

# Tumori nasosinusalali diversi da adenocarcinoma di tipo intestinale ed esposizione a cancerogeni professionali: uno studio caso-controllo

MATTEO BONZINI\*, NADIA FACCHINETTI\*\*, LAURA ZANETTA\*\*\*, DAVIDE PARASSONI\*\*,  
ROSSANA BORCHINI\*\*\*\*, PAOLO BATTAGLIA\*\*\*\*\*, MARIO TURRI-ZANONI\*\*\*\*\*,  
PAOLO CASTELNUOVO\*\*\*\*\*, MARCO M. FERRARIO\*\*\*,\*\*\*\*\*

\* Dipartimento Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi Milano e Fondazione IRCCS Ca' Granda-Ospedale Maggiore Policlinico

\*\* Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro, Università di Brescia-Insubria

\*\*\* Centro di Ricerca Epimed Università dell'Insubria, sede Varese

\*\*\*\* UOOML Ospedale di Circolo Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

\*\*\*\*\* Clinica Otorinolaringoiatrica, Università dell'Insubria e ASST Sette Laghi, Varese

## KEY WORDS

Sinonasal cancers; occupational epidemiology; occupational carcinogens

## PAROLE CHIAVE

Tumori naso-sinusalali; epidemiologia occupazionale; cancerogeni professionali

## SUMMARY

«*Non-intestinal type sinonasal cancers and exposure to occupational carcinogens: a case-control study*». **Background:** *Sinonasal cancers are rare, often fatal, tumors with a very high proportion of cases attributable to occupational exposures. The relevance of different carcinogens deeply varies among histological subtypes, with intestinal type adenocarcinomas (ITAC) characterized by a very large proportion of workers exposed to wood dust. The role of occupation in the etiology of other histotypes is less clear and more disputed, with authors questioning the possible occupational origin of non-ITAC cancers.* **Methods:** *We conducted a hospital-based case-control study on 50 consecutive non-ITAC cancers and 50 controls, in Varese, Italy. Relative risks for previous exposure to carcinogens (any or single agent, i.e. wood/leather dust, solvents, metals) were calculated by multivariate logistic regression models adjusted for age, gender, smoking habits and residence (within or outside the Lombardy region).* **Results:** *Having been exposed to any occupational carcinogen carried an OR of 3.04 (95%CI: 0.91-10.21). Considering single carcinogens, we observed no increased risk for wood dust exposure (OR=1.02, 95%CI: 0.21-4.94), while a large effect associated with previous exposure to other recognized carcinogens (leather dust, solvents or metals) appeared: OR=7.01 (95%CI: 1.51-32.8).* **Discussion:** *Our results highlighted the importance of properly considering sinonasal cancers histological subtypes when investigating the role of occupational carcinogens. Grouping together all sinonasal cancers may end up in underestimating the role of wood in ITAC etiology as well as the relevance of other occupational exposures for non-ITAC tumors. All sinonasal cancers deserve a thorough investigation of the occupational history.*

Pervenuto il 19.2.2016 - Revisione pervenuta il 9.6.2016 - Accettato il 27.6.2016

Corrispondenza: Matteo Bonzini, Dipartimento Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi Milano e Fondazione IRCCS Ca' Granda-Ospedale Maggiore Policlinico, Milano - Tel. 02-50320108 - E-mail: matteo.bonzini@unimi.it

## RIASSUNTO

**Introduzione:** I tumori nasosinusalali (TUNS) costituiscono una rara ma grave patologia, caratterizzata da una frazione attribuibile all'esposizione lavorativa tra le più elevate. La proporzione di casi con esposizione a cancerogeni noti varia però fortemente a seconda del tipo istologico, con i tumori di tipo intestinale (ITAC) che riconoscono una altissima proporzione di ex-esposti a polveri di legno duro. Meno chiaro e più dibattuto è il ruolo delle esposizioni lavorative nei casi con istologia diversa. **Metodi:** Abbiamo condotto uno studio caso-controllo ospedaliero, selezionando 50 casi consecutivi di tumori non-ITAC e 50 controlli non neoplastici. Dopo completa e accurata anamnesi lavorativa, è stata confrontata la diversa proporzione di casi/controlli esposti (almeno uno o singoli cancerogeni) e calcolato il rischio associato con modelli logistici multivariati (controllo per età, sesso, provenienza, fumo). **Risultati:** Il rischio relativo (OR) di sviluppare un TUNS non-ITAC conseguente all'esposizione ad almeno un cancerogeno noto è 3.04 (IC95%: 0.91-10.21). Suddividendo i soggetti sulla base dei diversi agenti cancerogeni, non abbiamo osservato un incremento di rischio legato a polveri di legno (OR=1.02, IC95%: 0.21-4.94). Di contro è emerso un significativo aumento del rischio per esposizioni a cancerogeni diversi dal legno (cuoio, solventi, metalli): OR=7.01 (IC95%: 1.51-32.8). **Discussione:** Il nostro studio conferma l'importanza di considerare l'istologia nella ricerca dei cancerogeni per i TUNS: da un lato affermare che solo l'ITAC è patologia professionale non appare giustificato, visto l'aumentato rischio nei non-ITAC legato a cuoio, metalli e solventi; dall'altro raggruppare tutti i tumori porta a una sottostima dell'impatto del legno nell'eziologia dei tumori ITAC.

## INTRODUZIONE

I tumori maligni nasosinusalali (TUNS) sono neoplasie non comuni (in Italia l'incidenza è compresa tra 0.4 e 2 casi per 100000 abitanti negli uomini e tra 0.1 e 0.5 nelle donne) (2), caratterizzati da una prognosi severa, soprattutto a causa della diagnosi tardiva per la sintomatologia d'esordio scarsa e non specifica (5).

Tra i TUNS si riconoscono neoplasie epiteliali e non epiteliali (queste ultime di derivazione connettivale, cartilaginea o ossea, e ancora neuroectodermica, ematolinfoidale o dai tessuti molli) (32).

I tumori di derivazione epiteliale sono rappresentati in Europa soprattutto dall'adenocarcinoma di tipo intestinale o Intestinal Type Adenocarcinoma (ITAC), dal carcinoma squamo-cellulare e da altri tipi istologici meno frequenti (Carcinoma Indifferenziato, carcinoma adenoido-cistico, adenocarcinoma di tipo non intestinale) (10).

Il rischio di sviluppare TUNS di tipo epiteliale è risultato fortemente associato all'esposizione professionale a diversi cancerogeni occupazionali, e la Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) riconosce diverse sostanze e condizioni come cancerogeni per la mucosa nasale e i seni paranasali. In particolare, le polveri di cuoio e di legno, la produzione dell'alcol isopropilico, i composti

del nichel sono classificati come cancerogeni certi (Gruppo 1), mentre i composti del cromo esavalente, la formaldeide e la produzione tessile come cancerogeni probabili (gruppo 2A) (17, 18). Anche altre sostanze, seppur non considerate come specificamente cancerogene per la mucosa naso sinusale dalla IARC, sono associate ad un aumentato rischio di sviluppare tali neoplasie, come gli idrocarburi policiclici aromatici ed i solventi (30).

L'elevata prevalenza di casi con una pregressa esposizione a cancerogeni riconosciuti (per altro confermata anche da un nostro recente studio su casi ospedalizzati) (7), ha fatto considerare questi tumori tra quelli a più elevata frazione eziologica occupazionale. Motivo per cui in Italia è stato istituito (art 244 D.Lgs 81/08) il Registro Nazionale (RENATUNS), articolato su basi regionali e sulle orme del Registro Nazionale Mesoteliomi, con lo scopo di stimare l'incidenza di TUNS di tipo epiteliale e verificarne l'eziologia professionale (24).

La maggioranza degli studi volti ad evidenziare un rischio nei lavoratori esposti, di tipo coorte o caso controllo, condotti anche diversi decenni fa (1, 23, 27, 28), che hanno portato alle valutazioni IARC (16, 17), non ha distinto i diversi tipi istologici, per la scarsità di una completa disponibilità di dati anatomo-patologici e perché sovente basati sulle codifiche ICD (codice 160 in ICD-9 e codice 30-31

nell'ultima ICD-10), che classificano i TUNS sulla base della sede (etmoide, mascellare, sferoidale, frontale) e non sulla base dell'istologia.

Data la forza delle evidenze mostrate in questi studi, le attuali liste di neoplasie a più probabile eziologia professionale comprendono tutti i tumori epiteliali dei seni paranasali a prescindere dal tipo istologico (12).

Gli studi che hanno distinto i diversi tipi istologici, hanno mostrato una diversa prevalenza di esposizione a cancerogeni (in particolare a polveri di legno), nettamente superiore per l'adenocarcinoma rispetto ad altri istotipi, ed in particolare al carcinoma squamo-cellulare (17).

Per quanto riguarda l'esposizione a polveri di legno, ad esempio, una pooled analisi condotta su 12 studi caso controllo, ha evidenziato l'esistenza di una forte relazione dose-risposta negli uomini per l'adenocarcinoma (OR, 0.6; IC95%: 0.6-4.7 per basse esposizioni; OR, 3.1; IC95%: 1.6-6.1 per esposizioni moderate; and OR, 45.5; IC95%: 28.3-72.9 per elevati livelli espositivi), mentre la relazione per il carcinoma squamo-cellulare è risultata essere molto meno chiara (OR, 0.9; IC95%: 0.6-1.2 per basse esposizioni; OR, 1.0; IC95%: 0.7-1.4 per esposizioni moderate; and OR, 0.8; IC95%: 0.4-1.6 per esposizioni elevate) (11).

Tali importanti differenze sono confermate da studi successivi anche italiani (6), e negli ultimi anni è stato individuato l'ITAC come il tumore associato all'esposizione professionale, in particolare a legno (8). Sebbene i primi studi circa l'associazione tra adenocarcinoma di tipo intestinale ed esposizione professionale, principalmente a polveri di legno, risalgano a metà anni ottanta (3 20) i numerosi lavori considerati nelle monografie IARC dedicate a questo cancerogeno (Monografia IARC 25 e prime due revisioni) (14-16), non specificano il sottotipo istologico, considerando genericamente l'adenocarcinoma (qualunque sottotipo). Bisogna infatti attendere la recente revisione IARC del 2012 (17) affinché venga considerato l'ITAC come l'istotipo più fortemente associato all'esposizione a polveri di legno (21).

L'attività della Unità Operativa Ospedaliera di Medicina del Lavoro di Varese, situata in un centro considerato di assoluta rilevanza nazionale per la chirurgia endoscopica dei TUNS (Clinica di

Otorinolaringoiatria dell'Università degli Studi dell'Insubria), ci ha permesso di accedere, in stretta collaborazione con i colleghi chirurghi, direttamente al momento della diagnosi e del trattamento a numerosi casi di TUNS provenienti da tutta Italia, perfettamente inquadrati dal punto di vista isto-patologico (biopsie su pezzo operatorio) e con la possibilità di effettuare una completa raccolta della storia professionale. I risultati sui primi casi tumorali (studio *case-series*), in dettaglio 39 ITAC e 26 non-ITAC, hanno mostrato prevalenze molto diverse di esposizione a cancerogeni nelle diverse istologie (7).

Al fine di verificare il rischio relativo all'esposizione ai più importanti cancerogeni professionali (in particolare al legno) tra i TUNS di tipo diverso dall'ITAC, abbiamo disegnato uno studio caso-controllo ospedaliero, paragonando la prevalenza di esposizioni a cancerogeni tra 50 tumori non ITAC consecutivi e 50 controlli affetti da patologia nasosinusale benigna, non coinvolta nella patogenesi dei TUNS, afferenti alla stessa unità operativa di Otorinolaringoiatria.

## METODI

La popolazione allo studio comprende: 50 casi consecutivi di pazienti affetti da TUNS di sottotipo istologico diverso da ITAC e 50 soggetti di controllo affetti da patologia non maligna, tutti afferenti alla Clinica ORL dell'Università dell'Insubria (Varese). I casi sono stati arruolati nel triennio giugno 2010 - giugno 2013; i controlli sono stati arruolati tra Aprile e Luglio 2013.

Ai fini di ottenere l'omogeneità della distribuzione dei principali confondenti (età e genere) tra i casi ed i controlli, questi ultimi sono stati scelti in modo da rendere la loro distribuzione di frequenza per genere e età, il più possibile simile ai casi. I soggetti affetti da patologia tumorale rientrano nella casistica sottoposta a vista di medicina del lavoro nell'ambito della ricerca attiva dei tumori professionali. Ogni soggetto controllo cui è stato proposto lo studio, è stato debitamente informato su scopi e finalità dell'indagine, e ha partecipato previa firma di consenso informato.

Dalla documentazione clinica dei soggetti è stata raccolta data della diagnosi, sede e sottotipo istologico della patologia (casi), oltre alla co-presenza di comorbidità generali o di pertinenza Otorinolaringoiatrica. Per tutti i soggetti si è provveduto ad una completa anamnesi lavorativa volta alla raccolta di possibili esposizioni professionali ad agenti potenzialmente cancerogeni per naso e seni paranasali, in dettaglio: polvere di legno, polvere di cuoio, Idrocarburi policiclici aromatici (IPA), fumi metallici contenenti cromo e/o nichel, solventi, acidi forti, formaldeide, scarichi di motori diesel.

La metodologia di raccolta, descritta in dettaglio in precedenza, si basa su un'intervista strutturata che si avvale del questionario sviluppato ad hoc del registro RENATUNS (24-26), con schede specifiche per i settori lavorativi cui è documentata la presenza di cancerogeni, e si completa con la ricerca di fattori di rischio extra-professionali individuali (fumo suddividendo mai fumatori vs. ex e attuali fumatori, droghe da snuffo, farmaci), dall'ambiente di vita (famigliari conviventi, vicinanze dell'abitazione) o da attività hobbistiche (es. bricolage).

Una esposizione a cancerogeni è stata considerata tale quando dichiarata esplicitamente dal soggetto allo studio e confermata dalla revisione della documentazione raccolta circa il settore lavorativo. Tutte le anamnesi lavorative sono state revisionate e confermate separatamente da almeno due degli autori, e rientrano nella classificazione di "esposizione certa" o "esposizione probabile" dei registri nazionali (24). Per ciascuna esposizione si è provveduto a raccogliere: tipo/i di cancerogeno coinvolto, durata, periodo di tempo intercorso dall'inizio dell'esposizione alla manifestazione della patologia (latenza per i soggetti caso), natura professionale o extra-professionale della stessa.

### **Analisi statistica**

Il confronto tra i due gruppi allo studio (casi e controlli) è stato effettuato utilizzando il test esatto di Fischer per le variabili dicotomizzate (genere, attuale abitudine al fumo e provenienza o meno da una regione diversa dalla Lombardia), e il test T di Student per il confronto per variabili continue (età). Anche se non raggiungevano la significatività

statistica le suddette variabili potenzialmente confondenti sono state incluse nei successivi modelli di regressione logistica.

Per verificare l'associazione tra esposizione a cancerogeni e rischio tumorale, abbiamo effettuato una analisi di regressione logistica multivariata con stima degli Odds Ratio (OR) e relativi intervalli di Confidenza (IC) al 95%, aggiustando per sesso, regione di provenienza, età, abitudini al fumo. Sono state valutate separatamente le seguenti categorie: esposti a cancerogeni professionali; esposti a polveri di legno; esposti ad almeno un cancerogeno tra polveri di cuoi, metalli, solventi, formaldeide, idrocarburi policiclici aromatici. La durata media delle esposizioni riscontrate in casi e controlli è stata confrontata con il test T di Student.

Per l'analisi è stato utilizzato il software statistico Stata (Stata Corp, Austin, USA).

### **RISULTATI**

Per l'analisi sono stati arruolati un totale di 100 soggetti, afferenti consecutivamente all'Unità Operativa di Otorinolaringoiatria di Varese, 50 di questi con diagnosi di tumore naso-sinusale non-ITAC e 50 controlli affetti da patologia nasale benigna (sinusiti, poliposi). I soggetti affetti da papilloma invertito sono stati considerati ineleggibili data la possibile natura pre-cancerosa della patologia.

Le caratteristiche generali dei 100 pazienti arruolati sono raccolte in tabella 1. La distribuzione per sesso è risultata omogenea nel gruppo dei casi (maschi 52%, femmine 48%) e nel gruppo dei controlli (maschi 58%, femmine 42%).

Per quanto riguarda l'anzianità i casi avevano una età media 59 anni, (range 24-81) solo lievemente superiore a quella dei controlli (55 anni, 36-80).

L'esposizione al fumo è omogenea nei due gruppi, 28 soggetti erano fumatori o ex fumatori (56%) nei casi rispetto a 24 (48%) nei controlli.

Per quanto riguarda la provenienza geografica, nel gruppo dei casi abbiamo osservato una maggiore presenza di soggetti provenienti da fuori regione Lombardia (34,68%) mentre nei controlli si osserva una maggiore presenza di soggetti lombardi (36, pari al 72%).

**Tabella 1** - Distribuzione per sesso, età, abitudini al fumo e provenienza nei casi e nei controlli**Table 1** - Gender, age, smoking habits and region of residence of enrolled cases and controls

		Casi	Controlli	Totale	P value
Sesso	M	26 (52%)	29 (58%)	55 (%)	0.69**
	F	24 (48%)	21 (42%)	45 (%)	
Età	Media, DS	59, 14.1	55, 11.6	57, 13.1	0.09*
	(min-max)	(24-81)	(36-80)	(24-81)	
Fumo	Mai fumatori	22 (44%)	26 (52%)	48 (%)	0.55**
	Ex/attuali fumatori	28 (56%)	24 (48%)	52 (%)	
Provenienza	Lombardia	16 (32%)	36 (72%)	52 (%)	<0.01**
	Fuori regione	34 (68%)	14 (28%)	48 (%)	

\*test t di Student; \*\* test esatto di Fisher

L'analisi dell'istotipo dei tumori non-ITAC ha evidenziato in 25 pazienti, pari al 50% dei casi valutati, un carcinoma squamocellulare, in 9 (18%) un carcinoma adenoideocistico, in 8 (16%) un carcinoma scarsamente differenziato, in 6 (12%) un adenocarcinoma ed in 2 casi (4%) un carcinoma neuroendocrino.

L'esposizione extra-professionale a cancerogeni è risultata rara e omogenea in entrambi i gruppi allo studio: 2 casi e 2 controlli.

La valutazione dell'esposizione occupazionale a cancerogeni è riassunta in tabella 2.

L'esposizione occupazionale a almeno un cancerogeno ha riguardato il 18% dei casi, con una durata media dell'esposizione pari a 21 anni (range 6-40) e il 12% dei controlli, con una durata media di 24 anni (range 1-38).

Il rischio relativo (qui espresso come OR aggiustato) di sviluppare un tumore naso-sinusale conseguente all'esposizione ad almeno un cancerogeno è risultato complessivamente pari a 3.20 (IC95%: 0.88-11.6). Ma suddividendo i soggetti sulla base dei diversi agenti cancerogeni, non abbiamo osservato un incremento di rischio legato a esposizione a polveri di legno paragonando casi e controlli: OR=0.76 (IC95%: 0.10-6.04). Di contro invece abbiamo evidenziato un rischio significativamente aumentato legato all'esposizione ad altri cancerogeni occupazionali, quali cuoio, solventi, metalli, considerati unitariamente: OR=7.03 (IC95%: 1.51-32.8).

Analizzando in dettaglio gli agenti cancerogeni riscontrati (tabella 3), si evince che l'esposizione a polveri di legno è stata evidenziata in 2 soli casi (4%), e 3 controlli (6%).

**Tabella 2** - Caratterizzazione dell'esposizione nei casi e nei controlli. Odds ratio associati a: esposizione a qualunque cancerogeno, a polveri di legno, ad almeno un cancerogeno tra gli altri considerati. Modelli di regressione logistica**Table 2** - Observed past exposures to carcinogens among cases and controls. Odds ratio for exposure to: any carcinogens, wood dust, at least one among: leather, metals, solvents, polycyclic aromatic hydrocarbons, formaldehyde. Logistic regression models

	Casi (50)	Controlli (50)	OR**(IC95%)
Esposti a cancerogeni professionali	9	6	3.20 (0.88-11.6)
Di cui esposti a polveri di legno	2	3	0.76 (0.10-6.04)
Di cui esposti ad altri cancerogeni*	8	3	7.03 (1.51-32.8)
Durata media dell'esposizione	21 (6-40)	24 (1-38)	P value=0.64***

\*Esposizioni considerate unitariamente (soggetto incluso se esposto ad almeno uno tra i seguenti cancerogeni: polveri di cuoio, metalli, solventi, formaldeide, idrocarburi policiclici aromatici). Nota: i soggetti possono essere esposti sia a legno che a uno o più degli altri cancerogeni indagati; \*\* Odds ratio e relativo intervallo di confidenza aggiustato per età, genere, provenienza Lombardia (si/no), abitudini al fumo (attuali o ex vs. mai fumatori); \*\*\* Test T di Student sulla durata media dell'esposizione (a qualunque cancerogeno)

**Tabella 3** - Caratteristiche anagrafiche e di esposizione a cancerogeni nei casi e nei controlli esposti ad almeno un cancerogeno professionale**Table 3** - Details of previous exposure and general characteristics of patients resulting exposed to at least one occupational carcinogens

Sesso	Età	Fumo	Istotipo Lavorativo	Settore riscontrato	Esposizione secondaria	Esposizione	Latenza	Durata	Lombardo
<b>Casi esposti</b>									
M	60	EX	Adenoido cistico	Stampa e servizi connessi	Acidi cromatici utilizzati nei bagni fotolitografici	Formaldeide nei bagni fotolitografici	44	11	SI
M	66	SI	Carcinoma squamo cellulare	Stampa e servizi connessi	Acidi cromatici utilizzati nei bagni fotolitografici	Formaldeide nei bagni fotolitografici	51	37	SI
F	63	NO	Carcinoma squamo cellulare	Fabbricazione di prodotti in metallo	Solventi per pulizia pezzi metallo	Segatura per pulizia pezzi in metallo	50	9	SI
M	55	EX	Adenoido cistico	Fabbricazione di calzature	Polveri di cuoio	Solventi	43	6	SI
M	59	EX	Carcinoma Indifferenziato	Fabbricazione di prodotti in metallo	Attività di tornitore con esposizione a polveri metalliche	IPA dalla degradazione oli da taglio	41	37	NO
F	57	NO	Carcinoma squamo cellulare	Fabbricazione di calzature (orlatura)	Polveri di cuoio		42	40	SI
M	69	NO	Carcinoma squamo cellulare	Fabbricazione di prodotti in serramenti in legno	Polveri di legno	--	57	25	NO
F	52	NO	Carcinoma squamo cellulare	Fabbricazione di articoli in pelle (cinture)	Polveri di cuoio	--	40	35	SI
F	69	NO	Carcinoma squamo cellulare	Fabbricazione tubi catodici (saldatrice)	Fumi di saldatura metallici	--	48	8	SI
<b>Controlli esposti</b>									
M	55	EX	n.a.	Mozzo	Attività di smerigliatura parti metalliche navi con esposizione a polveri	--	n.a.	38	NO
M	49	SI	n.a.	Fabbricazione di mobili	Polveri di legno	--	n.a.	1	NO
M	68	SI	n.a.	Fabbricazione di macchine utensili	IPA dalla degradazione oli da taglio	--	n.a.	5	SI
M	69	NO	n.a.	Industria metalmeccanica, con attività di tornitore	IPA dalla degradazione oli da taglio	--	n.a.	22	SI
M	46	NO	n.a.	Fabbricazione di mobili	Polveri di legno	--	n.a.	31	SI
M	69	NO	n.a.	Carpenteria in edilizia	Polveri di legno	--	n.a.	44	SI

Note: IPA= idrocarburi policiclici aromatici; n.a.= non applicabile

Gli altri agenti cancerogeni, sono risultati essere per i casi: polveri di cuoio (3 soggetti), metalli (4), formaldeide (2), solventi (2), idrocarburi policiclici aromatici (1). Invece per i controlli sono risultati: metalli (1 soggetto), idrocarburi policiclici aromatici (2). Nessun controllo è risultato esposto a polveri di cuoio. Alcuni soggetti sono risultati a più di un cancerogeno durante la loro attività lavorativa.

## DISCUSSIONE

Il nostro studio basato su casistica consecutiva ospedaliera ha confrontato la prevalenza di pregresse esposizioni professionali a cancerogeni noti in casi affetti da TUNS istologicamente diversi da ITAC (in prevalenza squamocellulari) e controlli non tumorali rivelando prevalenze simili nell'esposizione a legno, mentre una proporzione nei casi più che doppia di esposti a altri cancerogeni (soprattutto metalli e polvere di cuoio).

Tale osservazione depone per un ruolo relativo differente dei diversi cancerogeni noti a seconda che si tratti di un tumore di tipo ITAC o meno.

A titolo esemplificativo si confronta la prevalenza osservata in casi consecutivi ITAC tratti dallo stesso reparto ospedaliero e indagati con la stessa attuale metodologia (in dettaglio Bonzini et al 2013) (7) in cui su 39 casi ITAC, ben 34 (87%) erano risultati esposti ad almeno un cancerogeno professionale, e 17 in particolare a polveri di legno (44%).

Le osservazioni ottenute, sono in linea con quanto emerso dalla maggioranza degli studi che hanno potuto classificare correttamente i casi secondo la loro istologia. Si ricorda come questo non è stato effettuato invece effettuato in molti degli studi epidemiologici che hanno dimostrato un incremento di rischio di tumori naso-sinusali, essendo essi spesso basati su casistiche di mortalità o comunque non ospedaliere, senza quindi alcun dettaglio circa l'istologia (4, 6, 9, 13, 19, 29).

Più in particolare, il ruolo specificatamente aumentato per l'istologia tipo ITAC della pregressa esposizione a legno emerge chiaramente in diversi studi: tra questi, A. Mannelje e colleghi (31) descrivono un aumento del rischio relativo per le esposizioni alle polveri di legno e alle polveri di cuoio

solo negli adenocarcinomi di tipo intestinale. Questo aumento non è invece confermato nel carcinoma squamocellulare [OR per esposizione a legno=0.72 (IC95%: 0.47-1.12); OR per esposizione a cuoio=1.45 (IC95%: 0.70-2.99)].

Il medesimo risultato viene rilevato da Merler e colleghi (27). Nel loro studio, infatti, viene confermato un aumentato OR per legno e cuoio negli ITAC ma tale aumento non è verificato per i tumori istologicamente diversi da ITAC (OR=0.6, IC95%: 0.8-42.3).

Una concordanza piena con quanto da noi osservato emerge anche in uno studio lombardo basato invece su registri di popolazione, ma che ha usato lo stesso strumento di raccolta delle esposizioni (questionario RENATUNS) (25), secondo il quale, tra 62 soggetti con adenocarcinoma, il 51% era stato esposto a polveri di legno e il 31% alla polvere di cuoio. Invece per i carcinomi squamo cellulari la proporzione dei soggetti esposti a legno è risultata pari al 7%, e a cuoio pari al 5%; mentre per le altre istologie i soggetti esposti a legno erano il 13%, quelli esposti a cuoio l'11%.

Alcuni studiosi, vista la particolarmente alta frequenza di ITAC legati a legno e/o cuoio si spingono ad affermare che solo i tumori ITAC (a partenza etmoidale) sono professionali e pressoché tutti legati a legno o cuoio (6). Invece la nostra casistica sembra rivelare l'importanza di altre esposizioni proprio e soprattutto nei casi diversi da ITAC (peraltro non inclusi nello studio di Bimbi e collaboratori sopra citato).

Tra i punti di forza del nostro studio si ricorda che la popolazione arruolata costituisce, data l'estrema rarità della patologia, una casistica di tutto rilievo, a livello non solo nazionale, di casi consecutivi affetti da tumore naso-sinusale, per cui è stata effettuata una completa stadiazione e tipizzazione istologica, nonché una dettagliata raccolta anamnestica, con una sistematica ricostruzione della storia lavorativa. A questo proposito si sottolinea anche l'altissimo tasso di partecipazione ottenuto (100%) come conseguenza della stretta collaborazione in ambito clinico con i colleghi chirurghi dedicati alla cura della patologia. La possibilità di intervistare direttamente tutti i soggetti e di usare strumenti validati per la raccolta delle esposizioni, unitamente alla

doppia revisione che abbiamo effettuato per tutte le anamnesi raccolte, costituisce un punto di forza nella nostra stima dell'esposizione.

Tra i limiti dello studio, si devono invece ricordare: la numerosità comunque limitata in termini assoluti della popolazione indagata (100 soggetti) pur cui anche una proporzione doppia di casi esposti a cancerogeni diversi da legno rispetto ai controlli, non rappresenta ancora una differenza statisticamente significativa (tabella 2); ma soprattutto la non perfetta corrispondenza in termini di provenienza geografica tra i soggetti caso e controllo.

In termini teorici lo studio caso controllo ideale recluta casi e controlli provenienti dalla stesa identica popolazione. Nel nostro studio, come tipicamente avviene negli studi basati su casistica ospedaliera, abbiamo osservato una maggior proporzione di casi affetti da tumore (patologia grave e rara cui per cui è tipico rivolgersi a centri di riferimento nazionale come il nostro) provenienti da fuori della Regione Lombardia (68%), rispetto ai controlli (provenienza fuori regione=28%). Poiché è ipotizzabile una diversa distribuzione delle attività produttive tra le diverse regioni italiane è risultato necessario controllare per questo possibile effetto confondente. Tale controllo è stato effettuato attraverso regressione logistica multivariata e analisi per sottogruppi. La regressione logistica ha mostrato un incremento del rischio relativo legato a esposizione a almeno un cancerogeno, dopo l'inclusione anche della variabile "provenienza regione Lombardia" nel modello: OR passa da 1.57 (IC95%: 0.55-4.50), a 3.05 (IC95%: 0.91-10.2). L'analisi sul sottogruppo dei soli soggetti lombardi ha mostrato un OR pari a 8.43 (IC95%: 1.60-44.5). Questi risultati, se da un lato confermano il potenziale forte effetto confondente della zona di provenienza, dall'altro ci sembra permettano di escludere che gli incrementi di rischio osservati siano da ascrivere alla diversa provenienza geografica dei soggetti.

Infine la nostra casistica ospedaliera si basa su casi destinati alla chirurgia (eradicativa o palliativa) con esclusione di soggetti in stadio terminale o fatali. Poiché però non è ipotizzabile una diversa prevalenza dell'esposizione a cancerogeni nei casi più avanzati, tale incompletezza non può avere sensibilmente alterato le nostre stime del rischio relativo.

In conclusione il nostro studio condotto su una casistica di rilevanza nazionale su tumori nasosinusalmente diversi da ITAC sottolinea l'importanza di considerare l'istologia nella ricerca dei fattori cancerogeni professionali. Infatti se da un lato includere tutti i tumori indistintamente porta a una sottostima dell'impatto del fattore legno nell'eziologia dei tumori ITAC (su cui si concentra la gran parte dell'effetto), dall'altro affermare che solo l'ITAC è una patologia professionale non appare giustificato, perché per le altre istologie l'esposizione a cancerogeni e in particolare a cuoio, metalli e solventi, resta associata a un rischio aumentato nelle casistiche attuali.

Solo una attenta e qualificata anamnesi lavorativa che tenga conto delle variegate conoscenze in termini di cancerogeni e delle attività lavorative specifiche, permette di riconoscere adeguatamente il ruolo del lavoro nella genesi di queste rare e gravi patologie.

NON È STATO DICHIARATO ALCUN POTENZIALE CONFLITTO DI INTERESSE IN RELAZIONE ALLE MATERIE TRATTATE NELL'ARTICOLO.

## BIBLIOGRAFIA

1. Acheson ED, Pippard EC, Winter PD: Mortality of English furniture makers. *Scand J Work Environ Health* 1984; 10: 211-217
2. AIRTUM Working Group: I tumori in Italia, rapporto 2007: sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2007; 31 (1)
3. Barnes L: Intestinal-type adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 192-202
4. Battista G, Cavallucci F, Comba P, et al: A case-referent study on nasal cancer and exposure to wood dust in the province of Siena, Italy. *Scand J Work Environ Health* 1983; 9: 25-29
5. Baroncelli G, Bonetta A, La Face B: Radiotherapy in the treatment of carcinoma of the maxillary sinus: a study of 94 cases. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1987; 7: 571-580
6. Bimbi G, Squadrelli M, Saraceno S, et al: Adenocarcinoma of ethmoid sinus: an occupational disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2004; 24: 199-203
7. Bonzini M, Battaglia P, Parassoni D, et al: Prevalence of occupational hazards in patients with different types of epithelial sinonasal cancers. *Rhinology* 2013; 51: 31-36
8. Cantu G, Solero CL, Mariani L, et al: Intestinal type adenocarcinoma of the ethmoid sinus in wood and leather

- workers: a retrospective study of 153 cases. *Head Neck* 2011; 33: 535-542
9. Comba P, Battista G, Belli S, et al: A case-control study of cancer of the nose and paranasal sinuses and occupational exposures. *Am J Ind Med* 1992; 22: 511-520
  10. D'Errico A, Pasian S, Baratti A, et al: A case-control study on occupational risk factors for sino-nasal cancer. *Occup Environ Med* 2009; 66: 448-455
  11. 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; 28: 151-166
  12. DM 10 giugno 2014; GU della repubblica italiana 12/09/2014. Aggiornamento dell'elenco delle malattie per le quali è obbligatoria la denuncia ai sensi e per gli effetti dell'articolo 139 del testo unico approvato con decreto del Presidente della Repubblica 30 giugno 1965, n. 1124, e successive modifiche e integrazioni; lista I gruppo 6
  13. Elwood JM: Wood exposure and smoking: association with cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses in British Columbia. *Can Med Assoc J* 1981; 124: 1573-1577
  14. International Agency for Research on Cancer: The leather tanning and processing industries. Lyon: IARC, 1981 (IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans No 25)
  15. International Agency for Research on Cancer: Overall evaluation of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. Lyon: IARC, 1987 (IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans Suppl 7)
  16. International Agency for Research on Cancer: Wood dust and formaldehyde. Lyon: IARC, 1995 (IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans No 62)
  17. International Agency for Research on Cancer: Arsenic, Metals, Fibers and Dust. Lyon: IARC, 2012 (IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans No 100C)
  18. International Agency for Research on Cancer: Chemical Agents and Related Occupations. Lyon: IARC, 2012 (IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans No 100F)
  19. Jayaprakash V, Natarajan KK, Moysich KB, et al: Wood dust exposure and the risk of upper aero-digestive and respiratory cancers in males. *Occup Environ Med* 2008; 65: 647-654
  20. Kleinasser O, Schroeder HG: Adenocarcinoma of the inner nose after wood dust exposure. *Arch Otorhinolaryngol* 1988; 245: 1-15
  21. Llorente JL, Pérez-Escuredo J, Alvarez-Marcos C, et al: Genetic and clinical aspects of wood dust related intestinal-type sinonasal adenocarcinoma: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 1-7
  22. Luce D, Leclerc A, Morcet JF, et al: Occupational risk factors for sinonasal cancer: a case-control study in France. *Am J Ind Med* 1992; 21: 163-175
  23. Magnani C, Comba P, Ferraris F, et al: A casecontrol study of carcinomas of the nose and paranasal sinuses in the woolen textile manufacturing industry. *Arch Environ Health* 1993; 48: 94-97
  24. Marinaccio A, Binazzi A, Gorini G, et al: La sorveglianza epidemiologica dei casi di tumore dei seni nasali e delle fosse paranasali. Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza sul Lavoro, Rome, Italy, 2008
  25. Mensi C, Consonni D, Sieno C, et al: Sinonasal Cancer and Occupational Exposure in a Population-Based Registry. *Int J Otolaryngol* 2013; 2013: 672621. doi: 10.1155/2013/672621
  26. Mensi C, Sieno C, Bordini L, et al: Systematic surveillance of occupational cancer: the Lombardy Sinonasal Cancer Registry. *Med Lav* 2010; 101: 19-25
  27. Merler E, Baldasseroni A, Laria R et al: On the causal association between exposure to leather dust and nasal cancer: further evidence from a case-control study. *Br J Ind Med* 1986; 43: 91-95
  28. Olsen J, Sabroe S: A follow-up study of non-retired and retired members of the Danish Carpenter/Cabinet Makers' Trade Union. *Int J Epidemiol* 1979; 8: 375-382
  29. Pesch B, Pierl C B, Gebel M, et al: Occupational risk for adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses in the German wood industry. *Occup Environ Med* 2008; 65: 191-196
  30. Slack R1, Young C, Rushton L Occupational cancer in Britain. Nasopharynx and sinonasal cancers. *Br J Cancer* 2012; 107: 49-55
  31. t'Mannetje 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
  32. WHO Classification tumours. Pathology & genetics. Head & Neck tumours. IARC press, Lyon 2005