



## **Numero 9°/2010**

### **I fattori di rischio per i tumori dei seni nasali e paranasali: i risultati degli studi analitici**

Il tumore dei seni nasali e paranasali (TuNS) è una patologia rara che rappresenta la seconda neoplasia per frazione attribuibile professionale e che colpisce nel nostro Paese con un'incidenza pari ad un caso ogni 100.000 residenti.

Lo scorso 21 gennaio è stato organizzato, dal Dipartimento di Medicina del lavoro ISPESL, un workshop per confrontare le esperienze di sorveglianza regionale e di ricerca.

In Italia sono stimabili, sulla base dei dati disponibili e presentati nel corso della giornata di studio fra i 300 ed i 400 casi/anno.

Il rischio di ammalarsi aumenta in maniera rilevante negli esposti per motivi professionali alle polveri di legno e di cuoio.

Gli studi epidemiologici dimostrano infatti che una grande parte (che può arrivare al 70% per alcuni tipi istologici) dei casi si sono ammalati in conseguenza di un'esposizione all'agente cancerogeno causale subita nel luogo di lavoro.

In particolare le categorie di lavoratori più esposte sono i falegnami, gli addetti nel settore della costruzione di mobili e della concia delle pelli.

Nella legislazione italiana, il D. Lgs 81/2008 di riordino delle norme di tutela, salute e sicurezza nei luoghi di lavoro ha previsto l'istituzione presso l'ISPESL del Registro Nazionale dei Tumori Naso-Sinusali (ReNaTuNS).

Dopo il Registro Mesoteliomi è stato così, avviato il Registro dei TuNS che copre oggi tre regioni: Piemonte, Lombardia e Toscana dove vengono rilevati i casi incidenti mentre sono in corso studi di fattibilità in 4 regioni (Veneto, Puglia, Basilicata e Friuli) mentre in tre regioni: Lazio, Campania e Marche è stata adottata una delibera di formalizzazione della struttura di rilevazione.

Nel corso del workshop è stato fatto il punto sulle conoscenze epidemiologiche e sono stati presentati anche i risultati delle esperienze di registrazione già attive, risultati che appaiono molto importanti per la nostra attività di tutela ma anche per l'emersione di questa patologia lavorativa che sconta ancora, malgrado l'alta frazione attribuibile, una sottodimensione degli indennizzi assicurativi.

\*\*\*\*\*

I TuNS hanno una incidenza (casi per 100.000/anno) pari a:

maschi = 0,4-2,9 per 100.000

femmine = 0,2-0,8 per 100.000

I principali tipi istologici sono: carcinoma squamoso (SCC) e adenocarcinoma (AD), le cui proporzioni mostrano variabilità per area geografica.

Per questa forma tumorale che presenta alta quota di frazione attribuibile ad esposizione professionale i fattori di rischio prospettati sono: polveri di legno, polveri di cuoio, composti del cromo esavalente, composti del nichel, formaldeide, silice, amianto, fibre di vetro, fumo di tabacco, radiazioni ionizzanti.

I settori di esposizione sono indicati in: lavorazione del legno, produzione primaria del cromo, produzione di vernici cromate (placcatura), industria tessile (soprattutto nelle donne), lavorazioni del cuoio.

La frazione eziologica professionale è molto alta per l'associazione fra adenocarcinomi ed esposizione professionale a polveri di legno duro nei falegnami, carpentieri, industria del mobile, fra i fattori di rischio extra-professionali si segnalano: i polipi nasali, la sinusite ed il fumo di tabacco.

Mannetje et al. nel 1999 indicano una quota totale del 39% fra gli uomini e dell'11% fra le donne ma i valori mutano profondamente in funzione del tipo istologico in quanto nel caso dell'adenocarcinoma la quota professionale è pari al 77% .

La latenza varia da 20 a 40 anni dall'inizio dell'esposizione lavorativa a rischio.

Due importanti metanalisi di studi caso/controllo ( Demers et al 1995 in Am. J.

Ind. Med. e Luce D et al 2002 in Cancer Causes Control) forniscono ulteriori conferme dell'associazione elevata fra esposizione a polvere di legno e TuNS (in particolare adenocarcinomi).

<b>Principali agenti sospettati di essere causa dei tumori naso-sinusali</b>	
<b>ESPOSIZIONE</b>	<b>CLASSIFICAZIONE IARC</b>
Polvere di legno	1
Polvere di cuoio	1 (Boot and shoe manufacturing and repair)
Nichel composti	1
Cromo VI composti	1
Idrocarburi policiclici aromatici	Benzo[a]pirene (gruppo 1) Dibenzo[a]pirene (gruppo 2A)
Fumi di saldatura	Gruppo 2B
Arsenico	Gruppo 1
Nebbie di oli minerali	Gruppo 1 (skin)
Formaldeide	Gruppo 1
Farina	N.C.
Cacao	N.C.
Solventi organici	Tricloroetilene (gruppo 2A), 1,2,3-tricloropropano (Gruppo 2A)
Polveri inorganiche (silice e carbone)	Silice (gruppo1), Produzione di coke (gruppo 1)
Polveri tessili	Industria tessile manifatturiera (gruppo 2B)
Nebbie d acidi forti (H2SO4)	Produzione dell'alcool isopropilico con il processo dell'acido forte (gruppo 1)
Tannini	Gruppo 3
Nebbie di vernici	Esposizione professionale come imbianchino (gruppo 1)

## **Polvere di legno**

Nel 1987 la IARC classifica la polvere di legno come agente cancerogeno certo per l'uomo (Gruppo 1) con conferma della valutazione nel 2005 (vedi Supplemento 7/1987 e Monografia 62/1995).

Negli anni '60 si hanno osservazioni cliniche nell'area High Wycombe (Oxford) di una elevata frequenza di adenocarcinomi naso-sinusali tra gli addetti alla produzione di mobili (Macbeth 1965), confermata da uno studio di coorte su questi lavoratori con rischio di circa 500 volte (Acheson et al. 1968).

Sempre Acheson nel 1972 dimostra nel Regno Unito un elevato rischio di adenocarcinoma tra gli addetti alla produzione di mobili (RR=95), ma anche tra le altre mansioni potenzialmente esposte a polvere di legno (RR = circa 5).

Altri studi hanno poi confermato l'eccesso di adenocarcinomi tra gli esposti a polveri di legno in altri paesi, anche se prevalentemente con rischi relativi inferiori (Hernberg et al 1983, Olsen et al 1984, Hardell et al. 1982, Hayes et al. 1986, Battista et al. 1983).

Nella maggior parte degli studi il rischio aumentava all'aumentare della durata di esposizione e della probabilità di esposizione ad alte concentrazioni di polvere di legno.

Eccessi ma con rischio molto più bassi sono stati riscontrati a carico di altre istologie, soprattutto SCC (Demers et al. 1995).

Demers et al. Nel 1995 hanno realizzato una pooled analysis su 12 studi caso-controllo che quantifica il rischio per l'adenocarcinoma negli uomini rispettivamente in:  
RR = 13.5 (9.0 – 20.0) tutte le occupazioni con prevista esposizione a polvere di legno;  
RR = 0.25 (0.03 – 1.98) silvicoltura;  
RR = 14.9 (8.0 – 28.7) segherie;  
RR = 41.1 (24.5 – 68.7) produzione mobili  
RR = 19.2 (9.5 – 38.6) produzione altri manufatti in legno:  
RR = 19.3 (11.8 – 31.4) carpenteria in legno:  
RR = 14.9 (10.0 – 22.2) esposizione a polvere di legno (qualsiasi intensità e probabilità).

Mentre per l'adenocarcinoma fra le donne il rischio viene riportato:

RR = 2.8 (0.8 – 10.3) tutte le occupazioni con prevista esposizione a polvere di legno;  
RR = 4.6 (1.2 – 18.3) produzione di manufatti in legno;  
RR = 2.5 (0.5 – 14.3) esposizione a polvere di legno (qualsiasi intensità e probabilità).

Per entrambi i sessi Demers et al. segnalano un significativo eccesso di adenocarcinomi con un OR = 58.6 (23.7 to 144.8) anche per esposizione a sola bassa intensità OR = 16.6 (5.10 to 54.04), e significativa relazione dose-risposta con un raddoppio del rischio ogni 5 anni.

Mentre per il carcinoma squamocellulare vengono riportati livelli di rischio diversi:  
*negli uomini:*

RR = 0.85 (0.6 – 1.2) esposizione a polvere di legno (qualsiasi intensità e probabilità);

RR = 1.0 (0.7 – 1.6) esposizione a polvere di legno probabile;

RR = 0.9 (0.7 – 1.4) esposizione a polvere di legno certa;

RR = 1.0 (0.7 – 1.4) moderata intensità;

RR = 0.8 (0.4 - 1.6) elevata intensità

RR = 2.4 (1.1 – 5.0) per esposizione > a 30 anni.

*nelle donne*

RR = 2.1 (0.8 – 5.5) esposizione a polvere di legno (qualsiasi intensità e probabilità);

RR = 12.1 (2.3 – 62.3) esposizione a polvere di legno probabile;

RR = 1.3 (0.3 – 6.5) esposizione a polvere di legno certa;

RR = 4.0 (0.8 – 21.7) moderata intensità

RR = 1.7 (0.3 – 9.0) elevata intensità.

I dati presentati dal Registro della Provincia di Brescia (155 casi di TuNS registrati) indicano che l'esposizione a polveri di legno è la maggior fonte occupazionale per l'insorgenza di TuNS. Circa il 50% dei casi esposti a polveri di legno era occupato in attività diverse dalla produzione di mobili, anche infrequenti ed insolite. La latenza media è risultata pari a 44.4 anni (DS 13.2).

In circa il 22% dei casi l'esposizione era solo a polveri di legno tenero.

L'adenocarcinoma dell'etmoide è risultato presente nel 37% dei casi e la variante intestinale solo nel 25%.

Dal registro di Brescia perviene anche la segnalazione di una esposizione insolita con 3 casi insorti in 3 allevatori avicoli per esposizione a polveri di legno utilizzate per le lettiere composte da miscele di truciolo e segatura di legno (essenze dure e tenere) con lolla di riso (vedi anche newsletter INCA n° 10/2007).

### ***Polveri di cuoio***

Elevati eccessi di adenocarcinoma sono stati segnalati per primo da Acheson nel 1970 fra i lavoratori del Northamptonshire impiegati nella produzione di calzature (con RR = 35), con rischi maggiori per quelli che lavoravano nelle aree più polverose.

Successivi studi caso-controllo condotti anche in Italia (Merler et al. 1986, Cecchi et al. 1980) e di coorte (Acheson et al. 1981, Olsen 1988, Fu et al. 1996, Pippard e

Acheson 1985) hanno confermato elevati eccessi di adenocarcinomi, con rischi più elevati tra gli esposti a maggiori concentrazioni.

Un eccesso di rischio, anche se molto inferiore, è stato riportato anche per altre istologie da Acheson e da Merler.

Una analisi combinata (pooled analysis) dei risultati di 8 studi europei condotta da Mannerje et al. nel 1999, ha stimato per l'adenocarcinoma un RR=3,0 (95% CI: 1,3-6,7) e per il carcinoma squamoso un RR=1,5 (95% CI: 0,7-3,0)

In un recentissimo lavoro pubblicato da D'Errico et al. nel 2009 viene riportato per l'adenocarcinoma un OR = 32.8 (95% CI: 6.0-181.1); per il carcinoma squamoso un OR = 5.0 (95% CI 0.44-56.8) e per altri tipo istologici un OR = 6,3 (0.54-73.1).

### **Nichel e composti**

Già negli anni '30 fu osservato un cluster di tumori naso-sinusali tra gli addetti alla raffinazione del nichel in Galles.

Eccessi di SNC in lavoratori esposti a nichel sono stati successivamente riportati in molti paesi, anche se con rischi inferiori a quelli calcolati da Doll per i lavoratori del Galles (Hernberg et al. 1983, Magnus et al. 1982, Roberts et al. 1989, Jarup et al. 1998, Andersen et al. 1996).

Andersen conclude il suo studio del 1996 rilevando un aumento del rischio all'aumentare dell'intensità dell'esposizione.

Il rischio parrebbe elevato anche per addetti impiegati dopo il 1930 infatti Antilla et al. 1998 calcolano un SIR = 41.1 fra i lavoratori impiegati tra il 1945 ed il 1985 in uno stabilimento finlandese di raffinazione del nichel esposti a bassi livelli di nichel solfato (<0.5 mg/mc) e altri composti del nichel.

Minore consistenza dei risultati la registriamo per esposizione a nichel in altre lavorazioni, come produzione di leghe a base di nichel, di acciaio inox e di batterie nichel-cadmio e nell'industria galvanica.

D'Errico nel suo studio del 2009 ritrova un significativo eccesso per altri tipi istologici, basato su 3 casi e nessun controllo.

### **Cromo VI e composti**

I primi studi che legano l'esposizione a cromo ed un eccesso di tumori naso-

sinusali sono due studi di coorte su addetti alla produzione di cromati: SMR = 7.1 (95% CI: 0,9-25.8) (Alderson et al. 1981); SMR = 13,3, basato su 2 casi (Davies et al. 1991).

Elevati rischi di tumori naso-sinusali sono stati quindi osservati anche in studi di coorte su lavoratori esposti a cromo in altre lavorazioni (Enterline 1974, Satoh et al. 1981) e in studi caso-controllo (Brinton et al. 1984, Hernberg et al. 1983).

Negli studi caso-controllo gli eccessi erano associati principalmente con l'utilizzo di prodotti contenenti cromo VI nelle costruzioni ed in verniciatura, piuttosto che alla produzione di cromati.

Significativo eccesso di rischio per altri tipi istologici, basato su 2 casi esposti (OR=9,2) è segnalato da D'Errico et al. 2009.

## **Arsenico**

Sull'associazione fra arsenico e SNC abbiamo solo case-reports: Roth nel 1958 e Battista et al. nel 1996.

D'Errico et al. rilevano un significativo eccesso di carcinomi squamosi per esposizione ad arsenico OR = 4,4 (basato su 3 casi esposti).

## **Solventi organici**

Solo 2 studi caso-controllo hanno riportato eccessi di tumori naso-sinusali per esposizione a solventi organici.

Hernberg et al. 1983 descrivono 14 casi in esposti a lacche o vernici e Olsen et al. 1984 segnalano un RR = 2.1 per esposizione a lacche, vernici e colle.

In nessuno dei due studi era nota l'istologia dei tumori naso-sinusali.

Un significativo eccesso di rischio per adenocarcinoma (OR 0 4.3) e altre istologie (non squamocellulare) (OR = 3.8), anche per esposizione solo a bassa intensità (OR = 4.5 e OR = 4.8 rispettivamente) e significativa relazione dose-risposta, controllando per esposizione a legno, con incremento del rischio di circa il 50% ogni 5 anni di esposizione emerge nello studio di D'Errico et al. 2009..

## **Fumi di saldatura**

Eccessi di rischio per esposizione a fumi di saldatura sono stati riportati da due

studi caso-controllo (Hernberg et al. 1983, Teschke et al. 1997); inoltre uno studio di record-linkage ha osservato eccessi tra gli addetti alla produzione di contenitori metallici (Olsen 1988).

In nessuno di questi studi era nota l'istologia dei tumori naso-sinusali.

Significativo eccesso per carcinoma squamocellulare (OR = 4.1), presente anche per esposizione solo a bassa intensità (OR = 3.5) e significativa relazione dose-risposta con incremento del rischio di circa il 50% ogni 5 anni di esposizione viene segnalato nello studio piemontese (D'Errico et al. 2009).

## **Formaldeide**

Una associazione tra formaldeide e tumori naso-sinusali è stata suggerita da uno studio sui ratti esposti ad alti livelli (Swenberg et al. 1980), associazione che è stata smentita da successivi studi sperimentali su topi e scimmie.

Nessun studio di coorte su soggetti esposti (produzione di formaldeide, imbalsamatori, anatomo-patologi, industria tessile, produzione di plastiche, laboratori di ricerca) ha osservato eccessi di mortalità, anche se in generale questi studi si caratterizzavano per bassa potenza e bassi livelli di esposizione (Marsh 1982, Blair et al. 1986, Hayes et al. 1980, Gardner et al. 1983, Walrath e Fraumeni 1983, 1984).

Numerosi studi caso-controllo hanno osservato una associazione con l'esposizione a formaldeide, con rischi relativi in un range di 2-3 per tutti i tumori naso-sinusali (Hayes et al. 1986, Hansen e Olsen 1995) e più elevati per l'adenocarcinoma.

Data la frequente contemporanea esposizione a polvere di legno, è difficile escludere che l'associazione non sia attribuibile al confondimento residuale da polvere di legno.

Feron nel 2001 in un suo lavoro sostiene che la formaldeide non penetrerebbe nei seni paranasali.

Una pooled analysis di 12 studi condotti in 7 diversi paesi ha osservato, dopo esclusione di soggetti esposti a legno e cuoio, rischi di adenocarcinoma molto diversi fra uomini e donne e nessuna associazione con lo squamocellulare (Luce et al. 2002)

RR = 1.9 (0,5-6.7) negli uomini con elevata esposizione cumulativa

RR = 1.1 (3.2-38) nelle donne con elevata esposizione cumulativa.



Tre altre meta-analisi hanno raggiunto conclusioni differenti tra loro (Blair et al. 1980, Partanen et al. 1993 e Collins et al. 1997).

L'ultima monografia della IARC sulla formaldeide conclude che vi sono sufficienti evidenze sulla sua cancerogenicità, ma non sull'associazione con i tumori nasosinusalali (IARC 2006).

D'Errico et al. nel 2009 misurano un OR = 9.5 (2.6 – 34.2) per adenocarcinoma in analisi controllata per età e sesso, che si riduceva e perdeva significatività controllando per esposizione a polveri di legno.

## **Asbesto**

Modesto eccesso di rischio per carcinoma squamocellulare stimato dalla pooled analysis su 12 studi di Luce et al. del 2002.

RR = 1.6 (1.1 – 2.3) per uomini con elevata esposizione cumulativa

RR = 1.4 (0.5 – 4.5) per donne con elevata esposizione cumulativa.

## **Polveri tessili**

Eccessi di rischio di tumore naso-sinusale tra gli addetti dell'industria tessile sono stati osservati in molti paesi, Italia inclusa, con RR più elevati a carico delle donne e degli adenocarcinomi (Malker et al. 1986, Brinton et al. 1985, Acheson et al 1981, Olsen 1988).

Nella pooled analysis su 12 studi caso-controllo in 7 paesi realizzata da Luce et al. nel 2002 sono riportati i seguenti valori

*Adenocarcinoma negli uomini*

RR = 0.7 (0.2 – 2.9) per media esposizione cumulativa a polveri tessili

RR = 0 casi (-) per alta esposizione cumulativa a polveri tessili

*Adenocarcinoma nelle donne*

RR = 3.5 (1.2 – 10.7) per media esposizione cumulativa a polveri tessili

RR = 2.5 (0.7 -) 9.0) per alta esposizione cumulativa a polveri tessili

*Carcinoma squamocellulare negli uomini*

RR = 1.1 (0.5 – 2.4) per media esposizione cumulativa a polveri tessili

RR = 1.3 (0.6 – 2.9) per alta esposizione cumulativa a polveri tessili

*Carcinoma squamocellulare nelle donne*

RR = 1.0 (0.5 – 2.4) per media esposizione cumulativa a polveri tessili

RR = 1.3 (0.3 – 2.0) per alta esposizione cumulativa a polveri tessili

Infine D'Errico et al. nel loro studio del 2009 segnalano per l'adenocarcinoma un OR = 1.9 (0.70 – 5.10), per lo squamocellulare un OR = 0.52 (0.12 – 2.34) per le altre istologie un OR = 2.8 (0.84 – 9.42) con significatività dose-risposta all'aumentare dell'esposizione cumulativa.

## **Settore metalmeccanico**

Tutti i carcinomi naso-sinusali

- 1) Hemberg et al. 1983: RR = 2.8 (1.2 – 6.9) negli addetti alla saldatura;
- 2) Hemberg et al. 1983: RR = 3.3 (1.1 – 9.4) negli addetti alla saldatura inox;
- 3) Hemberg et al. 1983: RR = 2.7 (1.1 – 6.6) per esposizione a cromo esavalente;
- 4) Comba et al. 1992: RR = 3.1 (0.5 – 20) nell'intero settore;
- 5) Olsen 1988: RR = 5.7 (1.2 – 14.5) nella produzione di contenitori metallici;
- 6) Sorahan et al. 1987: RR = 10.0 (2.1 – 29.2) negli elettrodepositori esposti a cromo e nichel;
- 7) Brinton et al. 1984: RR = 5.1 (1.6 – 10.4) negli esposti a cromo esavalente.

## **Altre occupazioni in cui è stato segnalato un eccesso di rischio**

- panettieri e pasticceri: Acheson et al. 1981, Luce et al. 1992, Malker et al. 1986;
- lavoratori dell'industria alimentare: Malker et al. 1986, Olsen 1988;
- Idraulici: Malker et al. 1986;
- Addetti alla manifattura di alcool isopropilico (con acidi forti): Hueper 1966, Eckardt 1974;
- Parrucchieri: Teschke et al. 1997;
- Agricoltori: Bimbi et al. 1988, Fukuda et al. 1987, Luce et al. 1992, Malker et al. 1986, Olsen 1988.

Sulla base degli studi dettagliatamente indicati sono state presentate le seguenti conclusioni:

- l'esposizione a legno e cuoio è sicuramente associata all'occorrenza di adenocarcinoma sulla base degli alti rischi relativi e delle significative relazioni dose-risposta osservate;
- le differenze di stime osservate per gli adenocarcinomi tra uomini e donne sono attribuibili verosimilmente a differenze per genere nell'intensità di esposizione a polveri di legno (maggiore negli uomini) e cuoio (maggiore nelle donne). Piuttosto che a differenze biologiche tra i due sessi;
- il riscontro di significativi eccessi di adenocarcinomi anche per esposizione a bassa intensità a polveri di legno e cuoio pone la domanda se gli attuali limiti di esposizione (5 mg/mc per la polvere di legno e 10 mg/mc per quella di cuoio) siano sufficienti a proteggere i lavoratori;
- l'associazione tra polvere di cuoio e adenocarcinomi non pare spiegabile dal confondimento da cromo, usato nella concia delle pelli, dato che questo non sembrerebbe incrementare il rischio di adenocarcinoma ma piuttosto di altri tipi istologici;
- adenocarcinoma e tipi di legno: alle latifoglie è associato un rischio molto elevato, ma anche le conifere sembrano presentare un modesto eccesso di rischio;
- carcinoma squamocellulare e tipi di legno: l'associazione con latifoglie appare probabile, ma non quella con conifere;
- Carcinoma squamocellulare e cuoio: possibile associazione, ma con RR molto inferiore a quelli dell'adenocarcinoma;

Giudizi conclusivi	
Nichel	Associazione certa (quali istologie?)
Cromo VI	Associazione certa (quali istologie?)
Solventi organici	Probabile associazione con adenocarcinoma (altre istologie?)
Formaldeide	Possibile associazione con adenocarcinoma
Polveri tessili	Probabile associazione con adenocarcinoma
Fumi di saldatura	Probabile associazione con carcinoma squamocellulare
Arsenico	Probabile associazione con carcinoma squamocellulare
Asbesto	Possibile associazione con carcinoma squamocellulare
Nebbie di acidi forti	Possibile associazione (quali istologie?)

Mentre i dati sono da considerarsi controversi o non valutabili in letteratura per le seguenti esposizioni:

- farina (settore alimentare)
- silice (edilizia, fonderie, estrazione e lavorazione minerali)

- polveri di carbone (estrazione e lavorazione minerali, centrali termiche, fonderie)
- idrocarburi policiclici aromatici (combustione di composti organici)
- tannini (industria conciaria, lavorazione del legno)
- pesticidi (agricoltura)
- olii minerali (metalmeccanica, industria tessile).

Tutta la documentazione citata può essere richiesta alla Consulenza Medico-Legale Nazionale via e-mail all'indirizzo [m.bottazzi@inca.it](mailto:m.bottazzi@inca.it)

