

Incidenza dei tumori naso-sinusali epiteliali ed attività lavorative in 100 casi diagnosticati in provincia di Brescia dal 1978 al 2002

P.G. BARBIERI, S. LOMBARDI, A. CANDELA, R. FESTA, L. MILIGI*

Servizio PSAL ASL Brescia

* UO di Epidemiologia Ambientale ed Occupazionale - CSPO - Istituto Scientifico della Regione Toscana, Firenze

KEY WORDS

Epithelial naso-sinusal cancer incidence; occupational exposure

SUMMARY

«Epithelial naso-sinusal cancer incidence and the role of work in 100 cases diagnosed in the Province of Brescia (northern Italy), in the period 1978-2002». Background: Naso-sinusal cancers (NSC) cover a group of rare tumours in Italy for which the role of occupational risk has been established. The systematic survey of NSC in the province of Brescia made it possible to analyse the jobs of the cases occurring in the area. Objectives: The aims of the research were: estimation of epithelial NSC incidence both in the general population and among wood and leather workers, description of the frequency and type of occupational exposure to substances or manufacturing processes. Methods: The epithelial type cases were obtained from the Naso-sinusal Cancer Register (population-based) operating in the Province of Brescia since 1994. Work histories were obtained via a standardized questionnaire. Results: The annual incidence of epithelial NSC (for 100,000) in the entire population (1,090,000 inhabitants; ISTAT census 1991) from 1993 to 1997 and from 1998 to 2002 was nearly the same, 0.82 and 0.90 for men, 0.37 and 0.37 for women, respectively. The nasal cavity was the most affected anatomic site (45%) and squamous cell carcinoma was the most frequent histotype (44%) among the first 100 cases whose case histories were appropriate; in the ethmoidal sinus adenocarcinoma represented 62% of the cases; 25% of all cases were exposed to occupational carcinogens (list A) and particularly to wood dust (17%), even if only of softwood species (30%), and leather dusts (7%) especially in the shoe repair. The average latency period was 47 years (SD 7.4) and 44 years (SD 5.6) respectively; 71% of these epithelial NSC cases involved the ethmoid and 85% were adenocarcinomas. Only 1% of the cases was exposed to chromium and nickel and occurred in galvanization processes. Among the exposures to occupational risks with limited epidemiological evidence (list B) there was one case exposed to formaldehyde and 42 cases occurring in the building, agricultural, metallurgic and textile sectors. Thus all the exposures to occupational risks, both certain and probable (lists A and B) reached 84% among men and 17% among women. Epithelial NSC annual incidence rates (for 100,000) estimated among the wood and leather workers for the period 1985-2002 were 13 and 6.5 respectively. Conclusion: The results confirm the meaning of 'sentinel event' for these tumours in occupational health and justify maintaining an active surveillance programme for the cases occurring in the area.

RIASSUNTO

Nella provincia di Brescia dal 1994 è attivo un Registro Neoplasie Naso-sinusali (NNS) su base di popolazione, con lo scopo di rilevare l'incidenza della neoplasia ed agevolare lo svolgimento di indagini volte a identificare esposizioni a rischi occupazionali, malgrado non siano rilevanti nel tessuto produttivo locale i settori lavorativi notoriamente associati all'insorgenza delle NNS, come legno e cuoio. L'incidenza (annua per 100.000) delle NNS epiteliali tra la popolazione generale (1.090.000 abitanti, censimento ISTAT 1991) nei periodi 1993-'97 e 1998-'02 è risultata pressoché sovrapponibile, rispettivamente pari a 0,82 e 0,90 per i maschi, 0,37 e 0,37 per le femmine. Tra i primi 100 casi di cui si dispone di adeguate informazioni anamnestiche, la cavità nasale risulta la sede anatomica più colpita (45%) e il carcinoma epidermoide l'istotipo più rappresentato (44%); nel seno etmoidale l'adenocarcinoma rappresenta il 62% dei casi. Il 25% dei casi totali è risultato esposto a cancerogeni occupazionali accertati (lista A) e in particolare a polveri di legno (17%), anche di sole essenze dolci (30%), e polveri di cuoio (7%) particolarmente nella riparazione di calzature. La latenza media è risultata pari rispettivamente a 47 anni (SD 7,4) e 44 anni (SD 5,6); il 71% di queste NNS è localizzato nell'etmoide e l'85% dei casi riguarda adenocarcinomi. L'esposizione a cromo e nickel è presente solo nell'1% dei casi e riguarda i trattamenti galvanici. Tra le esposizioni a rischi professionali con evidenze epidemiologiche limitate (lista B) si segnala 1 caso esposto a formaldeide e numerosi casi riguardanti i settori edile, agricolo, metallurgico e tessile, per un totale di 42 lavoratori; l'insieme delle esposizioni a rischio professionale certo e probabile (lista A e B) raggiunge così l'84% negli uomini e il 17% nelle donne. L'incidenza annua (per 100.000) delle NNS epiteliali stimata tra gli addetti ai settori legno e cuoio per il periodo 1985-2002 è risultata pari a 13 per il settore legno e a 6,5 per il settore pelle e cuoio. E' confermato il significato di "evento sentinella" del tumore naso-sinusale e si giustifica il mantenimento di un programma di sorveglianza epidemiologica dei casi incidenti nel territorio.

INTRODUZIONE

Le neoplasie naso-sinusali (NNS) rappresentano fortunatamente un gruppo di tumori rari. In Italia, i tassi annui di incidenza per 100.000 sono sostanzialmente stabili nel tempo e sono compresi tra 0,2 e 1,4 negli uomini e tra 0,1 e 1,1 nelle donne nei periodi 1988-'92 e 1993-'98 (48, 49). Malgrado nell'insorgenza di questi tumori siano stati segnalati alcuni fattori di rischio non professionale (8, 14, 29, 39, 41), dalla seconda metà degli anni '60 è apparsa evidente l'associazione delle NNS al lavoro di falegname (7) e negli ultimi 20 anni è stato ripetutamente confermato il ruolo determinante dell'esposizione a rischi occupazionali, con particolare riguardo alle polveri di legno (24), alle polveri di cuoio (21, 33, 40) e ai composti di cromo e nickel (23). Inoltre, numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato, pur con risultati non sempre coerenti, eccessi di rischio anche per altri settori lavorativi tra cui l'agricoltura (36, 25), l'edilizia (10, 27), il tessile (6, 22, 25, 28, 31), l'estrattivo (1, 25), l'alimentare (25), i trasporti (25) e per l'esposizione a formaldeide (18, 20, 38). Considerando l'insieme

delle esposizioni professionali a rischio accertato o probabile, si è giunti a stimare che, negli uomini, la frazione eziologica nella popolazione si colloca tra il 50 e il 65% (11). Nella analisi di studi caso-controllo europei questa stima è risultata pari al 33%, in particolare al 39% per gli uomini e all'11% per le donne (32). In epoca recente, queste evidenze epidemiologiche sono in buona parte derivate da reanalisi di studi multicentrici caso-controllo (13, 25, 26, 32) i cui risultati appaiono più informativi dell'insieme dei singoli studi. Nella provincia di Brescia (1.090.000 abitanti), caratterizzata da elevata industrializzazione ed importante sviluppo agricolo in passato, l'incidenza delle NNS (annua, per 100.000) relativa al periodo 1991-2000 è risultata contenuta ed è compresa tra 0,9 e 1,0 per gli uomini e 0,3 e 0,5 per le donne (4). La rilevazione sistematica delle NNS in corso da oltre 10 anni ha permesso di valutare le attività lavorative dei casi incidenti in una realtà produttiva in cui non sono significativamente presenti i settori maggiormente a rischio, quali il legno e il cuoio. Scopo del presente contributo è la stima dell'incidenza delle NNS epiteliali nel periodo 1993-2002, la descrizione della

frequenza e della natura delle esposizioni a rischio lavorativo rispetto a sostanze ed occupazioni predefinite e la stima dell'incidenza della patologia tra gli addetti ai settori lavorativi del legno e cuoio.

METODI

Dal Registro Neoplasie naso-sinusali della provincia di Brescia, operante dal 1994, sono stati estratti i casi di origine epiteliale, con diagnosi accertata istologicamente, residenti nella provincia e diagnosticati fino al 2002. Una rilevazione attiva dei casi incidenti, condotta con le modalità indicate in un precedente contributo (4), ha consentito il recupero anche di casi diagnosticati precedentemente a partire dal 1978. Per tutti è stata raccolta la documentazione clinica relativa alla neoplasia sia per la corretta classificazione degli istotipi che per l'identificazione della sede anatomica di origine. Il tasso grezzo d'incidenza, annuo per 100.000 abitanti, è stato calcolato per i quinquenni 1993-'97 e 1998-'02 sui soli casi di origine epiteliale. Dall'insieme di questi si sono estratti i casi per i quali era disponibile l'anamnesi patologica remota e l'anamnesi lavorativa, raccolte con questionario standardizzato da assistenti sanitari addestrati o da medici del lavoro. Per la raccolta delle informazioni anamnestiche dei casi osservati fino al 1992 è stato utilizzato il modello di questionario predisposto dal CNR e impiegato nello studio epidemiologico multicentrico italiano caso-controllo coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (11). Per i casi intervistati successivamente è stato utilizzato un modello di questionario più approfondito contenente maggiori informazioni sull'anamnesi patologica remota di pertinenza otorinolaringoiatrica e sulle storie lavorative, con schede specifiche relative a 12 settori lavorativi. Le prevalenti attività lavorative sono state assegnate da medici del lavoro, in via mutuamente esclusiva, alle seguenti categorie predefinite di sostanze ed occupazioni.

Lista A

Sostanze ed occupazioni a cui lo IARC ha attribuito la classe di cancerogeno certo per l'uomo;

produzione di mobili, produzione e riparazione di calzature, produzione di alcol isopropilico, esposizione a composti del cromo e del nickel. Le esposizioni a polveri di legno in attività diverse dalla produzione di mobili sono state ugualmente ascritte alla lista A. La classificazione dei legni in dolci e duri è definita con riferimento alla Monografia IARC Vol. 62.

Lista B

Sostanze ed occupazioni a cui lo IARC ha attribuito la classe di cancerogeno probabile per l'uomo e/o per le quali studi epidemiologici diversi hanno evidenziato eccessi di rischio: formaldeide, agricoltura, edilizia, estrattivo, trasporti, alimentare e cuochi. Per questi settori ed occupazioni sono indicati separatamente i periodi lavorativi trascorsi dai soggetti singolarmente e associati ad altre attività. Stante la specificità del tessuto produttivo della provincia di Brescia, sono stati infine elaborati i periodi lavorativi trascorsi nei settori siderurgico (ATECO '91: 27.1-27.3; 25.51; 27.52), metallurgico (ATECO '91: 27.4; 27.53; 27.54; 28.1-28.7), metalmeccanico (ATECO '91: 29). Le rimanenti attività lavorative, per esclusione, non sono state oggetto di elaborazione, pur essendo state raccolte sistematicamente e descritte nell'archivio informatizzato del Registro Neoplasie Naso-sinusali di Brescia.

RISULTATI

Nel periodo 1993-2002 sono stati rilevati 64 tumori naso-sinusali epiteliali; il tasso di incidenza grezzo (annuo, per 100.000) relativo ai quinquenni 1993-1997 e 1998-2002 è risultato rispettivamente pari a 0,82 e 0,90 per gli uomini e 0,37 e 0,37 per le donne. Le neoplasie sono nettamente prevalenti negli uomini con un rapporto M/F pari a 2,2:1. Dall'insieme dei 108 tumori epiteliali raccolti nel periodo 1978-2002 è stato selezionato un gruppo di 100 casi per i quali sono disponibili adeguate informazioni anamnestiche; la distribuzione per sesso, istotipo e sede anatomica è descritta nella tabella 1. La cavità nasale, che include i casi originati

nel vestibolo, rappresenta la sede più colpita (45%); il carcinoma epidermoide l'istotipo più frequentemente diagnosticato in generale (44%) e in circa la metà dei casi delle cavità nasali e del seno mascellare. Nel seno etmoidale l'adenocarcinoma rappresenta il 62% dei tipi istologici. L'adenocarcinoma intestinale, pari al 12% dei casi totali, risulta l'istotipo più rappresentato nel seno etmoidale ed è presente solo negli uomini. Per quanto riguarda le attività lavorative il 25% dei casi totali risulta aver avuto un'attività prevalente compresa nella lista A, come presentato in tabella 2; di questi, il 17% con esposizione a polveri di legno e il 7% a polveri di cuoio.

Riguardo al primo gruppo di casi, l'età media alla diagnosi dei 17 pazienti è pari a 67 anni ($SD=7,2$) e per il 70,5% dei tumori è interessato il seno etmoidale; l'adenocarcinoma rappresenta il 59% dei casi di cui la metà nella variante intestinale. L'esposizione a polveri di legno è avvenuta nel 68% dei casi nella produzione di mobili e/o serramenti e ha riguardato la mansione di falegname. Il periodo di esposizione è collocato per tutti tra il 1923 e il 1996.

La latenza media è risultata pari a 47 anni con range di 33-67 anni. In 5 casi è stata documentata la sola esposizione a legno dolce. Per le polveri di cuoio, l'età media alla diagnosi dei 7 pazienti è pari a 60 anni ($SD=7,4$); il 71% dei tumori sono localizzati nell'etmoide e l'85% degli istotipi è l'adenocarcinoma. Tutti i 7 casi sono stati esposti a polveri di cuoio nel solo settore calzaturiero; 4 di essi hanno svolto la mansione di produttori e riparatori artigiani di calzature. La latenza media nell'insorgenza delle NNS è risultata pari a 44 anni ($SD=5,6$) con minimo di 35 e massimo di 77 anni e con periodo lavorativo compreso tra 4 e 50 anni. Come per le NNS negli esposti a polveri di legno, è largamente prevalente l'adenocarcinoma dell'etmoide nella mansione di calzolaio addetto sia alla piccola produzione artigianale sia alla concomitante o successiva riparazione delle calzature; due soli casi erano addetti alla sola riparazione e uno alla sola produzione.

Nell'insieme delle 24 NNS insorte in esposti a polveri di legno e cuoio il 71% di queste si localizza nell'etmoide e l'85% è rappresentato dall'adenocar-

cinoma. Un solo caso di carcinoma epidermoide del naso ha riguardato l'esposizione a composti del cromo e nickel in addetto ai trattamenti galvanici per 35 anni. Per quanto concerne le sostanze incluse nella lista B si è osservato un solo caso di carcinoma epidermoide del naso esposto dal 1947 al 1993 a vapori di formaldeide da uso di prodotti fumiganti per la disinfezione dei locali per l'allevamento avicolo.

La tabella 3 descrive le sostanze ed attività lavorative riguardanti 42 casi totali per i quali sono indicati i periodi lavorativi per esposizioni singole e multiple. Riguardo alle prime, nei 26 uomini il 50% ha lavorato nell'agricoltura e il 27% l'edilizia; nelle 6 donne, 4 hanno lavorato nell'agricoltura e 2 nel tessile. Le attività con esposizioni multiple riguardano principalmente l'agricoltura per entrambe i sessi, ancora l'edilizia per i maschi e il tessile per le femmine. Nei 42 casi con periodi lavorativi, singoli o multipli, trascorsi nei settori di cui alla lista B l'istotipo più frequente è rappresentato dal carcinoma epidermoide (60%) seguito dal carcinoma con vari gradi di differenziazione (28%). Infine, l'individuazione tra i 100 casi di NNS epiteliali di periodi lavorativi trascorsi nei settori siderurgico, metallurgico e metalmeccanico ha evidenziato, nell'insieme, 6 casi con esposizioni singole e 18 periodi con esposizioni multiple.

Secondo i dati prodotti dall'ISTAT per il 5° e 6° Censimento generale dell'industria, del commercio, dei servizi e dell'artigianato (rispettivamente riferiti al 1971 e 1981), nei settori lavorativi del cuoio (codici ISTAT 19000-19302) e del legno (codici ISTAT 20000-20521 e 36100-36142) nella provincia di Brescia risultavano rispettivamente addetti 5.500 e 6.700 lavoratori nel 1971, incrementati a 6.400 e 7.800 nel 1981. In quest'ultimo Censimento ISTAT, tuttavia, la proporzione degli addetti sul totale degli occupati è passata dal 2,2% all'1,7% nel settore cuoio e dal 2,7% al 2,0% nel settore legno.

Come mostrato in tabella 4, il tasso grezzo di incidenza (annuo, per 100.000) relativo al periodo 1985-2000, tra gli addetti risulta essere 13,0 per il settore legno e 6,5 per il settore pelle e cuoio; se si considerano solo i casi di adenocarcinoma, il tasso grezzo di incidenza è pari a 7,7 per il settore legno e 5,6 per il settore pelle e cuoio.

Tabella 1 - Distribuzione per sesso, istotipo e sede anatomica di 100 neoplasie naso-sinusal epiteliali diagnosticate dal 1978 al 2002
Table 1 - Distribution by sex, histological type and anatomical site of 100 epithelial naso-sinus neoplasms diagnosed from 1978 to 2002

Istotipo (ICD-O)*	Cavità nasale ICD 9* 160.0	S. mascellare ICD 9 160.2	S. etmoidale ICD 9 160.3	Totale	M	F
Ca epidermoide (8070/3)	25	15	4	44	32	12
Adenoca intestinale (8144/3)	4	-	8	12	12	-
Ca adenoidocistico (8200/3)	2	7	-	9	3	6
Adenocarcinoma (8140/3)	3	-	5	8	6	2
Altri istotipi epiteliali	11	12	4	27	18	9
Totale	45	34	21	100	71	29

* Classificazione internazionale malattie - oncologia

* Classificazione internazionale malattie, IX revisione

Tabella 2 - Caratteristiche dei 25 casi di neoplasia naso-sinuale associati ad esposizioni lavorative della lista A
Table 2 - Features of 25 cases of naso-sinus neoplasm associated with occupational exposures on list A

Caso sesso	Anno diagnosi	Età	Seno sede neoplasia	Tipo istologico	Produzione prevalente	Mansione prevalente	Latenza (anni)	Periodo esposizione	L*	Fumo°
<i>Esposizione a polveri di legno</i>										
1 M	1985	65	etmoide	adenocarcinoma	mobili e serramenti	falegname	35	1950-'90	Ld	NF
2 M	1987	65	etmoide	adenocarcinoma	serramenti	falegname	34	1953-'87	Ld	NF
3 M	1990	63	etmoide	adenocarcinoma	mobili, serram. bare	falegname	35	1955-'65	Ld+LD	F
4 M	1990	81	mascellare	indeterminato	mobili e calci fucili	falegname	67	1923-'82	Ld+D	F
5 M	1991	60	etmoide	carcin. mucoide	mob. serr. ascensori	falegname	43	1949-'62	Ld+LD	NF
6 M	1991	70	etmoide	adenocarcinoma	serramenti	falegname	50	1941-'84	Ld	NF
7 M	1993	79	etmoide	ca epidermoide	segheria	segantino	62	1935-'50	Ld+LD	EF
8 M	1994	69	etmoide	adenoca intestinale	pavimenti legno	levigatore	41	1953-'88	Ld+LD	F
9 M	1997	58	etmoide	adenoca intestinale	zoccoli legno	levigatore	33	1964-'68	Ld	NF
10 M	1998	66	etmoide	adenoca intestinale	mobili serr.armature	falegname	49	1949-'60	Ld+LD	
11 M	1999	70	etmoide	ca non cheratinizz.	serramenti	falegname	50	1949-'91	Ld	NF
12 M	2000	64	etmoide	adenoca intestinale	mobili e serramenti	falegname	50	1955-'88	Ld+LD	NF
13 M	2000	79	mascellare	ca epidermoide	mobili e serramenti	falegname	65	1935-'90	Ld+LD	EF
14 M	2000	76	f. nasale	ca epidermoide	sedie	carteggiatore	51	1949-'62	LD	EF
15 M	2001	63	f. nasale	adenoca intestinale	mobili	mobiliere	49	'52-'60; 81-'96	Ld+LD	F
16 F	2001	59	f. nasale	ca epidermoide	calci fucili	levigatrice	40	1962-'69	LD	F
17 M	2002	63	etmoide	adenoca intestinale	listelli per pavimenti	falegname	49	1956-'63	Ld+LD	
<i>Produzione e riparazione calzature</i>										
1 M	1987	51	mascellare	adenoca papillare	riparazione	calzolaio	35	1952-'64		EF
2 M	1993	58	etmoide	adenocarcinoma	ripar. e produzione	calzolaio	43	1950-'93		NF
3 M	1994	56	etmoide	adenocarcinoma	ripar. e produzione	calzolaio	42	1952-'56		EF
4 M	1995	73	etmoide	adenocarcinoma	riparazione	calzolaio	49	1946-'85		EF
5 M	1998	61	etmoide	adenoca intestinale	ripar. e produzione	calzolaio	49	1949-'67		EF
6 M	2000	63	etmoide	adenoca intestinale	ripar. e produzione	calzolaio	49	1951-'01		F
7 F	2002	95	mascellare	ca epidermoide	produz. scarponi	tomaie	77	1925-'35		NF
<i>Esposizione a vapori di cromo e nickel</i>										
1 M	1991	68	f. nasale	ca epidermoide	trattamento metalli	bagni galv.	41	1950-'85		FF

* Ld=legno dolce; LD=legno duro

° NF=non fumatore; EF=ex fumatore; F=fumatore <10 sig/di; FF=fumatore >10 sig/di

Tabella 3 - Distribuzione dei periodi lavorativi associati a sostanze e settori lavorativi della lista B in 42 casi di neoplasia naso-sinusale*
 Table 3 - Distribution of work periods associated with substances and industries on list B in 42 cases of naso-sinus neoplasm

Sostanze e settori lavorativi	Uomini		Donne	
	esposizioni singole	esposizioni multiple	esposizioni singole	esposizioni multiple
Agricoltura	13	3	4	4
Estrattivo	1	1	-	-
Alimentare, cuochi	1	-	-	1
Edilizia	7	4	-	-
Tessile	2	-	2	3
Trasporti	1	2	-	-
Formaldeide	1	-	-	-
Totale	26	10	6	8

* 10 casi addetti a 2 settori lavorativi

Tabella 4 - Tassi grezzi di incidenza del tumore naso-sinusale epiteliale, provincia di Brescia, 1985-2002, calcolati sulla media degli addetti nei settori legno e cuoio per i periodi 1971-81

Table 4 - Raw incidence rates of epithelial naso-sinus tumours in the Province of Brescia, 1985-2002, calculated on the mean of workers in the wood and leather industries for the period 1971-1981

	N. casi	Persone-anno	Tasso incidenza (annuo, x 100.000)	Limiti di confidenza (al 95%)
Tutti i tumori epiteliali	24			
Settore legno	17	130500	13,0	7,59-20,86
Settore pelle e cuoio	7	107100	6,5	2,63-13,47
Adenocarcinomi	16			
Settore legno	10	130500	7,7	3,67-14,09
Settore pelle e cuoio	6	107100	5,6	2,06-12,19

DISCUSSIONE

Studi sull'incidenza delle NNS tra popolazioni ad elevata proporzione di esposti a rischio lavorativo accertato (15) o ipotizzato (30), sono rari in Italia e prevalgono in genere gli studi su rassegne di casistiche ospedaliere (34, 37, 42). Tra i primi, uno ha valutato l'incidenza dei tumori naso-sinusali, per il periodo 1976-'80, nella popolazione di 91 comuni delle province di Milano e Como (1.100.000 abitanti), con elevata concentrazione di mobilifici, stimandola pari a 0,8 per 100.000 tra i maschi e a 0,5 tra le femmine; in questo studio veniva segnalato un Rischio Relativo per i lavoratori del settore legno e mobili pari a 4,4 (15). L'incidenza delle NNS in provincia di Brescia (1.090.000 abitanti) è risultata compresa tra quelle stimate dai Registri Tumori; nel periodo 1981-'85 sono stimati tassi standardizzati (annui, per 100.000) pari a 0,6 per gli uomini e 0,3 per le donne, che raggiungono rispettivamente 1,0 e 0,4 nel periodo 1996-2000 (4).

Questi tassi di incidenza non sembrano sostanzialmente diversi da quelli stimati nei comuni della Brianza, su una popolazione della stessa entità, riferita al 1971, benché con una proporzione di addetti a settori con possibile esposizione a polveri di legno sensibilmente maggiore: 36.632 addetti al settore legno e mobili (ISTAT 3.07-3.08), pari a oltre il 10% degli addetti, rispetto a 6.700 addetti per la provincia di Brescia, pari al 2,7% sul totale dei lavoratori occupati nello stesso periodo. Ciò sembra indicare la difficoltà di effettuare possibili raffronti sui pochi dati di incidenza della patologia nella popolazione oggi disponibili. Relativamente ai soli tumori naso-sinusali di origine epiteliale, l'incidenza nella popolazione in provincia di Brescia risulta inferiore al totale dei casi di tumore naso-sinusale occorrenti, con numero di attesi all'anno mediamente pari a 6-7; tuttavia, la raccolta dei casi incidenti su un periodo prolungato ha consentito di analizzare un significativo numero di casi in una realtà lavorativa certamente non caratterizzata

dalla presenza dei settori del legno e mobili così come del settore cuoio e calzature. Le NNS epiteliali presentano una distribuzione analoga a quella osservata su ampie casistiche ospedaliere (39). I casi insorti in lavoratori del settore legno e mobili rappresentano il 17% del totale con netta prevalenza dell'adenocarcinoma del seno etmoidale, come evidenziato in una ampia revisione di casistiche (35). Benché sia confermato il settore del mobile, che nel nostro caso spesso produce contemporaneamente serramenti, e la mansione di falegname come i più coinvolti, in accordo con quanto segnalato da tempo (11, 20, 41), sono presenti anche altri settori lavorativi con esposizioni a polveri di legno diversificate, già segnalate nelle citate metanalisi (13) e tuttavia ancora oggi classificate dallo IARC come probabilmente e possibilmente cancerogene (20). Nonostante il fumo voluttuario sia riconosciuto come fattore di rischio per l'insorgenza delle NNS (32) e in particolare del carcinoma squamoso (17), associato a circa il 15% di tutti questi tumori, il 50% delle NNS negli esposti a polveri di legno a Brescia non riguarda fumatori. L'esposizione a polveri di legno ha interessato le essenze dure, spesso associate a quelle dolci; tuttavia, 5 casi sono relativi alla sola lavorazione di legni dolci, di cui 3 per la produzione solo di serramenti, a sostegno della potenzialità cancerogena anche di queste essenze (19).

Non è invece confermata dalla nostra casistica l'osservazione che l'esposizione a legni dolci risulta associata maggiormente a istotipi diversi dall'adenocarcinoma, e in particolare al carcinoma epidermoide e al carcinoma indifferenziato (19, 46). Riguardo alla durata dell'esposizione, 14 lavoratori su 16 hanno avuto periodi superiori a 10 anni e fino a 60 anni; un solo caso con esposizione a meno di 5 anni, durata che è stata comunque associata ad un incremento di rischio significativo (13). In nessun caso l'inizio dell'esposizione a polveri di legno è risultata inferiore a 20 anni dalla diagnosi, periodo per il quale non si sono osservati eccessi di rischio (13). La latenza media di 47 anni è sensibilmente superiore a quella di 38 anni riferita a una casistica di 393 NNS in esposti a polveri di legno (35). Oltre la metà dei casi sono stati esposti a partire dagli anni '50. Non sono purtroppo disponibili dati di

concentrazione ambientale a polveri di legno relativi ai lontani periodi in cui sono risultati esposti i 17 lavoratori, che possano in qualche modo supportare l'osservazione secondo la quale il rischio di insorgenza degli adenocarcinomi nei lavoratori del settore legno e mobili è maggiormente associato alle mansioni comportanti un'elevata polverosità (16, 35) e in particolare a concentrazioni superiori a 5 mg/mc, standard igienico assunto come TLV negli USA (5). Recenti campagne di misura avviate in Toscana ed in Emilia Romagna (2, 46) rispettivamente su 53 aziende artigiane in Toscana e 24 in Emilia Romagna sono state intraprese a seguito del D.lgs. 66/2000, in cui vengono introdotti valori limite per tre agenti cancerogeni tra cui le polveri di legno duro (12). Dai monitoraggi ambientali svolti in Emilia Romagna si è osservato che le tipologie lavorative "arredamenti" e "serramenti/infissi" presentano concentrazioni di polverosità ambientale superiori a quelle riscontrate in altre tipologie lavorative indagate (2). Le campagne di misura della polverosità ambientale svolte in Toscana hanno messo in evidenza livelli di esposizione più elevati in alcune attività lavorative quali "l'oggettistica" e la produzione "gambe, lavorazione massello" (46). Riguardo alla esposizione a polveri di cuoio e alla produzione di calzature sono stati descritti 7 casi incidenti su una popolazione di addetti nei relativi settori pari a 5.500 lavoratori (ISTAT 1971), 2,2% degli addetti totali. La sola stima disponibile dell'incidenza delle NNS nella popolazione di aree ad elevata concentrazione di industrie calzaturiere e del cuoio è riferita alla provincia di Varese con tassi (annui per 100.000) pari a 1,0 per gli uomini e 0,4 per le donne nel periodo 1993-'98 (48), sovrapponibili a quelli osservati nella provincia di Brescia dal 1996 al 2000 (4). E' tuttavia da segnalare che in una casistica ospedaliera di NNS diagnosticate a Varese (42), circa il 25% dei tumori naso-sinusali è insorto nei calzaturieri, contro il 7% osservato a Brescia. Anche nella più numerosa casistica ospedaliera delle NNS osservata a Firenze (37), area geografica in cui pure è rilevante il settore produttivo della pelle e del cuoio, il 14% dei tumori naso-sinusali descritti è insorto in questi lavoratori. Infine, rispetto alla lista A è emerso un solo caso di tumore naso-sinusale in esposto per 35 anni contem-

poraneamente a vapori di sali di cromo e di nickel nella cromatura e nichelatura di metalli in galvanica. Anche questo dato appare imprevisto se si considera che la provincia di Brescia si caratterizza per la significativa presenza di industrie del settore metallurgico e metalmeccanico dove è possibile la presenza di fumi e vapori contenenti sali di cromo e nickel, che assommano a circa 2.700 per un totale di 27.700 addetti (ATECO '91). D'altra parte, gli eccessi di rischio per gli esposti a fumi di metalli nei settori metallurgico e metalmeccanico sono apparsi controversi (9, 25) e non sono stati rilevati rischi in esposti a cromo e nickel nello studio multicentrico europeo (25).

Per quanto riguarda i tassi di incidenza sugli addetti stimati per la provincia di Brescia i tassi sono stati calcolati su di un periodo più lungo rispetto ai corrispondenti tassi stimati per la Brianza e quindi con maggiore stabilità della stima; inoltre, l'osservazione si riferisce ad un periodo storico diverso rispetto a quello indagato nella Brianza e va considerato l'aspetto di rilevazione attiva dei casi intrapresa nella provincia di Brescia. Questo può spiegare le differenze dei tassi stimati tra gli addetti nelle diverse popolazioni.

Per quanto concerne le sostanze ed occupazioni predefinite nella lista B si segnala un solo caso di esposizione a fumi di formaldeide in un allevatore di pollame esposto dal 1947 al 1993, durante le fumigazioni dei capannoni per la loro disinfezione. Benché in passato le evidenze epidemiologiche di eccessi di rischio negli esposti fossero incerte (18, 43, 45), una recente metanalisi di 12 studi caso-controllo (26) ha permesso di individuare un elevato rischio di insorgenza di carcinoma squamoso tra lavoratori probabilmente esposti a formaldeide. Questa esposizione, che risulta ancora diffusa nella realtà bresciana per l'ampio utilizzo di formaldeide, almeno nei settori sanitario e metallurgico, sembra contrastare con l'assenza di casi tra addetti in questi settori lavorativi. Riguardo alle occupazioni è apparso nettamente prevalente il settore agricolo in ambedue i sessi, seguito dalle costruzioni edili per gli uomini e dal tessile per le donne, in coerenza con le indicazioni scaturite dalle recenti meta-analisi di studi caso-controllo (25, 26). Per il settore tessile, dove sono stati osservati eccessi di rischio

non riferibili a particolari fibre (28), i casi osservati si riferiscono per larga parte alle filature di cotone, dove si esclude l'utilizzo di formaldeide ma è stata presente in passato una significativa esposizione ad aerosol di oli minerali lubrificanti. Non sembra infine trascurabile il numero di casi con periodi lavorativi trascorsi nei settori siderurgico, metallurgico e metalmeccanico, che caratterizzano il tessuto produttivo della provincia di Brescia. Un primo studio caso-controllo effettuato localmente nel 1992 su una casistica limitata aveva suggerito eccessi di rischio statisticamente non significativi (9) e la mancata conferma di questa evidenza (25, 31) potrebbe giustificare un approfondimento su un maggior numero di casi. In conclusione, per 67 dei 100 casi di tumore naso-sinusale epiteliale è stata individuata un'attività lavorativa principale con esposizione a rischi professionali certi (lista A, 25 casi) o probabili (lista B, 42 casi); nell'insieme di questi, l'84% degli uomini e il 17% delle donne ha avuto esposizione a sostanze o ha lavorato in occupazioni a rischio. Limitatamente all'adenocarcinoma, la proporzione di casi è pari al 33% per l'insieme delle sostanze ed occupazioni considerate e sale al 64% per quelle indicate nella sola lista A. Questo contributo conferma il significato di evento sentinella in medicina del lavoro attribuito a questo gruppo di tumori (44) e sembra giustificare il mantenimento di un programma di sorveglianza attiva suggerito in altre esperienze (3), teso a valutare l'incidenza delle NNS nelle decadi future in rapporto all'auspicato miglioramento delle condizioni igieniche degli ambienti di lavoro a rischio. Miglioramento che l'emanazione del D.lgs. 66/2000 dovrà comportare, malgrado l'introduzione di un elevato limite legale di concentrazione di polveri di legno duro, pari a 5 mg/mc.

BIBLIOGRAFIA

1. ACHESON ED, COWDELL RH, RANG EH: Nasal cancer in England and Wales: an occupational survey. *Br J Ind Med* 1981; 38: 218-224
2. ARCARI C, BOSTI A, CORCAGNANI L, e coll: Studio multicentrico sull'esposizione a polveri di legno duro; confronto fra campionatori per la determinazione della frazione respirabile. In Govoni C, Monterastrelli G, Spa-

- gnoli G, Verdel U (a cura di): *RisCh. La valutazione del rischio e dell'esposizione ad agenti chimici pericolosi*. Atti del Convegno Nazionale - Modena 17 ottobre 2003
3. BAKER EL: Sentinel Event Notification System for Occupational Risks (SENSOR): The concept. *Am J Public Health* 1989; 76: s18-s20
 4. BARBIERI PG, LOMBARDI S, CANDELA A, FESTA R: Il Registro Neoplasie Naso-sinusalì della provincia di Brescia. *Epidemiol Prev* 2003; 27: 215-220
 5. BLOT WJ, CHOW WH, McLAUGHLIN JK: Wood dust and nasal cancer risk. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 148-156
 6. BRINTON LA, BLOT WJ, FRAUMENI JFJ: Nasal cancer in the textile and clothing industries. *British J Ind Med* 1985; 42: 469-474
 7. CARNEVALE F, CHELLINI E: Polveri di legno: evoluzione delle conoscenze relative agli effetti sulla salute, in particolare a quelli cancerogeni, e alle misure di prevenzione nei luoghi di lavoro. *Rassegna MdL* 1994; 33: 126-142
 8. CASAL LAREO A, LUCE D, LECLERC A, et al: History of previous nasal diseases and sinonasal cancer: a case-control study. *Laryngoscope* 1992; 102: 439-442
 9. COMBA P, BARBIERI PG, BATTISTA G, et al: Cancer of the nose and paranasal sinuses in the metal industry; a case-control study. *British J Ind Med* 1992; 49: 193-196
 10. COMBA P, BATTISTA B, BELLI S, et al: A case-control study of cancer of the nose and paranasal sinuses and occupational exposure. *Am J Ind Med* 1992; 22: 511-520
 11. COMBA P, BELLI S: Epidemiologia eziologica dei tumori delle fosse nasali e dei seni paranasali. *Ann Ist Super Sanità* 1992; 28: 121-132
 12. COORDINAMENTO TECNICO PER LA SICUREZZA NEI LUOGHI DI LAVORO DELLE REGIONI E DELLE PROVINCE AUTONOME: Linee guida titolo VII D.Lgs N. 626/94 Protezione da agenti cancerogeni. Lavorazioni che espongono a polveri di legno duro". In Govoni C, Monterastrelli G, Spagnoli G (a cura di): *RisCh. La valutazione del rischio e dell'esposizione ad agenti chimici pericolosi*. Atti del Convegno Nazionale - Modena 17 ottobre 2003
 13. DE LA CRUZ MERA A, SANCHEZ LÓPEZ MJ, ROYO MERINO E, REQUENA L: Premalignant changes in nasal and sinus polyps: a retrospective 10 years study (1979-1988). *The Journal of Laryngology and Otology* 1990; 104: 210-212
 14. DEMERS PA, KOGEVINAS M, BOFFETTA P, et al: Wood dust and sino-nasal cancer: pooled reanalysis of twelve case-control studies. *Am J Ind Med* 1995; 28: 151-166
 15. GHEZZI I, PEASSO R, CORTONA G, e coll: Incidenza del tumore maligno delle cavità nasali in 91 comuni della Brianza. *Med Lav* 1983; 74: 88-96
 16. HAYES RB, GERIN M, RAATGEVER JW, DE BRUYN A: Wood-related occupations, wood dust exposure and sinonasal cancer. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 569-577
 17. HAYES RB, KARDAUN JWPF, DE BRUYN A: Tobacco use and sinonasal cancer: a case-control study. *Br J Cancer* 1987; 56: 843-846
 18. HAYES RB, RAATGEVER JW, DE BRUYN A, GERIN M: Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses, and formaldehyde exposure. *Int J Cancer* 1986; 37: 487-492
 19. HERNBERG S, WESTERHOLM P, SCHULTZ-LARSEN K: Nasal and sinonasal cancer. Connection with occupational exposure in Denmark, Finland and Sweden. *Scand J Work Environ & Health* 1983; 9: 315
 20. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: *Overall Evaluations of Carcinogenicity: An updating*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Supplement 7. Lyon: IARC, 1987a
 21. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: Leather industries: boot and shoe manufacture and repair. In *Overall evaluation of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42*. Monographs Supplement 7. Lyon: IARC 1987: 232-235
 22. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: *Some flame retardants and textile chemicals and exposure in the textile manufacturing industry*. Monographs Vol 48. Lyon: IARC 1990: 215-278
 23. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: *Chromium, Nickel and Welding*. Monographs Vol. 49. Lyon: IARC, 1990
 24. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: *Wood dust and formaldehyde*. Monographs Vol. 62. Lyon: IARC, 1995
 25. LECLERC A, LUCE D, DEMERS PA, et al: Sinonasal cancer and occupation. Results from the reanalysis of twelve case-control studies. *Am J Ind Med* 1997; 31: 153-165
 26. LUCE D, LECLERC A, BEGIN D, et al: Sinonasal cancer and occupational exposure: a pooled analysis of 12 case-control studies. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 147-157
 27. LUCE D, LECLERC A, MORCET JF, et al: Occupational risk factors for sinonasal cancer: a case-control study in France. *Am J Ind Med* 1992; 21: 163-175
 28. LUCE D, GERIN M, MORCET JF, LECLERC A: Sinonasal cancer and occupational exposure to textile dust. *Am J Ind Med* 1997; 32: 205-210
 29. LUND VJ: Malignancy of the nose and sinuses. *Epidemiological and aetiological considerations*. *Rhinology* 1991; 29: 57-68

30. MAGNANI C, CIAMBELLOTTI E, SALVI U, e coll: Incidenza dei tumori delle cavità nasali e dei seni paranasali nel comprensorio di Biella, 1970-1986. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1989; 9: 511-519
31. MAGNANI C, COMBA P, FERRARI F, et al: A case-control study of carcinomas of the nose and paranasal sinuses in the woolen textile manufacturing industry. *Arch Environ-Health* 1993; 48: 94-97
32. 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
33. MERLER E, BALDASSERONI A, LARIA R, et al: On the causal association between exposure to leather dust and nasal cancer: further evidence from a case-control study. *Br J Ind Med* 1986; 43: 91-95
34. MERLER E, CARNEVALE F, D'ANDREA F, e coll: Neoplasia delle fosse nasali e dei seni paranasali ed esposizione professionale a polvere di legno: casistica rilevata nei reparti O.R.L. degli ospedali della provincia di Verona. *Med Lav* 1981; 72: 87-95
35. MOHTASHAMIPUR E, NORPOTH K, LUHMANN F: Cancer epidemiology of woodworking. *J Cancer Res Clin Oncol* 1989; 115: 503-515
36. NG TP: A case-referent study of cancer of the nasal cavity and sinuses in Hong Kong. *Int J Epidemiol* 1986; 15: 171-175
37. NINU MB, OLM I, CILENTO G, e coll: Le neoplasie epiteliali maligne naso-sinusali. Studio clinico-epidemiologico su 155 casi. In *Atti del Seminario Aggiornamenti in tema di neoplasie professionali*. Siena, 19-20 novembre 1991: 317-321
38. OLSEN JH, ASNAES S: Formaldehyde and the risk of squamous cell carcinoma of the sinonasal cavities. *Br J Ind Med* 1986; 43: 769-774
39. PASSALI D, BATTISTA G, DE CAPUA B, FIGLIOLI S: Epidemiologia del carcinoma delle cavità nasali e dei seni paranasali. In *Atti del LXXXII Congresso Nazionale Società Italiana di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-facciale*. Viterbo, 23-27 maggio 1995: 57-80
40. PIPPAARD EC, ACHESON ED: The mortality of boot and shoe makers, with special reference to cancer. *Scand J Work Environ Health* 1985; 11: 249-255
41. SHIMIZU H, HOZAWA J, SAITO H, et al: Chronic sinusitis and woodworking as risk factors for cancer of the maxillary sinus in the northeast Japan. *Laryngoscope* 1989; 99: 58-61
42. ROSELLI R, ROMEO R, FIGLIOLI S, ORSI D: Considerazioni su una casistica di tumori maligni epiteliali delle fosse nasali e dei seni paranasali osservata presso la divisione di Otorinolaringoiatria di Varese (1980-1990): risultati preliminari nell'ambito dello studio policentrico nazionale. In *Atti del Seminario Aggiornamenti in tema di neoplasie professionali*. Siena 19-20 novembre 1991, 295-300
43. ROUSH GC, WALRATH J, STAYNER LT, et al: Nasopharyngeal cancer, sinonasal cancer, and occupations related to the formaldehyde: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 1221-1224
44. RUTSTEIN DD, MULLAN RJ, FRAZIER TD, et al: Sentinel health events (occupational): a basis for physician recognition and public health surveillance. *Am J Public Health* 1983; 73: 1054-1062
45. VAUGHAN TL, STRADER C, DAVIS S, DALING JR: Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: I. Occupational exposures. *Int J Cancer* 1986; 38: 677-683
46. VINCENTINI M, BERTI S, SCIARRA G, e coll: L'esposizione a polveri di legno duro in 53 aziende della regione toscana: analisi dei dati alla luce della norma EN6890/1997. In Govoni C, Monterastrelli G, Spagnoli G, Verdel U (a cura di): *RisCh. La valutazione del rischio e dell'esposizione ad agenti chimici pericolosi*. Atti del Convegno Nazionale - Modena 17 ottobre 2003
47. VOSS R, STENERSEN T, OPPEDAL BR, BOYSEN M: Sinonasal cancer and exposure to softwood. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1985; 99: 172-178
48. ZANETTI R, CROSIGNANI P, ROSSO S (eds): *Il cancro in Italia. I dati di incidenza dei Registri Tumori, 1988-1992*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1997; II: 46-47
49. ZANETTI R, GAFÀ L, PANNELLI F, CONTI E, ROSSO S (eds): *Il cancro in Italia. I dati di incidenza dei Registri Tumori, 1993-1998*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2001; III: 102-103

RINGRAZIAMENTI: Si ringraziano gli operatori del Servizio PSAL per la collaborazione prestata nella raccolta delle informazioni anamnestiche