

Carolina Mensi^{1,2}, Claudia Sieno¹, Dario Consonni¹, Luciano Riboldi^{1,2}

Polveri di cuoio e ricerca sistematica dei tumori professionali: il Registro Nazionale e Regionale TUNS

¹ Dipartimento di Medicina Preventiva, Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico, Clinica del Lavoro "L. Devoto", Milano (MI)

² Centro EBPI, Dipartimento di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Milano

RIASSUNTO. I tumori dei seni nasali e paranasali sono neoplasie rare e ad alta frazione eziologica professionale, per tale motivo ben si prestano ad una azione di sorveglianza sistematica attraverso l'attivazione di uno specifico registro di patologia. A livello nazionale il Registro di questi tumori è situato presso l'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL) che si avvale, per il suo funzionamento, di Centri Operativi Regionali (COR). In Lombardia il COR è stato attivato a fine 2007 allo scopo di rendere sistematica tale sorveglianza e supportare in modo adeguato sia la ricerca scientifica nel campo che le azioni di prevenzione, tutela sanitaria e medico legale nei settori lavorativi a maggior rischio. Gli obiettivi di questa sorveglianza sono: stimare l'incidenza regionale dei tumori dei seni nasali e paranasali e valutare l'esposizione a cancerogeni noti (legno, cuoio, nickel, cromo) e sconosciuti. Il Registro regionale è gestito secondo le indicazioni delle Linee Guida Nazionali e raccoglie tutti i casi di tumori dei seni nasali e paranasali epiteliali incidenti a partire dal 01.01.2008. Al 31.01.2010 sono pervenute al Registro 596 segnalazioni di casi sospetti dei quali 91 (15%) sono finora risultati casi incidenti secondo i criteri di inclusione del Registro. Il tasso di incidenza regionale, standardizzato per età, nell'anno 2008 è risultato 0,8 e 0,5 per 100.000, rispettivamente negli uomini e nelle donne.

L'esposizione professionale o ambientale a polveri di legno o cuoio è stata documentata nel 50% dei soggetti. L'esposizione professionale a polveri di cuoio si è verificata esclusivamente in addetti dell'industria calzaturiera. Lo studio e l'approfondimento dei settori lavorativi e delle mansioni svolte dai soggetti con esposizione non ancora definita potrà eventualmente suggerire nuove ipotesi eziologiche, identificare fonti e fattori di rischio finora sconosciuti o non considerati.

Parole chiave: tumori naso-sinusali, registro tumori, malattie professionali, cuoio.

ABSTRACT. The sinonasal cancer (SNC) are a rare tumors characterized by high occupational etiologic fraction. For this reason their incidence and etiology can be actively monitored by a dedicated cancer registry. The National Registry of these tumours is situated at the Italian Institute for Occupational Safety and Prevention (ISPESL) and is based on Regional Operating Centres (ROCs). In Lombardy Region the ROC has been established at the end of 2007 with the purpose to make a systematic surveillance and therefore to support in the most suitable way the scientific research and the prevention actions in the high risk working sectors. The aims of this surveillance are: to estimate the regional incidence of SNC, to define different sources of occupational and environmental exposure both known (wood, leather, nickel, chromium) and unknown.

Introduzione

Le neoplasie delle cavità nasali e dei seni paranasali sono rare e ad elevata frazione eziologica professionale. In Italia l'incidenza stimata dai Registri Tumori di popolazione (dati 1998-2002) è compresa tra 0,4 e 2,0 per 100.000 abitanti nei maschi e tra 0,1 e 0,5 nelle femmine (1, 13) corrispondente a oltre 300 nuovi casi all'anno, con una variabilità territoriale elevata che vede la Lombardia e il Piemonte tra le regioni maggiormente colpite. Il rischio di ammalare aumenta in modo significativo in presenza di esposizioni in settori occupazionali come le lavorazioni del legno, del cuoio, del nichel e del cromo (2-7, 9-13, 15-16) e la distribuzione geografica dei casi riflette una diversa prevalenza di queste esposizioni occupazionali.

Il Decreto Legislativo 81/2008 all'art. 244 prevede un sistema di sorveglianza nazionale per queste neoplasie attraverso il Registro Nazionale dei Tumori Naso-Sinusali (ReNaTuNS) con sede presso l'ISPESL, al quale confluiscono tutti i casi verificatisi in soggetti residenti in Italia al momento della diagnosi e raccolti da Centri Operativi Regionali (COR) che svolgono anche attività di valutazione dei casi incidenti.

Il Registro dei Tumori dei Seni Nasali e Paranasali (TuNS) della Regione Lombardia è stato attivato a fine 2007 e costituisce il COR del ReNaTuNS dal quale ha mutuato gli obiettivi:

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

L'impostazione organizzativa e le modalità operative del Registro Regionale dei Tumori Naso-Sinusali della

The registry collects all the new incident cases of epithelial SNC occurring in residents in Lombardy Region since 01.01.2008. The regional Registry is managed according to National Guidelines. Until January 2010 we received 596 cases of suspected SNC; only 91 (15%) of these were actually incident cases according to the inclusion criteria of the Registry, and they were preferentially adenocarcinoma and squamous carcinoma. In 2008 the regional age-standardized incidence rate of SNC for males and females, respectively, is 0.8 and 0.5 per 100,000. Occupational or environmental exposure to wood or leather dust is ascertained in over the 50% of cases. The occupational exposure to leather dust was due to work in shoe factories. Our preliminary findings confirm that occupational exposure to wood and leather dusts are the more relevant risk factors for SNC. The study of occupational sectors and job activity in cases without such exposure could suggest new etiologic hypothesis.

Key words: sinonasal cancer, cancer registry, occupational diseases, leather.

Lombardia, fanno riferimento alle Linee Guida Nazionali di ISPESL (13) ed alla pluriennale esperienza di gestione del Registro Regionale dei Mesoteliomi (14).

Metodi

Nel Registro sono inclusi tutti i casi di tumore maligno primitivo delle cavità nasali (cod. 160.0 della IX revisione dell'International Classification of Disease -ICD IX CM) (8) e dei seni paranasali (cod. 160.2-160.9) con istotipo epiteliale (17), che si verificano in soggetti residenti in Lombardia (9.1 milioni di abitanti) al momento della prima diagnosi. Sono raccolti tutti i nuovi casi con prima diagnosi (incidenza) successiva il 31/12/2007. In accordo con le Linee Guida Nazionali i casi sono definiti *certi* in presenza di esame istologico e *probabili* se la diagnosi è solo clinica con presenza però di riscontro mediante TAC e/o RMN (13).

La segnalazione dei casi proviene dai reparti di diagnosi e cura degli Ospedali regionali, in particolare quelli di otorinolaringoiatria, chirurgia maxillofaciale, radioterapia e anatomia patologica. Sono attuate annualmente verifiche di completezza dell'incidenza mediante confronti con gli archivi dei servizi di anatomia patologica, le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), i registri di mortalità presso le ASL, i registri tumori di popolazione presenti in Lombardia ed infine l'INAIL per la quota di casi ad eziologia professionale.

Per ciascun caso segnalato sono acquisite e studiate tutte le cartelle cliniche necessarie a confermare la diagnosi. La raccolta anamnestica viene effettuata da personale dei Servizi PSAL della ASL territorialmente competente rispetto alla residenza del soggetto. Nei casi in cui presso l'ospedale che ha formulato la diagnosi sia presente una Unità Operativa Ospedaliera di Medicina del Lavoro (UOOML) è quest'ultima che raccoglie le informazioni anamnestiche e la documentazione clinica, e successivamente le invia al Registro.

La raccolta anamnestica è effettuata utilizzando una versione modificata del questionario proposto nelle Linee

Guida ISPESL al quale sono stati aggiunti quesiti di interesse locale.

La documentazione clinica ed espositiva di ciascun caso è sottoposta ad un Gruppo di Valutazione composto da specialisti in anatomia patologica, oncologia, otorinolaringoiatria, medicina del lavoro, epidemiologia, igiene e tecnologia industriale. In relazione ai casi in discussione possono essere coinvolti colleghi con particolare competenza ed esperienza riguardo le problematiche in esame, ivi compreso personale delle ASL o delle UOOML direttamente coinvolte, al fine di poter raggiungere il massimo di approfondimento e concordanza nel giudizio finale.

Tutta la documentazione relativa ai casi conclusi è raccolta in un archivio sia cartaceo che informatizzato, utilizzando un apposito software fornito dall'ISPESL. I dati informatizzati confluiscono nel ReNaTuNS secondo una procedura standardizzata.

I risultati della sorveglianza dei TuNS sono diffusi mediante report annuali che il Registro fornisce alla Direzione Generale Sanità della Regione Lombardia, e sono disponibili al sito: <http://www.cdldevoto.it/strutt/RT-SNL.htm>.

Risultati

Al 31/01/2010 sono pervenute al Registro 596 segnalazioni di casi sospetti di TuNS: 179 casi (30.0%) sono risultati residenti fuori Regione, 59 (9.9%) con diagnosi antecedente il periodo di interesse (casi prevalenti), 262 (44.0%) con diagnosi non confermata in quanto non erano rispettati i criteri (topografia e/o istotipo) di inclusione nel Registro. Per 5 casi (0.8%) è attualmente in corso la raccolta della documentazione clinica, mentre 91 (15.3%) sono risultati casi incidenti nel periodo 2008-2009 (55 nel 2008 e 36 nel 2009). Nel 2008 il tasso di incidenza standardizzato per età è risultato 0.8 [IC 95%=0.5-1.1] e 0.5 [IC 95%=0.3-0.7] per 100.000 rispettivamente negli uomini e nelle donne.

Per 45 casi dei 91 casi incidenti sono in corso le procedure di raccolta anamnestico-espositiva, mentre per 46 casi (38 incidenti nel 2008 e 8 nel 2009) si sono completate anche le procedure di valutazione.

Sono 29 uomini e 17 donne, con età mediana di 69 anni (range 30 - 88), più elevata nelle donne (72 anni) rispetto agli uomini (69 anni). Tutti i casi incidenti finora valutati sono risultati *certi* dal punto di vista diagnostico (TAC + Istologia) ed avevano come sede di esordio in 21 casi (45.7%) le cavità nasali, in 16 (34.8%) il seno etmoidale, in 6 (13.0%) il seno mascellare; in 3 casi (6.5%) erano coinvolte, al momento della prima diagnosi, più sedi e non è stato possibile identificare la sede di primitiva insorgenza della neoplasia. Gli istotipi maggiormente rappresentati sono stati l'adenocarcinoma (19 casi, di cui 12 intestinali) ed il carcinoma squamocellulare (18 casi) (Tabella I).

Il questionario anamnestico è stato somministrato nel 76.1% dei casi direttamente al paziente e nel restante 23.9% a familiari. L'eziologia dei TuNS finora valutati è

Tabella I. Morfologia dei casi di tumore delle cavità nasali e dei seni paranasali per i quali sono state concluse le attività di valutazione - Lombardia 2008-2009

Morfologia	N	%
Adenocarcinoma intestinale	12	26.1
Adenocarcinoma non intestinale	6	13.0
Adenocarcinoma mucoide	1	2.2
Ca squamocellulare	18	39.1
Ca mioepiteliale	1	2.2
Ca adenoidocistico	3	6.5
Ca neuroendocrino	1	2.2
Ca indifferenziato	4	8.7
Totale	46	100

Tabella II. Caratteristiche dell'esposizione dei casi di tumore delle cavità nasali e dei seni paranasali nei soggetti per i quali sono state concluse le attività di valutazione - Lombardia 2008-2009

Esposizione	M	F	Totale	%
Professionale	20*	1	21	45.7
Extraprofessionale	2	0	2	4.3
Ignota	7	16	23	50.0
Totale	29	17	46	100

* 1 caso con esposizione professionale + extraprofessionale

riportata in Tabella II: in 21 casi (45.7%) si è riconosciuta una esposizione occupazionale ed in 2 extraprofessionale (avvenuta nel tempo libero): 1 caso a legno e 1 caso a cuoio. Per 23 casi (50%) non è stata individuata alcuna fonte di esposizione a cancerogeni noti, pertanto al momento sono stati classificati come ad esposizione *ignota*.

L'esposizione professionale è stata a polveri di legno in 12 casi, a cuoio in 7 casi, a cromo VI in 1 caso e a catrame in 1 caso. La durata media di esposizione è stata di 22 anni (range 3 - 47); la latenza compresa tra 10 e 73 (media 50) anni.

L'esposizione a polveri di cuoio è avvenuta in ambito lavorativo in 7 casi ed ha riguardato esclusivamente il settore di produzione di calzature; più della metà di questi soggetti era residente al momento della diagnosi in provincia di Pavia. In un ulteriore caso l'esposizione a polveri di cuoio è avvenuta per aver soggiornato durante il tempo libero nell'azienda familiare che produceva bottoni in cuoio. Le caratteristiche di questi soggetti sono riportate in Tabella III.

L'abitudine tabagica pregressa o attuale è risultata del 65% nell'intera casistica.

Discussione

Nei primi due anni di attività il Registro dei Tumori dei Seni Nasali e Paranasali della Lombardia ha raccolto oltre 90 casi di TuNS ed ha evidenziato una esposizione professionale a cancerogeni noti in oltre il 45% dei casi. Confrontando questi dati con le statistiche pubblicate da INAIL relativamente alle malattie professionali riconosciute ed indennizzate a tutto il 30.4.2008 risulta che, su tutto il territorio nazionale, nel 2007 sono stati rilevati 17 casi di TuNS da polveri di legno, 8 da polveri di cuoio, appare quindi evidente una ampia sottotifica di tali patologie. Da questo confronto emerge inoltre la necessità dell'attuazione di una ricerca attiva e sistematica che, come per i mesoteliomi, anche per questi tumori possa far emergere le vere dimensioni un fenomeno altrimenti fortemente sottovalutato.

I risultati preliminari dimostrano l'efficacia della struttura organizzativa ed operativa del Registro e ribadiscono la crucialità di una fattiva collaborazione e sinergia instaurata tra il Registro regionale e tutti gli altri attori coinvolti (ASL, Ospedali, Regione, INAIL e Registro Nazionale).

Fra le esposizioni professionali finora riconosciute si confermano maggiormente coinvolti il settore della lavorazione del legno (produzione di mobili, serramenti, parquet) e del cuoio (industria calzaturiera). L'approfondimento dei settori lavorativi e delle mansioni svolte dai soggetti con esposizione definita "ignota" potrà eventualmente suggerire nuove ipotesi eziologiche, identificare

Tabella III. Caratteristiche dei casi di tumore delle cavità nasali e dei seni paranasali con riconosciuta esposizione a polveri di cuoio

Diagnosi	Sesso	Età	Provincia Residenza	Sede	Istotipo	Fumo	Esposizione	Ambito di esposizione
2008	M	76	Varese	Cavità nasale	Adenoca Intestinale	EX	Professionale	Produzione calzature
2008	M	85	Pavia	Cavità nasale	Adenoca Intestinale	EX	Professionale	Produzione calzature
2008	F	82	Milano	Cavità nasale	Ca Indifferenziato	EX	Professionale	Produzione calzature
2008	M	64	Varese	Seno etmoidale	Adenoca Non Intestinale	EX	Professionale	Produzione calzature
2009	M	67	Pavia	Seno Etmoidale	Adenoca Intestinale	EX	Professionale	Produzione calzature
2009	M	88	Pavia	Cavità nasale	Adenoca Intestinale	EX	Professionale	Produzione calzature
2009	M	65	Pavia	Seno Etmoidale	Adenoca Non Intestinale	NO	Professionale	Produzione calzature
2009	M	32	Brescia	Seno Etmoidale	Adenoca	SI	Extralavorativa	Produzione bottoni

fonti e fattori di rischio finora sconosciuti o non considerati, come suggerito in un recente studio caso-controllo italiano (5).

La registrazione sistematica di questi tumori permetterà l'emersione della patologia neoplastica professionale, tuttora ampiamente sottostimata, il riconoscimento assicurativo a beneficio dei pazienti o dei loro familiari e fornirà, oltre ad una stima accurata dell'entità dei rischi occorsi nel passato, anche l'acquisizione di basi scientifiche consolidate per azioni di vigilanza e di prevenzione basate sull'evidenza.

Bibliografia

- 1) AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, rapporto 2007: sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2007; 31(1).
- 2) Bimbi G, Squadrelli Saraceno M, Riccio S, et al. Adenocarcinoma of ethmoid sinus: an occupational disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2004; 24: 199-203.
- 3) Bonnetterre V, Deschamps E, Persoons R, et al. Sino-nasal cancer and exposure to leather dust. *Occup Med (Lond)* 2007; 57: 438-443.
- 4) Demers PA, Kogevinas M, Boffetta P, et al. Wood dust and sino-nasal cancer: pooled reanalysis of twelve case-control studies. *Am J Ind Med* 1995; 151-166.
- 5) D'Errico A, Pasian S, Baratti A, et al. A case-control study on occupational risk factors for sino-nasal cancer. *Occup Environ Med* 2009; 66(7): 448-455.
- 6) International Agency for Research on Cancer: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Chromium, Nickel and welding. Vol 49 Lyon, 1990.
- 7) International Agency for Research on Cancer: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Wood dust and formaldehyde. Vol 26 Lyon, 1995.
- 8) International Classification of Disease Functioning, and Disability. - 9th revision - Clinical Modification. National Center for Health Statistics, CDC, Atlanta 2002.
- 9) Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, et al. A review of human carcinogens. Part C: metals, arsenic, dusts and fibres. *Lancet Oncol* 2009; 10(5): 453-454.
- 10) Innos K, Rahu M, Rahu K, et al. Wood dust exposure and cancer incidence: a retrospective cohort study of furniture workers in Estonia. *Am J Ind Med* 2000; 37: 501-511.
- 11) Leclerc A, Martinez Cortes M, Gérin M, et al. Sinonasal cancer and wood dust exposure: results from a case-control study. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 340-349.
- 12) Leclerc A, Luce D, Demers P, et al. Sinonasal cancer and occupation. Results from the reanalysis of twelve case-control studies. *Am J Ind Med* 1997; 31: 153-165.
- 13) Marinaccio A, Binazzi A, Gorini G, et al. 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. ISPESL Roma, dicembre 2008.
- 14) Mensi C, Termine L, Canti Z, et al. Il Registro Mesoteliomi Lombardia, Centro Operativo Regionale (COR) del Registro Nazionale Mesoteliomi: aspetti organizzativi. *Epidemiol Prev* 2007; 31(5): 281-287.
- 15) Samant S, Kruger E. Cancer of the paranasal sinus. *Current Oncology Reports* 2007; 9: 147-151.
- 16) 't Mannetje A, Kogevinas M, Luce D, et al. Sinonasal cancer, occupation, and tobacco smoking in European women and men. *Am J Ind Med* 1999; 36: 101-107.
- 17) WHO Classification tumours. Pathology & Genetics. Head & Neck tumours. IARC Press, Lyon 2005.

Richiesta estratti: Carolina Mensi, Clinica del Lavoro "L. Devoto", via S. Barnaba, 8; 20122 Milano, Italy - Tel. +39 0255032595, Fax +39 0250320139, E-mail: carolina.mensi@unimi.it