

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE MEDICHE GENERALI E DEI
SERVIZI**

Tematica di ricerca: Sanità Pubblica e Medicina del Lavoro

Ciclo XXVIII

Settore Concorsuale di afferenza: 06/M1

Settore Scientifico disciplinare: MED/42

**I tumori naso-sinusali: stima dell'incidenza e valutazione dell'esposizione a
cancerogeni professionali in Emilia Romagna.**

Presentato da: Dott. Giuseppe Franchino

Coordinatore Dottorato:
Chiarissimo
Prof. Nicola Rizzo

Relatore:
Chiarissima
Prof.ssa Maria Pia Fantini

Esame finale anno 2016

Sommario

1.INTRODUZIONE.....	3
1.1 Epidemiologia dei Tumori Naso-Sinusali.....	3
1.2 Classificazione topografica.....	7
1.3 Classificazione Istopatologica.....	7
1.4 Inquadramento clinico dei Tumori Naso-Sinusali.....	14
1.5 I Registri Tumori1.....	16
1.6 I Registri Tumori Professionali.....	20
1.7 Il COR Emilia Romagna del Registro Nazionale Tumori Naso-Sinusali.....	24
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO.....	25
3. METODI.....	26
4. RISULTATI.....	31
5.DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	47
BIBLIOGRAFIA.....	49

1.INTRODUZIONE

1.1.Epidemiologia dei Tumori Naso-Sinusali

I tumori naso-sinusali (TuNS) sono neoplasie rare: rappresentano circa l'1% dei tumori maligni ed il 3% dei tumori maligni del tratto aereo-digestivo (1) e il 5-7% dei tumori del distretto cervico-facciale (2).

I tassi di incidenza di TUNS sono disponibili dove esistono registri tumori di popolazione, con riferimento al codice dell'ICDO3 C30-C31 ("tumori delle cavità nasali, dell'orecchio medio e seni paranasali") (3). La classificazione ICDO3 inserisce tra i TuNS i tumori dell'orecchio medio (codice C30.1) che però influisce in modo limitato nel determinare l'incidenza della patologia in oggetto (ad esempio, in USA rappresenta il 2,6% dei casi incidenti (4).

La International Agency for Research of Cancer (IARC) e l'International Agency for Research Registries (IACR) pubblicano, circa ogni cinque anni, il rapporto "Cancer Incidence in Five Continents", che consente il confronto tra i registri tumori dei 5 continenti sull'incidenza delle diverse patologie neoplastiche (5).

Nel 2013 è stato pubblicato il Volume X del "Cancer Incidence in Five Continents" che contiene informazioni sull'incidenza delle neoplasie (tra cui i TuNS), tra il 2003 e il 2007, raccolte da 290 registri tumori di 68 paesi (6).

Di seguito si riportano i tassi di TuNS standardizzati per età (per 100.000), con il relativo errore standard, dei principali registri tumori presenti a livello mondiale. Per la standardizzazione è stata utilizzata come riferimento la popolazione mondiale.

In **Africa** il tasso più elevato, tra la popolazione maschile, si registra in **Zimbabwe**, nella regione di Harare (1,1; 0,37), mentre tra le donne in **Uganda**, nella contea Kyadondo (0,9; 0,28). Il tasso più basso tra i maschi si registra in **Sudafrica** (0,2; 0,10) e, tra le donne, a Bengasi in Libia (0,1; 0,08) e nella Tunisia del Nord (0,1;0,04).

In **USA** le 2 principali reti di rilevazione sono il "*National Program of Cancer Registries (NPCR)*" del *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*", che riunisce i dati di 42 stati, ed il "*Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute (NCI)*", che riunisce i dati di 18 registri. Il tasso medio nazionale di incidenza tra i maschi statunitensi risulta pari a 0,6, con tassi più elevati tra i neri rispetto ai bianchi ed agli indiani (sia nativi che di origine asiatica). I livelli più alti di incidenza nei maschi sono stati osservati in Kentucky e in South Carolina (0,9; 0,08), mentre i più bassi in Alaska (0,4;0,15). Il tasso medio nazionale nelle femmine risulta pari a 0,3 per il NPCR e 0,4 per il SEER. In **Canada** il tasso medio nazionale è pari a 0,5 (0,02) nei maschi e 0,3 (0,02) nelle femmine.

In **America centrale e meridionale** il tasso più elevato si registra nella regione di Antofagasta in **Cile** (1,2;0,32). I tassi più alti dopo quelli cileni, sono stati rilevati a **Cuba** (Villa Clara), in **Colombia** (Cali) e in **Brasile** (Cuiaba e San Paolo), con valori di 0,8-0,9 nei maschi e 0,6-0,7 nelle femmine.

In **Asia** i tassi più elevati si registrano in **Cina**, in particolare nei 3 registri cinesi di Cixian (1,1 nei maschi e 0,5 nelle femmine), **Hong Kong** (0,8 nei maschi e 0,4 nelle femmine) e Zhongshan City (1,0 nei maschi e 0,5 nelle femmine). Tassi elevati di incidenza si registrano in alcune regioni del **Giappone** (nelle prefetture di Miyagi e Nagasaki il tasso è di 0,9 nei maschi e 0,4-0,5 nelle femmine) e in **Corea del Nord** (0,7 nei maschi e 0,3 nelle femmine). L'incidenza di TuNS è più contenuta nei paesi del **Medio-Oriente**.

Il Tasso di incidenza di TuNS più elevato, a livello mondiale, si registra tra la popolazione indigena della regione australiana del Northern Territory 2,9 (2,1) nei maschi e 3,3 (1,99) nelle femmine. Nella stessa regione si registra un tasso molto basso per la popolazione non indigena. In **Europa** l'incidenza di TuNS più elevata si registra, per la popolazione maschile, in **Francia**, nella regione della Loira Atlantica (1,5; 0,18) e nella **regione spagnola delle Asturie** (1,5; 0,20), mentre il valore più basso (0,2) a **Cipro** e **St.Gall-Appenzell (Svizzera)**. Per quanto riguarda il genere femminile, il valore più alto di incidenza è stato osservato a Neuchatel, in **Svizzera** (0,9;0,45) ed il valore più basso nelle Azzorre (**Portogallo**).

In **Italia** è la Banca dati ITACAN, promossa dall'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) che raccoglie i dati di incidenza, prevalenza e sopravvivenza delle patologie neoplastiche rilevati dai Registri Tumori presenti sul territorio nazionale.

L'incidenza media, stimata dai 38 Registri Tumori (RT) presenti sul territorio nazionale è, tra il 2005 e il 2009, di 0,8 per 100.000 nei maschi e 0,3 per 100.000 nelle femmine (Tabella 1). I TuNS rappresentano lo 0,2% di tutti i tumori (eccetto i tumori della cute non melanomi) tra i maschi e lo 0,1% tra le femmine.

I tassi di incidenza più elevati si registrano nei RT del nord-ovest (RT) nei maschi (1,3 per 100.000) e nord-est e centro nelle femmine (TS pari a 0,4 per 100.000). La variabilità tra macroaree è più marcata tra la popolazione di sesso maschile.

Tabella 1. Tassi standardizzati (per età) di incidenza di TuNS, per macroaree geografiche. Anni 2005-2009

	Maschi	Femmine
NordOvest	1,3	0,2
NordEst	0,7	0,4
Centro	0,8	0,4
Sud e Isole	0,8	0,3
Italia	0,8	0,3

fonte dei dati: Banca dati ITACAN, AIRTUM (7)

I dati per singolo Registro Tumori (RT) indicano un'elevata variabilità regionale con tassi più elevati, tra la popolazione maschile, presso le provincie di Bolzano (RT Alto Adige) e Biella (rispettivamente 1,6 e 1,5 per 100.000) mentre il tasso più basso si registra presso la Provincia di Lecce (0,3 per 100.000) (Tabella 2). Tra la popolazione femminile i tassi più elevati si registrano sempre presso i registri di Sondrio e Parma (rispettivamente 1,1 e 0,9 per 100.000, mentre il tasso più basso è stato registrato presso il territorio del RT di Catania-Messina (0,2 per 100.000) e presso le provincie di Trapani e Nuoro dove, per il periodo considerato, non si sono registrati casi (7).

La prevalenza dei TuNS registrata in Italia al 01.01.2006 è di 6 per 100.000 (8 per 100.000 per gli uomini e 4 per 100.000 per le donne). Anche per i dati di prevalenza si registra una variabilità tra macroaree regionali, con un valore di 8 per 100.000 a Nord-Ovest, 7 per 100.000 al Centro, 6 per 100.000 a Nord-Est e infine 3 per 100.000 al Sud (8). Il Tasso di mortalità specifico per TuNS è di 0,2 per i maschi e 0,1 per 100.000 per le femmine.

In Italia, la sopravvivenza stimata a partire dai dati dei Registri Tumori, è pari al 79%, 57% e 48%, rispettivamente a 1, 3 e 5 anni dalla diagnosi con valori più elevati nel genere femminile (9).

Tabella 2. Tassi standardizzati (per età) di incidenza di TuNS, per Registro Tumori.

	Anni rilevati	Maschi	Femmine
Bergamo	2007-2009	0,8	0,2
Biella	2003-2007	1,5	0,7
Brescia	2002-2006	0,7	0,6
Como	2004-2008	0,7	0,3
Cremona	2005-2009	0,7	0,7
Genova	2005-2009	0,9	0,3
Mantova	2006-2010	1,0	0,4
Milano	2002-2006	0,9	0,4
Milano 1	2007-2009	0,7	0,5
Sondrio	2006-2010	1,3	1,1
Torino	2004-2008	0,8	0,5
Varese	2005-2009	1,3	0,2
Alto Adige	2003-2007	1,6	0,5
Ferrara	2004-2008	1,0	0,5
Friuli V.G.	2003-2007	1,2	0,6
Parma	2007-2011	0,7	0,9
Modena	2006-2010	1,0	0,2
Piacenza	2006-2010	0,9	0,6
Reggio Emilia	2005-2009	0,8	0,3
Romagna	2004-2008	0,6	0,3
Trento	2002-2006	0,9	0,4
Veneto	2002-2006	0,9	0,3
Firenze-Prato	2001-2005	1,0	0,3
Latina	2005-2009	0,6	0,5
Macerata	1997-2001	1,3	0,4
Umbria	2005-2009	0,9	0,4
Catania-Messina	2004-2008	0,8	0,2
Catanzaro	2003-2007	1,0	0,8
Lecce	2003-2005	0,3	0,3
Napoli	2005-2009	0,9	0,5
Nuoro	2004-2008	0,8	0,0
Palermo	2003-2007	0,8	0,4
Ragusa	2003-2007	1,1	0,4
Salerno	2005-2009	0,8	0,3
Sassari	2005-2009	0,8	0,3
Siracusa	2003-2007	0,7	0,3
Taranto	2006-2008	0,5	0,5
Trapani	2003-2007	0,6	0,0

fonte dei dati: Banca dati ITACAN, AIRTUM (7)

1.2 Classificazione topografica

Secondo la classificazione ICD IX, i TuNS sono suddivisi, sulla base della sede anatomica, nel seguente modo: tumori delle cavità nasale (160.0), del seno mascellare (160.2), del seno etmoidale (160.3), del seno frontale (160.4), del seno sfenoidale (160.5) e dei seni paranasali (non specificati) (160.9).

Secondo la classificazione ICDX e ICDO3 i TuNS corrispondono ai codici C30 (cavità nasali e orecchio medio(C30.1) e C31 (seni paranasali).

La sede principale di insorgenza del tumore sono le cavità nasali, seguite dal seno mascellare e dal seno etmoidale.

1.3 Classificazione Istopatologica

I tumori naso-sinusali, dal punto di vista istopatologico, sono inquadrabili nei seguenti gruppi principali (10):

- a) Neoplasie maligne epiteliali
- b) Neoplasie neuroendocrine
- c) Neoplasie benigne epiteliali
- d) Tumori dei tessuti molli (a loro volta suddivise in maligni, borderline e benigni)
- e) Neoplasie delle strutture ossee e cartilaginee
- f) Neoplasie del sistema ematolinfoide
- g) Tumori neuroectodermici
- h) Tumori delle cellule germinali
- i) Neoplasie metastatiche

Le forme istologiche più frequenti sono quelle di origine epiteliale. Di seguito sono elencate le forme istologiche delle **neoplasie maligne di origine epiteliale**:

Carcinoma a cellule squamose, suddiviso in:

Carcinoma a cellule squamose cheratinizzante

Carcinoma squamoso verrucoso

Carcinoma squamoso papillare

Carcinoma squamoso basaloide

Carcinoma a cellule fusate (spindle cell carcinoma)

Carcinoma adenosquamoso

Carcinoma squamoso acantolitico

Carcinoma non cheratinizzante (a cellule cilindriche, a cellule transizionali)

Carcinoma linfoepiteliale

Carcinoma indifferenziato

Adenocarcinoma, suddiviso in:

Adenocarcinoma di tipo intestinale (ITAC)

Adenocarcinoma di tipo non intestinale (non-ITAC)

Carcinomi di tipo ghiandolare salivare (Salivary gland-type carcinomas)

Carcinoma adenoidocistico

Carcinoma a cellule aciniche

Carcinoma muco epidermoide

Carcinoma epiteliale-mioepiteliale

Carcinoma a cellule chiare

Mioepitelioma maligno

Carcinoma ex-adenoma pleomorfo

Adenocarcinoma polimorfo di basso grado

Adenocarcinoma a cellule basali

Tumori neuroendocrini

Carcinoide tipico

Carcinoide atipico

Carcinoma a piccole cellule, tipo neuroendocrino (SCCNET)

Le forme neoplastiche maligne **non epiteliali** sono molto meno frequenti di quelle di derivazione epiteliale e, comunque, **non sono, allo stato attuale delle conoscenze, associate a esposizione a sostanze cancerogene professionali.**

Fra le forme maligne non epiteliali più frequenti vanno annoverate le Neoplasie Neuroectodermiche (Sarcoma di Ewing, Tumori neuroectodermici primitivi (PNET), Neuroblastoma olfattorio, Tumore neuroectodermico melanotico maligno dell'infanzia, Melanoma maligno della mucosa sino-nasale).

Da ultimo meritano menzione i c.d. papillomi invertiti, un tipo di tumore benigno che ha origine dalla parete laterale delle fosse nasali e che tende ad estendersi ai seni paranasali. Questo tipo di tumore, anche se a carattere biologico benigno, ha una spiccata tendenza a recidivare, dopo l'asportazione chirurgica, e ad invadere le strutture circostanti.

Principali forme di tumore naso-sinusale di tipo epiteliale

Secondo la Classificazione WHO del 2005 (10,11), i cinque istotipi principali di tumore epiteliale maligno naso-sinusale sono rappresentati dal :

- Carcinoma a cellule squamose
- Carcinoma linfoepiteliale
- Carcinoma indifferenziato naso-sinusale (SNUC)
- Adenocarcinomi
- Tumori neuroendocrini

Il **carcinoma a cellule squamose naso-sinusale** è la forma più frequente di TuNS e rappresenta circa il 3% di tutte le neoplasie maligne del distretto testa-collo, e circa il 35-40% di tutte le forme maligne di questa sede anatomica. Interessa in particolare soggetti adulti di sesso maschile, e si localizza più frequentemente a livello del seno mascellare. Il carcinoma squamoso del vestibolo nasale viene considerato un carcinoma cutaneo e tenuto separato quindi dalle forme delle mucose naso-sinusali. Dal punto di vista istopatologico, le forme più frequenti sono quelle cheratinizzanti, che non differiscono dalle analoghe forme che insorgono a livello delle mucose di altri distretti testa-collo. Recentemente è emersa, in particolare per la forma non cheratinizzante, una possibile correlazione tra alcuni carcinomi a cellule squamose naso-sinusali e lo Human Papilloma Virus (HPV) ad alto rischio (12,13,14).

Altre varianti rare di carcinoma a cellule squamose che sono state descritte nel tratto naso-sinusale sono il carcinoma verrucoso, il carcinoma papillare, il carcinoma basaloide, il carcinoma sarcomatoide, il carcinoma adenosquamoso, ed il carcinoma acantolitico.

Il **carcinoma linfoepiteliale** è una forma di carcinoma indifferenziato, in cui la popolazione neoplastica epiteliale si accompagna ad un infiltrato linfocitario prominente, realizzando un quadro simile a quello del carcinoma indifferenziato rinofaringeo. Questa forma è, come il carcinoma indifferenziato rinofaringeo, associato al virus di Epstein-Barr (EBV). Si tratta di un istotipo raro, specialmente in Europa occidentale, che interessa prevalentemente soggetti adulti di sesso maschile. L'aspetto istologico è quello di una neoplasia indifferenziata, costituita da cellule epiteliali di taglia medio grande, con nucleo vescicoloso e nucleolo prominente, disposte in plaghe solide, senza evidenza di cheratinizzazione. La diagnosi differenziale si pone con linfomi di vario tipo e carcinomi poco differenziati, e si avvale della positività immunohistochemica per citocheratine di vario peso molecolare e della dimostrazione della presenza di EBV con metodiche di ibridazione in situ.

Il **Carcinoma Indifferenziato Naso-Sinusale (SNUC)** è definito come una neoplasia aggressiva, che si presenta in stadio localmente avanzato, con interessamento di strutture anatomiche adiacenti al tratto naso-sinusale ed invasione ossea, istologicamente priva di differenziazione in senso squamoso o ghiandolare, e non associata al virus EBV (10). E' un tumore raro, che interessa soggetti in un'ampia fascia di età (30-80 anni). Istologicamente si presenta come una neoplasia costituita da cellule di taglia medio-grande, disposte in nidi, trabecole o plaghe solide, priva di aspetti differenziativi, con spiccata attività mitotica ed aree di necrosi, e con invasione di spazi linfo-vascolari. Il profilo immunohistochemico si caratterizza per la espressione di citocheratine degli epitelii semplici (citocheratine 7, 8, e 19), ma non di citocheratine degli epitelii stratificati (citocheratine 4, 5/6 e 14) (14). Lo SNUC deve essere distinto dal carcinoma linfoepiteliale, che è EBV positivo, e dal neuroblastoma olfattivo, che è negativo per la espressione di citocheratine.

Gli **adenocarcinomi naso-sinusali** rappresentano circa il 20% delle neoplasie maligne di questo distretto anatomico (16), e prendono origine sia dall'epitelio di rivestimento che dalle ghiandole siero-mucose. La classificazione WHO li raggruppa in 3 tipi principali: **adenocarcinoma di tipo intestinale, adenocarcinomi di tipo non intestinale, ed adenocarcinomi di tipo salivare** (10). Le tre forme presentano importanti differenze epidemiologiche, di decorso clinico e comportamento biologico. L'adenocarcinoma di tipo intestinale (intestinal-type adenocarcinoma, ITAC) è una neoplasia maligna ghiandolare con caratteristiche istologiche sovrapponibili all'adenoma e all'adenocarcinoma colo-rettale. Prima di fare diagnosi di ITAC è pertanto necessario escludere la possibilità di una metastasi da una neoplasia primitiva intestinale, evenienza comunque molto rara. Si ritiene che l'ITAC prenda origine da aree di metaplasia intestinale della mucosa Schneideriana che riveste il distretto naso-sinusale. E' il tipo di adenocarcinoma più frequente, rappresentando dal 6 al 13% delle neoplasie maligne naso-sinusali, e si associa alla esposizione lavorativa alle polveri

del legno ed alle lavorazioni dei pellami. Colpisce più frequentemente soggetti di sesso maschile, con un picco nella quinta e sesta decade di vita. La sede più frequentemente interessata è l'etmoide, seguita dalle cavità nasali e dagli altri seni paranasali. Macroscopicamente appare più spesso come una lesione esofitica, polipoide o papillare, talora di aspetto gelatinoso. Istologicamente, la neoplasia è costituita da cellule cilindriche e muco-secerenti. Raramente gli elementi neoplastici mostrano un aspetto tipo "cellula ad anello con castone", dovuto all'accumulo intracitoplasmatico di mucine. Occasionalmente possono essere presenti elementi con differenziazione endocrina. L'architettura può essere papillare, ghiandolare, compatta, mucinosa o mista. Il grado di differenziazione mostra correlazione con il comportamento della neoplasia, essendo le forme mucinose e poco differenziate, ad architettura solida, significativamente più aggressive delle forme ben differenziate o moderatamente differenziate, ad architettura prevalentemente papillare o tubulo-ghiandolare (16). In letteratura sono inoltre descritti rari esempi di ITAC combinato con carcinoma neuroendocrino a piccole cellule, in cui le due componenti sono separate tra loro e mostrano caratteristiche immunofenotipiche distinte (17).

La diagnosi differenziale tra ITAC ed altri adenocarcinomi naso-sinusali si basa sulle caratteristiche morfologiche e sulla positività per i marcatori di differenziazione intestinale (citocheratina 20, CDX2) che è propria dell'ITAC ma non degli altri istotipi di adenocarcinoma. La presenza di atipia citologica, elevato indice mitotico e di aree di necrosi aiuta nella distinzione dell'ITAC da lesioni benigne, quali ad esempio il mucocele, o dagli adenocarcinomi di tipo non intestinale a basso grado di malignità istologica. L'assenza di differenziazione squamosa permette di distinguere l'ITAC dal carcinoma mucoepidermoide e dal carcinoma adenosquamoso.

Gli adenocarcinomi naso-sinusali di tipo non-intestinale (non-ITAC) costituiscono un gruppo eterogeneo di neoplasie molto rare, che sono definite per esclusione, come neoplasie ghiandolari che non mostrano segni di differenziazione intestinale e non corrispondono a nessun istotipo salivare. La possibilità di una lesione metastatica da altra sede deve essere sempre esclusa. Si possono ulteriormente distinguere in forme a basso ed alto grado di malignità istologica:

- gli **Adenocarcinomi di tipo non-intestinale** ad alto grado di malignità istologica interessano prevalentemente soggetti di sesso maschile in età adulta ed avanzata, localizzandosi a livello delle cavità nasali e del seno mascellare. Al momento della diagnosi sono spesso lesioni di grandi dimensioni, in stadio avanzato. Istologicamente, appaiono come neoplasie poco differenziate, ad architettura prevalentemente solida, con parziale evidenza di formazione di strutture ghiandolari. La diagnosi differenziale con gli adenocarcinomi di tipo intestinale poco differenziati può essere facilitata dalla positività di

questi ultimi per i marcatori di differenziazione intestinale, mentre la distinzione dalle forme di tipo non intestinale di basso grado, si basa sulla presenza di evidente atipia citologica, spiccata attività mitotica e necrosi.

- gli **Adenocarcinomi di tipo non-intestinale** a basso grado di malignità istologica sono neoplasie rare che interessano soggetti adulti, senza predilezioni di genere, che si localizzano preferenzialmente a livello delle cavità nasali e del seno etmoidale. Istologicamente si possono riconoscere diversi tipi di crescita: papillare, ghiandolare, mucinoso, trabecolare, cribriforme, a cellule chiare (tipo carcinoma renale) (18,19). In ogni caso, si tratta di neoplasie ben differenziate, con atipia assente o lieve, e basso indice mitotico. La diagnosi differenziale si pone quindi principalmente con lesioni benigne, quali l'amartoma respiratorio epiteliale adenomatoide e l'amartoma sieromucinoso. L'assenza di architettura lobulare, la presenza di papille o di ghiandole disposte "spalla a spalla", di aree di aspetto cribriforme o trabecolare supporta la diagnosi di adenocarcinoma. La distinzione dalle forme ben differenziate papillari di ITAC si basa di nuovo sulla positività di quest'ultimo per marcatori di differenziazione intestinale.

Gli **Adenocarcinomi naso-sinusali di tipo salivare** comprendono il carcinoma adenoideo cistico, che è la forma più frequente e che rappresenta circa il 5-10% di tutte le neoplasie maligne di questa sede. Si localizza preferenzialmente a livello del seno mascellare e delle cavità nasali, mentre i seni etmoidale, sfenoidale e frontali sono interessati molto raramente. Istologicamente è identico alle forme che insorgono a livello delle ghiandole salivari minori e maggiori del cavo orale, con una architettura cribriforme in circa il 50% dei casi, mentre i casi rimanenti mostrano architettura solida o tubulare. L' invasione ossea e delle guaine nervose è frequentemente osservabile. La diagnosi differenziale si pone con altre neoplasie di tipo salivare che possono localizzarsi nel tratto naso-sinusale, quali l'adenoma pleomorfo, l'adenocarcinoma polimorfo a basso grado di malignità istologica ed il carcinoma epiteliale-mioepiteliale. Le forme prevalentemente solide devono essere distinte dalla variante basaloide del carcinoma a cellule squamose (20). Recentemente è stato identificato un gruppo di neoplasie ad insorgenza naso-sinusale, che si caratterizzano sul piano morfologico con aspetti tipo carcinoma adenoideo cistico, ma che presentano una stretta associazione con HPV, in particolare con HPV33 (21). Dato l'esiguo numero di casi studiati sinora, non è possibile stabilire con certezza se questo sottogruppo di neoplasie presenti anche peculiarità di ordine clinico ed epidemiologico.

I tumori neuroendocrini comprendono il carcinoide tipico, il carcinoide atipico, ed il carcinoma a piccole cellule. I primi due tipi di tumore sono molto rari a livello naso-sinusale, mentre il carcinoma neuroendocrino pone una notevole difficoltà in sede di diagnosi differenziale. Anche se la classificazione WHO riconosce solo il carcinoma a piccole cellule, sono stati riportati in letteratura esempi ben documentati di carcinoma neuroendocrino naso-sinusale a grandi cellule (22). Si tratta di neoplasie molto aggressive, che interessano pazienti di un'ampia fascia di età (30-80 anni), senza predilezioni di genere. Dal punto di vista istopatologico ed immunofenotipico sono identici alle corrispondenti forme che insorgono a livello polmonare. A livello naso-sinusale, il carcinoma neuroendocrino deve essere distinto in sede diagnostica dal neuroblastoma olfattivo, una neoplasia neuroectodermica che presenta un quadro istologico molto simile, specialmente nelle forme poco differenziate. Il neuroblastoma olfattivo, però, risulta negativo per la espressione di citocheratine di diverso peso molecolare. Di aiuto diagnostico è anche la presentazione clinica del neuroblastoma olfattivo, che insorge in maniera pressoché esclusiva a livello della lamina cribrosa dell'etmoide, potendosi anche estendere a livella della fossa cranica anteriore.

1.4 Inquadramento clinico dei Tumori Naso-Sinusali

La **sintomatologia** di esordio più comune dei TuNS è sovrapponibile a quella di una sinusite purulenta cronica accompagnata da sintomi legati al seno interessato, presenza di epistassi e, in caso di interessamento diretto di tronchi nervosi, presenza di fenomeni nevralgici o di ipoestesia cutanea nel territorio di distribuzione dei nervi interessati dalla neoplasia. Il sintomo più importante delle fasi iniziali è rappresentato da un'ostruzione nasale unilaterale. Nelle fasi avanzate possono comparire sintomi a carico dell'orbita (edema delle parti molli con spostamento del bulbo oculare, paralisi oculare, disturbi visivi), a carico del cranio (cefalea e paralisi multiple dei nervi cranici) e a carico del massiccio facciale e dell'arcata dentaria superiore.

La diagnosi avviene mediante endoscopia nasale, seguita da accertamenti biotipici, e dalla diagnostica per immagini, in particolare TAC e RMN. La **diagnosi** certa viene svolta attraverso l'esame istologico. In casi dubbi vengono utilizzate metodiche più complesse come le colorazioni istochimiche pas-retinolo, l'immunoistochimica, la biologia molecolare e la microscopia elettronica (23).

Per la **terapia** dei TuNS sono disponibili diverse opzioni di trattamento, che vengono scelte sulla base delle caratteristiche del paziente e della malattia. La terapia chirurgica rappresenta una parte essenziale del trattamento di questi tumori, poiché consente la rimozione della massa tumorale. Nel caso in cui la massa tumorale è di piccole dimensioni si può intervenire anche per via endoscopica. Inoltre gioca un ruolo fondamentale la radioterapia che può essere adiuvante al trattamento chirurgico o rappresentare il trattamento primario. In alcuni casi la radioterapia può avere un ruolo solo palliativo, ovvero viene utilizzata per ridurre i sintomi nei tumori ad uno stadio avanzato.

La chemioterapia viene utilizzata principalmente nei tumori ad uno stadio avanzato in cui il tumore ha già metastatizzato. Può anche essere utilizzata in combinazione con il trattamento chirurgico e/o radioterapico. Spesso gli interventi sono gravati da alta percentuale di complicazioni post-operatorie, da una bassa qualità di vita dopo trattamento dovuta anche a frequenti implicazioni estetiche. La tendenza evolutiva di questi tumori è la progressione locale con interessamento per contiguità delle strutture anatomiche adiacenti. L'interessamento per via linfatica è piuttosto raro e le metastasi a distanza compaiono solo nelle fasi terminali interessando prevalentemente il polmone e lo scheletro.

La **prognosi** è influenzata dalla grandezza del tumore, dalla localizzazione (prognosi significativamente migliore per i tumori del pavimento delle cavità nasali o del setto nasale rispetto ai seni paranasali), mentre l'età del paziente e il grado di differenziazione del tumore non influenzano significativamente il tasso di sopravvivenza (circa 52% a 5 anni) (24).

I tumori naso-sinusali sono caratterizzati da bassa sopravvivenza (a 5 anni dalla diagnosi varia dal 22 al 67%) a causa di un'alta percentuale di complicazioni post-operatorie e bassa qualità della vita a seguito di interventi chirurgici demolitivi e delle deformità facciali che normalmente ne residuano (25, 26).

1.5 I Registri Tumori

La registrazione dei tumori costituisce una fase importante nel monitoraggio della patologia oncologica. In Italia la registrazione è iniziata a metà degli anni '70 secondo principi e regole standard prodotti dall'*European Network of Cancer Registry* (ENCR) e dall'*International Agency for Research on Cancer* (IARC) ad opera dei Registri Tumori di popolazione.

I Registri Tumori (RT) sono strutture deputate alla raccolta ed analisi dei dati di incidenza, sopravvivenza e prevalenza dei tumori maligni che si manifestano in una data popolazione. I dati prodotti dai RT servono per l'epidemiologia descrittiva (costituzione di banche dati e divulgazione dati), valutazione di impatto degli screening oncologici, programmazione sanitaria (pianificazione di interventi), epidemiologia clinica (supporto alla ricerca) ed epidemiologia ambientale (valutazione del rischio) (27).

I RT generali di popolazione ed i Registri specializzati, attivi in Italia, possono chiedere di far parte dell'AIRTUM attraverso uno specifico percorso di accreditamento che consiste nella valutazione della completezza dei dati e dell'accuratezza delle informazioni, nella compilazione di un questionario ed una *site-visit* che valuta anche le caratteristiche del Registro (personale dedicato, locali, software ecc). L'obiettivo di AIRTUM è quello di garantire una registrazione secondo standard e regole internazionali tali da permettere un confronto tra diverse aree o tra diversi periodi ed essere certi che le differenze, se presenti, non siano imputabili a problemi metodologici.

L'istituzione del primo RT in Italia risale al 1974 (RT di Varese) seguito da quello di Parma nel 1976. Negli anni '80 sono stati avviati i registri di Ragusa, Latina, Genova, Firenze, Torino, Romagna, Trieste, Modena, Ferrara e Veneto, mentre negli anni '90 i registri di Macerata, Sassari, Umbria, Bolzano, Napoli, Biella, Salerno, Trento e Friuli Venezia Giulia.

A questi registri si sono aggiunti, a partire dagli anni 2000 i RT di Reggio Emilia, Milano Città, Sondrio, Trapani, Siracusa, Brescia, Mantova, Catanzaro, Nuoro.

I RT di più recente istituzione sono quelli di Palermo, Como, Catania-Messina, Bergamo, Cremona, Lecce, Milano (Provincia), Piacenza, Taranto, Barletta-Andria-Trani e Monza-Brianza [<http://www.registri-tumori.it/cms/it/storia>]. Complessivamente i RT di popolazione attivi sono 40 e circa 31 milioni di cittadini (il 51,8% della popolazione) vive in Italia in aree coperte dall'attività dei Registri tumori accreditati dall'AIRTUM.

Oltre ai RT di popolazione sono presenti i Registri specializzati che raccolgono informazioni su un singolo tipo di tumore (per esempio il RT del colon-retto di Modena e il RT della mammella di

Palermo) oppure su specifiche fasce di età (tumori infantili delle Marche e del Piemonte) oppure tumori professionali (RT Mesoteliomi) (27).

Per i RT il requisito fondamentale è che la registrazione dei dati avvenga in modo rigoroso e con carattere continuativo e sistematico. Infatti, la qualità dei dati raccolti costituisce un attributo fondamentale per il RT ed ogni operatore deve attenersi a procedure di registrazione che garantiscano una raccolta della casistica accurata, completa, confrontabile e tempestiva.

La **fase di registrazione** prevede diverse fasi che possono essere così schematizzate:

Notifica: questa fase consiste nell'acquisizione di informazioni da fonti recanti notizia di diagnosi neoplastica;

Valutazione: in questa fase viene stabilito se le informazioni notificate sono sufficienti o se devono essere approfondite. Per la maggioranza dei casi viene eseguita una prima valutazione attraverso una procedura automatizzata, con lo scopo di portare a risoluzione parte della casistica e di fornire indicazioni per una successiva valutazione manuale. L'entità dei casi sottoposti a valutazione manuale dipende ovviamente dalla qualità e completezza dei flussi informativi;

Approfondimento: questa fase viene attivata quando la valutazione delle informazioni non è risolutiva. Si ricercano pertanto informazioni aggiuntive che possano completare meglio le informazioni. Tali approfondimenti possono essere critici (il caso non può essere chiuso in assenza di approfondimento), o non critici (il caso può essere chiuso anche in assenza di approfondimento al prezzo di una minore accuratezza);

Codifica: consiste nell'attribuzione della corretta data di diagnosi, base di diagnosi, topografia e morfologia;

Chiusura del caso: consiste nella dichiarazione dell'esaurimento della procedura di acquisizione informazioni e nella conferma della codifica apposta o nella decisione di rigettare o eliminare un caso. La chiusura del caso può avvenire attraverso la procedura automatizzata o, più frequentemente, tramite la procedura manuale. La chiusura non è tuttavia una fase irreversibile: casi chiusi possono essere rivalutati alla luce di nuove informazioni disponibili.

I flussi informativi utilizzati dai Registri Tumori

Nella registrazione dei tumori un capitolo importante è rappresentato dalla disponibilità di flussi informativi. In generale nella registrazione della patologia oncologica i flussi principali sono

rappresentati da: schede di dimissione ospedaliera (SDO), certificati di decesso, referti di anatomia patologica e cartelle cliniche.

I RT si avvalgono, inoltre, di altri flussi informativi quali: archivi delle esenzioni ticket, archivi degli invalidi civili, prestazioni specialistiche ambulatoriali, altri archivi clinici, altri registri tumori, archivi degli esami di laboratorio, archivi degli esami radiologici, archivi delle lettere di dimissione, archivi delle cure palliative, archivi dell'assistenza domiciliare e dei centri di screening.

Dal punto di vista logico, le informazioni oggetto di notifica sono relative al paziente (dati anagrafici, residenza e stato in vita) e al tumore (sede, morfologia, data di diagnosi, estensione della malattia e trattamento).

I **referti di anatomia patologica** costituiscono, assieme alle schede di dimissione ospedaliera e i certificati di decesso, il flusso diagnostico principale dei registri tumori per l'accertamento di alcune delle principali informazioni da raccogliere quali la morfologia, la sede, lo stadio e la data di diagnosi. Per il flusso informativo dei referti di anatomia patologica viene utilizzato il nomenclatore SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine) che è, di fatto, il riferimento per la classificazione topografica e morfologica nell'ambito dei servizi di anatomia patologica.

Le **SDO**, prodotte per tutte le dimissioni ospedaliere in regime ordinario e diurno, sono un flusso informativo fondamentale per i RT. Le informazioni contenute nelle SDO sono definite sulla base della normativa specifica che ha subito modifiche nel tempo. Di conseguenza alcune codifiche possono avere subito sensibili variazioni nel corso del tempo, in particolare la codifica delle diagnosi e delle procedure, sono state adattate nel tempo alle modificazioni cliniche della classificazione ICD-9. Inoltre il trasferimento dal regime di day hospital al regime ambulatoriale di molte prestazioni ha un notevole impatto sulla completezza delle informazioni contenute nelle SDO.

Un'altra importante fonte informativa è costituita dal flusso dei **certificati di morte** proveniente principalmente dai Registri Nominativi delle Cause di Morte (ReNCaM) istituiti presso le aziende sanitarie locali. Le schede di morte che pervengono al ReNCaM, in considerazione delle circostanze del decesso, sono redatte per la parte sanitaria dal medico certificatore (MMG o necroscopo) e forniscono informazioni sulle cause di morte.

Sono presenti, inoltre, diversi **flussi informativi integrativi** che possono essere utilizzati dai RT sia per arricchire le possibilità di raccolta di informazioni sia per assicurare adeguati livelli di completezza delle informazioni laddove fenomeni come la migrazione sanitaria o un limitato accesso ai flussi principali potrebbero influenzare la qualità delle informazioni raccolte.

I principali flussi informativi integrativi sono rappresentati da:

Esenzioni ticket: gli archivi di esenzione ticket per pazienti oncologici sono una fonte di informazioni di grande utilità sia come conferma delle informazioni provenienti dagli altri flussi sia per identificare porzioni della casistica non altrimenti notificate. Ogni nuova segnalazione proveniente dall'archivio delle esenzioni ticket per neoplasia dovrà comunque essere validata da un riscontro in altra documentazione di tipo medico, come cartelle cliniche e referti di anatomia patologica;

Archivi invalidi civili: sono rappresentati dagli archivi delle commissioni di invalidità civile e contengono, per ogni paziente, informazioni sul tipo di invalidità e sulla patologia invalidante;

Prestazioni specialistiche ambulatoriali: riguardano l'erogazione di prestazioni sanitarie fuori dal regime di ricovero. Tale flusso assume sempre maggiore peso a causa anche della migrazione da day hospital/day surgery a regime ambulatoriale di molte prestazioni erogate dai presidi ospedalieri, comprese le iniezioni di chemioterapici ed, ovviamente, le sedute di radioterapia.

Archivi clinici: sono utilizzati a completamento delle informazioni raccolte tramite altre fonti.

1.6 I Registri Tumori Professionali

L'istituzione e la regolamentazione dei Registri Tumori Professionale è definita dall'articolo 244 del DLgs 81/08 "Testo Unico sulla Salute e Sicurezza sul lavoro" (28) che prevede:

- una rete completa di Centri operativi regionali (COR), coordinata dall'Istituto Superiore per la Sicurezza e Prevenzione sul Lavoro (ISPESL), che realizzi dei sistemi di monitoraggio dei rischi occupazionali da esposizione ad agenti chimici cancerogeni e dei danni alla salute che ne conseguono, anche in applicazione di Direttive e Regolamenti comunitari;
- che i medici e le strutture sanitarie pubbliche e private, nonché gli istituti previdenziali ed assicurativi pubblici o privati, che identificano casi di neoplasie da loro ritenuti attribuibili ad esposizioni lavorative ad agenti cancerogeni, debbano dare segnalazione all'ISPESL, tramite i Centri operativi regionali (COR);
- l'istituzione, presso l'ISPESL, di un registro nazionale dei casi di neoplasia di sospetta origine professionale, con sezioni rispettivamente dedicate:
 - a) ai casi di mesotelioma, sotto la denominazione di **Registro nazionale dei mesoteliomi (ReNaM)**;
 - b) ai casi di neoplasie delle cavità nasali e dei seni paranasali, sotto la denominazione di **Registro nazionale dei tumori nasali e sinusali (ReNaTuNS)**;
 - c) ai casi di **neoplasie a più bassa frazione eziologica professionale** riguardo alle quali, tuttavia, sulla base di sistemi specifici di elaborazione ed analisi dei dati siano stati identificati cluster di casi possibilmente rilevanti, il cui eccesso di incidenza o di mortalità abbia una possibile significatività epidemiologica in rapporto a rischi occupazionali.

L'attività dei Registri Tumori di origine professionale viene quindi definita dal DLgs 81/08, seppur molte esperienze, in particolare relative al Registri dedicati ai Mesoteliomi, erano già presenti sul territorio nazionale.

Con il decreto legge n. 78 del 31 maggio 2010 (convertito nella legge n. 122 del 30 luglio 2010), l'ISPESL è stato soppresso e le relative funzioni, con decorrenza dal 31 maggio 2010, sono state attribuite all'Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL), tra cui quelle previste dall'articolo 244 del DLgs 81/08.

Di seguito vengono presentate le tre sezioni del registro nazionale dei casi di neoplasia di sospetta origine professionale:

Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM)

Il ReNaM rappresenta la prima sezione del registro nazionale ed è articolato in una rete di Centri Operativi Regionali (COR), che trasmettono i dati, periodicamente e secondo modalità predefinite, al Registro nazionale. I COR provvedono, con risorse regionali, alla rilevazione dell'incidenza dei Mesoteliomi Maligni (MM) sul proprio territorio, alla definizione diagnostica dei casi, alla raccolta delle informazioni anamnestiche ed alla loro classificazione. Per ogni soggetto, oltre alle informazioni anagrafiche, vengono raccolte informazioni sanitarie relative agli accertamenti effettuati per determinare la diagnosi al fine di definire il livello di certezza massimo raggiunto nella definizione del caso. Il Registro raccoglie, mediante somministrazione di un questionario all'interessato o a un suo congiunto, l'anamnesi professionale completa, la storia residenziale, nonché informazioni su esposizioni ad amianto di tipo familiare, domestica o del tempo libero e ambientale.

Il Registro Nazionale Tumori Naso-Sinusali (ReNaTuNS)

Rappresenta la seconda sezione del Registro e raccoglie tutti i casi di tumore maligno naso-sinusale e le relative informazioni sull'esposizione. Il ReNaTuNS è stato istituito ufficialmente nel 2008, anche se alcune esperienze regionali erano già presenti, con l'obiettivo di stimare l'incidenza dei tumori naso-sinusali in Italia, raccogliere informazioni sulla pregressa esposizione ad agenti correlati al rischio di TuNS, valutare la rilevanza dell'esposizione occupazionale e costituire una base informativa per studi analitici epidemiologici nonché utili a fini preventivi e medico-assicurativi.

I tumori dei seni nasali e paranasali, rappresentano la neoplasia per la quale la componente eziologica professionale, assieme a i mesoteliomi, è maggiormente rilevante. **L'esposizione a polveri di legno duro e cuoio rappresenta la principale fonte di rischio.**

In analogia con il ReNaM, il modello operativo è quello della ricerca attiva dei casi e dell'identificazione delle esposizioni con indagine diretta (questionario strutturato individuale).

Attualmente il Registro è attivo in Piemonte, Lombardia, PA di Trento, Emilia Romagna, Marche, Toscana e Lazio. E' in fase di istituzione il Registro della PA di Bolzano, mentre sono in corso esperienze di sperimentazione in Sardegna, Campania e Puglia.

Grazie alle prime esperienze regionali sono state redatte le Linee Guida nazionali per la rilevazione e trasmissione all'Inail dei tumori naso-sinusali e costruito un software applicativo unico utilizzato da tutti i registri (29). Anche il ReNaTuNS è organizzato in Centri Operativi Regionali (COR) che implementano il sistema informativo per la segnalazione e la rilevazione attiva dei casi. I COR hanno il compito di individuare tutte le fonti che, situate nella regione di competenza, sono potenzialmente idonee a fornire dati sui casi di tumore maligno naso-sinusale.

In particolare le **fonti informative principali** utilizzate, e che compongono la rete dei referenti del COR che provvederanno a segnalare i casi, sono rappresentate da:

- **Archivi dei servizi di anatomia patologica** pubblici e privati: rappresentano il principale canale informativo per la rilevazione dei casi di TuNS;
- Unità Operative di **otorinolaringoiatria, chirurgia maxillo-facciale e radioterapia**: la rilevazione dei casi si basa sulla segnalazione dei medici (otorinolaringoiatri, chirurghi maxillo facciali, radioterapisti) mediante un'apposita scheda di segnalazione;
- **Servizi territoriali di prevenzione, igiene e salute nei luoghi di lavoro**: sono individuati come parte della rete informativa ReNaTuNS per la segnalazione di casi non arrivati dalle principali fonti informative, e per il loro fondamentale contributo alla definizione della esposizione.

Le **fonti informative secondarie** sono rappresentate da:

- **Banca dati SDO**: viene utilizzata principalmente come fonte per il controllo di completezza della casistica raccolta tramite altre fonti;
- **Cartelle cliniche**: la cartella clinica viene richiesta per confermare la diagnosi del caso, per completarne la storia clinica e per acquisire i dati anagrafici mancanti;
- Registri Tumori di popolazione: presentano un archivio che si può ritenere aggiornato in modo completo solo dopo tre-quattro anni dalla data di incidenza dei casi. La notifica ai

COR dei casi rilevati dai RT non vicaria quindi l'utilizzo di altre fonti informative. Tuttavia il sistema informativo di cui i RT dispongono per la notifica dei casi non presenta, per molte delle fonti utilizzate, ritardi superiori ai sei mesi. Ove presenti inoltre, i RT possono costituire uno strumento per la valutazione della qualità e della completezza dei dati in possesso del COR, al momento della disponibilità di dati di incidenza completi e validati;

- **Archivio dei certificati di morte:** le schede di morte, per i notevoli limiti di qualità delle informazioni riportate, non possono essere considerate una fonte di primaria importanza per la ricerca dei casi. L'utilizzazione di questa fonte informativa consente di recuperare casi persi alla rilevazione attiva presso le fonti principali. Questi casi dovranno essere verificati con la raccolta di notizie presso i medici di base e l'eventuale esame della cartella clinica.

OCCAM (Occupational Cancer Monitoring)

Rappresenta la terza sezione del registro nazionale dedicata alle neoplasie con bassa componente eziologica professionale ma ad alta incidenza (polmone, vescica, fegato, laringe e leucemie). Per questo tipo di neoplasie un sistema nazionale di indagine anamnestica individuale è difficilmente praticabile, quindi è stato previsto un sistema di monitoraggio del rischio attraverso la connessione degli archivi di patologia (Registri Tumori e SDO) con la banca dati di fonte previdenziale (INPS) delle storie lavorative dei lavoratori del settore privato (30). Questo sistema permette di conoscere, per ogni caso di tumore, il settore economico delle aziende dove ha lavorato. Questa mappa dei rischi, unita all'elenco delle aziende dove hanno lavorato le persone con tumore, consente di identificare i casi di tumore di possibile origine professionale.

Il progetto OCCAM è corredato anche della matrice della letteratura, che fornisce una raccolta commentata ed aggiornata di oltre 800 lavori scientifici indicizzati in PubMed sul rischio oncologico in ambito professionale. Inoltre comprende un sottoprogetto denominato OCCAM-MMG relativo alla implementazione e al mantenimento di un software per i Medici di Medicina Generale utile per riconoscere una eventuale neoplasia con eziologia professionale. Le informazioni provenienti da OCCAM possono servire per disegnare studi di epidemiologia analitica e di epidemiologia ambientale per indagare con metodi individuali un sottoinsieme di soggetti ammalati per i quali dai risultati delle procedure di record-linkage sia emerso qualche elemento di approfondimento.

1.7 Il COR Emilia Romagna del Registro Nazionale Tumori Naso-Sinusali

La Regione Emilia-Romagna, con nota PG 2012-293858 del 13.12.2012 del Direttore Generale Sanità e Politiche Sociali ha individuato l'U.O.C. Prevenzione e Sicurezza Ambienti di Lavoro dell'Azienda USL di Imola come Centro Operativo Regionale (C.O.R.) del Registro Nazionale dei Tumori Naso-Sinusali.

Gli Obiettivi del COR Emilia Romagna sono i seguenti:

- a. Acquisire la segnalazione (anche attraverso una periodica ricerca attiva), da parte dei referenti delle Unità Operative (UU.OO.) coinvolte o dai COR delle altre regioni, di tutti i casi di tumore naso-sinusale certo o probabile incidenti in Regione Emilia-Romagna;
- b. Garantire la registrazione di tutti i casi segnalati e la corretta classificazione istologica, mediante l'analisi della cartella clinica e il parere di esperti;
- c. Garantire lo svolgimento dell'intervista a tutti i pazienti (o ai familiari dei pazienti) con diagnosi di tumore naso-sinusale di tipo epiteliale, certa o probabile, per la definizione dell'esposizione professionale;
- d. Garantire la corretta valutazione dell'esposizione professionale attraverso il parere di un team multi-disciplinare;
- e. Garantire la registrazione di tutte le informazioni raccolte nel software dedicato e l'invio periodico dei dati raccolti all'INAIL;
- f. Garantire la trasmissione dei casi pervenuti, non residenti in Emilia-Romagna, al COR della regione di residenza.

Il COR presenta una rete per la segnalazione dei casi composta dai referenti di 52 Unità Operative, di Aziende ospedaliere e AUSL dell'Emilia-Romagna, potenzialmente coinvolte nel percorso di diagnosi e cura dei pazienti con TuNS.

Le Unità Operative coinvolte sono le Anatomie Patologiche, le Otorinolaringoiatrie, le Radioterapie, le Chirurgie maxillo-facciali e i Servizi di Prevenzione e Sicurezza negli ambienti di lavoro presenti in regione.

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

La tesi di dottorato prevede i seguenti obiettivi:

1. revisione della letteratura scientifica sui cancerogeni con associazione certa o probabile con l'insorgenza dei tumori naso-sinusali;
2. descrizione delle attività di costruzione ed implementazione del Centro Operativo Regionale del ReNaTuNS in Emilia Romagna;
3. stima dell'incidenza di TuNS in Emilia Romagna attraverso ReNaTuNS, nel periodo 2007-2011 e confronto con i dati nazionali e internazionali;
4. analisi dei questionari somministrati ai casi incidenti rilevati al fine di valutare la presenza dell'esposizione professionale a cancerogeni.

3. METODI

1)La revisione della letteratura sui fattori di rischio associati all'insorgenza dei Tumori Naso-Sinusali di tipo epiteliali è stata svolta utilizzando i database Cochrane Library e Medline. Sulla base degli obiettivi è stata costruita una stringa andando a combinare la possibili terminologie con cui viene indicata la patologia di interesse e i possibili fattori eziologici. Per la ricerca sono stati utilizzati termini MeSH di PubMed, parole libere, e le loro combinazioni ottenute utilizzando gli operatori booleani con l'obiettivo di essere il più sensibile possibile. Gli studi inclusi sono stati selezionati sulla base di un criterio di pertinenza. Inoltre si è proceduto allo screening delle bibliografie di tutta la letteratura secondaria reperita in modo da aggiungere possibili ulteriori referenze con una ricerca manuale.

2)La descrizione delle attività di costruzione ed implementazione del Centro Operativo Regionale (COR) del ReNaTuNS in Emilia Romagna è avvenuta attraverso l'analisi delle attività svolte, dei documenti prodotti e dei dati raccolti nei primi tre anni di attività del COR.

3)L'individuazione dei casi, incidenti dal 2013, è avvenuta tramite la rete dei referenti, mentre per i casi incidenti tra il 2007 e il 2013 l'individuazione è avvenuta tramite i registri tumori provinciali e, per l'AUSL di Bologna dove non è presente un Registro Tumori, attraverso la banca dati SDO. Sono stati richiesti a tutti i Registri Tumori presenti in regione Emilia Romagna tutti i casi di tumore con i seguenti codici topografici ICDO3T (classificazione utilizzata dai registri tumori): C30 (escluso 30,1 (Orecchio medio) e C31. Per ogni caso è stato chiesto di fornire i dati anagrafici (nome, cognome, data e luogo di nascita, codice fiscale), la data della diagnosi, il codice ICDO3M, utile ad individuare la natura morfologica del tumore, e lo stato in vita.

Per l'Ausl di Bologna sono stati richiesti alla banca dati SDO aziendale tutti i dimessi, dal 2007 in poi, con codice di diagnosi ICD9 160.x (escluso il 160.1 che corrisponde ai tumori dell'orecchio medio).

E' stata calcolata l'incidenza nel periodo 2007-2011, ovvero per il periodo temporale per cui tutti i Registri Tumori presenti in Emilia Romagna e la Banca dati SDO hanno fornito i dati. E' stato calcolato il tasso di incidenza di TuNS, complessivo e per genere, sia a livello regionale che per ogni Azienda USL. Per calcolare il tasso di incidenza complessivo è stata usata una standardizzazione per sesso ed età, mentre per i tassi divisi per genere solo una standardizzazione per età. I tassi sono stati standardizzati utilizzando la popolazione standard italiana di riferimento censita nel 2011. Il calcolo dell'intervallo di confidenza è avvenuto tramite la formula di Dobson (31) che trova applicazione quando l'evento in studio è raro.

4) Per tutti i casi definiti come epiteliali è stata richiesta l'intervista tramite questionario. Tale intervista è stata effettuata dal referente del Servizio per la Prevenzione e Sicurezza degli Ambienti e Luoghi di Lavoro (PSALL) territorialmente competente ai soggetti affetti da TuNS epiteliale o, se deceduti, ad un loro familiare.

Il questionario utilizzato per l'intervista è composto da una parte anagrafica, dal modulo per il consenso informato e da cinque sezioni che indagano su:

- **fattori di rischio extraprofessionali** come abitudine al fumo, precedenti patologie rinosinusal (sinusite cronica; polipi nasali, ipertrofia dei turbinati, rinite allergica), precedenti condizioni predisponenti iatrogene (utilizzo di spray nasale, di estrogeni contraccettivi (sostitutivi o terapeutici), di radioterapia al volto);
- riepilogo generale della **storia professionale** dell'intervistato;
- esposizione extraprofessionale: indaga sulle possibili attività lavorative svolte dai familiari
- **attività hobbistiche** che indagano su una possibile esposizione a cancerogeni dovuta alle attività hobbistiche dell'intervistato;
- **attendibilità delle risposte:** in questa sezione l'intervistatore esprime un giudizio sull'attendibilità delle risposte date dall'intervistato

La storia professionale è stata ricostruita utilizzando un secondo questionario che presenta una scheda professionale generale sulle attività relative all'industria/artigianato e sette schede mansioni specifiche per i seguenti settori:

- Legno
- Concia
- Calzature
- Forestali
- Agricoltura ed allevamento animale
- Edilizia
- Metalmeccanica

Le schede mansioni-specifiche vengono compilate per ogni attività indicata nel riepilogo generale della storia professionale dell'intervistato.

In base alle risposte fornite dall'intervistato, l'intervistatore esprime un giudizio sull'eventuale presenza dell'esposizione a cancerogeni professionali ed infine invia il questionario al COR dove viene analizzato da **un team multidisciplinare di esperti formato da un rappresentante del COR, da un epidemiologo occupazionale, e da un igienista industriale.**

Sulla base della documentazione relativa al paziente e delle risposte al questionario l'esposizione professionale viene definita nella seguente come:

CERTA: soggetti che hanno svolto un'attività lavorativa implicante l'esposizione a cancerogeni professionali. La presenza dell'esposizione a tali cancerogeni o sostanze 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;
- c) dichiarazione del parente/convivente per periodi di lavoro svolti in comparti in cui vi era esposizione certa.

2. PROBABILE: soggetti che hanno lavorato in un'industria o in un ambiente di lavoro in cui i cancerogeni professionali erano sicuramente presenti, ma per i quali non è possibile arrivare a documentare/valutare in maniera sicura per carenza o incoerenza di informazioni dal questionario.

3. POSSIBILE: soggetti che hanno lavorato in un'industria o in un ambiente di lavoro appartenente ad un settore economico in cui si potrebbe essere verificata un'esposizione ai cancerogeni professionali, ma non vi sono notizie sufficienti per documentare tali esposizioni o meno da parte degli stessi.

4. FAMILIARE: soggetti non esposti professionalmente ma esposti in ambiente domestico perché conviventi con almeno un lavoratore esposto ai cancerogeni.

5. EXTRALAVORATIVA: soggetti non esposti professionalmente ai cancerogeni professionali ma esposti in ambiti o attività extralavorative (hobbies, riparazioni di vario genere).

6. 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 una esposizione ai cancerogeni professionali.

7. IGNOTA: soggetti per i quali l'incompletezza e l'insufficienza delle informazioni raccolte o il livello delle conoscenze non consentono di assegnare una categoria di esposizione.

8. DA DEFINIRE: soggetti per i quali è in corso la raccolta delle informazioni per la valutazione dell'esposizione.

9. NON CLASSIFICABILE: soggetti per i quali non ci sono e non saranno più disponibili informazioni (casi chiusi).

Oltre a definire l'eventuale presenza dell'esposizione professionale, il panel valuta, attraverso l'analisi del questionario, il cancerogeno che ha potenzialmente determinato l'aumentato rischio di TuNS. Sulla base delle evidenze presenti in letteratura i cancerogeni presi in esame dal panel vengono classificati nel seguente modo:

Classe A: cancerogeni con associazione certa ad un aumentato rischio di TuNS (per questi cancerogeni sono presenti sufficienti prove di evidenza per determinare il nesso di causalità):

- Polvere di legno
- Polvere di cuoio e pelli
- Nichel composti
- Produzione di alcol isopropilico con il procedimento all'acido forte.

Classe B: cancerogeni con associazione probabile ad un aumentato rischio di TuNS (per questi cancerogeni sono presenti limitate prove di evidenza per determinare il nesso di causalità):

- Cromo e composti del cromo
- Formaldeide
- Polvere tessile

Classe C: cancerogeni con associazione possibile ad un aumentato rischio di TuNS (per questa classe di cancerogeni sono presenti diversi studi che ne hanno valutato il nesso di causalità ma i risultati sono contrastanti):

- Arsenico
- Olii minerali (nebbie di)
- Polvere di silice
- Polvere di carbone
- Nebbie di acidi forti (es. H₂SO₄)
- Idrocarburi policiclici aromatici
- Asbesto
- Pesticidi
- Tannini
- Farina
- Cacao
- Solventi

4.RISULTATI

1.Risultati della Revisione della letteratura sui fattori di rischio dei tumori naso-sinusali

I tumori maligni del naso e dei seni paranasali sono neoplasie a bassa incidenza, ma con un rischio elevato per esposizioni di tipo occupazionale. Gli studi epidemiologici sui TUNS hanno consentito di evidenziare alcuni agenti chimici ed esposizioni lavorative associate a questa patologia.

Di seguito sono descritti, per potenziale cancerogeno, i risultati della revisione della letteratura svolta:

Esposizione a Polveri di legno

Si stima che tra il 2000 e il 2003, circa 3,6 milioni di lavoratori sono stati professionalmente esposti alla polvere di legno inalabile. I settori lavorativi maggiormente coinvolti sono rappresentati dall'edilizia e dalla fabbricazione di mobili (32). Per studiare l'associazione tra TuNS e polveri di legno il disegno di studio più utilizzato è il caso-controllo, ovvero lo studio più indicato per valutare l'associazione tra tumori rari ed esposizione. Studi di questo tipo sono stati condotti in vari paesi per indagare l'associazione tra esposizione occupazionali e TUNS, in alcuni casi considerando anche i diversi istotipi. Un'analisi combinata di dodici studi caso-controllo condotto in sette paesi (Cina, Francia, Germania, Italia, Paesi Bassi, Svezia e Stati Uniti) è stata effettuata con l'obiettivo di esaminare il rapporto tra polvere di legno e TUNS (33). In questo studio sono state individuate sette categorie di occupazioni con potenziale esposizione a polveri di legno: lavoratori forestali, taglialegna, lavoratori della cellulosa e della carta, lavoratori in segherie, lavoratori della produzioni di mobili, e altri lavoratori di prodotti in legno e carpentieri. Inoltre i vari processi produttivi sono stati classificati in base al livello di esposizione a polvere di legno sulla base di una "matrice occupazione esposizione". Il set di dati combinati ha prodotto un campione di 680 casi e 2.349 controlli negli uomini, e 250 casi e 787 controlli nelle donne. In generale, gli uomini impiegati in qualsiasi lavoro correlato all'esposizione a polvere di legno presentavano un OR di 2,0 (IC 95%: 1,6-2,5) per tutti gli istotipi combinati, con un rischio più elevato tra i lavoratori del mobile (OR =4,5, IC 95%:3,2-6,5), i lavoratori nelle segherie (OR =2,5, IC95%:3,2-6,5), i lavoratori dei prodotti in legno (OR= 2,8, IC 95%:1,7-4,6) e i carpentieri (OR =2,9,IC 95%: 2,1-3,9). Nessun eccesso di rischio è stato osservato nei lavoratori forestali, del taglio del legno e trasporto e nei lavoratori della cellulosa e della carta. Considerando i sottotipi di TUNS, un alto rischio di Adenocarcinoma (OR = 13,5, IC 95%: 9,0-20,0) è stato associato con la lavorazione del legno, con un rischio elevato per i lavoratori dei mobilifici (OR = 41,1, IC 95%: 24,5-68,7), mentre nessun eccesso è stato riscontrato

per il sottotipo squamocellulare (SCC). Per le donne sono stati osservati OR elevati per tutti i tumori naso-sinusali e per gli Adenocarcinomi, ma inferiori a quelli osservati negli uomini; il rischio di Carcinoma Squamoso era invece simile a quello degli uomini. Per le esposizioni ad elevati livelli di polvere di legno è stato osservato negli uomini un OR di 5,8 (IC 95%: 4,2-8,0) per tutti gli istotipi e di 45,5 (IC 95%: 28,3-72,9) per gli Adenocarcinomi (AD). Considerando le donne, il rischio per qualsiasi livello di esposizione è stato di 1,5 (IC 95%: 0,7-3,2), con un OR di 2,5 (IC 95%: 0,5-12,3) per gli AD e di 2,1 (IC 95%: 0,8-5,5) per gli SCC. Per il sottotipo AD si è osservato un rischio relativo aumentato con la durata dell'esposizione, ma anche per i lavoratori classificati nella categoria di esposizione più breve (meno di 5 anni) il rischio è elevato. L'analisi ha inoltre evidenziato un rischio più alto negli studi europei rispetto a quelli americani e Cina. Francia, Italia e Paesi Bassi presentano la più alta percentuale di casi, in particolare AD, e il rischio più elevato. Il 77% dei casi europei di AD avevano lavorato in occupazioni che avevano comportato esposizione a polveri di legno rispetto al 20% degli studi non europei (33). Lo IARC ha evidenziato che l'eccesso di rischio sembra essere attribuibile alle polveri di legno piuttosto che ad altre esposizioni nei luoghi di lavoro. In particolare, l'AD delle cavità nasali e dei seni paranasali è stato associato in diversi studi caso-controllo, con esposizioni a polveri di legno duro (34). Ci sono troppo pochi studi invece per valutare i rischi di cancro attribuibili all'esposizione a legno tenero. In questi studi, il rischio di TUNS è elevato ma inferiore a quello riportato in studi con esposizione a legno duro o misto (35). Nel 1998 i risultati di una meta-analisi di 14 studi ha mostrato un OR per tutti i TUNS di 2,6 (IC 95: 2,1-3,3) fra i lavoratori del legno di sesso maschile, un OR di 18 (IC 95%: 12-28) per gli AD e di 0,8 (IC 95%: 0,6-1,2) per gli SCC (34). Il rischio per gli AD era più elevato per i lavoratori di mobili che per i falegnami. In uno studio caso-controllo condotto in Piemonte sui casi incidenti di TUNS, tra il 1996 e il 2000, è stato osservato un rischio molto elevato per esposizione a polveri di legno e AD (OR =58,6, IC 95%:23,74-144,8), e un OR di 179,9(IC 95%: 55,37-584,4) nei soggetti con elevati livelli di esposizione (36). Infine, un recente studio caso-controllo condotto in Germania ha evidenziato un OR di 2,33 (IC 95%: 1,40-2,91) nei soggetti che avevano utilizzato legno duro in ambito lavorativo, che aumentava a 4,89 (IC 95%: 1,93-12,49) stratificando per esposizione a fumo (37). L'associazione tra esposizione a polveri di legno e TuNS è stata valutata anche in studi di coorte. Ad esempio in una coorte di 40.000 membri dell'unione dei carpentieri danesi ed ebanisti e una coorte di oltre 5.000 lavoratori di mobilifici britannici è stato osservato un significativo aumento della mortalità di TUNS (38). Infine, lo IARC, nella sua valutazione più recente, ribadisce che c'è evidenza sufficiente nell'uomo per considerare le polveri di legno come una causa dei tumori delle cavità nasali e dei seni paranasali (39). Tale evidenza deriva sia da studi di tipo caso-

controllo che di coorte. Anche se molti studi non specificano i sottotipi di TUNS, tra gli studi caso-controllo che li hanno specificati, rischi veramente elevati sono stati osservati per AD ed esposizione a polveri di legno, con una larga proporzione tra i lavoratori del legno. La maggioranza degli studi non riporta il tipo di legno (duro o tenero). Tra i pochi studi che hanno indagato la cancerogenicità del legno tenero c'è un consistente eccesso di rischio ma la grandezza dell' eccesso è più piccola rispetto a quella del legno duro, e l'associazione riguarda soprattutto l'istotipo squamo cellulare (39).

Esposizione a polvere di cuoio. Industria delle calzature e delle pelli

Gli effetti dell' esposizione a polvere di cuoio è stata molto meno indagata rispetto all'esposizione a polveri di legno. Infatti è stato osservato che ci sono 10 volte meno articoli pubblicati sulla esposizione a polveri di cuoio rispetto a quelli sulla polvere di legno (40). Un'analisi pooled di alcuni studi caso-controllo europei ha riportato un eccesso di rischio per TUNS ed esposizione alla polvere di pelle (OR = 1,7, IC 95%: 1,10-3,35 negli uomini, OR = 2,7, IC 95%: 0,78-9,43 nelle donne) (41). L'esposizione alle polveri di cuoio è principalmente associata agli AD (OR = 2,99, IC 95%: 1,33-6,73), mentre per gli SCC è stato osservato un rischio più basso e non significativo (OR = 1,45, IC 95%: 0,70-2,99). In una recente revisione sui TUNS e l'esposizione a polveri di cuoio, in cui sono stati inclusi articoli in lingua inglese o italiana pubblicati dal 1980 al 2006 (41), sono stati considerati quattordici studi, compresa anche una meta-analisi. Un eccesso di rischio è stato trovato in tutti gli studi condotti sulla fabbricazione di scarpe. I quattro studi confermano l'eccesso di rischio nella produzione di calzature. L'eccesso è stato osservato soprattutto tra coloro che lavorano nella rifinitura e nella riparazione di scarpe in cui i livelli di esposizione a polveri di cuoio sono particolarmente elevati. Un significativo effetto dose-risposta (per tutti i sottotipi istologici) è stato osservato nel settore calzaturiero (42). In diversi studi sulla industria della calzatura sono stati indagati gli istotipi e gli AD rappresentano più dell'80% dei casi (43,44).

Esposizione professionale a Nichel

Il Nichel e i composti del nichel sono considerati cancerogeni per l'uomo, ed associati con il tumore delle cavità nasali (39, 45). Lo IARC ha valutato i composti del nichel come cancerogeni certi per l'uomo, con evidenza sufficiente per i TUNS per le miscele contenenti composti del nichel e nichel metallico. Aumenti di rischio di TUNS sono stati osservati in studi di coorte in Canada, Norvegia, e in Gran Bretagna per esposizioni durante l'ossidazione ad alte temperature del nichel (arrostimento,

sinterizzazione, calcinazione (45). Uno studio di coorte su lavoratori finlandesi di una raffineria con esposizione a nichel ha osservato aumenti di rischio per TUNS, in un altro studio di coorte su una raffineria del Galles il rischio di TUNS era soprattutto concentrato per i soggetti la cui esposizione a nichel solubile si era verificata prima del 1935. Rischi elevati sono stati osservati anche in uno studio svedese su lavoratori di batterie al Cromo-nichel (11, 39).

Esposizione professionale a Cromo

Lo IARC ha valutato il Cromo esavalente come cancerogeno certo per l'uomo (45). I composti del Cromo VI sono stati associati con limitata evidenza ai TUNS sulla base di case-report e alcuni studi di coorte o caso controllo (39).

Un recente studio caso-controllo condotto in Piemonte osserva rischi elevati ma non statisticamente significativi (36).

Esposizione professionale a Formaldeide

La formaldeide è stata valutata come cancerogeno certo per l'uomo dato che vi è evidenza sufficiente per il tumore del rinofaringe e per le leucemie. Per quanto riguarda invece i TUNS l'evidenza è limitata. Lo IARC ha preso in esame alcuni studi di coorte, caso-controllo ed analisi pooled e sottolinea la discrepanza tra i risultati degli studi epidemiologici di tipo caso-controllo rispetto a quelli di coorte, sottolineando il possibile effetto confondente dovuto alla concomitante esposizione a polveri di legno nei primi, e concludendo che vi è limitata evidenza che la formaldeide causi i TUNS (46). Sempre un recente studio condotto in Italia ha però messo in evidenza rischi elevati e significativi soprattutto per gli AD (36).

Esposizione professionale a Polveri Tessili

Anche le polveri tessili presentano un'evidenza limitata nel determinare l'insorgenza di TuNS. Uno studio caso-controllo che ha analizzato diverse lavorazioni e mansioni (47) ha evidenziato un'associazione con l'industria tessile tra le donne (OR=2.60, IC95%: 1,03-6,55) per l'adenocarcinoma, e tra gli uomini per lo squamoso con una differenziazione del rischio a seconda della mansione: preparatori di fibre (OR=5.09, IC95%: 1,34-19,02) e candeggiatori (OR=3.01, IC95%: 1,00-9,08).

Fattori di rischio non occupazionale

Un eccesso di rischio è stato osservato anche in alcuni studi in associazione con il fumo di sigaretta. Un'analisi combinata di studi europei ha mostrato un OR di 1,72 (IC95%: 1,16-2,56) per i fumatori abituali per il sottotipo squamocellulare (40) . Lo IARC ha esaminato i dati sulla cancerogenicità del fumo di tabacco, considerando nove studi caso-controllo e ha concluso che vi sono prove sufficienti nell'uomo che il fumo provoca il tumore delle cavità nasali e dei seni paranasali. Il gruppo di lavoro ha osservato, inoltre, che il fumo è stato associato principalmente con gli SCC (11, 48).

2. Descrizione della costruzione ed implementazione del COR Emilia Romagna del Registro Nazionale Tumori Naso Sinusali

L'attività del COR Emilia Romagna è stata delineata sulla base delle indicazioni fornite dall'ISPESL (ora INAIL) attraverso "Linee Guida nazionali per la rilevazione e trasmissione all'Inail dei tumori naso-sinusali" (22).

Di seguito sono descritte le attività svolte dalla costituzione del COR Emilia Romagna avvenuta formalmente a fine 2012.

Costituzione della rete dei referenti

E' stata inviata dal Direttore Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna, ad inizio 2013, la richiesta di individuare un referente per ogni Unità Operativa (U.O.) interessata nella segnalazione dei casi. Il COR ha inviato successivamente un sollecito ai Direttori Sanitari delle AUSL e AOSP, presenti in Emilia Romagna, in cui si chiedeva di individuare un referente per le Unità Operative (U.U.O.O.) che non avevano ancora ottemperato alla richiesta. La rete dei referenti, da Ottobre 2013, è composta da 52 referenti su un totale di 56 Unità Operative potenzialmente interessate (Tabella 3). Non sono stati ancora individuati dalle rispettive aziende i referenti delle seguenti Unità Operative: Otorinolaringoiatria dell'AOSP di Ferrara e dell'AUSL di Rimini, la Chirurgia Maxillo Facciale dell'AOSP di Ferrara e la Radioterapia dell'AUSL di Rimini.

Tabella 3. Rete dei referenti del COR Emilia Romagna

	U.O PSAL	AP	ORL	RADIOTP	CHIR. MAX	Sintesi
AUSL PC	X	X	X	X	X	5/5
AUSL PR	X		X			2/2
AOSP PR		X	X	X	X	4/4
AUSL RE	X					1/1
AOSP RE		X	X	X		3/3
AUSL MO	X		X			2/2
AOSP MO		X	X	X	X	4/4
AUSL FE	X					1/1
AOSP FE		X	-	X	-	2/4
AUSL BO	X	X	X	X	X	5/5
AOSP BO		X	X	X	X	4/4
AUSL IMO	X	X	X			3/3
AUSL RA	X	X	X	X		4/4
AUSL CES	X	X	X	X	X	5/5
AUSL FO	X	X	X	X	X	5/5
AUSL RN	X	X	-	-		2/4

(X) referente individuato (-) referente mancante  unità operativa non presente

Predisposizione della modulistica

E' stata predisposta da parte del COR la modulistica necessaria per la segnalazione dei casi da parte dei referenti, per la registrazione dei casi pervenuti, e il questionario da somministrare al paziente (o ai familiari del paziente) per definire l'eventuale esposizione professionale.

Costituzione di panel multidisciplinari di esperti regionali

Sono stati costituiti a supporto dell'attività del COR due panel multidisciplinari di esperti:

- un team costituito da un rappresentante del COR e dai Direttori dell'UO di Anatomia Patologica e Otorinolaringoia dell'AUSL di Imola per la definizione corretta di caso sotto il profilo della origine topografica e classificazione istologica del tumore;
- un team composto da un rappresentante del COR, da un epidemiologo occupazionale e da un igienista industriale per la valutazione di secondo livello dell'esposizione professionale e del nesso di causalità.

Coinvolgimento U.O. PSAL Emilia Romagna

In occasione dei periodici incontri del gruppo regionale cancerogeni, si sono avuti dei momenti di confronto con i referenti delle U.O. SPSAL (che dovranno coordinare l'attività di intervista dei casi presenti nella AUSL di competenza) sullo stato dell'arte dell'istituzione del Re.Na.Tu.NS in Emilia Romagna e sul questionario da somministrare ai casi (o ai relativi familiari).

Definizione di una procedura interna per la gestione dei casi di TuNS segnalati

Le figure 1 e 2 mostrano la procedura, adottata dal COR Emilia Romagna, di gestione dei casi di TuNS segnalati dalla rete dei referenti:

- 1) ogni caso segnalato dalla rete dei referenti viene valutato dal panel di esperti sulla base del referto richiesto dall'anatomia patologica e, se necessari ulteriori approfondimenti, delle informazioni contenute nella cartella clinica. Il compito del panel è quello di definire correttamente la topografia e la morfologia del caso segnalato.

Dal punto di vista topografico deve essere posta una particolare attenzione per:

- i tumori sviluppatasi a livello del vestibolo nasale, che devono essere differenziati dai tumori epiteliali che possono originarsi da cellule cutanee del vestibolo;

- i tumori del pavimento del seno mascellare che devono essere differenziati dai tumori del cavo orale, originatisi a livello alveolare e diffusi al pavimento del seno mascellare;
- 2) Se il panel conferma la diagnosi di tumore epiteliale delle cavità nasali o dei seni paranasali viene inviata la richiesta di intervista al referente del Servizio PSAL territorialmente competente dell'Azienda USL di residenza del caso;
- 3) Il referente del Servizio PSAL procede con l'intervista al caso ed esprime una prima valutazione se è presente o meno il nesso di causalità di tipo professionale. Se il referente del Servizio PSAL non riesce a svolgere l'intervista, a causa di un rifiuto del caso o per l'impossibilità di rintracciare l'interessato, comunica al COR l'impossibilità di effettuare l'intervista e il caso viene considerato "chiuso";
- 4) Il COR, una volta ricevuto il questionario compilato dal referente del Servizio PSAL, procede con la valutazione del nesso di causalità professionale tramite il giudizio del secondo panel di esperti (Figura 2). Se le informazioni contenute nel questionario sono sufficienti per definire l'eventuale esposizione professionale si procede con la "chiusura del caso" o, se il panel ritiene che le informazioni siano insufficienti, si richiedono ulteriori informazioni al referente del Servizio PSAL;
- 5) Tutti i vari passaggi vengono registrati in un software predisposto dall'Inail e il database risultante viene inviato periodicamente al Registro Nazionale.

Se la rete dei referenti segnala un caso di TuNS residente in un' altra regione il COR procede con l'invio della segnalazione, e della relativa documentazione, al COR competente (se presente) nella regione di residenza. A svolgere l'iter sopradescritto sarà esclusivamente la regione di residenza del caso.

Figura 1. rappresentazione della procedura adottata dal COR per la gestione dei casi di TuNS segnalati (1)

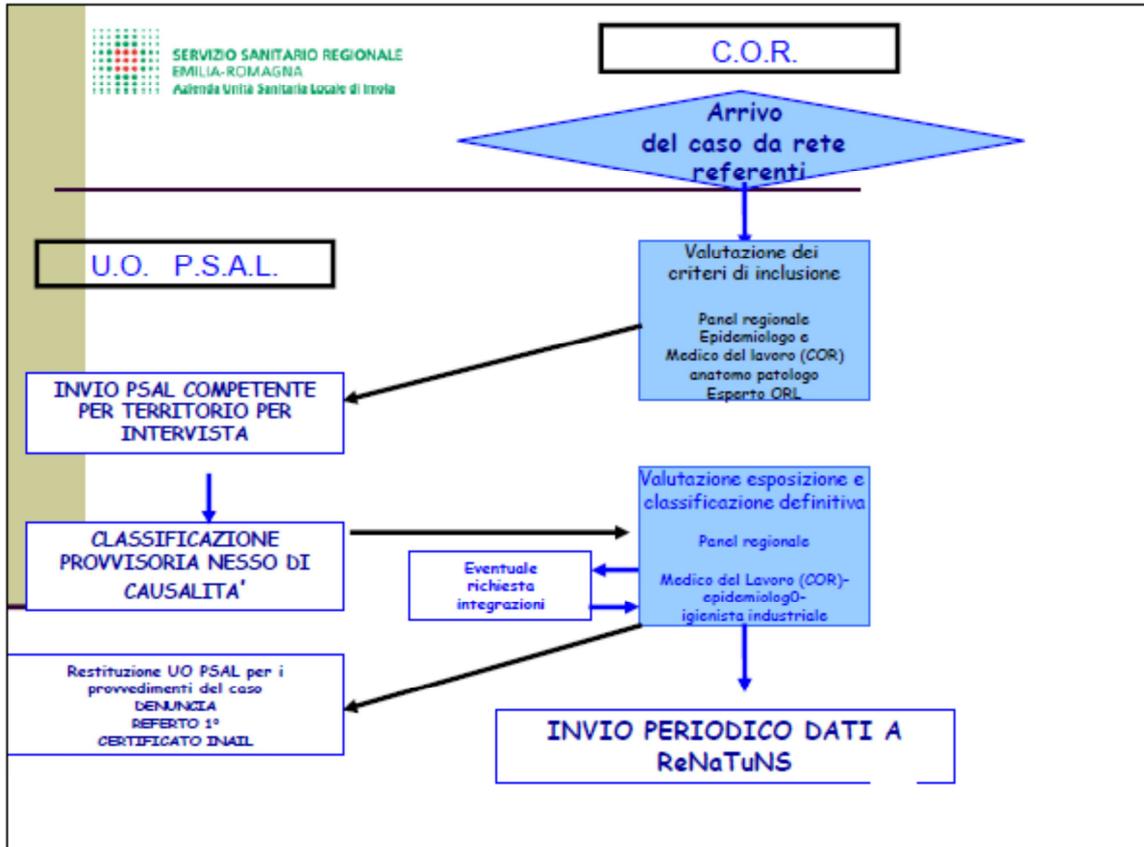
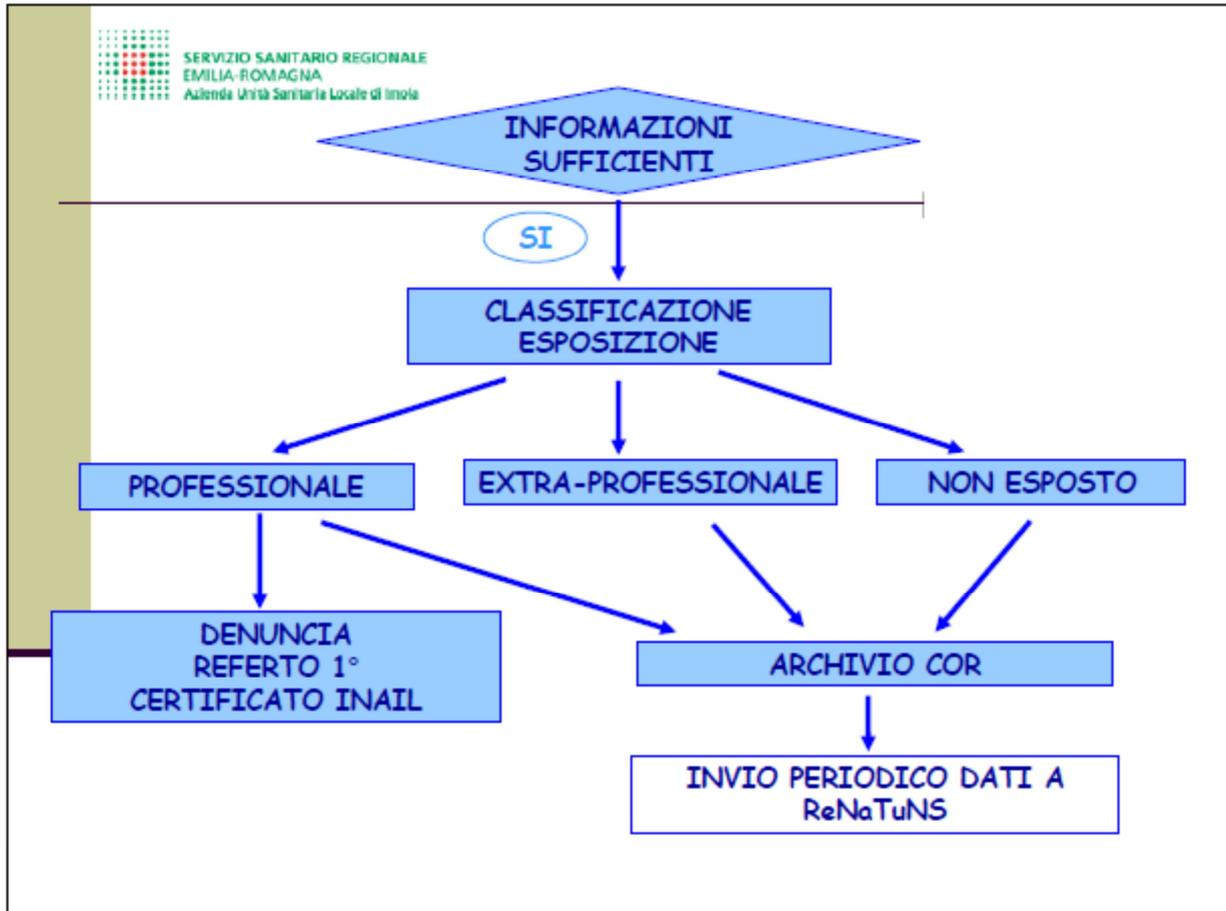


Figura 2. rappresentazione della procedura adottata dal COR per la gestione dei casi di TuNS segnalati (2)



Raccolta casi pregressi di TuNS in Emilia Romagna

Con l'obiettivo di stimare l'incidenza di TuNS in Emilia Romagna sono stati richiesti ai Registri Tumori (RT) presenti in regione Emilia Romagna tutti i casi di TuNS incidenti dal primo all'ultimo anno disponibili. Per l'Ausl di Bologna, dove non è attivo un Registro Tumori, è stata utilizzata la Banca dati SDO.

La raccolta dei casi pregressi ha permesso, oltre di stimare l'incidenza, anche di individuare i casi di TuNS epiteliali da intervistare. L'informazione sulla morfologia del tumore è stata fornita dai RT, mentre per i casi individuati tramite SDO (la SDO non contiene informazioni sull'istologia del tumore) è stato necessario, per determinare l'istologia e confermare la topografia del tumore, richiedere la cartella clinica alla struttura ospedaliera di dimissione.

In tabella 4 sono indicati gli anni per cui sono stati forniti i casi e la fonte utilizzata. Successivamente si è deciso di far partire la raccolta dei casi incidenti dal 2007, anno per cui sono disponibili i dati per tutta la Regione Emilia Romagna.

Tabella 4- sintesi degli anni rilevati e fonte dei casi raccolti

AUSL	ANNI RILEVATI	FONTE DEI DATI
Piacenza	2007-2011	REGISTRO TUMORI
Parma	2007-2014	REGISTRO TUMORI
Reggio Emilia	2000-2011	REGISTRO TUMORI
Modena	2000-2012	REGISTRO TUMORI
Bologna	2004-2012	BANCA DATI SDO
Ferrara	1991-2013	REGISTRO TUMORI
Imola	2000-2011	REGISTRO TUMORI
Romagna	2000-2011	REGISTRO TUMORI

La tabella 5 mostra la sintesi di tutti i casi, incidenti dal 2007 in poi, raccolti tramite i RT e la banca dati SDO dell'AUSL di Bologna. Sono stati individuati complessivamente 253 casi di TuNS (217 dai registri tumori e 40 tramite SDO), di cui il 60% di sesso maschile e con un'età media alla diagnosi compresa tra i 57,7 (Ausl di Ferrara) e i 70 anni (Ausl di Bologna).

Tabella 5- sintesi descrittiva dei casi di TuNS (incidenti dal 2007 in poi) individuati dai Registri Tumori e tramite la Banca dati SDO dell'AUSL di Bologna

AUSL	PR		MO		RE		RO*		FE		PC		BO		RER	
Intervallo temporale	2007-2014	%	2007-2012		2007-2011	%	2007-2011	%	2007-2013	%	2007-2011	%	2007-2012	%		%
Totale casi incidenti	44		38		18		53		47		13		40		253	
Uomini	22	50	22	57,9	11	61,1	37	69,8	32	68,1	7	53,8	24	60	155	61,3
Donne	22	50	16	42,1	7	38,9	16	30,2	15	31,9	6	46,2	16	40	98	38,7
Casi medi/anno	5,5		6,3		3,6		10,6		6,7		2,6		8			
Età media diagnosi	69,2		69,3		67,3		67,1		57,7		67,4		70			

Le sedi anatomiche principalmente colpite da tumore sono le cavità nasali (60,1%) e i seni mascellari (17,0%) (Tabella 6). Dal punto di vista morfologico il 65,2% dei casi risulta avere una diagnosi di TuNS di tipo epiteliale, mentre il 34,8% di tipo non epiteliale, quota di casi per cui non è necessario svolgere l'intervista per accertare l'eventuale esposizione professionale, dato che si tratta di istotipi per cui non è dimostrata una associazione con cancerogeni di tipo professionale (Tabella 7).

Tabella 6- Classificazione topografica dei casi di TuNS raccolti (incidenti dal 2007 in poi) individuati dai Registri Tumori e tramite la Banca dati SDO dell'AUSL di Bologna

	PR	%	MO	%	RE	%	RO	%	FE	%	PC	%	BO	%	RER	%
Cavità nasali	26	59,1	24	63,2	8	44,4	38	71,7	29	58,7	10	76,9	17	42,5	152	60,1
s.mascellare	15	34,1	4	10,5	6	33,3	4	7,5	8	22,5	1	7,7	5	12,5	43	17,0
s. etmoidale	1	2,3	3	7,9	3	16,7	4	7,5	2	3,4	2	15,4	6	15	21	8,3
s. frontale	1	2,3	0	0,0	0	0,0	1	1,9	0	0	0	0,0	0	0	2	0,8
s. sfenoidale	1	2,3	2	5,3	0	0,0	0	0,0	1	1,7	0	0,0	3	7,5	7	2,8
les. sconf. seni	0	0,0	3	7,9	0	0,0	1	1,9	2	3,4	0	0,0	1	2,5	7	2,8
s. accessorio	0	0,0	2	5,3	1	5,6	5	9,4	5	10,3	0	0,0	8	20	21	8,3
Totale	44	100,0	38	100,0	18	100,0	53	100,0	47	100	13	100	40	100	253	100,0

Tabella 7. Classificazione istologica dei casi di TuNS (incidenti dal 2007 in poi) individuati dai Registri Tumori e tramite la Banca dati SDO dell'AUSL di Bologna

	PR	%	MO		RE	%	RO*	%	FE	%	PC	%	BO	%	RER	%
Epiteliale	29	65,9	23	63,9	14	77,8	39	73,6	26	55,3	8	61,5	26	65	165	65,2
Nn Epiteliale	15	34,1	15	41,7	4	22,2	14	26,4	21	44,7	5	38,5	14	35	88	34,8
Totale	44	100	38	100	18	100	53	100	47	100	13	100	40	100	253	100

3) Stima dei dati di incidenza di TuNS in Emilia Romagna attraverso i dati raccolti grazie all'attività del Registro e confronto con i dati rilevati in altre regioni italiane e a livello nazionale;

La tabella seguente mostra i tassi di incidenza (anni 2007-2011) di TuNS regionale e per AUSL. Il tasso regionale complessivo è di 1,0 (per 100.000), mentre per la popolazione maschile di 1,3 (per 100.000) e per quella femminile di 0,8 (per 100.000). Il tasso incidenza complessivo varia tra lo 0,7 (per 100.000) dell'AUSL di Bologna e l'1,9 dell'Ausl di Ferrara. Le Ausl di Modena e Parma presentano un valore al di sopra della media regionale, mentre Piacenza, Reggio Emilia e Romagna al di sotto.

Per la componente maschile il range presente in regione è compreso tra lo 0,9 (per 100.000) delle AUSL di Piacenza, Reggio Emilia e Bologna, e il 2,5 (per 100.000) dell'AUSL di Ferrara, mentre per la componente femminile tra lo 0,5 (per 100.000) delle AUSL di Bologna e di Romagna e l'1,5 dell'AUSL di Parma.

In tutte le AUSL il tasso di incidenza maschile è superiore a quello femminile, ad eccezione dell'AUSL di Parma dove si registra un valore identico.

La lettura dei tassi con i relativi intervalli di confidenza (IC95%) indica che:

- è presente una differenza statisticamente significativa tra il tasso della componente maschile (compreso tra 1,1 e 1,5) e quello della componente femminile (0,7-1,0);
- solo per l'AUSL di Ferrara il tasso di incidenza complessivo presenta una differenza statisticamente significativa con il tasso medio regionale;
- i limiti di confidenza dei tassi divisi per genere mostrano una differenza rispetto alla media regionale solo per l'AUSL di Ferrara, per la componente maschile, e per l'AUSL di Parma, per la componente femminile.

Tabella 8- Tasso standardizzato di incidenza media annuale di TuNS (per 100.000), nel periodo 2007-2011

AUSL	Totale			Maschi			Femmine		
	Rate	Low CI	High CI	Rate	Low CI	High CI	Rate	Low CI	High CI
Piacenza	0,8	0,4	1,4	0,9	0,4	2,0	0,7	0,3	1,6
Parma	1,5	1,0	2,1	1,5	0,8	2,4	1,5	0,9	2,4
Reggio Emilia	0,7	0,4	1,2	0,9	0,5	1,7	0,6	0,2	1,2
Modena	1,3	0,9	1,7	1,3	0,8	1,9	1,2	0,8	1,9
Bologna	0,7	0,5	1,0	0,9	0,6	1,4	0,5	0,3	0,9
Romagna	0,9	0,6	1,1	1,3	0,9	1,7	0,5	0,3	0,8
Ferrara	1,9	1,4	2,7	2,5	1,6	3,8	1,4	0,8	2,4
RER	1,0	0,9	1,2	1,3	1,1	1,5	0,8	0,7	1,0

I tassi di TuNS in Emilia Romagna, tra il 2007 e il 2011, risultano superiori rispetto al valore medio nazionale registrato tra il 2005 e il 2009 sia per la popolazione maschile (0,8 per 100.000) che per quella femminile (0,3 per 100.000).

I valori registrati sono superiori alla media nazionale in tutte le AUSL dell'Emilia Romagna, sia per la componente maschile che femminile.

Se si confrontano i valori con i dati rilevati dai registri tumori presenti in Italia (tabella 2 e 9) vediamo che l'Emilia Romagna presenta un'incidenza elevata di TuNS, sia per la componente maschile, ma soprattutto per quella femminile. Rilevante è l'eccesso di incidenza dell'AUSL di Ferrara per la popolazione maschile (2,5 IC95%:1,6-3,8) e dell'AUSL di Parma per la popolazione femminile (1,5 IC95%: 0,9-2,4). Il confronto con la tabella 3 evidenzia che entrambi le AUSL presentano il tasso più elevato in Italia, anche se bisogna tenere conto che gli anni in esame sono diversi. Se però si considera solo il limite inferiore degli intervalli di confidenza (1,6 per Ferrara e 0,9 per Parma) il valore registrato è tra i più elevati ma non il più elevato.

Anche rispetto ai dati registrati a livello internazionale i tassi rilevati in Emilia Romagna risultano elevati per entrambi i generi.

4) Analisi dei questionari somministrati ai casi incidenti raccolti al fine di individuare la presenza di esposizione professionale a cancerogeni.

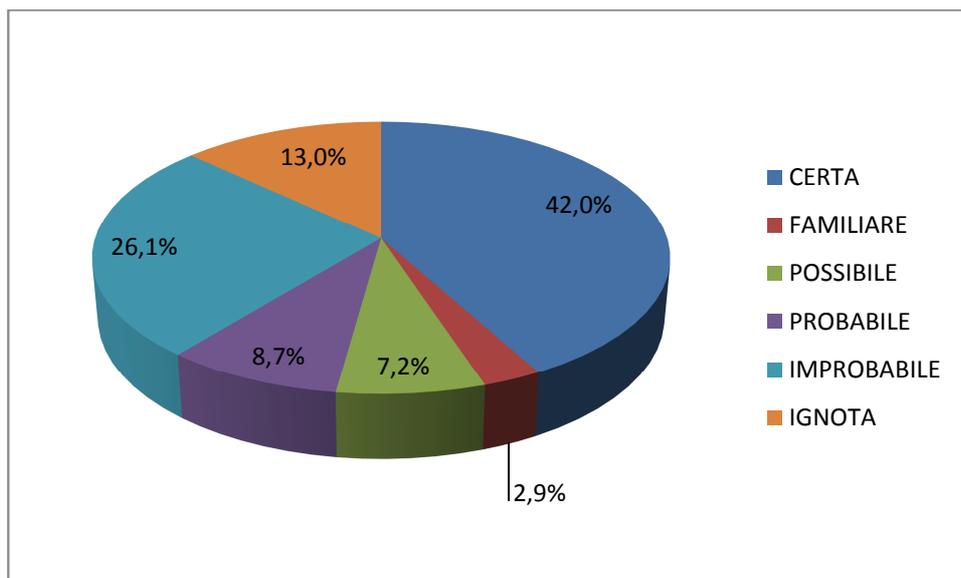
L'intervista è stata richiesta per 180 casi di TuNS con diagnosi avvenuta dal 2007 in poi, di cui 153 (pari all'85%) individuati grazie ai Registri Tumori e alla Banca dati SDO, 15 (8,3%) segnalati dalla rete dei referenti e 12 (6,7%) segnalati sia dalla rete dei referenti che individuati dai Registri Tumori e dalla Banca dati SDO.

Al momento, dei 180 casi per cui è stata richiesta l'intervista:

- per 62 (34,5%) è stato completato l'iter di valutazione del nesso di causalità professionale
- per 67 (37,2%) non è stata ancora svolta l'intervista
- 51 (28,3%) casi sono stati dichiarati "chiusi" perché non è stato possibile svolgere l'intervista (rifiuto, decesso del caso, impossibilità di rintracciare il caso o i suoi familiari)

Come mostrato nel grafico 1 il panel ha rilevato un'esposizione professionale certa nel 42,0% dei casi, probabile nell' 8,7%, possibile nel 7,2%, familiare nel 2,9% e improbabile nel 26,1%. Per il 13,0% l'esposizione è stata classificata come ignota, ovvero le informazioni raccolte non hanno consentito di assegnare una categoria di esposizione.

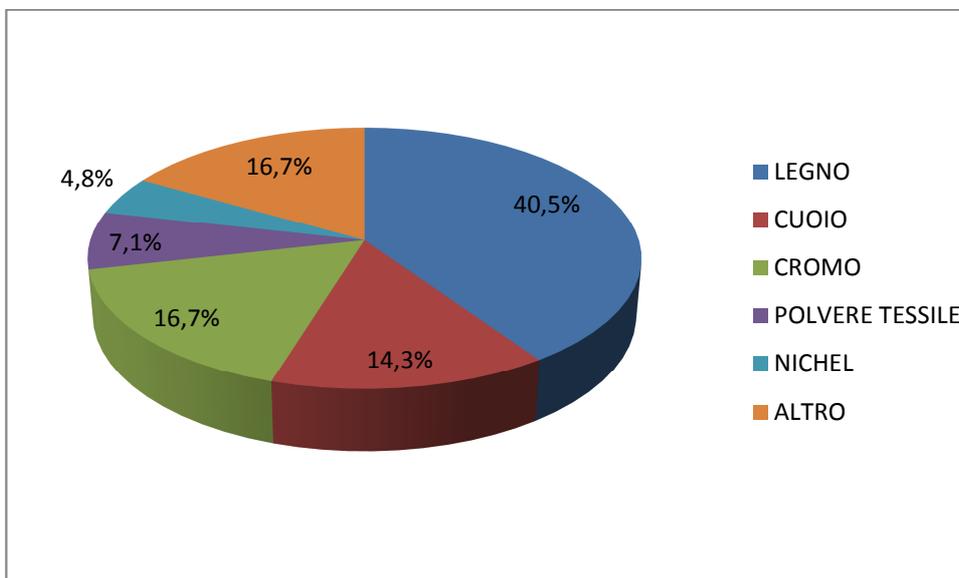
Grafico 1: risultati della valutazione del nesso di causalità professionale



Il grafico 2 mostra che il 40,5% dei casi presenta una esposizione a polveri di legno, il 14,3% a polveri di cuoio e il 4,8% a nichel. Quindi la percentuale di casi che presenta un' esposizione a cancerogeni con un' associazione certa ad un aumentato rischio di TuNS è pari al 59,6%. Ad una quota consistente di casi è stata assegnata una esposizione al cromo (16,7%) e alle polveri tessili (7,1%), entrambi cancerogeni con associazione probabile a TuNS.

Il restante 16,7% di casi ha una esposizione a cancerogeni con associazione possibile a TuNS, tra cui i pesticidi, le polveri di silicio, gli Idrocarburi Policiclici Aromatici e le nebbie di Olii minerali.

Grafico 2. risultati della valutazione del nesso di causalità professionale, cancerogeni individuati



5.DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

1)La revisione della letteratura scientifica ha confermato che mentre l'associazione tra polveri di legno e cuoio e TuNS è supportata da sufficienti prove di evidenza, resta da definire il livello di rischio dovuto all'esposizione ad altre sostanze di frequente uso nelle attività produttive come la formaldeide, le polveri tessili, il cromo esavalente, i pesticidi, etc.).

Un articolo pubblicato da *Cogliano et al* nel 2011 sintetizza le indicazioni contenute nella monografia 100 dello IARC. L'articolo associa i diversi tumori alle sostanze e alle lavorazioni con sufficiente o limitata evidenza di cancerogenicità (49).

Vengono quindi individuati come cancerogeni con sufficiente prova di evidenza per le cavità nasali e i seni paranasali le polveri di legno, le polveri di cuoio, i composti del Nichel, il radio 226 e 228 e i suoi prodotti di decadimento e i prodotti dell'alcool isopropilico.

Sono definiti come cancerogeni con limitate prove di evidenza il cromo esavalente, le polveri tessili e le lavorazioni di carpenteria e falegnameria.

Per le sostanze potenzialmente cancerogene per cui le prove di evidenza non sono ancora sufficienti sarà necessario svolgere ulteriori approfondimenti attraverso lo sviluppo di studi epidemiologici, in particolare di tipo caso-controllo.

2) A poco più di tre anni dalla sua istituzione, l'attività del COR Emilia Romagna è completamente definita e avviata.

In questi tre anni il COR Emilia Romagna ha raccolto informazioni su 253 casi di TuNS incidenti dal 2007 in poi, ha avviato 180 richieste di intervista e ha definito in modo completo la presenza di un eventuale nesso di causalità professionale per 62 casi di TuNS.

Una possibile attività di miglioramento dell'attività del COR potrebbe essere quella di intensificare la segnalazione dei casi da parte della rete dei referenti, che al momento è stata di gran lunga inferiore rispetto ai dati raccolti attraverso i registri tumori e la banca dati SDO: su 180 casi di TuNS epiteliale per cui è stata richiesta l'intervista solo 27 sono stati segnalati dalla rete dei referenti.

3) I tassi di incidenza calcolati tramite i dati raccolti da TuNS risultano essere superiori rispetto alla media nazionale e tra i più elevati a livello nazionale. Va comunque precisato che nel confronto dei valori sono presenti due limiti: il primo è che si tratta di un confronto tra anni diversi, il secondo limite è che per avere un confronto completo sarebbe utile confrontare i tassi con i rispettivi intervalli di confidenza.

Inoltre bisogna precisare che per calcolare l'incidenza in Emilia Romagna sono stati utilizzati due fonti: i registri tumori e, per l'AUSL di Bologna (15,8% dei casi), la banca dati SDO. I dati evidenziano un eccesso di TuNS presso l'AUSL di Ferrara, per la popolazione maschile, e l'AUSL di Parma, per la popolazione femminile su cui è necessario indagare. Possibili spiegazioni potrebbero essere una maggiore presenza di lavorazioni a rischio in questi territori o, più semplicemente, una differenza nella definizione o codifica dei casi da parte dei registri. Per quanto riguarda la prima ipotesi bisogna considerare che si tratta di una patologia con una elevata latenza tra l'esposizione e l'insorgere della patologia, quindi bisognerà andare a ricercare delle situazioni lavorative presenti anche diversi anni fa.

4) L'esposizione professionale (certa, probabile o possibile) è stata rilevata nel 57,9% degli intervistati, mentre è stata definita improbabile in poco più di un quarto (26,9%). Il risultato mette così in evidenza l'elevata componente eziologica professionale.

Il principale cancerogeno individuato è la polvere di legno (40,5% dei casi), mentre più limitato è il contributo delle polveri di cuoio (14,3%). Nel 40,4% dei casi è presente un'esposizione con un cancerogeno per cui il nesso di causalità ha evidenze limitate.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Turner JH, Reh DD. Incidence and survival in patients with sinonasal cancer: a historical analysis of population-based data. *Head Neck*. 2012 Jun;34(6):877-85.
- (2) Bonadonna G, Robustelli Della Cuna, G. *Medicina Oncologica*. Sesta Edizione. Masson Editore. 1999
- (3) Fritz A, Percy C, Jack A, eds. *International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition*. Geneva, World Health Organization, 2000.
- (4) Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M and Boyle P, eds. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX* [Internet]. IARC Scientific Publications No. 160. Lyon, IARC (International Agency for Research on Cancer), 2007 [consultato dicembre 2015]. URL: <http://www-dep.iarc.fr/>
- (5) <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp160/CI5vol9-A.pdf>.
- (6) Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R and Ferlay J eds (2013). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X* (electronic version) Lyon, IARC.
- (7) <http://www.registri-tumori.it/cms/it/bancadati>
- (8) AIRTUM Working Group. La prevalenza dei tumori in Italia. Rapporto 2010 *Epidem e Prev*. Anno 34 (5-6) settembre-dicembre, supplemento 2. 2010
- (9) AIRTUM Working Group. Sopravvivenza: i dati dei Registri tumori. Rapporto 2007 *Epidem e Prev*. Anno 31, gennaio, febbraio, supplemento 1. 2007
- (10) Barnes L., Eveson J.W., Reichart P., Sidransky D. *Pathology and Genetics. World Health Organization Classification of Tumors, Head and Neck Tumours (9-80)*. IARC Press, Lyon.
- (11) Il Registro Nazionale dei Tumori Naso-Sinusali, Primo Rapporto INAIL, Edizione 2015.
- (12) El-Mofty SK, Lu DW. Prevalence of high-risk human papillomavirus DNA in nonkeratinizing (cylindrical cell) carcinoma of the sinonasal tract: a distinct clinicopathologic and molecular disease entity. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1367-1372.
- (13) Alos L, Moyano S, Nadal A, et al. Human papillomaviruses are identified in a subgroup of sinonasal squamous cell carcinomas with favorable outcome. *Cancer*. 2009;115:2701-2709.
- (14) Bishop JA, Guo TW, Smith DF, Wang H, Ogawa T, Pai SI, Westra WH. Human papillomavirus-related carcinomas of the sinonasal tract. *Am J Surg Pathol*. 2013a;37:185-92.
- (15) Franchi A, Moroni M, Massi D, Paglierani M, Santucci M. Sinonasal undifferentiated carcinoma, nasopharyngeal-type undifferentiated carcinoma, and keratinizing and nonkeratinizing squamous cell carcinoma express different cytokeratin patterns. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:1597-604.
- (16) Franchi A, Gallo O, Santucci M. Clinical relevance of the histological classification of sinonasal intestinal-type adenocarcinomas. *Hum Pathol*. 1999;30:1140-5.
- (17) Jain R, Gramigna V, Sanchez-Marull R, Perez-Ordóñez B. Composite intestinal-type adenocarcinoma and small cell carcinoma of sinonasal tract. *J Clin Pathol* 2009;62:634-637.
- (18) Jo VY, Mills SE, Cathro HP, Carlson DL, Stelow EB. Low-grade sinonasal adenocarcinomas: the association with and distinction from respiratory epithelial adenomatoid hamartomas and other glandular lesions. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:401-8.
- (19) Storck K, Hadi UM, Simpson R, Ramer M, Brandwein-Gensler M. Sinonasal renal cell-like adenocarcinoma: a report on four patients. *Head Neck Pathol*. 2008;2:75-80.
- (20) Lupinetti AD, Roberts DB, Williams MD, Kupferman ME, Rosenthal DI, Demonte F, El-Naggar A, Weber RS, Hanna EY. Sinonasal adenoid cystic carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2007;110:2726-31.
- (21) Bishop JA, Ogawa T, Stelow EB, Moskaluk CA, Koch WM, Pai SI, Westra WH. Human papillomavirus-related carcinoma with adenoid cystic-like features: a peculiar variant of head and neck cancer restricted to the sinonasal tract. *Am J Surg Pathol*. 2013b;37:836-44.
- (22) Weinreb I, Perez-Ordóñez B. Non-small cell neuroendocrine carcinoma of the sinonasal tract and nasopharynx. Report of 2 cases and review of the literature. *Head Neck Pathol*. 2007;1:21-6.
- (23) Gorini G., gruppo di lavoro sul tumore naso-sinusale. Messa a punto e definizione di procedure e standard diagnostici ed anamnestici (Linee Guida) per la rilevazione, a livello regionale, dei casi di tumore dei seni nasali e paranasali; Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL).
- (24) Wustrow JI, Rudert H, Diercks M, Beigel A. Squamous epithelial carcinoma and undifferentiated carcinoma of the inner nose and paranasal sinuses
- (25) Ganly I, Patel SG, Singh B, Kraus DH, Bridger PG, Cantu G, Cheesman A, De Sa G, Donald P, Fliss D, Gullane P, Janecka I, Kamata SE, Kowalski LP, Levine P, Medina LR, Pradhan S, Schramm V, Snyderman C, Wei WI, Shah JP. Complications of craniofacial resection for malignant tumors of the skull base: report of an International Collaborative Study *Head Neck*, Jun;27(6):445-51. 2005

- (26) Hicsonmez A, Andrieu MN, Karaca M, Kurtman C. Treatment outcome of nasal and paranasal sinus carcinoma *J Otolaryngol.* Dec;34(6):379-83. 2005
- (27) www.registri-tumori.it/cms/
- (28) Decreto Legislativo n. 81 del 09/04/2008. "Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro".
- (29) Marinaccio A, Binazzi A, Gorini G, Pinelli M, Iavicoli S e Gruppo di lavoro ReNaTuNS. Manuale operativo per la definizione di procedure e standard diagnostici e anamnestici per la rilevazione, a livello regionale, dei casi di tumore dei seni nasali e paranasali, e attivazione del Registro Nazionale (ReNaTuNS). Monografia ISPESL, Roma 2008
- (30) Crosignani P, Massari S, Audisio R, Amendola P, Cavuto S, Scaburri A, Zambon P, Nedoclan G, Stracci F, Pannelli F, Vercelli M, Miligi L, Imbriani M, Berrino F. The Italian surveillance system for occupational cancers: characteristics, initial results, and future prospects. *American Journal of Industrial Medicine.* 2006 Sep;49(9):791-8.
- (31) Dobson AJ, Kuulasmaa K, Eberle E, Scherer J. Confidence interval for weighted sums of Poisson parameters. *Stat Med.* 1991;10(3):487-62.
- (32) Kauppinen T, Vincent R, Liukkonen T, Grzebyk M, Kauppinen A, Welling I, Arezes P, Black N, Bochmann F, Campelo F, Costa M, Elsigan G, Goerens R, Kikemenis A, Kromhout H, Miguel S, Mirabelli D, McEneaney R, Pesch B, Plato N, Schlünssen V, Schulze J, Sonntag R, Verougstraete V, De Vicente MA, Wolf J, Zimmermann M, Husgafvel-Pursiainen K, Savolainen K. Occupational exposure to inhalable wood dust in the member states of the European Union. *Ann Occup Hyg.* 2006;50:549-61.
- (33) Demers PA, Boffetta P, Kogevinas M, Blair A, Miller BA, Robinson CF, Roscoe RJ, Winter PD, Colin D, Matos E, et al. Pooled reanalysis of cancer mortality among five cohorts of workers in wood-related industries. *Scand J Work Environ Health.* 1995;21:179-90.
- (34) IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 62: Wood Dust and Formaldehyde. Lyon, IARC, 1995.
- (35) 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;9:518-24.
- (36) 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 Jan 19. Published Online First: 19 January 2009.
- (37) Greiser EM, Greiser KH, Ahrens W, Hagen R, Lazszig R, Maier H, Schick B, Zenner HP. Risk factors for nasal malignancies in German men: the South-German Nasal cancer study. *BMC Cancer.* 2012 Nov 6;12:506.
- (38) Olsen JH, Jensen OM. Occupation and risk of cancer in Denmark. An analysis of 93,810 cancer cases, 1970-1979. *Scand J Work Environ Health.* 1987;13:1-91.
- (39) IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 100C, Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. Lyon, IARC, 2012.
- (40) 't Mannetje A, Kogevinas M, Luce D, Demers PA, Bégin D, Bolm-Audorff U, Comba P, Gérin M, Hardell L, Hayes RB, Leclerc A, Magnani C, Merler E, Tobias A, Boffetta P. Sinonasal cancer, occupation, and tobacco smoking in European women and men. *Am J Ind Med.* 1999;36:101-7.
- (41) Bonnetterre V, Deschamps E, Persoons R, Bernardet C, Liaudy S, Maitre A, deGaudemaris R. Sino-nasal cancer and exposure to leather dust. *Occup Med (Lond).* 2007;57:438-43.
- (42) Merler E, Baldasseroni A, Laria R, Faravelli P, Agostini R, Pisa R, Berrino F. On the causal association between exposure to leather dust and nasal cancer: further evidence from a case-control study. *Br J Ind Med.* 1986;43:91-5.
- (43) Battista G, Comba P, Orsi D, Norpoth K, Maier A. Nasal cancer in leather workers: an occupational disease. *J. Cancer Res Clin Oncol.* 1995;121:1-6.
- (44) Acheson ED, Pippard EC, Winter PD. Nasal cancer in the Northamptonshire boot and shoe industry: is it declining? *Br J Cancer.* 1982;46:940-6.
- (45) IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 49: Chromium, Nickel and Welding. Lyon, IARC, 1990.
- (46) IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 88: Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. Lyon, IARC, 2006.
- (47) Leclerc D, Luce A, Damers et al. Sinonasal cancer and occupations results from the reanalysis of twelve case-control studies. *Am J Ind Med* 31:153-165.
- (48) IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 83: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon, IARC, 2004.
- (49) Coglianò VJ, Baan R., Straif K. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1827-1839