

Primo rapporto sui Tumori Naso-Sinusali nella Regione del Veneto.

Anni 2015-2020

A cura della UOC Servizio Epidemiologico Regionale e Registri,
Azienda Zero, Regione del Veneto

Settembre 2022

Premessa

Ogni anno si verificano nel nostro Paese circa 370.000 nuovi casi di tumore; tra di essi si stima una frazione di neoplasie la cui genesi sia da ricondurre a una esposizione di natura professionale tra circa 4.000 e circa 20.000 casi ogni anno. La sottostima di tale fenomeno può essere contrastata solo con la raccolta dei casi e delle informazioni espositive ad essi correlate, l'indagine, la registrazione e il monitoraggio degli stessi nel tempo, con il fine di favorire l'emersione e il riconoscimento delle patologie neoplastiche di origine professionale.

A tale scopo, nell'art. 244 del Decreto Legislativo n° 81/2008 viene definita la costituzione di un registro nazionale dei casi di neoplasia di sospetta origine professionale presso l'ISPESL (oggi INAIL, Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale - Dimeila). Il Registro nazionale dei tumori naso-sinusali (ReNaTuNS), in attuazione di quanto previsto dalla norma sopra citata, costituisce uno degli elementi chiave per la gestione a livello nazionale di un sistema informativo sui tumori professionali. Tale sistema informativo ha come compito "la raccolta, registrazione, elaborazione ed analisi di dati provenienti sia dai sistemi di registrazione delle esposizioni occupazionali e delle patologie già attivi sul territorio nazionale, sia di dati di carattere occupazionale rilevati, nell'ambito delle rispettive attività istituzionali, dall'Istituto nazionale della previdenza sociale (INPS), dall'Istituto nazionale di statistica, dall'Istituto nazionale contro gli infortuni sul lavoro, e da altre amministrazioni pubbliche". Il ReNaTuNS raccoglie informazioni cliniche relative alla diagnosi (sede, morfologia, procedure diagnostiche effettuate), ed informazioni su esposizioni professionali ed eventualmente extra-professionali agli agenti cancerogeni causali. Secondo i dati del primo rapporto ReNaTuNS, pubblicato nel 2016, su 900 soggetti per cui era stato possibile ricostruire la storia lavorativa, nel 67% era stata identificata un'esposizione professionale.

Il Piano Regionale della Prevenzione della Regione Veneto 2020-2025, in linea con le indicazioni nazionali, ha sottolineato l'importanza della ricerca attiva delle neoplasie professionali che "... deve essere necessariamente sostenuta dal pieno funzionamento e dalla condivisione in rete dei sistemi istituzionali e delle banche dati già previste dal D.Lgs. 81/2008 e successivi accordi e provvedimenti applicativi, aumentandone l'utilizzo in ogni ambito territoriale".

Con particolare riguardo ai tumori naso-sinusali, la regione Veneto ha previsto l'istituzione entro il 2022 dello specifico registro di tali neoplasie, con gli scopi e finalità previsti dal D.Lgs. 81/08 e in analogia con il Centro Operativo Regionale (COR) del Registro Nazionale

Mesoteliomi (ReNaM), già attivo dal 2001, che ha sede presso l'UOC Servizio Epidemiologico Regionale e Registri di Azienda Zero.

L'istituzione del Registro regionale dei Tumori Naso-sinusali permetterà alla regione Veneto di contribuire attivamente alla raccolta e analisi di tali tumori a livello nazionale, in una rete nazionale che allo stato attuale vede già attivi i COR delle regioni Piemonte, Lombardia, Provincia autonoma di Trento, Provincia autonoma di Bolzano, Emilia Romagna, Toscana, Marche e Lazio.

Questo rapporto presenta le attività svolte fino ad ora riguardanti la raccolta dei casi di tumore naso-sinusale occorsi in soggetti residenti in Veneto dal 2015 al 2020. Fondamentali sono stati la collaborazione e la sinergia con il Registro Tumori del Veneto e con i Servizi di Prevenzione Igiene Salute e Sicurezza (SPISAL) delle Aziende ULSS del Veneto.

Epidemiologia dei Tumori Naso-Sinusali

I tumori naso-sinusali (TuNS) sono tumori epiteliali del naso e dei seni paranasali, molto rari nella popolazione generale. Tale patologia costituisce meno dell'1% di tutte le neoplasie nell'uomo e mostra un'incidenza inferiore ad 1:100.000 abitanti all'anno [1,2].

I fattori di rischio più importanti associati ai TuNS sono l'esposizione occupazionale, il fumo, una anamnesi positiva per rinosinusite cronica, poliposi nasale e utilizzo di spray nasali [3]. La letteratura internazionale indica come fattori occupazionali coinvolti nel causare l'insorgenza di TuNS l'esposizione a polvere di legno, a polvere di cuoio, le lavorazioni metalmeccaniche del nickel, il radio-266. Più limitata, invece, è l'evidenza riguardante l'esposizione a cromo VI, a formaldeide e a polveri tessili [4,5].

L'insorgenza di adenocarcinoma - in particolare di uno specifico istotipo - l'adenocarcinoma di tipo intestinale (Intestinal Type Adenocarcinoma, ITAC) - è fortemente associata all'esposizione ed inalazione di polveri di legno e polveri di cuoio [6,7,8]. Pur se con rischi relativi inferiori, un'associazione significativa è stata confermata anche tra esposizioni professionali ed insorgenza di carcinomi squamosi [8].

Riguardo il carcinoma squamocellulare, i risultati derivanti dagli studi sono meno evidenti rispetto all'adenocarcinoma: per le donne che siano state esposte ad agenti cancerogeni occupazionali il rischio di sviluppare un carcinoma squamocellulare sembrerebbe risentire maggiormente della durata piuttosto che dell'intensità dell'esposizione, anche se gli studi considerati sono basati su numeri piuttosto contenuti [9]. Per quanto riguarda i lavoratori

maschi, la relazione con l'esposizione a polveri di legno è stata dimostrata soprattutto in lavoratori impiegati nei mobilifici e in lavoratori esposti anche a formaldeide [8].

La diagnosi di TuNS avviene spesso in una fase avanzata della neoplasia; tale ritardo diagnostico è da imputare a una sintomatologia spesso aspecifica, che in primo luogo viene ricondotta a una rinosinusite cronica. Molto spesso i segni e i sintomi di sospetto insorgono quando la neoplasia ha invaso le strutture limitrofe (come ad esempio cavità nasali, l'orbita, il palato duro, lo spazio masticatorio, i tessuti molli premaxillari, la cute o la fossa cranica anteriore) [10], ma a questo punto la neoplasia è già in stadio avanzato [11].

In Veneto sono al momento disponibili dati sull'esposizione a cancerogeni limitati a casistiche cliniche di soggetti affetti da TuNS [12].

Il presente rapporto costituisce la base per l'avvio di una registrazione sistematica su base di popolazione dei TuNS e delle circostanze di esposizione ad essi associate.

Attività del COR

Le attività da svolgere in qualità di Centro Operativo Regionale del ReNaTuNS, in collaborazione con i Servizi SPISAL sono:

- a) Raccolta di tutte le segnalazioni di tumori primitivi naso-sinusali di natura epiteliale: sono pertanto escluse tutte le altre forme morfologiche (es. melanomi, neuroblastomi, etc), come anche le neoplasie di qualunque morfologia che originano da strutture anatomiche vicine (es. rinofaringe, cute, cavità orale). Di tutte le neoplasie primitive epiteliali che originano dalle cavità e dai seni paranasali sono raccolte le informazioni cliniche (sempre esame istologico se disponibile, eventuali accertamenti radiologici, etc);
- b) Per tutte le neoplasie indicate al punto a, raccolta delle informazioni relative all'esposizione lavorativa/extra-lavorativa mediante un questionario nazionale standardizzato;
- c) Il COR si avvale dei Servizi SPISAL per la raccolta delle informazioni sopraindicate e provvede quindi alla classificazione del livello di esposizione e alla registrazione mediante apposito software INAIL per l'implementazione del Registro Nazionale. Il COR garantisce inoltre la trasmissione dei casi pervenuti, non residenti in Veneto, al COR della regione di residenza.
- d) E' inoltre preziosa e fondamentale la collaborazione con i reparti di Otorinolaringoiatria, in particolare quello dell'Azienda-Ospedale Università di Padova, per la valutazione delle diagnosi cliniche.

Per una raccolta esaustiva di tutti i tumori naso-sinusali, è opportuno che gli SPISAL definiscano modalità operative per ricevere le segnalazioni dai reparti del proprio territorio di competenza più frequentemente coinvolti (ORL, Chirurgia Maxillo-facciale, Oncologia), oltre ad approfondire le segnalazioni di possibile malattia professionale di altra provenienza (es. medici di medicina generale, medici competenti, medici dei patronati).

Il COR supporta gli SPISAL per garantire la completezza della rilevazione e segnala loro eventuali ulteriori casi estratti dall'archivio dei casi consolidati del Registro Tumori Veneto, e dalle singole fonti informative che lo alimentano (in primo luogo l'archivio regionale dei referti di anatomia patologica).

Identificazione dei TuNS in Veneto, 2015-2020

Il Rapporto si riferisce ai nuovi casi di tumore naso-sinusale raccolti presso il Servizio Epidemiologico Regionale e Registri, diagnosticati dal 01.01.2015 al 31.12.2020. I casi sono stati raccolti utilizzando le seguenti fonti:

- Flusso dei referti tumorali provenienti dalle Unità Operative di Anatomia Patologica della Regione del Veneto;
- Registro Tumori del Veneto (RTV);
- Segnalazioni dei Servizi Prevenzione Igiene Sicurezza negli Ambienti di Lavoro (SPISAL) del Veneto;
- Segnalazioni da altre regioni;
- Registro Regionale delle cause di morte;
- Flusso delle Schede di dimissione ospedaliera (SDO);

Le casistiche così pervenute sono state oggetto di revisione per escludere le recidive, le neoplasie non primitive ed i casi di neoplasie non epiteliali.

Per tutti i casi considerati è stato recuperato l'esame istologico ed eventuale ulteriore documentazione clinica. Per il 46% dei casi si è già provveduto a recuperare l'esposizione, mediante questionario standardizzato nazionale.

TuNS in Veneto, 2015-2020: risultati preliminari

In Tabella 1 è presentata la distribuzione dei casi per ULSS di residenza.

Tabella 1. Casi di Tumore Naso-Sinusale nella Regione Veneto, per ULSS. Anni 2015-2020.

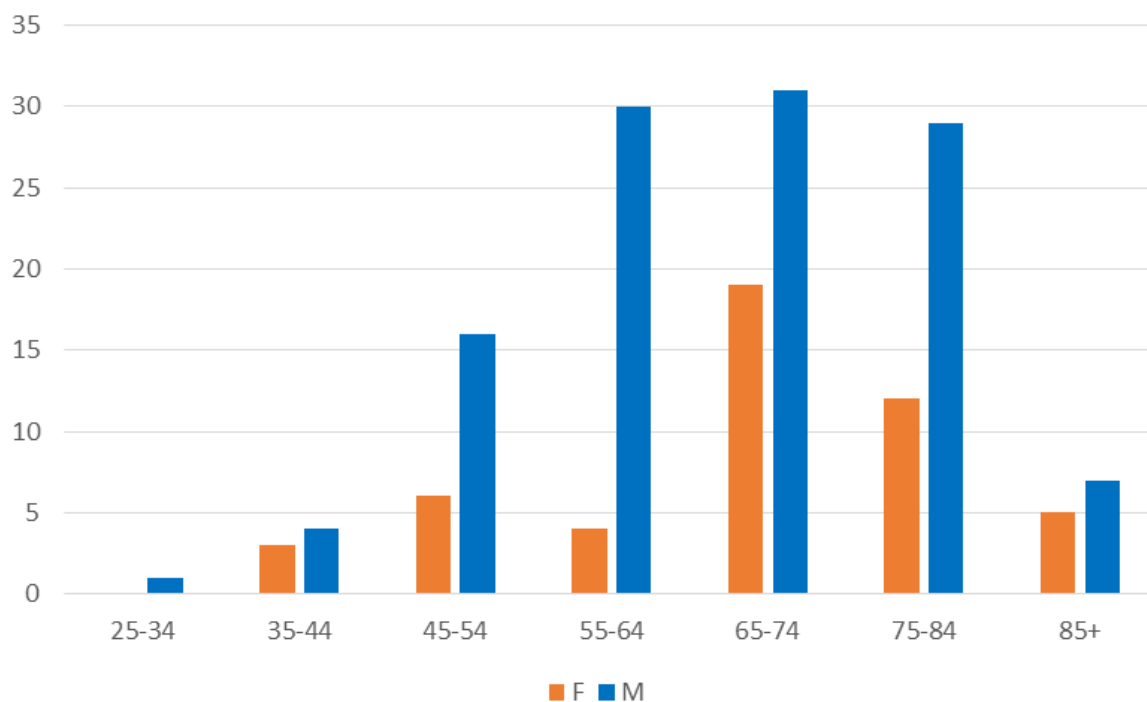
ULSS	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Totale	%
ULSS 1 Dolomiti	2		1				3	2%
ULSS 2 Marca Trevigiana	6	7	7	2	6	8	36	22%
ULSS 3 Serenissima	5	5	3	2		11	26	16%
ULSS 4 Veneto Orientale			3	2	1	1	7	4%
ULSS 5 Polesana	1	4		1	1		7	4%
ULSS 6 Euganea	10	7	6	6	2	3	34	20%
ULSS 7 Pedemontana	3	2	1	5	1	2	14	8%
ULSS 8 Berica	1		2	2	3		8	5%
ULSS 9 Scaligera	9	9		8	3	3	32	19%
Veneto	37	34	23	28	17	28	167	100%

La Tabella 2 presenta invece la distribuzione dei medesimi casi per genere e fascia di età. Come si può osservare, oltre il 70% dei casi ha interessato soggetti di sesso maschile, forse anche in virtù delle maggiori esposizioni professionali pregresse. La fascia di età più colpita, coerentemente con quanto riportato in letteratura, risulta quella di 65-74 anni (Figura 1).

Tabella 2. Casi di Tumore Naso-Sinusale nella Regione Veneto per genere e fascia di età. Anni 2015-2020.

Fascia di età	F	%	M	%	Totale	%
0-24	0	0%	0	0%	0	0%
25-34	0	0%	1	1%	1	1%
35-44	3	6%	4	3%	7	4%
45-54	6	12%	16	14%	22	13%
55-64	4	8%	30	25%	34	20%
65-74	19	39%	31	26%	50	30%
75-84	12	24%	29	25%	41	25%
85+	5	10%	7	6%	12	7%
Totale	49	100%	118	100%	167	100%

Figura 1. Casi di Tumore Naso-Sinusale nella Regione Veneto per genere e fascia di età. Anni 2015-2020.



La distribuzione per morfologia e per genere è presentata in Tabella 3: il 45% dei casi sono adenocarcinomi, prevalentemente istotipi intestinali (ITAC). Oltre il 75% degli adenocarcinomi ha interessato soggetti di sesso maschile.

Tabella 3. Casi di Tumore Naso-Sinusale nella Regione Veneto per morfologia e genere. Anni 2015-2020.

Morfologia	F	%	M	%	Totale	%
Carcinoma adenoidocistico	5	10%	5	4%	10	6%
Carcinoma neuroendocrino (SNEC)		0%	3	3%	3	2%
Carcinoma indifferenziato (SNUC)		0%	3	3%	3	2%
Adenocarcinomi	19	39%	56	47%	75	45%
di cui ITAC	10	20%	42	36%	52	31%
di cui non-ITAC	4	8%	4	3%	8	5%
di cui non specificato	5	10%	10	8%	15	9%
Carcinoma a cellule squamose	25	51%	51	43%	76	46%
Totale	49	100%	118	100%	167	100%

La principale sede di sviluppo dei tumori naso-sinusali è risultata la cavità nasale (60%), seguita dal seno mascellare (18%) e dal seno etmoidale (12%), senza differenze significative nei due sessi (Tabella 4).

Tabella 4. Casi di Tumore Naso-Sinusale nella Regione Veneto per sede e genere. Anni 2015-2020.

Sede	F	%	M	%	Totale	%
Cavità nasale	30	61%	71	60%	101	60%
Seno mascellare	12	24%	18	15%	30	18%
Seno etmoidale	3	6%	17	14%	20	12%
Seno frontale		0%	1	1%	1	1%
Seno sfenoidale	1	2%	2	2%	3	2%
Sedi multiple	3	6%	8	7%	11	7%
Non specificato		0%	1	1%	1	1%
Totale	49	100%	118	100%	167	100%

Dei casi approfonditi mediante l'ausilio del questionario nazionale standardizzato (46% del totale), circa il 65% sono adenocarcinomi (Tabella 5).

Tabella 5. Casi di Tumore Naso-Sinusale nella Regione Veneto approfonditi, per morfologia. Anni 2015-2020.

Morfologia	Approfondito	%	Non approfondito	%	Totale	%
Carcinoma adenoidocistico	3	30%	7	70%	10	6%
Carcinoma neuroendocrino (SNEC)	1	33%	2	67%	3	2%
Carcinoma indifferenziato (SNUC)	1	33%	2	67%	3	2%
Adenocarcinomi	50	67%	25	33%	75	45%
di cui ITAC	34	65%	18	35%	52	31%
di cui non-ITAC	3	38%	5	63%	8	5%
di cui non specificato	13	87%	2	13%	15	9%
Carcinoma a cellule squamose	21	28%	55	72%	76	46%
Totale	76	46%	91	54%	167	100%

I casi approfonditi per anno sono presentati in Tabella 6. Gli ultimi anni presentano percentuali di casi approfonditi minori rispetto ai precedenti. Riguardo i casi approfonditi, nel 72% è stato possibile identificare un'esposizione a cancerogeni professionali, soprattutto nel sesso maschile (Tabella 7). Tale risultato potrebbe essere influenzato dal fatto che i casi approfonditi sono stati soprattutto adenocarcinomi, nei quali l'associazione con l'esposizione professionale è più forte. L'agente cancerogeno prevalente sono risultate le polveri di legno, individuate quale agente causale nel 50% degli adenocarcinomi (62% se consideriamo i soli adenocarcinomi intestinali, Tabella 8), seguite dalle polveri di cuoio e dalle esposizioni multiple che, tuttavia, comprendono anche esposizioni a polveri di legno e cuoio.

Tabella 6. Casi di Tumore Naso-Sinusale nella Regione Veneto approfonditi, per anno. Anni 2015-2020.

Anno di diagnosi	Approfonditi	%	Non approfonditi	%	Totale	%
2015	22	59%	15	41%	37	100%
2016	22	65%	12	35%	34	100%
2017	11	48%	12	52%	23	100%
2018	9	32%	19	68%	28	100%
2019	4	24%	13	76%	17	100%
2020	8	29%	20	71%	28	100%
Totale	76	46%	91	54%	167	100%

Tabella 7. Casi di Tumore Naso-Sinusale approfonditi, per livello di esposizione e genere. Regione Veneto, anni 2015-2020.

Livello di esposizione	F	%	M	%	Totale	%
Certa	8	40%	40	71%	48	63%
Probabile	1	5%	0	0%	1	1%
Possibile	1	5%	5	9%	6	8%
Improbabile	4	20%	5	9%	9	12%
Ignota	6	30%	6	11%	12	16%
Totale	20	100%	56	100%	76	100%

Tabella 8. Casi di Tumore Naso-Sinusale approfonditi, per morfologia ed agente cancerogeno. Regione Veneto, anni 2015-2020.

Morfologia	Legno	%	Cuoio	%	Nickel Cromo	%	Esposizioni multiple	%	Improbabile	%	Ignoto	%	Totale	%
Carcinoma adenoidocistico	1	33%	1	33%		0%		0%		0%	1	33%	3	100%
Carcinoma neuroendocrino (SNEC)		0%		0%		0%		0%		0%	1	100%	1	100%
Carcinoma indifferenziato (SNUC)	1	100%		0%		0%		0%		0%		0%	1	100%
Adenocarcinomi	25	50%	7	14%	1	2%	10	20%	2	4%	5	10%	50	100%
di cui ITAC	21	62%	2	6%	1	3%	7	21%	1	3%	2	6%	34	100%
di cui non-ITAC		0%	1	33%		0%		0%	1	33%	1	33%	3	100%
di cui non specificato	4	31%	4	31%		0%	3	23%		0%	2	15%	13	100%
Carcinoma a cellule squamose	5	24%	2	10%	1	5%	1	5%	7	33%	5	24%	21	100%
Totale	32	42%	10	13%	2	3%	11	14%	9	12%	12	16%	76	100%

Bibliografia

1. D'Errico A, Pasian S, Baratti A, Zanelli R, Alfonzo S, Gilardi L, Beatrice F, Bena A, Costa G. Case-control study on occupational risk factors for sino-nasal cancer. *Occup Environ Med* 2009;66:448–455.
2. Meccariello G, Deganello A, Choussy O, Gallo O, Vitali D, De Raucourt D, Georgalas C. Endoscopic nasal versus open approach for the management of sinonasal adenocarcinoma: A pooled-analysis of 1826 patients. *Wiley Periodicals, Head Neck* 2016; 38, E2267–E2274.
3. Mensi C, Consonni D, Sieno C, De Matteis S, Riboldi L and Bertazzi PA. Sinonasal Cancer and Occupational Exposure in a Population-Based Registry. *Int J Otolaryngol.* 2013.
4. Chromium, Nickel and Welding, vol. 49 of IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1990.
5. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2012
6. Fu H, Demers PA, Costantini AS, et al. Cancer mortality among shoe manufacturing workers: an analysis of two cohorts. *Occupational and Environmental Medicine* 1996;53:394-398.
7. D'Errico, A.; Zajacova, J.; Cacciatore, A.; Alfonzo, S.; Beatrice, F.; Ricceri, F.; Valente, G. Exposure to occupational hazards and risk of sinonasal epithelial cancer: Results from an extended Italian case-control study. *Occup. Environ. Med.* 2020;28, 106738
8. Binazzi, A., Ferrante, P. & Marinaccio, A. Occupational exposure and sinonasal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2015;15, 49
9. 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;28:151–66
10. Rosen A, Vokes EE, Scher N, Haraf D, Weichselbaum RR, Panje WR: Locoregionally Advanced Paranasal Sinus Carcinoma: Favorable survival with multimodality therapy. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1993;119: 743-746
11. Paulino AC, Marks JE, Bricker P et al. Results of treatment of patients with maxillary sinus carcinoma. *Cancer* 1998;83:457–465
12. Emanuelli E, Alexandre E, Cazzador D, Comiati V, Volo T, Zanon A, Scapellato ML, Carrieri M, Martini A, Mastrangelo G. A case-case study on sinonasal cancer prevention: effect from dust reduction in woodworking and risk of mastic/solvents in shoemaking. *J Occup Med Toxicol.* 2016 Jul 21;11:35.