Med* 1997; 31: 153-165
- 11) Luce D, Leclerc A, Begin D, Demers PA, Gerin M, Orłowski E, Kogevinas M, Belli S, Bugel I, Bolm-Audorff U, Brinton LA, Comba P, Hardell L, Hayes RB, Magnani C, Merler E, Preston-Martin S, Vaughan TL, Zheng W, Boffetta P. Sinonasal cancer and occupational exposures: a pooled analysis of 12 case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2002 Mar;13(2):147-57
- 12) Mastrangelo G, Fedeli U, Fadda E, Milan G, Lange JH. Epidemiologic evidence of cancer risk in textile industry workers: a review and update. *Toxicol Ind Health*. 2002 May;18(4):171-81
- 13) Iaia TE, Farina G, Ferraro MT, Miceli GB, Mugnaini E, Papaleo B, Battista G. A series of cases of sinonasal cancer among shoemakers and tannery workers *Epidemiol Prev*. 2004 May-Jun;28(3):169-73
- 14) Mensi C., Termine L., Canti Z., et al. – Il Registro Mesoteliomi Lombardia, Centro Operativo Regionale (COR) del Registro Nazionale Mesoteliomi: aspetti organizzativi – *Epidemiol Prev* 2007; 31(5): 281-287
- 15) WHO Classification tumours. Pathology & Genetics. Head & Neck tumours. IARC Press, Lyon 2005

- 16) Fontana L, Liétin B, Catilina P, Devif C, Féneon B, Martin F, Mom T, Gilain L. Occupational exposure to wood dust and nasal sinus cancer. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2008 Apr;125(2):65-71.
- 17) Pesch B, Pierl CB, Gebel M, Gross I, Becker D, Johnen G, Rihs HP, Donhuijsen K, Lepentiotis V, Meier M, Schulze J, Brüning T. Occupational risks for adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses in the German wood industry. *Occup Environ Med.* 2008 Mar;65(3):191-6.
- 18) Bonnetterre V, Deschamps E, Persoons R, Bernardet C, Liaudy S, Maitre A, de Gaudemaris R. Sino-nasal cancer and exposure to leather dust. *Occup Med (Lond).* 2007 Sep;57(6):438-43.
- 19) Barbieri PG, Pezzotti C, Bertocchi C, Lombardi S. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses in poultry breeders. An unsuspected occupation at risk. *Med Lav.* 2007 Jan-Feb;98(1):18-24.
- 20) Regione Lombardia, Deliberazione N. VII/18344 del 23.7.2004. Interventi operativi per la promozione della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro in Lombardia per il triennio 2004-2006.
- 21) Doll R, Peto R. The causes of cancer. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1191-1308.
- 22) Doll R, Peto R. The causes of cancer. Quantitative estimate of avoidable risks of cancer in the United States today. Oxford, Oxford University Press, 1981.
- 23) International Information System on Occupational Exposure to Carcinogen. Occupational exposure to carcinogens in Italy in 1990-93. Carex/draft March 19, 1998.
- 24) Mirabelli D, Kauppinen T. Occupational exposures to carcinogens in Italy: an update of CAREX database. *Int J Occup Environ Health.* 2005 Jan-Mar;11(1):53-63
- 25) Decreto Legislativo n. 626 del 19 settembre 1994. Attuazione delle direttive 89/391/CEE, 89/654/CEE, 89/655/CEE, 89/656/CEE, 90/269/CEE, 90/270/CEE, 90/394/CEE,

- 90/679/CEE, 93/88/CEE, 95/63/CE, 97/42/CE, 98/24/CE, 99/38/CE, 99/92/CE, 2001/45/CE, 2003/10/CE, 2003/18/CE e 2004/40/CE riguardanti il miglioramento della sicurezza e della salute dei lavoratori durante il lavoro. G.U. S.O. n° 265 del 12/11/1994.
- 26) Decreto Legislativo 25 febbraio 2000, n.66. Attuazione delle direttive 97/42/CE e 1999/38/CE, che modificano la direttiva 90/394/CEE, in materia di protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro. G.U. S.O. n° 70 del 24/03/2000.
- 27) Associazione Otorinolaringologi Ospedalieri Italiani. I Tumori della rinobase. XXVII Convegno Nazionale di Aggiornamento TODI 19-20 settembre 2003.
- 28) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Head and Neck Tumours. IARC Press. Lyon, 2005
- 29) Gallagher RP; Threlfall WJ; Band PR; Spinelli JJ. Cancer mortality experience of woodworkers, loggers, fishermen, farmers, and miners in British Columbia. Natl-Cancer-Inst-Monogr. 1985 Dec; 69. 163-7
- 30) Olsen JH; Occupational risks of sinonasal cancer in Denmark. British Journal industrial medicine, Vol. 45 No. 5, pp. 329-335, 1988
- 31) Ghezzi I; Peasso R; Cortona G; Berrino F; Crosignani P; Baldasseroni A Incidence of malignant tumours of the nasal cavities in 91 communes of the Brianza area. Incidenza del tumore maligno delle cavita nasali in 91 comuni della Brianza. Medicina del lavoro; Vol.74, No.2, pp. 88-96, 1983
- 32) Petronio L; Negro C; Bovenzi M; Stanta G. Tumors of the nasal fossae and paranasal sinuses and occupations in Trieste from 1968 to 1980. Med-Lav. 1983 Mar-Apr; 74(2). 97-105
- 33) Gerhardsson MR; Norell SE; Kiviranta HJ; Ahlbom A. Respiratory cancers in furniture workers. Br-J-Ind-Med. 1985 Jun; 42(6). 403-5

- 34) Rang EH; Acheson ED; Cancer in furniture workers. *International Journal of Epidemiology*, Vol.10, No.3, pp. 253- 261, 1981
- 35) Acheson ED; Pippard EC; Winter PD, Mortality of English furniture makers. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, Vol.10, No.4, pp. 211-217, 1984
- 36) Leclerc A; Cortes MM; Sinonasal cancer and wood dust exposure. Results from a case-control study. *American Journal of Epidemiology*, Vol.140, No.4, pp. 340-349, 1994
- 37) Comba P; Battista G; Belli S; de Capua B; Merler E; Orsi D; Rodella S; Vindigni C; Axelson O. A case-control study of cancer of the nose and paranasal sinuses and occupational exposure. *American Journal of Industrial Medicine*; Oct. 1992, Vol.22, No.4, p.511-520, 1992
- 38) Comba P; Barbieri PG; Battista G; Belli S; Ponterio F; Zanetti D; Axelson O Cancer of the nose and paranasal sinuses in the metal industry: a case-control study. *British Journal of Industrial Medicine*, Vol.49, pp. 193-196, 1992
- 39) Magnani C; Comba P; Ferraris F; Ivaldi C; Meneghin M; Terracini B. A Case-Control Study of Carcinomas of the Nose and Paranasal Sinuses in the Woolen Textile Manufacturing Industry. *Archives of Environmental Health*, Vol. 48, No. 2, pp. 94-97, 1993
- 40) Ng TP. A Case-Referent Study of Cancer of the Nasal Cavity and Sinuses in Hong Kong . *International Journal of Epidemiology*, Vol. 15, No. 2, pp. 171-175, 1986
- 41) Acheson ED; Cowdell RN; Rang E. Adenocarcinoma of the Nasal Cavity and Sinuses in England and Wales, *British Journal of Industrial Medicine*, Vol. 29, pp. 21-30, 1972
- 42) Luce D; Leclerc A; Morcet JF; Casal Lareo A; Gerin M; Brugere J; Haguenoer JM; Goldberg M; Occupational Risk Factors for Sinonasal Cancer. A Case-Control Study in France. *American Journal of Industrial Medicine*, Vol. 21, No. 2, pp. 163-175, 1992

- 43) Andersen A; Berge SR; Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occupational and Environmental Medicine*, Vol.53, No.10, pp. 708-713, 1996
- 44) Bimbi G; Battista G; Belli S; Berrino F; Comba P. Studio caso controllo sui tumori nasali e le esposizioni professionali. *Medicina del Lavoro*; July-Aug. 1988, Vol.79, No.4, p.280-287,1988
- 45) Malker HSR; McLaughlin JK; Blott WJ; Weiner JA; Malker BK; Ericsson JLE; Stone-BJ. Nasal Cancer And Occupation In Sweden, 1961-1979. *American Journal of Industrial Medicine*, Vol. 9, No. 5, pp. 477-485, 1986
- 46) Kolstad-HA; Lynge-E; Olsen-J; Cancer Incidence in the Danish Reinforced Plastics Industry. Butadiene and Styrene. Assessment of Health Hazards, M. Sorsa, K. Peltonen, H. Vainio, and K. Hemminki, Editors; International Agency for Research on Cancer, Lyon, IARC Scientific Publications No. 127, pp. 301-308, 1993
- 47) D'Errico A, Pasian S, Baratti A, Zanelli R, Alfonzo S, Gilardi L, Beatrice F, Bena A, Costa G. A case-control study on occupational risk factors for sino-nasal cancer. *Occup Environ Med*. 2009 Jul;66(7):448-55.
- 48) Leena A, Nylander MS, Dement JM. Carcinogenic effects of wood dust: review and discussion. *American Journal of Ind Med*, vol.24, pp.619-647, 1993
- 49) Mohtashampur E, Norpoth K, Lühmann F. Cancer epidemiology of woodworking. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1989;115(6):503-15.
- 50) Luce D, Gerin M, Morcet JF, Leclerc A. Sinonasal cancer and occupational exposure to textile dust. *AM J Ind Med*. 32. 205-210. 1997.
- 51) Battista G, Orsi D, Giglioli S. Il cancro delle fosse nasali e dei seni paranasali tra i lavoratori dell'industria tessile e dell'abbigliamento. In *Atti del Convegno Nazionale "Salute nell'attività produttiva tessile"*. Pp 229-234. Ed. S.G. Editoriale Padova 1992.

- 52) Li W, Ray RM, Gao DL, Fitzgibbons ED, Seixas NS, Camp JE, Wernli KJ, Astrakianakis G, Feng Z, Thomas DB, Checkoway H. Occupational risk factors for nasopharyngeal cancer among female textile workers in Shanghai, China. *Occup Environ Med* 2006;63:39-44.
- 53) IARC. WHO. – IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Arsenic and inorganic arsenic compounds. Vol. 23. 1987.
- 54) IARC. WHO. – IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. Vol. 88. 2006.
- 55) Klein RG, Schmezer O, Amelung F, Schroeder HG, Woeste W, Wolf J. Carcinogenicity assays of wood dust and wood additives in rats exposed by long term inhalation. *Int Arch Occup Environ Health*, 74 (2): 109-118. 2001.
- 56) Wada S.; Nishimoto Y.; Miyahara M.; Kambe S.; Miller RW.: Mustard gas as a cause of respiratory neoplasia in man. *Lancet*, 1161-1163, 1968.
- 57) Blair A.; Stewart P.; Oberg M. et al.: Mortality among industrial workers exposed to formaldehyde. *J.Nat.Cancer Inst.*, 76, 1071-1084, 1986.
- 58) Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am J Epidemiol*. 2004 Jun 15;159(12):1117-30.
- 59) Piffer S; Gossetti M; Cristofolini A: Epidemiologia dei tumori nasali ed occupazionali in provincia di Trento. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1987.
- 60) Società Italiana di Otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale: Relazione Ufficiale "I tumori maligni dei seni paranasali" LXXXII Congresso Nazionale Viterbo, 23-27 Maggio 1995.
- 61) IARC. WHO. – IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Welding. VOL 49 (1990).

- 62) IARC. WHO. – IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Leather: The leather tanning and processing industries, Boot and shoe manufacture and repair, The leather goods manufacturing industry (other than boot and shoe manufacture and tanning). VOL 25 (1998).
- 63) IARC. WHO. – IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Some Flame Retardants and Textile Chemicals, and Exposures in the Textile Manufacturing Industry. VOL 48 (1998).
- 64) Decreto Legislativo 9 aprile 2008, N. 81. Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro. Gazzetta Ufficiale n. 101 del 30 aprile 2008 - Supplemento Ordinario n. 108.
- 65) ISTAT. 14° Censimento della popolazione e delle abitazioni (2001).
<http://www.istat.it/censimenti/censimenti2000-2001/popolazione/>
- 66) Progetto Mondiale Rinite 2010 Linee-Guida Italiane 2010. Modena 4-7/3/2010.
http://www.progettolibra.it/sk2010/ARIA_finale.pdf

Allegato 1



Centro EBPI
Effetti Biologici Polveri Inalate
Centro EPOCA
Epidemiologia Occupazionale
Clinica Ambientale

Registro Tumori Seni Nasali e Paranasali Lombardia



Dipartimento di Medicina del Lavoro
Università degli Studi di Milano
Fondazione IRCCS

Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli, Regina Elena

La Regione Lombardia con Delibera Regionale del 30.05.2006 ha istituito il Registro Regionale dei Seni Nasali e Paranasali, che ha il compito di registrare tutti i nuovi casi di tumori maligni primitivi epiteliali della cavità nasale e dei seni mascellare, frontale, etmoidale, diagnosticati nella Regione Lombardia. Il Registro trasmette inoltre questi dati al Registro Nazionale dei Tumori Naso-Sinussali, istituito presso l'ISPEL. I medici del lavoro operanti presso il Registro, quando verificata l'esistenza del nesso causale con l'attività lavorativa, provvedono anche agli adempimenti medico-legali di legge.

SCHEDA DI SEGNALAZIONE DEL CASO FAX 02/50320139

Cognome _____ Nome _____
Data di nascita |__|_|_|_|_|_|_|_|_| Residenza _____ Prov. _____
Paziente ricoverato presso U.O. _____
N.Cartella _____ Data Ricovero |__|_|_|_|_|_|_|_|_| Dimissione |__|_|_|_|_|_|_|_|_|
Ente di appartenenza _____

Diagnosi _____

Basata su:

1. TAC	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
2. RMN	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
3. Biopsia	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
4. Intervento Chirurgico	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
5. Autopsia	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>

Sede:

<input type="checkbox"/> Cavità Nasali	<input type="checkbox"/> Seno Mascellare
<input type="checkbox"/> Seno Frontale	<input type="checkbox"/> Seno Etmoidale
<input type="checkbox"/> Seno Sfenoidale	<input type="checkbox"/> Seno Paranasale non specificato

NOTE _____

Medico segnalante _____ Telefono _____

In data |__|_|_|/|__|_|_|/|_|_|_|_| Firma _____

Clinica del Lavoro "L. Devoto" Via San Barnaba, 8 - 20122 Milano
Tel: 02/55032595, 02/50320137-8 Fax: 02/50320139 E-mail: registro.mesotelioimi@unimi.it



Centro EBPI
Effetti Biologici Polveri Inhalate
Centro EPOCA
Epidemiologia Occupazionale
Clinica Ambientale

Registro Tumori Seni Nasali e Paranasali Lombardia

Dipartimento di Medicina del Lavoro
Università degli Studi di Milano
Fondazione IRCCS

Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli, Regina Elena



Regione Lombardia

Semiò

La Regione Lombardia con Delibera Regionale del 30.05.2006 ha istituito il Registro Regionale dei Seni Nasali e Paranasali, che ha il compito di registrare tutti i nuovi casi di tumori maligni primitivi epiteliali delle cavità nasali e dei seni mascellare, frontale, emoidale, diagnosticati nella Regione Lombardia. Il Registro trasmette inoltre questi dati al Registro Nazionale dei Tumori Naso-Sinuziali, istituito presso l'ISPEL. I medici del lavoro operanti presso il Registro, quando verificata l'esistenza del nesso causale con l'attività lavorativa, provvedono anche agli adempimenti medico-legali di legge.

SCHEDA DI SEGNALAZIONE DEL CASO

FAX 02/50320139

Cognome Nome

Data di nascita []/[]/[] Residenza

REPARTO DI PROVENIENZA

Medico di riferimento Tel.:

DIAGNOSI: ANNO DIAGNOSI:

LIVELLO DI DIAGNOSI: CERTA PROBABILE

BASATA SU: 1) Citologia SI NO 2) Istologia SI NO 3) Autopsia SI NO

TIPO ISTOLOGICO, (barrare con una X il campo di interesse):

COD	DESCRIZIONE
	Carcinoma a cellule squamose o spinoepiteliale
8070/3	C. a cellule squamose cheratinizzante
8120/3	C. non cheratinizzante
8051/3	C. verrucoso
8052/3	C. a cellule squamose papillare
8083/3	C. a cellule squamose basaloide
8074/3	C. a cellule fusate
8560/3	C. adenosquamoso
8075/3	C. a cellule squamose acantolitico
8082/3	Carcinoma linfocitico
8020/3	Carcinoma indifferenziato sino-nasale
	Adenocarcinoma
8144/3	Tipo intestinale (ITAC)
8140/3	Tipo non-intestinale (non-ITAC)

COD	DESCRIZIONE
	Carcinoma tipo ghiandole salivari
8200/3	C. adenoidecistico
8550/3	C. a cellule aciniche
8430/3	C. mucoepidermoide
8562/3	C. epiteliale-mioepiteliale
8310/3	C. a cellule chiare
8982/3	C. mioepiteliale
8941/3	C. ex-adenoma pleomorfo
8525/3	Adenoc. polimorfo a basso grado
	Tumori neuroendocrini
8240/3	Carcinoide tipico
8249/3	Carcinoide atipico
8041/3	C. a piccole cell. tipo neuroendocrino
8010/3	Carcinoma, NAS

WHO Classification Head & Neck tumours. IARC, 2005

NOTE:

Medico segnalante Telefono:

Ente di appartenenza o Timbro

In data []/[]/[] Firma

Clinica del Lavoro "L. Devoto" Via San Barnaba, 8 - 20122 Milano
Tel: 02/55032595, 02/50320137-8 Fax: 02/50320139 E-mail: registro.mesotelioimi@unimi.it