

P.G. Barbieri, D. Tomenzoli¹, L. Morassi², R. Festa, C. Fernicola

Papillomi invertiti naso-sinusal ed eziologia occupazionale

Servizio Prevenzione e Sicurezza Ambienti di Lavoro, ASL Brescia

¹ Clinica ORL, Spedali Civili di Brescia

² II Servizio Anatomia Patologica, Spedali Civili di Brescia

RIASSUNTO. Il papilloma invertito naso-sinuale è un tumore benigno raro che clinicamente presenta tuttavia aspetti di aggressività, per le sue frequenti recidive, e la significativa probabilità di degenerazione maligna. Per queste ragioni sono state studiate numerose casistiche valutando l'efficacia delle diverse strategie terapeutiche, ma sono assai scarsi gli studi promossi per esplorare l'eziologia del tumore, che rimane ancora incerta. Accanto all'ipotesi che fattori virali, infiammazioni croniche e fumo voluttuario possano giocare un importante ruolo in questo senso, recentemente è stato suggerito che anche fattori di rischio occupazionale, ben noti nell'insorgenza delle neoplasie maligne naso-sinusal epiteliali (NNS), possano essere considerati nell'insorgenza del papilloma invertito. È stata esaminata una serie di 70 pazienti affetti da papilloma invertito diagnosticato dal 1991 al 2003; la ricostruzione diretta delle storie lavorative ha consentito di evidenziare che fattori di rischio quali polveri di legno e cuoio, sali di cromo e nickel e formaldeide, sono associati al 5% dei casi analizzati, proporzione nettamente inferiore a quanto evidenziato in numerose casistiche di NNS epiteliali. Su questa base, e contrariamente a quanto dedotto da altri studi, si ritiene improbabile che il papilloma invertito possa essere causalmente associato all'esposizione a questi fattori di rischio occupazionale, benché gli stessi e in generale gli inquinanti aeriformi in ambiente lavorativo rappresentino una sorgente di irritazione cronica della mucosa naso-sinuale. Di conseguenza, non sembra pertanto opportuna la sorveglianza epidemiologica del papilloma invertito come neoplasia "sentinella", analogamente a quanto proposto in Italia per le NNS. Tra i possibili fattori di rischio extra-professionale si è evidenziato che il 75% dei pazienti maschi erano fumatori e che pregressi polipi e sinusiti croniche erano documentate in circa il 40% dei pazienti. Tra i 70 papillomi invertiti analizzati si sono osservati 5 casi con degenerazione maligna.

Parole chiave: papillomi invertiti naso-sinusal, fattori di rischio occupazionale.

ABSTRACT. The sino-nasal inverted papilloma is a rare benign tumour with certain aggressive features because of frequent relapses and the high probability of malignant degeneration. For these reasons, several studies have been made to evaluate the efficacy of the different courses of treatment, but only a few studies have been carried out to establish the etiology of this tumour, which is still uncertain. Although it is believed that viral infection, chronic inflammation and cigarette smoking can play an important etiological role, it has recently been suggested that occupational risk factors, such as those involved in malignant epithelial sino-nasal cancer (SNC), can also be involved in causing sino-nasal inverted papilloma. A group of 70 patients was examined who have been diagnosed with inverted papilloma

from 1991 to 2003; the occupational history, collected via the standardized questionnaire, showed that risk factors like wood and leather dusts, chromium and nickel vapours or fumes and formaldehyde were associated with only 5% of all cases. This proportion is much lower than that established for SNC in several epidemiological studies. Although occupational environmental pollution can be a source of chronic sino-nasal mucosa irritation, on the basis of our results we believe that a causal relationship between exposure to occupational risk factors and inverted papilloma is not likely, differently from the suggestions made in other studies. Consequently, an epidemiological surveillance of inverted papilloma as a "sentinel" tumour, as has been proposed in Italy for SNC, is not considered necessary. Among the possible non-occupational risk factors we observed that 75% of the male patients were smokers and 40% of all patients suffered from chronic sinusitis and sino-nasal polyps. Lastly, among the 70 cases of inverted papilloma, we observed 5 with malignant degeneration.

Key words: inverted sinonasal papilloma, occupational risk factors.

Introduzione

Il papilloma invertito (PI) naso-sinuale è una rara neoplasia benigna che rappresenta lo 0,5-4% di tutti i tumori naso-sinusal. La sua incidenza, stimata nella popolazione generale danese, è pari a 0,6-1,5 casi per 100.000/anno (1-3) con un rapporto maschi/femmine pari a circa 4:1 ed età di insorgenza prevalente nella quinta e sesta decade. Il PI presenta un comportamento biologico aggressivo, testimoniato dalla frequenza delle recidive, che oscilla tra il 2% e il 29% (4) e dalla associazione con neoplasie maligne naso-sinusal che nelle casistiche più numerose varia tra l'8 e il 12% (5-9). Per questa ragione, negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi clinici per mettere a confronto l'efficacia delle differenti strategie terapeutiche proposte, che si intendono radicali, e per individuare possibili protocolli per una diagnosi il più possibile precoce. L'eziologia del PI è tutt'oggi controversa e purtroppo sono poche le ricerche epidemiologiche condotte per esplorare i possibili fattori di rischio suscettibili di interventi preventivi; in anni recenti

si è tuttavia consolidata l'ipotesi di un'infezione virale da HPV 8, 11, 16 e 18 come possibile causa dell'insorgenza del tumore (9, 10-12). Accanto a questa ipotesi, è stata sospettata anche un'eziologia professionale (13, 14) che potrebbe riconoscere gli stessi fattori di rischio da tempo documentati per le neoplasie maligne naso-sinusal di origine epiteliale, con particolare riguardo alle polveri di legno (15) e alle polveri di cuoio (16). Poiché studi descrittivi e di epidemiologia analitica su questo argomento risultano assai scarsi, nell'ambito dell'attività promossa dal Registro Neoplasie Naso-sinusal (NNS) della Provincia di Brescia (17) è stato condotto uno studio con l'obiettivo di valutare la frequenza di alcuni fattori di rischio occupazionale nell'attività lavorativa di 70 pazienti affetti da PI rispetto a quanto osservato in casistiche di neoplasie naso-sinusal epiteliali.

Soggetti e Metodi

La casistica descritta è costituita da 70 pazienti, osservati e trattati per PI nella Clinica ORL degli Spedali Civili di Brescia dal gennaio 1991 al dicembre 2003. Dopo l'intervento, i pazienti sono stati contattati con lettera e successivamente intervistati per la raccolta di informazioni cliniche e della storia professionale. A tutti è stato somministrato, da assistenti sanitari addestrati o da medici del lavoro, il questionario anamnestico standardizzato già utilizzato dal Registro NNS, che prevede la raccolta delle seguenti informazioni cliniche: pregressa diagnosi di polipi naso-sinusal, riniti e sinusiti croniche, esecuzione di studi radiologici o di radioterapia sul distretto nasosinusale, terapie prolungate con estrogeni, uso prolungato di spray nasali ed abitudine al fumo voluttuario. L'anamnesi occupazionale è stata raccolta con questionario generale integrato 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 alcool isopropilico, esposizione a composti del cromo e del nickel, esposizione a formaldeide. 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 N° 62 (15).

Lista B. Occupazioni per le quali studi epidemiologici diversi, e loro meta-analisi, hanno evidenziato eccessi di rischio di varia intensità: 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. La prevalenza dei PI associati ai fattori di rischio sopra indicati è stata paragonata a quella osservata in 100 casi di neoplasia naso-sinusale epiteliale descritti nel Registro Neoplasie naso-sinusal della provincia di Brescia.

Risultati

Le caratteristiche anagrafiche dei 70 pazienti e i principali aspetti clinici dei PI sottoposti a terapia chirurgica sono descritti in tabella I. Circa un terzo dei soggetti non era residente in provincia di Brescia; il rapporto maschi/femmine è pari 2.8:1. Il 51% dei casi è stato trattato negli ultimi 4 anni. Nelle decadi di età comprese tra 55 e 74 anni si concentra il 63% dei soggetti. Tra i 70 PI è risultata nettamente prevalente la localizzazione mascellare con il 41% dei casi. I PI primitivi o isolati rappresentano il 68% della casistica; molto bassa la frazione con neoplasie sincrone e non irrilevante la percentuale di PI con degenerazione maligna. La tabella II illustra la distribuzione dei casi, distinti per sesso, per esposizioni e fattori di rischio professionali inclusi nelle liste A e B. Riguardo ai rischi cancerogeni certi del primo gruppo (lista A) si è osservato: a) un lavoratore esposto a polveri di legno duro nel taglio di tavole ed assi; b) una lavoratrice esposta a polveri di cuoio nella rasatura e smerigliatura di pelli; c) un lavoratore esposto a vapori di cromo e nickel in galvanica; d) un lavoratore esposto a formaldeide in laboratorio chimico. Per il secondo gruppo (lista B), sono emersi alcuni periodi lavorativi trascorsi prevalentemente nei settori dell'edilizia e agricoltura. L'abitudine al fumo di tabacco è stata osservata nel 60% dei casi con netta prevalenza per gli uomini; complessivamente significativa la frazione di pazienti con condizioni cliniche associate ai PI come i polipi naso-sinusal e le infiammazioni croniche (tabella III). In nessun caso è emersa un'esposizione a radiazioni ionizzanti a scopo dia-

Tabella I. Caratteristiche anagrafiche e cliniche di 70 casi di papilloma invertito naso-sinusale osservati a Brescia dal 1991 al 2003

Variabile		N.	%
età	≤ 54	17	24,2
	55-64	23	32,8
	65-74	21	30
	≥ 75	9	12,8
	totale	70	100
sesso	maschi	52	74,2
	femmine	18	25,7
	totale	70	100
residenza	Brescia	48	68,5
	Non Brescia	22	31,4
	totale	70	100
incidenza	1991-1999	34	48,5
	2000-2004	36	51,5
	totale	70	100
sede anatomica	cavità nasali	24	34,3
	s. mascellare	29	41,4
	s. etmoidale	17	24,2
	s. frontale	-	-
	totale	70	100
aspetti clinici	primitivi	48	68,5
	persistenti	22	31,5
	sincroni a n. maligne	2	2,8
	trasformazione maligna	5	7,1

Tabella II. Sostanze e settori lavorativi rilevati nelle anamnesi professionali di 70 papillomi invertiti naso-sinusalì trattati in provincia di Brescia dal 1991 al 2003

Sostanze e Settori lavorativi	uomini		donne		totale	
	N.	%	N.	%	N.	%
<i>Lista A</i>						
Polveri di legno	1	1,9	-	-	1	1,4
Polveri di cuoio	-	-	1	5,5	1	1,4
Cromo e nickel	1	1,9	-	-	1	1,4
Formaldeide	1	1,9	-	-	1	1,4
<i>Lista B*</i>						
Agricoltura	5	9,6	1	5,5	6	8,5
Estrattivo	-	-	-	-	-	-
Alimentare, cuochi	-	-	-	-	-	-
Edilizia	6	11,5	-	-	6	8,5
Tessile	1	1,9	2	11	3	4,3
Trasporti	4	7,7	-	-	4	5,7
<i>Soggetti intervistati</i>	<i>52</i>		<i>18</i>		<i>70</i>	

* 3 casi addetti a 2 settori lavorativi

Tabella III. Abitudini di vita e condizioni cliniche associate all'insorgenza di 70 papillomi invertiti naso-sinusalì osservati dal 1991 al 2003 in Provincia di Brescia

Fattori di rischio non professionali°	uomini		donne		totale	
	N.	%	N.	%	N.	%
Polipi	12	23	3	16,6	15	21,4
Riniti e sinusiti croniche	9	17,3	4	22,2	13	18,5
Terapie locali (spray)	5	9,6	3	16,6	8	11,4
Fumo voluttuario	38	73	4	22	42	60
<i>Soggetti intervistati</i>	<i>52</i>		<i>18</i>		<i>70</i>	

° 4 casi con fattori di rischio associati

gnostico o terapeutico. Un raffronto tra le frequenze grezze di esposizione a sostanze ed occupazioni nei casi di PI e di neoplasie maligne naso-sinusalì epiteliali è illustrato dalla tabella IV; per l'insieme dei rischi occupazionali inseriti nella *lista A* la prevalenza tra le due patologie è in rapporto 1:5, mentre per le sole polveri di legno oltre 1:10.

Discussione

Il papilloma invertito naso-sinusal è una neoplasia benigna rara; recentemente sono stati pubblicati numerosi studi clinici che analizzano esclusivamente aspetti diagnostici e terapeutici del PI senza valutare possibili fattori di rischio inducenti lo sviluppo del tumore, fatta eccezione per i virus (1, 3, 18, 19). Il rilevante numero di pazienti giunti alla nostra osservazione con persistenza della malattia è da porre in primo luogo in relazione al fatto che quasi sempre la diagnosi viene posta sull'esame istologico definitivo senza che vi sia un sospetto preoperatorio (clinico, endoscopico e radiologico) di PI. Pertanto la tecnica

Tabella IV. Comparazione tra sostanze e settori lavorativi rilevati nelle anamnesi professionali di 70 papillomi invertiti naso-sinusalì trattati in provincia di Brescia dal 1991 al 2003 e 100 neoplasie maligne naso-sinusalì epiteliali osservate dal 1978 al 2002

Sostanze e Settori lavorativi	papillomi invertiti*		neoplasie maligne NS°	
	N.	%	N.	%
<i>Lista A</i>				
Polveri di legno	1	1,4	17	17
Polveri di cuoio	1	1,4	7	7
Cromo e nickel	1	1,4	1	1
Formaldeide	1	1,4	1	1
<i>Lista B*</i>				
Agricoltura	6	8,5	24	24
Estrattivo	-	-	-	-
Alimentare, cuochi	-	-	2	2
Edilizia	6	8,5	11	11
Tessile	3	4,3	7	7
Trasporti	4	5,7	3	3
<i>Soggetti intervistati</i>	<i>70</i>		<i>100</i>	

* 3 casi addetti a 2 settori lavorativi

° 10 casi addetti a 2 settori lavorativi

chirurgica di exeresi dei presunti "polipi nasali" è del tutto insufficiente a garantire una radicalità oncologica in presenza di un PI. Analogamente a quanto osservato in altra casistica (7), anche nel presente studio la percentuale di casi con neoplasie maligne sincrone è molto bassa; al contrario, è presente una contenuta frazione di casi con accertata degenerazione maligna. Stime d'incidenza del PI nella popolazione italiana non risultano disponibili. Basandosi sulle stime dell'incidenza nella popolazione danese si può assumere che i PI naso-sinusalì insorgano in Italia con una frequenza sovrapponibile a quella delle neoplasie naso-sinusalì (20), senza sensibili incrementi nel recente periodo, collocandosi tra 0,2-1,4 casi/anno per 100.000 abitanti negli uomini e in 0,1-1,1 casi anno per le donne. In questo senso, la casistica qui presentata è numericamente consistente e si è incrementata in anni recenti grazie alla specializzazione raggiunta dal reparto ORL degli Spedali Civili di Brescia nel trattamento della patologia. Su un gruppo significativo di casi, la valutazione delle anamnesi professionali dei pazienti può risultare utile ad esplorare, in via preliminare, la frequenza dell'esposizione ad attività lavorative a rischio rispetto a quella ben documentata per le neoplasie maligne naso-sinusalì di origine epiteliale. Da molti anni è infatti noto il ruolo eziologico svolto dalle polveri di legno e cuoio nella loro insorgenza (21-23), come confermato anche in recenti meta-analisi di studi multicentrici (24-27). Al contrario, per il PI una sola rassegna di casi è stata pubblicata in Italia nell'ambito del Progetto PRIOR della Regione Piemonte (14); vi si riferisce che su 6 casi di PI in maschi, 5 di essi erano stati esposti a fattori di rischio professionale, senza dettaglio sulla tipologia dei medesimi. In precedenza, uno studio caso-controllo effettuato in Germania su 47 pazienti ha evidenziato consistenti differenze nei periodi di esposizione cumulativa tra casi e controlli per diversi inquinanti aeriformi e in parti-

colare per polveri di legno e tessili, solventi, asbesto, cemento e catrame (28). Questo è risultato a nostra conoscenza, il solo studio analitico condotto sull'argomento negli ultimi 15 anni, purtroppo limitato dall'impossibilità di condurre l'analisi statistica dei dati per la bassa numerosità dei casi osservati per le singole esposizioni. Nella nostra analisi relativa a 70 casi, la raccolta standardizzata delle anamnesi lavorative e la loro valutazione da parte di medici del lavoro ha evidenziato solo 4 casi di lavoratori esposti ai fattori di rischio professionale accertati, polveri di legno e cuoio, cromo e nickel, formaldeide. Comparativamente, si è osservato che su 100 casi di neoplasie maligne naso-sinusali, osservate tra la popolazione residente in una provincia altamente industrializzata e caratterizzata in passato da forte sviluppo agricolo, 26 erano stati esposti a questo gruppo di sostanze ed occupazioni (29). Riguardo ai rischi professionali con minor grado di evidenza epidemiologica (*lista B*) si osserva che per l'agricoltura e l'edilizia, settori caratterizzati da importante esposizione a sostanze irritanti delle vie aeree, si associa un significativo numero di casi di PI. Oltre a queste possibili esposizioni a rischi professionali, emersi da meta-analisi di studi caso-controllo, 14 casi di PI su 70 hanno svolto mansioni in settori lavorativi dove sono stati verosimilmente esposti a polveri, fumi, vapori e gas broncoirritanti per una durata minima di almeno 5 anni. Tra questi, solo in 2 casi è risultata un'esposizione a sostanze irritanti inalabili nel settore della siderurgia, contrariamente a quanto osservato da altri Autori (13). Tra i fattori di rischio non professionali nell'insorgenza del PI è segnalato il fumo voluttuario (1), che è contemporaneamente ritenuto tale anche per le neoplasie maligne NS epiteliali (21, 30, 31). Nella nostra casistica, questo dato appare confermato con particolare riguardo agli uomini, fumatori per il 75% dei casi. Inoltre, nell'insieme del gruppo esaminato, pregressi polipi e sinusiti croniche sono stati accertati in circa il 40% dei casi, confermando il possibile ruolo causale di queste patologie già segnalato (8, 21, 22, 23), in minor misura riguardo al prolungato uso di terapie nasali locali (32). In conclusione, malgrado eccessi di rischio legati ad attività lavorativa possano essere adeguatamente valutati con studi di tipo caso-controllo su un ampio numero di casi, l'analisi delle storie lavorative di questa serie di 70 pazienti consente di ritenere molto improbabile un importante nesso causale tra insorgenza del PI ed esposizione ai rischi lavorativi già accertati per le neoplasie maligne naso-sinusali epiteliali, polveri di legno e cuoio in particolare. È d'altra parte molto verosimile che le sostanze aerodisperse in ambiente lavorativo possano rappresentare uno stimolo irritativo ripetuto per la mucosa naso-sinusale, in grado di innescare e mantenere un processo infiammatorio cronico rilevante nella patogenesi della patologia, come recentemente ipotizzato da alcuni Autori (33-34). Nondimeno, sulla base dei dati presentati, non sembrano sussistere elementi tali da considerare il PI come neoplasia "sentinella" (35) da sottoporre a sorveglianza epidemiologica, analogamente a quanto realizzato per le neoplasie naso-sinusali epiteliali ad elevata frazione eziologica occupazionale sulle quali è in programma l'istituzione di un Registro Nazionale coordinato dall'ISPESL.

Bibliografia

- 1) Buchwald C, Franzmann MB, Tos M. Sinonasal papillomas: a report of 82 cases in Copenhagen County including a longitudinal epidemiological and clinical study. *Laryngoscope* 1995; 105(1): 72-79.
- 2) Nielsen LH, Buchwald C, Nielsen PL, Tos M. Inverted papilloma of the nose and nasal sinuses. Incidence, term course, therapeutic results. *Ugeskr Laeger* 1990; 152(7): 479-482.
- 3) Outzen KE, Grontvold A, Jorgensen K et al. Inverted papilloma: incidence and late results of surgical treatment. *Rhinology* 1996; 34: 114-8.
- 4) Myers EN, Schramm VL, Burns EL. Management of inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses. *Laryngoscope* 1981; 91: 2071-2084.
- 5) Hyams VJ. Papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathological study of 315 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1971; 80: 192-206.
- 6) Kapadia SB, Barnes L, Pelzman K, Mirani N, Effner DK, Bedetti C. Carcinoma ex oncocytic schneiderian (cylindrical cell) papilloma. *Am J Otolaryngol* 1993; 14: 332-338.
- 7) Jardine AH, Davies GR, Birchall MA. Recurrence and malignant degeneration of 89 cases of inverted papilloma diagnosed in a non tertiary referral population between 1975 and 1995: clinical predictors and p53 studies. *Clin Otolaryngol* 2000; 25(5): 363-369.
- 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) Pelausa EO, Fortier MAG. Schneiderian papilloma of the nose and paranasal sinuses: the University of Ottawa experience. *J Otolaryngol* 1992; 21: 9-15.
- 10) Arndt O, Nottelmann K, Brock J, Neumann OG. Inverted papilloma and its association with human papillomavirus (HPV). A study with polymerase chain reaction (PCR). *HNO* 1994; 42(11): 670-676.
- 11) Frenkiel S, Mongiardo FD, Tewfik TL, Mendelsohn M. Viral implication in the formation of multicentric inverted papilloma. *J Otolaryngol* 1994; 23(6): 419-422.
- 12) Furuta Y, Shinohara T, Sano K, et al. Molecular pathologic study of human papillomavirus infection in inverted papilloma and squamous cell carcinoma of nasal cavities and paranasal sinuses. *Laryngoscope* 1991; 101: 79-85.
- 13) Majumdar B, Beck S. Inverted papilloma of the nose. Some aspects of aetiology. *J Laryngol Otol* 1984; 98(5): 467-470.
- 14) Mirabelli D, Bena A, D'Errico A et al. Sorveglianza epidemiologica sulla patologia professionale: un programma della Regione Piemonte (PRIOR). *Epid Prev* 1988; 22: 212-220.
- 15) International Agency for Research on Cancer. Wood dust and formaldehyde. IARC Monographs Vol. 62. Lyon 1995.
- 16) 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. IARC Monographs Suppl. 7. Lyon 1987, pp 232-235.
- 17) Barbieri PG, Lombardi S, Candela A, Festa R. Il Registro Neoplasie Naso-sinusali della provincia di Brescia. *Epidemiol Prev* 2003; 27 (4): 215-220.
- 18) Tomenzoli D, Castelnuovo P, Pagella F et al. Different endoscopic surgical strategies in the management of inverted papilloma of the sinonasal tract: experience with 47 patients. *Laryngoscope* 2004; 114(2): 193-200.
- 19) Lawson W, Ho BT, Shaari CM, Biller HF. Inverted papilloma: a report of 112 cases. *Laryngoscope* 1995; 105(3): 282-288.
- 20) 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. Vol. III: 102-103.
- 21) Roush GC. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Cancer Epidemiology and Prevention*. Second edition. D Schottenfeld, JF Fraumeni. Oxford Univ Press 1996; 28: 587-602.
- 22) 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.
- 23) Lund VJ. Malignancy of the nose and sinuses. Epidemiological and aetiological considerations. *Rhinology* 1991; 29: 57-68.

- 24) Blot WJ, Chow Wh, McLaughlin JK. Wood dust and nasal cancer risk. *J Occup Environ Med* 1997; 39, 2: 148-156.
- 25) 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 (2): 147-157.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) Deitmer YT, Wiener C. Is there an occupational etiology of inverted papilloma of the nose and sinuses? *Acta Otolaryngol* 1996; 116(5): 762-765.
- 29) Barbieri PG, Lombardi S, Candela A, Miligi L, Festa R. Incidenza dei tumori naso-sinusal epiteliali ed attività lavorative in 100 casi diagnosticati in provincia di Brescia. *Med Lav* 2005; 96,1: 42-51.
- 30) Elwood JM. Wood exposure and smoking: association with cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses in British Columbia. *Can Med Assoc J* 1981; 124: 1573-1577.
- 31) Hayes RB, Kardaun JWPF, de Bruyn A. Tobacco use and sinonasal cancer: a case-control study. *Br J Cancer* 1987; 56: 843-846.
- 32) Strader CH, Vaughan TL, Stergachis A. Use of nasal preparations and the incidence of sinonasal cancer. *J Epidemiol Commun Health* 1988; 42: 243-248.
- 33) Orlandi RR, Rubin A, Terrel JE, Anzai Y, Bugdaj M, Lanza DC. Sinus inflammation associated with contralateral inverted papilloma. *Am J Rhinol* 2002; 16 (2): 91-95.
- 34) Roh HJ, Procop GW, Batra PS, Citardi MJ, Lanca DC. Inflammation and the pathogenesis of inverted papilloma. *Am J Rhinol* 2004; 18(2): 65-74.
- 35) 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.

Richiesta estratti: *Pietro Gino Barbieri, U.O. Medicina del lavoro, Servizio PSAL ASL Brescia, v. Cantore 20 - 25128 Brescia, Italy - Tel +39 030 3838677 - Fax +39 030 3838540 - E-Mail: pietro.barbieri@asl.brescia.it*